



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores**

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales  
de los trabajadores del Estado  
Dirección Médica

**“Frecuencia de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el Hospital Regional 1º de Octubre del  
periodo 2012-2014.”**

Tesis

Para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

Presenta:  
Adriana Almeida Ríos

Tutor y Asesor de Tesis:  
Dra. Sofía Conrado Aguilar  
Dr. Fernando E. Sierra Pérez

Ciudad de México Septiembre de 2016

No. Registro: 126.2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice

Título del proyecto	1
Resumen	2
Abreviaturas	4
Introducción	5
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Objetivo General	12
Objetivos particulares	13
Metodología de la Investigación	14
Aspectos éticos	18
Recursos	19
Resultados esperados y productos entregables	20
Aportación para el instituto	32
Perspectivas	33
Difusión	34
Bibliografía	35

## **Tesis**

**“Frecuencia de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el Hospital Regional 1° de Octubre del periodo 2012-2014.”**

## **Resumen**

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el tamiz metabólico durante el período 2012-2014 en el Hospital Regional 1° de Octubre.

**Métodos:** El TM mide concentraciones séricas de 17-OHP- detectando posibles casos de HSC. Este estudio es de tipo descriptivo, observacional y transversal. Durante 72 meses se conformo una muestra de 74 expedientes clínicos con TM positivo para HSC a quienes se corroboró diagnóstico midiendo niveles séricos de 17-OHP.

**Resultados:** Durante el período 2012-2014 se realizaron 3,587 tamices. Se diagnosticaron 2 casos de HSC forma no clásica, ambos con reporte positivo para HSC en el TM, se corroboró el diagnóstico midiendo niveles séricos de 17-OHP. Se reporta una incidencia de 1: 1,793 con una tasa anual de 0,6 casos por año. Se encontró un elevado número de falsos positivos en el TM para HSC en pacientes prematuros o con alguna patología subyacente. La prematurez fue el factor de riesgo predominante para falsos positivos en el TM con un 68%.

**Conclusiones:** Los neonatos prematuros frecuentemente tienen reporte de falsos-positivos para HSC en el TM debido a inmadurez hepática. Los neonatos con peso inferior a 1500gr se debe realizar un segundo tamiz a las 2 semanas de vida y los neonatos con peso inferior a 1000gr se les realizara un segundo tamiz a las 4 semanas de vida. Los resultados deberán cotejarse con los valores definidos para el peso y los días de vida extrauterina, con la finalidad de integrar un diagnóstico más preciso.

## **Abstract**

**Objective:** The objective of the study was to evaluate frequency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Hospital Regional 1° de Octubre.

**Methods:** Newborn screening for CAH is performed through the estimation of 17-hydroxyprogesterone. Through a descriptive, retrospective and crosssectional study. During 72 months with 74 samples of serum 17-OHP, was performed to assess the relationship between 17-OHP serum and neonatal screening in the early diagnosis of congenital adrenal hiperplasia in newborns in this hospital.

**Results:** Between 2012 and 2014, 3,587 newborns were screened. Over this period, 2 cases of CAH were diagnosed, giving an incidence of 1:1,793, at an annual rate of 0.6 cases per year. The lack of uptake partly reflects concern around the rate of false positive tests, especially in unwell and preterm neonates. In the present study with a sample of 74 patients increased frequency of false-positive tests, was observed in preterm men representing 68%.

**Conclusions:** The preterm neonates have frequently false-positive screening test, then the babies of a birth weight less than 1500 g have a further routine screening sample at 2 weeks of age, and those less than 1000 g another at 4 weeks. Preterm babies with high 17-OHP values have this checked at the next routine sample, unless symptoms suggestive of CAH are present. An additional sample is requested if the 17-OHP level remains elevated in the final scheduled sample. This study confirms the benefits of newborn CAH screening.

## **Abreviaturas**

17-OHP: 17 hidroxiprogesterona

21-OH: 21-hidroxilasa

ACTH: hormona adrenocorticotropa

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita

TM: tamiz metabólico

RN: recién nacido

PBEG: peso bajo para la edad gestacional

PAEG: peso adecuado para la edad gestacional

PEEG: peso elevado para la edad gestacional

DELFLIA: Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluoroimmunoassay

UCIREN: Unidad de cuidados intermedios del recién nacido

## Introducción

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo, demuestran que la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) en la mayoría de las poblaciones, la deficiencia de 21-hidroxilasa se detecta en aproximadamente 1 en 16,000 nacimientos. Se ha reportado la frecuencia mayor en dos poblaciones geográficamente aisladas: la población esquimal Yupik de Alaska de 1:280 nacimientos y en la Isla de la Reunión de 1:2,100. En Europa en general se reporta una frecuencia 1:14,970. Se reporta una prevalencia de 1:25,000 en Bélgica, 1:11,661 Italia, 1:11,612 en Suecia y 1:14,700 en Holanda. En Alemania es de 1:13,806, Francia 1:15,699 y Suiza 1:10,749. En Asia, en Japón se reporta una prevalencia de 1:19,111, Arabia Saudita 1:3,333, Filipinas 1:7,000. En América, la prevalencia de HSC en Estados Unidos es de 1:15,500, sin embargo es menor en la población afroamericana 1:42,000. En Cuba se reporta una incidencia 1:15,931. En Brasil la incidencia reportada es variable, de 1:10,300 a 1:19,939. En México, el IMSS a nivel nacional reporta una incidencia de 1:8,743. <sup>6</sup>

El término “Hiperplasia suprarrenal congénita” (HSC) incluye un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por la deficiencia de una de las enzimas necesarias para que las hormonas de la glándula suprarrenal (cortisol, aldosterona y andrógenos) se produzcan en niveles adecuados. Estos trastornos enzimáticos están ya presentes en el momento del nacimiento, por lo que las hormonas se pueden alterar desde los primeros días de vida, dependiendo de la gravedad del déficit enzimático. La HSC es una enfermedad autosómica recesiva, debida a la deficiencia enzimática en la vía de síntesis del cortisol que ocasiona entre otros efectos, alteraciones electrolíticas graves que pueden conducir a la muerte y/o alteraciones en la diferenciación sexual.

