Descargado el: 15-11-2026 ISSN 2221-2434

Artículos originales

# Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa

# Detection of the I172N Mutation in Cuban Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 Hydroxylase Insufficiency

Taimí Barrueta Ordóñez[1] Teresa Collazo Mesa[2] Paulina Lantigua Cruz[2] Adrián de Jesús González Navarro[2] Tania Espinosa Reyes[3]

[1] Centro Provincial de Genética Médica, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100
[2] Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, La Habana, Cuba
[3] Instituto de Endocrinología, La Habana, La Habana, Cuba

**Cómo citar este artículo:**
Barrueta-Ordóñez T, Collazo-Mesa T, Lantigua-Cruz P, González-Navarro A, Espinosa-Reyes T. Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2019 [citado 2026 Nov 15]; 9(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/685

## Resumen

**Fundamento:** la hiperplasia suprarrenal congénita constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual en la infancia y aproximadamente el 95 % de los casos son producto de mutaciones que ocurren en el gen que codifica la enzima 21α-hidroxilasa. El diagnóstico molecular constituye un elemento a considerar para el manejo y asesoramiento genético a pacientes y familiares en riesgo.
**Objetivo:** identificar la mutación I172N, determinar su frecuencia en la población estudiada y su posible relación con los fenotipos clínicos encontrados.
**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, durante el período 2014–2016 a pacientes cubanos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21-OH atendidos en el Instituto de Endocrinología de La Habana. El universo de estudio quedó constituido por 32 pacientes. Los resultados se presentaron en tablas o gráficos según fue más factible mostrar la información.
**Resultados:** la mutación I172N fue identificada en individuos de ambos sexos y se estableció su relación con las formas clásicas de la enfermedad. En la población estudiada se ubicó dentro de las tres mutaciones más frecuentes de las pesquisadas hasta el momento en el Centro Nacional de Genética Médica de la Habana a pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 OH.
**Conclusiones:** el método estandarizado demostró ser reproducible y confiable para el diagnóstico molecular de los individuos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21-OH. La mutación I172N se ubica dentro de las tres más frecuentes en la población cubana estudiada y se relaciona con las formas clásicas de la enfermedad.

**Palabras clave:** hiperplasia suprarrenal congénita, análisis mutacional de adn, patología molecular, estudios transversales, cuba

## Abstract

**Background:** congenital adrenal hyperplasia is the most frequent cause of sexual ambiguity in childhood. Molecular diagnosis is an element to be considered for the management and genetic counseling of patients and relatives at risk.
**Objective:** to identify the I172N mutation, to determine its frequency in the studied population and its possible relationship with the clinical phenotypes found.
**Methods:** a descriptive, cross-sectional study was conducted during the 2014-2016 period for Cuban patients diagnosed with congenital adrenal hyperplasia due to 21-OH insufficiency treated at the Institute of Endocrinology of Havana. The universe consisted of 32 patients. The variables analyzed were: age, social sex, age at diagnosis, clinical form of hyperplasia, diagnosis by screening program, family history, consanguinity, nonspecific neonatal death, genital crisis of the newborn, previous molecular diagnosis, mutations studied previously, mutation I172N gene CYP21A. The results were presented in tables or graphs as it was more feasible to show the information.
**Results:** the I172N mutation was identified in individuals of both sexes and its relation with the classic forms of the disease was established. In the studied population the three most frequent mutations of the researched ones, so far in the National Center of Medical Genetics of Havana to patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 OH insufficiency.
**Conclusions:** the standardized method proved to be reproducible and reliable for the molecular diagnosis of individuals with congenital adrenal hyperplasia due to 21-OH insufficiency. The I172N mutation is among the three most frequent in the studied Cuban population and is related to the classic forms of the disease.

