

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD N.º 28  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD N.º 23  
DIVISION DE EDUCACION Y INVESTIGACION N.º 2



PREVALENCIA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA  
EN LOS RECIEN NACIDOS EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL  
SEGURO SOCIAL DEL ESTADO DE NUEVO LEON, CON EL  
TAMIZAJE METABOLICO AMPLIADO

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. KATHIA CASTELAN MUSCOZ

ASESORA DRA. JEANITA DOMERO VILLARREAL

MONTERREY, N. L., FEBRERO 2007

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No.25  
MONTERREY NUEVO LEÓN

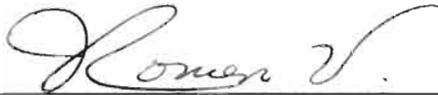
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 23  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No.23  
MONTERREY NUEVO LEÓN

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
**“INCIDENCIA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL  
CONGÉNITA EN LOS RECIÉN NACIDOS EN EL INSTITUTO  
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DEL ESTADO DE NUEVO  
LEÓN CON EL TAMIZAJE METABOLICO AMPLIADO”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**NEONATOLOGÍA**  
PRESENTA LA  
DRA. KATHIA CASTELÁN MUÑOZ

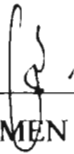
ASESOR  
DRA. JUANITA ROMERO VILLARREAL

## APROBACIÓN DE TESIS



---

Vo.Bo. DRA. JUANITA ROMERO VILLARREAL  
PEDIATRA ENDOCRINÓGO  
ASESOR CIENTÍFICO



---

Vo.Bo. DR. GERARDO DEL CARMEN PALACIOS SAUCEDO  
INVESTIGADOR NACIONAL  
INFECTOLOGO PEDIATRA  
ASESOR METODOLÓGICO



---


Vo.Bo. DR. ROBERTO FLORES SANTOS  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE NEONATOLOGIA  
UMAE No.23 IMSS

**DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**



---

Vo.Bo. DR. CARLOS ALBERTO VAZQUEZ MARTINEZ  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UMAE No.25 IMSS



---

Vo.Bo.DRA. ROSA MARIA ELIZONDO SAPIEN  
JEFE DE ENSEÑAZA DIVISIÓN EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE No.25 IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSP. ESP. No. 25  
CENTRO MEDICO NORESTE  
DIRECCION DE EDUC. E INV. EN SALUD  
AVE. LINCOLN Y AVE. FIDEL VELAZQUEZ  
MONTERREY N.L.

REGISTRO 2006-1901-1

**INVESTIGADORA PRINCIPAL:**

1)-DRA. JUANITA ROMERO VILLARREAL  
PEDIATRA ENDOCRINÓLOGO  
UMAE No.25 IMSS MONTERREY NUEVO LEON

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

1)-DR. GERARDO DEL CARMEN PALACIOS SAUCEDO  
INVESTIGADOR NACIONAL  
INFECTOLOGO PEDIATRA  
UMAE No.25 IMSS MONTERREY, NUEVO LEÓN

2)-DRA. ANA LAURA BAHENA GARCÍA  
PEDIATRA ENDOCRINOLOGO  
UMAE No. 25 IMSS MONTERREY, NUEVO LEÓN

3)-DR. ROBERTO FLORES SANTOS  
PEDIATRA NEONATOLOGO  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA  
UMAE No. 23 IMSS MONTERREY, NUEVO LEÓN

4)-DRA. ADRIANA LOPEZ CÁRDENAS  
MEDICO EPIDEMIOLOGO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA  
UMAE No.25 IMSS MONTERREY, NUEVO LEÓN

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A Dios** le agradezco mi vida, y ser mi guía en el camino que me ha señalado, por permitirme alcanzar un objetivo más en mi carrera profesional, y poder disfrutarlo rodeada de la mejor familia que pudo haber escogido para mi, y de mis amigos.

**A mis padres y hermano**, nunca podré terminar de agradecerles todo el apoyo que siempre me han brindado moral y económicamente en cada instante de mi vida, los quiero muchísimo, los respeto y los admiró por sobre todas las cosas.

**A mi hija Geraldine**, el gran amor de mi vida, el principal estímulo para esforzarme cada día para ser una mejor persona y profesionista. Gracias muñeca por haber llegado a mi vida, por brindarme tu sonrisa y alentarme cuando me ves triste, perdóname por el tiempo que te he robado, y que te prometo a partir de ahora voy a compensar cada segundo.

**A mi esposo José**, gracias mi amor por tu comprensión y paciencia, pero sobre todo por tu amor y apoyo en el proceso de mi realización personal y profesional, por compartir y disfrutar mis triunfos, y estimularme en los tropiezos para seguir adelante.

**A los Doctores:** Juan Antonio González, Rodolfo Dehesa, Mario Torres, Martha Estrella, Agapito Hernández, Jesús Manuel Yáñez, Jesús Muñoz, por su disponibilidad y paciencia para la enseñanza, y por compartirme parte de sus conocimientos.

**Al Dr. Roberto Flores Santos**, por su enorme apoyo moral en el transcurso de estos dos años de subespecialidad, que contribuyó al logro de mis objetivos.

**A la Química Leonor** por su amable colaboración para la realización del presente trabajo.

**A los directores y subdirectores médicos y enfermeras del Departamento de Medicina Preventiva de la Unidades de Medicina familiar de Nuevo León**, por su colaboración y participación para la realización del presente trabajo.

