

**VARIACIÓN SEGÚN LA EDAD POSTNATAL DE LOS VALORES DE 17-  
HIDROXIPROGESTERONA EN RECIÉN NACIDOS SANOS A LAS 37  
SEMANAS DE EDAD POSCONCEPCIONAL, EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

**VÍCTOR MANUEL MORA BAUTISTA**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA  
2015**



**VARIACIÓN SEGÚN LA EDAD POSTNATAL DE LOS VALORES DE 17-  
HIDROXIPROGESTERONA EN RECIÉN NACIDOS SANOS A LAS 37  
SEMANAS DE EDAD POSCONCEPCIONAL, EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

**VÍCTOR MANUEL MORA BAUTISTA**

**Trabajo de Investigación para optar al título de  
Especialista en Pediatría**

**Director**

**VÍCTOR CLEMENTE MENDOZA ROJAS**

**Médico pediatra endocrinólogo**

**Asesor epidemiológico:**

**LUIS ALFONSO DÍAZ**

**Médico pediatra y magíster en epidemiología**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA**

**2015**

## DEDICATORIA

*A los niños para los cuales este trabajo puede representar el inicio de un camino hacia un avance y una mejoría en su atención en salud*

## AGRADECIMIENTOS

*A las familias de los niños que nos apoyaron durante el desarrollo de esta investigación, a pesar de los miedos que genera una intervención médica diagnóstica, y más cuando se debe repetir varias veces*

*A las enfermeras del Hospital Universitario de Santander por la colaboración durante el entrenamiento en la toma de muestras*

*A Jhon Freddy Martínez, Alba Luz Calderón, Carlos Augusto Gómez y Katherine Pinzón, sin quienes no hubiese sido posible el desarrollo de este trabajo*

*Al grupo de investigación PARDOS perteneciente al Departamento de Pediatría de la Universidad Industrial de Santander, dentro del cual los profesores Luis A. Díaz, Víctor C. Mendoza, Gustavo A. Contreras y Gerardo Mantilla, brindaron el soporte para el desarrollo de la presente tesis de grado*

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág</b>
INTRODUCCIÓN .....	16
1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	18
2 JUSTIFICACIÓN .....	19
3 OBJETIVOS .....	20
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4 MARCO REFERENCIAL .....	21
4.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA 21	
4.2 DATOS CLÍNICOS .....	22
4.3 DIAGNÓSTICO.....	23
4.4 TAMIZAJE .....	25
4.5 PROGRAMAS DE TAMIZAJE .....	28
5 DISEÑO METODOLÓGICO .....	30
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	30
5.2 POBLACIÓN.....	30
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	30
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	31
5.5 TAMAÑO DE MUESTRA .....	32
5.6 VARIABLES.....	32
5.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN .....	35
5.8 MUESTRAS POR PUNCIÓN CAPILAR .....	36
5.8.1 Protocolo de punción capilar .....	37
5.9 PROCESAMIENTO Y CALIDAD DE LAS MUESTRAS .....	39

5.10	CALIDAD DE LAS MEDICIONES DE 17-OHP .....	45
5.11	RECOLECCIÓN DE DATOS .....	49
5.12	ANÁLISIS.....	49
5.12.1	Neonatos a término.....	50
5.12.2	Neonatos pretérmino.....	50
5.12.3	Evaluación del tamizaje.....	50
5.13	ÉTICA .....	51
5.13.1	Respeto y autonomía.....	51
5.13.2	Beneficencia / No maleficencia.....	52
5.13.3	Justicia.....	52
5.13.4	Confidencialidad.....	52
6	RESULTADOS.....	53
6.1	POBLACIÓN ESTUDIADA .....	53
6.2	17-OHP EN NEONATOS A TÉRMINO.....	55
6.3	17-OHP EN NEONATOS PRETÉRMINO CON EDAD POSCONCEPCIONAL DE TÉRMINO .....	56
6.4	17-OHP EN NEONATOS PRETÉRMINO SEGÚN SEXO .....	58
6.5	17-OHP EN NEONATOS PRETÉRMINO SEGÚN USO CORTICOIDES ANTENATALES.....	59
6.6	17-OHP SEGÚN EL PESO AL NACER.....	61
6.7	ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	61
6.8	EVALUACIÓN DEL TAMIZAJE .....	62
7	DISCUSIÓN .....	64
8	CONCLUSIONES.....	69
9	DIVULGACIÓN.....	70
	CITAS Y BIBLIOGRAFÍA .....	71
	ANEXOS.....	83

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág</b>
Figura 1. Vías bioquímicas de producción de hormonas en la corteza suprarrenal .....	21
Figura 2. Momento recomendado de obtención de la muestra [15]. .....	25
Figura 3. Niveles medidos de 17-OHP (en ng/mL) según la calidad de las muestras .....	45
Figura 4. Correspondencia entre las dos mediciones según la calidad .....	46
Figura 5. Estabilidad de las muestras, según el tiempo entre la toma y el procesamiento .....	47
Figura 6. Análisis de Bland y Altman según la calidad de las muestras .....	48
Figura 7. Variación de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en los neonatos a término según peso al nacer y sexo .....	56
Figura 8. Gráfico de dispersión de los niveles de 17-OHP (ng/mL) en los neonatos pretérmino a la edad posconcepcional de término Vs. los niveles en los neonatos a término entre 3 – 5º día de vida. ....	57
Figura 9. Gráfico de caja y bigotes de los niveles de 17-OHP (ng/mL) en los neonatos pretérmino a la edad posconcepcional de término Vs. los niveles en los neonatos a término entre 3 – 5º día de vida. ....	58
Figura 10. Gráfico de caja y bigotes de los niveles de 17-OHP en ng/mL (mediana y RIQ) en los neonatos pretérmino a la edad posconcepcional de término según sexos .....	59
Figura 11. Valores de 17-OHP (en ng/mL) en prematuros a las 37 semanas de edad posconcepcional según uso de corticoides antenatales .....	60
Figura 12. Valores de la 17-OHP de tamizaje según la edad posconcepcional.....	65

## LISTA DE FOTOGRAFÍAS

	<b>Pág</b>
Fotografía 1. Posición para extracción de alícuotas hemáticas de talón .....	38
Fotografía 2. Dispositivo de punción graduada.....	38
Fotografía 3. Secado de muestras.....	39
Fotografía 4. Embalaje de muestras .....	39
Fotografía 5. Refrigeración de muestras.....	40
Fotografía 6. Equipos de procesamiento de muestras.....	41
Fotografía 7. Muestras en procesamiento .....	41
Fotografía 8. Muestra de óptima calidad.....	42
Fotografía 9. Muestra de calidad aceptable .....	43
Fotografía 10. Muestra sin traspaso adecuado.....	43
Fotografía 11. Muestra coagulada .....	44

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág</b>
Tabla 1. Características principales de las formas de HSC. ....	22
Tabla 2. Listado de variables del estudio. ....	33
Tabla 3. Muestras, rango medido y medidas de tendencia central de la 17-OHP según la calidad de las muestras. ....	44
Tabla 4. Correlación absoluta, más allá del azar y diferencia según la calidad ....	47
Tabla 5. Pacientes captados en el estudio matriz. ....	53
Tabla 6. Pacientes analizados en el estudio matriz. ....	53
Tabla 7. Pacientes incluidos en el estudio a la edad posconcepcional de término	54
Tabla 8. Características de la población del estudio, variables cualitativas. ....	54
Tabla 9. Características de la población del estudio, variables cuantitativas. ....	55
Tabla 10. 17-OHP en prematuros a las 37 semanas posconcepcionales. ....	56
Tabla 11. Valores de 17-OHP (en ng/mL) a las 37 semanas de edad posconcepcional según peso al nacer. ....	61
Tabla 12. Seguimiento de casos falsos positivos de HSC. ....	62

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág</b>
Anexo A. Aprobación comité de ética .....	84
Anexo B. Ficha de recolección.....	86
Anexo C. Consentimiento de recién nacidos prematuros .....	91
Anexo D. Consentimiento de recién nacidos a término .....	96
Anexo E. Soportes de divulgación .....	101

## RESUMEN

**TÍTULO:** VARIACIÓN SEGÚN LA EDAD POSTNATAL DE LOS VALORES DE 17-HIDROXIPROGESTERONA EN RECIÉN NACIDOS SANOS A LAS 37 SEMANAS DE EDAD POSCONCEPCIONAL, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER.\*

**AUTOR:** VÍCTOR MANUEL MORA BAUTISTA.\*\*

**PALABRAS CLAVE:** 17-HIDROXIPROGESTERONA, HIPERPLASIA ADRENAL CONGÈNITA, TAMIZAJE, NEONATOS, PREMATUROS, EDAD POSCONCEPCIONAL

### **DESCRIPCIÓN:**

La hiperplasia adrenal congénita es una entidad nosológica que abarca un grupo de enfermedades autosómicas recesivas. Su forma clásica (OMIM: #201910) tiene una alta morbimortalidad neonatal. Se ha reducido su riesgo mediante el tamizaje por la medición de 17-OHP en sangre de talón. Se conoce que los niveles son diferentes en neonatos pretérmino y a término, lo que dificulta el tamizaje. El eje hipotálamo – hipófisis – adrenal es inmaduro en los neonatos prematuros, con persistencia de la zona fetal y mayores niveles de precursores esteroideos, lo que condiciona una mayor variación de la 17-OHP. El presente estudio pretendía establecer si la 17-OHP al momento de alcanzar las 37 semanas de edad posconcepcional es similar entre neonatos pretérmino y a término. Se encontró que los valores de la 17-OHP tomada de sangre del talón en los neonatos prematuros es consistentemente mayor que en los neonatos a término, pero no muestra diferencias sustanciales entre dichos neonatos a este momento de evaluación, a pesar de conocerse que tienen diferente edad posnatal, lo que sugiere que es más importante la edad posconcepcional. Tampoco existe diferencia por peso al nacer, edades gestacionales, sexo o uso de corticoides antenatales. Los resultados del presente estudio sugieren la posibilidad de establecer sólo un valor de corte para la 17-OHP en sangre del talón, para todos los neonatos pretérmino luego de alcanzada la edad posconcepcional de término, e incluso podría ser posible establecerlo desde una edad previa. En el estudio matriz del cual hace parte este trabajo pretende evaluar las tendencias de cambio de la 17-OHP según la edad posconcepcional, abriendo la posibilidad a hacer un tamizaje más allá de la primera semana, cuando no haya sido posible hacerlo antes y las condiciones clínicas sugieran que un neonato pueda tener hiperplasia adrenal congénita.

---

\* Trabajo de Investigación

\*\* Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Director: Víctor Clemente Mendoza Rojas.

## ABSTRACT

**TITLE:** CHANGES BY POSTNATAL AGE OF 17- HYDROXYPROGESTERONE VALUES IN HEALTHY NEWBORNS AT 37 WEEKS POST-CONCEPTIONAL AGE AT THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER.\*

**AUTHOR:** VÍCTOR MANUEL MORA BAUTISTA.\*\*

**KEY WORDS:** 17-HYDROXYPROGESTERONE, CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA, SCREENING, NEWBORN INFANT, PRETERM NEWBORN, POSTCONCEPTIONAL AGE

### **DESCRIPTION:**

Congenital adrenal hyperplasia is a disease entity that encompasses a group of autosomal recessive diseases. Its classic form (OMIM: # 201910) has a high neonatal morbi-mortality. Early diagnosis by 17-OHP screening has reduced its risk. It is known that the 17-OHP levels are different in preterm and term neonates, which difficult the screening. Hypothalamus – Pituitary - Adrenal axis is immature at birth in premature newborns, with persistent fetal zone and higher levels of steroid precursors, which causes a greater variation of 17-OHP. This study aimed to establish whether the 17-OHP when reached 37 weeks post-conceptual age is similar between preterm and term neonates. It was found that the values of 17-OHP taken from blood heels in preterm infants is consistently higher than in term infants, but shows no substantial differences between those infants, despite knowing they have different postnatal age, suggesting that post-conceptual age is a more important variability factor. Nor is there any difference for birth weight, gestational age, sex or use of antenatal corticosteroids. The results of this study suggest the possibility of establish a single reference value for 17-OHP screening for all preterm infants after reaching the term post-conceptual age, and may even be possible to establish one reference value from an earlier age. We are evaluating in a bigger study the changing trends of the 17-OHP according to post-conceptual age, opening the possibility to make a screening beyond the first week, when it has not been possible to do this before and clinical conditions suggest that an infant may have congenital adrenal hyperplasia.

---

\* Postgraduate research study

\*\* Health Faculty. Medicine School. Pediatrics department. Research director: Víctor Clemente Mendoza Rojas.

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad metabólica producida por deficiencia de alguna de las cinco enzimas que median la síntesis de esteroides en la corteza de la glándula suprarrenal. Son enfermedades autosómicas recesivas. Los defectos de la enzima 21 – hidroxilasa (forma clásica, OMIM: #201910) originan alrededor del 90 – 95% de los casos. Se estima que la incidencia de la forma clásica de HSC es de 1:14.199 nacidos vivos [1].

Existen varias formas clínicas de la enfermedad, siendo la más común la forma clásica o perdedora de sal; en esta variedad clínica ocurren crisis hiponatémicas severas asociada a hipotensión e hipercalemia, alteraciones del desarrollo sexual mayor (intersexo) e incluso el deceso de los pacientes pediátricos. La dificultad diagnóstica está en que apenas el 50% de los afectados presentan síntomas en las dos primeras semanas de vida; y alrededor de un 25% de los casos podrían no presentarlos sino hasta luego del primer mes. En Colombia hay pocos reportes sobre caracterización de estos casos [2].

El tamizaje de la HSC se utiliza desde 1977 en diferentes lugares del mundo para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano de la forma clásica, fundamentalmente, y evitar así su alta morbimortalidad. Quedan aún otros muchos países donde aún no se implementan programas de salud para realizar esta evaluación. Esta prueba se realiza midiendo niveles de la hormona 17 - hidroxiprogesterona (17-OHP), que es el precursor acumulado en la forma clásica; la prueba se hace a través de una muestra de sangre (gota) tomada del talón en papel filtro, entre el tercer y quinto día de vida [3].

El punto de corte dependerá de la técnica utilizada (radioinmunoensayo – RIA, ELISA, Cromatografía o Espectrometría de masas en tándem), siendo establecido como el nivel que se encuentra por arriba del percentil 99 para la media del valor de los recién nacidos sanos evaluados por ese método [4-6]. Hay variabilidad relacionada con el peso al nacer y la edad gestacional, con una gran controversia en torno a los valores de normalidad de la 17-OHP, especialmente en los recién nacidos pretérmino [3-10].

## 1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En Colombia, los datos de tamizaje neonatal sobre enfermedades congénitas sólo recaen en las estadísticas disponibles sobre el programa de hipotiroidismo congénito y los datos de anomalías congénitas, en vigilancia por el Instituto Nacional de Salud mediante el SIVIGILA [11].

Recientemente se incorporaron las recomendaciones internacionales de tamizaje de los errores innatos del metabolismo en las guías publicadas por el Ministerio de Salud a través de la Alianza CINETS en el 2013, donde se incluye a la HSC en el tamizaje mediante espectrofotometría de masas junto con otras enfermedades de origen similar [12]. Hasta el momento está pendiente de implementación de estos programas de tamizaje y la articulación con el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Como se mencionó en el apartado anterior, a pesar de las solicitudes de las sociedades científicas, basada en las recomendaciones internacionales [13, 14], pasaron más de 20 años para reconocer en Colombia, desde un programa gubernamental, la importancia de tamizar otras alteraciones metabólicas congénitas diferentes al hipotiroidismo.

Por este motivo, en el ámbito nacional no existen reportes extensos o una casuística grande sobre las enfermedades denominadas como errores innatos del metabolismo. La carencia de programas de tamizaje a nivel nacional impide la evaluación apropiada de estos trastornos, que pese a su baja incidencia, implican una alta carga de morbimortalidad para las personas afectadas, una carga emocional para sus familias y una carga de morbilidad evitable desconocida para el sistema de salud colombiano.

## 2 JUSTIFICACIÓN

Puesto que en Colombia no se realiza pesquisa de HSC, ni se han investigado los valores de 17-OHP en recién nacidos pretérmino (que difieren de los valores para neonatos a término), la realización de estudios con miras a definir valores de normalidad, es el primer paso para establecer la viabilidad de programas de tamizaje en la región y con una utilidad potencial para ayudar a establecer un programa de tamizaje nacional.

En Latinoamérica, la mayoría de países tienen programas de tamizaje en el sector privado, por lo que ofertar programas desde la academia, contribuiría a eliminar la barrera de accesibilidad que existe.

Está reportado que no hay diferencias a la edad posconcepcional de término según el estudio de Linder & Cols.<sup>†</sup>; aunque es el único estudio longitudinal disponible y tiene 17 años de antigüedad, por lo que se desea adaptar la metodología.

Por último, desde el punto de vista endocrinológico, se conoce que hay un reloj biológico que condiciona el funcionamiento de la zona fetal de la glándula adrenal, que parece depender más de la edad posconcepcional que de la influencia de la vida posnatal; lo anterior hace a este estudio una herramienta adicional para hacer observaciones al respecto.

---

<sup>†</sup> Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, et al. Longitudinal measurements of 17alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 1999; 81 (3): F175–8

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la variación, según el tiempo de vida postnatal, de los valores de 17-OHP en papel filtro (tamizaje), medidos en neonatos que han alcanzado 37 semanas de edad posconcepcional.

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

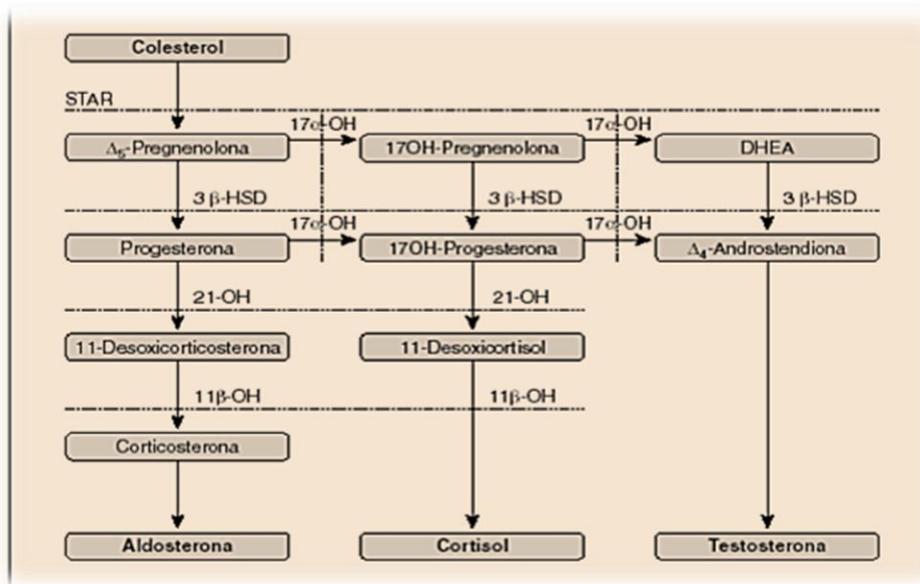
- Establecer si hay diferencias, según el número de semanas de edad postnatal, en los valores de 17-OHP en neonatos prematuros comparados con neonatos nacidos a las 37 o más semanas de gestación
- Evaluar si existen diferencias según el peso al nacer o el sexo en los valores medidos de 17-OHP en neonatos prematuros comparados con neonatos nacidos a las 37 o más semanas de gestación
- Determinar si los valores obtenidos se modifican según el uso de esteroides antenatales

## 4 MARCO REFERENCIAL

### 4.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) abarca un conjunto de entidades nosológicas producidas por deficiencia de alguna de las cinco enzimas que median la síntesis de esteroides en la corteza de la glándula suprarrenal (figura 1).

Figura 1. Vías bioquímicas de producción de hormonas en la corteza suprarrenal [15].



Como consecuencia del déficit de cortisol se pierde la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que induce una sobreproducción de hormona ACTH, que ocasiona la hiperplasia. Los precursores acumulados son anormalmente utilizados en la vía de producción de andrógenos y, en los casos donde se afecta la síntesis de aldosterona, la pérdida marcada de sodio y de cloro, con aparición posterior de choque, que puede conducir a la muerte del paciente. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que es la principal causa de insuficiencia adrenal neonatal, mas no la única [16-18].