**Key words:** adrenal hyperplasia congenital, dna mutational analysis, pathology molecular, cross-sectional studies, cuba

**Recibido: 2019-01-20 17:24:38**
**Aprobado: 2019-01-20 17:28:43**

**Correspondencia:** Taimí Barrueta Ordóñez. Centro Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. jangr@hosped.cfg.sld.cu

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un déficit del funcionamiento de una de las enzimas implicadas en la biosíntesis de cortisol a partir del colesterol.[1-3]

Constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual, ambos sexos son afectados por igual y las manifestaciones clínicas dependen del déficit enzimático en cuestión, así como, de la etapa de la vida en la que se presenten.[4] Aproximadamente el 95 % de los casos se producen por mutaciones en el gen CYP21A2 localizado en el cromosoma 6p21.3, el cual codifica la enzima 21-OH.[5-8]

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo, demuestran que la HSC es relativamente común.[9,10]

La prevalencia estimada a nivel mundial oscila de 1:10 000 a 1: 20 000, y la incidencia anual se estima que está entre 1: 5 000 a 1: 15 000.[11]

Desde el punto de vista clínico el déficit de 21-OH se caracteriza por presentar un espectro muy amplio de manifestaciones, las cuales constituyen el resultado de la afectación genética molecular, es decir, esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al grado de afectación de los alelos del gen CYP21A2.[3,6,12,13]

Se clasifica en 2 grandes grupos: formas clásicas y no clásicas y se considera un tercer grupo que incluye las formas crípticas. Dentro de las formas clásicas se incluye la variedad perdedora sal (PS) y la virilizante simple (VS). Las formas no clásicas se manifiestan en la infancia por la presencia de pubarquia precoz, seudopubertad precoz e incluso una pubertad precoz central; en la adolescencia se muestra con manifestaciones de hiperandrogenismo, dadas por grados variables de acné, hirsutismo, trastornos menstruales, ovulatorios; y de la fertilidad, en la adultez. Las formas crípticas, por su parte, son asintomáticas y solo detectadas en estudios poblacionales.[2,3,6,14]

En los últimos años el pronóstico de la HSC ha mejorado sustancialmente a partir de la implementación del tamizaje neonatal en la población general, lo que hace posible la identificación de casos en etapas más tempranas de la vida, debido a la incorporación de nuevas tecnologías que permiten acortar los tiempos al diagnóstico y tratamiento, con la consecuente mejora en el pronóstico de los casos detectados y confirmados.[11]

En los pacientes diagnosticados por el programa cubano de detección precoz debe realizarse el diagnóstico mediante un análisis genético-molecular. Por ello, se diseñó esta investigación con el objetivo de identificar la mutación I172N en los pacientes con diagnóstico de HSC por deficiencia de 21-OH; delinear el fenotipo clínico a partir de los genotipos determinados, que permita realizar un acercamiento a la relación genotipo-fenotipo de esta entidad en la población cubana. Además de complementar el diagnóstico bioquímico neonatal con un estudio molecular más amplio, que incluya a la mutación, que según estudios de correlación genotipo–fenotipo realizados en diferentes regiones del mundo, se describe como la más relacionada con la forma clásica virilizante simple. También se elevaría la calidad del asesoramiento genético prenatal y posnatal de individuos afectados y de parejas de alto riesgo de tener descendencia afectada.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, en pacientes cubanos con diagnóstico de HSC por déficit de 21-OH atendidos en el Instituto de Endocrinología de la Habana que abarcó el periodo comprendido entre 2014–2016. El universo de estudio quedó constituido por 32 pacientes. La información se recogió mediante consulta de las historias clínicas de los pacientes con HSC por déficit de 21-OH y los datos recogidos fueron llevados a una planilla diseñada al efecto. Las variables analizadas fueron: edad, sexo social, edad al diagnóstico, forma clínica de HSC, diagnóstico por programa de pesquisa, antecedentes familiares de HSC, consanguinidad, muerte neonatal inespecífica, crisis genital del recién nacido, vómitos, pérdida de peso, episodios diarreicos, alteraciones electrolíticas, genitales ambiguos, hiperpigmentación genital, macrogenitosomía, trastornos menstruales, hirsutismo, pubertad precoz, pubarquia, acné, virilización de los genitales externos, cromatina oral, sexo cromosómico, gen SRY, diagnóstico molecular previo, mutaciones estudiadas con anterioridad, resultado de estudio molecular anterior, mutación I172N gen CYP21A.

