

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE  
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"  
CIEGO DE AVILA

**Comportamiento del Programa de hiperplasia suprarrenal congénita en el territorio sur de la provincia de Ciego de Ávila durante los años 2005 a 2011**

**Behavior of the Adrenal Hyperplasia Congenital Program in the southern part of Ciego de Avila's province. 2005 to 2011**

Carmen Noemí López Molina (1), Marbelys Torí Alarcón (2), Yuneisy Martín Rodríguez (3), Ibet Moulen Baró (4).

**RESUMEN**

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba un grupo de trastornos enzimáticos de la glándula suprarrenal que conlleva una alteración en la síntesis de cortisol y aldosterona, con acúmulo de precursores androgénicos. Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo de carácter evaluativo de la marcha del programa desde su implantación en octubre de 2005 hasta diciembre de 2011, número de resultados elevados, de los municipios a los que se le ofertan los servicios del laboratorio SUMA del Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Fueron analizadas un total de 14985 muestras de sangre seca sobre papel de filtro de recién nacidos en el territorio sur de la Provincia de Ciego de Ávila, además de todos los niños de las diferentes áreas de la provincia que al quinto día de nacido se encontraban hospitalizados en este hospital. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de datos estadístico SPSS para Windows XP. Como medida de resumen de la información se utilizaron las distribuciones de frecuencia y porcentajes. Se demostró la correlación entre los valores altos de resultados elevados de 17-OH progesterona, el bajo peso al nacer y la edad gestacional por debajo de las 37 semanas. **Palabras clave:** HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA/epidemiología, PLANES Y PROGRAMAS DE SALUD.

1. Licenciada en Laboratorio Clínico y Banco de Sangre. Licenciada en Bioquímica. Profesor Instructor.
2. Licenciada en Bioquímica. Máster en Enfermedades Infecciosas.
3. Especialista de 1er Grado en Pediatría. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Instructor.
4. Licenciada en Tecnología de la Salud. Especialidad Laboratorio Clínico.

**INTRODUCCIÓN**

Las hiperplasias suprarrenales congénitas (HSC) se definen como aquellas enfermedades de origen genético y herencia autosómica recesiva relativamente frecuente, con una incidencia anual de 1/15.000 recién nacidos vivos, en las que la síntesis de cortisol está bloqueada a distintos niveles, lo cual provoca un aumento adrenocorticotrópica (ACTH) y un aumento de la síntesis de los productos anteriores al bloqueo. Estos bloqueos se producen por la mutación de alguna de las enzimas que regulan la síntesis de las hormonas de la corteza suprarrenal (cortisol, aldosterona, y hormonas sexuales) (1-2).

La glándula suprarrenal sintetiza a partir del colesterol tres tipos de hormonas: glucocorticoides (zona fascicular), mineralocorticoides (zona glomerular) y andrógenos (zona reticular). En esta síntesis participan una serie de enzimas, alguna de las cuales son comunes y otras específicas de cada una de ellas (2).

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba un grupo de enfermedades autosómicas recesivas que resultan de la deficiencia de una de las cinco enzimas que están involucradas en la síntesis de cortisol en la corteza de la glándula; por orden de frecuencia: 21- $\alpha$ -hidroxilasa, 11- $\beta$ -hidroxilasa,

3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17- $\alpha$ -hidroxilasa/17-20 liasa, STAR (steroidogenic acute regulatory protein): esencial para el transporte de colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona (3).

El hipotálamo secreta el factor de liberación de corticotropina (CRF), que actúa sobre la adenohipófisis liberando corticotropina (ACTH). Esta hormona controla la esteroidogénesis en la glándula suprarrenal; ya que, estimula las diferentes enzimas implicadas en la síntesis de cortisol y aldosterona. Por otra parte, el cortisol regula la secreción de CRF y ACTH a través de un mecanismo de retroalimentación, actúa tanto en hipotálamo como en hipófisis (4).

La causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-alfa-hidroxilasa, cuyo déficit completo puede producir masculinización de los genitales femeninos al nacimiento, así como pérdida de sodio por la orina (1-2).

El bloqueo en la acción de alguna de las enzimas implicadas produce una disminución de la síntesis del cortisol y, secundariamente, un aumento de la secreción de ACTH. Este aumento intenta compensar la deficiente producción de cortisol y, paralelamente, activa al resto de enzimas funcionantes, estimulando la síntesis de otros esteroides que darán lugar a diversas manifestaciones clínicas (5).

El defecto en un determinado paso se manifestará clínicamente, no sólo por la falta de producción de cortisol y aldosterona, sino también porque se producirá un exceso de precursores. Estos precursores se acumulan y buscan vías metabólicas alternativas que, fundamentalmente, conducirán a la síntesis de andrógenos (2).

La provincia Ciego de Ávila comenzó el programa de pesquaje de hiperplasia suprarrenal congénita en octubre del 2005, en enero del 2011 tiene lugar la municipalización del programa, se debe aclarar que todo niño que al quinto día de nacido se encuentre hospitalizado se le toma la muestra, la que es procesada por el laboratorio Sistema Ultramicroanalítico (SUMA) del Hospital Provincial General docente de Ciego de Ávila.

Al tener en cuenta lo antes expuesto, se realiza este estudio con el objetivo de describir el comportamiento del programa nacional de hiperplasia suprarrenal congénita en el Área Sur de Ciego de Ávila.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, en la marcha del programa de pesquisa neonatal de la HSC por un período de 75 meses, desde su comienzo en octubre de 2005 hasta diciembre de 2011, en el Laboratorio SUMA del Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola".

### **Universo y muestra**

Para la evaluación del comportamiento del programa se analizaron 14985 muestras de sangre seca sobre papel de filtro recibidas en el departamento entre octubre y diciembre 2011, que correspondieron a todos los recién nacidos de los años: 2005 (747), 2006 (2115), 2007 (2383), 2008 (2545), 2009 (2745), 2010 (2767), en enero del 2011 tiene lugar la municipalización del programa y se atiende solo el municipio de Ciego de Ávila y todos los niños de las diferentes áreas de la provincia que al quinto día de nacido se encontraban hospitalizados, se pesquisa en este año (1683).

En el análisis de los factores que influyeron en los niveles resultados elevados de 17OHP de sangre seca sobre papel de filtro en recién nacidos (universo de estudio), se evaluaron 321 muestras de recién nacidos (RN) con resultados elevados. La sangre se colectó de la porción media o lateral de la superficie plantar del talón de los neonatos.

### **Equipos y accesorios**

Lector de placas fluorímetro-fotómetro PR-521, CIE.

Lavador de placas MW 2001, CIE.

Ponchador manual P51

Refrigerador

Placas micro Elisa de poliestireno de la Nunc, Alemania

Cámara húmeda para la incubación

UMELISA 17-OH Progesterona Neonatal

Para la determinación de los niveles de 17-OHP (6) se empleó el UMELISA 17-OH Progesterona Neonatal, un ultramicro ELISA, basado en la competencia entre el antígeno natural (17-OHP) presente en las muestras de sangre y el antígeno marcado con la enzima fosfatasa alcalina (FA), por una cantidad limitada de sitios de unión a los anticuerpos policlonales específicos anti-17-OHP. Ensayo para la determinación de los niveles de 17-OHP en muestras de sangre seca sobre papel de filtro. El valor de corte empleado en el programa cubano de pesquisa neonatal de la HSC es de 55 nmol/L.