## INDICE

Resumen .....	1
Introducción .....	2-4
Material y métodos .....	5-6
Resultados .....	7-9
Discusión .....	10-11
Conclusiones .....	12
Bibliografía .....	13-15
Figura 1 .....	16
Tabla 1 .....	17
Tabla 2 .....	17
Figura 2 .....	18
Figura 3 .....	19
Figura 4 .....	20

## RESUMEN.

**Objetivo.** Evaluar la incidencia de Hiperplasia suprarrenal congénita con el tamizaje metabólico ampliado en los recién nacidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social del estado de Nuevo León.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo, observacional, transversal, prolectivo, realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social en Nuevo León del 26 de Julio del 2005 al 25 de Julio del 2006. Se incluyeron todos los recién nacidos en dicha Institución que fueron sometidos al tamizaje metabólico ampliado. Se excluyeron niños con asfixia neonatal, infecciones congénitas del complejo STORCH, sepsis y traumatismo obstétrico. A todos se les tomó muestra de sangre capilar del talón después de 72 h de vida colectada en papel filtro "tarjeta Guthrie", para la determinación de 17 Hidroxiprogesterona (17 HOP) procesada con técnica ELISA en el laboratorio de hormonas de la Unidad Medica de Alta Especialidad (UMAE) No.34, tomándose como nivel de corte 40.5 ng/ml. A los niños que resultaron por arriba de éste nivel se les realizó duplicado del tamiz, y al persistir elevado se derivaron a la UMAE No.25 para realización de pruebas confirmatorias midiendo cortisol, androstenediona y 17 HOP con radioinmunoensayo; además electrolitos séricos y en algunos casos renina plasmática. Los resultados se analizaron con procedimientos de estadística descriptiva, como mediana con límites, media  $\pm$  desviación estándar.

**Resultados:** Hubo un total de 34,154 recién nacidos vivos, de los cuales se tamizaron 27,373 (80.14%) y se reportaron 151 resultados sospechosos (0.55%). De estos 151 neonatos (97 hombres y 54 mujeres) se descartó HSC en 101 con el duplicado del tamizaje, y los 50 que persistieron sospechosos se derivaron a 3er nivel de atención para realización de pruebas confirmatorias, que se realizaron a 43 pacientes, 32 en forma inmediata y 11 en forma tardía. Se descartó en 29/43 casos (64%), nueve están en vigilancia por sospecha de la enfermedad (siete reciben tratamiento farmacológico y dos en observación), y se confirmaron cinco casos de HSC, con una incidencia de 1:5,474 recién nacidos tamizados. De los casos confirmados hubo una relación 4:1 a favor del sexo masculino y el 100% fue variedad perdedora de sal. En 7 niños no se complementaron estudios por cambio de domicilio o falta de cooperación de los padres.

**Conclusiones:** La incidencia de HSC encontrada en nuestro estudio fue mayor a la que ha sido previamente documentada. Será necesario mayor tiempo de tamizaje y complementar el seguimiento en los niños que aun permanecen en vigilancia y con tratamiento por sospecha de la enfermedad, para establecer con más confiabilidad la incidencia de HSC.



## INTRODUCCION.

El tamiz neonatal es un estudio que se implementó en forma masiva para descubrir a aquellos recién nacidos aparentemente sanos, antes de que se manifieste una enfermedad que con el tiempo puede ocasionar al niño daños graves, irreversibles o que ponen en riesgo la vida, con el objeto de iniciar un tratamiento en forma oportuna. Se practica en gotas de sangre capilar, usualmente obtenidas del talón y colectadas en papel filtro específico (la llamada “tarjeta de Guthrie”).<sup>1</sup>

Este método se emplea en México desde los años setenta en algunos centros para tamizar a los recién nacidos para hipotiroidismo congénito, y en la actualidad con nuevas técnicas analíticas ha sido posible la determinación de una gama muy amplia de moléculas y detección oportuna de cerca de medio centenar de padecimientos.<sup>4</sup> En Enero de 1998 el Instituto Mexicano del Seguro Social inició el programa para hipotiroidismo congénito<sup>4</sup> y a partir de Julio del 2005 estableció el nuevo tamizaje metabólico ampliado como obligatorio para todos los recién nacidos en el IMSS, donde se incluye la detección oportuna de otras enfermedades como fenilcetonuria, deficiencia de biotinidasa, e Hiperplasia suprarrenal congénita. Todas éstas enfermedades de no diagnosticarse y tratarse en forma oportuna pueden condicionar manifestaciones graves como retardo mental (fenilcetonuria), inmunodeficiencias (defectos de la biotinidasa), deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico severo que puede condicionar la muerte (variedad perdedora de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita).<sup>4</sup>

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad endocrina hereditaria con patrón autosómico recesivo que en más del 90% de los casos es causada por la deficiencia de 21 hidroxilasa (forma clásica). Esta enfermedad presenta un espectro de manifestaciones clínicas muy amplio; desde formas severas que se presentan al nacimiento, en las que puede haber virilización, sobre todo en sexo femenino, y en un 75% aproximadamente va acompañada de un síndrome perdedor de sal, que generalmente se presenta hacia las dos semanas de vida y que se traduce clínicamente por hiporexia, letargia, vómito, diarrea, deshidratación, hipotensión, y pérdida de peso, en los niños no tratados puede llegar hasta colapso circulatorio y muerte; hasta formas más leves en que los signos de virilización se presentan más tardíamente, sobre todo en el sexo masculino en la variedad no perdedora de sal.<sup>5-6</sup> Las formas no clásicas de la HSC se presentan más tardíamente y no se detectan por

tamiz, son causadas por deficiencias de otras enzimas; la deficiencia de 11 hidroxilasa produce el 5-8% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. Los otros casos son producidos por la deficiencia de 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, 17 alfa hidroxilasa, y START (steroidogenic acute regulatory protein) <sup>6,v</sup>

Se ha encontrado un gen responsable de esta enfermedad que se denomina CYP21B, y se encuentra junto a su pseudogen CYP21A, ligado a los genes del complemento C4A y C4B, dentro de la región III del complejo HLA en el brazo corto del cromosoma 6. <sup>5</sup>

La prevalencia de HSC en España es de alrededor de 1:15000 <sup>6</sup>, en Francia se calcula en 1:15956, y en un estudio realizado en Texas en 1989 la incidencia fue de 1:16008 con una relación de perdedora de sal/virilizante simple de 1.7:1; en este último estudio se especifica la incidencia en hispanos que se reporto en 1:14417 casos de variedad clásica.<sup>7</sup> En Suiza se reportó una incidencia de 1:10, 749.<sup>iv</sup>

