

**CARACTERIZACIÓN CLINICO EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES  
CON HIPERPLASIA SUPRARENAL CONGÉNITA DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, 2006**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
DRA. ESTEFANIA PINZON SERRANO

TUTORES DE TESIS:

DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO \_\_\_\_\_

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ \_\_\_\_\_

ASESOR DE TESIS:

SANDRA PATRICIA ORTÍZ RODRÍGUEZ \_\_\_\_\_  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA.

MEXICO, D.F. AGOSTO DE 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## DEDICATORIA

A Dios, quien siempre me fortalece, por haberme traído a México a realizar otro sueño.

A mis padres Graciela y Oswaldo, los dos ángeles que El ha enviado para apoyarme y acompañarme en el proceso.

A mis mejores amigos Angélica y David, mis hermanos.

A Samuelito por enseñarme la mejor forma de aprender: a través de los ojos maravillados y alegres de un niño.

## AGRADECIMIENTOS

A los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A Sandra Patricia Ortiz por su invaluable disposición, y conocimiento para el análisis de los datos.

A mis compañeros: Daniella, Sandra, Cristina, Mireya, Constanza, Carlos y Karina, por su colaboración en la captura de los pacientes.

A Adán, Blanca y Adancito, mi familia en México, por su comprensión y compañía a lo largo de estos dos años.

## INDICE

	Página No.
1. Introducción .....	6
2. Justificación .....	8
3. Pregunta de investigación .....	8
4. Objetivos .....	8
5. Marco Teórico .....	10
6. Materiales y Métodos .....	22
7. Definición de variables .....	25
8. Operacionalización de las variables.....	26
9. Plan de análisis .....	32
10. Resultados .....	33
11. Discusión .....	42
12. Conclusiones .....	47
13. Recomendaciones .....	49
14. Anexos .....	50
15. Referencias Bibliográficas .....	61

## INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita es un trastorno de origen autosómico recesivo en el cual se encuentra comprometida la síntesis final de Cortisol y Aldosterona, por falta de 21 – Hidroxilasa, fundamental para la conversión de 17 OH progesterona y 17 OH pregnelona en metabolitos que finalmente generen dichas moléculas.<sup>1,2,3</sup>

Existen dos mecanismos fisiopatológicos primordiales: La no producción de Cortisol condiciona acumulación de sus precursores, los cuales se desviarán a la síntesis de andrógenos suprarrenales, que no tienen comprometida su cadena enzimática, generando entonces hiperandrogenismo de origen suprarrenal, el cual condicionará virilización , dramática en niñas, y pubertades tempranas en varones<sup>4,5</sup>. En segundo lugar, la no producción de Aldosterona, generará un desequilibrio mineralocorticoide expresado por hiponatremia e hiperkalemia las cuales afectarán el estado general del paciente según la edad en la que se encuentre.<sup>1,2,3</sup> Por otra parte, la falta de producción del cortisol endógeno generará alteraciones en el metabolismo en diferentes puntos: deficiencia del mantenimiento de las concentraciones de glucosa en el ayuno, por no activarse la gluconeogénesis, ni la síntesis hepática de glucosa, RNA y proteínas hepáticas, efecto lipolítico, osteopenia por no ser ellos quienes potencian el efecto de la paratohormona y vitamina D, así como su importante papel en la homeostasis mineral. Por último, los glucocorticoides, aceleran el desarrollo de varios órganos y su diferenciación, probablemente por su interacción con otros factores<sup>6,10</sup>. A nivel de inmunidad facilitan la migración de leucocitos especialmente lo relacionado con polimorfonucleares, por lo cual su papel como coadyuvante en el sistema de defensa es clave, con lo anterior se deduce la importancia de suplementarlos en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita.<sup>10</sup>

Hasta la fecha, la determinación de 17-OH Progesterona en suero, ha sido el parámetro utilizado para monitorizar la dosificación de corticoides exógenos, pues el encontrar su valor en rango de normalidad se ha tomado como indicativo de freno central en la producción de ACTH por considerar que se

logra inducir mediante el tratamiento farmacológico el establecimiento de la retroalimentación negativa que culminará con la disminución en la producción de ACTH y su acción sobre la corteza adrenal que genera la hiperplasia e hiperproducción de andrógenos, por ser la única vía enzimáticamente conservada.<sup>1,2,3,18,25,28,29,30,31</sup>

La literatura actual y la observación clínica de las pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita tratadas con glucocorticoides y mineralocorticoides exógenos, muestra que ha aumentado la prevalencia de síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la Insulina y Síndrome de Cushing, relacionados con el hipercortisolismo; así como presentación clínica de datos de hiperandrogenismo lo cual sugiere mal control de la enfermedad.<sup>22,23,24</sup>