## 4.2 DATOS CLÍNICOS

Los defectos en la enzima 21-hidroxilasa originan alrededor del 90-95 % de los casos. Esta alteración enzimática impacta tanto la producción de cortisol como de aldosterona (en 75 % de los afectados), ocasionando una crisis hiponatémica severa y de alto riesgo, asociada a hipotensión e hipercalemia [19]; el inconveniente de esta patología es que apenas el 50 % de los afectados presentan síntomas en las dos primeras semanas de vida; y alrededor de un 25 % de los casos podría no presentar síntomas sino hasta luego del primer mes.

Bioquímicamente, por el defecto de la 21-hidroxilasa se acumula el precursor 17-OH progesterona. Las mutaciones de la enzima generan diferente grado de penetrancia por lo que hay tres variantes clínicas conocidas como la forma perdedora de sal, la virilizante simple y la variedad no clásica (Tabla 1). Estas clasificaciones son inversamente proporcionales a la funcionalidad de la enzima, en su orden. Se heredan todas como un rasgo autosómico recesivo ligado al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA).

*Tabla 1. Características principales de las formas de HSC.*

VARIEDADES	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	EDAD DE INICIO	PROCEDIMIENTO
<b>CLÁSICA PERDEDORA DE SAL</b>	Varón: Genitales aparentemente normales Mujer: Ambigüedad de genitales Ambos: Hiperpigmentación, deshidratación, hipoglucemia, hipotensión, diarrea, vómito	Al nacimiento	Tamiz neonatal y remisión al tercer nivel
<b>VIRILIZANTE SIMPLE</b>	Varón: Genitales aparentemente normales Mujer: Ambigüedad genital	Al nacimiento	Tamiz neonatal y remisión al tercer nivel
<b>TARDÍA O NO CLÁSICA</b>	Varón: pubertad precoz Mujer: Clítoromegalia, alteraciones menstruales	Edad escolar	

La experiencia de estudios multinacionales basados en el tamiz neonatal de HSC realizados en Francia, Italia, Japón, Nueva Zelanda, Escocia y Estados Unidos; estima que la incidencia de la forma clásica de HSC es de 1:14,199 nacidos vivos, la incidencia de la variante perdedora de sal es de 1:18,850 y la de la forma virilizante simple de 1:57,543. Evidenciando que la variante perdedora de sal es 3 veces más frecuente que la forma virilizante simple.

En Colombia, un estudio descriptivo realizado por la Universidad de Antioquia y el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, mostró a pesar de las eventuales limitaciones, que el 68.2 % de los casos de HSC se identifican antes del primer año de vida (37.8 % en el primer mes), correspondiendo un 90.3 % al déficit de 21-hidroxilasa, con un 45.1 % atribuido a la variante perdedora de sal [2].

De lo anterior se deriva que la HSC no siempre tiene indicadores morfológicos y clínicos notorios como muchas veces se cree [20]. Las crisis ocasionadas por el déficit hormonal tienen riesgo significativo de mortalidad, en parte por el diagnóstico tardío.

La guía de práctica clínica colombiana propone hacer una evaluación integral mediante los datos de la historia clínica, un examen físico sistemático y la evaluación de factores de riesgo para anomalías congénitas. El costo de los exámenes de tamizaje los asume el Sistema General de Seguridad Social a través de la aseguradora del niño [12].

### 4.3 DIAGNÓSTICO

La prueba de estimulación con ACTH permite diferenciar el defecto de la 21-hidroxilasa de otros defectos, por una marcada acumulación de la 17-OH-progesterona [21, 22]. Los niveles de 17-OHP luego de la estimulación con ACTH están casi siempre por encima de 20.46 ng/mL (66.00 nmol/L) en la mayoría de

pacientes; y en una minoría entre 15.35 – 20.46 ng/mL (49.50 y 66.00 nmol/L). Los neonatos pretérminos y a término con sufrimiento fetal tienen un valor elevado persistente de 17-OHP sin tener hiperplasia suprarrenal congénita pero raramente excede a 20.00 ng/mL [23].

La prueba de estímulo con cosintropina o Cortrosyn® o Synacthen®, como también se le conoce, se debe hacer antes de las 10 am. Es necesario tomar primero una muestra para medición basal de cortisol. Se aplican 250 µg de cosintropina IV o IM (dosis estándar). Se toman muestras de sangre a los 30 y 60 minutos. Al medir la 17-OH progesterona, debe estar por encima de 15.00 ng/mL o haber aumentado más de 13.33 ng/mL a los 30 o 60 minutos. Si la muestra no se procesará el mismo día, debe guardarse congelada hasta que se haga [24].

Es posible realizar una prueba indirecta de estimulación con ACTH, recurriendo al uso de metirapona. Esta molécula inhibe la 11-beta hidroxilasa, lo que interfiere con la poca actividad residual de la 21-hidroxilasa por acumulación de su producto. Esa interferencia alcanza a generar una retroalimentación negativa que induce más producción de ACTH y un aumento en los niveles de la 17-OHP.

Se administran 30 mg/Kg de metirapona (Metopirona® de Novartis, en cápsulas de 250 mg). A los 30 y 60 minutos se toma una muestra de sangre para medir la 17-OH progesterona, la cual debe estar por encima de 15.00 ng/mL (48.39 nmol/L) o haber aumentado más de 13.33 ng/mL a los 30 o 60 minutos. El problema es que la metirapona no está disponible en Colombia [24].

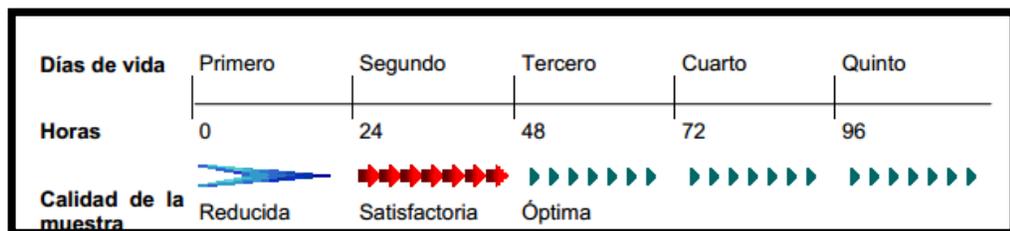
Aunque es recomendable tener medición de los niveles de cortisol con las pruebas de estimulación, su medición dentro del tamizaje o en el proceso diagnóstico posterior no es determinante; esto se debe a que se superponen los niveles detectados en niños con la HSC con los hallados en niños sin la enfermedad [25, 26].

#### 4.4 TAMIZAJE

Los niveles de 17-OH progesterona en sangre de talón del neonato han sido usados como aproximación inicial en la búsqueda del trastorno. Dada la presentación soslayada que puede tener, en algunos países se implementa la medición de este metabolito como tamizaje neonatal obligatorio, encontrando incluso que se pueden detectar hasta tres veces más casos que con los signos clínicos.

La prueba de tamizaje se realiza en papel filtro, generalmente a partir del tercer día de vida (figura 2). La técnica de análisis de la 17-OHP en muestras de sangre en papel de filtro fue desarrollada por Pang & cols. en 1977 [27].

Figura 2. Momento recomendado de obtención de la muestra [15].



Existen tres métodos difundidos históricamente para procesar la muestra en busca de la 17-OH progesterona:

- Radioinmunoensayo.
- Inmunoensayo por enzima (ELISA).
- Fluoroimunoensayo

Sin importar la técnica, los niveles de 17 hidroxiprogesterona son mayores en neonatos con peso inferior a 1.500 g. El punto de corte dependerá de la técnica utilizada. El punto de referencia para dividir un resultado positivo de 17-OHP 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, llegando a proponerse incluso el 99,8 y más recientemente, el trabajar con espectrometría de masas en tándem apoyado en métodos cromatográficos [4-7].

El valor de corte para neonatos a término se ha planteado en 20.00 ng/mL (64.52 nmol/L)<sup>‡</sup>, aunque hay autores que han propuesto un valor de corte mayor, e incluso valores de corte para establecer niveles de riesgo. La dificultad radica en la variación de estos niveles según la edad gestacional que condiciona su uso como tamizaje neonatal [7, 28].

Se han descrito que las variaciones más grandes existen entre los neonatos nacidos en las primeras semanas del tercer trimestre de gestación, donde el rango intercuartílico es mucho mayor al igual que la mediana de los niveles de 17-OHP en comparación con edades gestacionales mayores; hecho reflejado en una mediana de 41.50 ng/mL (133.87 nmol/L) para las 28-32 semanas en comparación a 29.00 ng/mL (93.55 nmol/L) para las 40 semanas, según el estudio de Chennuri & cols [28].

El estudio de Linder & Cols muestra unas tendencias similares, pero aporta información que es muy valiosa metodológicamente [29]. Esta afirmación se basa en que los reportes existentes, suelen ser de estudios transversales, pero este trabajo muestra información sobre la evolución longitudinal de los niveles de 17-OHP en recién nacidos prematuros. Los datos sugieren que la 17-OHP se eleva en la primera semana, para luego caer rápidamente en la segunda, con un descenso más gradual en las siguientes semanas, hasta tener niveles casi equiparables a los de neonatos a término hacia el final de los 3 meses de vida postnatal. Por esta variación se ha propuesto hablar de la 17-OHP en términos de edad

---

<sup>‡</sup> Factor de conversión: 1 ng/mL = 0.33 nmol/L

posconcepcional. Este comportamiento evolutivo parece ser independiente de otras variables.

Otros autores han mostrado que incluso más que hablar según edades gestacionales, debería analizarse por peso al nacer, dado que es una variable independiente de gran peso [4, 5, 30]. En particular resalta el estudio de Hayashi & cols., que ilustra sobre el efecto del percentil usado como punto de corte, enfatizando que en lo posible debe trabajarse con el percentil 99 de la distribución de los valores de la 17-OHP, para obtener niveles de falsos positivos aceptables (considerados como inferiores al 2%) [4].

Al hacer análisis comparativos entre estas dos grandes variables, la discusión parece decantarse hacia la medición de los valores según edad gestacional, con un mejor perfil de sensibilidad y especificidad [31]. A pesar de lo anterior, la última palabra no está dada y la recomendación sigue siendo aplicar los valores de referencia para ambas variables [9, 32, 33]. Hay análisis que muestran incluso que la 17-OHP sólo es eficiente diagnosticando la forma perdedora de sal, siendo ineficaz en formas más leves de la enfermedad [10, 34].

Existen factores adicionales que pueden contribuir a la existencia de falsos positivos independientes del peso y la edad gestacional, de los que resalta la existencia de esteroides polares, que podrían ser eliminados con éter dietilo, generando lo que se conoce como la medición de 17-OHP extraída [30]. Estos esteroides reflejan una mayor actividad hormonal en niños pretérmino e incluso en niños a término hasta el primer año de vida donde la función de las glándulas suprarrenales alcanza su madurez; este efecto parece ser mayor en el sexo masculino. A pesar de lo anterior, los valores entre las mediciones de la 17-OHP no extraída y la 17-OHP extraída no se solapan; por lo que se ha propuesto que no es imprescindible para el tamizaje medir la 17-OHP extraída, pero sí se debe aclarar al momento de reportar los

valores. Parece que existe diferencia por géneros sólo para la 17-OHP no extraída [26, 35, 36].

Se conoce que el estrés relacionado con enfermedades neonatales como la sepsis, puede elevar los niveles de 17-OH progesterona al punto de generar un falso positivo en el tamizaje neonatal. Los niveles se elevan también en los neonatos con restricción del crecimiento intrauterino. Estas alteraciones pueden ir incluso hasta el tercer mes de vida [28].

En los casos positivos se debe medir a posteriori los niveles de ACTH, testosterona y 17-OHP en suero para confirmar el diagnóstico, o incluso pasar al test de ACTH [3]. Las técnicas analíticas confirmatorias son:

- Espectrometría de masas en Tándem (estándar de referencia) [37, 38]
- Cromatografía de líquidos de alta resolución / cromatografía de líquidos de ultradesempeño
- Espectrofotometría de ultravioleta visible
- Espectrometría de absorción atómica

#### 4.5 PROGRAMAS DE TAMIZAJE

Los objetivos principales que persigue un programa de tamizaje neonatal del déficit de 21-hidroxilasa son:

- Anticiparse a la aparición de una posible crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal, así como prevenir la morbilidad derivada de la misma.
- Realizar un diagnóstico oportuno para evitar una incorrecta asignación de sexo en las niñas afectadas con trastorno en la diferenciación de genitales.

En relación al beneficio de establecer el programa de tamizaje o cribado de HSC, hay inquietudes sobre la prueba, los valores de corte y la metodología, fuera de la heterogeneidad de los programas; sin embargo, los beneficios de los mismos en forma individual son constatables [3, 15].

Una medida de precaución la da el hecho que hay más falsos negativos de lo que se reporta; siendo claro entonces que una prueba de tamizaje negativa no elimina por completo la sospecha clínica; debe analizarse cada caso en forma particular, siendo de importancia el efecto de los corticoides antenatales, aunque no es ampliamente reconocido por todos los autores [39]. En este caso es mejor hacer las pruebas de estimulación, puesto que hacer una segunda prueba no mejora la sensibilidad de la 17-OHP; la repetición tampoco mejora la especificidad, por lo que el tamizaje sigue siendo recomendado con una única medición [40].

## 5 DISEÑO METODOLÓGICO

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

Este estudio es un estudio de cohorte con censura a la izquierda, anidado dentro de un estudio de pruebas diagnósticas con muestreo longitudinal (COMPORTAMIENTO DE LOS VALORES DE 17- HIDROXIPROGESTERONA EN LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO SANOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER). El motivo de la censura corresponde a que los datos de interés para el presente estudio son sólo los datos finales del seguimiento y se tienen en cuenta las variables base de la población estudiada.

### 5.2 POBLACIÓN

Neonatos pretérminos y a término que ingresaron a los servicios de puerperio o cuidado básico e intermedio neonatal del Hospital Universitario de Santander dentro del periodo de reclutamiento del estudio entre julio 18 de 2014 y agosto 01 de 2015.

### 5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El estudio matriz del que parte es proyecto, incluyó tanto neonatos a término como prematuros. Para efectos del presente estudio se seleccionaron neonatos que pudiesen incluirse en los siguientes grupos:

- Grupo 1 (expuestos): Neonatos pretérmino, sanos entre el tercer y quinto día de vida que se encuentren en alguno de los servicios pediátricos del Hospital

Universitario de Santander. Divididos en tres categorías: menores de 32 semanas, 32 a 34 semanas y 34 a 36 semanas de edad gestacional.

- Grupo 2 (no expuestos): Neonatos a término, sanos y libres de historial de estrés metabólico (infecciones, asfixia, trauma, enfermedades metabólicas, errores innatos del metabolismo, enfermedades monogénicas, etc.), de entre el tercer y quinto día de vida, y que se encontraban en alguno de los servicios pediátricos del Hospital Universitario de Santander por alguna condición materna (cesárea, sangrados maternos, otra patología que sólo afectara a la madre o motivos administrativos) o neonatal (pesquisa de enfermedades por riesgos maternos, sospecha de infección descartada).

A efectos de este informe, se consideraron para ingreso todos los neonatos a término y aquellos prematuros que estuvieron libres de estrés metabólico más allá de la primera semana de vida y llegaron a cumplir 37 o más semanas de edad posconcepcional. De estos pacientes, se tomaron los datos de la 17-OHP al término natural o corregido de la gestación.

#### 5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- A. Malformaciones mayores identificadas luego de la inclusión, incluyendo cromosomopatías.
- B. Procedimientos quirúrgicos en las primeras 48 horas de vida o posteriores.
- C. Enfermedades activas conocidas por generar estrés metabólico al momento de la inclusión o durante el seguimiento.
- D. Admisión a UCIN luego de la inclusión.
- E. Confirmación de hipoxia perinatal, infección perinatal o trauma obstétrico.
- F. Bajo peso al nacer (evaluado mediante las tablas de Fenton & Kim) (41).
- G. Hijos de madres menores de 15 años.

## 5.5 TAMAÑO DE MUESTRA

Dado que fue un estudio exploratorio, sin ninguna hipótesis previa, se tomó inicialmente como población objetivo estudiar 90 neonatos pretérmino captados secuencialmente (grupo de expuestos), 30 por cada grupo de edad gestacional (<32 semanas, de 32 a 33 6/7 semanas, y de 34 a 36 6/7 semanas) y 30 recién nacidos a término sanos a manera de no expuestos.

En el desarrollo del proyecto se definió aumentar el número de neonatos a término según elegibilidad dentro de la ventana de reclutamiento, con el propósito al menos de lograr tres controles por cada neonato pretérmino y de tener muestra suficiente para cumplir con los objetivos relacionados con las diferencias de los niveles de 17-OHP según el peso al nacer y el sexo.

## 5.6 VARIABLES

La variable desenlace del estudio fue el nivel de 17-OHP en sangre capilar recolectada en papel filtro a las 37 o más semanas de edad posconcepcional corregida. Se listan a continuación las demás variables contempladas, incluyendo variables de control/verificación de información.

Tabla 2. Listado de variables del estudio.

<b>Listado de variables HSC</b>	
<b>Variable</b>	<b>Forma de medición</b>
Código (no variable)	Numeración continua 001 en adelante
Nombre	Para los registros, no se transfiere a la base de datos
Documento de identificación	Número de registro civil o NUIP
Edad	Al momento del diagnóstico de la HSC
Procedencia y zona	Donde vive con el cuidador, clasificar si es zona urbana o rural
Fecha de captación	Fecha de ingreso al estudio
Estrato socioeconómico	Según procedencia
Edad gestacional y postnatal	Edad gestacional al nacer, postnatal al momento de la captación
Si tiene diagnóstico genético, ¿cuál?	Cualquiera, incluir si es presuntivo o confirmado
Nombre del padre	Completo
Edad	Años cumplidos
Natural	Lugar de nacimiento
Nombre de la madre	Completo
Edad	Años cumplidos
Natural	Lugar de nacimiento
Parentesco entre los padres	Si existe, mencionarlo
Síntomas referidos en la historia clínica de ingreso	Inicialmente colocarlos sin clasificarlos
Ictericia neonatal	Sí o No, edad
Hipotermia	Sí o No, edad
Emesis	Sí o No, edad, hospitalización por este motivo
Datos antropométricos // parto	Edad gestacional, Talla, peso, PC // Cesárea o vaginal
Infecciones	Sí o No, ¿cuál sistema? ¿Severidad?
Sospecha de crisis adrenales	Sí o No
Sospecha de crisis adrenales	Preguntar al momento de tomar las muestras de control
Diagnóstico presuntivo de HSC	Sí o No
Ambigüedad genital	Sí o No
Medida del pene	En cm, no aplica
Micro o macropene	Especificar, no aplica
Gónadas presentes	Sí o No, presuntamente masculinas o femeninas
Tubérculo genital	Sí o No
Vagina o vulva	Presente o ausente
Clítoromegalia	Sí o No, no aplica
Órganos genitales internos	Masculinos, femeninos, indeterminados o ausentes

Tabla 2. Listado de variables del estudio (continuación)

Hiperpigmentación de la piel	Sí o No
Hipoglucemia o hiperglucemia	Sí o No, cuánto? Hospitalización?
Cualquier otra alteración al examen físico de nacimiento	Describir
Fusión de labios menores	Edad de identificación
Cualquier otra alteración al examen físico del nacimiento	No clasificarla, transcribir la descripción
Cualquier malformación detectada por exámenes tomados postnatalmente para el momento del ingreso	Mencionar la alteración y el examen por el cual se identificó
Enfermedades postnatales al momento de inclusión	Incluir momento de diagnóstico, resolución y tratamiento
TSH neonatal	Si está disponible al momento de incluir al niño (en caso contrario deberá hacerse seguimiento del reporte)
TSH ultrasensible y T4 libre	Si se tomaron, incluir el motivo
17-OHP	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida
11-desoxicortisol	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida
DHEA y/o DHEA-S	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida; si se tienen los dos datos, se consignarán los dos
Testosterona libre	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida
Cariotipo	Consignar técnica utilizada y resultado
Tratamiento médico	Cualquiera recibido o recibiendo
Tratamiento quirúrgico	Cualquiera realizado o por hacerse
Familiares con el diagnóstico o sospecha de HSC	Cuántos, cuándo, por qué motivo, qué tratamiento?
Uso de corticoides prenatales	Sí o No, cuáles? Dosis y tiempo
Uso de corticoides postnatales	Sí o No
Alteraciones prenatales	Tipo, edad gestacional al diagnóstico, exámenes y tratamiento instaurado
Seguimiento médico	Datos en tomas de seguimiento para RNPT (nuevos síntomas y signos, nuevos diagnósticos, nuevos tratamientos, nuevos exámenes)

**Factores de confusión:** patologías asociadas posteriores al nacimiento generadoras de estrés que determinarán si se excluyen en el seguimiento o no a los niños pretérmino.