El tamizaje de esta patología es posible mediante la determinación de la 17 hidroxiprogesterona. En España el tamizaje con la 17OHP tiene un VPP entre el 2 y 3%, y un VPN de un 99%.<sup>9</sup> Los niveles de 17OHP cuando se estimula con ACTH están elevados, casi siempre mayor de 2mg/dl o 66nmol/L, en la mayoría de los pacientes, y en una minoría entre 1.2 y 2 mg/dl (49.5y 66nmol/L). Los recién nacidos pretérmino y a término con sufrimiento fetal tienen un valor elevado persistente de 17OHP sin tener HSC pero raramente excede a 2mg/dl. Allen y colaboradores evaluaron la eficacia y eficiencia ajustando el peso de acuerdo al nivel de 17OHP para disminuir los falsos positivos encontrando que en un recién nacido con peso de 1700gr el valor definitivamente anormal era de 1.35mg/dl y en los que tenían peso mayor de 1700, el valor anormal es de 0.90mg/dl. En las formas clásicas, la elevación de la 17OHP es generalmente más de 10 veces el valor normal, en las formas no clásicas de HSC la elevación de 17OHP puede ser leve; sin embargo si el resultado es >6ng/dl, el diagnóstico es muy probable. Al contrario los valores <2ng/dl descartan el diagnóstico. Sin embargo es necesario tener en cuenta que durante los dos o tres primeros días de vida las cifras de este metabolito están también elevadas en los recién nacidos sanos de forma similar a los afectados por la enfermedad; al tercer día sin embargo los niveles disminuyen en los niños sanos pero no en los enfermos y los niños prematuros suelen tener niveles altos de 17 OHP incluso en el 3er día de vida. En los casos

de dudas o cuando los valores se encuentran entre 2 y 6ng/dl, es recomendable realizar una prueba de estímulo con ACTH, considerándose como anormal una respuesta de >10ng/dl.<sup>8-9</sup>

Se desconoce la incidencia real de HSC en México, pero ahora con la introducción del tamizaje metabólico ampliado se podrá detectar a aquellos recién nacidos aparentemente sanos o con ambigüedad de genitales antes de que se manifieste la enfermedad en una población muy importante por el alto porcentaje de nacimientos que son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social. El motivo por el que se realiza el presente estudio es para conocer la incidencia de esta enfermedad al detectarla oportunamente con la implementación de un tamizaje neonatal ampliado en el estado de Nuevo León, lo cual permitirá establecer un tratamiento oportuno para evitar graves secuelas e incluso la muerte, además de evitar la asignación equivocada de sexo o la aparición de pseudopubertad precoz en pacientes del sexo masculino portadores de la variedad no perdedora de sal de HSC.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, prolectivo, del 26 de Julio del 2005 al 25 de Julio del 2006 en el Instituto Mexicano del Seguro Social del estado de Nuevo León. Se incluyeron todos los recién nacidos de dicha Institución que fueron sometidos a la prueba de tamizaje metabólico ampliado. Se excluyeron los recién nacidos con asfixia neonatal, infecciones congénitas del complejo STORCH, sepsis temprana o tardía y traumatismo obstétrico del tipo fracturas de cráneo, hemorragia intracraneal.

A todos los recién nacidos se les tomó muestra de sangre capilar del talón colectada en papel filtro específico (la llamada "tarjeta de Guthrie") después de las 72 horas de vida, para la determinación de 17 Hidroxiprogesterona. Las muestras fueron procesadas con técnica de ELISA en el laboratorio de hormonas de la Unidad Medica de Atención Especializada (UMAE) número 34 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se tomó como nivel de corte 40.5ng/ml de ésta hormona. A los niños que resultaron por arriba de éste nivel de corte se les realizó duplicado del tamizaje, y si resultado nuevamente por arriba del nivel de corte fueron derivados a la UMAE No.25 para confirmación diagnóstica, mediante la determinación de 17 hidroxiprogesterona, cortisol y androstenediona con técnica de radioinmunoensayo, muestras que fueron procesadas en la Unidad de Medicina Nuclear de dicha Institución. A estos pacientes se les determinó además electrolitos séricos procesados en el laboratorio clínico de la UMAE No.25, y en algunos casos se realizó medición de renina plasmática.

Se definieron las siguientes variables: 1-Caso sospechoso de HSC a todo niño con niveles de 17-hidroxiprogesterona (HOP) mayores 40.5 ng/ml en la prueba de tamiz neonatal, con o sin datos de ambigüedad de genitales. 2-Caso confirmado de HSC a los niños que hayan sido sospechosos y persistan con elevación de 17 HOP mayor de 25 ng/ml con técnica de radioinmunoensayo después del mes de vida, asociado con elevación de androstenediona (valores normales en varones de 0.30 a 2.63 ng/ml y en mujeres 0.10 a 2.99 ng/ml) y cortisol normal o bajo (valor normal de 50 a 250 mg/dl). 3-HSC perdedora de sal define a los casos confirmados para HSC y que presenten alteraciones hidroelectrolíticas consistentes en hiponatremia, hiperkalemia, deshidratación; además de elevación de renina plasmática (valor normal en reposo 0.20 a 2.80 ng/ml/hr y en movimiento 1.50 a 5.70 ng/ml/hr) . 4-Asfixia perinatal definida por la presencia de al menos tres de los siguientes

criterios, calificación de APGAR de 3 o menor a los 5 minutos, encefalopatía, afección a otros órganos (renal, cardíaco, pulmonar, etc.), pH menor de 7 en muestra del cordón umbilical al nacer. 5-Sepsis neonatal temprana a la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica con hemocultivo positivo para cualquier germen en las primeras 72 horas de vida. 6-Sepsis neonatal tardía a la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica con hemocultivo positivo para cualquier germen después de 72 horas de vida.

Los resultados obtenidos fueron analizados con procedimientos de estadística descriptiva, tales como mediana y límites (mínimo y máximo), y media  $\pm$  desviación estándar.