Se perforaron discos de 3 mm de diámetro de los calibradores, el control del ensayo y las muestras en sangre seca sobre papel de filtro, se empleó el ponchador manual P-51. Los discos se adicionaron a cada pocillo de la placa de elusión y se le añadieron 40 uL de la solución de conjugado 17OHP-FA. La elusión se realizó durante 30 min en cámara húmeda a 20-25 °C. Se transfirieron 10 uL del eluato a las placas de poliestireno sensibilizadas con los AcP. Las placas se incubaron 2 h en cámara húmeda a 37 °C. Transcurrido este tiempo, se realizaron 6 lavados se adicionan 25 uL de la solución de lavado a cada pocillo, se emplea el lavador MAS 301. Se adicionaron 10 mL del sustrato 4-metilumberiferilfosfato a cada uno y se incubó en cámara húmeda a 20-25 °C durante 30 min. Para la lectura e interpretación de los resultados se empleó el lector de placas Fluorímetro-Fotómetro PR 521.

Para la puesta en marcha del programa se confeccionó como método empírico un modelo de recolección de datos que debe ser llenado por la enfermera del consultorio responsable de la toma de la muestra, unido al papel de filtro donde se depositaron las 4 gotas de sangre de talón y que constituye la muestra del paciente. Posteriormente todos los datos fueron almacenados en una base de datos creada por el Centro de Inmunoensayo, entidad responsabilizada con la asistencia técnica y analítica de todos los programas neonatales que se ejecutan en el país.

Como método estadístico se empleó el descriptivo donde fueron organizados y clasificados los valores obtenidos de 17OHP mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos y medidas de tendencia central como mediana y media. Como método teórico se empleó el de análisis y síntesis de los resultados.

### **Variables analizadas**

- Total de resultados elevados: todas aquellas muestras con cifras superiores al nivel de corte de 17OHP.
- Peso al Nacer (PN): si el peso del recién nacido fue mayor o menor de 2 500 g.
- Edad gestacional (EG) en el momento del parto: Medidas por fecha de última menstruación si fueron mayores o menores de las 37 semanas de gestación.

La EG, el PN, se obtuvo de los datos recogidos en la tarjeta de colecta. El PN es medido en balanza y la EG es determinada por historia menstrual confiable y por ultrasonografía.

Todos los datos anteriores fueron almacenados en base de datos en computadora, en el momento de procesar las muestras, acoplada al lector de placas PR-521 donde se realizó la lectura, validación e interpretación de los resultados.

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La hiperplasia suprarrenal congénita es el desorden adrenal más común en niños y niñas; la causa más frecuente de ambigüedad sexual.

En la presente investigación se pesquisaron 14 985 recién nacidos que se agruparon por años desde 2005 al 2011, estos resultados se recogen en la Tabla No. 1.

La Tabla No.1 representa la distribución de los recién nacidos pesquisados con los recién nacidos vivos correspondiente al territorio sur de la provincia de de Ciego de Ávila 2005-2010 y municipio de Ciego de Ávila durante el 2011. Se puede observar que el laboratorio pesquiso 97,2 por ciento del total de recién nacidos de la provincia.

Un estudio similar realizado en el Hospital "Ramón González Coro" en el 2011 muestra que la cobertura del programa fue del 99,88% (9), lo que sugiere la necesidad del pesquisaje en todos los recién nacidos, en el caso de este estudio el 2,8% restante no pesquisó en el laboratorio SUMA del Hospital de Ciego de Ávila.

En la Tabla No. 2 podemos observar que 321 recién nacidos presentaron valores resultados elevados de 17-OH progesterona en papel de filtro, lo que representa un 1,91 por ciento del total de recién nacidos pesquisados.

La experiencia extranjera en programas de detección neonatal de HSC ha demostrado que son efectivos en el diagnóstico precoz de esta enfermedad. Estos programas se basan en la detección de niveles de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) sangre total desecada en papel filtro (7).

Un estudio de medición de 17-OH progesterona sanguínea en recién nacidos chilenos mostró el índice de determinación fue de 1.8 por ciento de resultados elevados. Precisamente en Chile existe antecedentes de implementación de un programa de detección neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita (8). Lo que coincide con Cuba que desde 2005 tiene implantado el Programa de HSC.