Se tuvieron en cuenta los principios bioéticos de la investigación, por lo que este estudio fue

aprobado por el consejo científico y de ética de la institución. Para la identificación de la mutación I172N en el gen CYP21A2 se realizó el proceso de estandarización, según el protocolo llevado a cabo por Plensa Nebot y cols.[15] aplicado en las condiciones del estudio. Los resultados del análisis molecular fueron evaluados y de acuerdo a la forma de distribución de los datos se aplicaron test estadísticos descriptivos con medidas de tendencia central como promedio, razones y test de asociación Chi$^2$ y se consideraron los resultados significativos para una $p \leq 0,05$. El programa de análisis que se utilizó fue SPSS v 19,0 y los resultados se presentaron en tablas o gráficos según fue más factible mostrar la información.

## RESULTADOS

Respecto a la distribución de los pacientes estudiados de acuerdo a grupos de edades y sexo predominó el sexo femenino con 27 pacientes que representó el 84,4 % y solo 5 (15,6 %) correspondieron al sexo masculino, para una razón F: M de 5:1; lo cual está en correspondencia con lo que se esperaría para los rasgos influidos por el sexo. En los varones evaluados predominaron los que se encontraban en edad escolar (9,4 %) y en su mayoría, las pacientes femeninas estudiadas fueron adolescentes (34 %). (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes estudiados según sexo y grupos de edad

| Grupos según edad | Sexo social | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Femenino | | Masculino | | | |
| | No | %* | No | %* | No | %* |
| Recién nacido | 0 | 0 | 0 | 0 | **0** | **0** |
| Lactante | 0 | 0 | 0 | 0 | **0** | **0** |
| Pre-escolar | 1 | 3,1 | 1 | 3,1 | **2** | **6,2** |
| Escolar | 7 | 21,9 | 3 | 9,4 | **10** | **31,3** |
| Adolescente | 11 | 34,4 | 1 | 3,1 | **12** | **37,5** |
| Adulto | 8 | 25,0 | 0 | 0 | **8** | **25,0** |
| **Total** | **27** | **84,4** | **5** | **15,6** | **32** | **100** |

%* Respecto al total de casos

De los 32 pacientes estudiados no fue posible detectar la mutación en un 84 % de los casos, solo 5 (16 %) resultaron positivos para la mutación objeto de estudio. (Gráfico 1).

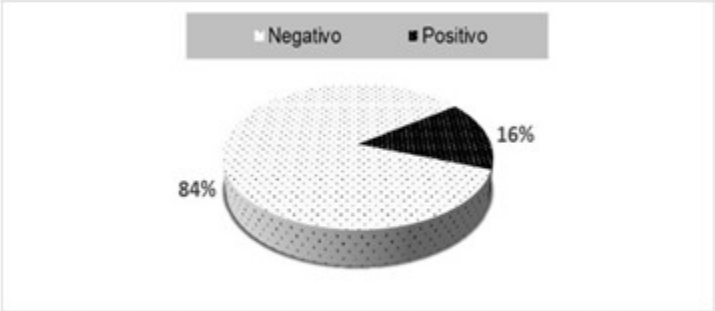



**Gráfico 1.** Resultado de estudio molecular en la población estudiada

Tres de las muestras analizadas mostraron 2 bandas; una de 416pb correspondiente al alelo normal y otra de 394pb correspondiente al alelo mutado, resultaron ser heterocigóticos para la

mutación y en otras 2 muestras se pudo identificar, una única banda correspondiente a 394pb; resultaron estos pacientes genotípicamente homocigóticos. (Figura 1).

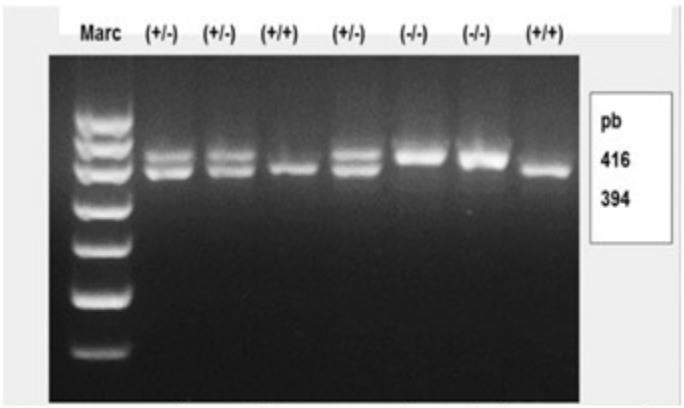



**Figura 1.** Foto de un gel de agarosa al 3 % donde se muestra la corrida electroforética de los productos de PCR. Banda correspondiente al alelo normal: 416pb. Banda correspondiente al alelo mutado: 394pb. (+ / -) Heterocigótico para la mutación. (+ /+) Homocigótico para la mutación. (-/ -) No portador de la mutación. marc 50pb ADN ladder.