## RESULTADOS.

Del 26 de Julio del 2005 al 25 de Julio del 2006 hubo un total de 34,154 recién nacidos vivos en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el Estado de Nuevo León, de los cuales se tamizaron 27,373 (80.14%). Se reportaron 151 resultados sospechosos (0.55%), de los cuales 97 fueron del sexo masculino (64.2%) y 54 del sexo femenino (35.8%), con una edad gestacional al nacer de  $37.3 \pm 1.96$ , y peso al nacimiento de  $3,150 \pm 1.67$ gr. Treinta y ocho tenían antecedente de prematuridad al nacimiento (25.16%); sin embargo el tamizaje se realizó en los 151 niños a una edad gestacional media corregida de  $38.56 \pm 2$  semanas,  $10 \pm 1$  días de vida en promedio. El valor medio de 17 HOP en el tamiz neonatal fue de  $54.29 \pm 33.76$  ng/ml, la media de edad materna fue de  $26.5 \pm 4.91$  años, con un número de gestación de  $2 \pm 1$  gestas.

De los 151 recién nacidos reportados como sospechosos, 131 fueron sometidos a duplicado del tamiz, descartándose HSC en 101. A 20 neonatos no se les realizó duplicado por falta de reactivo, y fueron enviados directamente a realización de pruebas confirmatorias, lo mismo que los 30 recién nacidos que persistieron sospechosos después del duplicado.

En los 50 neonatos que persistieron sospechosos y fueron enviados a realización de pruebas confirmatorias, se encontró predominio del sexo masculino en un 72% (36 hombres vs. 14 mujeres). En 43/50 se realizaron pruebas confirmatorias, 32 en forma inmediata en promedio a los  $0.97 \pm 0.59$  meses y 11 en forma tardía a los  $11.9 \pm 2.38$  meses, éstos últimos localizados en su domicilio. Con la realización de pruebas confirmatorias se descartó el diagnóstico de HSC en 29/43 neonatos (67.4%). Nueve de los 43 recién nacidos (21%) seguían en vigilancia por la consulta de Endocrinología Pediátrica como casos sospechosos hasta el cierre de este estudio en julio del 2006; todos corresponden al género masculino, 7 están siendo controlados con tratamiento farmacológico y 2 sin medicamentos. Se confirmaron cinco casos de Hiperplasia suprarrenal congénita de estos 43 neonatos que persistieron sospechosos y fueron sometidos a realización de pruebas confirmatorias, lo que correspondió a una incidencia de 1:5474 recién nacidos tamizados, 4 del sexo masculino y uno del sexo femenino, con una relación de 4:1 a favor del sexo masculino, y todos fueron catalogados como variedad perdedora de sal. Dos de los cinco niños con diagnóstico confirmado de HSC llegaron con alteraciones hidroelectrolíticas a la Unidad Médica, y

posteriormente se recabó el resultado del tamiz. Los cinco niños están vivos, en control médico de forma ambulatoria por la Consulta de Endocrinología Pediátrica, recibiendo prednisona, o deflazacort o cortef, además de florinef y tienen hasta la fecha de cierre del estudio en julio del 2006 un buen control hormonal. En siete niños no se logró complementar estudios por falta de cooperación de los padres o dificultad para su localización por cambio de domicilio, cuatro son del sexo femenino, y sin ambigüedad por lo que es probable que se haya tratado de un resultado falso positivo, los tres restantes del sexo masculino se insistirá en su localización por la posibilidad que se pueda manifestar la forma virilizante simple o no perdedora de sal de la enfermedad, que se presenta en forma tardía.

En la figura 1 se puede observar la comparación de los niveles de 17 HOP en el tamiz neonatal inicial y duplicado del tamiz de los 151 niños sospechosos, distribuidos en 3 grupos: grupo 1 que incluye los cinco niños con diagnóstico confirmado de HSC, grupo 2 los 45 niños sospechosos (29 descartados con pruebas confirmatorias, nueve aun persisten sospechosos y siete que aun no se han estudiado), y el grupo 3 con los 101 niños descartados con el duplicado del tamiz; observándose significativamente más elevados en el grupo 1 tanto en el resultado del tamiz como en el duplicado ( $p=0.000$ ).

Los cinco niños con diagnóstico confirmado de HSC y los 9 niños que persisten con sospecha de HSC conformaron un grupo de catorce niños que aun permanece en control médico por la consulta de Endocrinología Pediátrica hasta la fecha de cierre de este estudio en julio del 2006. Estos catorce niños fueron distribuidos en tres subgrupos (Las características demográficas de cada niño se muestran en la tabla 1): 1-Niños con sospecha de HSC en tratamiento ( $n=7$ ), 2-Niños con sospecha de HSC sin tratamiento ( $n=2$ ), 3-Niños con diagnóstico confirmado de HSC ( $n=5$ ). No se observó diferencia significativa entre estos tres subgrupos en cuanto a peso al nacimiento ( $p=0.376$ ), edad gestacional al nacer ( $p=0.201$ ), edad de la madre ( $p=0.157$ ), número de gestación ( $p=0.310$ ), y edad gestacional corregida a la fecha de toma del tamiz ( $p=0.378$ ). Ver tabla 2.

Al comparar los niveles séricos de sodio en estos 3 subgrupos, se encontraron más bajos en los niños con diagnóstico confirmado de HSC (subgrupo 3) con una  $\bar{x}$  de  $125.3 \pm 9.4$  mmol/L, comparada con  $142.1 \pm 1.5$  mmol/L del subgrupo 1, y  $138.5 \pm 7.7$  mmol/L del

subgrupo 2; con una diferencia estadísticamente significativa  $p=0.018$  (Figura 2). Los niveles séricos de potasio por el contrario fueron más elevados en los niños del subgrupo 3, con una  $\bar{x}$  de  $6.38 \pm 2.3 \text{ mol/L}$ , comparado con  $5.2 \pm 0.49 \text{ mmol/L}$  del subgrupo 1, y  $5.4 \pm 0.77 \text{ mmol/L}$  del subgrupo 2, sin embargo estadísticamente no hubo diferencia  $p=0.82$  (Figura 3).