En la Tabla No. 3 se observa la influencia del peso al nacer (PN). De 321 muestras elevadas, 116 presentaron PN inferior a los 2 500 g (36,14%). Mientras que de las muestras con PN superior a los 2 500 g, el 63.86% (205 muestras) tuvieron resultados elevados.

En el estudio cubano del González Coro los neonatos con peso al nacer superior a los 2 500 g muestran valores medios de 17-OHP inferiores a los que se determinan en recién nacidos con un peso menor (9), sin embargo en este estudio el mayor porcentaje de resultados elevados está en neonatos con peso superior a los 2500gr.

La Tabla No. 4 muestra la influencia de la edad gestacional. De las 321 muestras elevadas, 116 presentaron EG inferior a las 37 semanas (39,56%) 194 presentaron valores normales de 17 OH (60,44).

Este estudio en las semanas de gestación 37, coincide con el del González Coro (9). En el laboratorio SUMA de Ciego de Ávila se estudió por debajo y por encima de 37 semanas.

En el estudio del González Coro los neonatos nacidos antes de las 37 semanas de gestación presentan concentraciones medias de 17OHP superiores a las cuantificadas en aquellos nacidos con más de 37 semanas de gestación (9), sin embargo en Ciego de Ávila existen más resultados elevados con edad gestacional superior a las 37 semanas.

La literatura internacional (1) refiere que de 1/15 000 nacimientos, nace un niño con HSC. Esta cifra representa un costo económico alto asociados con los resultados falsos positivos de los programas de pesquisa neonatal de HSC.

En el ámbito psicosocial representa mejorar la calidad de vida de la familia, toda vez que un recién nacido detectado con la enfermedad se le pone tratamiento precoz que le puede evitar la muerte.

De esta manera diferentes esquemas de pesquisa han sido estudiados y en muchos casos implementados, los cuales incluyen el ajuste del nivel de corte a la EG, el PN.

Los niveles resultados elevados de 17-OHP en RN prematuros o con bajo peso han sido relacionados con la inmadurez de las enzimas implicadas en la síntesis del cortisol o con la elevada síntesis de esteroides-conjugados que pueden tener reactividad cruzada con los ensayos empleados en la pesquisa. Otros factores que podrían provocar la elevación de los niveles de 17-OHP en estas poblaciones son la inmadurez de los riñones que provoca deficiencias en las funciones excretoras y los altos niveles de ACTH debido al estrés provocado por el parto (9).

Este estudio ha permitido conocer el comportamiento del Programa de HSC en el Área Sur de Ciego de Ávila.

## **CONCLUSIONES**

La aplicación de este programa nacional en Ciego de Ávila es de gran utilidad para la detección de hiperplasia suprarrenal congénita. Podemos observar que el 36,14 por ciento de los resultados elevados fueron recién nacidos que nacieron con menos 2500 g de peso y el 39,56 por ciento antes de las 37 semanas de gestación.

## **ABSTRACT**

The Adrenal Hyperplasia Congenital includes a group of enzyme disorders of the adrenal gland that entail to an alteration in the synthesis of Hydrocortisone and Aldosterone, with accumulation of androgen precursors. It was carried out a, retrospective observational descriptive study of evaluation character about the development of the program since its implementation in October

2005 until December 2011, number of elevated results, of the municipalities where it is offered the services of the SUMA laboratory of the Provincial Teaching General Hospital "Dr. Antonio Luaces Iraola". There were analyzed 14985 samples of dried blood of newborn on filter paper in the southern part of Ciego de Avila's Province, in addition to all children of the different areas of the province who were hospitalized in this hospital to the fifth day of being born. The statistical analysis was carried out through the package of statistical information SPSS to Windows XP. As measure of summarizing information there were used the frequency and percentage distributions. It was demonstrated the interrelation between the high values of elevated results of 17 - OH progesterone, Infant Low Birth Weight and the gestational age before 37 weeks.

