



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO.**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

Subdirección de neonatología

**NIVELES SERICOS DE 17 ALFA  
HIDROXIPROGESTERONA EN UNA POBLACIÓN DE  
RECIEN NACIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGIA**

**T E S I S**

Para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**PRESENTA**

**DR. GABRIEL MARTINEZ GONZALEZ**

**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
NEONATOLOGÍA

**DRA. MARIA OLGA LETICIA ECHANIZ AVILES**

TUTOR DE TESIS

**DRA. MARIA AURORA RAMIREZ TORRES**

CO-TUTOR DE TESIS



**MEXICO D.F.**

**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DR. CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ  
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA**

---

**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

---

**DRA. MARIA OLGA LETICIA ECHANIZ AVILES  
TUTOR Y ASESOR DE TESIS**

---

**DRA. MARIA AURORA RAMIREZ TORRES  
CO-TUTOR**

---

## DEDICATORIA

*A Dios primero que nada por darme vida y salud para poder estar aquí y realizar todos mis proyectos.*

*A mi esposa por siempre encontrarse en todo momento a mi lado, apoyarme en todos mis proyectos.*

*A mis padres, mis tíos y sin lugar a dudas mis suegros ya que todos ellos son pieza importante en mi formación, capaces de comprender el tiempo que no he estado a su lado*

*A los doctores, que no solo fueron maestros sino que brindaron su amistad de forma incondicional. Gracias por todo.*

*Gracias Dra. María Olga Leticia Echaniz Avilés y Dra. Aurora Ramírez por su paciencia y su profesionalismo en este proyecto*

## ÍNDICE.

I.	INTRODUCCION.....	5
II.	RESUMEN.....	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
IV.	MARCO TEORICO.....	8
V.	OBJETIVOS.....	13
VI.	JUSTIFICACION.....	14
VII.	HIPOTESIS.....	14
VIII.	MATERIAL Y METODOS.....	15
	8.1 METODOLOGIA.....	15
	8.2 UNIVERSO.....	15
	8.2.1. UNIDAD DE OBSERVACION.....	15
	8.3. MUESTRA.....	15
	8.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
	8.5. VARIABLES.....	15
	8.6 RECURSOS.....	19
IX.	RESULTADOS.....	22
X.	DISCUSION.....	24
XI.	CONCLUSIONES.....	26
XII.	ANEXOS.....	27
XIII.	BIBLIOGRAFIA.....	29

## I. INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una alteración hereditaria recesiva causada por deficiencia en una de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. Más del 90% de los casos de HSC son causados por la deficiencia de 21 hidroxilasa. El incremento en esta enzima se traduce en una habilidad reducida para la síntesis de cortisol y aldosterona y una secreción incrementada de andrógenos (1)

El monitoreo de HSC entre los recién nacidos prematuros es complicado por el hecho de que los recién nacidos prematuros tienen niveles más elevados de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17 OHP) que los recién nacidos a término, resultando en una frecuencia alta de falsos positivos reportada hasta en el 43% de los casos. Por otro lado los puntos de corte se definen de acuerdo a peso y frecuentemente se tiene que tomar más de 1 determinación para definir el diagnóstico.

Aunado a lo anterior una serie de condiciones clínicas afectan las determinaciones tales como empleo de esteroides prenatales, asfixia, sepsis y vía de nacimiento entre otras cosas.

Existen además factores raciales y genéticos que determinan la incidencia de esta alteración en diversas poblaciones por lo que interesa explorar dichos factores en nuestra población

## II. RESUMEN

**Lugar de realización:** Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes”

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de casos con hiperplasia suprarrenal congénita durante el periodo comprendido de 2007 a 2009 en el INPer

Describir los factores asociados a incremento en los niveles de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17 OHP) en un grupo de recién nacidos con tamizaje alterado o por datos clínicos con sospecha de hiperplasia adrenal congénita en el INPer

**Diseño:** Es un tipo de investigación observacional, descriptivo con un tipo de diseño transversal.

**Material y Métodos:** Se revisaron 250 expedientes de pacientes con tamiz metabólico alterado durante el período correspondiente al 01 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2010.

El seguimiento se realizó en los recién nacidos prematuros y a término con tamiz neonatal alterado en su apartado correspondiente a 17 OHP y recién nacidos prematuros y a término con datos clínicos con sospecha de hiperplasia adrenal congénita.

**Resultados:** De un total de 272 casos revisados, se reportaron solo 2 casos con hiperplasia suprarrenal congénita. De los cuales 1 llevó seguimiento en esta Institución y el segundo caso contó con una sola determinación anormal y posteriormente se pierde al seguimiento.

Del total de los casos (n=272) 135 eran recién nacidos a término (RNT) con peso promedio de  $2967 \pm 521$  y 137 recién nacidos pretérmino (RNP) con peso promedio de  $1662 \pm 648$ . Respecto a género 143 (52.6%) fueron masculinos y 129 (47.9%) femeninos, se observaron determinaciones por arriba del punto de corte en 52 (36.4%) pacientes masculinos y en femeninos sólo fueron 38 (29.5%) casos con dicha alteración. La vía de nacimiento reportó 46 (16.9%) partos, 13 (28.3%) tuvieron determinaciones por arriba del punto de corte y 226 (83.1%) de los cuales 77 (34.1%) también reportaron determinaciones por arriba del punto de corte.