El cortisol y la aldosterona son hormonas absolutamente necesarias para el funcionamiento del organismo. Los andrógenos suprarrenales (testosterona y otras hormonas con efecto androgénico) son hormonas que se encargan de la aparición del vello en los genitales y en otras zonas del cuerpo, pero que no son vitales para el organismo. <sup>7</sup>

En las formas clásicas la actividad enzimática es muy deficiente o prácticamente nula y los pacientes son “perdedores de sal” y las niñas afectadas presentan al nacer virilización de sus genitales externos. Existe también una forma clásica moderadamente grave “no perdedora de sal”, en la que si hay afectación genital en las niñas, presente ya al nacimiento y que en los niños puede pasar desapercibido. En las formas más leves, denominadas no clásicas, “nunca aparece la pérdida salina” ni tampoco hay alteración de los genitales externos en las niñas. <sup>8</sup>

En la forma clásica o “perdedora de sal” Las características clínicas de estos pacientes con la forma más grave de la enfermedad y con la deficiencia enzimática grave son debidas a la insuficiente producción de cortisol por las glándulas suprarrenales y de aldosterona. Por ese motivo pierden sal por la orina, causando deshidratación, hipotensión, náuseas y vómitos, síntomas que suelen aparecer en la primera o segunda semana de vida. Los niveles de sodio y glucosa serán muy bajos y los niveles de potasio muy elevados. Son pacientes que sin el tratamiento adecuado presentaran “crisis adrenal” y requieren tratamiento urgente. Por otro lado, debido al exceso de andrógenos las niñas con esta forma de la enfermedad pueden presentar al nacimiento una apariencia masculinizada de sus genitales externos; aunque sus órganos reproductores son normales, a menudo presentan ovario poliquístico. Algunos niños y niñas pueden presentar formas de gravedad clínica intermedia es la “Forma clásica virilizante simple”, de menor frecuencia. En este caso, la alteración genética permite cierta actividad residual enzimática por lo que los pacientes no presentan una pérdida salina clínicamente manifiesta y se hace aparente el exceso de andrógenos en etapas tempranas de la vida. En las niñas el exceso de



andrógenos se hace evidente en el periodo neonatal con clitoromegalia e incluso virilización de los labios, lo que facilita su diagnóstico. En los niños, sin embargo, pasa desapercibido, y se manifiesta como pubarquia en la infancia y aceleración de la maduración ósea. En ocasiones puede retrasarse su diagnóstico encontrándose ya avanzada la pubertad. 9

Una forma de menor gravedad que aparece cuando la alteración genética permite cierta actividad del enzima es la “Forma no clásica”. Los niños y niñas con esta forma de HSC no tienen déficit de cortisol ni de aldosterona. Lo más importante en estos casos es el exceso de andrógenos. No se diagnostican al nacer, sino en etapas tempranas de la infancia debido a los signos que provoca el exceso de andrógenos, es decir, en las niñas inicia la pubarquia de forma precoz (antes de los 8 años) o clítoromegalia. En los niños podemos ver un pene más grande para la edad, las bolsas de los testículos más oscuras y vello púbico antes de los 9 años. Tanto niñas como niños suelen ser más altos que los de su misma edad que condiciona osificación precoz y por lo tanto talla baja. No siempre esta forma de la enfermedad precisa de tratamiento. 10

Respecto al diagnóstico la detección inicial se realiza mediante la determinación de 17-OHP en sangre seca, obtenida mediante punción del talón usando técnicas de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFA). Se recomienda que la muestra de sangre para el tamiz neonatal se tome después de los 3 días y antes de los 5 días para disminuir el número de falsos positivos. El tamiz neonatal no debe considerarse una prueba aislada de laboratorio, ni como motivo resolutorio de inicio de tratamiento; sino enfocarse como un programa de identificación temprana de paciente de alto riesgo, para la subsecuente realización de pruebas confirmatorias para establecer un tratamiento oportuno. El diagnóstico de HSC por déficit de 21-OH se basa en la demostración de valores aumentados de 17-OHP, el esteroide previo al bloqueo enzimático, los valores son variables de acuerdo a peso y días de vida.

Peso RN en gr	Días de vida	17-OHP normal ng/ml	17-OHP normal ng/dl	17-OHP elevado ng/ml	17-OHP elevado ng/dl
<1000	0-19	<66	<6600	>99	>9900
	20-29	<33	<3300	>66	>6600
	30-59	<19.9	<1890	>49.5	>4950
	>60	<9.9	<990	>29.7	>2970
1000-1500	0-3	<49.5	<4950	>66	>6600
	4-13	<39.6	<3960	>66	>6600
	14-19	<26.4	<2640	>66	>6600
	20-29	<19.8	<1980	>66	>6600
	30-59	<13.2	<1320	>41.25	>4125
	>60	<9.9	<990	>29.7	>2970
1500-2000	0-3	<26.4	<2640	>49.5	>4950
	4-13	<19.8	<1980	>49.5	>4950
	14-29	<13.2	<1320	>49.5	>4950
	>30	<9.9	<990	>29.7	>2970
2000-2500	0-1	<19.8	<1980	>42.9	>4290
	2-3	<16.5	<1650	>41.25	>4125
	4-13	<13.2	<1320	>41.25	>4125
	>14	<9.9	<990	>29.7	>2970
>2500	0-1	<19.8	<1980	>29.7	>2970
	2-3	<13.2	<1320	>29.7	>2970
	>4	<9.9	<990	<29.7	>2970

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

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

El punto de referencia para distinguir un resultado positivo de 17 hidroxiprogesterona del negativo, se ha establecido como el nivel que se encuentra por arriba del percentil 99 para la media del valor de los recién nacidos sanos establecido en ese método. El mayor número de falsos positivos reportados se observa en casos de niños y niñas con bajo peso o prematuros. <sup>10.1</sup>

Los neonatos prematuros o con bajo peso al nacer pueden cursar con niveles elevados de 17-OHP, que se corrigen hasta la normalización del peso o la corrección de la edad gestacional. Los niveles se encuentran elevados también en los recién nacidos con retraso en el crecimiento intrauterino. De forma similar, los pacientes afectados por enfermedad o estrés significativo pueden cursar con niveles altos incluso hasta el tercer mes de vida. Los niños y niñas prematuros suelen tener niveles altos de 17-OHP incluso después del tercer día de vida. Prematuros y neonatos con enfermedades concomitantes, tienden a presentar niveles más altos de 17-OHP, con lo que conviene repetir la determinación 10-15 días más tarde. El diagnóstico no debe hacerse en sangre de cordón porque las tasas de 17-OHP están elevadas, y reflejan en más del 80% las concentraciones maternas. <sup>10.2</sup>

En la forma no clásica, el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable. Los niveles basales de 17-OHP pueden no diferir de los valores normales, pero suelen estar elevados durante el pico diurno de producción de cortisol, por lo que los valores de la primera hora de la mañana suelen ser los más informativos. Excluyendo el período neonatal, se consideran normales valores basales inferiores a 2-3 ng/ml. En México no existen publicaciones que establezcan la relación entre el resultado del tamiz neonatal y las determinaciones de 17-OHP en sangre para establecer un diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

Para casos inciertos sintomáticos, se debe indicar la determinación hormonal post estimulación con ACTH. La prueba de estimulación con ACTH consiste en determinar basal la 17-OHP. Se administra 250 µg/m<sup>2</sup> de ACTH y determina a los 60 minutos 17-hidroxiprogesterona, la prueba es positiva cuando los valores superan los 15 ng/ml posterior al estímulo. También hay que destacar el aumento de los andrógenos plasmáticos: androstenediona y testosterona. El aumento de la actividad renina plasmática también es una constante del cuadro hormonal, junto con la elevación de la ACTH basal.<sup>11</sup>