**Key words:** ADRENAL HYPERPLASIA CONGENITAL/ diagnosis, ADRENAL HIPERPLASIA CONGENITAL/epidemiology, ADRENOGENITAL SYNDROME.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26(4): 853-91.
2. Soriano Guillén L, Velázquez de Cuéllar Paracchi M. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Pediatría Integr [Internet].* 2007 [citado 5 Mar 2013]; 11(7): [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/\\_USER\\_/PI\(1\).pdf#page=3](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/PI(1).pdf#page=3)
3. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M, Navarro Lautén A, Martínez Álvarez M. Hiperplasia adrenal congénita clásica. Tratamiento médico y quirúrgico. *MEDISAN [Internet].* 2010; 14(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192010000600017&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192010000600017&script=sci_arttext)
4. Richmond Padilla E. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Costarric [Internet].* 2009 [citado 5 Mar 2013]; 21(2):73-75. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/apc/v21n2/art1.pdf>
5. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Medline Plus [Internet].* 2012 [actualizada 27 Feb 2013; citado 5 Mar 2013] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000411.htm>
6. 17-OH progesterona. *Medline Plus [Internet].* 2012 [actualizado 27 Feb 2013; citado 5 Mar 2013]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003713.htm>
7. Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, Dobbins RH, Kling S, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988; 81: 866-74.
8. Cattani OA, Reyes ML, Azócar M, Soto MJ, Romeo E, Valdivia L, et al. Medición de 17-OH progesterona sanguínea en recién nacidos chilenos: Antecedentes para implementar un programa de detección neonata de hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Méd Chile [Internet].* 2000 [citado 5 Mar 2013]; 128(10):1113-1118. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872000001000006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872000001000006&lng=es)
9. Coto Rodeiro R, Varona Sánchez JA, Borrego López JA, Formoso Martín LE. Resultados de la pesquisa de hiperplasia adrenal congénita en recién nacidos. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet].* 2011 [citado 18 Feb 2013]; 37(2):136-146. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2011000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200003&lng=es)

## ANEXOS

Tabla No. 1. Recién nacidos pesquisados en el territorio sur de la provincia de de Ciego de Ávila 2005-2010 y municipio de Ciego de Ávila durante el 2011.

Años	Recién nacidos estudiados	Recién nacidos vivos	%
2005	747	749	99,7
2006	2115	2267	93,3
2007	2383	2413	98,8
2008	2545	2708	93,9
2009	2745	2812	97,6
2010	2767	2790	99,2
2011	1683	1683	100,0
	14 985	15 422	97,2

Fuente: Registro estadístico Laboratorio SUMA.

Tabla No. 2. Frecuencia de los resultados elevados en el territorio sur de la provincia de de Ciego de Ávila 2005-2010 y municipio de Ciego de Ávila durante el 2011.

Años	Recién nacidos estudiados	Recién nacidos con resultados elevados	%
2005	747	4	0,54
2006	2115	22	1,04
2007	2383	25	0,98
2008	2545	74	2,91
2009	2745	75	2,73
2010	2767	88	3,18
2011	1683	33	1,96
	14 985	321	1,91

Fuente: Registro estadístico Laboratorio SUMA.

Tabla No. 3 Frecuencia de resultados elevados según peso al nacer, en el territorio sur de la provincia de de Ciego de Ávila 2005-2010 y municipio de Ciego de Ávila durante el 2011.

Peso al nacer	Recién nacidos con resultados elevados	%
Nacidos < 2500 g	116	36,14
Nacidos > 2500 g	205	63,86
Total	321	100,0

Fuente: Registro estadístico Laboratorio SUMA.

Tabla No. 4 Frecuencia de resultados elevados según edad gestacional al nacer, municipio de Ciego de Ávila. Durante el 2011

Peso al nacer	Recién nacidos con resultados elevados	%
Nacidos < 37 EG	127	39,56
Nacidos > 37 EG	194	60,44
Total	321	100,0

Fuente: Registro estadístico Laboratorio SUMA.