La mayor parte de nuestra población tuvo Apgar mayor a 3 al los 5 minutos. Destaca que la proporción de recién nacidos prematuros con determinaciones por arriba del punto de corte duplica la proporción con respecto a la población de recién nacidos a término  $p < 0.006$

Se describió la morbilidad en esta población de estudio y su relación con las determinaciones de 17 OHP. La morbilidad como sepsis, enterocolitis, neumonía y procedimientos quirúrgicos no parecen relacionarse con una mayor proporción de determinaciones anormales. Respecto a asfixia, los 2 únicos casos que la presentaron también tuvieron determinaciones anormales con diferencias estadísticas con respecto al resto del grupo  $p 0.044$

El único antecedente perinatal que parece tener algún efecto sobre las determinaciones de 17 OHP es la administración de esteroides maternos perinatales.

Es importante mencionar que cuando se realizó el mismo análisis empleando los puntos de corte de Van der Kamp no se obtuvieron resultados diferentes.

**Conclusiones:** La prevalencia de Hiperplasia suprarrenal congénita en esta población del INPer es del 0.7%, el número de casos concuerda con lo reportado en otra serie de México Velázquez y cols. Están descritos algunos antecedentes perinatales y morbilidad que se asocia con alteraciones en dichas determinaciones. En este estudio descriptivo no se puede inferir asociación entre dichos factores y las determinaciones no obstante, se hizo un estudio preliminar con los datos con los que contamos y pudimos observar algunas diferencias entre las que destacan: en antecedentes perinatales el empleo de esteroides maternos, en características generales el predominio de alteraciones en población de prematuros y en morbilidad, asfixia.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El monitoreo de hiperplasia suprarrenal congénita entre los recién nacidos prematuros es complicado por el hecho de que los recién nacidos prematuros tienen niveles más elevados de 17 OHP que los recién nacidos a término, resultando en una frecuencia alta de falsos positivos reportada hasta en el 43% de los casos. Por otro lado los puntos de corte se definen de acuerdo a peso y frecuentemente se tiene que tomar más de 1 determinación para definir el diagnóstico.

Aunado a lo anterior una serie de condiciones clínicas afectan las determinaciones tales como empleo de esteroides prenatales, asfixia, sepsis y vía de nacimiento entre otras cosas.

Existen además factores raciales y genéticos que determinan la incidencia de esta alteración en diversas poblaciones por lo que interesa explorar dichos factores en nuestra población

#### **IV. MARCO TEORICO**

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una alteración hereditaria recesiva causada por deficiencia en una de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. Más del 90% de los casos de HSC son causados por la deficiencia de 21 hidroxilasa. Esta enzima resulta en una habilidad reducida para la síntesis de cortisol y aldosterona y una secreción incrementada de andrógenos (1)

Se ha visto que puede haber deficiencia de una de las cinco enzimas necesarias para la biosíntesis de cortisol desde colesterol (2)

La falta de actividad de la 17 alfa-hidroxilasa resulta en un decremento en la síntesis de cortisol y una hipersecreción compensatoria de ACTH. En tanto, la ACTH estimula la sobreproducción de 11-deoxicorticosterona, un mineralocorticoide que causa hipertensión e hipokalemia en 17 alfa-Hidroxiprogesterona (OHP) (3)

Una concentración incrementada de 17 OHP en la sangre obtenida por punción de talón es usada para indicar pacientes en riesgo de tener hiperplasia adrenal congénita. Es conocido que los recién nacido pretermino tienen concentraciones elevadas en suero. (4)

La forma más severa lleva a una crisis perdedora de sal, usualmente las primeras semanas de vida, como resultado de una falta severa tanto de glucocorticoides como mineralocorticoides. Los niveles elevados de andrógenos durante la embriogénesis causa virilización de los genitales externos en niñas con HSC: Clitoromegalia, fusión de los labios mayores y una abertura vaginal y ureteral común (5).

El tamiz neonatal se define como un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves, irreversibles, antes de que éstos se manifiesten, con la finalidad de poder tratarla, evitando o aminorando sus consecuencias. (6)

La técnica de análisis 17 OHP en muestras de papel filtro de talón puncionado, usando un procedimiento de radioinmuniensayo, fue desarrollado por Pang en 1977. Desde entonces los programas regionales y nacionales de monitoreo para HSC han sido introducidos en diversos países

Una concentración de 17 OHP incrementada en la sangre del talón puncionado es usada para indicar pacientes en riesgo de HSC. Se sabe que los recién nacidos pretérmino tienen concentraciones más altas de 17 OHP en suero (5)

Frecuentemente los recién nacidos pretérmino tienen niveles plasmáticos más altos de 17-OHP que los recién nacidos a término en el periodo neonatal, lo cual resulta en una tasa alta de falsos positivos entre estos. La razón para esto no está completamente entendido, pero esto es atribuido particularmente a la función adrenal mas inmadura con una capacidad baja de la 21-hidroxilasa, así como unos niveles altos de acido glucorónico y sulfato conjugado de metabolitos de esteroides en la circulación. Otro factor importante puede ser la pobre función renal como resultado de la inmadurez. Los recién nacidos pretérmino también pueden tener altos niveles de hormona adrenocorticotrópica como resultado del estrés (7)

En un estudio en el cual se reportaron incidencias de HSC a nivel mundial, se reportan dos poblaciones con una frecuencia poco usual de esta entidad: 1:282 en población esquimal, 1: 2141 en la población francesa. El resto de la población mundial reporta incidencias bajas: 1:17,098 en Escocia, 1:14,500 en Nueva Zelanda, 1:15,800 en población asiática. En Estados Unidos existen reportes de 1:17,942 (8).