## 5.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN

Los padres de todos los niños participantes en el estudio fueron informados previamente a fin de obtener un consentimiento informado escrito. Se tomó una muestra de sangre total (gota) procedente del talón de todos los bebés, en papel de filtro, usando una lanceta, las cuales fueron rotuladas y conservadas a temperatura óptima, en el laboratorio del Departamento de Bioquímica de la Universidad Industrial de Santander, para su posterior análisis. No se conservarán luego de terminado el estudio. La toma se repitió cada dos semanas en todos los bebés pretérmino hasta alcanzar las 37 semanas de edad corregida.

Las muestras fueron tomadas por personal del equipo de investigación, previo entrenamiento con el personal de enfermería de la unidad neonatal que está capacitado y habilitado para toma de muestras de sangre capilar en el talón de los recién nacidos (Se presenta el protocolo con detalle más adelante).

De cada niño se obtuvo el registro de factores familiares y sociales relevantes, de características clínicas y de laboratorios básicos iniciales a partir de las historias clínicas sistematizadas, para completar la información requerida por las variables contempladas en el estudio, mencionadas en el apartado anterior. En cada formato se asignó un número de codificación (A: menores de 32 semanas de edad gestacional, B: 32 – 33 6/7 semanas, C: 34 – 36 6/7 semanas y D: 37 semanas o más)

El niño no permaneció en el Hospital más allá del tiempo necesario por su condición dentro de los servicios de neonatología o puerperio. Cada vez que se requirió tomar una nueva muestra se citó a la madre y su niño para asistir al servicio de pediatría del Hospital, para evaluación clínica y recolección de la sangre. Se aplicaron criterios de exclusión en cada visita.

## 5.8 MUESTRAS POR PUNCIÓN CAPILAR

El entrenamiento en punción capilar para glucometría se usó como estrategia para lograr capacitar al personal para tomar muestras con fines de tamizaje metabólico. Se puede realizar en forma dirigida por personal de laboratorio de genética/microbiología o por enfermería.

Las dificultades primarias se centraron en conseguir un dispositivo de punción capilar que obtuviese flujo adecuado con el mínimo traumatismo. Muchos de los dispositivos de bajo coste que se utilizan para hacer glucometrías obtienen poco flujo sanguíneo, posiblemente al generar más agresión sobre los tejidos y promover una mayor respuesta hemostática.

La curva de aprendizaje se evaluó al revisar la calidad de las muestras; esta es una conducta rutinaria en investigaciones que impliquen análisis de muestras de punción capilar recolectadas en papel filtro. Se conoce que puede requerirse reentrenamiento, pero no se encontró mayor literatura al respecto. Interinamente el grupo investigador definió como indicador el llenar menos dos círculos (de cuatro totales) del papel filtro. Se presenta a continuación la metodología para toma de las muestras.

5.8.1 **Protocolo de punción capilar.** Se desarrolló el siguiente protocolo de toma de muestras de sangre por punción capilar en papel filtro:

- Ubicar en declive al neonato sea en la cuna o en el regazo de la madre o un familiar (fotografía 1)
- Limpiar con agua estéril o solución salina normal, frotando al lavar y al secar el talón antes de puncionar. No se recomienda calentar ni percutir la zona, pues genera aprehensión en las madres, hay riesgo de lesión en la piel y no genera una diferencia en la calidad de las muestras luego que se ha completado la curva de entrenamiento.
- Se puede frotar antes de lavar por 2-3 minutos como variación de la técnica; es suficiente con lograr que el talón luzca eritematoso a comparación del resto de la planta del pie.
- Puncionar sólo en los tercios laterales del talón, ubicando el sitio de punción ligeramente hacia el borde lateral de esa región y lo más posible hacia la punta del mismo. Esto permite realizar un ordeño más adecuado y con menos molestia para el neonato
- Se usó un dispositivo de punción graduada (p.e., Ascensia Microlet®), pues permite adaptar la profundidad de la punción (fotografía 2).
- Si la gota es del tamaño suficiente para llenar al menos un 75 % del círculo del papel filtro estándar, se deposita una gota en cada círculo. De lo contrario, se pueden hacer coalescer las gotas sin generar sobresaturación hasta llenar al menos un 75 % del área en cada círculo.
- No se recomienda presionar repetidamente el talón para agrandar las gotas, tiende a causar coagulación de la sangre. En caso de observarse poco flujo, se sugiere limpiar con una gasa impregnada en agua estéril o solución salina normal, retirando la sangre coagulada; con esto se ha logrado obtener flujo nuevamente mediante el ordeño desde la punta o región media del pie hacia el talón.

- El procedimiento se acaba al llenar los cuatro círculos o al menos dos si el flujo es bajo. En caso de obtenerse menos de dos gotas, teniendo en cuenta el balance riesgo – beneficio se sugiere realizar una segunda punción en el talón contralateral (debe advertirse esta posibilidad antes de iniciar la toma de muestra)
- El papel filtro utilizado fue el FT-2-460 en las plantillas de recolección para hipotiroidismo congénito. Se marcaron las muestras con el número de consecutivo según su codificación por edad gestacional (A, B, C o D. p.e., A01) y la fecha de toma de la muestra

*Fotografía 1. Posición para extracción de alícuotas hemáticas de talón*



(Fuente: Autor)

*Fotografía 2. Dispositivo de punción graduada*



(Fuente: <http://isequilab.com.mx/lancetas-microlet/>)

## 5.9 PROCESAMIENTO Y CALIDAD DE LAS MUESTRAS

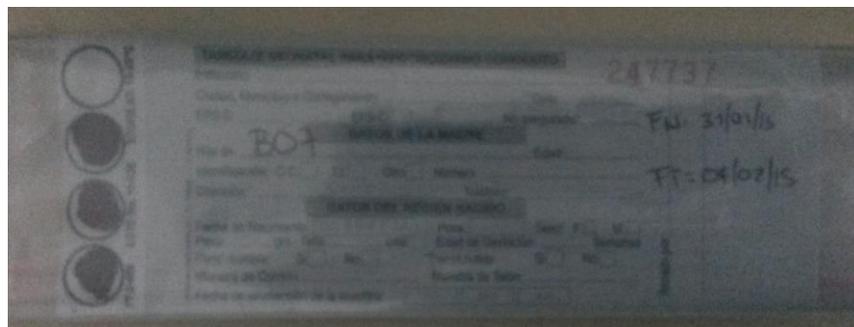
Las muestras luego de obtenidas fueron dejadas en secado por 12 – 24 horas y se guardaron en bolsas plásticas de sellado hermético, para almacenamiento entre 0-4°C hasta su procesamiento (Fotografías 3 – 5). Luego de ser procesadas se congelaron a - 4°C para permitir una conservación prolongada. El tiempo máximo entre la toma y el análisis no excedió los 3 meses.

*Fotografía 3. Secado de muestras*



(Fuente: Autor)

*Fotografía 4. Embalaje de muestras*



(Fuente: Autor)

*Fotografía 5. Refrigeración de muestras*



(Fuente: Autor)

Para la medición de los niveles de 17-OHP se usó el incubador / agitador de microplacas Stat Fax® 2200 (Awareness Technology Inc, USA) y el lector de micro-ELISA Chromate® 4300 (Awareness Technology Inc, USA) utilizando el kit Neonatal 17 OH Progesterona (N-17OHP) Test System (AccuBind ELISA Microwells, Monobind Inc, USA) [Fotografía 6]. Esta prueba es un ELISA de microplaca, con una sensibilidad de 0.56 ng/mL y un porcentaje de variación esperada en la prueba del 12% y en los controles hasta del 33%. Se usó como punto de corte 20.00 ng/mL [28].

Fotografía 6. Equipos de procesamiento de muestras<sup>§</sup>



(Fuente: Autor)

Las lecturas de las muestras se realizaron una a dos veces por semana, haciendo la respectiva calibración del equipo teniendo en cuenta las normas de control de calidad vigentes (Fotografía 7). Se aseguró el enmascaramiento mediante la codificación de los formatos de papel filtro y en la base de datos.

Fotografía 7. Muestras en procesamiento (izquierda a derecha: sin agitar, agitadas, controles)



(Fuente: Autor)

---

<sup>§</sup> A la izquierda de la pantalla se encuentra el agitador Stat Fax® 2200 y a la derecha está el lector de micro-ELISA Chromate® 4300. En la pantalla del monitor se observa el software de lectura.

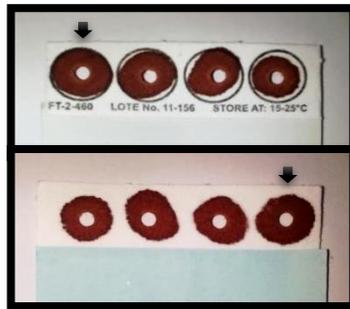
Durante el estudio matriz se analizaron 249 muestras, tanto de pacientes incluidos en el estudio como de otros enviados para proceso de tamizaje por otras razones. La calidad de las muestras fue clasificada antes de su análisis como 23 (9.2%) óptimas, 196 (78.7%) adecuadas y 30 (12.1%) como subóptimas.

Los parámetros para clasificar la calidad de las muestras fueron que no tuviesen coágulo, que el halo hemático no sobrepasara más allá del borde del pozo y que atravesara el grosor del papel sin sobresaturarse. Las muestras óptimas cumplían con los tres parámetros fueron óptimas, las que cumplían dos parámetros eran consideradas adecuadas y las que cumplían sólo con un parámetro se clasificaron como subóptimas.\*\*

A. **Óptimas** (Se deben cumplir los 3 criterios, fotografía 8)

- Diámetro: 11 o 12 mm
- Traspaso: Sí
- Coagulada: No

*Fotografía 8. Muestra de óptima calidad*



(Fuente: Autor)

---

\*\* **Nota:** En la determinación de la calidad de la muestra solo se tomó en cuenta el círculo del papel filtro del cual se extrajo.

B. **Adecuadas** (Se deben cumplir los 3 criterios, fotografía 9)

- Diámetro:  $\geq 7$  mm hasta 10 mm
- Traspaso: Sí
- Coagulada: No

*Fotografía 9. Muestra de calidad aceptable*

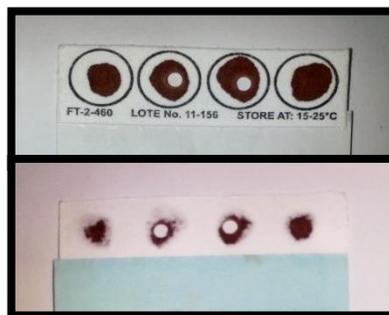


(Fuente: Autor)

C. **Subóptimas** (Con 1 criterio que se cumpla se clasifica como Subóptima, fotografías 10 y 11)

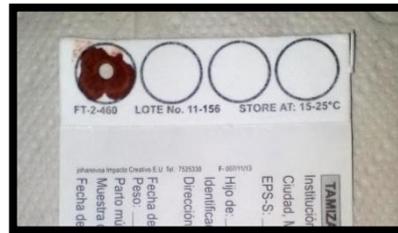
- Diámetro:  $< 7$  mm
- Traspaso: No
- Coagulada: Sí

*Fotografía 10. Muestra sin traspaso adecuado*



(Fuente: Autor)

Fotografía 11. Muestra coagulada



(Fuente: Autor)

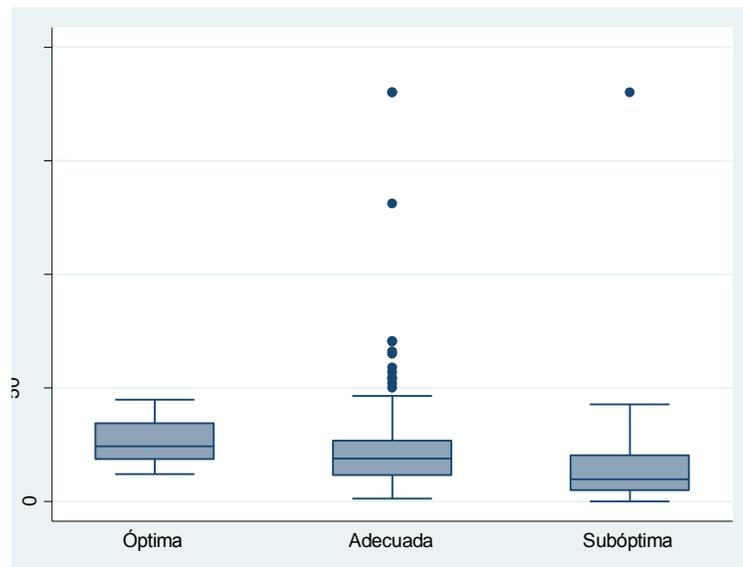
Las 30 muestras subóptimas se tomaron desde el inicio del estudio en Julio de 2014 y hasta enero de 2015; de hecho, 27 de estas 30 muestras se tomaron en los tres primeros meses de captación de pacientes, sin clasificarse nuevas muestras como subóptimas en los siete últimos meses de captación (Febrero - Agosto/2015). Todas estas muestras subóptimas lo fueron básicamente por la dificultad para realizar el proceso por duplicado ante el llenado de un solo pozo de los cuatro disponibles en el papel de filtro.

No se encontraron diferencias en los niveles de 17-OHP según la calidad de las muestras (ANOVA,  $F=0.69$ , 2 y 246 grados de libertad,  $p=0.501$ ), tal como como se ve en la tabla y la figura siguientes.

Tabla 3. Muestras, rango medido y medidas de tendencia central de la 17-OHP según la calidad de las muestras

Calidad	Muestras	Rango	Mediana (IRQ)
Óptima	23	12.13 – 44.78	24.45 (18.62 – 34.53)
Adecuada	196	1.31 – 180.00	18.88 (11.48 – 26.93)
Subóptima	30	0.00 – 180.00	9.88 (4.88 – 20.45)
Total	249	0.00 – 180.00	18.62 (10.93 - 26.70)

Figura 3. Niveles medidos de 17-OHP (en ng/mL) según la calidad de las muestras



#### 5.10 CALIDAD DE LAS MEDICIONES DE 17-OHP

Durante el primer trimestre del estudio se verificó la calidad del proceso de medición teniendo en cuenta un control de un sujeto sano y un control interno del equipo de ELISA. Se compararon tres curvas de calibración con un porcentaje de variación inferior al 30% entre ellas, aceptable según el manual del equipo y la ficha técnica de la prueba.

El siguiente análisis de estas muestras del primer trimestre fue una evaluación de los valores reportados por encima de 20 ng/mL (64.52 nmol/L), que es el corte aceptado internacionalmente para la prueba de ELISA 17-OHP en neonatos a término [28].

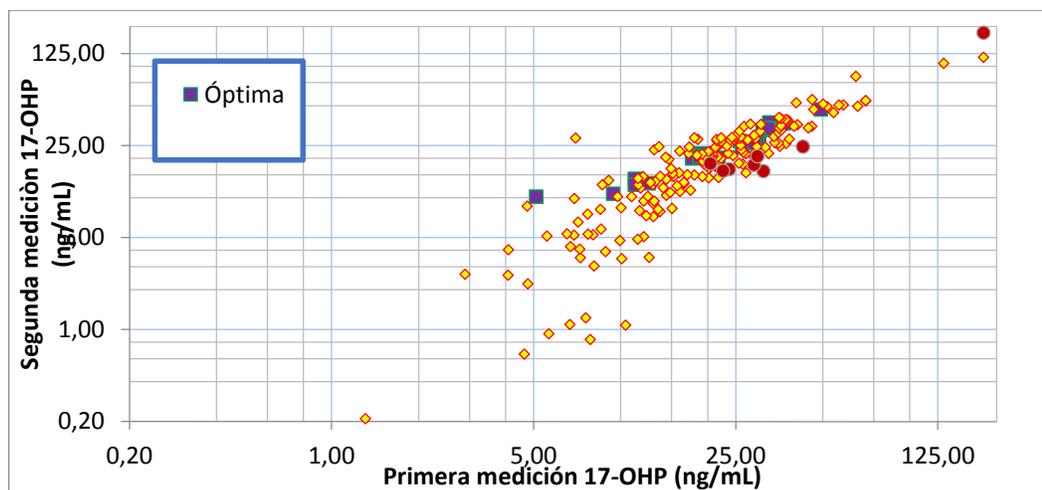
- Se encontraron 31/70 muestras que tuvieron valores mayores a 20 ng/mL; de ellas, pudiéndose confirmar sólo 14 de los casos mediante una repetición de la muestra.

- Se verificaron las historias de estos pacientes, sin encontrar datos clínicos de deterioro, salvo el paciente C07 (74.59 ng/mL para 35 semanas de EG) que cursó con toxoplasmosis congénita y sepsis neonatal tardía, por lo que se excluye del estudio. No hubo datos de HSC en el niño.

En el resto del estudio, las muestras con valores superiores fueron procesadas por segunda vez; cuando entre estas dos muestras se dio variación > 33 % tomando como referente a la primera se procesó por tercera vez; en estas situaciones se reportó el promedio de las mediciones que no excedieron la variación permitida.

Al final del procesamiento en el laboratorio, se había hecho medición por duplicado de 214 (85.9%) de las 249 muestras: en todas las óptimas, 182 (92.9%) de las 196 adecuadas y en 9 (30.0%) de las subóptimas; la figura a continuación muestra la dispersión de las dos mediciones hechas en cada muestra según la calidad de la misma, cuidando de transformarlas a logaritmo base 5 para facilitar su visualización lineal recta.

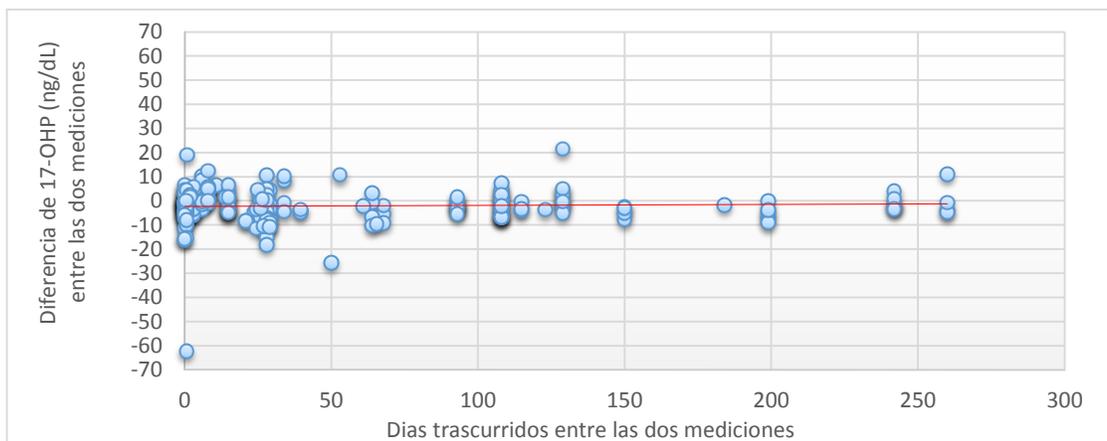
*Figura 4. Correspondencia entre las dos mediciones según la calidad*



Como estrategia para valorar el impacto sobre los valores medidos del tiempo entre la toma de la muestra y su procesamiento, se estimó el efecto del tiempo transcurrido

entre dos mediciones frente a la diferencia entre los dos valores obtenidos en cada medida así analizada por medio de regresión lineal (figura 5). Se encontró este intervalo que no tiene que ver con la diferencia entre los valores medidos, dado que el coeficiente  $\beta$  no es significativo (0.0046, IC95% -0.0100 a 0.0192).

