

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**"TAMIZAJE DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA EN RECIÉN NACIDOS DEL  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS"**

**Informe de Tesis**

Presentado por

Karla María Armas Quiñónez

Para optar al título de  
Químico Biólogo

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
**Biblioteca Central**

Guatemala, Agosto de 2008

DL  
D6  
T(2723)

## JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lilian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Lilitana Vides de Urizar	Vocal II
Licda Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Anibal Rodrigo Sevillanos Cambronero	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO

A Dios por darme la vida y acompañarme siempre en todo momento y ser mi fortaleza.

A mis padres por el amor incondicional, la confianza y el apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida.

## AGRADECIMIENTOS

A mis hermanos por su cariño y la ayuda que me han brindado en todo momento, los quiero mucho.

A mis abuelitos Mima, Papito Abuelo y Abuelita por sus enseñanzas.

A mis amigos Pili, Gaby, Carlitos, Vero, Lourdes, Ligia, Carmen, Claudia, Inga, Marta, Meches, Rubén, Luis Osorio por los momentos inolvidables; y muy especialmente a Luis Espinoza por el amor y apoyo que ha brindado.

A la Licenciada Karla Lange por orientarme en este trabajo y haber depositado su confianza en mí.

A la Licenciada Vivian Matta y la Licenciada Alba Marina Valdés por su colaboración.

A la Universidad San Carlos de Guatemala, principalmente a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, a la que agradezco mi formación profesional.

## INDICE

	Página
<b>I. RESUMEN</b>	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	3
<b>III. ANTECEDENTES</b>	
<b>A. Generalidades</b>	5
<b>B. Anatomía y Estructura Histológica de la Corteza Suprarrenal</b>	5
<b>C. Bioquímica y Función Adrenocortical</b>	6
1. Hormonas adrenales esteroideas	6
a. Aldosterona	7
b. Cortisol	7
c. Progestógenos, andrógenos y estrógenos	8
2. Regulación de la secreción de los esteroides adrenales	8
a. Aldosterona	8
b. Cortisol	9
c. Andrógenos	10
3. Esteroides anormales en la Hiperplasia Adrenal Congénita	10
<b>D. Fisiopatología de la Hiperplasia Adrenal Congénita</b>	11
1. Genitales ambiguos	11
2. Forma perdedora de sal	12
3. Forma clásica	13
4. Forma no clásica, tardía o leve	14
<b>E. Diagnóstico</b>	14
<b>F. Tamizaje Neonatal</b>	15
1. Procedimientos	16
2. Incidencia	16
<b>G. Tratamiento</b>	16
1. Tratamiento médico	16
2. Tratamiento prenatal	17
3. Tratamiento quirúrgico	18
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b>	19
<b>V. OBJETIVOS</b>	20
<b>VI. HIPÓTESIS</b>	21
<b>VII. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	22
<b>VIII. RESULTADOS</b>	27
<b>IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	30
<b>X. CONCLUSIONES</b>	33
<b>XI. RECOMENDACIONES</b>	34
<b>XII. REFERENCIAS</b>	35
<b>XIII. ANEXOS</b>	38

## I. RESUMEN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) comprende un conjunto de trastornos hereditarios de la esteroidogénesis, causados por la deficiencia de alguna de las enzimas necesarias para la conversión del colesterol en cortisol. La más común es la deficiencia de 21-hidroxilasa, causando desde trastornos en el desarrollo normal físico y psicosexual de aquellos pacientes que la padecen hasta la muerte a temprana edad.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17 $\alpha$ -OHP) en recién nacidos para determinar la prevalencia de la HAC, y demostrar la importancia de evaluar HAC en los programas de tamizaje neonatal. Las muestras fueron obtenidas mediante punción venosa del dorso de la mano de recién nacidos del Hospital General San Juan de Dios, obteniéndose varias gotas de sangre impregnadas en papel filtro especial (Schlicher & Schuell 903). El método utilizado para la medición de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, fue por radioinmunoanálisis (RIA) de fase sólida.

Con las 800 muestras incluidas en el estudio, la prevalencia obtenida fue de 3.75 por cada 1,000 recién nacidos vivos en el Hospital General San Juan de Dios, con una frecuencia de 1 por cada 266 recién nacidos vivos.

Para la confirmación de los casos con concentraciones elevadas de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, se evaluó cortisol y ACTH sérico estableciéndose 2 casos de HAC forma clásica. El otro caso se confirmó con la clínica y los valores de sodio y potasio sérico, siendo este una HAC perdedora de sal.

Estos resultados reflejan la importancia de incluir el tamizaje de HAC en el Programa de Tamizaje Neonatal, por reportarse una frecuencia elevada de casos, en comparación con la frecuencia de otras patologías diagnosticadas por tamiz neonatal como hipotiroidismo congénito, y así evitar la muerte prematura y alteraciones psicosexuales. Así mismo la cobertura de los Programas de Tamizaje Neonatal a nivel nacional es muy baja, lo que no contribuye al diagnóstico oportuno por lo que las manifestaciones de la enfermedad son detectadas hasta que ya son evidentes e irreversibles, pudiendo conducir a la muerte.

Los puntos de corte fueron calculados en base al peso de los recién nacidos, siendo estos para peso mayor de 3,000g una concentración de  $17\alpha$ -OHP  $\leq 28.86\text{ng/ml}$ , peso de 2,500g a 3,000g una concentración de  $17\alpha$ -OHP de  $\leq 25.50\text{ng/ml}$  y peso de 1,500g a 2,500g una concentración de  $17\alpha$ -OHP  $\leq 37.53\text{ng/ml}$ . Se recomienda realizar un estudio para el cálculo del punto de corte de  $17\alpha$ -OHP para recién nacidos con peso menor de 1,500g.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

## II. INTRODUCCIÓN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un grupo de desórdenes hereditarios, transmitidos por un gen autosómico recesivo que codifica una de las enzimas esenciales para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal (1-6).

El resultado de la deficiencia de estas enzimas, es la disminución en la producción de cortisol, el cual incrementa la secreción de hormona corticotrópica (ACTH) por un mecanismo de retroalimentación negativa. El exceso de ACTH estimula la corteza adrenal causando hiperplasia y superproducción de precursores esteroides para cortisol por defectos enzimáticos y superproducción de otros esteroides adrenales que son sintetizados independientemente de la actividad enzimática deficiente (5).

La fisiopatología de la HAC se inicia desde la vida fetal temprana, y da como resultado hiperplasia adrenocortical. Más del 90 por ciento de los casos de HAC son causados por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (1-3,6-8).

La HAC se manifiesta en tres formas: pérdida salina, forma clásica o virilización simple y forma no clásica. La forma clásica conlleva una producción excesiva de andrógenos adrenales desde etapas tempranas de la vida fetal, resultando en la virilización de los genitales en las mujeres. La síntesis de aldosterona es defectuosa en la forma salina, pero aparentemente normal en la forma clásica. Si no son tratadas adecuadamente la forma salina puede producir una crisis adrenal en las primeras semanas de vida, que puede concluir con la muerte temprana. La forma no clásica es un desorden que puede ser asintomático o puede resultar en un desarrollo prematuro de vello púbico y aceleración de crecimiento en infantes (6,9).

El diagnóstico de HAC se realiza por medio de la medición de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, la cual se encuentra elevada en el suero o hay incremento en el metabolito urinario. Estos datos van aunados a los signos clínicos, aunque en algunos casos pueden estar ausentes (9).

En este estudio se evaluaron los niveles de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona en sangre completa de 800 recién nacidos del Hospital General San Juan de Dios. El método que se empleó fue



radioinmunoanálisis (RIA), utilizando anticuerpos anti-17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona que reaccionan con la 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona presente en las muestras de sangre y luego se utilizó 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona marcada con I<sup>125</sup>. La lectura de la radiación es inversamente proporcional a la concentración del analito. De los casos sospechosos de HAC (con concentración elevada de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona) se confirmó con ACTH, cortisol. Con los datos obtenidos se calculó la tasa de prevalencia.

Los beneficios del tamizaje del recién nacido para HAC son la prevención de una crisis adrenal severa, con sus secuelas, la incorrecta asignación sexual en niñas recién nacidas con virilización severa y los signos progresivos del exceso de andrógenos (9).

La HAC debida al déficit de 21-hidroxilasa es la más frecuente de las enfermedades metabólicas hereditarias. En Guatemala aún no se encuentran datos específicos que revelen la prevalencia de HAC, así como valores de referencia propios en recién nacidos. A nivel mundial, se conocen datos acerca de la incidencia de esta enfermedad, que es muy variable de una etnia a otra, siendo considerable en las poblaciones con una elevada tasa de consanguinidad como los esquimales Yupik o en la isla de La Reunión, Francia y presentándose la forma no clásica en el 1 por ciento de la población general.

### III. ANTECEDENTES

#### A. General

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es una familia de desórdenes hereditarios de la esteroidogénesis adrenal, transmitida por un gen autosómico recesivo que codifica una de las enzimas esenciales para la síntesis de cortisol. Es el desorden adrenal más común en niños y niñas. El resultado de la deficiencia de estas enzimas, es la disminución en la producción de cortisol, el cual incrementa la secreción de hormona corticotrópica (ACTH) por un mecanismo de retroalimentación negativo. El exceso de ACTH estimula la corteza adrenal causando hiperplasia y superproducción de precursores esteroideos para cortisol por defectos enzimáticos y superproducción de otros esteroides adrenales que son sintetizados independientemente de la actividad enzimática deficiente. Es una enfermedad que debe sospecharse e investigarse en todo niño que nazca con ambigüedad sexual (3,10-12).