Por tanto el tratamiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita se basa en la utilización de glucocorticoides para suplir la no producción de cortisol; mineralocorticoides en reemplazo de la aldosterona y en algunos pacientes antiandrógenos para contrarrestar los efectos adversos generados por la hiperproducción de los mismos<sup>10,11,12</sup>. Si bien, los estudios relacionados con Hiperplasia Suprarrenal Congénita muestran lo observado en efectos secundarios del uso de corticosteroides en lo referente a talla, necesidad de uso de hormona de crecimiento, fertilidad a largo plazo etc<sup>15,16,17,19,20,21,24,25</sup>, no es frecuente encontrar datos que describan la experiencia institucional o protocolos de manejo para la misma<sup>22</sup>. Es por ello que se considera valioso en el ámbito científico, describir la caracterización epidemiológica y la forma como han sido tratadas los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con éste Diagnóstico, lo que a su vez retroalimenta al grupo médico a cargo de dichos pacientes en cuanto al resultado del tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de III nivel de atención para la población mexicana y por ende, centro de referencia nacional en patologías de baja prevalencia como es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Es por ello que tiene la capacidad de concentración de un número importante de pacientes con dicho diagnóstico, lo cual hace valiosa la descripción epidemiológica así como el manejo que vienen recibiendo estos pacientes y su curso clínico.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita del Hospital Infantil de México Federico Gómez?



## **OBJETIVOS**

### *General:*

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en seguimiento continuo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### *Específicos:*

1. Evaluar el grado de virilización a través del examen físico y su correlación con determinaciones hormonales de Andrógenos.
2. Evaluar la presencia de Componentes del Síndrome metabólico en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con esteroides exógenos.
3. Determinar la frecuencia de Síndrome de Cushing mediante la evaluación clínica con parámetros antropométricos: Índice de Masa Corporal (IMC), Tensión Arterial, Fascies, presencia de estrías Relación cintura-cadera, acné, hirsutismo).
4. Determinar el tipo de tratamiento y dosis con los que han sido manejados los niños con hiperplasia suprarrenal congénita.
5. Explorar asociación entre dosis de corticoide y criterios de control de la enfermedad de acuerdo a criterios clínicos y de laboratorio.



La mayoría de los pacientes tiene componente heterocigoto y el fenotipo generalmente se correlaciona con el grado de afectación del alelo, permitiendo así que exista déficit exclusivo de cortisol o de cortisol y aldosterona en las formas clásicas.<sup>1,2,3,7,</sup>

El defecto en la producción suprarrenal de cortisol, genera incremento en la producción hipofisiaria de Corticotropina (ACTH) y en la producción hipotalámica de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH); se ha demostrado además pérdida en la pulsatilidad del cortisol y alteración en sus ritmos circadianos; recientes estudios, como los publicados por Fowden y Giusanni en 2005<sup>32,</sup> sugieren que esto sea debido a que el patrón con el cual se “programa” a nivel intrauterino la retroalimentación hipofisiaria, se encuentre alterado por baja formación de receptores para glucocorticoides (GR) y 11-β Hidroxiesteroide-deshidrogenasa (11-β- HSD), fundamental para la conversión de cortisol en cortisona en los tejidos; hecho que explicaría además por qué los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita habitualmente requieren dosis suprafisiológicas de Glucocorticoides exógenos en la terapia sustitutiva. Fig. 2