Se inició tratamiento médico a una edad media de  $1.31 \pm 0.3$  meses en los niños con diagnóstico confirmado de HSC (subgrupo 3), y  $1.67 \pm 0.41$  meses en el subgrupo 1. Además se analizó el comportamiento de la androstenediona en los 3 subgrupos estudiados, observándose inicialmente niveles más elevados en los niños de los subgrupos 3 y 1 ( $p=0.124$ ), pero al iniciar el tratamiento médico se observa disminución de los niveles séricos de androstenediona hasta normalizarse a una edad media de 5.9 meses en ambos grupos ( $p=.248$ ). Los resultados del seguimiento de los niveles séricos de androstenediona en estos tres subgrupos se muestran en la figura 4.

No se pudo analizar en forma gráfica el seguimiento de los niveles de 17 HOP debido a que el máximo nivel que logra reportar el laboratorio de la Institución donde se realizó este estudio, fue variable en el transcurso de este año de seguimiento, desde 12.5 hasta 100ng/ml, lo que no nos permite hacer un análisis real de los resultados en los 3 subgrupos de niños estudiados. Los niveles séricos de cortisol se mantuvieron en general en rangos normales en los 3 subgrupos, por lo que no nos apoyo información para establecer el diagnóstico.



## DISCUSIÓN.

El tamiz neonatal es un estudio que se implementó en forma masiva para detectar a aquellos recién nacidos aparentemente sanos, antes de que se manifieste una enfermedad que con el tiempo puede ocasionar al niño daños graves, irreversibles o que ponen en riesgo la vida, con el objeto de iniciar un tratamiento en forma oportuna. En enero de 1998 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) inició el programa de tamizaje para hipotiroidismo congénito<sup>2</sup> y a partir de Julio del 2005 estableció el tamizaje metabólico ampliado, donde se detectan otras enfermedades como hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), fenilcetonuria y deficiencia de biotinidasa.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una forma de alteración de la biosíntesis de esteroides que se hereda con patrón autosómico recesivo y en más del 90% de los casos es causada por la deficiencia de 21 hidroxilasa (forma clásica), en el 75% de los casos se presenta la variedad perdedora de sal y el 25% la virilizante simple.<sup>3-6</sup> La forma no clásica de la deficiencia de 21 hidroxilasa se inicia en etapa tardía y no se detecta en el programa de tamiz.

En 1977 Pang y colaboradores inician el programa piloto de tamizaje neonatal para detectar déficit de 21 HOP en papel filtro, y hasta la fecha más de ocho millones de recién nacidos han sido tamizados.<sup>19</sup> Esta enfermedad ocurre en 1:21000 recién nacidos en Japón, 1:10000 a 1:16000 en Europa y Norte America, 1:5000 en La Reunión Francia, 1:300 en los esquimales Yupik de Alaska.<sup>20</sup> En un estudio realizado en Texas en 1989 la incidencia fue de 1:16008 con una relación de perdedora de sal/virilizante simple de 1.7:1; en este último estudio se especifica la incidencia en hispanos que se reporto en 1:14417 casos de variedad clásica.<sup>7</sup> En México hasta la fecha no se ha reportado la incidencia de la enfermedad. En este estudio encontramos una incidencia de 1:5474. La frecuencia fue mayor en el sexo masculino, con una relación de 4:1, y el 100% de los casos correspondió a la variedad perdedora de sal; sin embargo consideramos que aun no es posible concluir en los casos de la variante no perdedora de sal debido a que hay algunos pacientes que están en sospecha y que pueden corresponder a ésta variedad, para lo que sería de gran utilidad realizar el exámen genético, debido a que nos establece el diagnóstico definitivo y como fue descrito por Pinto y colaboradores en su estudio, es también útil para establecer el pronóstico en base al tipo de mutación genética encontrado.<sup>18</sup> Sin embargo considerando

que en IMSS no se cuenta con este estudio, será necesario mayor tiempo de seguimiento para poder establecer el diagnóstico preciso.

En el primer año de inicio del programa de tamiz neonatal ampliado en el IMSS en el estado de Nuevo León, se logró una cobertura del 80.14%. Del total de niños tamizados hubo 151 casos reportados como sospechosos que correspondió al 0.51%, de los cuales 66.8% se descartaron por medio de la realización del duplicado; lo cual ya ha sido previamente reportado de gran utilidad para disminuir el número de falsos positivos,<sup>9</sup> y en los casos en los que el resultado del tamiz sea mayor de 60 ng/ml se decidió no realizar duplicado ya que es altamente sospechoso y así se disminuye el tiempo para realizar la confirmación y a su vez el riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico. En este estudio los 5 niños sospechosos tuvieron niveles de 17HOP en el tamiz neonatal y en el duplicado del tamiz por arriba de 100 ng/ml, y mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.000$ ) al compararlos con los niveles de 17 HOP de los niños descartados con el duplicado y los que persistieron con sospecha de la enfermedad.

Hubo mayor cantidad de resultados falsos positivos en el sexo masculino, ya que de los 97 niños reportados inicialmente como sospechosos, 86.6% fueron resultados falsos positivos, y solo 13 niños siguen aun en control como casos confirmados o de sospecha de HSC; lo cual puede ser secundario a que hay una gran actividad durante los primeros tres meses de vida a nivel testicular que puede influir en los resultados por elevaciones transitorias de 17 hidroxiprogesterona a nivel de la esteroidogénesis gonadal. En este estudio encontramos además que los niveles séricos de sodio en los niños con diagnóstico confirmado de HSC fueron significativamente más bajos ( $p=0.018$ ) comparados con los niveles de sodio en los niños que permanecen como sospechosos de HSC con o sin tratamiento farmacológico. Los niveles iniciales de potasio no mostraron diferencia significativa ( $p=0.82$ ) lo cual puede estar influenciado por la elevación de potasio por hemólisis al tomarla muestra en los recién nacidos por dificultades técnicas. El seguimiento de los niveles de androstenediona tampoco mostró diferencia significativa en los tres subgrupos de pacientes estudiados ( $p=0.124$ ), y el cortisol se mantuvo en rangos normales en los 3 subgrupos estudiados. Por lo que finalmente la determinación de estas dos hormonas no fue útil para la confirmación diagnóstica, y se decidió como ya ha sido previamente reportado dejar solo la determinación de 17 HOP como parámetro de confirmación.