Al analizar la distribución de la población estudiada en cuanto a sexo y genotipo para la mutación I172N se encontró, que del total de casos positivos (n=5) el 80 % pertenecían al sexo femenino, presentándose tanto en homocigosis como en heterocigosis. El único varón afectado resultó ser genotípicamente heterocigótico. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de pacientes según sexo y genotipo para I172N

| Genotipo para la mutación I172N | Sexo social | | Total |
|---|---|---|---|
| | Femenino | Masculino | |
| Negativo | 23 | 4 | **27** |
| Homocigótico | 2 | 0 | **2** |
| Heterocigótico | 2 | 1 | **3** |
| **Total** | **27** | **5** | **32** |

Se estimó la frecuencia de la mutación I172N en los pacientes con HSC por déficit 21-OH, se consideró solo la población de pacientes estudiados. De los 64 alelos pesquisados, 7 presentaron la mutación (2 individuos homocigóticos y 3 heterocigóticos), lo cual corresponde con una frecuencia de 10,9 %. Se logró determinar en la población estudiada (n=32), las frecuencias de las mutaciones P30L, IVS2-12A/C-G (Intrón2), del 8pb y G318X y al realizar un análisis comparativo entre ellas, se encontró que la mutación intrón 2 se presentó como la de mayor frecuencia con un 21,8 %, seguida de G318X e I172N, ambas con frecuencia de 10,9 %, por su parte, P30L y del 8pb, mostraron a su vez igual frecuencia con 4,6 %. (Gráfico 2).

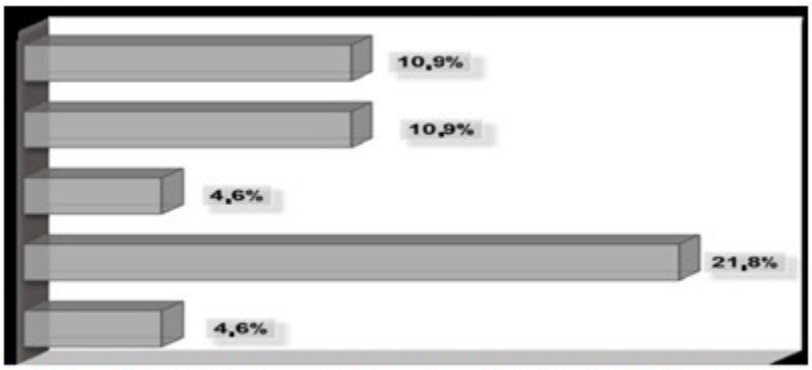



**Gráfico 2.** Frecuencia de las mutaciones detectadas en la población estudiada

Se muestra que en esta población no se encontró ningún caso asociado a las formas no clásicas, se observó que la mutación fue detectada en pacientes con formas clínicas clásicas, o sea, todos los casos que resultaron heterocigóticos se presentaron con un fenotipo clínico virilizante simple y los casos positivos genotípicamente homocigóticos para I172N, se relacionaron con la expresión más grave de la enfermedad, forma perdedora de sal. Se comprobó con estos resultados que estadísticamente los genotipos determinados y las formas clínicas encontradas estaban significativamente asociados. (x2. p=0.04, p≤0.05). (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de pacientes según fenotipo y genotipo para I172N

| Formas clínicas | Genotipo para la mutación I172N | | | Total |
|---|---|---|---|---|
| | Negativo | Homocigótico | Heterocigótico | |
| Perdedora de sal | 9 | 2 | 0 | **11** |
| Virilizante simple | 8 | 0 | 3 | **11** |
| No clásica | 10 | 0 | 0 | **10** |
| **Total** | **27** | **2** | **3** | **32** |

Al analizar de manera individualizada los fenotipos esperados y los observados en los pacientes que resultaron afectados con la mutación objeto de estudio se pudo encontrar que los que tuvieron el genotipo homocigótico, no se presentaron con la forma virilizante simple como se esperaba. El individuo genotípicamente I172N/I172N, se diagnosticó como una forma perdedora de sal, al igual que el paciente con el genotipo más grave (P30L, I2, del 8pb, I172N/I172N). (Tabla 4).