Además de la deficiencia de cortisol, la deficiencia de enzimas esteroidogénicas activas en la corteza adrenal causa disminución o superproducción de andrógenos adrenales y mineralocorticoides dependiendo de la enzima que afecten. El déficit enzimático puede ser por: 21-hidroxilasa, 11- $\beta$ -hidroxilasa y 3- $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3- $\beta$ -OHD), siendo la forma más común de HAC, la causada por el déficit de 21-hidroxilasa. La alteración en la síntesis de hormonas sexuales, causa virilización, pérdida de sal o no, y/o desórdenes hipertensivos (4,13).

Estudios han identificado las formas clínicas leves a severas de HAC reflejadas por el grado de deficiencia enzimática en cortisol, aldosterona o ambas y la secuela de exceso o deficiencia de la producción de andrógenos. La forma severa se presenta en la vida prenatal y la leve o no clásica se manifiesta después del nacimiento (3).

#### B. Anatomía y Estructura Histológica de la Corteza Suprarrenal

Si bien ambas glándulas son similares en cuanto a sus dimensiones, su configuración macroscópica es diferente debido a sus distintas relaciones anatómicas. El 90 por ciento del peso de la glándula suprarrenal corresponde a la corteza y en el adulto su peso oscila entre 5 y 6g. La glándula está muy vascularizada. La sangre venosa drena a través de una vena central a la vena renal en el lado izquierdo y a la cava inferior en el derecho (4).

Histológica y citológicamente se distinguen básicamente tres zonas en la corteza suprarrenal: la glomerular constituida por células pequeñas, la zona fascicular formada por células que son claras debido a su riqueza en lípidos y la zona reticular cuyas células son eosinófilas y presentan gránulos de lipofuscina (células "oscuras" o "compactas"). La corteza suprarrenal aparece en la sexta semana del desarrollo embrionario. En esta fase puede distinguirse: una zona fetal que comprende tres cuartas partes del espesor cortical y en la cual la síntesis de deshidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) predomina sobre la de cortisol, y una zona definitiva, situada por fuera de la primera. Esta última llegará a ser la corteza suprarrenal del adulto al producirse al final de la gestación y durante el primer año de vida, una involución de la zona fetal. En el 10% de los prematuros y recién nacidos se pueden encontrar glándulas suprarrenales accesorias constituidas únicamente por células corticales. La mayoría de ellas desaparecen antes de alcanzar la edad adulta, por involución postnatal de la zona fetal y falta de desarrollo de la zona definitiva. En algunos casos no involucionan totalmente y pueden dar lugar al desarrollo de tumores suprarrenales hiperfuncionantes o sufrir hipertrofias que consiguen compensar una enfermedad de Addison de etiología tuberculosa (4).

### **C. Bioquímica y Función Adrenocortical**

#### **1. Hormonas Adrenales Esteroideas**

La corteza adrenal secreta tres clases principales de hormonas esteroideas: mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroideos sexuales. La biosíntesis de estas hormonas es iniciada por la utilización de colesterol libre disponible en el plasma o almacenado en los depósitos de colesterol lábil. El colesterol que se utiliza para síntesis procede, en su mayor parte, del contenido en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son captadas por un receptor de membrana que las internaliza. En menor proporción el colesterol es sintetizado por la propia célula a partir de acetato. La internalización de colesterol libre a las células adrenales es promovida por la ACTH. La conversión del colesterol a pregnenolona un precursor esteroideo, requiere un número de reacciones bioquímicas. La pregnenolona es luego convertida en mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroideos sexuales por un complejo de eventos bioquímicos activados por acciones enzimáticas (Anexo 1) (4,9).

a. *Aldosterona*

Es el mineralocorticoide principal. La aldosterona actúa sobre el riñón (órgano diana más importante), el intestino y las glándulas salivales y sudoríparas, donde ejercen dos acciones vitales: regulan el volumen extracelular a través de la reabsorción tubular de sodio y mantienen la normopotasemia mediante la excreción de potasio por los túbulos colectores corticales. Además, la aldosterona y otros mineralocorticoides provocan la secreción de hidrogeniones en los túbulos colectores medulares. La aldosterona es por lo tanto esencial para la preservación de la vida manteniendo la homeostasia de electrolitos y agua. La deficiencia de aldosterona provoca hiponatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica y deshidratación (4, 5,14).

Aunque la ACTH también participa en la biosíntesis de aldosterona, la deficiencia de la ACTH no resulta en una deficiencia de aldosterona (5).

b. *Cortisol*

Principal glucocorticoide sintetizado y liberado de la zona fascicular. Las funciones fisiológicas del cortisol son varias sin embargo, la que mejor se ha descrito es la gluconeogénesis y la glicogénesis (5, 14,15).

El cortisol constituye una hormona de contrarregulación con actividad antiinsulínica, de forma que disminuye la fijación de insulina al receptor y dificulta la captación tisular de glucosa (excepto en hígado, corazón, cerebro y eritrocito). En el hígado el cortisol induce la síntesis de glucosa al estimular la gluconeogénesis e incrementa el depósito de glucógeno en el hígado. Por lo tanto, el cortisol es esencial para mantener la homeostasis de la glucosa. Además de inhibir la captación de aminoácidos y la síntesis proteica, estimula su movilización por catabolismo muscular, óseo, etc. El cortisol moviliza también los ácidos grasos, facilitando la activación de la lipasa celular por parte de las catecolaminas y péptidos hipofisarios. Por sí mismo el cortisol inhibe la lipólisis y bloquea la lipogénesis. Aunque el cortisol ejerce una pequeña influencia en la acción mineralocorticoide, el mantenimiento de la presión sanguínea normal requiere del cortisol para potenciar la norepinefrina (4,16,17).

El cortisol también desempeña un papel vital en las situaciones de estrés, al bloquear la producción y la liberación de múltiples hormonas y neurotransmisores, como catecolaminas, prostaglandinas, cininas, etc., las cuales en ausencia de este control podrían conducir a un estado de shock (16,17).

La biosíntesis y secreción del cortisol es controlada por la ACTH de la hipófisis, que además es regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica. El mecanismo CRH-ACTH-cortisol, se ve influenciado por el estrés y un mecanismo de retroalimentación entre CRH-ACTH y el cortisol (bajas concentraciones de cortisol estimulan la liberación de CRH-ACTH, altas concentraciones de cortisol inhiben la liberación de CRH-ACTH), y por los ritmos espontáneos diurnos (se incrementa por la mañana, y disminuye por la noche) (9,16,17).

c. *Progestógenos, Andrógenos y Estrógenos*

Los progestógenos [progesterona, 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17-OHP)], andrógenos [androstenediona, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y su derivado sulfurado (DHEA-S)] y los estrógenos (estrone, estriol y estradiol) también son secretados por la corteza adrenal. Bajo condiciones normales post-neonatales, niveles bastante bajos de estos esteroides son secretados durante la infancia y la niñez, y por lo tanto no tienen significancia clínica. La secreción de andrógenos adrenales (principalmente DHEA y DHEA-S) empieza a incrementarse al mismo tiempo que madura la zona reticular a partir de la niñez media (~8 años), y alcanza los niveles del adulto en la pubertad tardía (~14 años). La secreción de andrógenos adrenales es también regulada por la ACTH y contribuye al crecimiento de vello púbico en la adolescencia. Existen, sin embargo, varias situaciones clínicas en las cuales existe disparidad entre los estados secretorios de andrógenos adrenales y la ACTH, sugiriendo la presencia de otra hormona trópica específica para la secreción de andrógenos adrenales (9).

2. **Regulación de la secreción de los esteroides adrenales**

a. *Aldosterona*

La tasa de síntesis de aldosterona es regulada principalmente por la angiotensina II y los niveles de potasio, teniendo la ACTH un efecto de corto tiempo (6,16).

Hay sin embargo, otros estímulos: propiomelanocortina (POMC), factor estimulante de aldosterona (glucoproteína hipofisaria), prostaglandinas, concentración extracelular de sodio, dopamina, factor natriurético auricular y somatostatina (4).

*b. Cortisol*

La secreción de cortisol es principalmente regulada por la ACTH. La ACTH también influye en los últimos pasos de la esteroidogénesis así como en el transporte del colesterol desde las lipoproteínas plasmáticas. También regula el tamaño de las glándulas adrenales (6).

La CRH es el principal factor hipotalámico que estimula la producción de ACTH en la hipófisis. La vasopresina también estimula la liberación de ACTH actuando de forma sinérgica con la CRH y es un regulador fisiológico importante de la ACTH. La CRH es secretada de una forma pulsátil que resulta en la secreción episódica de ACTH y en la variación de la secreción de cortisol durante el día. La magnitud de la respuesta del cortisol en cada liberación de ACTH se mantiene relativamente constante. Por lo tanto, es el número de períodos secretorios, en vez de la magnitud de cada secreción de CRH y ACTH, lo que determina la secreción total de cortisol diariamente (6,16,17).

Numerosos factores, como el metabolismo, factores físicos o estrés emocional, influyen en los niveles de secreción glucocorticoide, mediada por la ACTH secretada en respuesta a la secreción hipotalámica de CRH y vasopresina. El cortisol es el regulador negativo primario de la actividad de la cadena hipotalámica-hipofisaria-adrenal, a través de retroalimentación negativa en la secreción de ACTH y CRH. Es más, puede inhibir ciertas actividades corticales mayores encabezadas por la estimulación de la CRH (16,17).