## **CONCLUSIONES.**

1-El tamiz neonatal ampliado logró una cobertura del 80.14% de recién nacidos vivos en el Instituto Mexicano del Seguro Social del Estado de Nuevo León en el primer año de inicio.

2-La Hiperplasia suprarrenal congénita se presentó con una incidencia de 1: 5474 recién nacidos vivos.

3-La variedad perdedora de sal se encontró en el 100% de los casos.

4-La frecuencia de HSC fue mayor en el sexo masculino, con una relación de 4:1.

## BIBLIOGRAFÍA.

1-Velázquez A, Vela-Amieva M, W Naylor E, Chace D. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. Rev Mex Ped 2000;67:206-213

2-Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. Bol Med Hosp. Infant Mex 1998;55:311-314

3-Martínez C, Andalton G, Martínez G, Zafra A, González Z. Tamiz neonatal para hiperplasia adrenal congénita usando un criterio de ajuste en la relación del peso y niveles de 17-0H Progesterona en papel filtro. Hospital Español de México. Revista salud pública y nutrición 2000; Disponible: [http://www.respyn.uanl.mx/especiales/genetica/errores\\_innatos\\_del\\_metabolismo.html](http://www.respyn.uanl.mx/especiales/genetica/errores_innatos_del_metabolismo.html)

4-Sepúlveda J, Sanguino L, Hemes J. Hiperplasia adrenal congénita. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2001; Disponible en: <http://encolombia.com/medicina/ginecologia/obstetricia52401re-hiperplasia.htm>.

5-Oyarzáball M, Chueca M, Ezquieta B. Análisis genético molecular de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa: estudio familiar y diagnóstico de portadores en población navarra. Anales 1997; Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol22/suple3/suple30.html>.

6-Sánchez-Ventura J. Cribado neonatal de metabopatías congénitas. PrevInfad 2003; Disponible en: [http://www.uv.es/previnfad/pdfs/previnfad\\_hipotiroidismo.pdf](http://www.uv.es/previnfad/pdfs/previnfad_hipotiroidismo.pdf).

7-Bradford L, Therrell B, Berenbaum S, Manter-Kapanke Y, Simmank J, Korman K. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylasa-deficient. Pediatrics 1998;101:583-590.

8-Fardella C. Hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Chil Pediatr 2001; Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=SO370-41062001000500003&script=sci\\_arttex](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=SO370-41062001000500003&script=sci_arttex).

9-Rey M, García A. El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Biblioteca Cochrane 2004; Disponible en: [http://avaliacion.t.sergas.es/gal/servicios/docs/AvaliacionTecnologias/cribado\\_hiperplasia\\_INF2004\\_03.pdf](http://avaliacion.t.sergas.es/gal/servicios/docs/AvaliacionTecnologias/cribado_hiperplasia_INF2004_03.pdf).

10-Steigert M, Schoenle E, Biason-Lauber A, Torresani T. High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4106-4110.

11-Flores A, Bonet B, Adiego B, Martínez O, Marín A, Pérez P. Hiperplasia suprarrenal congénita: asociación con translucencia nucal fetal aumentada. *An Pediatr* 2003;58:52-54.

12-Nordestrom A, Wedell A, Hegenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for 17-Hydroxyprogesterone levels and CYP21 Genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001;108:68

13-Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal J. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: Implication for neonatal screening. *Pediatr Res* 2004;56:701-705

14-Thilen A, Nordenstrom A, Hegenfeldt L, Ulrika von Döbeln C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics* 1998; Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/search.dtl>

15-Douglas C. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia. A difficult experience. *J Urol* 2005;174:2011-2012

16-Johannsen TH, Mallet D, Didge-Petersen H, Muller J, Main KM, Morel Y. Delayed diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with salt wasting due to type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2076-2080

17-Baumgartner P, Howotny P, Heinze G, Waldhäusl W, Vierhapper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-Hydroxylase deficiency) in middle European population.

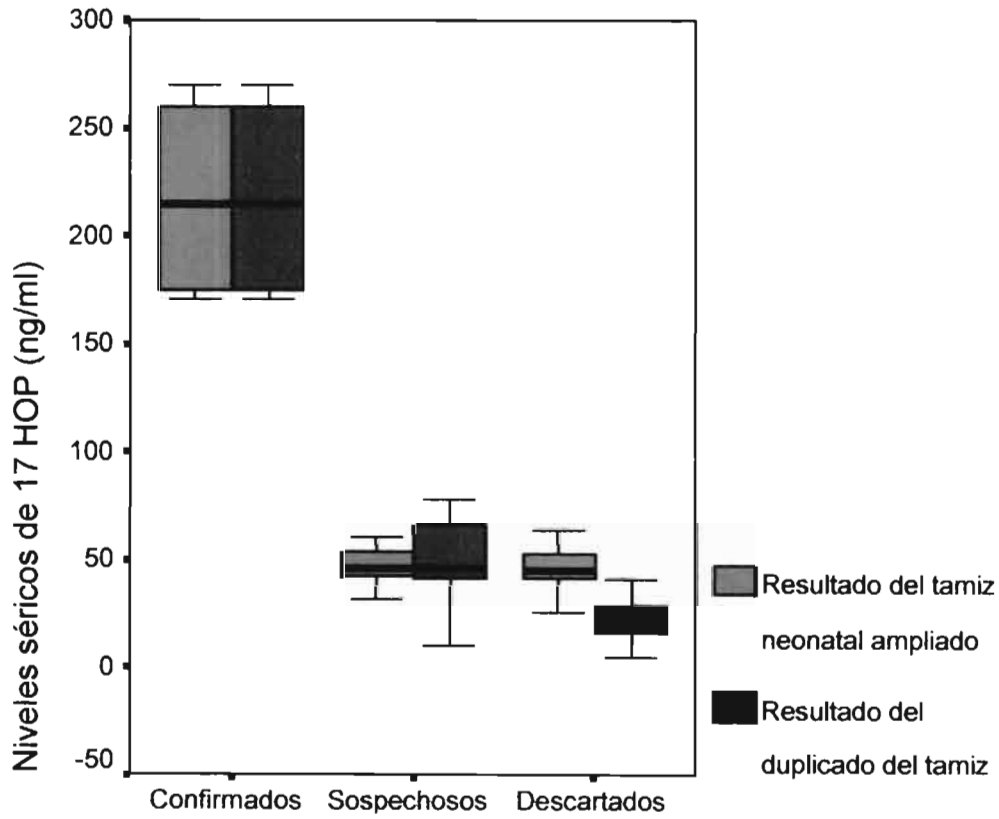
J Clin Endocrinol Metab 2005;90:775-778

18-Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassin C. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Relevance of genotype for management. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88 (6):2624-2633.