Para complementar el protocolo de estudio se procede a realizar el diagnóstico genético: El gen responsable del déficit de 21-OH se denomina CYP21A2, se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA. Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21A2. Los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo, una del padre y otra de la madre. Solo en el caso de mutaciones frecuentes o en consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación. Los portadores no manifiestan signos clínicos, aunque sí una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH. El peculiar mecanismo de producción de mutaciones en el gen CYP21A2 hace que el estudio de un número limitado de mutaciones (deleciones, grandes conversiones y las diez mutaciones puntuales más frecuentes) permita caracterizar un elevado porcentaje de alelos, cercano al 90%. La correlación genotipo/fenotipo en el déficit de 21-OH es muy intensa, ya que la severidad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático, el cual a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen CYP21A2. Los pacientes son heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, con mutaciones diferentes en los dos alelos; en este caso, y en consonancia con la herencia autosómica recesiva de la enfermedad, la mutación menos severa es la que determina el fenotipo. El estudio genético permite realizar un consejo genético adecuado, tanto para el caso índice como para los portadores de mutaciones severas.<sup>12</sup>

El objetivo del tratamiento de la HSC, es reemplazar las deficiencias hormonales, suprimir el exceso de andrógenos adrenales, además de la ACTH hipofisaria y CRH hipotalámica. La hidrocortisona es el tratamiento de elección, debido a su equivalencia al cortisol endógeno, su tiempo de vida corta, sus mínimos efectos sobre el crecimiento. La dosis diaria habitual depende de la edad del paciente, el estadio puberal, el riesgo de crisis adrenal, el hiperandrogenismo asociado, la evidencia de efectos adversos, el grado del defecto enzimático, y otros factores relacionados con el metabolismo y farmacocinética del cortisol, además de la idiosincrasia de cada paciente. Los recién nacidos y lactantes con HSC perdedora de sal, además de la sustitución hormonal requieren de suplementos de cloruro de sodio por vía oral. La fludrocortisona es el tratamiento mineral-corticoide de elección.<sup>13</sup>

## Antecedentes

En 1961 el Dr. Robert Guthrie, pionero del Tamiz Neonatal, desarrolló en Estados Unidos un método para detectar Fenilcetonuria mediante una muestra de sangre seca sobre un papel filtro, poco después se probó que la misma se podría utilizar para otras enfermedades, iniciando así la etapa del Tamiz Neonatal. La técnica de análisis de la 17-OHP en muestras de sangre en papel de filtro fue desarrollada por Pang et al en Alaska en 1977. <sup>14</sup>

Recomendado en 1981 por un comité de expertos del Consejo de Europa y por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, el programa de detección precoz o screening neonatal del déficit de 21-OH persigue los siguientes objetivos: a) anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal y evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina; b) evitar una incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados; c) diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia que determinará una talla final baja, y d) en relación a las formas no clásicas, su detección no es motivo de un programa de screening neonatal, pero en ocasiones se pueden detectar con el mismo programa. Se basa en la determinación de 17-OHP en sangre total en papel de filtro; permite utilizar la misma infraestructura y cartulinas de papel que el screening del hipotiroidismo y la fenilcetonuria, incrementando su rentabilidad. En los casos positivos se debe medir posteriormente la 17-OHP en suero para confirmar o no el diagnóstico y realizar finalmente un diagnóstico genético. El programa del Tamiz Neonatal para Hipotiroidismo congénito inició en México el 23 de noviembre de 1987 en el Instituto de Perinatología y se implementó en el año 2000 la determinación de 17-OHP para toda la población de RN vivos. El Programa del Instituto se amplía en febrero del 2008, realizándose la determinación de 6 enfermedades seleccionadas por frecuencia e impacto en la salud. <sup>15</sup>

La norma oficial ha realizado modificaciones para mejorar el valor predictivo positivo del tamiz neonatal: modificaciones en la toma del TM para disminuir el número de falsos positivos y falsos negativos. Se recomienda que la muestra de sangre para el tamiz neonatal se tome después de los 3 días y antes de los 5 días para disminuir el número de falsos positivos por la elevación fisiológica neonatal de 17-OHP Tamiz Neonatal Lineamiento técnico SSA. <sup>16</sup>

## **Planteamiento del problema**

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita es el desorden adrenal más común con una prevalencia por deficiencia de 21-hidroxilasa de 1 en 1:8,743 nacidos vivos y es la causa más frecuente en un 90-95% de ambigüedad genital en niñas.

Debido a que del año 2012-2014 se observó un incremento en los niveles de 17-OHP en el Tamiz Neonatal del Hospital Regional 1° de Octubre y dado que es una patología que requiere manejo inmediato ya que en la forma perdedor de sal un tratamiento retardado incrementa la mortalidad; en tanto que las formas menos graves a largo plazo tendrán complicaciones severas e irreversibles como: talla baja, obesidad, disminución de la densidad mineral ósea, disfunción gonadal e infertilidad. Por lo que es importante obtener la frecuencia de HSC en esta unidad hospitalaria.

El diagnóstico definitivo de hiperplasia suprarrenal congénita se realiza midiendo los niveles de 17-OHP en sangre; sin embargo en el Hospital Regional 1° de Octubre no se cuenta con el reactivo retardando el diagnóstico y sesgando la frecuencia de la patología.

**¿Cuál es la frecuencia de Hiperplasia Suprarrenal congénita detectada mediante tamizaje en el Hospital Regional 1° de Octubre?**

## Justificación

En los casos reales de HSC un tratamiento retardado incrementa la aparición de: crisis de pérdida salina grave, asignación incorrecta de sexo a una niña con genitales externos virilizados, incrementan los grados de hiperandrogenización con sus respectivas complicaciones todas irreversibles de ahí la importancia de conocer la frecuencia de HSC en el Hospital Regional 1° de Octubre, para de esta manera establecer propuestas tendientes a disminuir la mortalidad y evitar complicaciones a largo plazo, esto mediante una adecuada toma del TM para así evitar en lo posible el reporte de falsos positivos y falsos negativos, siguiendo un protocolo adecuado en los casos positivos e iniciar el tratamiento adecuado en el momento preciso.

En el año 2012 se observa un incremento de resultados positivos para HSC en el TM de los RN del Hospital Regional 1° de Octubre, en su gran mayoría se descartó HSC midiendo niveles de 17-OHP séricos, sin embargo, al no contar en el laboratorio del hospital con el reactivo para la determinación de estos niveles, se incrementó el tiempo para la integración de un diagnóstico definitivo y de manera consecuente descartar los falsos positivos, que se presentan en caso de prematuridad, peso bajo al nacer o condición de estrés. En los RN prematuros y en los RN con bajo peso al nacer, los valores de 17-OHP se encuentran elevados, sobre todo en menores de 31 semanas de gestación, debido a disminución en la actividad de la 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, de la 11-beta-deshidrogenasa y de la depuración hepática asociada.