**Tabla 4.** Fenotipo clínico esperado y hallado de acuerdo a los genotipos encontrados

| Genotipos | Fenotipos esperados | Fenotipos observados | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Virilizante simple | Perdedora de sal | No clásica |
| I172N/I172N | Virilizante simple | 0 | 1 | 0 |
| P30L-I2-del 8pb-I172N/ I172N | Virilizante simple | 0 | 1 | 0 |
| I2/I172N | Virilizante simple | 1 | 0 | 0 |
| I172N / G318X (2) | Virilizante simple | 2 | 0 | 0 |

Se muestran algunos datos clínicos de interés de cada uno de los casos en los que fue posible detectar la mutación I172N, se analizó teniendo en cuenta el sexo y el genotipo en cada caso. Cabe señalar, que solo se identificó un paciente del sexo masculino con la mutación y con fenotipo clínico virilizante simple. Por su parte las féminas se presentaron en un 50 % con el fenotipo virilizante simple y el otro 50 % con la variedad perdedora de sal. El genotipo G318X en heterocigosis compuesta con la mutación objeto de estudio (I172N) se presentó en ambos sexos. Otro de los casos analizados se presentó con la forma virilizante simple, sexo femenino y genotípicamente heterocigótico para I172N, igual que la anterior, pero con la mutación I2 en uno de sus alelos, lo que lo convierte también, en heterocigótico compuesto. Se pudo encontrar clínicamente como dato significativo, una paciente que no fue diagnosticada por el programa, pues al momento de su nacimiento aún no se contaba con la pesquisa como una herramienta para la detección precoz en los neonatos afectados con esta patología. Presentó crisis genital del recién nacido, pero no se encontró virilización genital, ni clitoromegalia; solo se recoge como dato positivo la pubertad precoz, por lo que no procedía realizar ningún estudio para la determinación de sexo en este caso. Es necesario aclarar, que se encontró positividad en todos los estudios hormonales realizados, que la ubican en esta forma clínica virilizante simple y no en una forma no clásica de la enfermedad, a pesar de no presentar signos de virilización genital al momento del diagnóstico.

Se tuvo 2 pacientes en los que la forma perdedora de sal se presentó asociada al genotipo homocigótico para la mutación I172N ambos del sexo femenino y fueron diagnosticados entre 7-15 días de nacido, uno por programa y el otro no, dado que en este último no estaba implementado el programa de pesquisa aún.
Las manifestaciones clínicas del paciente heterocigótico compuesto para P30L, I2 y del 8pb (genotipo más grave), no se presentó con toda la clínica de una pérdida salina, solo tuvo al momento del diagnóstico alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hiperpotasemia). La virilización genital requirió un procedimiento quirúrgico (abocamiento de la vagina) y la hipertrofia del clítoris fue leve (estadío Prader 1), con esta clínica se le indicaron estudios cromosómicos y moleculares para diagnóstico de sexo y resultó cromosómicamente femenina (46, XX).