19-Pang S, Hotchkiss J, Drash A, Levine L, New M. Microfilter paper method for 17-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:1003-1008.

20-Levine L. Congenital Adrenal Hyperplasia. Pediatrics in Review 2000;21:159-171.

**Figura 1.** Comparación de los niveles de la hormona 17 Hidroxiprogesterona en los 151 niños que resultaron sospechosos en el tamizaje metabólico ampliado nacidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social del Estado de Nuevo León.



\* Los resultados se expresan como mediana con DE, valor mínimo y máximo

**Tabal 1.** Características demográficas de los 14 niños que permanecen en control por la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica por diagnóstico confirmado o de sospecha de Hiperplasia suprarrenal congénita, nacidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social del estado de Nuevo León.

Número	Sexo	Edad gestacional al nacer (semanas)	Edad a la fecha de toma del tamiz en días (corregida a termino en prematuro)	Número de gesta	Peso (kg)	Talla (cm)	Edad de la madre (años)	Diagnóstico	Edad de inicio de tx+ (mes y fraccion)
1	M	35	23 (2)	1	2.840	50	23	HSCPS**	0.30
2	M	37	5	3	2.800	49	30	HSCPS**	0.50
3	M	38	10	2	3.450	51	23	Sosp.en tx*	1.00
4	M	38	4	1	3.150	50	19	Sosp.en tx*	0.96
5	M	33	1	2	2.180	48	27	Sosp en tx*	3.00
6	M	38	4	2	3.900	53	22	Sosp en tx*	1.00
7	M	39	3	1	3.420	52	32	Sosp en tx*	1.00
8	F	39	4	1	3.300	50	24	Sosp sin tx*	-----
9	M	38	10	3	3.050	50	22	Sosp.en tx*	1.00
10	M	39	5	1	3.150	52	21	HSCPS**	0.76
11	M	38	5	2	3.715	52	24	Sosp.en tx*	1.26
12	F	38	6	3	2.900	56	36	HSCPS**	0.56
13	M	38	10	3	3.940	54	28	HSCPS**	2.00
14	M	38	8	2	3.900	56	32	Sosp.sin tx*	-----

\*Sospechoso en tratamiento y sin tratamiento.

\*\*Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal.

+Tratamiento.

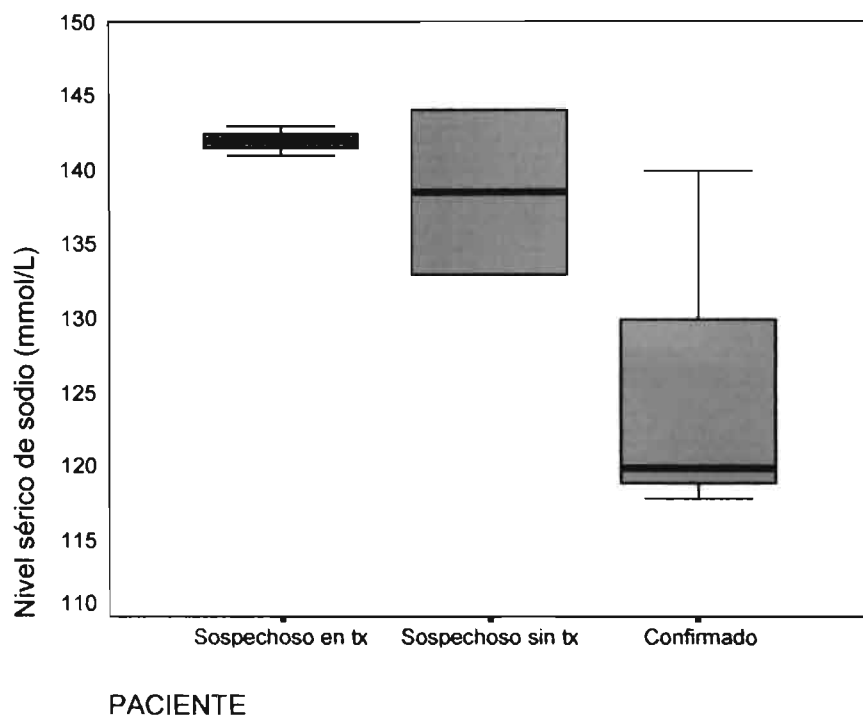
**Tabla 2.** Características demográficas de los 14 niños que continúan en control por la consulta externa de Endocrinología pediátrica distribuidos en 3 grupos en base al diagnóstico de Hiperplasia suprarrenal congénita nacidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social de Nuevo León.

Variable	Sospechoso en tratamiento (n=7)	Sospechoso sin tratamiento (n=2)	Confirmado (n=5)	p
Peso al nacer (kg)	3.1 ± 0.5	3.6 ± 0.42	2.99± 0.54	0.375
Edad gestacional al nacer (semanas)	37.2± 1.97	38.5 ± 0.70	36.8 ± 1.30	0.201
Número de gesta	1.8 ± 0.69	1.5 ± 0.70	2.4 ± 0.89	0.310
Edad materna (años)	22.7 ± 2.43	28 ± 5.66	27.6 ± 5.94	0.157
Edad gestacional corregida a la fecha del tamiz (semanas)	38.8 ± 3.8	39.3 ± 0.42	38.1± 1.01	0.378