En un deseo de mejorar la eficacia de la prueba para valoración de HSC, se implementò y evaluó en un estudio multicentrico, con una estrategia ajustada al peso en recién nacidos con reporte de niveles de 17 OHP anormal, donde se ajustaron por peso y hubo una reducción menor en el numero de falsos positivos. (9)

Aquí en México, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período correspondiente a 1998-2000 se realizó tamiz en 7193 recién nacidos y se reportaron solo 2 casos con hiperplasia suprarrenal congénita (10).

Debido a la inmadurez de las glándulas adrenales las concentraciones de sustancias plasmáticas incrementadas de muchos metabolitos adrenales, niveles elevados de 17-OHP, son normalmente encontrados en prematuros. El estrés a una enfermedad comúnmente experimentada por prematuros también estimula la producción adrenal esteroidea. Como resultado, frecuentemente hay resultados falsos-positivos del test de deficiencia de 21-hidroxilasa en hiperplasia adrenal congénita (8)

Allen en 1997 realiza un estudio para demostrar que ajustando los puntos de corte del tamizaje de acuerdo al peso al nacer lograba mejor rendimiento de la prueba y minimizaba los falsos positivos. Como resultado del tamizaje rutinario de 70,000 recién nacidos se determinó 17 OHP mediante radioinmunoensayo. Debido a la posibilidad de un alto número de resultados de falsos-positivos en lactantes prematuros, los datos de 17-OHP fueron examinados con respecto tanto al peso al nacimiento como a la edad gestacional. Este reveló que los niveles de 17 OHP en lactantes con peso al nacimiento mayor de 2200 grs. o nacidos de más de 34 semanas de edad gestacional se mantienen relativamente estables. Antes de Octubre de 1993, se utilizaban criterios separados para definir niveles de 17-OHP como anormales fueron establecidos e implementados para 41,846 lactantes sobre las bases del peso al nacimiento; ya sea mayor de 2200 grs. (Nivel 17-OHP 40 ng/ml) o menor de 2200 grs. o mas (90 ng/ml). Para reducir la carga de la prueba de seguimiento en recién nacidos con bajo peso al nacer, criterios para definir anormal la 17-OHP fueron divididos en 4 divisiones de acuerdo al peso (1299 grs. o menos, 1300-1600 grs., 1700-2200 y mayores de 2200 grs.), estos fueron aplicados a 149,684 recién nacidos. El resultado fue que de los 149,684 lactantes solo se reportó como definitivo 61 casos y solo 14 fueron confirmados (valor predictivo positivo 20%; incidencia de deficiencia de 21 hidroxilasa para hiperplasia adrenal congénita de 1 en 10,692 (11).

Nordenstrom realizó un estudio en 6200 prematuros y correlacionó las determinaciones de 17 OHP con la edad gestacional de los pacientes y calculó el número de determinaciones

subsecuentes de acuerdo a los puntos de corte así como la presencia de posibles factores que interfieren como edad gestacional, stress neonatal y empleo de esteroides prenatales. No se pudo demostrar ninguna influencia sistemática de los factores de stress y los niveles de 17 OHP correlacionaron mejor con la severidad de la enfermedad que con el grado de prematurez (6)

Un estudio realizado por Van der Kamp y cols en 1998 en Holanda, se realizó un programa para monitorización de HSC, donde ellos estudiaron niveles de corte de 17OHP basados sobre la edad gestacional y el peso al nacimiento. Utilizaron papel filtro en 9492 recién nacidos. El análisis de regresión mostró que la edad gestacional era mejor predictor de 17 OHP que peso al nacimiento ( $R^2$  fue 50.6% vs 35.8% respectivamente). Con una especificidad de 99.95% (4)

En el INPer se utiliza equipo para la determinación radioinmunológica directa de 17 OHP en el suero o plasma humano, se interpreta de forma cuantitativa, la prueba tiene un coeficiente de variación intraprueba que oscila entre el 8.3 y 12.3% (9). Por otro lado los puntos de corte hasta el momento utilizados son de acuerdo al peso al nacer referidos por Velázquez y cols. (9).