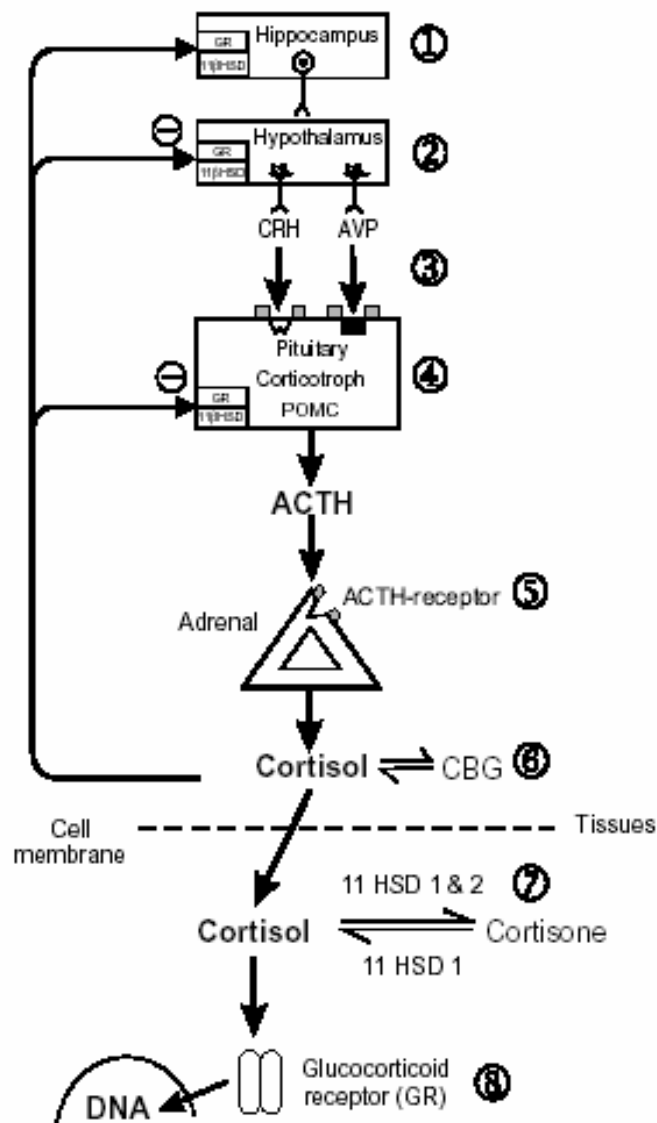


Figura 2. Diagrama esquemático del eje Hipocampo-Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal y los factores que intervienen en la disponibilidad del cortisol, mostrando el proceso por el cual son programados in útero por condiciones intrauterinas sub-óptimas. (1) Abundancia hipocámpal de GR y 11β HSD. (2) Abundancia hipotalámica de GR y 11β HSD, (3) Liberación hipotalámica de CRH y AVP y sus receptores pituitarios. (4) Abundancia de POMC pituitaria y conversión a ACTH. (5) Receptores adrenales para ACTH u Actividad de las enzimas esteroidogénicas adrenales. (6) Producción y concentración de CBG. (7) Abundancia absoluta y relativa de isoformas 11β HSD en tejidos periféricos. (8) Abundancia de GR en tejidos periféricos. CRH=corticotropina releasing hormone. AVP=arginina vasopresina. POMC=pro-opiomelanocortina. CBG=corticosteroid binding globulin. 11β HSD = 11 Beta hidroxiesteroide deshidrogenasa. Tomado de: Fowden A, Giussani D, Forhead A. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development *Early Development* 2006 In Press<sup>32</sup>

El cuadro clínico de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita es muy variable y se correlaciona con el genotipo, pues las formas clásicas presentan su sintomatología desde la etapa neonatal, acompañándose de pérdida hidrosalina que puede conllevar a la muerte; y virilización pura en el caso de las niñas, por lo cual la

determinación bioquímica y cariotipo confirmarán el diagnóstico; mientras que las formas no clásicas pueden manifestarse hasta la pubertad con signos como acné, hirsutismo o pubarca temprana <sup>4,12,13,14,26,27</sup>. Fig 3.

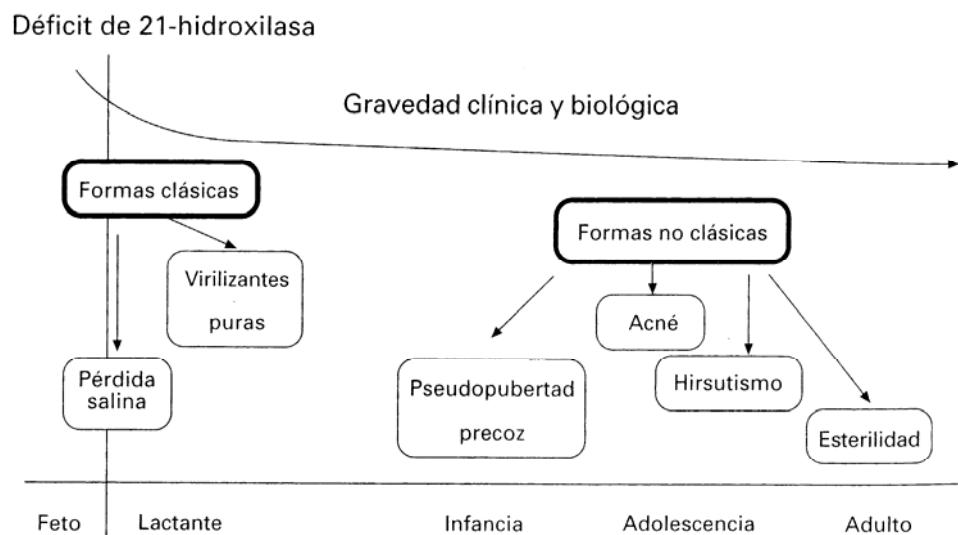


Fig. 3. Formas de Presentación clínica de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Tomado de Forest M.G, Castro-Feijóo L. Hiperplasia Suprarrenal Congénita en Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2004. Cap 56: 970-1003.<sup>4</sup>

## DIAGNOSTICO

Según lo publicado por Speiser y White en Lancet 2005 <sup>1</sup>, se considera que una concentración de 17- hidroxiprogesterona al tercer día de vida extrauterina mayor a 242 nmol/l (VN <3) es diagnóstica de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Falsos positivos son frecuentes en Recién nacidos pretérmino en quienes los valores no se han estandarizado<sup>8,33</sup>.