La secreción de hormonas de la cadena hipotalámica-hipofisaria-adrenal (CRH, ACTH y glucocorticoides) presentan un ritmo circadiano de secreción que está relacionado con los períodos de sueño-vigilia. El ritmo circadiano de cortisol y ACTH aparece entre los 3 y 8 años de vida y una vez establecido persiste incluso en situaciones como el decúbito prolongado, el ayuno y la privación de sueño durante varios días (16-18).

En el hombre, el índice de secreción basal de ACTH se ha calculado en unos 10µg/día y la concentración plasmáticas entre las 6 y las 9 de la mañana en 20-100pg/ml. Las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol muestran en individuos normales no sometidos a estrés variaciones cíclicas constantes en un periodo de 24 horas. En sujetos que tienen un ciclo sueño-vigilia normal, los niveles plasmáticos son el resultado de una serie de episodios secretorios distintos y son más elevados entre las 6 y las 9 de la mañana, para descender lentamente a continuación hasta alcanzar valores próximos a cero cerca de medianoche. La secreción episódica de cortisol y ACTH representa una serie de impulsos de amplitud y duración variable; durante estos episodios, el índice de secreción de cortisol puede variar hasta 10 veces. Los impulsos de secreción guardan correlación generalmente con la concentración plasmática de ACTH. El ritmo circadiano depende del esquema sueño-vigilia y es independiente de la ingestión de alimentos, del ejercicio o de la luz. El acto inmediato de dormirse o despertarse no es el determinante directo de la actividad hipofisopararrenal, y el aumento de ACTH que se produce a diario antes del despertar es probablemente una respuesta condicionada debida a la anticipación subconsciente de dicho despertar (16).

c. *Andrógenos*

La secreción de DHEA y de androstenodiona está controlada por la ACTH, mientras que las gonadotropinas no parecen ejercer control alguno. Sin embargo, se ha propuesto la existencia de otro factor hipofisario específico, que controlaría también su secreción especialmente durante la pubertad (adrenarquía). La secreción de DHEA presenta un ritmo circadiano, que no se observa en el caso de DHEA-S debido a su vida media larga (4).

### 3. Esteroides anormales en Hiperplasia Adrenal Congénita

La anomalía bioquímica más evidente en HAC por deficiencia de 21-hidroxilasa es la elevación de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), el principal sustrato para esta enzima. Los valores basales en suero de 17-OHP usualmente sobrepasan los 10,000ng/dL, aunque en aproximadamente en el 10 por ciento de los infantes severamente afectados, presentan niveles iniciales bajos en el período de recién nacidos, especialmente si los niveles son obtenidos en el primer día de vida. La diferenciación de la deficiencia de 21-hidroxilasa de otras formas de HAC puede llevarse a cabo por las características clínicas de la enfermedad

(Anexo 2) y el perfil completo de hormonas adrenocorticales comparándose con las proporciones de precursores y productos después de la estimulación con ACTH (6,14,18).

Los niveles más elevados de 17-OHP (mayores de 100,000ng/dL después de estimulación con ACTH) se han visto en los pacientes con la forma perdedora de sal. Los pacientes con virilización simple tienden a tener un tanto bajos los niveles, aunque los rangos coinciden con los pacientes con la forma perdedora de sal. En la forma no clásica de HAC se manifiesta incluso menos marcadamente elevados los niveles hormonales, especialmente en el período de recién nacido. Los pacientes con la forma no clásica son diagnosticados más certeramente por la respuesta a la estimulación con ACTH; mediciones aleatorias de 17-OHP sérica basal puede estar normal en pacientes con la forma no clásica a menos que sea realizada a primera hora por la mañana (6,18).

Otras hormonas que se pueden encontrar elevadas en HAC incluyen progesterona, androstenediona y hasta cierto punto la testosterona.

#### **D. Fisiopatología de la Hiperplasia Adrenal Congénita**

La HAC producida por deficiencia de 21-hidroxilasa puede ser categorizada clínicamente como forma clásica severa con pérdida de sal o sin pérdida de sal (virilización simple), que se manifiestan durante el período prenatal, y la forma media no perdedora de sal (no clásica, tardía o atenuada) que se manifiesta en cualquier momento después del nacimiento (9).

##### **1. Genitales ambiguos**

La diferenciación genital durante la gestación se lleva a cabo en la 7ª semana en los varones y en la 10ª semana en las mujeres. La secreción adrenal en exceso de precursores adrenales no afecta en la diferenciación sexual del varón. En cambio, las mujeres afectadas con HAC, cuando el seno urogenital está en proceso de separación, el exceso de andrógenos circulantes son suficientemente altos para evitar que se forme separadamente los canales vaginal y uretral. Sin embargo, las estructuras internas no son usualmente virilizadas ya que para que eso suceda, se requiere una concentración mucho más elevada de testosterona, que para los genitales externos (9,19).



La forma clásica severa con pérdida de sal y la forma de virilización simple son caracterizadas por genitales ambiguos en recién nacidos de sexo femenino (pseudohermafroditismo femenino). Esto a consecuencia de la producción excesiva de andrógenos adrenales en la vida fetal temprana. El grado de virilización es clasificada dentro de cinco tipos Prader (Anexo 3). El tipo I se aplica a la presencia de clitoromegalia, sin fusión de los labios. El tipo II describe clitoromegalia y posterior fusión de los labios. El tipo III involucra un mayor grado de clitoromegalia con casi completa la fusión de los labios y la presencia del seno urogenital. En el tipo IV el clítoris presenta apariencia penil, el orificio uretral está en la base del clítoris que concuerda con la fusión completa de los labios. El tipo V la virilización se describe como la apariencia masculina de los genitales externos junto con la transformación del clítoris y la uretra a una forma penil, y la fusión completa de los labios. Aunque tanto la forma perdedora de sal como la virilización simple han sido diagnosticadas en niñas recién nacidas con clasificación Prader tipo I hasta V, las pacientes con la forma perdedora de sal tienden a tener virilización más severa. Mientras tanto, las niñas recién nacidas afectadas con Prader III a V, corren el riesgo de asignación sexual errónea. Recién nacidas con Prader I o II son más afines a ser mal diagnosticadas de grado medio de ambigüedad sexual. Las recién nacidas afectadas, aunque están externamente virilizadas, tienen genitales internos normales (trompas de Falopio, útero, vagina), y son por lo tanto capaces de tener fertilidad normal seguido de una cirugía cosmética y funcional de los genitales externos. Ocasionalmente, un varón afectado puede presentar una pigmentación escrotal aumentada. Así, recién nacidos varones generalmente no son sospechosos de tener CAH, a menos que en la familia exista una historia de este desorden (4,9).

## **2. Forma perdedora de sal**

La producción inadecuada de aldosterona y cortisol resulta en la forma perdedora de sal que se manifiesta durante el período neonatal o en la infancia temprana. El exceso de progesterona o de otro precursor esteroideo puede ser antagonista de la actividad mineralocorticoide en los túbulos renales de los recién nacidos con HAC. La incapacidad para retener sodio y excretar potasio desde los túbulos renales resulta en el incremento de la pérdida urinaria de sodio y agua, hipercalemia, frecuentemente acidosis metabólica, y en algunos casos hipoglicemia; todos a la cabeza de una crisis adrenal. Los signos y síntomas de la crisis adrenal incluyen, poco apetito, letargia, vómitos, diarrea, llanto débil, deshidratación,

hipotensión, pérdida de peso y fallo adrenal. Si no recibe tratamiento, puede llegar hasta colapso circulatorio y muerte. Debe notarse que en estos síntomas de crisis adrenal no puede ser obvia hasta que los niveles de sodio séricos estén muy por debajo de 125 mEq/L. Muchos recién nacidos con esta forma de la enfermedad desarrollan síntomas de crisis adrenal después de los 7 días de edad y a las 6 a 8 semanas (pico máximo de 3 semanas), aunque pocos desarrollan síntomas tempranos a los 3-5 días de vida. Los niveles de aldosterona y cortisol en suero se encuentran bajos, así como la disminución de la excreción de sus metabolitos urinarios y un incremento marcado en la actividad de la renina plasmática. Para reconocer los niveles bajos de aldosterona en recién nacidos con HAC, se debe notar que los niveles de aldosterona en suero son normalmente elevados en recién nacidos (50-250 ng/dl) (9).

### 3. Forma clásica

En este síndrome, el recién nacido con sexos genético y gonadal femeninos presenta una virilización de sus genitales externos, cuya intensidad puede variar desde una simple hipertrofia del clítoris hasta un aspecto completamente masculino. Las manifestaciones clínicas de la forma clásica del déficit de 21-hidroxilasa, en ambos sexos, consisten, además de la virilización del feto femenino, en las correspondientes al déficit de cortisol, que se acompaña de déficit de aldosterona en el 60 por ciento de los casos. Cuanto más grave es el déficit enzimático, más tempranas son sus manifestaciones. En sus formas más graves, hacia los 10-15 días de vida, el lactante presenta vómitos y diarreas que ocasionan rápidamente un cuadro de deshidratación con shock hipovolémico, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Las formas menos graves se instauran más lentamente, sobre todo si no existe pérdida de sal por déficit de aldosterona. La clínica correspondiente al exceso de andrógenos, además de ser congénita y causa de virilización en el sexo femenino, continuará en la vida postnatal, a menos que se instaure un tratamiento correcto. Esta clínica consiste, en ambos sexos, en un crecimiento anómalo de los cuerpos cavernosos de los genitales externos, aparición de acné y sobre todo, aceleración del crecimiento del paciente y avance anormal de la maduración ósea. Así como el déficit de cortisol, acompañado o no del de aldosterona, compromete la vida del paciente, el exceso de andrógenos compromete la talla final del niño al provocar un hipercrecimiento con una osificación precoz de los cartílagos de crecimiento (4,19).