Utilizando el papel filtro se realizó un estudio para investigar los valores corregidos de 17 OHP para detectar hiperplasia suprarrenal congénita en recién nacidos, los niveles de sangre de 17 OHP en papel produjo correlaciones significativas con el índice de prematuros

El problema de la prueba de 17 OHP en papel filtro que puede mostrar un alto número de falsos positivos por la reacción cruzada con otros esteroides que con 17 OHP, especialmente en recién nacidos pretermino o críticamente enfermos (12)

Dentro de los pacientes con niveles elevados de 17 OHP y presencia de HSC se observó que las niñas afectadas pueden presentar genitales ambiguos, mientras los masculinos son frecuentemente asintomáticos (2)

Las complicaciones neonatales de la HSC que amenazan la vida es la pérdida de sales y hipoglicemia. En la niñez y adolescencia se relaciona más con la virilización, pubertad precoz y estatura corta. (11)

Se han evaluado diversos tratamientos para los pacientes con HSC, reportándose en etapas de la niñez alteraciones en el estado de sueño-vigilia e insomnio, uno de ellos es a base de hidrocortisona, encontrando mejoras en la calidad del sueño, actividad dinámica entre otras cosas. (13)

## **V. OBJETIVO**

Determinar la prevalencia de casos con hiperplasia adrenal congénita durante el período comprendido de 2007 a 2009 en el INPer

Describir los factores clínicos asociados a incremento en los niveles de 17 alfa-hidroxiprogesterona en un grupo de recién nacidos con tamizaje alterado en el INPer

## **VI. JUSTIFICACION**

Dada la frecuencia de falsos positivos en las determinaciones de 17 alfa-hidroxiprogesterona en la población de recién nacidos prematuros a nivel mundial y los factores descritos que inciden en dichas determinaciones nos interesa describir su comportamiento en la población del INPer

Se cuenta con las determinaciones de 2 años y esto nos permitirá analizar prevalencia de hiperplasia durante dicho período, número de casos sospechosos y número de determinaciones repetidas en cada uno de ellos así como los factores clínicos asociados a dichas determinaciones.

## **VII. HIPOTESIS**

No se requiere plantearla dado que es un estudio observacional descriptivo.

## **VIII. MATERIAL Y METODO**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio observacional, descriptivo y transversal

### **LUGAR Y DURACION**

Instituto Nacional de Perinatología durante el período comprendido del 1 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2009.

### **UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

**Universo:** Recién nacidos ingresados al INPer durante el período de estudio.

**Unidades de Observación.-** Recién nacidos prematuros y a término con tamiz neonatal alterado

**Métodos de muestreo.-** Se revisaron los expedientes correspondientes al período correspondiente al 1 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2009

### **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Recién nacidos Todos los recién nacidos con tamiz neonatal alterado en el apartado correspondiente a 17 alfa-hidroxiprogesterona ya incluidos en el registro.
- Todos los recién nacidos con sospecha de hiperplasia adrenal congénita.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Que no se cuente con datos completos en historia clínica y diagnósticos durante su hospitalización

### **VARIABLES EN ESTUDIO.**

- Niveles de 17 alfa -hidroxiprogesterona

- Peso, edad gestacional, asfixia, antecedente de esteroides prenatales, vía de nacimiento, sepsis, enterocolitis necrotizante, cirugía, madre diabética, madre con cardiopatía, madre con preeclampsia o eclampsia.

## DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

**Nombre:** Hiperplasia adrenal congénita

**Definición conceptual y operacional:** enfermedad recesiva causada por alteración en la síntesis de cortisol, más frecuentemente causado por deficiencia de 21-hidroxilasa y 11 B-hidroxilasa. Hay varias técnicas para el diagnóstico de HAC, siendo práctica y útil la valoración de los niveles de 17 alfa-hidroxiprogesterona para detectar esta enfermedad. Se caracteriza por presentar pobre ganancia de talla y peso, hipoglicemia, vómito, hiperkalemia, deshidratación, acidosis metabólica y apatía.

**Escala de medición:** cuantitativa en ng/ml

**Nivel de medición:** cuantitativo

Basado en el peso al nacer según los criterios de Velázquez y cols (10)

> 3000 g < de 17.3 ng/ml de sangre

2,500-3000 g < de 22.7

1,500-2,500 g < de 27.3

< 1,500 g < 45.5

Basado en el peso al nacer y semanas de gestación por Van der Kamp (4)

PESO	Media 17 OHP ug/lit
< 1000	28
1000-1499	19
1500-1999	12
2000-2499	8.6
2500-2999	6.3
3000-3499	6.0
3500-3999	5.6
≥ 4000	5.6

EDAD GESTACIONAL	Media 17 OHP ug/lit
≤ 28	33
29-30	22
31-32	16
33-34	13
35-36	9.6
37-38	6.9
39-40	6.0
≥41	5.3

## Características del neonato

**Nombre:** Género

**Definición conceptual:** característica fenotípica que diferencia al hombre de la mujer

**Definición operacional:** se asignara por el observador al momento del nacimiento.

**Tipo de variable:** cualitativa nominal

**Nivel de medición:** masculino o femenino

**Nombre:** Edad gestacional

**Definición conceptual:** es el conjunto de datos físicos y clínicos del recién nacido al momento del nacimiento.

**Definición operacional:** valorada por fecha de última menstruación (FUM) o Capurro en caso de diferencia de más de 2 semanas

**Tipo de variable:** cuantitativa continua

**Escala de medición:** semanas de gestación

**Nombre:** Prematurez

**Definición conceptual:** Paciente menor de 36.6 semanas de gestación ya sea por fecha de última menstruación o por clínica (Ballard o Capurro)

**Definición operacional:** <37 semanas prematuro, >37 semanas a término

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Pretérmino/ término

**Nombre:** Peso

**Definición conceptual:** valoración en gramos de la masa corporal del neonato, considera dentro de las primeras horas de vida.