Se recomienda que la muestra de sangre para el TM se tome después de los 3 días y antes de los 5 días para disminuir el número de falsos positivos por la elevación fisiológica neonatal de 17-OHP Tamiz Neonatal Lineamiento técnico SSA, 2010; por otro lado los falsos negativos incrementan con prematuridad extrema, peso bajo al nacer, en caso de transfusión en los 4 días previos y antecedente reciente de uso de glucocorticoides.

Para realizar una determinación sérica de 17-OHP es necesario un TM positivo, además de considerar que existen factores asociados al resultado de la determinación de 17-OHP sérica como lo son el peso del paciente al momento de la toma de la muestra y factores de estrés como una patología subyacente o la estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales, factores que modificarían el resultado de la muestra y por lo tanto nos llevan a un mayor número de resultados falsos positivos.

Se requiere este estudio para detectar las posibles causas de los falsos positivos, con la finalidad de mejorar el algoritmo diagnóstico dentro de la unidad. Lo anterior obedece al impacto psicológico – familiar que conlleva no contar con un diagnóstico certero.

Pese a que se cuenta con todas las herramientas de tamizaje y de diagnóstico debe de revisarse de manera continua el apego a la normatividad propuesta para los tiempos de obtención de las muestras y los resultados obtenidos cotejarlos con los valores de corte para grupos de edad.

## **Objetivo General**

Reportar la frecuencia de HSC identificada por prueba confirmatoria.

Calcular la frecuencia de HSC en el tamiz neonatal de los recién nacidos en el Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo 2012-2014.

## **Objetivos Específicos**

Reportar los resultados del tamiz neonatal metabólico.

Reportar si existió apego a la normatividad en la detección de HSC.

Reportar el porcentaje de falsos positivos.

Evaluar si los falsos positivos para HSC se relacionan con prematurez, peso bajo para la edad gestacional, sexo, ayuno prolongado, estancia en terapia neonatal, administración de esquema de maduración pulmonar y estrés perinatal.



## **Metodología de la Investigación**

El presente estudio es de tipo descriptivo, observacional y transversal. La Población de estudio se conforma por el expediente clínico de pacientes con tamiz metabólico positivo. El Universo de trabajo incluye todos los expedientes de los RN atendidos en neonatología en el Hospital Regional 1° de Octubre a quienes se les haya realizado en TM en el periodo 2012-2014. El tiempo de ejecución es comprendido en el período 2012-2014. Se efectuara estadística descriptiva frecuencia, porcentaje, promedio y desviación estándar.

Prevalencia con intervalo de confianza al 95%

Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos de pacientes RN con las siguientes características:

- Con reporte de tamiz metabólico positivo para HSC
- Período de 2012 a 2014
- Sin distingo de sexo
- Sin importar edad gestacional al nacimiento

Criterios de exclusión:

Expedientes clínicos de pacientes RN con las siguientes características:

- La madre se conozca como portadora de tumor suprarrenal
- RN a quienes en etapa gestacional se hubiesen detectado alteraciones suprarrenales.

Criterios de eliminación:

Expedientes clínicos de pacientes RN con las siguientes características:

- Mal conformados

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico por conveniencia

### **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra:**

Por conveniencia se incluirán todos los expedientes de RN que cuenten con TM realizado en el Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo 2012-2014

### Descripción operacional de las variables:

Variable	Tipo	Definición operacional
Asfixia neonatal	Cualitativa-nominal	Incapacidad del RN para iniciar o mantener respiraciones efectivas al momento del nacimiento, causando un insuficiente aporte de O <sub>2</sub> con la consecuente acumulación de ácidos orgánicos en la sangre. Requiere las siguientes condiciones: acidosis metabólica con pH <7.1 en sangre de cordón umbilical, puntaje de Apgar < o igual de 3 a los 5 minutos y alteraciones neurológicas y/o falla orgánica múltiple.
Ayuno	Cualitativa-nominal	Abstinencia de ingesta calórica, por un lapso de tiempo de 8 hrs
Transfusión	Cualitativa-nominal	Procedimiento a través del cual se suministra sangre o cualquiera de sus componentes a un ser humano, solamente con fines terapéuticos
APGAR	Cuantitativa	Método de evaluación del recién nacido de acuerdo a colocación, respiración, tono muscular, llanto, frecuencia cardíaca, al minuto y a los 5 minutos. Se clasifica de 0-2, en cada rubro y 1-10 como calificación total.
Ballard	Cuantitativa	Método de evaluación que estima la edad gestacional de un RN. Consiste en la observación de características físicas y neurológicas a partir de las cuales se asigna una puntuación determinada
Área de hospitalización	Cualitativa – nominal	Lugar en donde fue tomado el tamiz

Sexo	Cualitativa-nominal	Condición orgánica masculino o femenino de los animales y las plantas.
Resolución del embarazo	Cualitativa nominal	Parto o cesárea
Edad de toma de tamiz	Cuantitativa-discreta	Temporalidad para realizar el estudio de acuerdo al nacimiento.
Tamiz neonatal	Cualitativa-nominal	Examen de laboratorio practicado al recién nacido para detectar padecimientos de tipo congénito ó metabólico, consiste en cartulina de papel filtro impregnada de sangre obtenida por punción del talón del RN Positivo: con peso mayor de 2500 gramos sean igual o mayor a 40.15 ng/ml = 55 nmol/L (Factor de conversión 0.73) y con peso menor de 2500 gramos sean igual o mayor a 60.0 ng/ml = 82 nmol/L
Sitio de toma del tamiz	Cualitativa-nominal	Sangre extraída por punción del talón o cordón umbilical
Personal que toma el tamiz	Cualitativa-nominal	Sujeto capacitado para la toma adecuada del tamiz para garantizar el buen funcionamiento y utilidad del tamiz.
Mes en que se efectúa el tamiz	Cualitativa-ordinal	Unidad de tiempo del año en el cual se extrae sangre del talón del RN sobre la tarjeta de Guthrie.
17-Hidroxiprogesterona	Cuantitativa	Prueba de laboratorio que se basa en la cuantificación sérica de 17 hidroxiprogesterona en una muestra sanguínea para diagnóstico de hiperplasia

		suprarrenal congénita. Elevado : mayor o igual a 20ng/ml. Normal : de 0 a 19.9 ng/ml
RN Pretermino	Cuantitativa-continua	Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación. discreta-continua
RN de término	Cuantitativa-continua	Es aquel que nace entre la semana 37 y 41 de gestación independiente del peso al nacer.
RN postérmino	Cuantitativa-continua	Es aquel que nace posterior a la semana 41 de gestación independiente del peso al nacer
RN con peso bajo al nacer	Cuantitativa-continua	Se considera cuando el peso del recién nacido es entre 1500gr-2500gr.
RN con muy bajo peso al nacer	Cuantitativa-continua	Peso 1000gr-1499gr independiente de su edad gestacional.
RN con extremado bajo peso al nacer	Cuantitativa-continua	Peso de 999gr o menos independiente de su edad gestacional
Esquema de maduración pulmonar	Cualitativa-nominal	Es la administración de betametasona o dexametasona IM con intervalo de 12-24 hrs, se recomienda como esquema inducción de maduración pulmonar fetal, se administra posterior a las 24 SDG con riesgo de parto prematuro