#### 4. Forma no clásica, tardía o leve

No suele provocar virilización *in utero* y por lo tanto, no suele ser causa de virilización. Puede considerarse que éste existe sólo en los casos en los que provoca una hipertrofia apreciable del clítoris. Esta forma del déficit enzimático nunca se acompaña de deficiencia de aldosterona, y el déficit de cortisol no suele provocar manifestaciones clínicas valorables, ya que está compensado por el aumento de secreción de ACTH. El exceso de andrógenos puede producir manifestaciones durante la infancia, que consisten principalmente en aparición precoz del vello pubiano (pubarquía precoz), aceleración de la velocidad de crecimiento lineal del paciente, aceleración del proceso de maduración ósea (avance de la edad ósea) y en algunos casos, aparición de acné y posible hipertrofia del clítoris en las niñas. Hay que destacar que esta forma no clásica, tardía o leve del déficit de 21-hidroxilasa puede manifestarse a partir de la pubertad o en la mujer adulta joven, en las que provoca acné, hirsutismo, amenorrea primaria o secundaria e infertilidad. En algunas pacientes no se acompaña de manifestaciones clínicas, en cuyo caso se consideran formas crípticas (6,9).

#### E. Diagnóstico

El diagnóstico del déficit de 21-hidroxilasa requiere, además de la clínica en sus diversas formas, estudios genéticos, bioquímicos y radiológicos. El diagnóstico bioquímico se confirma fundamentalmente por los niveles séricos elevados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). Éstos se acompañan de niveles también elevados de androstenediona y de testosterona en el caso del sexo femenino o masculino en edad prepuberal y después del primer semestre de la vida (4,6,9).

En las formas clásicas, el cortisol plasmático está disminuido y la ACTH aumentada, mientras que la aldosterona sólo está disminuida en las formas perdedoras de sal. La determinación inicial de la actividad de la renina plasmática (ARP) permite diferenciar en caso de estar elevada las formas perdedoras de sal, que al igual que las formas clásicas presenta aumento de la ACTH y disminución de cortisol (4,6,9).

Clásicamente se determinaban los niveles urinarios de los 17-cetoesteroides (17-KS) que en la forma clásica del déficit de 21-hidroxilasa están elevados para la edad del paciente. La determinación de los 17-KS urinarios constituía un buen parámetro para el control del tratamiento. Sin embargo, en la actualidad los mejores parámetros para el control del tratamiento

sustitutivo del déficit de 21-hidroxilasa son los niveles plasmáticos (por la mañana, dado el ritmo nictemeral de los esteroides suprarrenales) de: a) la androstenodiona, que en ambos sexos debe mantenerse en concentraciones adecuadas para la edad, y b) la testosterona, que sólo es válida en el sexo femenino a cualquier edad, mientras que en el masculino sólo es un parámetro de origen suprarrenal entre los 6 meses y el inicio de la pubertad (4,6,9).

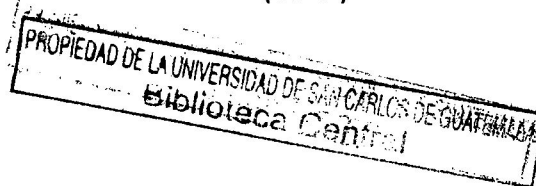
La 17-hidroxiprogesterona plasmática disminuye bajo tratamiento, pero en la forma clásica de la enfermedad, el tratamiento adecuado no llega a normalizar totalmente sus niveles. La determinación de la ARP es imprescindible en los casos de pérdida salina, siendo imperativa su normalización bajo tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides. Se debe señalar que en la forma no clásica o tardía del déficit de 21-hidroxilasa, en el sexo femenino, los niveles basales de androstenodiona y de testosterona no siempre están elevados, así como tampoco los de 17-OHP. Por ello, es necesario estimular la esteroidogénesis suprarrenal con ACTH. La prueba utilizada con mayor frecuencia es el estímulo con 1,24-ACTH sintética (tetracosáctido), a dosis de 0,25mg por vía intravenosa y extracción de sangre basal, a los 30 y/o 60 min. En las formas no clásicas del déficit de 21-hidroxilasa, la 17-OHP basal puede ser superior a 200ng/dL, y en todo caso, su respuesta a la ACTH supera los límites normales para dicha prueba (4).

#### **F. Tamizaje Neonatal**

El tamizaje neonatal es un procedimiento para descubrir a aquellos recién nacidos, aparentemente sanos, antes de que se manifieste la enfermedad que con el tiempo puede ocasionar al niño daños graves e irreversibles, y con el objeto de iniciar el tratamiento de forma oportuna (20).

Adicionalmente, esta la prevención de la asignación errónea del sexo a recién nacidas afectadas con HAC, y los efectos progresivos del exceso de andrógenos que en última instancia causa corta estatura, confusión de género (principalmente en niñas) y perturbaciones psicosexuales tanto en niños como en niñas afectadas (9,21).

El tamizaje neonatal basado en la medición de 17-OHP en muestras de sangre colectadas en papel filtro, tuvo su inicio en 1977. Desde entonces el tamizaje para HAC se ha iniciado tanto a nivel nacional como regional en varios países alrededor del mundo (22-25).



## 1. Procedimientos

Para el tamizaje de HAC se utilizan 3 diferentes técnicas de ensayo: radioinmunoensayo (RIA), inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) y fluoroinmunoensayo (DELFA), en los cuales se mide la concentración de 17-OHP. Sin embargo, estos ensayos no son específicos, ya que son utilizados con fines de tamizaje y no como prueba diagnóstica. La mayoría de laboratorios de tamizaje utilizan RIA con  $I^{125}$  (9,22,23,26).

Para que el programa de tamizaje sea capaz de prevenir la crisis adrenal, es necesario obtener la muestra, idóneamente antes de cumplir las 72 horas de nacimiento, ya que ésta aparece entre las 2 ó 3 semanas de vida (6,24).

La sospecha de HAC existe cuando hay una elevación muy marcada de la concentración de 17-OHP. Los recién nacidos prematuros, enfermos o estresados, tienden a poseer niveles de 17-OHP más elevados que los recién nacidos a término, lo que genera falsos positivos; esto a menos que se empleen niveles de corte normales más altos (6,27-29).

## 2. Incidencia

La forma no clásica se presenta en el 1 por ciento de la población general; mientras tanto la forma clásica severa presenta una incidencia variable, con los datos más elevados de 1:280, 1:2100 y 1:7500 en Yupik Eskimos (Alaska), La Reunión (Francia) y Brasil respectivamente; hasta los más bajos de 1:23000 y 1:19000 en Nueva Zelanda y Japón respectivamente (6,9,25,26,30).

## G. Tratamiento

### 1. Tratamiento médico

El tratamiento inicial de la forma clásica y grave de la enfermedad requiere la rehidratación con corrección del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico, acompañada de la administración de hidrocortisona y mineralcorticoides (25mg de fosfato de hidrocortisona por vía intravenosa, seguidos de 10mg cada 6 h, y desoxicorticosterona liposoluble por vía intramuscular, a una dosis inicial de 4mg, seguida de 2mg cada 12 h). Una vez conseguida la rehidratación y cuando se pueda pasar a la vía oral, se instaura el tratamiento de mantenimiento con hidrocortisona por dicha vía a dosis que oscilan entre 20 y 30mg/m<sup>2</sup>/día,

así como con el mineralcorticoide sintético 5-a-fluorohidrocortisona, a dosis de 0,05-0,1mg/día. La mayoría de los autores fraccionan dichas dosis en 2 tomas diarias (por la mañana y por la noche), aunque algunos recomiendan repartirlas en tres administraciones. Las formas clásicas que no se acompañan de pérdida de sal, debido a una secreción suficiente de aldosterona, sólo requieren la administración de hidrocortisona (3,4,6).

Es imprescindible el control bioquímico y auxológico del tratamiento sustitutivo del déficit clásico de 21-hidroxilasa. En el apartado sobre el diagnóstico ya se han comentado los parámetros analíticos que permiten el control del tratamiento: normalización de la androstenodiona y de la testosterona (en edades prepuberales y en el sexo femenino) y disminución de las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona hasta un límite determinado, que muchos autores sitúan alrededor de 200ng/dL (7nmol/L), por debajo del cual cabe sospechar un exceso de dosis de glucocorticoides. Es asimismo imprescindible la normalización de los niveles de ARP en las formas perdedoras de sal (4).

Durante la infancia y la pubertad es muy importante el control auxológico del paciente. Ello requiere el control de la talla, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, que deben mantenerse dentro de los límites normales, sin aceleraciones ni bloqueos (4).

La forma no clásica de la enfermedad requiere tratamiento sustitutivo con glucocorticoides durante la infancia si provoca signos de virilización y si existe crecimiento excesivo y aceleración de la maduración ósea. Se utiliza para ello hidrocortisona, a dosis medias de 20-25mg/día o inferiores. También en esta forma debe proseguirse el tratamiento sustitutivo en la mujer adulta cuando provoca signos de virilización e infertilidad (4).

## **2. Tratamiento prenatal**

La realización del diagnóstico prenatal de la enfermedad ha permitido desde hace algunos años el ensayo de tratamientos maternos durante el embarazo, con el objetivo de evitar la virilización de los fetos femeninos enfermos. La pauta que mayor éxito ha tenido hasta la actualidad, por cuanto ha permitido obtener recién nacidos femeninos sin ambigüedad de los genitales y sin efectos teratógenos, ha sido la instauración precoz, en el mismo momento del diagnóstico del embarazo, de un tratamiento con dexametasona, a dosis

de 0,5mg/12 h. El diagnóstico prenatal se realiza entre las semanas 8ª y 11ª de gestación. Sólo se prosigue el tratamiento materno cuando el feto es femenino y se halla afectado por la enfermedad (3,4,6).