*Figura 5. Estabilidad de las muestras, según el tiempo entre la toma y el procesamiento*

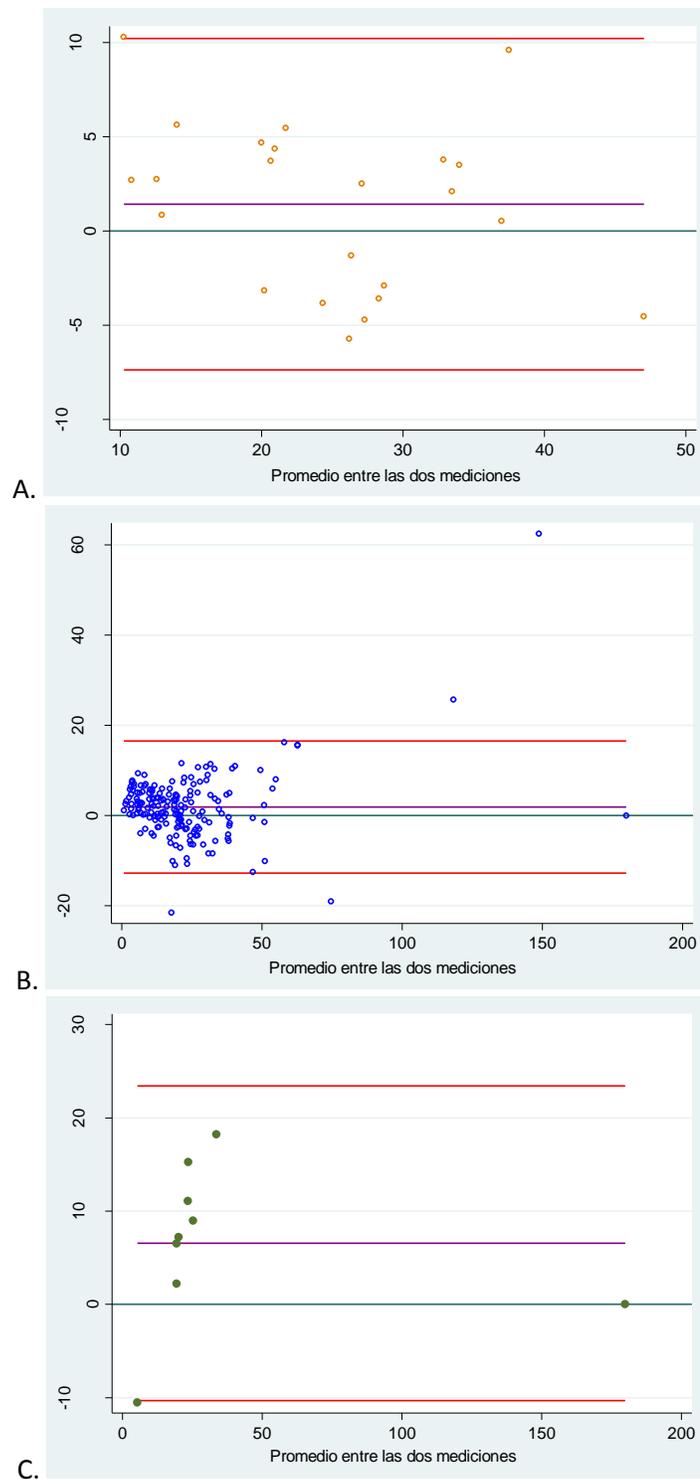


Al estimar la correlación absoluta entre las dos mediciones, estimada por la  $r$  de Pearson y el coeficiente  $\beta$ , así como la correlación más allá del azar según el coeficiente de Lin y la diferencia del par de mediciones mediante el análisis de la bondad del acuerdo de Bland y Altman, se encuentra que no hay diferencias notables en todos estos indicadores según la calidad de las muestras, las que a su vez señalan una alta repetitividad del proceso de bioanálisis empleado (ver tabla y figura a continuación).

*Tabla 4. Correlación absoluta, más allá del azar y diferencia según la calidad*

Calidad	R de Pearson	Coficiente $\beta$ (IC95%)	Coficiente de Lin (IC95%)	Diferencia media del par de mediciones (IC95%)
Óptima	0.902	0.78 (0.62-0.96)	0.884 (0.756-0.947)	1.42 (-7.38 a 10.22)
Adecuada	0.947	1.05 (0.99-1.10)	0.938 (0.919-0.953)	1.86 (-12.77 a 16.49)
Subóptima	0.987	0.96 (0.83-1.10)	0.979 (0.917-0.995)	6.55 (-10.32 a 23.41)
Total	0.953	1.02 (0.98-1.07)	0.947 (0.931-0.959)	2.01 (-12.27 a 16.30)

Figura 6. Análisis de Bland y Altman según la calidad de las muestras. A: Óptimas, B: Adecuadas y C: Subóptimas



## 5.11 RECOLECCIÓN DE DATOS

Los registros de historias clínicas y los consentimientos tenían asignado un código por cada grupo (A, B, C o D), en forma consecutiva según su inclusión. Se revisaron por duplicado para detectar las inconsistencias antes del paso de la información a la base de datos. Los resultados del ELISA 17-OHP fueron registrados en la misma base de datos.

Se usó el programa Hojas de Cálculo de Google®, dada la capacidad de autorrespaldo, la edición colaborativa y la posibilidad de controlar quien accede a la base de datos, minimizando la posibilidad de pérdida de información. Se otorgó acceso a cada miembro del grupo de investigación. Se registró la información de las variables para cada sujeto mediante su código y separadamente la información de identificación y contacto de cada uno a través del código también.

Al momento de analizar los datos se descargó la base de datos en formato XLSX para usarla en Microsoft Excel 2013®.

## 5.12 ANÁLISIS

Se planeó generar tablas y gráficas de los valores de 17-OHP según las semanas de vida posconcepcional de los RNPT. Los valores se compararon con los de los neonatos nacidos a término, grupo a grupo, con la prueba adecuada según la distribución de los datos. En todas las situaciones se consideró significativa un  $\alpha < 0,05$ .

**5.12.1 Neonatos a término.** Con miras al análisis, se dividió la población en seis grupos según sexo y peso al nacer (2500-2999 g, 3000-3499 g, 3500-3999 g), calculando una muestra de 81 pacientes sucesivos.

Las variables antropométricas se clasificaron según las tablas de Fenton & Kim (2013) [41]. Se estimó la variación de la 17-OHP según el peso, sexo y vía del parto, ajustando por otras potenciales variables de confusión (p.e., edad gestacional, niveles de TSH, edad a la toma de la muestra) utilizando un modelo de regresión lineal múltiple, transformando a la forma más adecuada aquellas distribuciones que no tuvieran forma Gaussiana. Se usó el programa Stata 12.1 ® (Stata Corp., 2014 USA).

**5.12.2 Neonatos pretérmino.** Las variables antropométricas se clasificaron de la misma forma según las tablas de Fenton & Kim (2013) [41]. Los valores transformados de 17-OHP de estos pacientes prematuros cuando llegaron al término corregido se compararon con la prueba indicada para cada situación así: todos los neonatos prematuros con los controles nacidos a término; y, a su vez, entre los prematuros, se compararon según la edad gestacional al nacer, el historial de aplicación o no de esteroides prenatales (esquema completo o incompleto) y según el sexo. Finalmente, se estimó el valor de la 17-OHP según el peso, sexo, edad gestacional al nacer y vía del parto, entre otras por medio de un nuevo un modelo de regresión lineal múltiple.

**5.12.3 Evaluación del tamizaje.** Al hacer las mediciones de 17-OHP en el proyecto matriz, se consideró como resultado positivo de tamizaje a los niños con más de 20 ng/mL (64.52 nmol/L) al alcanzar las 37 semanas de edad posconcepcional. Si no se tenía medición a dicha edad, se consideraron positivos los casos donde la medición previa estaba por encima de los valores referidos en la literatura [26-29, 31, 36]. Los niños con resultados positivos de tamizaje se citaron a una medición

antes de 3 meses de edad posnatal, pues está descrita una hiper-17-hidroxiprogesteronemia transitoria que cede en ese lapso de tiempo [10].

### 5.13 ÉTICA

Este presente estudio hace parte del proyecto de Investigación **COMPORTAMIENTO DE LOS VALORES DE 17- HIDROXIPROGESTERONA EN LOS RECIEN NACIDOS PRETÉRMINO SANOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER** que fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI UIS) y forma parte de los estudios financiados por la convocatoria interna anual de la UIS (código 1395-2013). El presente subestudio fue aprobado por dicho Comité.

Todos los procedimientos se hicieron acorde a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki 2000 de la Asociación Médica Mundial, del Reporte Belmont, de las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2002, las Guías de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud de la Resolución 008430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Para garantizar los principios éticos en esta investigación se tuvo en cuenta lo siguiente:

**5.13.1 Respeto y autonomía.** La participación de los individuos en la investigación fue voluntaria. Se solicitó a los padres, el consentimiento informado escrito del paciente. El representante legal del paciente tuvo derecho de retirar el

consentimiento de participar del estudio en cualquier momento (ocurrió en un caso) y pudo negarse a contestar cualquier pregunta si así lo consideraba.

**5.13.2 Beneficencia / No maleficencia.** Esta investigación se clasificó como estudio “con riesgo mínimo”, según el numeral b del Artículo 11, de la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia. Este estudio recibió seguimiento por el CEINCI – UIS.

A todos los niños que se les documentaron valores extremadamente altos de 17-OHP (mayores al percentil 99 según las referencias internacionales más recientes para el equipo, la edad gestacional y el peso del recién nacido) se les ofreció orientación clínica y valoración por endocrinología. La valoración por genética se consideró discrecional según la confirmación del diagnóstico. No se confirmó la patología en ninguno de los casos positivos de tamizaje.

**5.13.3 Justicia.** La toma de la muestra se realizó a todos los recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión y en ningún momento se discriminó a ninguna persona por razones de raza, sexo o creencias religiosas. La información y educación que se brinde en este estudio no tuvo ningún costo. Ningún paciente involucrado en el estudio recibió beneficios sociales, políticos, económicos o laborales, como pago por su participación; sin embargo, se ofreció subsidio de transporte a las mamás de los niños prematuros y a aquellos que debían asistir a controles por valores elevados que así lo requirieron.

**5.13.4 Confidencialidad.** La información se mantuvo bajo estricta confidencialidad y sólo estuvo disponible para los investigadores. Los resultados se publicarán pero en ningún caso se utilizará el nombre o cualquier otro dato que pueda identificar personalmente a cualquier participante.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 POBLACIÓN ESTUDIADA

Se incluyeron neonatos en los cuatro grupos de la siguiente forma:

*Tabla 5. Pacientes captados en el estudio matriz*

<b>NEONATOS INCLUIDOS POR GRUPOS</b>
Grupo A – Pacientes menores de 32 semanas: Diez (10)
Grupo B – Pacientes de 32 a 33 6/7 semanas: Trece (13)
Grupo C – Pacientes de 34 a 36 6/7 semanas: Cuarenta y tres (43)
Grupo D – Pacientes de 37 semanas o más: Noventa (90)
<b>TOTAL – Ciento cincuenta y seis (156)</b>

Luego de aplicar los criterios de exclusión, los grupos quedaron organizados de la siguiente forma:

*Tabla 6. Pacientes analizados en el estudio matriz*

<b>NEONATOS INCLUIDOS POR GRUPOS</b>
Grupo A – Pacientes menores de 32 semanas: Diez (10)
Grupo B – Pacientes de 32 a 33 6/7 semanas: Diez (10)
Grupo C – Pacientes de 34 a 36 6/7 semanas: Treinta y cinco (35)
Grupo D – Pacientes de 37 semanas o más: Ochenta y dos (82)
<b>TOTAL – Ciento treinta y siete (137)</b>

Al observar cuántos de los neonatos pudieron estudiarse hasta alcanzar una edad posconcepcional de término, se incluyeron 118 pacientes, para análisis del presente estudio, tal y como muestra la tabla.

Tabla 7. Pacientes incluidos en el estudio a la edad posconcepcional de término

<b>NEONATOS INCLUIDOS POR GRUPOS</b>
Grupo A – Pacientes menores de 32 semanas: Seis (6)
Grupo B – Pacientes de 32 a 33 6/7 semanas: Cinco (5)
Grupo C – Pacientes de 34 a 36 6/7 semanas: Veinticinco (25)
Grupo D – Pacientes de 37 semanas o más: Ochenta y dos (82)
<b>TOTAL – Ciento dieciocho (118)</b>

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a sus características generales básicas; salvo que se observó en los neonatos prematuros una mayor presencia de antecedentes de estrés metabólico y síntomas asociados, lo que condicionó que la edad posnatal para inclusión en el estudio fuese mayor en estos grupos (A, B y C), en espera de estabilizar su situación clínica. Esta información se presenta en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Características de la población del estudio, variables cualitativas

<b>Característica</b>	<b>Neonatos a término</b>	<b>Neonatos pretérmino</b>	<b>Valor P (Chi 2 Pearson)</b>
Sexo masculino	46 (56,1%)	21 (58,3%)	0,821
Procedencia urbana	61 (74,4%)	25 (69,4%)	0,578
Estrato socioeconómico 1	29 (35,4%)	13 (36,1%)	0,891
Controles prenatales normales	81 (98,8%)	35 (97,2%)	0,256
Corticoides prenatales	-	23 (63,9%)	<0,001
Cesáreas	53 (64,6%)	25 (69,4%)	0,611
Sin estrés metabólico al nacer*	75 (91,5%)	22 (61,1%)	<0,001
Hipoglucemia neonatal transitoria	2 (2,4%)	3 (8,3%)	0,143
Asintomáticos posnatalmente	78 (95,1%)	24 (66,7%)	0,006
Examen físico normal al incluirle	79 (96,3%)	31 (86,1%)	0,072
Malformaciones menores	1 (1,2%)	1 (2,8%)	0,256
<b>Total</b>	<b>82 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	

\* Todas las causas de estrés metabólico se consideraron resueltas al momento de la inclusión por parte de los médicos tratantes, según los registros de historia clínica. Se revisó la existencia de este antecedente (todos los casos fueron por patologías respiratorias transitorias).

Tabla 9. Características de la población del estudio, variables cuantitativas

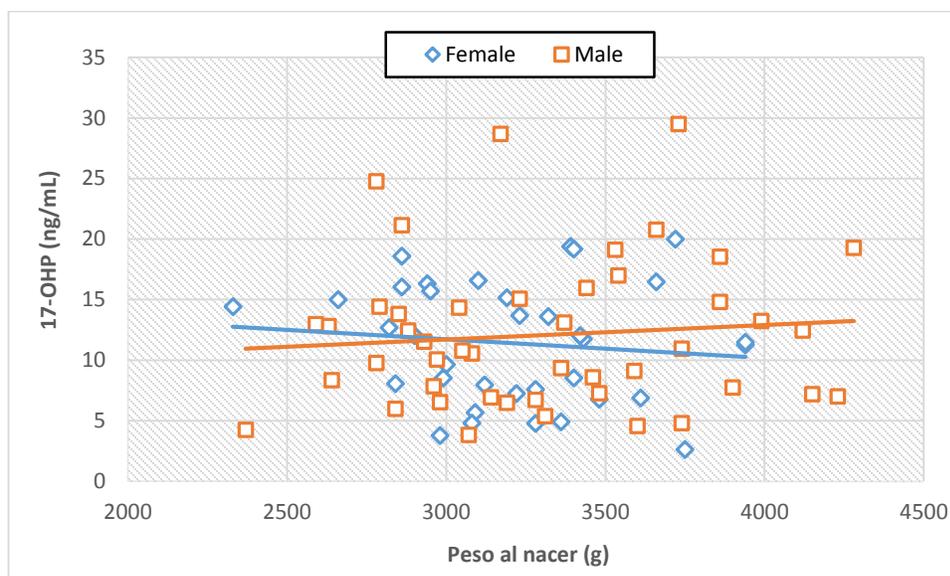
Característica (mediana y RIQ)	Neonatos a término	Neonatos pretérmino	P (Mann-Whitney)
Semanas de gestación	39,2 (38,4 – 40,1)	34,5 (33,2 – 35,8)	< 0,001
Peso al nacer (g)	3230 (2950 – 3580)	2265 (1920 – 2405)	< 0,001
Percentil peso al nacer	39 (22 – 62)	42 (26,5 – 60,5)	0,563
Talla al nacer (cm)	52 (50 – 54)	47 (44 – 49)	< 0,001
Percentil talla al nacer	77,5 (56 – 94)	76,5 (58,5 – 90)	0,452
Perímetro cefálico (cm)	34 (33,5 – 35,5)	32 (31,0 – 33,0)	< 0,001
Percentil perímetro cefálico	52 (21 – 75)	58 (42 – 80,5)	0,085
Días estrés posnatal	0,04 (0,04 – 0,5)	1 (1 – 5)	< 0,001
Días de vida al incluirle	3 (3-4)	4 (3-5)	< 0,001
Edad materna (años)	22 (19 – 26)	27 (19,5 – 29)	0,152
TSH neonatal (uUI/L)	2,9 (1,7 – 4,2)	2,7 (1,7 – 3,6)	0,586
17-OHP (ng/mL)	11,5 (7,2 – 15,1)	21,6 (18,8 – 31,3)	< 0,001
Totales	82 (100%)	36 (100%)	

Un total de 23 (66,9%) prematuros recibieron al menos una dosis de corticoide antenatal; de ellos, en 16 (69,6%) se les aplicó un esquema de maduración pulmonar completo.

## 6.2 17-OHP EN NEONATOS A TÉRMINO

Los niveles de 17-OHP no extraída oscilaron entre 2.6 - 29.5 (mediana 11.5, RIQ 7.2 - 15.1) ng/mL (figura 7). En el análisis de regresión lineal no se encontraron cambios en los valores de 17-OHP según el sexo ( $\beta = 0.051$ ; IC95% -0.335 a 0.438), ni por peso al nacer ( $\beta = -0.000036$ ; IC95% -0.000410 a 0.000481) o vía del parto ( $\beta = 0.190$ ; IC95% -0.228 a 0.607). El coeficiente de correlación señaló que tampoco hay asociación entre los niveles de 17-OHP con las variables incluidas en el modelo ( $\rho^2 = 0.015$ ).

Figura 7. Variación de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en los neonatos a término según peso al nacer y sexo



### 6.3 17-OHP EN NEONATOS PRETÉRMINO CON EDAD POSCONCEPCIONAL DE TÉRMINO

Al evaluar los niveles de 17-OHP en los neonatos pretérmino, según los tres grupos de edad gestacional establecidos en el estudio, se obtuvieron distribuciones de datos no gaussianas, pero sin diferencias significativas entre los mismos ( $p=0,289$ ) como muestra la tabla 10.

Tabla 10. 17-OHP en prematuros a las 37 semanas posconcepcionales.

Grupo de edad gestacional	Nivel de 17-OHP a la edad posconcepcional de término (mediana y RIQ)
Grupo A – menos de 32 semanas	20,62 (17,29 – 26,54) ng/mL
Grupo B – 32 a 33 6/7 semanas	28,23 (18,08 – 30,58) ng/mL
Grupo C – 34 a 36 6/7 semanas	23,23 (19,54 – 32,87) ng/mL

Cuando se compararon los niveles de 17-OHP entre neonatos pretérmino y a término con la misma edad posconcepcional, se encontró diferencia significativa en los niveles (Mann – Whitney, prueba T). Hubo una diferencia promedio del 63,0% (IC 95% 111,8% - 215,5%) a favor del primer grupo. Se encontraron valores extremos de la 17-OHP en todos los grupos de neonatos. En los pretérminos, la 17-OHP muestra niveles concentrados entre el primer y segundo cuartil; también se observa un mayor grado de dispersión de las medidas. Esta situación se muestra en las figuras siguientes.