**Definición operacional:** el peso se realizara por el observador con el neonato desnudo dentro de una báscula previamente calibrada dentro de las primeras dos horas de vida.

**Tipo de variable:** cuantitativa continua

**Escala de medición:** gramos.

**Nombre:** Troficidad

**Definición conceptual:** relación establecida durante el peso al nacimiento y las semanas de gestación.

**Definición operacional:** relación entre el peso al nacimiento y las semanas de gestación de acuerdo a las tablas de Jurado García

**Tipo de variable:** nominal dicotómica

**Nivel de medición:** eutrófico, hipotrófico, hipertrófico.

**Nombre:** Apgar

**Definición conceptual:** Puntaje Apgar, diseñado en 1952 por la doctora Virginia Apgar en el Columbia University Babies Hospital, en un examen rápido que se realiza al primero y quinto minuto independientemente después del nacimiento del bebé para determinar su condición física al nacimiento.

**Definición operacional:** se evalúa cinco categorías, frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, reflejo de irritabilidad, coloración. Y se da una puntuación de 2,1 o 0 a cada variable. Sumando una puntuación que va de 0 a 0 medido al minuto y los 5 minutos de vida.

**Tipo de variable:** cuantitativa discontinua

**Forma de medición:** ordinal 1-10

**Nombre:** Asfixia

**Definición conceptual:** literalmente falla del pulso. Se emplea solo en el sentido de supresión respiratoria de cualquier causa, que se oponga al recambio gaseoso pulmonar entre la sangre y el aire ambiente.

**Definición operacional:** se llevara a cabo por el operado al momento del nacimiento con la escala de medición Apgar ande 0 a 3 por más de 5 minutos, gasometría arterial de cordón umbilical con pH menor de 7, EB -20, manifestaciones neurológicas como convulsiones, coma, hipotonía; falla orgánica multisistémica: cardiovascular, gastrointestinal, hematológica, pulmonar o renal.

**Tipo de variable:** cualitativa nominal

**Nivel de medición:** presente o ausente

**Tipo de medición:** presente o ausente

**Nombre:** Vía de nacimiento

**Definición conceptual:** vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

**Definición operacional:** vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

**Escala de medición:** cualitativa nominal

**Nivel de medición:** parto, cesárea, forceps

**Nombre:** Enterocolitis

**Definición conceptual:** Trastorno neonatal secundario a un daño severo intestinal como resultado de múltiples factores que resultan en daño vascular y de la mucosa intestinal en un intestino inmaduro.

**Definición operacional:** Se utilizara la escala de clasificación de Bell.

**Escala de medición:** Cualitativa nominal

**Nivel de medición:** Presente o ausente

**Nombre:** Hemorragia Intraventricular

**Definición conceptual:** Presencia de sangre en la matriz germinal, extensión a los ventrículos, dilatación de los mismos y extensión de la hemorragia al parénquima cerebral. Se identifican 4 grados mediante ultrasonografía, dependiendo de la severidad.

**Definición operacional:** Se utilizará la clasificación de Papille

**Escala de medición:** cualitativa ordinal

**Nivel de medición.** Presente o ausente

**Nombre:** Sepsis

**Definición conceptual:** Es un síndrome de respuesta inflamatoria en presencia de o como resultado de la infección presunta o probada por hemocultivo.

**Definición operacional:** Es un síndrome de respuesta inflamatoria en presencia de o como resultado de la infección presunta o probada por hemocultivo.

**Tipo de variable:** Cualitativa nominal

**Tipo de medición:** Si o no

**Nombre:** Neumonía

**Definición conceptual:** enfermedad infecciosa e inflamatoria que consiste en la infección de los espacios alveolares de los pulmones

**Definición operacional:**

**Tipo de variable:**

**Nivel de medición:**

**Tipo de medición:** Si o no

**Nombre:** Cirugía

**Definición conceptual:** Es la práctica que implica manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con un fin médico, bien sea diagnóstico, terapéutico o pronóstico.

**Definición operacional:**

**Tipo de variable:**

**Tipo de medición:** Si o no

**Nombre:** Vía de nacimiento

**Definición conceptual:** vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

**Definición operacional:** vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

**Tipo de variable:** dicotómica nominal

**Tipo de medición:** parto, cesárea

**Nombre:** Esteroides prenatales

**Definición conceptual:** betametasona, hidrocortisona o dexametasona empleados como inductores de madurez pulmonar y se inician a la semana 28 a 34 de gestación; en casos de amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, isoimmunización y enfermedad materna o fetal que predisponga a parto pretérmino.

**Se indica:** Betametasona 12 mg cada 24 hs por 2 días o Betametasona 6 mg cada 12 h por dos días.

**Definición operacional:** betametasona o dexametasona empleados como inductores de madurez pulmonar y se inician a la semana 28 a 34 de gestación; en casos de amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, isoimmunización y enfermedad materna o fetal que predisponga a parto pretérmino.