## Aspectos Éticos

Durante la elaboración del presente protocolo y durante el desarrollo de la investigación en las unidades a estudiar que son los expedientes clínicos que contienen la información de los pacientes, cuidaremos en todo momento apegarnos a los principios éticos, considerando en primer lugar la beneficencia, en cuanto a nuestro compromiso de evitar que con la información obtenida pueda generarse algún daño al paciente, así como en el caso de encontrar información que sea meritoria de un análisis especial por la comisión u omisión de algún acto o procedimiento que pudiera considerarse como no adecuado, éste se informará al médico y al jefe del servicio, para que se tome en cuenta y se apliquen medidas correctivas al daño o a la limitación del mismo en el caso que se detectara alguna situación morbosa del quehacer médico. Con esto siempre se promoverá el bien, por el bien mismo, como un actual deontológico, mediante el cual nos estaríamos apegando al principio de no maleficencia, ya que se respetará en todo momento la integridad del paciente mediante el cuidado de la información obtenida a través del expediente clínico, vinculándonos con el principio de autonomía, al preservar la confidencialidad de los datos y desvinculándolos de todo proceso que pueda generar la identificación del paciente durante la elaboración del documento final, producto de la investigación. Si bien es cierto, que no se está solicitando un consentimiento informado para la revisión y toma de datos del expediente, si existe la conciencia del acto moral que conlleva la confidencialidad de la información obtenida.

Con la finalidad de dar oportunidad a todos los expedientes clínicos a participar en esta investigación, se hará la selección de manera aleatoria y con esto se ejercería el principio de justicia, al brindar a todos la posibilidad de ser evaluados a través de la información que contengan.

Se trata de una investigación sin riesgo para la persona física, la cual es definida por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Julio 1984), en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, apartado I como: “Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Fueron contempladas también para la elaboración de este estudio las siguientes normas: NOM 004-SSA-I del expediente clínico. Las normas del consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza. Además, este proyecto de investigación será sometido al comité de ética y de ética en investigación del hospital participante. La implicación ética que tiene el trabajo es la confidencialidad de los pacientes, la cual se respetó.

## **Recursos**

Autofinanciado

Recursos humanos:

Dra. Conrado Aguilar Sofía  
Dr. Sierra Pérez E. Fernando  
Dra. Almeida Ríos Adriana

Recursos materiales:

Expedientes de los RN, papel, lápiz, computadora, paquete estadístico.

## Resultados

**Cuadro 1. Frecuencia de falsos positivos en HSC de acuerdo a sexo y edad gestacional.**

Sexo	Pretérmino	Término	Total
Femenino	13	3	16
	18%	4%	22%
Masculino	49	7	56
	68%	9.7%	77.7%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 2. Frecuencia de falsos positivos en HSC acuerdo a sexo y peso.**

Sexo	Peso adecuado	Peso bajo	Total
Femenino	7	9	16
	9.7%	12.5%	22.2%
Masculino	20	36	56
	27.7%	50%	77.7%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 3. Frecuencia de falsos positivos en HSC en relación a sexo y peso en pacientes de término.**

Sexo	PBEG	PAEG	Total
Hombre termino	1	6	7
	1.3%	8.3%	9.6%
Mujer termino	0	3	3
	0	4.1%	4.1%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 4. Frecuencia de falsos positivos en HSC en relación a sexo y peso en pacientes pretérmino.**

Sexo	PBEG	PAEG	Total
Hombre pretermino	35	14	49
	48.6%	19.4%	68%
Mujer Pretermino	9	4	13
	12.5%	5.5%	18%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 5. Frecuencia de falsos positivos en HSC de acuerdo a peso y edad gestacional.**

Peso	Pretérmino	Término	Total
Peso adecuado	18	9	27
	25%	12.5%	37.5%
Peso bajo	44	1	45
	61.1%	1.3%	62.4%

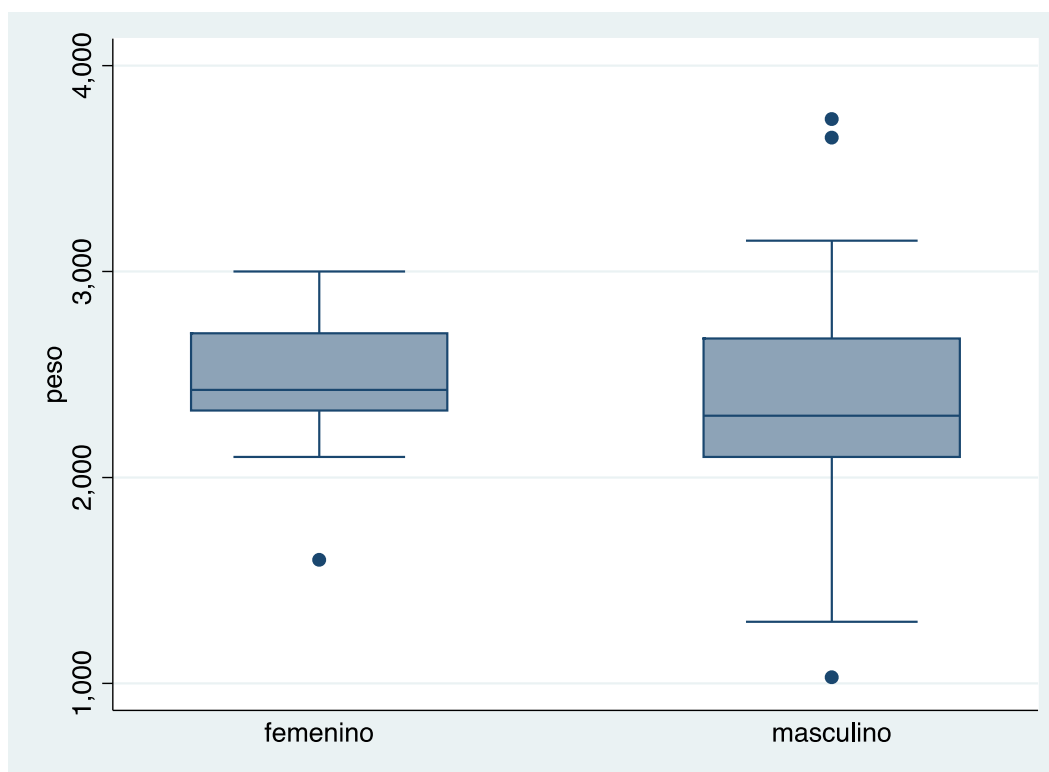
Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 6. Frecuencia de falsos positivos en HSC de acuerdo a sexo y peso.**