*Figura 8. Gráfico de dispersión de los niveles de 17-OHP (ng/mL) en los neonatos pretérmino a la edad posconcepcional de término Vs. los niveles en los neonatos a término entre 3 – 5º día de vida.*

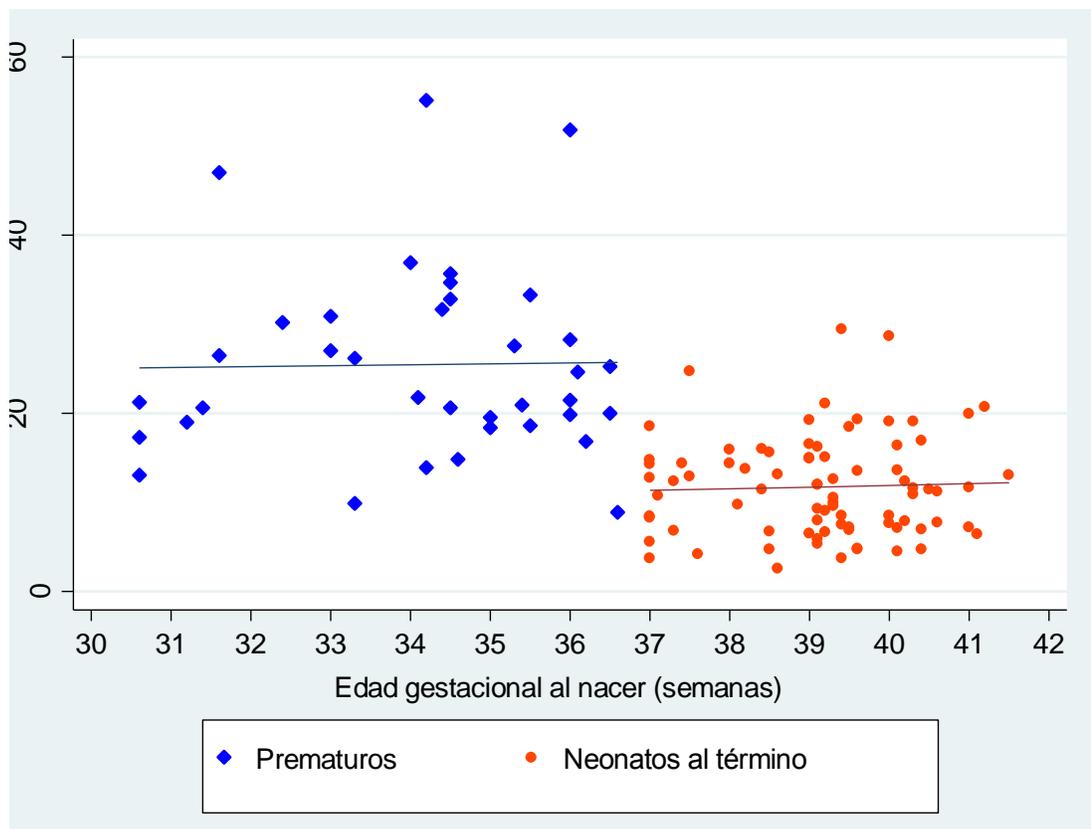
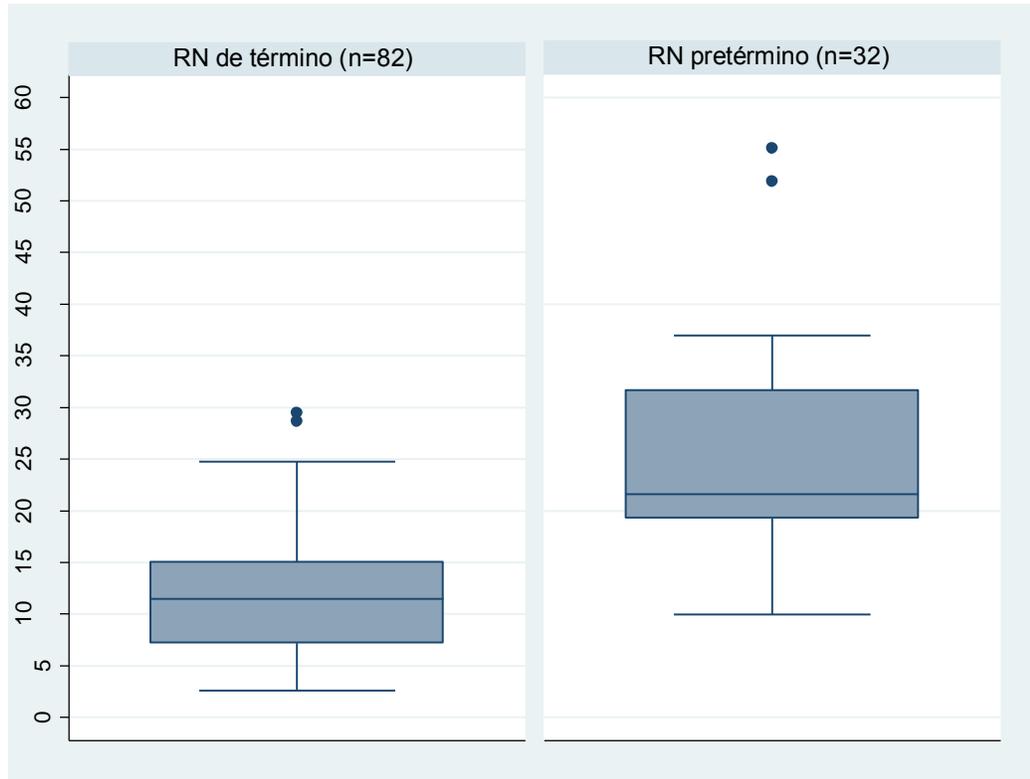


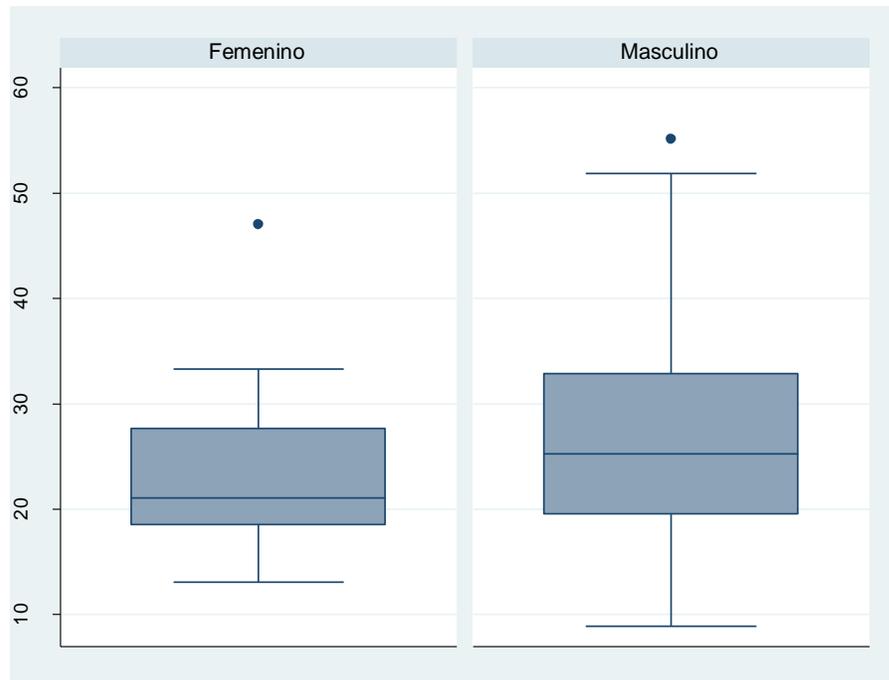
Figura 9. Gráfico de caja y bigotes de los niveles de 17-OHP (ng/mL) en los neonatos pretérmino a la edad posconcepcional de término Vs. los niveles en los neonatos a término entre 3 – 5º día de vida.



#### 6.4 17-OHP EN NEONATOS PRETÉRMINO SEGÚN SEXO

Al evaluar los valores de 17OHP en los neonatos pretérmino con edad posconcepcional de 37 semanas o más, no se encontraron diferencias por sexos ( $p = 0,358$ ). Las distribuciones de datos no fueron gaussianas. A pesar de la similitud de las variables, se hace visible una mayor dispersión de los niveles de 17-OHP en el sexo masculino; en el sexo femenino los valores se concentran entre el primer y segundo cuartil. Se presenta la información en la figura siguiente (mediana en niñas 21,09 ng/mL con RIQ 18,50 – 27,68; niños 25,25 ng/mL con RIQ 19,54 – 32,87).

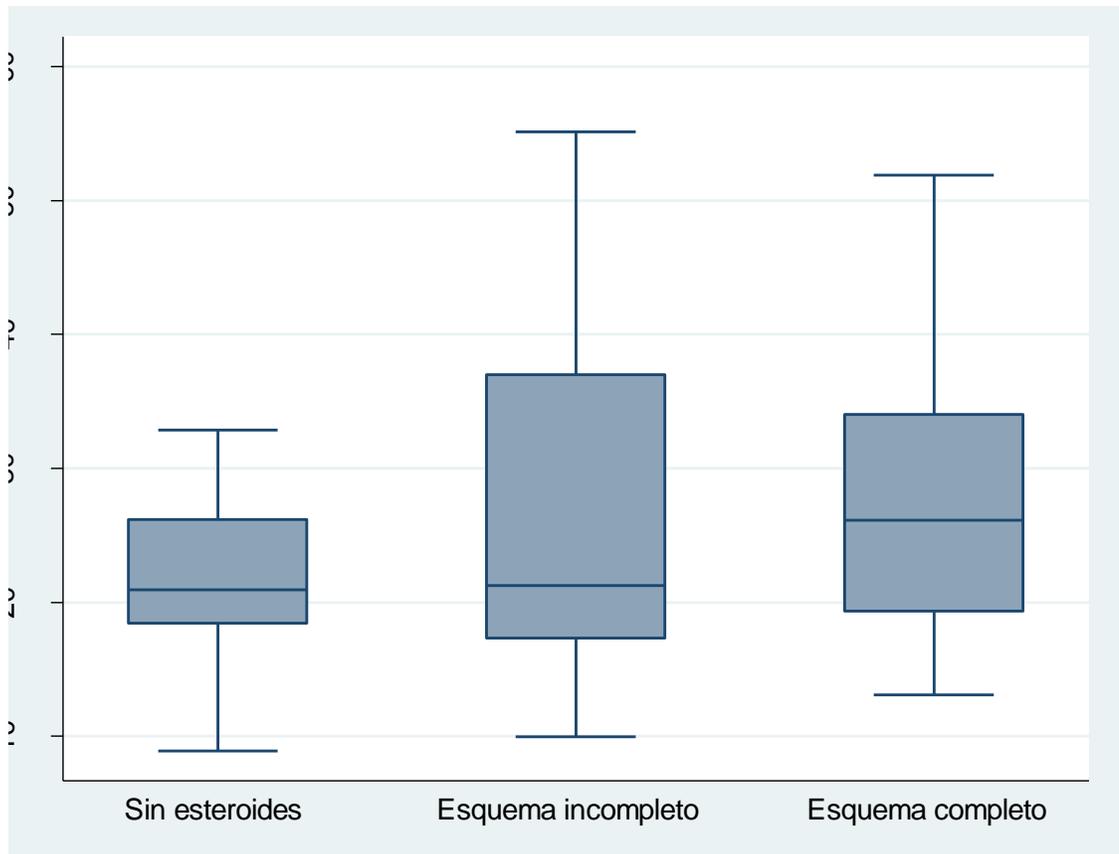
Figura 10. Gráfico de caja y bigotes de los niveles de 17-OHP en ng/mL (mediana y RIQ) en los neonatos pretérmino a la edad posconcepcional de término según sexos



## 6.5 17-OHP EN NEONATOS PRETÉRMINO SEGÚN USO CORTICOIDES ANTENATALES

Al analizar si el uso de corticoides antenatales podría influir a largo plazo en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, no se observaron diferencias a las 37 semanas de edad posconcepcional entre los neonatos prematuros que recibieron esquema completo de corticoides (mediana 26.1 ng/mL, RIQ 19.3-34.0), esquema incompleto (mediana 21.2 ng/mL, RIQ 19.3-37.0) o no recibieron (mediana 20.9, RIQ 18.4-26.1;  $p = 0.412$ ), situación que se ilustra en la figura a continuación.

Figura 11. Valores de 17-OHP (en ng/mL) en prematuros a las 37 semanas de edad posconcepcional según uso de corticoides antenatales



No hubo diferencias significativas al comparar por síntomas referidos en la historia clínica de ingreso, ictericia neonatal, hipotermia, emesis, hospitalizaciones, infecciones, medida del pene, enfermedades posnatales, detección de malformaciones anteriores o tratamientos médicos.

No se reportaron datos sobre sospecha de crisis adrenales (al nacer), sospecha de crisis adrenales (en el seguimiento), diagnóstico presuntivo de HSC, ambigüedad genital, presencia de micro o macropene, alteraciones vulvares, presencia de fusión de labios menores, clítoromegalia, necesidad de evaluación de órganos genitales internos, presencia de hiperpigmentación de la piel, hiperglucemia, alteraciones prenatales o familiares con el diagnóstico o sospecha de HSC. Tampoco fueron

requeridos la medición de 11-desoxicortisol, DHEA y/o DHEA-S, testosterona libre, cariotipo o tratamientos quirúrgicos, o el uso de corticoides posnatales.

## 6.6 17-OHP A LAS 37 SEMANAS POSCONCEPCIONALES SEGÚN EL PESO AL NACER

No se encontraron diferencias por peso al nacer en los valores medidos de 17-OHP. Se presentan los valores agrupados por los rangos de peso de interés clínico.

*Tabla 11.* Valores de 17-OHP (en ng/mL) a las 37 semanas de edad posconcepcional según peso al nacer

<b>Peso al nacer</b>	<b>n</b>	<b>Mediana</b>	<b>p25</b>	<b>p75</b>
< 1500 g	17	26,7	25,9	35,8
1500 – 1999 g	31	25,3	19,7	39,3
2000 – 2499 g	54	27,2	19,0	32,7
2500 – 2999 g	16	22,2	19,3	30,9
3000 g o más	4	18,8	16,8	20,7

## 6.7 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Dado que los niveles de la 17-OHP no siguen una distribución normal, para el análisis multivariado se transformó mediante el cálculo del logaritmo en base 10 de los valores. El análisis de regresión lineal del logaritmo del valor de 17-OHP sólo muestra diferencias en relación con el historial de prematuridad ( $\beta = 0,344$ ; IC95% 0,222 a 0,467); no halló diferencias por sexo, peso al nacer, niveles de TSH neonatal o tiempo de estrés postnatal. El coeficiente de correlación señaló que el modelo explica el 36,8% de la variación del logaritmo de los niveles de 17-OHP.

## 6.8 EVALUACIÓN DEL TAMIZAJE

Se hallaron 28 positivos de tamizaje que correspondieron al 23.7% del total de la población matriz (118 neonatos). De esos casos sólo pudieron verificarse 17 casos, de los cuales 14 niños (11.9%) se clasificaron como falsos positivos (descartados por la medición de confirmación). Los tres casos considerados como positivos de tamizaje fueron citados para evaluación por endocrinología pediátrica, uno no asistió a la cita y los otros dos no se han confirmado como enfermos de HSC (Tabla 12).

Tabla 12. Seguimiento de casos falsos positivos de HSC

Código	Sexo	Muestra 28-31 6/7 sem	Muestra 32-33 6/7 sem	Muestra 34-34 6/7 sem	Muestra 35-36 sem	Muestra 37sem o más	Control antes de 3 meses
A01	F	> 180.00	21,19	14,71	28,87	21,23	7,41
A02	F	INGRESÓ A 2DA MUESTRA	37,89	19,45	33,37	17,29	6,38
A06	F	118,29	44	62,66	47,05	26,54	19,34
B01	F	NA	27,29	38,15	42,79	30,25	10,41
B04	M	NA	26,35	20,85	29,06	30,90	31/03/2015
B07	M	NA	INGRESÓ A 2DA MUESTRA	9,09	19,88	26,21	15,27
C06	M	NA	NA	13,71	19,28	14,86	28/03/2015
C09	M	NA	NA	NA	25,83	19,54	5,81
C15	M	NA	NA	51,05	38,57	34,73	28/03/2015
C16	M	NA	NA	25,54	39,4	35,7	28/03/2015
C17	M	NA	NA	18,05	46,76	36,97	6,67
C18	M	NA	NA	NA	INGRESÓ A 2DA MUESTRA	27,59	31/03/2015
C26	M	NA	NA	NA	24,39	31,69	26,2
C29	F	NA	NA	NA	27,1	28,29	17,21
C31	M	NA	NA	NA	12,97	16,82	12,28
C32	F	NA	NA	NA	19,51	21,5	37,49
C34	F	NA	NA	NA	31,64	18,62	16,55
C35	F	NA	NA	NA	46,84	33,3	30,66
D01	M	NA	NA	NA	NA	21,14	25/03/2015
D06	F	NA	NA	NA	NA	19,37	NO CONTESTÓ

Tabla 12. Seguimiento de casos falsos positivos de HSC (Continuación)

Código	Sexo	Muestra 28-31 6/7 sem	Muestra 32-33 6/7 sem	Muestra 34-34 6/7 sem	Muestra 35-36 sem	Muestra 37sem o más	Control antes de 3 meses
D24	M	NA	NA	NA	NA	6,46	<b>NO ACEPTÓ</b>
D27	M	NA	NA	NA	NA	8,34	<b>1,31</b>
D46	M	NA	NA	NA	NA	29,49	<b>25/03/2015</b>
D50	M	NA	NA	NA	NA	6,92	<b>6,9</b>
D52	M	NA	NA	NA	NA	19,12	<b>10,09</b>
D53	M	NA	NA	NA	NA	24,75	<b>27/04/2015</b>
D76	M	NA	NA	NA	NA	20,76	<b>25/04/2015</b>
D78	M	NA	NA	NA	NA	28,68	<b>15,39</b>

\* Celdas en naranja, positivos de tamizaje confirmados por segunda muestra que asistió a consulta de endocrinología. Celda en rojo, positivo de tamizaje confirmado que no asistió a consulta.

Mayoritariamente fueron niños (22 casos), pero ante no poderse reevaluar a todos, no se pudieron abstraer más conclusiones sobre los posibles casos de formas virilizantes simples de HSC.

La dificultad para recontactar a los pacientes, fue una situación que se informó al Comité de Ética de la UIS (CEINCI UIS) y a la Oficina Asesora de Calidad del HUS, en mayo de 2015, con propuesta de hacer anotación en las historias clínicas del HUS sobre los resultados de las pruebas de cada niño.

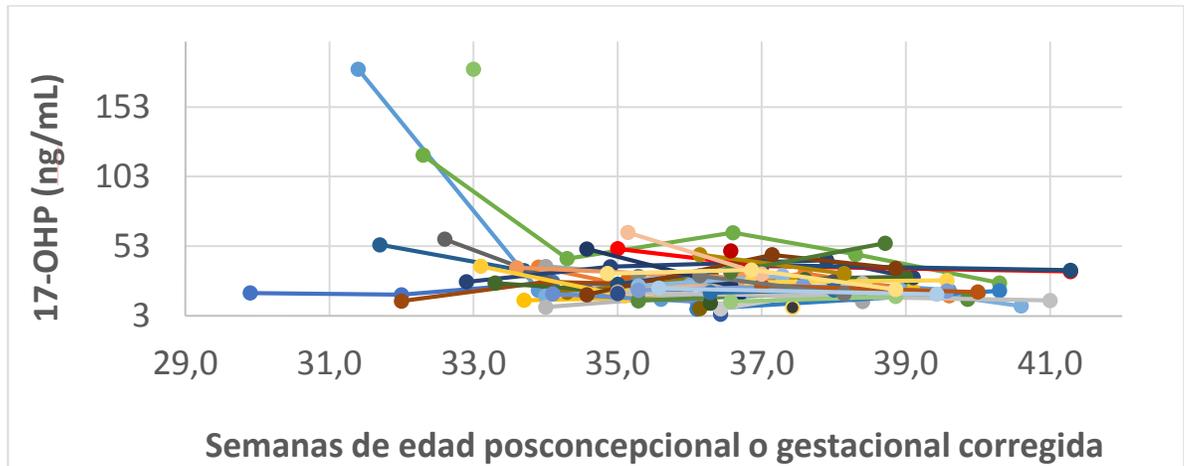
## 7 DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que los valores de la 17-OHP tomada de sangre del talón en los neonatos prematuros son consistentemente mayores que en los neonatos a término, pero no muestra diferencias sustanciales entre dichos neonatos a este momento de evaluación, a pesar de conocerse que tienen diferente edad posnatal, lo que sugiere que es más importante la edad posconcepcional (o edad corregida, cómo también se le conoce).