**Se indica:** Betametasona 12 mg cada 24 hs por 2 días o Betametasona 6 mg cada 12 h por dos días.

**Escala de medición:** Cualitativa Nominal

**Nivel de medición:** si o no

### **Características maternas**

**Nombre: Diabetes**

**Definición conceptual:** Es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por un aumento de glucosa en plasma sanguíneo.

**Definición operacional:** Se llevara a cabo por los antecedentes recabados de la madre, si curso con Diabetes tanto pregestacional como gestacional.

**Tipo de variable:**

**Nivel de medición:** Presente o ausente

**Tipo de medición:** Presente o ausente

**Nombre: Cardiopatía**

**Definición conceptual:** Se engloba cualquier padecimiento del corazón o del resto del sistema cardiovascular. Desde padecimientos congénitos o adquiridos.

**Definición operacional:** Se incluirá como antecedente materno en el embarazo actual

Tipo de variable:

**Nivel de medición:** Presente o ausente

**Tipo de medición:** Presente o ausente

**Nombre: Pre eclampsia materna**

**Definición conceptual y operacional:** presión sanguínea materna diastólica mayor o igual a 90mmHg en dos o más ocasiones, con proteinuria una cruz o mas, o por laboratorio mas de 0.5g de proteínas en 24 hrs, por lo general después de las 20 semanas de gestación.

**Escala de medición:** cualitativa nominal

**Nivel de medición:** si o no

**Nombre: Eclampsia materna**

**Definición conceptual:** síndrome que se manifiesta por lo regular después de las 20 SDG con hipertensión (>160/110).

**Definición operacional:** cuando hay cifras de presión arterial elevadas, junto con los siguientes parámetros, proteinuria mayor de 3gr en orina de 24 horas

o tira reactiva con 3+, sin evidencia de infección del tracto urinario, síntomas de vaso espasmo, epigastralgia o hepatalgia, trombocitopenia menor de 100,000/mm<sup>3</sup>, aumento de transaminasas, edema agudo pulmonar o restricción del crecimiento intrauterino.

**Escala de medición:** cualitativa nominal

**Nivel de medición:** si o no

## **RECOLECCION DE DATOS.**

El presente estudio se realizaron a partir del 1 de septiembre 2009 al 15 de mayo 2010 mediante la revisión de los casos ya registrados de pacientes con tamiz neonatal alterado o con datos clínicos de hiperplasia adrenal congénita durante el período correspondiente a 1 de enero 2007 al 31 de diciembre 2009. Además se revisarán los expedientes de los casos en busca de antecedentes de esteroides maternos, diabetes, cardiopatía y preeclampsia maternas, Apgar, vía de nacimiento, condiciones clínicas como asfixia, sepsis, enterocolitis, neumonía, procedimientos quirúrgicos así como datos de interés como peso y edad gestacional. Se registraron todas las variables a considerar en una hoja de captura de SPSS diseñada para el proyecto para su posterior análisis.

Los puntos de corte que se emplearon para el diagnóstico de sospecha son los referidos por Velázquez y colaboradores (10):

**BASADO EN EL PESO AL NACER:**

> 3000 g < de 17.3 ng/ml de sangre

2,500-3000 g < de 22.7

1,500-2,500 g < de 27.3

< 1,500 g < 45.5

Por otro lado también se emplearon los criterios de Van der Kamp, en donde se valoró resultados en base a peso y edad gestacional (4)

PESO	Media 17 OHP ug/lit
< 1000	28
1000-1499	19
1500-1999	12
2000-2499	8.6
2500-2999	6.3
3000-3499	6.0

3500-3999	5.6
≥ 4000	5.6

EDAD GESTACIONAL	Media 17 OHP ug/l
≤ 28	33
29-30	22
31-32	16
33-34	13
35-36	9.6
37-38	6.9
39-40	6.0
≥41	5.3

**PRUEBA PILOTO.** No se requiere.

### **PLAN DE ANALISIS.**

Para el análisis descriptivo con respecto a variables cuantitativas se emplearon promedios y desviaciones estándar. En el caso de las variables cualitativas frecuencias.

Se realizó análisis bivariado para comparar la población con determinaciones alteradas y aquellos con valores normales haciendo un análisis descriptivo, comparativo. Se emplearon t de Student para comparación de medias y ji cuadrada para comparación de frecuencias entre ambos grupos.

Se determinó prevalencia de casos de hiperplasia suprarrenal durante el período del estudio.

## IX. RESULTADOS

De un total de de 272 casos revisados que abarcaron el período comprendido del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009, se obtuvo lo siguiente:

Con diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita sólo dos casos: 0.7%. De los cuales 1 llevó seguimiento en esta Institución con determinaciones de 120, 85 y 280 ng/ml respectivamente y por otro lado, el segundo caso contó con una sola determinación anormal de 38 ng/ml y posteriormente se pierde al seguimiento.

Nuestra población estuvo conformada por 272 casos de los cuales 135 (49.6%) eran recién nacidos a término (RNT) con peso promedio de  $2967 \pm 521$  y por otro lado 137 (50.4%) recién nacidos pretérmino (RNP) con peso promedio de  $1662 \pm 648$ . Con respecto a género 143 (52.6%) fueron masculinos y 129 (47.4%) femeninos.