Variable	Mujeres	p50	Pp25	P75
Peso en gramos	16	2425	2325	2700

Variable	Hombres	p50	Pp25	P75
Peso en gramos	56	2300	2100	2675

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre



Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre



**Cuadro 7. Frecuencia de falsos positivos en HSC, con estancia en Alojamiento Conjunto y UCIREN por sexo.**

Sexo	Alojamiento Conjunto	UCIREN	Total
Femenino	7	9	16
	9.7%	12.5%	22.2%
Masculino	9	47	56
Total	12.5%	65.2%	77.7%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 8. Frecuencia de falsos positivos en HSC de pacientes que requirieron estancia en Alojamiento Conjunto y UCIREN por edad gestacional.**

Edad gestacional	No UCIREN	Si UCIREN	Total
Pretermino	14	48	62
	19.4%	66.6%	86%
Termino	2	8	10
	2.7%	11.1%	13.8%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 9. Frecuencia de falsos positivos en HSC de acuerdo a Género en pacientes prematuros correlacionada a estancia en UCIREN y Alojamiento conjunto.**

Sexo	UCIREN	Alojamiento Conjunto	Total
Hombre pretérmino	40	9	49
	55.5%	12.5%	68%
Mujer pretérmino	8	5	13
Total	11.1%	6.9%	18%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 10. Frecuencia de falsos positivos en HSC de acuerdo a Género en pacientes de término correlacionada a estancia en UCIREN y alojamiento conjunto.**

Sexo	UCIREN	Alojamiento	Total
Hombre termino	7	0	7
	9.7%	0%	9.7%
Mujer termino	1	2	3
Total	1.3%	2.7%	4%

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 11. Factores de riesgo para falsos positivos en el tamiz metabólico en neonatos pretérmino.**

Sexo	Ayuno	Asfixia	Esteroides	Transfusión	Ninguno
Hombre pretérmino	10	5	13	6	32
Mujer de pretérmino	2	0	4	1	9
Total	12	5	17	7	41

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 12. Factores de riesgo para falsos positivos en el tamiz metabólico en neonatos de término.**

Sexo	Ayuno	Asfixia	Esteroides	Transfusión	Ninguno
Hombre de término	0	2	0	0	5
Mujer de término	0	0	1	0	2
Total	0	2	1	0	7

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 15.****Resultado de 17-OHP sérico de acuerdo a días de vida del neonato femenino pretérmino.**

Peso en gramos	Día de vida	17 OHP ng/ml sérico normal	No. De pacientes	Total
<1000	0-19	<66	0	0
	20-29	<33	0	
	30-59	<19.8	0	
	>60	<9.9	0	
1000-1500	0-3	<49.5	0	0
	4-13	<39.6	0	
	14-19	<26.4	0	
	20-29	<19.8	1	
	30-59	<13.2	0	
	>60	<9.9	0	1
1500-2000	0-3	<26.4	0	0
	4-13	<19.8	0	
	14-29	<13.2	0	
	>30	<9.9	0	
2000-2500	0-1	<19.8	0	0
	2-3	<16.5	3	
	4-13	<13.2	3	
	>14	<9.9	2	
>2500	0-1	<19.8	0	0
	2-3	<13.2	1	
	>4	<9.9	3	

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 16. Resultado de 17-OHP sérico de acuerdo a días de vida del neonato femenino de término.**

Peso en gramos	Día de vida	17 OHP sérico normal	No. De pacientes	Total
<1000	0-19	<66	0	
	20-29	<33	0	
	30- 59	<19.8	0	
	>60	<9.9	0	0
1000-1500	0-3	< 49.5	0	
	4-13	< 39.6	0	
	14-19	< 26.4	0	
	20-29	< 19.8	0	
	30-59	< 13.2	0	
	>60	< 9.9	0	0
1500-2000	0-3	<26.4	0	
	4-13	<19.8	0	
	14-29	<13.2	0	
	>30	<9.9	0	0
2000-2500	0-1	<19.8	0	
	2-3	<16.5	0	
	4-13	<13.2	0	
	>14	<9.9	0	0
>2500	0-1	<19.8	0	
	2-3	<13.2	0	
	>4	<9.9	3	3

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 17. Resultado de 17-OHP sérico de acuerdo a días de vida del neonato masculino pretérmino.**

Peso en gramos	Día de vida	17 OHP sérico normal	No. De pacientes	Total
<1000	0-19	<66	0	
	20-29	<33	0	
	30- 59	<19.8	0	
	>60	<9.9	0	
				0
1000-1500	0-3	< 49.5	0	
	4-13	< 39.6	0	
	14-19	< 26.4	0	
	20-29	< 19.8	1	
	30-59	< 13.2	1	
	>60	< 9.9	0	
				2
1500-2000	0-3	<26.4	1	
	4-13	<19.8	4	
	14-29	<13.2	4	
	>30	<9.9	2	
				11
2000-2500	0-1	<19.8	1	
	2-3	<16.5	4	
	4-13	<13.2	15	
	>14	<9.9	4	
				24
>2500	0-1	<19.8	0	
	2-3	<13.2	6	
	>4	<9.9	6	
				12

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

**Cuadro 18. Resultado de 17-OHP sérico de acuerdo a días de vida del neonato masculino de término.**

Peso en gramos	Día de vida	17 OHP sérico normal	No. De pacientes
<1000	0-19	<66	
	20-29	<33	
	30- 59	<19.8	
	>60	<9.9	
1000–1500	0-3	< 49.5	
	4-13	< 39.6	
	14-19	< 26.4	
	20-29	< 19.8	
	30-59	< 13.2	
	+60	< 9.9	
1500-2000	0-3	<26.4	
	4-13	<19.8	
	14-29	<13.2	
	>30	<9.9	
2000-2500	0-1	<19.8	
	2-3	<16.5	
	4-13	<13.2	
	>14	<9.9	1
>2500	0-1	<19.8	0
	2-3	<13.2	1
	>4	<9.9	5

Fuente. Expedientes del Archivo Clínico H.R. 1° de Octubre

## Discusión

En el Hospital Regional '1° de Octubre', nacen un promedio anual de 1, 200 niños. A pesar de ser una unidad médica de tercer nivel de atención, el TM se realiza a todos los pacientes nacidos en el hospital, así como a aquellos referidos de otras unidades. En el año 2012 se observó una elevación de positividad para HSC en el TM, simultáneamente en Agosto de 2012 se modifica el sitio de obtención de la muestra, se suspende la toma de cordón umbilical; las guías de práctica clínica indican realizar el TM a las 72 hrs de vida del talón del neonato.