Se conoce que el peso al nacer y la edad gestacional afectan los valores de la 17-OHP tomada de sangre de talón, pero estos datos se han descrito en su mayoría con base en muestras obtenidas entre tercer y quinto día de vida, sin mediciones posteriores. Sin embargo, la edad gestacional podría ser un mejor discriminador que el peso al nacer (Van der Kamp & cols, 2005) [31]. También se conoce que las diferencias de los niveles de 17-OHP se atenúan marcadamente cuando se sobrepasan los 2000 g; cuando se alcanzan pesos cercanos a los 2500 g y superiores, se ha reportado incluso un solo punto de corte en la literatura [4, 28, 31].

Es llamativo el fenómeno que se observa en la figura 7, dónde casi no hay pendiente en los datos de los neonatos prematuros, lo que indica que esta influencia no se percibe en esta edad posconcepcional y faltaría por determinar en qué momento termina. Con base en el estudio matriz, en forma preliminar se podría sugerir que influyen hasta una edad posconcepcional cercana a las 34 semanas (Figura 12, datos sin publicar). Tampoco hubo efecto perceptible del sexo, los esteroides antenatales o el peso (figura 10 y 11, tabla 11).

Figura 12. Valores de la 17-OHP de tamizaje según la edad posconcepcional



Tampoco se halló diferencia por peso al nacer y edad gestacional en los neonatos de término (figura 7), lo que refuerza este concepto relacionado con la edad posconcepcional, evidenciado en los neonatos pretérmino.

La variabilidad de los niveles de 17-OHP está soportada en la literatura como se expuso en el marco referencial, atribuyendo fundamentalmente la diferencia al grado madurativo corporal, aunque no ha sido expuesta con precisión la fisiopatología subyacente a este fenómeno. Se conoce que el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es uno de los mecanismos de respuesta al estrés metabólico, por lo que se conoce que hay elevación de la producción hormonal como consecuencia [42]. La maduración de este eje en los prematuros aún no está descrita por completo, pero se sabe que persiste la zona fetal de la suprarrenal hasta que se alcanza la edad posconcepcional de término, siendo controlado por un reloj biológico que no se afecta por la edad posnatal en los prematuros [43-46].

Los fenómenos que se acaban de describir, explican que existan niveles más elevados de los esteroides adrenales durante todo este tiempo, pero no condicionan una mayor respuesta hormonal al estrés necesariamente, pues los ejes regulatorios son diferentes en la edad prenatal (los prematuros nacen con un eje relativamente

bloqueado y los neonatos a término nacen con un eje relativamente sobreestimulado), incluso poniéndolos en riesgo de insuficiencia adrenal relativa en su vida posnatal [47-49].

Estos hechos se deben considerar teniendo en cuenta que una menor edad gestacional, ocasiona mayor riesgo de morbilidad durante la estancia intrahospitalaria, siendo pocos los que egresan tempranamente o se encuentran sin estrés metabólico importante al momento de realizar la toma de la muestra recomendada entre 3 – 5 día de vida. De aquí que los valores de referencia de la 17-OHP en estos niños sean más flexibles que en otras edades.

Es posible además que factores asociados a la prematurez como una recuperación inadecuada en la ganancia ponderal influyan en los niveles séricos de 17-OHP en una magnitud no determinada, pues no ha sido descrita en la literatura. Otra variable potencial a contemplar es la anemia posnatal que no siempre es precisable por examen físico en todos los casos y que puede ser también causa de variación, con una influencia desconocida. Estas variables no se analizaron en el presente estudio.

Se conoce que el tamizaje individual de la HSC es útil fundamentalmente en la forma clásica, donde los valores de la 17-OHP se elevan más por una menor actividad residual de la 21-hidroxilasa; por este motivo, siempre han existido dudas sobre el mejor tipo de prueba, los valores de corte y la metodología [3].

Al analizar los resultados de la prueba realizada, se deben tener en cuenta los resultados en sí mismos. En primer lugar, debemos anotar que una prueba de tamizaje negativa no elimina por completo la sospecha clínica.

Analizando primero los datos de los neonatos a término, es conocido que el corte de 30.00 ng/mL (96.77 nmol/L) que proponen algunos autores, puede tener una tasa

de falsos negativos hasta de 30% [34]; en el presente estudio se usó el corte de 20.00 ng/mL (64.52 nmol/L), contemplado por Chennuri & cols. [28], buscando disminuir este porcentaje de falsos negativos. En estos casos no es útil tomar una segunda muestra y se debe usar el criterio clínico [40]. De ahí que se incluyera en todas las evaluaciones un nuevo examen físico, además de tomar la muestra de sangre.

Se sugiere en la literatura, revisar los cambios en el peso, presión arterial, reactividad y si es necesario, realizar exámenes con un endocrinólogo [32]. Se anota como limitante que no se incluyeron datos específicos sobre estas variables en el seguimiento.

Como contraparte, la hiper-17-hidroxiprogesteronemia transitoria puede explicar los falsos positivos [10]. Esto fue algo que se trató de demostrar, aunque no se pudo hacer con todos los casos, por el seguimiento incompleto, donde en varios casos el último valor medido estuvo por encima de los cortes de referencia y no pudo verificarse, siendo más notorio con los prematuros.

Con los prematuros se encontraron algunos fenómenos similares. Luego de los valores de la primera medición de la 17-OHP, los falsos negativos y positivos pudieron originarse por los valores de referencia utilizados, que derivan del estudio de Linder & cols. en 1999, con percentiles estimables sólo hasta p95 a partir de los datos publicados [29]. Además de la antigüedad de los datos, el punto de corte fue otra limitante, dado que se sugiere en la literatura que el corte esté en p99 [4].

Se eligieron los puntos de corte establecidos por Linder & Cols [29], por varias razones: primero, es el único que aporta mediciones longitudinales de la 17-OHP, aunque como se mencionó, sólo fue estimable el p95 para hacer las comparaciones. Segundo, los datos disponibles en las otras referencias disponibles son mediciones transversales que no sabíamos si podían utilizarse en forma indiscriminada según

edad posconcepcional sin contar con la edad posnatal, pues no existía suficiente evidencia para afirmar que no influyera en los valores de 17-OHP en los niños más pequeños, especialmente aquellos menores de 34 semanas posconcepcionales. Dado que se elevaron notoriamente los falsos positivos, se sugiere el uso del corte más alto referido en la literatura (30 ng/mL) para los neonatos a las 37 semanas de edad posconcepcional [26-29, 31, 36]. Queda por resolverse desde que edad posconcepcional puede utilizarse un valor de corte único.

La variabilidad observada por sexos en la figura 10, con datos a favor de valores ligeramente mayores y más dispersos en el sexo masculino, aunque no es significativa, podría ser resultado de hacer mediciones de 17-OHP no extraída, hecho expuesto dentro del marco conceptual [30]. Esta consideración no generó diferencias en los valores, por lo que la prueba utilizada se puede emplear sin problema.

Al analizar la limitación para completar el seguimiento en todos los pacientes, primó la dificultad por el cambio de datos de contacto de los familiares (cambio de números de teléfono, cambio de domicilio y no asistencia a los controles pactados); adicionalmente, presumimos que la percepción de los padres sobre mayor fragilidad de sus hijos prematuros, pudo generar aprehensión no verbalizada a la realización de una nueva punción capilar y ocasionar que no asistiesen al seguimiento.

Aunque se evaluaron clínicamente todos los casos durante los seguimientos, existe una franca limitación clínica para establecer el diagnóstico de HSC, lo cual se expuso en el marco conceptual. Fuera de las formas clásicas, los demás niños pueden tardar mucho tiempo en presentar síntomas. La tasa de falsos negativos del estudio se desconoce por esta misma razón. La baja accesibilidad a las pruebas confirmatorias también es una dificultad para la clasificación final de los casos positivos de tamizaje como falsos positivos o verdaderos enfermos.

## 8 CONCLUSIONES

Los valores de la 17-OHP tomada de sangre del talón en los neonatos prematuros son mayores que en los neonatos a término, a las 37 semanas de edad posconcepcional. La edad posnatal no tiene influencia en este momento de su vida, reflejando la programación biológica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. No hubo diferencias en los niveles de 17-OHP al comparar por peso al nacer, sexo o uso de corticoides antenatales. Los resultados del presente estudio sugieren el uso de único valor de corte para todos los neonatos pretérmino luego de alcanzar las 37 semanas de edad posconcepcional. Se puede asumir el de 30 ng/mL que tiene menos falsos positivos reportados, con la máxima tasa de falsos negativos tolerable.

Se resaltan las siguientes fortalezas: es el primer estudio longitudinal hecho en los últimos cinco años en relación al tema y el primero en los últimos 15 años que repite la metodología de uno de los estudios referentes en las mediciones de 17-OHP, y el primero en realizarse en Colombia. Es un paso inicial para establecer programas de tamizaje metabólico desde la academia y contribuir con la extensión de la UIS hacia su comunidad. Finalmente, representa el esfuerzo dentro de la escuela de medicina de la UIS en integrar mejor las áreas clínicas y básicas.

Se tuvieron las siguientes limitaciones: el tamaño de muestra para mostrar valores por peso al nacer; los puntos de corte referenciados en la literatura y la variabilidad intrínseca de la prueba de laboratorio y la dificultad de seguimiento de los pacientes por problemas socioeconómicos.

La aplicabilidad del estudio recae en que ofrece los primeros referentes locales de valores normales en neonatos a término (el estudio matriz de este proyecto completará la tabla de valores normales); permitiría aplicar el tamizaje de HSC en prematuros a esta edad posconcepcional y reafirma el concepto de la programación biológica de la glándula adrenal.

## 9 DIVULGACIÓN

Se han divulgado los datos de este proyecto de la siguiente manera:

- A. Presentación resultados parciales (valores normales en neonatos a término)  
Congreso de Pediatría SCP en Cartagena de Indias (Requisito de grado N° 1):  
02-04 de julio de 2015 (En modalidad de póster). Disponible en:  
<http://ccp29.aingemed.com/tradet.php?tid=5&bcate=0&btema=0&baut=mora&bexp=>
  
- B. POSTER PRESENTATION at the Annual Meeting of the Latin American  
Pediatric Endocrinology Society (SLEP), November 3-6, 2015 in Puerto Varas,  
Chile. (Valores normales en neonatos a término). Programa disponible en:  
<http://www.karger.com/Article/PDF/439190>
  
- C. Annual Meeting of the Latin American Pediatric Endocrinology Society (SLEP),  
November 3-6, 2015 in Puerto Varas, Chile. (Valores normales en neonatos a  
término). Horm Res Paediatr 2015; 84 (suppl 2): 1–77. Disponible en:  
<https://www.karger.com/Article/Pdf/439192>

## CITAS Y BIBLIOGRAFÍA

### CITAS

1. Pang S, Wallace M, Hofman L, Thuline H, Dorche C, Lyon I, et al. *Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics* 1988; 81: 866-74.
2. Montoya-Tamayo C, Román-González A, Zapata-Garcés J, Manuel J, Velásquez A. *Investigación Caracterización clínica y epidemiológica de una cohorte de pacientes con hiperplasia adrenal. Med. y Lab.* 2007; 19 (3): 451–60.
3. Rey T, García A. *El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita : una revisión sistemática. Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (4): 216–24.
4. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. *Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011; 55 (8): 632-7.
5. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper a. *Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. J. Pediatr.* 1997; 130 (1): 128–33.
6. Cattani A, Loreto-Reyes M, Azócar M. *Medición de 17-OH progesterona sanguínea en recién nacidos chilenos: Antecedentes para implementar un programa*

*de detección neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita. Rev med Chile. 2000; 128 (10): epub.*

7. Coto R, Varona J, Borrego J, Formoso L. Resultados de la pesquisa de hiperplasia adrenal congénita en recién nacidos. *Rev Cub Obs. Ginecol.* 2011; 37 (2): 1–10.

8. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (9): 4133–60.

9. Ryckman KK, Cook DE, Berberich SL, Shchelochkov OA, Berends SK, Busch T, et al. Replication of clinical associations with 17-hydroxyprogesterone in preterm newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25 (3-4): 301-5: s.n.

10. Cavarzere P, Samara-Boustani D, Flechtner I, Dechaux M, Elie C, Tardy V, et al. Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161 (2): 285–92.

11. González N, Misnaza S. *Protocolo de vigilancia en Salud Pública, Grupo de Enfermedades no transmisibles: Defectos Congénitos. Versión 02. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. Marzo 19 de 2015.*

12. *Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica. Guía No. 03: Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Colombia, 2013.*

13. *Kaye C; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane P, Hope N, Sonya P, G Bradley S, Michele A. Newborn screening fact sheets. Pediatrics. 2006; 118 (3): e934-63.*
14. *Therrell B, Padilla C, Loeber J, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo G, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol. 2015; 39 (3): 171-87.*
15. *Rey T, García A. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes; INF2004/03.*
16. *Dempsher D. Adrenal and Pituitary Insufficiency in the Neonate. Neoreviews 2008; 9 (2): e72–e77.*
17. *Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. Pediatr. Rev. 2009; 30 (7): e49–57.*
18. *Guillén L, Paracchi M. Hiperplasia suprarrenal congénita. Pediatr Integr. 2007; XI(7): 601–10.*
19. *Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH, et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2001; 84 (2): F122–4.*
20. *Chi C, Lee HC, Neely EK. Ambiguous Genitalia in the Newborn. Neoreviews 2008; 9 (2): e78–e84.*

21. Gebara E, Fern M, Rojas E, Amin A. Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal en varones durante el período neonatal. ¿ Es posible adelantarse a la emergencia metabólica?. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107 (4): 369–73.
22. Agudelo J, Sanguino L, Alarcón M. Hiperplasia adrenal congénita. *Rev Col Obs. Ginecol.* 2001; 32 (4): epub.
23. Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011; 1: 166–76.
24. Arango-Toro C, Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Med. y Lab.* 2009; 74 (1): 211–32.
25. Mitchell ML, Hermos RJ. Cortisol in dried blood screening specimens from newborns with raised 17-hydroxyprogesterone and congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1998; 48 (6): 757–60.
26. Ballerini M, Chiesa A, Scaglia P, Gruñeiro-Papendieck L, Heinrich J, Ropelato M. 17 Alpha-Hydroxyprogesterone and Cortisol Serum Levels in Neonates and Young Children: Influence of Age, Gestational Age, Gender and Methodological Procedures. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23 (1-2): 121–32.
27. Pang S, Hotchkiss J, Drash A, Levine L, New M. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45 (5):1003-8.
28. Chennuri V, Mithbawkar S, Mokal R, Desai M. Serum 17 alpha hydroxyprogesterone in normal full term and preterm vs sick preterm and full term newborns in a tertiary hospital. *Indian J. Pediatr.* 2013; 80 (1): 21–5.

29. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, et al. Longitudinal measurements of 17alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81 (3): F175–8.
30. Fingerhut R. False positive rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH)-ether extraction reveals two distinct reasons for elevated 17alpha-hydroxyprogesterone (17-OHP) values. *Steroids* 2009; 74 (8): 662–5.
31. Van der Kamp H, Oudshoorn C, Elvers B, van Baarle M, Otten B, Wit J, et al. Cutoff levels of 17-alfa hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (7): 3904–7.
32. White P. Optimizing Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Pediatr.* 2013; 163 (1): 10–2.
33. Lee J, Moon Y, Lee M, Jun Y, Oh K II, Choi J. Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone values adjusted by a scoring system for screening congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2008; 38 (3): 235–40.
34. Votava F, Török D, Kovács J, Möslinger D, Baumgartner-Parzer SM, Sólyom J, et al. Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Endocrinol.* 2005;152 (6): 869–74.
35. Varness T, Allen D, Gary H. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J. Pediatr.* 2005; 147: 493–8.

36. Nordenstrom A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: 17-Hydroxyprogesterone Levels and CYP21 Genotypes in Preterm Infants. *Pediatrics* 2001; 108 (4): e68–e68.
37. Marsden D, Larson C. Emerging role for tandem mass spectrometry in detecting congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Chem.* 2004; 50 (3): 467–8.
38. Enns G. Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry. *Neoreviews* 2001; 2 (8): 201e–207.
39. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal J-M, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Res.* 2004; 56 (5): 701–5.
40. Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, Hietala A, McCann M, Thomas W. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2012;130 (5): e1261–8.
41. Fenton T, Kim J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 13 (59): 1-13.
42. Huysman M, Hokken-Koelega A, De Ridder M, Sauer P. Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res.* 2000; 48 (5): 629-33.
43. Heckmann M, Hartmann M, Kampschulte B, Gack H, Bödeker R, Gortner L, et al. Persistent high activity of the fetal adrenal cortex in preterm infants: is there a clinical significance?. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19 (11): 1303-12.

44. *Ishimoto H, Jaffe R. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. Endocr Rev. 2011; 32 (3): 317-55.*
45. *Kaludjerovic J, Ward W. The Interplay between Estrogen and Fetal Adrenal Cortex. J Nutr Metab. 2012; 2012: 837901.*
46. *Chung H. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. Korean J Pediatr. 2014; 57 (10): 425–433.*
47. *Fernandez E, Watterberg K. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. J Perinatol. 2009; Suppl 2: S44-9.*
48. *Quintos J, Boney C. Transient adrenal insufficiency in the premature newborn. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010; 17 (1): 8-12.*
49. *Weiss M, Caldarelli L, Hageman J, Littlejohn E. Relative Adrenal Insufficiency in Premature Infants: State of the Art. Neoreviews 2015; 16 (8): e474-480.*

## BIBLIOGRAFÍA

ALLEN, David B. *et al.* Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *The Journal of Pediatrics* [Online] 1997, Vol. 130, N° 1 [cited: march 28 2013]. pp. 128–33.

ANTAL, Zoltan. ZHOU, Ping. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatrics in Review* [Online] 2009, Vol. 30, N° 7 [cited: July 28 2013]. pp: e49–57.

BALLERINI, María Gabriela. *et al.* 17 Alpha-Hydroxyprogesterone and Cortisol Serum Levels in Neonates and Young Children: Influence of Age, Gestational Age, Gender and Methodological Procedures. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* [Online] 2010, Vol. 23, N° 1-2 [cited: November 16 2013]. pp. 121–32.

CAVARZERE, Paolo. *et al.* Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* [Online] 2009, Vol. 161, N° 2 [cited: April 05 2013]. pp. 285–92.

CHENNURI, Vasundhara. *et al.* Serum 17 alpha hydroxyprogesterone in normal full term and preterm vs sick preterm and full term newborns in a tertiary hospital. *Indian Journal of Pediatrics* [Online] 2013, Vol. 80, N° 1 [Citado: 19 marzo 2013]. pp. 21–5.

FERNANDEZ, EF. WATTERBERG, KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *Journal of Perinatology* [Online] 2009, Suppl 2 [cited: May 04 2015]. pp. S44-9.

FINGERHUT, Ralph. False positive rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH)-ether extraction reveals two distinct reasons for elevated 17alpha-hydroxyprogesterone (17-OHP) values. *Steroids* [Online] 2009, Vol. 74, N° 8 [cited: April 05 2013]. pp. 662–5.

GATELAIS, Frédérique. *et al.* Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatric Research* [Online] 2004, Vol. 56, N° 5 [cited: April 05 2013]. pp. 701–5.

GEBARA, Enrique. *et al.* Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal en varones durante el período neonatal. ¿Es posible adelantarse a la emergencia metabólica?. *Archivos Argentinos de Pediatría* [En línea] 2009, Vol. 107, N° 4 [citado 19 marzo 2013]. pp. 369–73.

HAYASHI, Giselle. *et al.* Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. [Online] 2011, Vol. 55, N° 8 [cited: March 28 2013]. pp. 632-7.

LEE, Ji Eun. *et al.* Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone values adjusted by a scoring system for screening congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *Annal of Clinical & Laboratory Science* [Online] 2008, Vol. 38, N° 3 [cited: April 05 2013]. pp. 235–40.

LINDER, N. *et al.* Longitudinal measurements of 17alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* [Online] 1999, Vol. 81, N° 3 [cited: November 16 2013]. pp. F175–8.