En la tabla 1 se observa la frecuencia de determinaciones alteradas de acuerdo a características generales de este grupo. Con respecto a género se observan determinaciones por arriba del punto de corte en 52(36.4%) pacientes masculinos y en lo que respecta a los femeninos sólo fueron 38 casos (29.5%) con dicha alteración. En cuanto a la vía de nacimiento se reportaron 46 (16.9%) partos de los cuales 13 (28.3%) tuvieron determinaciones por arriba del punto de corte y 226 cesáreas (83.1%) de los cuales 77 (34.1%) también reportaron determinaciones por arriba del punto de corte. La mayor parte de nuestra población tuvo Apgar mayor a 3 al los 5 minutos. Por último destaca que la proporción de recién nacidos prematuros con determinaciones por arriba del punto de corte duplica la proporción con respecto a la población de recién nacidos a término con diferencias significativas ( $p 0.006$ )

En la tabla 2 se describe la morbilidad que presentaba nuestra población de estudio y su relación con las determinaciones de 17 OHP. En este sentido se observa que morbilidad como sepsis, enterocolitis, neumonía y procedimientos quirúrgicos no parecen relacionarse con una mayor proporción de determinaciones anormales. Por otro lado, con respecto a la asfixia, los 2 únicos casos que la presentaron también tuvieron determinaciones anormales de 17 alfa-hidroprogesterona con diferencias estadísticas con respecto al resto del grupo  $p 0.044$

En la tabla 3 observamos que el único antecedente perinatal que parece tener algún efecto sobre las determinaciones de 17 OHP es la administración de esteroides maternos perinatales. En este grupo 22 (45.8%) de los hijos de madres a quienes se les había

administrado esteroides presentaron determinaciones por arriba del punto de corte de la 17 alfa-hidroxiprogesterona comparado con 68 (30.4%) de quienes no lo recibieron  $p$  0.039.

Es importante mencionar que cuando se realizó el mismo análisis empleando los puntos de corte de Van der Kamp no se obtuvieron resultados diferentes.

## X. DISCUSION

La prevalencia de Hiperplasia suprarrenal congénita en este período fué de 2 (0.7%) casos de un total de 272 pacientes que fueron detectados durante el período comprendido de 1 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2009.

En la literatura se reporta una incidencia muy baja hasta de 1 caso por 19,111 habitantes encontrada en Japón, y el otro extremo de los casos es en Alaska con la población Yupik Eskimos donde se reporta 1 caso por 282. En México reportan pocos casos, nosotros en nuestro estudio solo encontramos 1 caso confirmado con hiperplasia suprarrenal congénita que llevó seguimiento en esta institución y otro caso que también fue hiperplasia suprarrenal congénita, sin embargo se perdió en el seguimiento, solo teniendo una determinación alterada, estos 2 casos coinciden con los casos reportados por Velázquez ya que en ese estudio se reportan también 2 casos aunque el tamaño de muestra fue mayor al nuestro.

Existe además una alta incidencia de casos falsos positivos reportados en la literatura. En esta serie se reporta una frecuencia de 34 (37.8%) casos de determinaciones anormales para los recién nacidos a término y de 56 (62.2%) casos para la población de recién nacidos prematuros. Lo que concuerda con lo reportado en la literatura ya que se conoce que el recién nacido prematuro puede presentar valores anormales hasta en un 46%, considerando además otras condiciones que pueden influir en los resultados anormales como reacción cruzada por sulfato esteroides y glucoronoides en la prueba de inmunoensayo, además de enfermedad severa que lo predispongan a determinaciones elevadas de 17 OHP, sin olvidar que si se utilizaron esteroides prenatales durante el embarazo y el periodo neonatal suprimen la función adrenal neonatal lo que se traduce en altos porcentajes de falsos positivos. En este sentido se han realizado diversos esfuerzos para generar nuevos puntos de corte en función de edad gestacional y peso para mejorar más sensibilidad y especificidad. Aunque hay reportes en la literatura que a menor edad gestacional y peso se encuentran con mayor alteración en los niveles séricos de 17 OHP, nosotros en este estudio solo encontramos diferencias significativas en relación a la prematurez.

Incluso un valor negativo o normal de la prueba para valoración de 17 OHP no descarta el diagnóstico de HSC, ya que se han reportado en la literatura que hasta en un 2.3% de los pacientes con HSC cuentan con pruebas normales.

Nosotros analizamos el grupo de acuerdo a los criterios de Van der Kamp pero no se encuentran diferencias significativas.

Por otro lado, se describe la morbilidad presentada en estos casos y se observa de manera preliminar que el antecedente materno de empleo de esteroides y la asfixia se asociaron con más frecuencia a alteraciones de 17 OHP

No obstante al tratarse de un estudio descriptivo no se puede confirmar dicha asociación sino únicamente una tendencia que sin embargo resulta congruente con lo reportado en la literatura.