La toma de muestra del cordón umbilical fue la primera causa de falsos positivos en el TM para HSC, 89% de muestras positivas para HSC en el año 2012 fueron reflejo de concentraciones maternas. Posterior a la modificación al sitio de toma del TM, persiste 5% de los tamices con elevación de 17-OHP. El presente estudio es debido al elevado porcentaje de tamices positivos para HSC, suponiendo que incrementó la frecuencia de HSC o incrementaron los falsos positivos para dicha entidad nosológica.

En el Hospital Regional 1° de Octubre, se revisaron 3587 tamices, en ningún paciente se reportan datos clínicos de virilización y a su vez no hay cuadros de crisis adrenal en neonatos nacidos en este nosocomio. Con una muestra de 74 pacientes se observó mayor frecuencia de falsos positivos en hombres prematuros representando un 68%, y la minoría de los falsos positivos es conformado por mujeres de término con un 4%.

De 3,587 tamices realizados, se detectaron dos casos de HSC forma no clásica, un hombre y una mujer, ambos con factores de riesgo para falsos-positivos PBEG, prematuridad, estancia en terapia neonatal; ambos reportaron tamiz positivo para HSC, posteriormente se mide 17-OHP confirmando HSC. Se concluye una incidencia de 1,793 del período 2012-2014.

Existió mayor frecuencia de falsos positivos en RN pretérmino con peso bajo para la edad gestacional 61%. La frecuencia de falsos positivos también es elevada en RN pretérmino con peso adecuado para la edad gestacional 25%; el menor número de falsos positivos es en RN de término con peso bajo para la edad gestacional 1%. No se encontró ningún falso positivo en pacientes con peso elevado para la edad gestacional.

En varones pretérmino los factores de riesgo más frecuentes para falsos positivos en el TM son ayuno y administración de esteroides. La mayoría de los pacientes pretérmino no contaba con ningún factor de riesgo, a excepción del peso bajo para la edad gestacional. En mujeres pretérmino los factores de riesgo más frecuentes fueron administración de esteroides y ayuno, de igual forma la mayoría de este grupo no tiene factores de riesgo a excepción del peso bajo para la edad gestacional.

El 100% de los pacientes hombres de término tienen el antecedente de haber requerido ingreso a terapia intensiva neonatal donde presentó algún tipo de estrés ya sea in útero o posterior a su nacimiento que es una causa frecuente de falsos positivos en el tamiz neonatal.

La frecuencia de falsos positivos incrementa en pacientes que permanecieron en terapia neonatal sin importar género. La mayoría de los falsos positivos son neonatos prematuros que requirieron estancia en terapia intensiva 66%, el grupo con menor frecuencia de falsos positivos fueron los neonatos de término que no requirieron estancia en terapia 2%.

En hombres y mujeres de termino con falsos positivos se observan dos factores de riesgo: Asfixia y administración de esteroides, sin embargo en la mayoría de los casos no hay ningún factor de riesgo conocido.



## Conclusiones

De acuerdo a los procedimientos establecidos para el período del estudio, la muestra se obtenía del cordón umbilical o del talón de los pacientes. Sin embargo, a partir del año 2012, la Norma Oficial Mexicana SSA-007-2012 Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y del recién nacido; especifica el tiempo y sitio óptimos para la toma de la muestra para el tamiz metabólico, disposición llevada plenamente al cabo a partir del mes de agosto del año 2012, en el servicio de neonatología del hospital.

Para ese año, se observó un incremento en el reporte de determinaciones de valores elevados para la 17-OHP, sugiriendo la posibilidad de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC). El 80% del total de resultados de los tamices, para determinación de esta hormona, se reportó con determinación de valores elevados, lo cual representó en realidad un incremento de falsos positivos, ya que no se correlacionó con elevación en la determinación sérica.

Este incremento en los falsos positivos para 17-OHP, pudo deberse al sitio de la toma de la muestra, así como al tiempo posterior al nacimiento en que fue obtenida, ya que procedían del cordón umbilical y de un tiempo menos a tres días de vida extrauterina.

A partir del mes de agosto del 2012, cuando se estandarizó la toma a partir del tercer día de vida y por punción del talón del RN, disminuyó significativamente el reporte de falsos positivos a un 10% aproximadamente, siendo aún un porcentaje elevado por lo cual se decide realizar el presente estudio; con el objetivo de evaluar la frecuencia de HSC, realizando pruebas confirmatorias y así conocer la incidencia de esta entidad nosológica en el Hospital Regional 1º de Octubre durante el período del año 2012 al 2014, buscando simultáneamente los posibles factores de riesgo para falsos positivos.

Se revisaron los registros del servicio de neonatología, de pacientes nacidos en el hospital durante el periodo del estudio dando un total de 3,387 pacientes. Se corroboró la realización del tamiz metabólico en cada uno de los pacientes. Se tomaron los registros de todos aquellos pacientes con reporte de elevación de 17-OHP siendo un total de 736. De estos pacientes, se tomaron los datos de aquellos a quienes se les había localizado a través del servicio de Trabajo Social para el control de determinación sérica de 17-OHP, reduciéndose a un total de 74 reportes de pacientes, de quienes además se evaluó los datos de las valoraciones médicas, consignadas en el expediente clínico tanto por parte del servicio de neonatología así como de endocrinología. No se realizó un segundo tamizaje como se indica en los algoritmos de las guías clínicas, ya que se realizó directamente la prueba confirmatoria para determinación 17-OHP sérico.

Posterior a la revisión de los expedientes de los pacientes con falsos positivos en el TM, se realizaron los siguientes análisis.

Los factores más frecuentemente observados en los pacientes estudiados con reporte de elevación de la 17-OHP en el TM estudiados, fueron: prematuridad 82%, estancia en la terapia intensiva neonatal 76%, peso bajo para la edad gestacional 59%. Otros factores de riesgo encontrados con menor frecuencia fueron: ayuno 16%, administración de esteroides: 24%, Asfixia Perinatal y Transfusión de hemocomponentes: 9%.

Se encontró menor frecuencia de falsos positivos en pacientes de término, sin embargo hubieron neonatos de término, con PAEG que presentaron estrés perinatal, este factor fue suficiente para producir falsos positivos en el reporte del TM para la 17-OHP.

Dos pacientes de término: un hombre y una mujer, aparentemente sanos con PAEG, tuvieron reporte alterado para HSC, por lo cual, se infiere que no es indispensable presentar algún factor de riesgo para la presencia de alteraciones en el TM. Ambos fueron sometidos a prueba confirmatoria, descartando afección hormonal.

Es necesario analizar los reportes falsos positivos para determinar la *especificidad* de la prueba y, al evaluar también los reportes de falsos negativos, permite conocer la *sensibilidad*, lo cual podría determinar la posibilidad de implementar programas preventivos de salud. La relación existente entre estos dos parámetros, obliga a establecer un nivel de corte más bajo, para asegurar una sensibilidad alta sin mermar de forma importante la especificidad. Hasta ahora, los ensayos realizados en diferentes centros de atención médica, presentan problemas tanto de especificidad como de sensibilidad.