MARSDEN, Deborah. LARSON, Cecilia A. Emerging role for tandem mass spectrometry in detecting congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Chemistry* [Online] 2004, Vol. 50, N° 3 [cited: 28 marzo 2013]. pp. 467–8.

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL - COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica. Guía No. 03: Detección de anomalías congénitas en el recién nacido [Online]. Colombia, 2013 [Citado: 20 septiembre 2014].

MITCHELL, Marvin L. HERMOS, Rosalie J. Cortisol in dried blood screening specimens from newborns with raised 17-hydroxyprogesterone and congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology* [Online] 1998, Vol. 48, N° 6 [cited: November 16 2013]. pp. 757–60.

MONTOYA TAMAYO, Catalina. *et al.* Investigación Caracterización clínica y epidemiológica de una cohorte de pacientes con hiperplasia adrenal. *Medicina y Laboratorio* [En línea] 2007, Vol. 13, N° 9-10 [citado: 28 marzo 2013]. pp. 451-460

NORDENSTRÖM, Anna. *et al.* Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: 17-Hydroxyprogesterone Levels and CYP21 Genotypes in Preterm Infants. *Pediatrics* [Online] 2001, Vol. 108, N° 4 [cited: April 05 2013]. pp. e68–e68.

PANG, Songja. *et al.* Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Online] 1977, Vol. 45, N° 5 [cited: September 09 2015]. pp. 1003-8.

REY LISTÉ, Teresa. GARCÍA CAEIRO, Ángela. El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita: una revisión sistemática. *Endocrinología y Nutrición* [En línea] 2007, Vol. 54, N° 4 [citado: 28 marzo 2013]. pp. 216–24.

RYCKMAN, Kelli K. *et al.* Replication of clinical associations with 17-hydroxyprogesterone in preterm newborns. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Online] 2012, Vol. 25, N° 3-4 [cited: September 21 2013]. pp 301-5.

SARAFOGLOU, Kyriakie. *et al.* Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* [Online] 2012, Vol. 130, N° 5 [cited: July 28 2013]. pp. e1261–8.

SPEISER, Phyllis W. *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Online] 2010, Vol. 95, N° 9 [cited: September 21 2013]. pp 4133–60.

THERRELL, Bradford. *et al.* Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Seminars in Perinatology* [Online] 2015, Vol. 39, N° 3 [cited: September 09 2015]. pp. 171-87.

VAN DER KAMP, Hetty J. *et al.* Cutoff levels of 17-alfa hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Online] 2005, Vol. 90, N° 7 [cited: November 16 2013]. pp. 3904–7.

VARNESS, Todd. ALLEN, David. HOFFMAN, Gary. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *The Journal of Pediatrics* [Online] 2005, Vol. 147 [cited April 05 2013]. pp. 493–8.

VOTAVA, Felix. *et al.* Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* [Online] 2005, Vol. 152, N° 6 [cited: April 05 2013]. pp. 869–74.

WEISS, Mara Emily. *et al.* Relative Adrenal Insufficiency in Premature Infants: State of the Art. *Neoreviews* [Online] 2015, Vol. 16, N° 8 [Cited: June 05 2015]. pp. e474-480.

# ANEXOS

Anexo A. Aprobación comité de ética

  
7083 *P11.02*  
Bucaramanga, *13 AGO 2014*

*D14-* 10735

Estudiante  
VÍCTOR MANUEL MORA BAUTISTA  
Especialidad en Pediatría  
Departamento de Pediatría  
Escuela de Medicina  
Facultad de Salud  
UIS Presente

Asunto: Aval Comité de Ética proyecto, "Variación según la edad postnatal de los valores de 17- hidroxiprogesterona en recién nacidos sanos a las 37 semanas de edad postconcepcional, en el Hospital Universitario de Santander".

Cordial Saludo. El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) en reunión realizada de 8 de agosto de 2014, según consta en el acta No. 20, evaluó los ajustes realizados al proyecto del asunto y al respecto conceptúa:

En consideración a que el proyecto cumple con todos los requerimientos del CEINCI-UIS, el Comité acuerda por consenso AVALAR el documento en versión digital.

Se recomienda aplicar según corresponda a la investigación, la normatividad del Sistema de Gestión Integral de la Universidad, que está disponible en el enlace: <https://www.uis.edu.co/intranet/calidad/calidad.html>, especialmente lo relacionado con el Manual de Gestión Integrado.

Se solicita que se remita al correo del Comité, información de las siguientes circunstancias, cuando lleguen a ocurrir:  
Reporte de mala práctica científica por parte de cualquier miembro del equipo investigador.

7083

- Notificación previa de las modificaciones realizadas al protocolo.
- Reporte de cualquier eventualidad que usted considera deba conocer el CEINCI-UIS.
- Informe de avance, haciendo énfasis en los aspectos éticos y en los científico-técnicos que puedan afectar la debida ejecución de la investigación. Este informe debe enviarse a la mitad del desarrollo de la investigación según el cronograma de trabajo.
- Informe final.

Le informamos que el Comité programará acciones de seguimiento, las cuales le serán comunicadas en su debido momento.

Le agradecemos dar respuesta a esta comunicación antes de 15 días calendario del recibo de la misma, mediante una carta en la que manifieste la aceptación a lo aquí enunciado.

En nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los asuntos éticos durante la investigación.

Atentamente,



FRANCISCO ESPINEL CORREAL  
Presidente (e)  
CEINCI-UIS



DORA INÉS PARRA  
Secretaria Técnica Científica  
CEINCI-UIS

Copia: profesor Víctor Mendoza Rojas, director del trabajo de investigación, Dpto. de Pediatría.

Dr. Luis Miguel Sosa Ávila, coordinador de posgrados de Pediatría; Dpto. de Pediatría

Archivo Comité de Ética - CEINCI-UIS

Omaira M.

**ANEXO 1:**

**DATOS CONTENIDOS EN LA TARJETA DE RECOLECCIÓN DE LAS  
MUESTRAS DE SANGRE SECA SOBRE PAPEL DE FILTRO A PARTIR DEL  
TALÓN**

**Código del paciente** \_\_\_\_\_ **Historia clínica**  
**N°** \_\_\_\_\_

**NOMBRE** \_\_\_\_\_ **O** \_\_\_\_\_ **RN** \_\_\_\_\_ **HIJO** \_\_\_\_\_ **DE** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **Persona** \_\_\_\_\_ **responsable:** \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **Teléfono** \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ **Edad Gestacional** \_\_\_\_\_ **semanas.**

**PRETÉRMINO:** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ **Cesárea:** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**Sexo:** F \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ **No asignado** \_\_\_\_\_ **Transfusiones:** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**Peso al nacer:** \_\_\_\_\_ **Talla:** \_\_\_\_\_

**Uso de Glucocorticoides:**

**PRENATALES:** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ **Nombre/dosis**

\_\_\_\_\_ **POSTNATALES:** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**Nombre/dosis** \_\_\_\_\_

PRIMERA MUESTRA (3 al 5 día de vida)	SEGUNDA MUESTRA	TERCERA MUESTRA	CUARTA MUESTRA
D/M/A	D/M/A	D/M/A	D/M/A
<b>VALOR 17-OHP</b>			
<b>CONDICIÓN DE ESTRÉS (¿Cuál? /Fecha)</b>			

<b>Datos complementarios</b>		
Código (no variable)	Numeración continua 001 en adelante	
Nombre	Para los registros, no se transfiere a la base de datos	
Documento de identificación	Número de registro civil o NUJIP	
Edad	Al momento del diagnóstico de la HSC	
Procedencia y zona	Donde vive con el cuidador, clasificar si es zona urbana o rural	
Fecha de captación	Fecha de ingreso al estudio	
Estrato socioeconómico	Según procedencia	
Edad gestacional y postnatal	Edad gestacional al nacer, postnatal al momento de la captación	
Si tiene diagnóstico genético, ¿cuál?	Cualquiera, incluir si es presuntivo o confirmado	
Nombre del padre	Completo	
Edad	Años cumplidos	
Natural	Lugar de nacimiento	
Nombre de la madre	Completo	
Edad	Años cumplidos	
Natural	Lugar de nacimiento	
Parentesco entre los padres	Si existe, mencionarlo	

Síntomas referidos en la historia clínica de ingreso	Inicialmente colocarlos sin clasificarlos	
Ictericia neonatal	Sí o No, edad	
Hipotermia	Sí o No, edad	
Emesis	Sí o No, edad, hospitalización por este motivo	
Datos antropométricos del nacimiento	Talla, peso, perímetro cefálico	
Infecciones	Sí o No, ¿cuál sistema? ¿Severidad?	
Sospecha de crisis adrenales (al nacer)	Sí o No	
Sospecha de crisis adrenales Para RNPT (en el seguimiento)	Preguntar al momento de tomar las muestras de control (Incluye referir los síntomas que sugieran el diagnóstico por entrevista o revisión de historia clínica)	
Diagnóstico presuntivo de HSC	Sí o No	
Ambigüedad genital	Sí o No	
Medida del pene	En cm, no aplica	
Micro o macropene	Especificar, no aplica	
Gónadas presentes	Sí o No, presuntamente masculinas o femeninas	
Tubérculo genital	Sí o No	
Vagina o vulva	Presente o ausente	
Clítoromegalia	Sí o No, no aplica	
Órganos genitales internos	Masculinos, femeninos, indeterminados o ausentes	
Hiperpigmentación de la piel	Sí o No	
Hipoglucemia o hiperglucemia	Sí o No, cuánto? Hospitalización?	
Cualquier otra alteración al examen físico de nacimiento	Describir	

Fusión de labios menores	Edad de identificación	
Cualquier otra alteración al examen físico del nacimiento	No clasificarla, transcribir la descripción	
Cualquier malformación detectada por exámenes tomados postnatalmente para el momento del ingreso	Mencionar la alteración y el examen por el cual se identificó	
Enfermedades postnatales al momento de inclusión	Incluir momento de diagnóstico, resolución y tratamiento	
TSH neonatal	Si está disponible al momento de incluir al niño (en caso contrario deberá hacerse seguimiento del reporte)	
TSH ultrasensible y T4 libre	Si se tomaron, incluir el motivo	
17-OHP	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida	
11-desoxicortisol	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida	
DHEA y/o DHEA-S	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida; si se tienen los dos datos, se consignarán los dos	
Testosterona libre	Valor al momento del diagnóstico o el primer valor registrado; se deben consignar las unidades de medida	
Cariotipo	Consignar técnica utilizada y resultado	
Tratamiento médico	Cualquiera recibido o recibiendo	
Tratamiento quirúrgico	Cualquiera realizado o por hacerse	

Familiares con el diagnóstico o sospecha de HSC (incluir parentesco, edad, síntomas de inicio y a qué edad, exámenes y tratamiento)	Cuántos, cuándo, por qué motivo, qué tratamiento?	
Uso de corticoides prenatales	Sí o No, cuáles? Dosis y tiempo	
Uso de corticoides postnatales	Sí o No	
Alteraciones prenatales	Tipo, edad gestacional al diagnóstico, exámenes y tratamiento instaurado	
Seguimiento médico	Datos en tomas de seguimiento para RNPT (nuevos síntomas y signos, nuevos diagnósticos, nuevos tratamientos, nuevos exámenes)	

**ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO INDIVIDUAL PREMATUROS**

Código del paciente \_\_\_\_\_

**COMPORTAMIENTO DE LOS VALORES DE 17-HIDROXIPROGESTERONA EN  
LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO SANOS DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

**1. ¿Qué busca esta investigación?**

La Universidad Industrial de Santander y el Hospital Universitario de Santander, están haciendo un estudio para diagnosticar tempranamente a los recién nacidos prematuros, midiendo prontamente una hormona llamada 17 hidroxiprogesterona, que en caso de estar aumentada puede decir que el niño tenga una enfermedad bastante seria llamada Hiperplasia Suprarrenal Congénita, a pesar de poder verse aparentemente sano.

Esta enfermedad les causa muchos problemas porque no se producen hormonas necesarias para el cuerpo; en algunos casos los niños pueden llegar a morir. Si es diagnosticada a tiempo puede tratarse eficazmente. Actualmente no se hace el examen a todos los niños en el país porque requiere bastante dinero; en otros países ya se hace desde hace varios años. Se busca que investigaciones como ésta, abran el camino para que se haga a todos.

Ya hay una recomendación nacional del Ministerio de Salud para empezar a hacerla, pero se necesitan estudios como este para que se aplique esa orden del ministerio.

Es importante que usted lea y entienda ciertos puntos en la realización de este estudio. Es posible que existan palabras que usted no comprenda durante la lectura de este documento, por favor háganos saber y con mucho gusto nos tomaremos el tiempo para ayudarle a entender.

**2. ¿Por qué escogimos a su bebé?**

En este momento en todo el mundo hay problemas para saber si los recién nacidos tienen la enfermedad, más que todo para saberlo a tiempo. Esta duda va en que los niños prematuros tienen más de esta hormona y los valores del examen salen más altos; a medida que son menos prematuros los valores son más pequeños, pero no se sabe exactamente cuánto bajan; tampoco si llegan a los mismos valores de los recién nacidos que nacen al final de un embarazo normal. Esto ha hecho que sea muy difícil detectar esta enfermedad en los prematuros.

Como su bebé es un recién nacido prematuro que por lo demás es sano, es exactamente el tipo de persona que está teniendo cambios en los niveles de esta hormona, a quien es muy valioso estudiar para saber más sobre dicho cambio. Esta información será de mucho provecho para identificar niños que puedan estar enfermos, antes que tengan síntomas o estén en riesgo de morir; así se posibilita salvar sus vidas o evitar que tengan que hospitalizarse. Por ello es que le invitamos a participar voluntariamente de este estudio.

Se pretende estudiar 90 prematuros como su hijo, así como a 30 recién nacidos que no fueron prematuros, que servirán como comparación, como un referente.

### **3. Procedimientos del estudio**

Si decide participar en el estudio, le haremos las siguientes pruebas a su bebé:

- Tomaremos una gota de sangre obtenida del talón, al cual se colocará sobre un papel de filtro; esto debe hacerse entre el tercero al quinto día de nacido.
- Tomaremos otra muestra de iguales características cada 2 semanas hasta que su bebé llegue a la edad en la que se esperaba que hubiese nacido (9 meses de embarazo). Deberá desplazarse hasta el laboratorio de bioquímica de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.
- Analizaremos las muestras de sangre en el laboratorio de bioquímica de la Universidad Industrial de Santander, en la sede que está al lado del Hospital Universitario de Santander, para evaluar el valor de la hormona llamada 17-hidroxiprogesterona.
- No se harán pruebas genéticas con estas muestras; luego de procesadas se podrán conservar, en caso de necesitarse verificar los resultados

### **4. Confidencialidad**

Nosotros haremos todos los esfuerzos razonables para proteger su privacidad. A su bebé se le asignará un número de código y su nombre no aparecerá en los formatos utilizados para la recolección de datos. Sólo los investigadores tendrán acceso al archivo en el cual se vincula su nombre con su número de código. Tanto los datos obtenidos como la muestra de sangre serán usados sólo para los fines del estudio. Los resultados del estudio se presentarán en forma general, se publicarán, pero ni datos del niño ni los suyos serán identificados de forma individual; tampoco se revelarán sus nombres en ningún caso. En todo momento se mantendrá el secreto profesional.

## **5. Riesgos**

Los riesgos derivados de su participación en este estudio son mínimos para su bebé. Tomar una muestra de sangre del talón puede producir un pequeño hematoma o morado (producido por sangre debajo de la piel) que desaparece en una semana aproximadamente. Igualmente hay una muy pequeña probabilidad de infección que desaparecerá con las indicaciones del médico y/o las enfermeras en una o dos semanas.

## **6. Beneficios**

Los resultados de este estudio nos ayudarán en el futuro a mejorar el proceso para saber tempranamente si un bebé tiene hiperplasia suprarrenal congénita. Además, si la prueba de su bebé es anormal, usted recibirá inmediatamente la información para que se confirme el diagnóstico y se le dé el tratamiento que corresponda a través de su EPS.

Se puede dar el caso en el que usted y su familia no se beneficien directamente de los resultados definitivos del estudio, pero los resultados del estudio podrán servir para desarrollar programas de prevención de enfermedades hormonales o de nacimiento, que se estudian igual que la hiperplasia suprarrenal congénita; los cuales serán de beneficio para toda la comunidad si llegasen a desarrollarse.

## **7. Costos y compensación**

Usted no recibirá pago alguno por su participación en este estudio; la toma de la muestra del talón y el análisis de la sangre se le harán de forma gratuita. La asesoría en caso de necesitarse, tampoco tendrá costo. En caso de ser necesario, se le apoyará para los gastos de desplazamiento para la toma de los exámenes de control.

## **8. Derecho a rehusar o a abandonar el estudio**

Usted debe estar consciente de que su participación en este estudio es completamente voluntaria. Aún después de dar su aceptación para participar, usted tendrá derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Se le preguntará si desea que toda la información sea retirada o si solamente desea que no se le tomen más muestras al niño.

Si usted decide no participar en el estudio o si usted se niega a seguir participando, recibirá la misma atención de parte del médico y del hospital.

### 9. Garantía de respuestas

Usted puede preguntarnos en cualquier momento todo lo relacionado con el estudio y su participación en él. Por favor, siéntase en la libertad de hacernos cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Para ello puede contactarse con los Doctores Víctor Mendoza Rojas y Gustavo Contreras al teléfono **6344000 ext. 3102**. Dirección: Carrera 33 No. 28 – 126 Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander. Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3208, o enviar correo electrónico a: [comitedetica@uis.edu.co](mailto:comitedetica@uis.edu.co)

### 10. Declaración de consentimiento informado

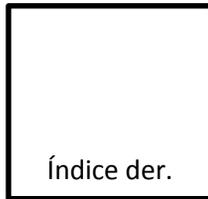
Al firmar esta forma, usted está aceptando que entiende la información que se le ha dado con respecto a beneficios, riesgos y el manejo que se le dará al material de muestra y que está de acuerdo en autorizar la participación de su hijo/hija para ingresar en este estudio. Nosotros le entregaremos una copia de este formato. Usted estará de acuerdo en:

- Dejar que le tomen las muestras de sangre del talón a su bebé.  
\_Si \_No
- Permitir que su muestra de sangre sea analizada para determinar niveles de 17 hidroxiprogesterona en el laboratorio de Genética-Bioquímica de la Universidad Industrial de Santander:  
\_Si \_No
- Permitir ser contactado para estudios de confirmación posteriores  
\_Si \_No
  
- ¿Acepta usted participar en este estudio voluntariamente?  
\_Si \_No

Si usted ha aceptado participar, por favor complete la siguiente información.

Yo, \_\_\_\_\_, identificado con documento de identificación número: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, acepto voluntariamente que se le tome la muestra de sangre \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ mi hijo/hija \_\_\_\_\_, del que soy el representante legal, con los fines de realizar las evaluaciones descritas en este documento.

Nombre del Representante Legal: \_\_\_\_\_  
Cédula \_\_\_\_\_



Firma del Representante legal:

Fecha: Día \_\_\_ Mes \_\_\_ Año \_\_\_

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_  
Cédula \_\_\_\_\_



Firma del testigo:

Fecha: Día \_\_\_ Mes \_\_\_ Año \_\_\_

### 11. Declaración del investigador

Certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado sobre esta investigación a la persona que ha sido invitada a participar y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del Investigador / Encuestador: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador / Encuestador: \_\_\_\_\_

Fecha: Día \_\_\_ Mes \_\_\_ Año \_\_\_

**ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO INDIVIDUAL RECIÉN NACIDO DE  
TÉRMINO**

Código del paciente \_\_\_\_\_

**COMPORTAMIENTO DE LOS VALORES DE 17-HIDROXIPROGESTERONA EN  
LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO SANOS DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

**4. ¿Qué busca esta investigación?**

La Universidad Industrial de Santander y el Hospital Universitario de Santander, están haciendo un estudio para diagnosticar tempranamente a los recién nacidos prematuros, midiendo prontamente una hormona llamada 17 hidroxiprogesterona, que en caso de estar aumentada puede decir que el niño tenga una enfermedad bastante seria llamada Hiperplasia Suprarrenal Congénita, a pesar de poder verse aparentemente sano.