Por todo lo anterior consideramos que es necesario llevar un seguimiento ya que además de la baja prevalencia de HSC, una determinación anormal no es concluyente como diagnóstico de esta enfermedad, por lo que se deben continuar con vigilancia y determinaciones seriadas ya que como se explico anteriormente pueden influir diversas causas en las determinaciones anormales.

## **XI. CONCLUSION**

La prevalencia de Hiperplasia suprarrenal congénita en esta población del INPer es del 0.7% lo que concuerda con lo reportado en otra serie de México

Al igual que en otras poblaciones, los prematuros son el grupo que presenta una frecuencia mayor de alteración de 17 OHP en comparación con la población de término.

## XII. ANEXOS

Tabla 1. Descripción de la población de estudio

	Normal	Anormal	X <sup>2</sup> p < 0.005
<b>GENERO</b> ♂	91 (63.6%)	52 (36.4%)	0.227
♀	91 (70.5%)	38 (29.5%)	
<b>PESO</b>	2,338 ± 931	2253 ± 763	0.445
<b>Parto</b>	33 (71.7%)	13 (28.3%)	0.445
<b>Cesárea</b>	149 (65.9%)	77 (34.1%)	
<b>Pretermino</b>	81 (59.1%)	56 (40.9%)	<b>*0.006</b>
<b>Termino</b>	101 (74.8%)	34 (25.2%)	
<b>Apgar &lt; 3</b>	1 (50%)	1 (50%)	0.610
<b>Apgar &gt; 3</b>	181 (67%)	89 (33%)	

Tabla 2. Antecedentes perinatales y determinación de 17 OHP

	Normal	Anormal	X <sup>2</sup> p < 0.005
<b>Esteroides maternos</b>	26 (54.2%)	22 (45.8%)	<b>*0.039</b>
<b>Madre Diabética</b>	26 (72.2%)	10 (27.8%)	0.467
<b>Madre cardiópata</b>	10 (83.3%)	2 (16.7%)	0.216
<b>Madre toxemia-eclampsia</b>	22 (61.1%)	14 (38.9%)	0.427

**Tabla 3. Morbilidad asociada y alteración en los niveles de 17 OHP**

	<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>	<b>X<sup>2</sup> p &lt; 0.005</b>
<b>Sepsis</b>	38 (69.1%)	17 (30.9%)	0.701
<b>ECN</b>	13 (68.4%)	6 (31.6%)	0.885
<b>Neumonía</b>	25 (68.4%)	8 (24.2%)	0.249
<b>Asfixia</b>	0	2 (100%)	<b>*0.044</b>
<b>Procedimiento quirúrgico</b>	8 (80%)	2 (20%)	0.370

### XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Janzen N. , Peter M. , Sander S., Steuerwald U., Terhardt M., Holtkamp U., and Sander J. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Additional Steroid Profile using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2007, 92(7):2581–2589
2. Cavarzere P., Samara-Boustani D., Flechtner I. Dechaux M., Caroline E., Tardy V., Morel Y. and Polak M. Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* (2009) 161 285–292
3. Ergun-Longmire B., Auchus R., Papari-Zareei M., Tansil S., Wilson R., and New M. Two Novel Mutations Found in a Patient with 17  $\alpha$ -Hydroxylase Enzyme Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2006, 91(10):4179-4182
4. Hetty J. van der Kamp, Caren G. M. Oudshoorn, Bert H. Elvers, Maja van Baarle, Barto J. Otten, Jan M. Wit, and Paul H. Verkerk. Cutoff Levels of 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesterone in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight. First Published Online March 29, 2005
5. Nordenstrom A., MD; Wedell A., MD, PhD; Hagenfeldt L.; Marcus C.; and Larsson A. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: 17-Hydroxyprogesterone Levels and CYP21 Genotypes in Preterm Infants. *PEDIATRICS* Vol. 108 No. 4 October 2001
6. Barba JR. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 51, Núm. 3, pp 130-144 • Julio - Septiembre, 2004
7. Wong and cols. Identification of the Steroids in Neonatal Plasma That Interfere with 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesterone Radioimmunoassays. *CLIN.CHEM.*38/9, 1830-1837 (1992) 1830 *CLINICAL CHEMISTRY*. Vol. 38, No. 9, 1992
8. Hetty J van der Kamp and Jan M Wit. Neonatal screening for congenital adrenal hiperplasia. *European Journal of Endocrinology* (2004) 151 U71–U75
9. David B., Allen MD., Hoffman G., Fitzpatrick P., Laessig R., Maby S., and Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *Journal of Pediatrics* - Volume 130, Issue 1 (January 1997)
10. Velázquez A. y cols: Tamiz neonatal ampliado. • *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(5); 206-213
11. Thile´n A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, von Dobeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*. 1998;101(4).

12. Lee J E, Moon Y, Lee M H, Jun Y H, Oh K I, Choi J W. Corrected 17-Alpha-Hydroxyprogesterone Values Adjusted by Scoring System for Screening Congenital Adrenal Hyperplasia in Premature Infants. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 38, no. 3, 2008.
13. German A. , Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y., Koren I, Pillar G., and Hochberg Z. Control of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia and Sleep Activity and Quality with Morning or evening Glucocorticoid Therapy. *J. Clin Endocrinol Metab*, December 2008, 93(12):4707–4710