De 3,587 tamices realizados en el periodo del 2012 al 2014 en el Hospital Regional 1° de Octubre, se confirmó HSC forma no clásica en dos pacientes, un hombre y una mujer, ambos con factores de riesgo para falsos positivos: Prematurez, Peso bajo para la edad gestacional y estancia en terapia neonatal.

Se reportó un tamiz positivo para HSC en el año 2013, corroborado con determinación sérica de 17 OHP y otro nuevo caso corroborado en 2014. En ningún paciente nacido del periodo 2012-2014 se reportaron datos de virilización al nacimiento, remarcando los datos clínicos como la herramienta más útil para detección de posibles enfermedades congénitas y al tamizaje como método a realizarse bajo técnicas adecuadas y en las condiciones ideales para la toma de muestra de escrutinio, a todo recién nacido vivo evitando en lo posible los falsos positivos sin considerarlo un método diagnóstico que obligue a iniciar tratamientos sustitutivos. Con lo anterior, es posible disminuir el estrés familiar, generado ante resultados no concluyentes.

Los valores de 17 – OHP pueden elevarse hasta 18 veces más en recién nacidos prematuros en comparación con los nacidos a término, esto se explica por la disminución de la actividad de la  $3\beta$  hidroxisteroideshidrogenasa y de  $11\beta$  deshidrogenasa, valores que posteriormente alcanzan los valores normales de forma espontánea. Por esta razón es conveniente practicar nueva determinación en los pacientes con tamiz positivo para HSC, en un lapso de 15 días posterior al nacimiento, para descartar los falsos positivos.

Los valores reportados de las muestras tomadas de cordón umbilical, presentaron una elevación entre 10 a 30 ng/dl, sobre el valor esperado para el recién nacido, en relación a los reportados de muestras obtenidas del talón, ya que las primeras reflejan en más de 80% las concentraciones maternas y por consiguiente una presunción diagnóstica errónea, de ahí la conveniencia de no utilizar sangre del cordón umbilical para la realización del tamizaje.

El TM debe tomarse del talón, hasta el tercer día de vida extrauterina por personal capacitado, considerando que los neonatos con factores de riesgo para falsos positivos para HSC, deberán someterse a un segundo tamiz. De reportar nuevamente cifras elevadas de 17-OHP, deberá realizarse la determinación sérica conforme a lo señalado en las Guías de Práctica Clínica.

Todos y cada uno de los resultados deberán cotejarse con los valores definidos para el peso y los días de vida extrauterina, con la finalidad de integrar un diagnóstico más preciso.

## **Aportación al Instituto**

Reconocer la frecuencia de casos positivos para HSC, se realizará seguimiento en estos pacientes para evitar morbimortalidad; seguramente surgirán áreas de oportunidad.

El Hospital ante los numerosos casos positivos para HSC en el TM (en su mayoría falsos positivos), adquirió el reactivo para medir 17-OHP sérico, de esta forma se procede a realizar diagnósticos certeros y a su vez indicar tratamientos adecuados.

A partir de Agosto de 2012 se toma el TM del talón del RN a partir de las 72 horas de vida, de esta forma disminuye evidentemente las elevaciones de 17-OHP en el tamiz metabólico, por tanto disminuyo el número de falsos positivos.

## **Perspectivas**

Capacitar al personal que realiza la toma del TM, ya que una toma inadecuada no será procesada y por lo tanto se retrasa el diagnóstico e incrementa el grado de mortalidad y/o secuelas.

Concientizar respecto a los factores de riesgo en los neonatos para presentar elevación de 17-OHP en el TM, y no agobiar o generar estrés ante un falso positivo.

Aplicar los algoritmos de Práctica Clínica para realizar el diagnóstico de HSC, y no iniciar tratamientos sustitutivos sin realizar prueba confirmatoria.

Realizar tablas de peso y día de toma de muestra, en relación a niveles de 17-OHP séricos ya que en nuestro país no se cuenta con dicha información.

## **Difusión**

Los resultados del presente trabajo se difundirán en el servicio de Pediatría y posteriormente podrán ser sujetos para publicar en revistas médicas y llevarse a congresos.

## Bibliografía

1. Instituto Mexicano del Seguro Social Seguridad y Solidaridad social, detección y atención integral enfermedades metabólicas congénitas. 2010.
2. Payne A, Hales D. Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones. *Endocrine Reviews* 2004; 25(6): 947-970
3. Dautt-Leyva JG. Tamiz Neonatal, una Herramienta Epidemiológica. *Arch Salud Sin* 2012; 6(1): 20-22
4. Ji L, Yeonsook M, Moon H, Yong J, Kyung I, Jong C. Corrected 17-AlphaHydroxyprogesterone Values Adjusted by a Scoring System for Screening Congenital Adrenal Hyperplasia in Premature Infants. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2008; 38(3): 235-240
5. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Lineamiento Técnico: Tamiz Neonatal Detección, Diagnóstico, Tratamiento y seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo, “El tamiz neonatal como herramienta para la detección” 2010.
6. Guía de Práctica clínica IMSS Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congenita por deficiencia de 21 Hidroxilasa
7. Speiser WH, Azziz R, Baskin L, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP , et al, Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline the journal clinic endocrinology and metabolism 2010 95 (9): 4133-4160
8. Nimkarn S, Lin-Su K, New M. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia *Endocrinol. Metab Clin N Am* 2009; 38: 699–718 8.
9. Dessinoti C, Katsambas A. Congenital adrenal hiperplasia. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(2): 87–91
10. asw QOlson C, Crudo D. Pubertal Delay, Hypokalemia, and Hypertension Caused by a Rare Form of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 29-31
- 10.1 American Academy of Pediatrics section on endocrinology and committee on genetics pediatrics, Technical report: congenital adrenal hyperplasia 2000; 106(6): 1511-1520
- 10.2. Allegaert P, Régal K, Meulemans L. Risk factors for elevated levels of 17- hydroxyprogesterone during neonatal intensive care unit admission. *Acta Belgica* 2012; 67(2): 88 - 93
11. Riepe F, Sippell W. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 349–363
12. Speiser P, Perrin C. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-88
13. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:193-208.

14. Barba EJR. Tamiz neonatal: una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin* 2004; 51(3): 130-144
15. Vela M, Belmont L, Fernández C, Ramírez C, Ibarra I. Frecuencia de Enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30(3): 156-62
16. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.
17. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994-2013. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015
18. Schreiner F, Brack C, Salzgeber K, Vorhoff W, Woelfle J, Gohlke B. False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr.* 2008;167: 479 – 481.
19. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr.* 2005;147:493– 498.
20. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5790–5794.