Esta enfermedad les causa muchos problemas porque no se producen hormonas necesarias para el cuerpo; en algunos casos los niños pueden llegar a morir. Si es diagnosticada a tiempo puede tratarse eficazmente. Actualmente no se hace el examen a todos los niños en el país porque requiere bastante dinero; en otros países ya se hace desde hace varios años. Se busca que investigaciones como ésta, abran el camino para que se haga a todos.

Ya hay una recomendación nacional del Ministerio de Salud para empezar a hacerla, pero se necesitan estudios como este para que se aplique esa orden del ministerio.

Es importante que usted lea y entienda ciertos puntos en la realización de este estudio. Es posible que existan palabras que usted no comprenda durante la lectura de este documento, por favor háganos saber y con mucho gusto nos tomaremos el tiempo para ayudarle a entender.

**5. ¿Por qué escogimos a su bebé?**

En este momento en todo el mundo hay problemas para saber si los recién nacidos tienen la enfermedad, más que todo para saberlo a tiempo. Esta duda va en que los niños prematuros tienen más de esta hormona y los valores del examen salen más altos; a medida que son menos prematuros los valores son más pequeños, pero no se sabe exactamente cuánto bajan; tampoco si llegan a los mismos valores de los

recién nacidos que nacen al final de un embarazo normal. Esto ha hecho que sea muy difícil detectar esta enfermedad en los prematuros.

Como su bebé es un recién nacido de término por lo demás es sano, es exactamente el tipo de persona que puede ser el punto de referencia para este estudio. Es una persona muy valiosa para evaluar el cambio que se da en esa hormona entre los prematuros. Esta información será de mucha utilidad para identificar nuevos casos de enfermedad, antes de que ésta dé síntomas; así se posibilita el diagnóstico temprano.

## **6. Procedimientos del estudio**

Si decide participar en el estudio, le haremos las siguientes pruebas a su bebé:

- Tomaremos una gota de sangre obtenida del talón, al cual se colocará sobre un papel de filtro; esto debe hacerse entre el tercero al quinto día de nacido
- Analizaremos las muestras de sangre en el laboratorio de bioquímica de la Universidad Industrial de Santander, en la sede que está al lado del Hospital Universitario de Santander, para evaluar el valor de la hormona llamada 17-hidroxiprogesterona
- No se harán pruebas genéticas con estas muestras; luego de procesadas se podrán conservar, en caso de necesitarse verificar los resultados

## **4. Confidencialidad**

Nosotros haremos todos los esfuerzos razonables para proteger su privacidad. A su bebé se le asignará un número de código y su nombre no aparecerá en los formatos utilizados para la recolección de datos. Sólo los investigadores tendrán acceso al archivo en el cual se vincula su nombre con su número de código. Tanto los datos obtenidos como la muestra de sangre serán usados sólo para los fines del estudio. Los resultados del estudio se presentarán en forma general, se publicarán, pero ni datos del niño ni los suyos serán identificados de forma individual; tampoco se revelarán sus nombres en ningún caso. En todo momento se mantendrá el secreto profesional.

## **5. Riesgos.**

Los riesgos derivados de su participación en este estudio son mínimos para su bebé. Tomar una muestra de sangre del talón puede producir un pequeño hematoma o morado (producido por sangre debajo de la piel) que desaparece en una semana aproximadamente. Igualmente hay una muy pequeña probabilidad de

infección que desaparecerá con las indicaciones del médico y/o las enfermeras en una o dos semanas.

## **6. Beneficios**

Los resultados de este estudio nos ayudarán en el futuro a mejorar el proceso para saber tempranamente si un bebé tiene hiperplasia suprarrenal congénita. Además, si la prueba de su bebé es anormal, usted recibirá inmediatamente la información para que se confirme el diagnóstico y se le dé el tratamiento que corresponda a través de su EPS.

Se puede dar el caso en el que usted y su familia no se beneficien directamente de los resultados definitivos del estudio, pero los resultados del estudio podrán servir para desarrollar programas de prevención de enfermedades hormonales o de nacimiento, que se estudian igual que la hiperplasia suprarrenal congénita; los cuales serán de beneficio para toda la comunidad si llegasen a desarrollarse.

## **7. Costos y compensación**

Usted no recibirá pago alguno por su participación en este estudio; la toma de la muestra del talón y el análisis de la sangre se le harán de forma gratuita. La asesoría en caso de necesitarse, tampoco tendrá costo.

## **8. Derecho a rehusar o a abandonar el estudio**

Usted debe estar consciente de que su participación en este estudio es completamente voluntaria. Aún después de dar su aceptación para participar, usted tendrá derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Se le preguntará si desea que toda la información sea retirada o si solamente desea que no se le tomen más muestras al niño.

Si usted decide no participar en el estudio o si usted se niega a seguir participando, recibirá la misma atención de parte del médico y del hospital.

## **9. Garantía de respuestas**

Usted puede preguntarnos en cualquier momento todo lo relacionado con el estudio y su participación en él. Por favor, siéntase en la libertad de hacernos cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Para ello puede contactarse con los Doctores Víctor Mendoza Rojas y Gustavo Contreras al teléfono **6344000 ext. 3102**. Dirección: Carrera 33 No. 28 – 126 Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander. Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3208, o enviar correo electrónico a: [comitedetica@uis.edu.co](mailto:comitedetica@uis.edu.co)

#### 10. Declaración de consentimiento informado

Al firmar esta forma, usted está aceptando que entiende la información que se le ha dado con respecto a beneficios, riesgos y el manejo que se le dará al material de muestra y que está de acuerdo en autorizar la participación de su hijo/hija para ingresar en este estudio. Nosotros le entregaremos una copia de este formato. Usted estará de acuerdo en:

- Dejar que le tomen las muestras de sangre del talón a su bebé.  
\_Si \_No
- Permitir que su muestra de sangre sea analizada para determinar niveles de 17 hidroxiprogesterona en el laboratorio de Genética-Bioquímica de la Universidad Industrial de Santander:  
\_Si \_No
- Permitir ser contactado para estudios de confirmación posteriores.  
\_Si \_No
- ¿Acepta usted participar en este estudio voluntariamente?  
\_Si \_No

Si usted ha aceptado participar, por favor complete la siguiente información.

Yo, \_\_\_\_\_, identificado con documento de identificación número: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, acepto voluntariamente que se le tome la muestra de sangre a mi hijo/hija \_\_\_\_\_, del que soy el representante legal, con los fines de realizar las evaluaciones descritas en este documento.

Nombre del Representante Legal: \_\_\_\_\_

Cédula \_\_\_\_\_



Firma del Representante legal:

Fecha: Día\_\_ \_\_ Mes\_\_ \_\_ Año\_\_ \_\_ \_\_ \_\_

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_

Cédula \_\_\_\_\_



Firma del testigo:

Fecha: Día\_\_ \_\_ Mes\_\_ \_\_ Año\_\_ \_\_ \_\_ \_\_

### 11. Declaración del investigador

Certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado sobre esta investigación a la persona que ha sido invitada a participar y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del Investigador / Encuestador: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador / Encuestador: \_\_\_\_\_

Fecha: Día\_\_ \_\_ Mes\_\_ \_\_ Año\_\_ \_\_ \_\_ \_\_

Anexo E. Soportes de divulgación



Bogotá, 7 de Octubre de 2015

Doctor  
Jurg Niederbacher  
Bucaramanga

Apreciado Doctor Niederbacher:

La Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP), hace constar que el trabajo titulado " NIVELES DE 17-HIDROXIPROGESTERONA EN SANGRE DE TALÓN DE NEONATOS SANOS A TÉRMINO SEGÚN EDAD Y PESO AL NACER." cuyos autores son " Mora-Bautista V, Martínez-Paredes JF, Calderón-Rojas AL, Gómez-Tarazona CA, Pinzón-Mantilla K, Mantilla-Mora G, Díaz-Martínez LA, Contreras-García GA, Mendoza-Rojas VC. " fue aceptado como e-poster en el 29 Congreso Colombiano de Pediatría celebrado en la ciudad de Cartagena del 2 al 4 de Julio de 2015.

Cordial saludo,

**Dr. Nicolás Ramos**  
Presidente

**José Fernando Gómez**  
Director Trabajos de Investigación

## CERTIFICATE

The Latin American Society of Pediatric Endocrinology hereby certifies that:

***Dr. Victor M. MORA-BAUTISTA ; Sr. Jhon F. MARTINEZ-PAREDES ; Srta. Alba L. CALDERON-ROJAS ; Sr. Carlos A. GOMEZ-TARAZONA ; Srta. Katherine PINZON-MANTILLA ; Prof. Gerardo MANTILLA-MORA ; Prof. Luis A. DIAZ-MARTINEZ ; Prof. Gustavo A. CONTRERAS-GARCIA ; Pr***

Has (Have) participated as author(s) of the scientific work:

***17-HYDROXYPROGESTERON LEVELS IN BLOOD SPOT ACCORDING TO AGE AND BIRTH WEIGHT IN NEONATES BORN HEALTHILY AT TERM***

Presented as Póster

XXV Congress of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology

The meeting was held between 3 - 6 November 2015, Puerto Varas, Chile.



**Dr. Carlos Longui**  
Secretary General SLEP 2015



**Dr. Ethel Codner**  
President of SLEP Congress 2015

P17

Growth and Final Height in Congenital Adrenal Hyperplasia

Pasquini, T.; Troiano, M.; Kaspel, M.; Alonso, G.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Bs As, Argentina

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency in its classical (C) and nonclassical (NC) forms as well as its treatment, can compromise growth and determine lower final height than target height (TH).

Material and Methods: We describe and analyze longitudinal growth and final height in a group of patients with CAH followed at a University Hospital. Retrospective anthropometric data of 13 patients (5 males) with C-CAH were analyzed from birth and 9 patients (5 males) NC-CAH since puberty to final height. The median age (range) at diagnosis was 25 days (7-61) and 9.4 (7-14.6) years, respectively.

Results: C-CAH: At diagnosis, first, third, sixth year and at onset of puberty they presented the following DS height data (mean ± SE): -0.76 ± 0.36, -1.84 ± 0.28, -1.34 ± 0.25, -0.68 ± 0.22 and 0.01 ± 0.28 respectively, reaching a final height of -0.77 ± 0.12 DS, not different from TH (p = 0.068, n = 6, paired t test). Growth impairment was significant between the baseline and the 1st year (-1.11 ± 0.43 DS, p = 0.026, paired t test). On the other hand the height gain between 1st year to puberty was 2.05 ± 0.27 DS, p = 0.0003, coinciding with decreasing doses of hydrocortisone (33.93 ± 1.82 at diagnosis, 17.21 ± 0.91 at 1st year, 11.79 ± 1.05 at sixth years of age and 11.25 ± 1.2 mg/m² at the onset of puberty).

NC-CAH: 8 patients started puberty at 10.36 years (8.5-12.8), with an average height of 1.28 ± 0.26 DS reaching a final height of -0.45 ± 0.24 DS, significantly below TH, p = 0.017, paired t test.

Conclusions: C-CAH impairment of height during the first year is followed by a significant recovery until pubertal onset. The decreasing doses of steroids may play a role. While patients with NC-CAH did not reach the target genetic height, patients with C-CAH reached it. However, more patients should be studied to corroborate our findings.

P18

Van Wyk - Grumbach Syndrome: Report of a Case

Caslet, A.; Arancibia, M.; Lacout, P.; Godoy, C.; Garcia, A.; Rumié, K.; Diaz, C.; Basadre, J.

1Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; 2Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río, Santiago, Chile

Introduction: Van Wyk Syndrome - Grumbach was first described in 1960. It consists of a precocious puberty with delayed bone age caused by severe hypothyroidism. Cases described in the literature are usually girls between 7-10 years, but there are also reports in males. It is important to suspect this syndrome because initiating thyroid hormone replacement completely resolves symptoms and hormone abnormalities, avoiding unnecessary investigations for malignancies or surgical intervention.

Case Report: A 6 years 10 months old girl was brought to Endocrinology Unit of Sotero del Río Hospital with history of two months of breast tenderness, whitish discharge per vagina and 6 days of vaginal bleeding. The child also had emotional lability and progressive loss of initiative and interest. Examination revealed a height of 120 cm (p50), weight 25.4 kg with BWI 17.4 (p88). Skin and thyroid was normal, breast was Tanner 3 with areolar pigmentation, pubic and axillary hair was absent. External genitalia were strogenized and vaginal bleeding was present. No virilization features were noted. Abdominal examination did not reveal any mass. X-ray assessment showed bone age of 5 years 9 months. Laboratory exam showed serum free T4 <0.4 ng/dl, TSH >100 uIU/ml, LH <0.007 uIU/ml, FSH 3.92 uIU/ml, estradiol 107 pg/ml. A pelvic ultrasound scan found a pubertal uterus in size and appearance, and large, cystic ovaries with one big dominant cyst. Patient was diagnosed to have primary hypothyroidism and precocious puberty. Treatment with thyroid hormone replacement was started, initially with 50 ug/day, then 100 ug/day, with normalization of hypothyroidism. During follow up, thyroglobulin antibodies and peroxidase antibodies levels were 49.8 U/ml (<4.11) and 76.4 U/ml (<5.6), respectively. After three months a new pelvic ultrasound was done showing uterus and ovaries still pubertal but smaller. Examination revealed breast Tanner 1 with non strogenized genitalia. Vaginal bleeding has not recurred.

Conclusion: The association of primary hypothyroidism with cystic ovarian enlargement and precocious puberty is important to recognize. Gonadal or central nervous system tumors are the main differential diagnosis. Treatment with thyroid hormone generates regression of precocious puberty.

P19

17-Hydroxyprogesteron Levels in Blood Spot According to Age and Birth Weight in Neonates Born Healthily at Term

Mora-Bautista, V.; Martínez-Paredes, L.; Calderón-Rojas, A.; Gómez-Jaramila, C.; Pinzon-Mantilla, K.; Mantilla-Mora, G.; Díaz-Martínez, L.; Contreras-García, G.; Mendez-Rojas, V.

1Departamento de Pediatría - Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; 2Escuela de Medicina - Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a recessive autosomal condition caused by 21-hydroxylase deficiency in 90-95% of cases. OMIM: #201910. Newborn screening for CAH is performed by quantifying 17-OH-progesterone in heel dry spot blood. The cut-off point is 99 percentile from values by Radio-Immunoassay RIA or enzyme immunoassay (ELISA). Values may vary according to weight, gestational age, sex and stress.

Material and Methods: In order to analyze variations related to weight, gestational age, sex and natural birth, we include only healthy neonates born at term at Universitario de Santander Hospital between July 2014 and March 2015 divided in six groups by sex and weight (2500-2999 g, 3000-3499 g, and 3500-3999 g). Samples for screening were obtained between 3 and 5 days; pre-lective transversal descriptive study with repeated 17OHP if upper

cutoff 20 ng/ml. Hormone quantification was performed using heel dry spot blood in FT-2-460 filter paper.

**Results and Conclusions:** From 72 neonates, (55.6%) were male. Birth weight 3.275 gr (CI95% 3.179–3.370); 17-OHP levels were between 2.6–29.5 ng/ml (median 10.3, RIQ 7.0–14.9). There are no changes in 17-OHP values according to sex, weight, age and birth weight. There is no variation in 17-OHP levels taken from heel dry spot blood related to weight, gestational age and sex in neonates born at term.

## P20

### Bone Status Assessment in Healthy Children and Adolescents

Leite Pezzuti, L.; Bragança Oliveira, A.; Gabrielle Sousa Nunes, A.; Alves Campos de Lacerda, L.; Albano de Guimarães, J.; Valladares Guerra Reisende, P.; Teresa Freire Filgueiras, M.; Novato Silva, L.  
Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

**Introduction:** Much of a subject's bone mass is acquired during childhood and adolescence until reaching peak bone mass, the major determinant of the risk of osteoporosis. Quantitative Bone Ultrasound (QUS) is a non-invasive technique, which could be used for child's bone evaluation, providing information relative not only to bone quantity, but also to bone quality.

**Objective:** To assess bone status of children and adolescents using QUS measurements.

**Materials and Methods:** Cross-sectional study of healthy children and adolescents who were randomly recruited at a public school. Participants didn't use any medication and signed an informed consent form to be included. The study was approved by the Research Ethics Committee of UFMG. Daily intake of calcium (requirement estimated by Institute of Medicine), sun exposure and physical activity habits were evaluated by specific questionnaires. Serum levels of 25-OH vitamin D (ICMA: deficiency <20 ng/ml; insufficiency between 20–29 ng/ml and sufficiency ≥30 ng/ml), and PTH (ICMA; RV: 15–68 pg/ml) were assessed. AD-SoS (amplitude-dependent speed of sound) and BTT (bone transmission time), parameters of phalangeal QUS (DRM Sonic, IGEA), were measured in all participants. A SD score <-2 for age indicated low bone mineral status. Variables were expressed as mean ± SD or median (minimum-maximum), as appropriate. Diet-pro and SPSS softwares were used for data analysis.

**Results:** Among the 45 participants (12.2 ± 4.1 years old), only 42% had adequate calcium intake [median = 885 (223–2452) mg/day]. Most of the group (86.7%) had sufficient sun exposure [median = 13 (1–42) hours/week] and 83.3% were sedentary, with an average time of 3.5 ± 2 hours/day spent in indoor activities. Out of the participants, 17.8% were deficient, 46.7% insufficient and only 35.6% were vitamin D sufficient [median = 26 (11–38) ng/ml]. PTH concentrations [43 (22–61) pg/ml] were within reference values. All participants showed adequate sonographic parameters for age: AD-SoS Z-score = 0.88 ± 1.23 and BTT = 0.40 ± 0.96.

**Conclusions:** The participants showed no evidence of bone mass disease at QUS assessment but demonstrated high-risk behaviors for bone health that, if maintained, may adversely affect bone growth and peak bone mass acquisition.

## P21

### Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets with Heterozygous Mutation in VDR Gene

Gil-Ferre, L.; Contreras-García, G.; Franco-Ospina, L.; Mendoza-Rojas, V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Materno Infantil San Luis, Bucaramanga, Colombia; <sup>2</sup>Escuela de Medicina – Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; <sup>3</sup>Departamento de Pediatría – Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

**Introduction:** Vitamin D resistance is a rare autosomal recessive disease caused by vitamin D receptor mutations, where the mutant VDR gene leads to decreased intestinal absorption of calcium and phosphate, and decreased bone mineralization and rickets; some patients are associated with alopecia universalis.

**Material and Methods:** A 6.5-year-old female patient with knee deformity, alopecia universalis, loss of eyelashes and eyebrows since age 3, no pathological background or consanguineous parents; with normal psychomotor development.

Examination showed: weight: 20.5 kg (25–50), height 101 cm (-3.5 SDS) imperfect dentinogenesis, alopecia universalis, metaphyseal widening of her wrist and ankles, bowing of her lower extremities, waddling gait. Initial biochemistry revealed hypocalcaemia (7 mg/dl) elevated alkaline phosphatase (693 U/L) and PTHs 274.8 pg/ml, normal phosphorus, 25(OH) D: 15 ng/ml (15–65), 1.25 (OH)D 409 ng/ml. X-ray: cupping and frayed of metaphysis, and widening of the epiphysis, with genu valgus.

The patient was initially treated with calcitriol 25 ng/kg/day), with dose increasing to 66 ng/kg/day, and calcium adding to 50 mg/kg/day. Clinical, laboratory and radiological findings showed patient's improvement; currently without drug side effects. Whereas orthopaedic management corrected genu valgus with improved gait, alopecia universalis persists; she is undergoing medical management with paediatric endocrinology, orthopaedic, dermatological and genetic counselling.

Sequencing analysis of VDR gene exhibits a nucleotide change 239 G>A (p.R80Q); in another allele shown c. 909 C>T (A303A). The bioinformatic analysis with PolyPhen2 and SIFT showed the mutations are predicted to be probably damaging. Clinical, biochemical and VDR gene analyses in her parents and siblings were normal.

**Conclusion:** Vitamin D resistance is an autosomal recessive disease of which many mutations have been described. We present a girl with compound heterozygosity exhibited by the classical clinical pattern; diagnosis was made, albeit late. Universal alopecia has been associated with increased severity of rickets. Our girl presents favourable evolution upon calcium replenishing and high doses of calcitriol. Optimal treatment will call for permanent existence of multidisciplinary group.