### **3. Tratamiento quirúrgico**

En los casos de virilización de los genitales externos es imprescindible su reconstrucción quirúrgica. La definición correcta de los grados de ambigüedad sexual, según Prader, requiere la realización de una uretrografía retrógrada con el fin de conocer el tamaño de la vagina y su nivel de abocamiento respecto a la uretra. La cirugía puede realizarse en uno o dos tiempos y suele llevarse a cabo precozmente, antes del segundo año de vida. Se practica una reducción del clítoris, mediante diversas técnicas que implican el enterramiento de los cuerpos cavernosos hipertrofiados y el acortamiento del clítoris, preservando el glande con su irrigación e inervación. La reconstrucción de los labios y del abocamiento vaginal (vulvovaginoplastia) suele realizarse al mismo tiempo, aunque a veces se practica en una etapa ulterior. A menudo es necesario realizar una nueva vulvovaginoplastia durante la pubertad o después de ésta, cuando la entrada a la vagina es demasiado estrecha (4).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

El tamizaje neonatal es un procedimiento para descubrir antes de que se manifieste clínicamente, una enfermedad en aquellos recién nacidos aparentemente sanos, la que con el tiempo puede causar en el niño daños graves e irreversibles, permitiendo poder iniciar el tratamiento de forma oportuna.

Con el tamizaje para hiperplasia adrenal congénita, se pueden evitar consecuencias graves, como las que presenta la forma de pérdida salina, en la que se presenta una crisis adrenal seguida de la muerte, si no es detectada a tiempo. Además, ayuda a prevenir la asignación sexual errónea en recién nacidas afectadas y los efectos progresivos del exceso de andrógenos sexuales que llegan a causar corta estatura, confusión de género (principalmente en niñas) y trastornos psicosexuales en ambos sexos. Por lo tanto el tamizaje en el recién nacido está apuntado a detectar casos con formas prenatales severas tardías de deficiencia de 21-hidroxilasa, específicamente las formas de pérdida de sal y forma clásica.

En Guatemala, no existen datos específicos que muestren la situación de la hiperplasia adrenal congénita, por lo que con su tamizaje neonatal se puede detectar a tiempo y administrar el tratamiento adecuado para minimizar así la morbilidad y mortalidad asociada con la insuficiencia adrenal.



## V. OBJETIVOS

### A. Generales

1. Realizar el tamizaje neonatal de Hiperplasia Adrenal Congénita a través de la determinación de los niveles de  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona en recién nacidos del Hospital General San Juan de Dios.

### B. Específicos

1. Establecer los valores de referencia de  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona para esta población .
2. Determinar la prevalencia de la Hiperplasia Adrenal Congénita en los recién nacidos del Hospital General San Juan de Dios.

## VI. HIPÓTESIS

Por ser un trabajo descriptivo, no se plantea hipótesis.

- 1 perforador de  $\frac{3}{4}$  de pulgada
- Gradillas
- Gradillas para decantar tubos de ensayo
- Papel filtro S&S 903
- Papel Mayordomo
- Papeletas para recolección de muestras
- Papel continuo tamaño carta para impresora
- Papel bond tamaño carta de 80g
- Telegramas
- Cartucho de tinta negra para impresora EPSON®
- Rollo de papel aluminio

## **E. Metodología**

### **1. Obtención de la muestra**

- a. Se brindó a las madres una plática informativa referente al tamizaje neonatal, con énfasis en explicar en qué consiste el examen y la importancia de la prueba para realizar un diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento a tiempo.
- b. Se recolectaron los datos del recién nacido, la madre y la ficha de consentimiento (Anexo 4).
- c. Se obtuvo una muestra de sangre de los recién nacidos del Hospital General San Juan de Dios, puncionando con aguja de 25x5/8 la vena cefálica del dorso de la mano y se recogió de 3 a 4 gotas de sangre (50 $\mu$ L cada una aproximadamente) en papel S&S 903.
- d. Se dejó secar por 3 horas, en ambiente seco y sin luz directa.

### **2. Procedimiento**

- a. Se numeraron los tubos recubiertos con anticuerpos anti 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, incluyendo los de la curva de calibración y los controles de calidad.
- b. Se perforó la muestra de sangre del papel filtro con el perforador  $\frac{3}{4}$  de pulgada y se colocó en un tubo recubierto con anticuerpos anti 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona. Para la curva de calibración se procesó por duplicado 6 concentraciones conocidas identificadas con las letras de la A a la F y se utilizó control de calidad interno en niveles alto, normal y bajo (Tabla 1) y control de calidad externo de la Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriums Medizin e.V., procedentes de Alemania.

- c. Se agregó a cada tubo 1ml de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona marcada con  $^{125}$ .
- d. Se incubó de 18 a 24 horas a temperatura ambiente, cubiertos con papel aluminio.
- e. Se decantó el ensayo, lavándose 2 veces con buffer de lavado y se extrajo los remanentes de reactivo no enlazado con algodón.
- f. Se determinó las cuentas por minuto de cada tubo en el contador de centelleo Gamma marca Oackfield® con tiempo de lectura de 3 minutos.

**Tabla 1. Concentraciones para Calibración y Control de Calidad**

	<b>Concentración(ng/dL)</b>
Calibrador A	0
Calibrador B	11
Calibrador C	15
Calibrador D	42
Calibrador E	82
Calibrador F	166
Control bajo	$22.7 \pm 5.90$
Control normal	$40.8 \pm 8.16$
Control alto	$84.4 \pm 15.2$

- g. Se calculó el porcentaje de unión de cada tubo por medio del programa PCRIAmas, quien aplica la siguiente fórmula en el cálculo de ensayos competitivos: porcentaje de unión =  $[(\text{cpm estándar}/\text{cpm totales}) * 100]$ .
- h. Los porcentajes de unión resultantes se promediaron por cada calibrador, siempre y cuando el coeficiente de variación fuera menor al 5 por ciento.
- i. El programa PCRIAmas traza una curva, aplicando la función logic en el eje de las abscisas, correspondiente al porcentaje de unión de cada calibrador y función log en el eje de las ordenadas, correspondiente a la concentración del calibrador.
- j. Se evaluó los controles de calidad internos, verificando si los resultados están dentro de los rangos aceptables (Tabla 1); de ser así se calculó la concentración de las muestras.

### 3. Interpretación

La interpretación se realizó en base al peso del paciente utilizando los valores reportados por Barbra en el 2004 (Tabla 2). Los que se encontraron por encima del punto de

corte se reevaluaron midiendo la concentración sérica de cortisol y ACTH para confirmar diagnóstico. Luego fueron remitidos con el endocrinólogo pediatra para iniciar tratamiento.

**Tabla 2. Puntos de Corte de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona en Relación al Peso del Recién Nacido**

Peso del Recién Nacido (g)	Punto de Corte (ng/ml)
>3,000	<17.3
2,500-3,000	<22.7
1,500-2,500	<27.3
<1,500	<45.5

Fuente: Barba, JR. Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva.

Rev Mex Patol Clin 2004; 51(3):130-144

#### 4. Diseño de Investigación

##### a. Diseño de muestreo

El muestreo empleado fue probabilístico al azar por conveniencia en un período de 6 meses.

##### b. Muestra

Se evaluaron 800 recién nacidos aleatoriamente.

##### c. Variables a Estudiar

Concentración sanguínea de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona.

##### d. Análisis de Resultados

Se estableció el valor medio obtenido y se comparó con los valores de referencia internacionales, además se calcularon valores de referencia para esta población.

En base a los recién nacidos que presentaron concentración sanguínea elevada de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, se realizó alguna o ambas de las siguientes pruebas séricas confirmatorias: ACTH, cortisol. Además se calculó la prevalencia de Hiperplasia Adrenal Congénita con la siguiente fórmula:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{No. casos positivos}}{\text{No. de recién nacidos muestreados}} * 1,000$$

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

Con los datos de las concentraciones de  $17\alpha$ -OHP, se calcularon los valores de referencia, para esta población, en base a percentiles.

e. *Programa de tamizaje*

Una vez obtenida la prevalencia en los recién nacidos evaluados, se procedió a presentar el informe a las autoridades del Departamento de Pediatría, para concientizar acerca de la importancia de evaluar la Hiperplasia Adrenal Congénita en los primeros días de vida, y de este modo se incluya como una prueba de carácter rutinario en los neonatos.

## VIII. RESULTADOS

Se realizó la evaluación de hiperplasia adrenal congénita (HAC) en 800 recién nacidos en el Hospital General San Juan de Dios, en un período de 6 meses comprendidos de noviembre de 2,004 a abril de 2,005, por medio de la cuantificación de  $17\alpha$ - hidroxiprogesterona ( $17\alpha$ - OHP) en sangre completa.

La muestra fue obtenida por punción de la vena cefálica en la mano a recién nacidos con edad entre de 6 a 60 horas de vida y recolectada en un papel filtro S&S 903; en la misma tarjeta utilizada para la detección de hipotiroidismo congénito. La tarjeta incluye información sobre el nombre de la madre, fecha de nacimiento del paciente, género, semanas de gestación, peso al nacer, fecha de la toma de muestra (Anexo 4).

De los recién nacidos evaluados el 49.8% fueron mujeres (398) y el 50.2% fueron hombres (402). El peso de los recién nacidos osciló entre 1,135g y 4,767g con una media de 2,951g y donde la mayoría presentaba un peso mayor a 3,000 gramos al nacer (Tabla 3).