\*Los valores son la  $\bar{x} \pm DE$

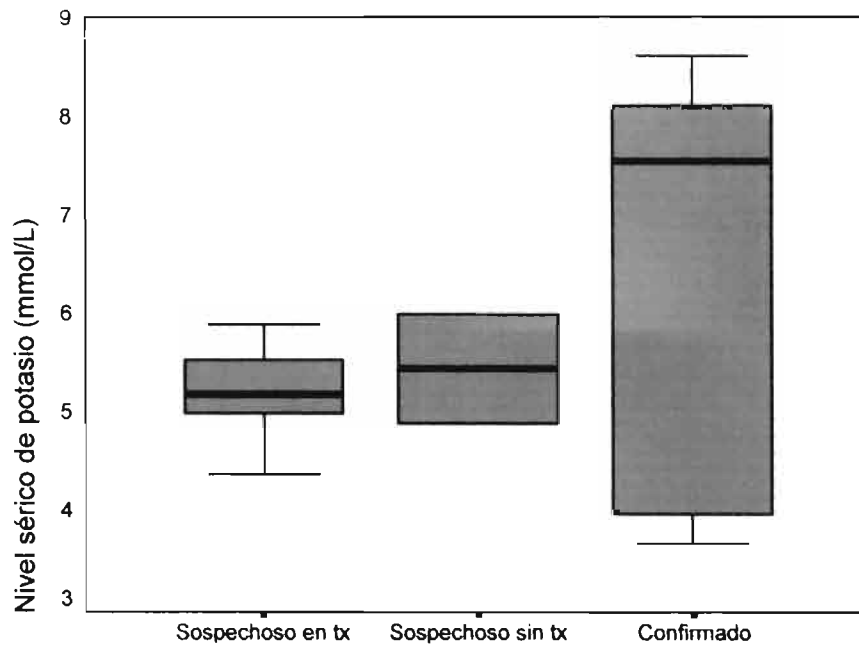


**Figura 2.** Niveles séricos de sodio en la primera determinación de los 14 niños que persisten en control por la consulta de Endocrinopediatría por diagnóstico confirmado o de sospecha de Hiperplasia suprarrenal congénita nacidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social del estado de Nuevo León, distribuidos en 3 subgrupos.



\* Los resultados se expresan como mediana con DE, valor mínimo y máximo

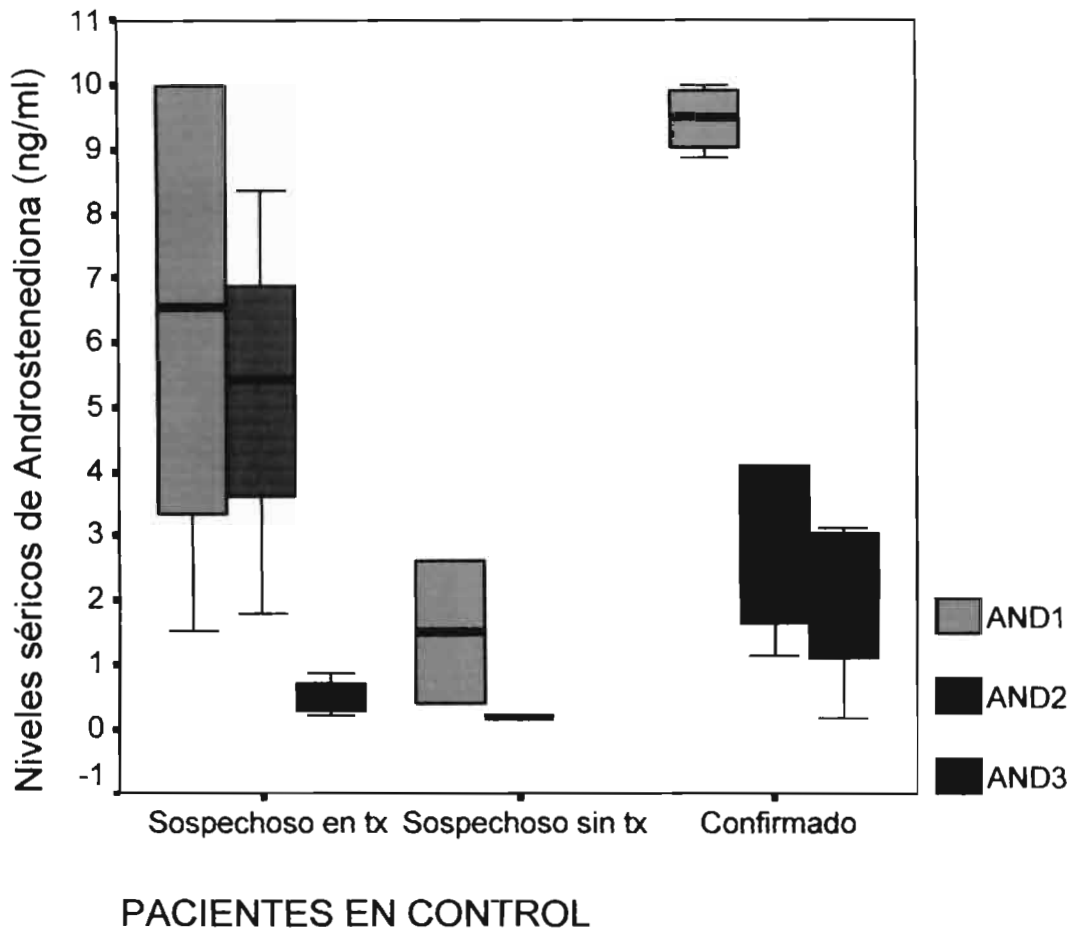
**Figura 3.** Niveles séricos de potasio en la primera determinación de los 14 niños que persisten en control por la Consulta de Endocrinopediatría por diagnóstico confirmado o de sospecha de Hiperplasia suprarrenal congénita nacidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social del estado de Nuevo León, distribuidos en 3 subgrupos.



PACIENTES EN CONTROL

\* Los resultados se expresan como mediana con DE, valor mínimo y máximo

**Figura 4.** Seguimiento de los niveles séricos de Androstenediona en 3 determinaciones, la primera a los 1.1 meses, la 2ª 3.5 meses y la 3ª 5.9 meses en los 3 subgrupos de niños que permanecen en control por la consulta externa de Endocrinología pediátrica nacidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social del estado de Nuevo León.



\* Los resultados se expresan como mediana con DE, valor mínimo y máximo