El otro caso con fenotipo perdedor de sal y único con genotipo homocigótico para I172N, sin otras mutaciones detectadas hasta el momento, de las que se pesquisan de rutina para esta enfermedad, sí se presentó con toda una clínica florida de la variedad perdedora de sal: vómitos, diarreas, descompensación hidroelectrolítica, genitales ambiguos (estadío Prader 2), entre otras. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Delineación del fenotipo clínico según sexo y genotipo determinado

| Datos clínicos | Casos positivos | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 |
| Genotipo | G318X / I172N | G318X / I172N | I2 / I172N | I172N / I172N | P30L;I2; del 8pb;I172N/ I172N |
| Sexo social | M | F | F | F | F |
| Edad (años) | 7 | 6 | 17 | 9 | 13 |
| Edad al diagnóstico | 41 días | 3 años | 4 años | 13 días | 7 días |
| Diagnóstico por programa | Sí | No | No | Sí | No |
| Formas clínicas | VS | VS | VS | PS | PS |
| Crisis genital del RN | Incompleta | Sí | Sí | No | No |
| Alteración hidroelectrolítica | No | No | No | Sí | Sí |
| Genitales ambiguos | No | Sí | No | Sí | Sí |
| Hiperpigmentación de bolsas escrotales | Sí | NE | NE | NE | NE |
| Macrogenitosomía | Sí | NE | NE | NE | NE |
| Clitoromegalia | NE | Sí | No | Sí | Sí |
| Virilización genitales externos | NE | Sí | No | Sí | Sí |
| Pubertad precoz | Pseudopubertad | Pseudopubertad | Sí | No | No |

## DISCUSIÓN

La HSC puede estar sujeta a muchas dificultades diagnósticas, ya que su cortejo sintomático es parecido al de otros errores congénitos del metabolismo y no es el único trastorno capaz de producir ambigüedad genital.[16] Es una enfermedad autosómica recesiva en la que los varones y hembras son afectados por igual.[1-4]

Desde el punto de vista clínico humoral el diagnóstico del déficit de 21-OH está determinado por el incremento del precursor del cortisol 17-OHP, en presencia de virilización, acompañado o no de pérdida de sal.[16,17]

El número de muertes potencialmente evitables con el programa neonatal en pacientes con HSC por deficiencia 21-OH es muy variable, hasta un 10 % según las series, siendo difícil de estimar. En cualquier caso, niños varones con el fenotipo de pérdida salina tienen más probabilidades de sufrir un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos en la primera exploración física.[12]

A pesar de que nuestra serie exhibe diferencias en cuanto al sexo de los casos diagnosticados con HSC por déficit de 21- OH, cabe resaltar que en Cuba desde el inicio del programa no se ha encontrado una preponderancia en relación al sexo, reportándose una proporción mantenida F:M de 1:1; por lo que se considera que pudiera deberse a la existencia de varones afectados con la forma virilizante simple que pudieran encontrarse aún sin diagnóstico.[5]

No obstante, en los países que no cuentan con un programa de pesquisaje neonatal establecido, se detectan una mayor cantidad de féminas afectadas, lo que hace suponer la existencia de una mortalidad por HSC no reconocida entre los varones.

El diagnóstico molecular en la HSC perfila el asesoramiento genético y permite la aplicación de una conducta preventiva prenatal y postnatal en casos con riesgo de formas severas de la enfermedad.[18] Básicamente consiste en determinar la anomalía en el gen CYP21A2 que codifica la enzima 21-hidroxilasa.[17,19]

Al utilizar las posibilidades brindadas por el registro de casos estudiados con HSC que permanece en el laboratorio de biología molecular del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), se pudo determinar que de los casos que resultaron positivos para la mutación estudiada, en su mayoría presentaban al menos una de las mutaciones que actualmente se

estudian en el laboratorio del centro (P30L, I2, del 8pb, G318X), lo que los convirtió en individuos genotípicamente heterocigóticos compuestos. A pesar de que en ninguno de los casos se encontró como dato positivo, consanguinidad en la familia, se supone que la frecuencia de heterocigóticos compuestos en la población general es elevada.

Si se analiza la frecuencia de las mutaciones detectadas en la población analizada se comprobará la concordancia con lo reportado por países de la región, como Colombia, donde las mutaciones más frecuentes correspondieron a IVS2-12A/C-G (intrón 2) con 26,7 %, G318X (21,5 %) e I172N que junto a V281L se encontraron en un 12,1 %.[20]

En la población española, Plensa Nebot, reportó un orden de frecuencia de las mutaciones I2, P30L, del 8pb, G318X e I172N muy similar a lo encontrado en la oblación de este estudio, aunque los valores de frecuencia fueron para cada una de las mutaciones antes mencionadas, superiores a los de este estudio.[15]