**Tabla 3. Rangos de peso de los recién nacidos evaluados por género**

Rango de Peso (gramos)	Recién nacidos			Porcentaje (%)
	Mujeres	Hombres	Total	
>3,000	197	232	429	53.6
2,500-3,000	125	110	235	29.4
1,500-2,500	64	58	122	15.2
<1,500	12	2	14	1.8
Total	398	402	800	100.0

Fuente: Datos experimentales

El rango de la edad gestacional osciló entre 32 y 42 semanas con una media de 39 semanas, la mayoría de neonatos presentó una edad gestacional de 40 semanas (Tabla 4).

La cuantificación de  $17\alpha$ - OHP se determinó por radioinmunoensayo (RIA) de fase sólida basado en un anticuerpo específico de  $17\alpha$ - OHP unido a la superficie del tubo y  $17\alpha$ - OHP marcada con  $I^{125}$ , quien compite con la  $17\alpha$ - OHP por los sitios de unión. La concentración de  $17\alpha$ - OHP se obtuvo por medio de una curva de calibración dada por concentraciones estándar (Tabla 2).

Tabla 4. Semanas de gestación de los recién nacidos evaluados por género

Semanas de gestación	Recién nacidos			Porcentaje (%)
	Mujeres	Hombres	Total	
32	2	8	10	1.2
33	3	2	5	0.6
34	9	5	14	1.8
35	8	2	10	1.2
36	19	7	26	3.3
37	9	10	19	2.4
38	22	21	43	5.4
39	33	24	57	7.1
40	278	309	587	73.4
41	10	9	19	2.4
42	5	5	10	1.2
Total	398	402	800	100.0

Fuente: Datos experimentales

Los puntos de corte utilizados para la interpretación de resultados fueron los que se utilizan en México en base al peso del recién nacido (31). Con estos niveles de corte, en los 800 recién nacidos evaluados incluidos en el estudio se detectaron 6 casos con concentración de  $17\alpha$ -OHP por encima de los 45ng/ml (Tabla 5), a los cuales se les realizaron pruebas confirmatorias.

Tabla 5. Valores de  $17\alpha$ -OHP elevadas y las pruebas de confirmación

No. de Caso	Concentración de $17\alpha$ -OHP <sup>a</sup> (ng/ml)	Peso del Recién Nacido (gramos)	Pruebas Confirmatorias			
			Cortisol ( $\mu$ g/dL)	ACTH (mUI/ml)	Sodio (mEq/L)	Potasio (mEq/L)
1	59.75	2,700	-	-	-	-
2 <sup>b</sup>	332.0	2,700	-	-	105	10.1
3	101.10	2,951	-	-	-	-
4	104.50	2,951	-	<10.0	-	-
5	129.20	2,951	>50.0	<10.0	-	-
6	44.13	2,360	-	-	-	-

a:  $17\alpha$ -OHP:  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona

Fuente: Datos experimentales

b: Fallecida a los 10 días de vida

Se estableció que tres casos correspondían a HAC. Dos de ellos presentaron valores bajos de ACTH y de ellos uno presentó además valores altos de cortisol. De los casos confirmados dos corresponden a HAC forma clásica, un niño y una niña, de los cuales en la niña hubo asimetría



errónea de género. El tercer caso, una niña, no fue sometida a la medición de ACTH y cortisol, aunque se logró obtener datos que podían ser útiles para la investigación a partir de los registros médicos como lo fueron los valores de sodio bajo y potasio elevado, ya que la paciente falleció antes de que se le pudiera evaluar con pruebas confirmatorias de ACTH y cortisol (Tabla 5) que corresponde a una forma de HAC perdedora de sal con crisis adrenal. Los otros tres casos con valores altos de  $17\alpha$ -OHP no pudieron ser confirmados porque los pacientes no fueron llevados al hospital para la extracción de la muestra para las pruebas confirmatorias.

Con los puntos de corte utilizados, 47 recién nacidos (5.9%) tuvieron concentraciones elevadas de  $17$ -OHP, al reevaluarse las concentraciones de cortisol y ACTH únicamente 3 casos fueron confirmados para HAC.

La prevalencia obtenida en este estudio fue de 3.75 por cada 1,000 recién nacidos vivos en el Hospital General San Juan de Dios, y con los datos obtenidos se realizó el cálculo de los puntos de corte para esta población, en base al cálculo de percentiles. (Tabla 6).

**Tabla 6. Valores de referencia calculados para la población.**

Peso del recién nacido (gramos)	Punto de corte utilizado (ng/ml)	Percentil 2.5	Percentil 97.5
>3,000	<17.3	1.33	28.86
2,500-3,000	<22.7	1.69	25.50
1,500-2,500	<27.3	4.43	37.53
<1,500	<45.5	-	-
Todos	-	1.75	32.89

Fuente: Datos experimentales

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) es un grupo de enfermedades autonómicas recesivas, que producen el déficit de una de las 5 enzimas que participan en la síntesis del cortisol; la forma más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa, representando el 90 al 95 por ciento de los casos de HAC (6,19,26,30,32).

Los programas de tamizaje neonatal que incluyen HAC en países europeos y latinoamericanos como Brasil, México y otros, han demostrado ser efectivos principalmente para prevenir la muerte prematura del recién nacido a causa de una crisis adrenal, así como evitar la asignación errónea del género, que con el paso del tiempo conlleva a trastornos psicosexuales.

De acuerdo con los resultados de este estudio, se obtuvo una prevalencia de 3.75 por cada 1,000 nacidos vivos, con una frecuencia de 1 por cada 266 nacidos vivos. A nivel mundial, se tiene que la incidencia de HAC determinada por tamizaje neonatal, se encuentra en 1 por cada 14,554 nacidos vivos, de los cuales el 75 por ciento pertenecen a la forma de pérdida salina (33). Según la American Academy of Pediatrics, reportan datos que estiman que HAC por déficit de 21-hidroxilasa oscila entre 1 por cada 12,000 y 1 por cada 15,000 nacimientos (34). Se denota que la enfermedad está presente en nuestro país con una frecuencia alarmante la cual debe ser vigilada, por lo que es importante incluirla en el programa de tamizaje neonatal. Es importante saber que los síntomas de la crisis adrenal no son obvios hasta que los niveles de sodio séricos estén muy por debajo de los 125mEq/L, además hay hiperpotasemia, hipercalemia, es frecuente la acidosis metabólica y en algunos casos hipoglicemia (9). De ahí la importancia de la medición de la 17  $\alpha$ -OHP para evitar la muerte prematura del recién nacido, ya que los síntomas de la crisis adrenal son evidentes después de los 7 días de vida y a las 6-8 semanas (pico máximo de 3 semanas), aunque pocos desarrollan síntomas tempranos a los 3-5 días de vida (6,9), lo que provoca una falta de diagnóstico y la ausencia de tratamiento que conlleva a la muerte prematura (30).

De los seis casos detectados con concentraciones de 17  $\alpha$ -OHP únicamente dos respondieron al aviso para realizarle las pruebas de confirmación y fueron remitidos al endocrinólogo pediatra para su seguimiento. El tercer caso confirmado no fue sometido a las pruebas de ACTH y cortisol ya que falleció a causa de una crisis adrenal, antes de que pudiera

extraérsele la muestra para las pruebas, por lo que se obtuvieron de los valores de sodio y potasio de la historia clínica. Los tres casos restantes se les mando el aviso repetidas veces pero no respondieron, por lo cual no se pudieron confirmar.

En este estudio, los puntos de corte utilizados fueron los empleados en México, que están basados en el peso del recién nacido (31), en lugar de los utilizados en Costa Rica, basados en la edad gestacional. Esto debido a que los patrones en semanas de gestación se basan en poblaciones cuyos neonatos presentan pesos estándares para la edad, por las condiciones nutricionales del país, además sólo un 25 por ciento de los neonatos tenían una edad gestacional menor a las 40 semanas. Por otro lado México basa la determinación en base al peso del neonato, que es de mayor utilidad debido a lo anteriormente expuesto.

Con los datos obtenidos de las mediciones de  $17 \alpha$ -OHP, se calculó los puntos de corte para esta población (Tabla 6) observándose un incremento en los valores en los tres rangos de peso en comparación con los datos utilizados en México (31). Esto se pudo haber presentado debido a que el tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento de la toma de muestra fue menor a los tres días que es el recomendable (20,33), ya que el valor de  $17 \alpha$ -OHP tiene un incremento fisiológico normal en los recién nacidos por el propio estrés del parto (35). Sin embargo, aún con la variación en el punto de corte la prevalencia establecida se mantiene.

Se debe tener en cuenta que la prueba de tamizaje no es un diagnóstico definitivo, sino que los pacientes con concentraciones de  $17 \alpha$ -OHP elevados deben someterse a pruebas confirmatorias para posteriormente se sometidos a tratamiento. En este estudio se utilizaron como pruebas confirmatorias la medición de cortisol y ACTH sérico y sólo en un caso se utilizó sodio y potasio sérico. Una vez obtenidas los resultados de las pruebas confirmatorias, los recién nacidos fueron enviados con el pediatra endocrinólogo para la correlación de las pruebas con el cuadro clínico, y el inicio del tratamiento oportuno.

Es importante considerar que el recién nacido antes de las 48 horas de vida presenta un alza fisiológica normal de  $17 \alpha$ -OHP en respuesta al estrés propio del parto, por lo que la muestra óptima para evaluar HAC es después del segundo día de vida (33). Además en recién nacidos prematuros existen gran cantidad de falsos positivos, debido probablemente a que la inmadurez

de la función hepática disminuye la degradación de  $17 \alpha$ -OHP, además de una producción elevada de  $17 \alpha$ -OHP debido al estrés al que están sometidos (25).