La mutación I172N aunque generalmente se relaciona a un fenotipo virilizante simple son varios los reportes en los que se ha visto asociada tanto a formas clásicas como a formas no clásicas, lo cual discrepa de estos resultados. Como se ha demostrado, las características inusuales del locus, así como las mutaciones que se presentan dificultan un análisis real de la relación entre genotipo y fenotipo. Además, la determinación de la ubicación (cis o trans) de las mutaciones en cada uno de los alelos constituye una limitante para ser más precisos en este análisis.[15,21,22]

Aunque Diez y cols. describen según su experiencia, que I172N se asocia a la forma virilizante simple, se comprueba una actividad enzimática residual que evita la pérdida salina, pero sí puede existir descompensación electrolítica y una respuesta de renina, por lo que sugieren se sea muy preciso al momento del diagnóstico.[22]

La mutación I172N en heterocigosis compuesta con G318X se presentó con un fenotipo virilizante simple, lo que está en concordancia con lo planteado por la gran mayoría de los investigadores que coinciden en que en los individuos heterocigotos compuestos, por lo general, tienen un fenotipo compatible con la presencia de la más leve de las mutaciones.[18,19,23,24]

En esta investigación, no fue posible establecer una adecuada relación genotipo-fenotipo en todos los casos, a pesar de que los resultados obtenidos coinciden en que I172N se presentó en la totalidad de los pacientes con las formas clásicas de la enfermedad, independientemente de su asociación con otras mutaciones. Se considera necesario estudiar a otros familiares, fundamentalmente a los progenitores de los individuos afectados heterocigóticos compuestos, analizar la segregación y a partir del conocimiento de los genotipos de los parentales, deducir la ubicación de las mutaciones en cada uno de los alelos; así como, inferir de acuerdo a los niveles de actividad de la enzima P450c21 reportadas en los estudios realizados in vitro e in vivo, la repercusión fenotípica de las mutaciones cuando se presentan asociadas a otras de mayor o menor gravedad. Además se deben conocer las mutaciones responsables de las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con HSC por déficit de 21 OH porque orienta en el manejo de individuos afectados, permite reconocer las formas clínicas severas de la enfermedad, y de esta manera se podrá asesorar a familiares y pacientes, con vistas a tomar las medidas preventivas de manera oportuna.

Por lo tanto, en la actualidad, cobra fuerza el análisis molecular como método de gran utilidad para el diagnóstico siempre que sea posible; fundamentalmente en aquellos casos dudosos, así como, los de difícil manejo por la evolución clínica. Favorece además, poder brindar un adecuado asesoramiento genético, así como una mayor fiabilidad en todo ese complejo proceso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Y, Gómez AL, Fernández MA, Barrero R, García MF. Papel del urólogo pediátrico en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita: estudio de satisfacción y aspectos psicosociales. Rev Cir Pediatr [revista en Internet]. 2013 [citado 26 May 2015];26(2):[aprox. 5p]. Disponible en: http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2013_26-2_75-80.pdf

2. Valdés MC, Basain JM, Bioti TY. Hiperplasia

adrenal congénita en forma clásica virilizante simple. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2016];86(3):[aprox. 8p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000300013&lng=es

3. Carvajal F, Montesino T, Espinosa T, Navarrete J, Pérez C. Forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita en la niñez y adolescencia. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2010 [citado 26 May 2015];21(1):[aprox. 9p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000100005&lng=es

4. Espinosa TM. Diagnóstico prenatal de la hiperplasia adrenal congénita, una realidad. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2014 [citado 7 Jun 2015];25(3):[aprox. 7p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000300002&lng=es

5. Espinosa TM, Hernández M, Carvajal F, González E, Domínguez E. Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La Habana y La Habana. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2012 [citado 19 Sep 2014];23(1):[aprox. 17p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000100001&lng=es

6. Mejía Y, Meza M, Briceño Y, Guillén M, Paoli M. Manejo de la hiperplasia suprarrenal. Rev Venez Endocrinol Metab [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2015];12(1):[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/38274

7. Pérez LA, Martínez NR. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. Presentación de un caso. Mediciego [revista en Internet]. 2013 [citado 22 May 2015];19 Suppl 1:[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19supl1 2013/casos/t-21.html