El inconveniente de lo anteriormente expuesto, es que en el Hospital General San Juan de Dios la mayoría de las madres junto a sus recién nacidos, son dados de alta antes de las 48 horas, por lo que la toma de la muestra se llevó a cabo dentro del rango de 6 a 60 horas de vida, la mayoría antes de las 48 horas de vida, razón por la cual la tasa de falsos positivos fue elevada. Una solución para este problema es el ajuste de los valores de  $17 \alpha$ -OHP en base al peso y a la edad gestacional (36), así mismo utilizar como punto de corte el percentil 97.5 (37) el cual fue calculado para los recién nacidos con peso mayor a los 1,500g (Tabla 6). Se recomendaría para estudios futuros el cálculo del punto de corte para los recién nacidos con bajo peso al nacer (menor de 1,500g) y el ajuste de los valores de  $17 \alpha$ -OHP en base al peso y edad gestacional.

Una vez obtenidos los datos, fueron presentados a las autoridades del Departamento de Pediatría para concientizar de la importancia de incluir la prueba para la evaluación de HAC en el Tamizaje Neonatal. Actualmente ya se está realizando dicha prueba como parte del Programa de Tamizaje Neonatal en el Hospital General San Juan de Dios.

## X. CONCLUSIONES

1. Se encontró tres casos de hiperplasia adrenal congénita en los recién nacidos incluidos en este estudio, quienes presentaron valores de  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona mayores de 45ng/ml.
2. La prevalencia obtenida fue de 3.75 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con una frecuencia de 1 por cada 266 recién nacidos vivos.
3. El valor de referencia como punto de corte para recién nacidos con peso mayor de 3,000g es hasta 28.86ng/ml, correspondiente al percentil 97.5.
4. El valor de referencia como punto de corte para recién nacidos con peso entre 2,500 y 3,000g es hasta 25.50ng/ml, correspondiente al percentil 97.5.
5. El valor de referencia como punto de corte para recién nacidos con peso entre 1,500 y 2,500g es hasta 37.53ng/ml, correspondiente al percentil 97.5.

## XI. RECOMENDACIONES

1. Incluir el tamizaje de HAC dentro del Programa de Tamizaje Neonatal que ya existe, para evitar la muerte prematura a causa de HAC o alteraciones psicosexuales.
2. Establecer un protocolo de seguimiento de aquellos pacientes afectados por enfermedades metabólicas para evaluar la efectividad del tratamiento.
3. Realizar un estudio para establecer el punto de corte para neonatos con un peso menor de 1,500g.
4. Realizar estudios que evalúen otras enfermedades metabólicas congénitas para que se incluyan en el programa de Tamizaje Neonatal.

## IX. REFERENCIAS

1. New MI. Basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem* 1987; 27:1-7.
2. Donohoue PA, Parker K, Migeon C. Congenital adrenal hyperplasia. 2929-2966p. (In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valk D, eds. *The metabolic and molecular basis of disease*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1995)
3. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1997; 26: 853-91.
4. Vilardel E. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. 2116-2143p. (En: Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. 13ed. Madrid: Mosley-Doyma Libros, S.A. 1995)
5. Bondy PK. Disorders of the adrenal cortex. 816-890p. (In: Wilson JD, Foster DW eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985).
6. White P, Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rew* 2000; 21:245-291.
7. New MI. Antenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Current Urology Reports* 2001, 2:11-18.
8. Tajima T, *et al.* Comments: Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2350-2356.
9. Pang S, Clark A. Review: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. Elsevier Science Publishers B.V. *Screening* 1993; 2:105-139.
10. Bose HS, *et al.* The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335:1870-8.
11. Hershlag A, Peterson CM. Trastornos Endocrinos. 849-852p. (In: Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. *Ginecología de Novak*. 12ed. México: McGraw-Hill, Interamericana. 1997).
12. Swerdlow AJ, *et al.* Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: A cohort study. *J Ped* 1998; 133:516-20.
13. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. In *Serono Symposia: Current Review of Pediatric Endocrinology*. Washington DC 1993; 101

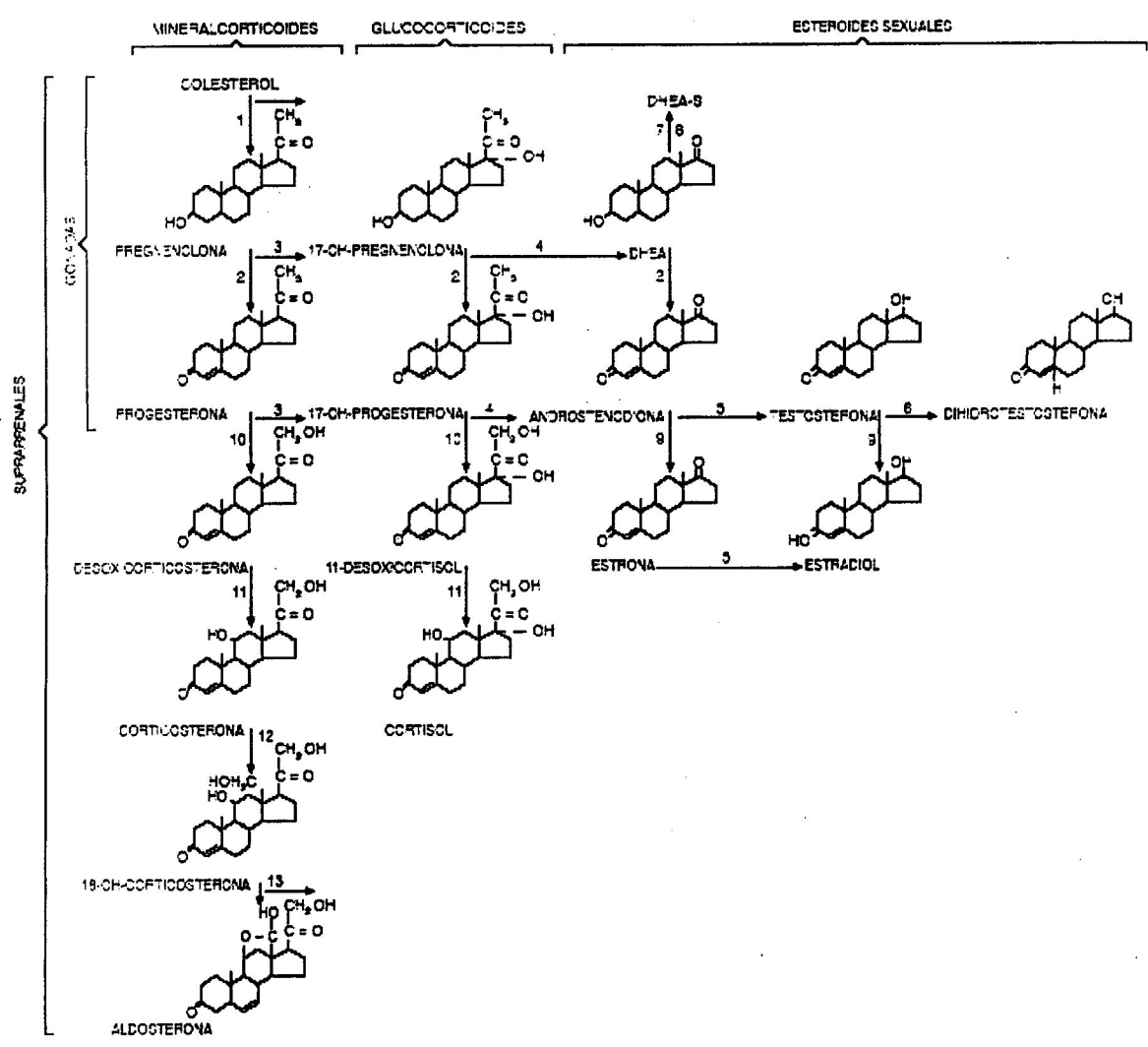
14. Murray RK, *et al.* Bioquímica de Harper. 13ª ed. Carsolio MR, trad. México: Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V., 1994. 961p.
15. Hung W, August GP, Glasgow AM. Pediatric Endocrinology. New York: Medical Examination 1993; 204
16. Guyton AC. Tratado de Fisiología Humana. 10ª ed. México: Editorial Interamericana, S.A. de C.V. 2001. 1250p.
17. Ganong WF. Fisiología Médica. 16ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1999.
18. White PC. Disorders of Aldosterone Biosynthesis and Action. N Engl J Med 1994; 331(4): 250-258.
19. Speiser PW & White PC. Medical Progress: Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349:776-88.
20. Velásquez A, *et al.* Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. Rev Mex Ped 2000; 67(5);206-13
21. Solyom J & Hughes IA. Value of selective screening for congenital adrenal hyperplasia in Hungary. Arch Dis Child 1989; 64:338-342
22. Kovács J, *et al.* Extensive Personal Experience: Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:2958-2964.
23. Pang S, *et al.* Microfilter paper method for 17alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45:1003-1008.
24. Thilen A, *et al.* Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. Pediatrics 1998; 101:4-11.
25. Pang S, *et al.* Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988; 81:866-74.
26. Thenrell Jr BL, *et al.* Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 1998; 101:583-590.
27. Allen DB, *et al.* Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. J Pediatr 1997; 130:128-130.



28. Linder N, *et al.* Longitudinal measurements of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F175-F178.
29. Charmandary E, *et al.* Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: Is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4679-4685.
30. Pang S & Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9:419-423.
31. Barba, JR. Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin* 2004; 51(3):130-144
32. Public Health Laboratories. Washington State Department of Health. The Washington State Newborn Screening Program. Health Care Provider's Manual. Washington: Washington State Department of Health. Consultado en agosto 2007: <http://www.doh.wa.gov/ehsphi/ph/newborn/pubs/hcpmanual.pdf>
33. Labarta J, *et al.* Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia adrenal congénita. *An Pediatr* 2003; 58:12-24
34. American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 20;106(6):1511-8
35. Cattanio, A *et al.* Medición de 17- OH progesterona sanguínea en recién nacidos chilenos: Antecedentes para implementar n programa de detección neonatal de hiperplasia adrenal congénita. *Rev Med Chile* 2000; 128(10):1113-1118.
36. Gruñeiro de Papendieck, L, *et al.* Congenital adrenal hiperplasia and early newborn screening: 17 alpha – hidroxypregesterone (17 alpha-OHP) during the first days of life. *J Med Screen* 1998; 5(1):24-26.
37. Forest, MG. Recent avances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hidroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10(6):469-485.

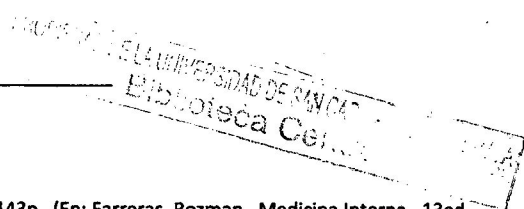
**IX. ANEXOS**

## ANEXO 1 ESTEROIDOGÉNESIS SUPRARRENAL Y GONADAL



No.	Enzimas
1	Colesterol-desmolasa
2	3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
3	17-α-hidroxilasa
4	17,20-liasa o 17,20-desmolasa
5	17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa o 17-cetorreductasa
6	5-α-reductasa
7	Sulfocinasa
8	Sulfatasa
9	Aromatasa
10	21-hidroxilasa
11	11-β-hidroxilasa
12	18-hidroxilasa
13	18-hidroxideshidrogenasa

DHEA: deshidroepiandrosterona.  
DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona



**ANEXO 2**  
**CARACTERÍSTICAS DE LAS DIFERENTES FORMAS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA**

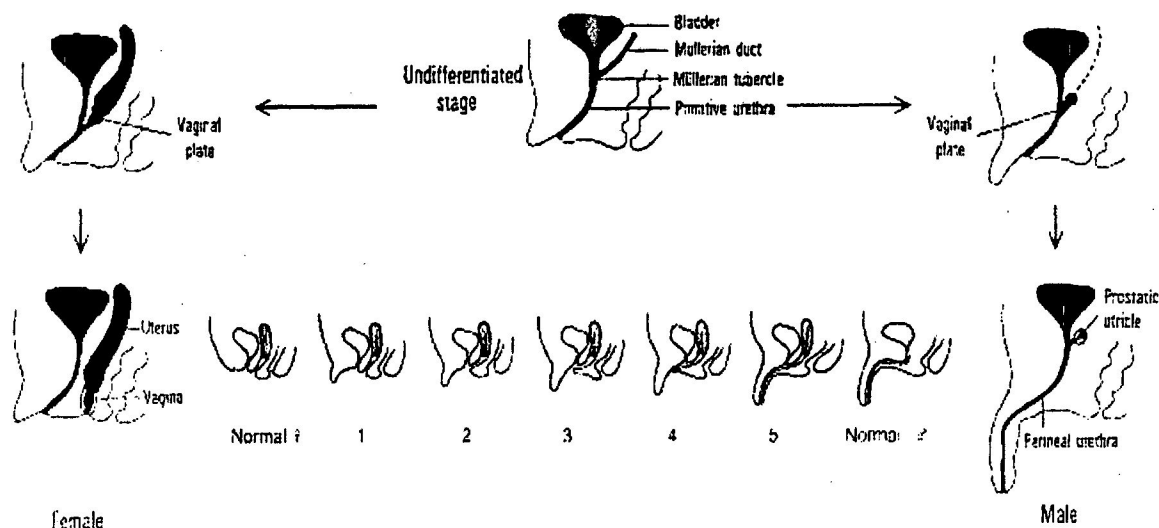
Enfermedad	Deficiencia de 21-Hidroxilasa	Deficiencia de 11 $\beta$ -Hidroxilasa	Deficiencia de síntesis de aldosterona	Deficiencia de 17 $\alpha$ -Hidroxilasa	Deficiencia de 3 $\beta$ -Hidroxiesteroide dehidrogenasa	Hiperplasia lipoide
Gen defectuoso	<i>CYP21</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>CYP11B2</i>	<i>CYP17</i>	<i>HSD3B2</i>	<i>STAR</i>
Genitales ambiguos	+ en ♀	+ en ♀	No	+ en ♂ No hay pubertad en ♀	+ en ♂ Medio en ♀	+ en ♂ No hay pubertad en ♀
<b>Hormonas</b>						
Glucocorticoides	↓	↑	Normal	Corticosterona normal	↓	↓
Mineralocorticoides	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Andrógenos	↑	↑	Normal	↓	↓ en ♂, ↑ en ♀	↓
Estrógenos	↓ en ♀	↑ en ♀	Normal	↓	↑	↓
<b>Fisiología</b>						
Presión sanguínea	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Balance de Na	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Balance de K	↑	↓	↑	↓	↑	↑
Acidosis	+	± alcalosis	+	± alcalosis	+	+
Metabolitos elevados	17-OHF	DOC, 11-deoxicortisol	Corticosterona, ± 18-hidroxi-corticosterona	DOC corticosterona	DHEA, 17 $\Delta^5$ Preg	Ninguno

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; DOC: deoxicorticosterona; DHEA: dehidroepandrosterona; 17 $\Delta^5$ Preg: 17- $\Delta^5$ -hidroxipregnenolona

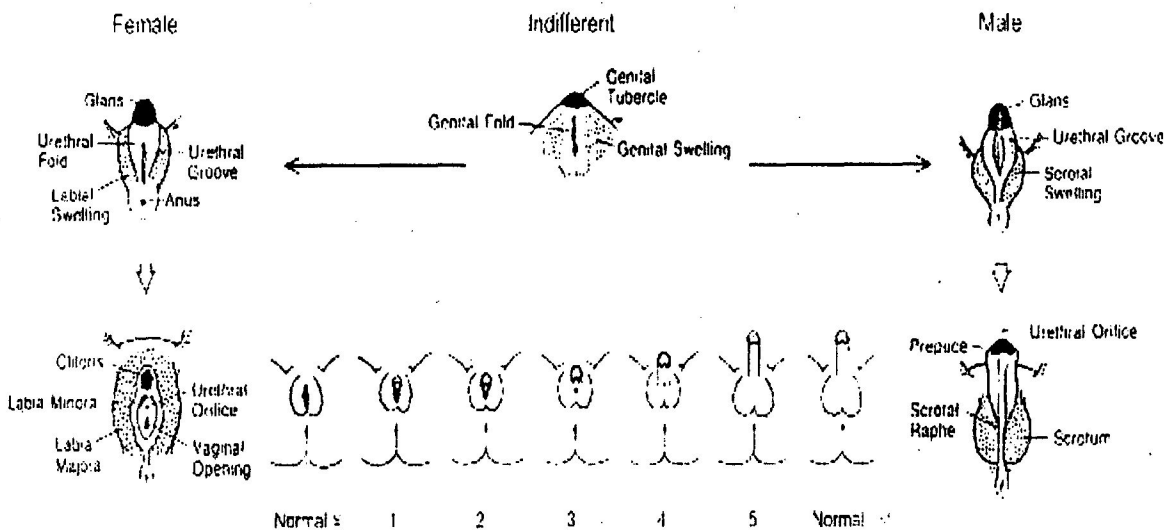
Fuente: Vilardel E. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. 2116-2143p. (En: Ferreras, Rozman. Medicina Interna. 13ed. Madrid: Mosley-Doyma Libros, S. A. 1995)

### ANEXO 3 GRADOS DE VIRILIZACIÓN SEGÚN PRADER

Diferenciación normal y anormal del seno urogenital y los genitales externos (vista transversal)



Diferenciación normal y anormal de los genitales externos (vista externa)



El grado I representa la feminización normal y el grado V la virilización completa. Los estadios intermedios son grados variables de virilización, con hipertrofia de clítoris, microfalo e hipospadias.

## ANEXO 4

## TARJETA DE DATOS DEL RECIÉN NACIDO Y CONSENTIMIENTO DE LA MADRE

SEXO:	F ( )	M ( )	No. _____
PARTO:	N ( )	C ( )	
Semanas de gestación: _____			
Nombre: _____			
_____			
Dirección: _____			
_____			
Peso al nacer: _____			
Fecha de toma de muestra: ____/____/20__			
Fecha de nacimiento: ____/____/20__			
Hora de toma de muestra: ____:____			
TIPO DE MUESTRA			
Cordón umbilical ( ) Venosa ( )			

## CONSENTIMIENTO

Guatemala, \_\_\_\_\_

He recibido una plática informativa a cerca de la prueba que se realizará a la muestra extraída a mi hijo (a) para evaluar Hiperplasia Adrenal Congénita, quedándome clara toda la información proporcionada. Por lo tanto:

Yo: \_\_\_\_\_ autorizo para que la muestra  
(Nombre de la madre)

extraída a: \_\_\_\_\_ sea utilizada en el estudio de  
(Nombre del recién nacido)

"Tamizaje de Hiperplasia Adrenal Congénita en Recién Nacidos del Hospital General San Juan de Dios".

Firma: \_\_\_\_\_