8. Boggio JF, del Águila C, Lu R, Chirinos J, Mikami A. Estudio genético de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en pacientes peruanos y sus familiares. Diagnóstico [revista en Internet]. 2011 [citado 22 May 2015];50(4):[aprox. 3p]. Disponible en: http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v50n4/a4pdf

9. Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. East Mediterr Health J. 2014;20(1):17-23

10. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. JAMA Pediatr. 2014;168(6):567-74

11. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. Guía de Práctica Clínica [Internet]. Quito: Ministerio de Salud Pública de Ecuador; 2014 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: http://salud.gob.ec

12. Rodríguez MD, Rodríguez A, Dulín E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. Rev Esp Endocrinol Pediatr [revista en Internet]. 2013 [citado 22 May 2015];4 Suppl 4:[aprox. 12p]. Disponible en: http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E6/P1-E6-S173-A167.pdf

13. Avaria EJ, Vargas MJ, Loreto TF, Gleisner EA. Congenital adrenal hyperplasia: Case report. Rev ANACEM [revista en Internet]. 2013 [citado 18 May 2015];8(1):[aprox. 3p]. Disponible en: http://www.revistaanacem.cl/pdf/vol7/7.1.10 Hiperplasia Suprarrenal.pdf

14. Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. Clin Pediatr Endocrinol [revista en Internet]. 2015 [citado 18 May 2016];24(3):[aprox. 38p]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4639531

15. Plensa I. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto en la enzima 21-hidroxilasa: caracterización por el sistema HLA y aportación de la biología molecular [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2003 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: https://www.tesisenred.net/handle/10803/2982

16. Santana EE, Collazo T, Tamayo VJ, Motes M, Betancourt Y. Correlación fenotipo genotipo en

pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita diagnosticados por tamizaje neonatal. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2015 [citado 6 May 2016];19(5):[aprox. 9p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pi=S1561-31942015000500008&lng=es

17. Álvarez N, Sánchez F. Casos clínicos en Endocrinología (nº 1): niña de seis años con pubarquia. Rev Pediatr Aten Primaria [revista en Internet]. 2013 [citado 16 May 2016];15(57):[aprox. 7p]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000100012&lng=es

18. González N, Collazo T, Lantigua A. Relación clínica-molecular en pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congénita por déficit de la enzima 21-hidroxilasa. Rev Cubana Genet Comunit [revista en Internet]. 2014 [citado 11 Jun 2015];1(1):[aprox. 4p]. Disponible en: http://www.geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/682

19. Bezanilla C, Sentchordi L. Caracterización clínica, bioquímica y molecular de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Rev Esp Endocrinol Pediatr [revista en Internet]. 2015 [citado 26 Jun 2017];6(1):[aprox. 4p]. Disponible en: http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E15/P1-E15-S559-A272.pdf

20. Fonseca D, Gutiérrez A, Silva C, Coll M, Malo G, Orjuela C, et al. Identificación de mutaciones puntuales del gen de la 21-hidroxilasa en pacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita. Biomédica [revista en Internet]. 2005 [citado 27 Jun 2016];25(2):[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572005000200009&lng=en.2005;25:p.220-30

21. Taboas M. Estudio de mutaciones noveles como causa de la deficiencia de 21-hidroxilasa [Internet]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2014 [citado 12 Sep 2017]. Disponible en: https://digital.bl.fcen.uba.ar/collection/tesis/document/tesis_n5617_Taboas

22. Díez I, Rodríguez A, González E, Martínez M, Rodríguez B, Ezquieta B. Síndrome suprarrenogenital congénito virilizante con mutación de novo I172N: estudio de un nuevo caso. Rev An Pediatr [revista en Internet]. 2010 [citado 16 May 2015];72(1):[aprox. 6p]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403309004809

23. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype–phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci. 2013;110(7):2611-6

24. Anastasovska V, Kocova M. Detected heterozygotes during the molecular analysis of the common CYP21A2 point mutations in macedonian patients with congenital adrenal hyperplasia and their relatives. Sec Biol Med Sci Prilozi. 2010;31(2):71-82