Cifras plasmáticas basales de 17-Hidroxiprogesterona >150-1500 nmol ó 5000-50 000 ng/dL son diagnósticas, el diagnóstico no debe hacerse en sangre de cordón, pues tiene más del 80% de sangre venosa placentaria. Si la cifra está comprendida entre 10-30 nmol/L (o 330 y 1000 ng/dL) se aconseja nuevo control o prueba de corticotropina.

Se puede realizar test de estímulo con corticotropina en los casos borderline pero no existe disponibilidad en México de dicho medicamento. En todo caso, la confirmación con cariotipo y biología molecular son conclusivas. Se debe recordar que mediciones aleatorias de 17 Hidroxiprogesterona pueden encontrarse dentro de rangos de normalidad, caso en el cual, ante la sospecha clínica, la realización del test con corticotropina también es diagnóstica.<sup>1,2,3,18.</sup>

Se considera en actualidad que la realización del test de corticotropina es el estándar de oro para el diagnóstico de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita y presenta como ventaja que se puede realizar a cualquier hora del día, independientemente de la fase del ciclo menstrual.

Se realiza con la aplicación endovenosa en forma rápida de 0,25 mg de corticotropina, con medición basal y a los 60 minutos del valor de 17-Hidroxiprogesterona, considerándose positiva si existe un pico de respuesta superior a 30-60 nmol/L (ò 1000 a 2000 ng/dL). Es importante anotar que la administración dexametasona antes de la prueba corta con ACTH, disminuye las cifras basales, por eliminar el estrés, pero no afecta el gradiente de respuesta a la estimulación, por lo cual se interpreta el pico de elevación y no las cifras basales<sup>4.</sup>

Según Forest y Castro-Feijóo<sup>4</sup>, la determinación de otras hormonas como aldosterona y DHEA-S no son confiables para el diagnóstico de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita por su gran variabilidad, al existir formas no clásicas que por sí solas podrían simular sólo una pubarca temprana, así como por la gran variabilidad que dichas presentan sólo relacionadas con la edad. Fenómeno similar ocurre con la Actividad de Renina Plasmática (ARP) que sí se encuentra muy alterada en las formas clásicas pero en las formas no clásicas incluso ante condiciones de estrés pueden resultar normales.<sup>8,9,18,25</sup>

## FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA CON ESTEROIDES

El tratamiento sustitutivo, consiste en reponer las hormonas deficitarias lo cual, en las formas severas, condiciona la sobrevida del paciente. Los objetivos del tratamiento son: frenar el hiperandrogenismo, corregir el déficit mineralocorticoide y evitar una depleción sódica asegurando así un crecimiento adecuado con el fin de preservar el desarrollo puberal y más adelante la fertilidad.<sup>15,19,24,25,26,27</sup>

La suplencia con esteroides exógenos, cambió radicalmente el pronóstico de sobrevida de los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita desde su introducción en los 50`s<sup>1,17</sup> pero se presenta ahora el interrogante sobre si la forma como se han venido administrando es la más adecuada, porque con el paso del tiempo, el seguimiento de los pacientes en suplencia de Glucocorticoides y Mineralocorticoides ha mostrado que presentan mayor prevalencia de trastornos metabólicos relacionados con el uso de dichos medicamentos, siendo importante mencionar el Síndrome de Cushing, Síndrome de Resistencia a la Insulina y persistencia de la virilización como causa de un hiperandrogenismo mal controlado<sup>19,21,24,25,26</sup>

Según lo manifestado por varios autores, la normalización de la 17 OHP puede ser negativo para el crecimiento, por lo cual consideran que la meta Ideal sería obtener valores de 17 Hidroxiprogesterona entre 500-1000 ng/dl con Androstenediona < 50 ng/dl, con lo que además se aseguraría además mantener controlados los efectos del hiperandrogenismo.<sup>19</sup>

Los conceptos planteados en la actualidad, replantean el manejo convencional de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el que la meta era la normalización de los niveles de 17-Hidroxiprogesterona obligando a la utilización de dosis suprafisiológicas de Glucocorticoides y Mineralocorticoides (12 -20 mgm2SC Vs 5-10 mgm2SC fisiológicos) con los correspondientes efectos metabólicos del hipercortisolismo.

## COMPLICACIONES METABÓLICAS DE HIPERCORTISOLISMO E HIPERANDROGENISMO

Como se ha descrito, la Hiperplasia Suprarrenal Congénita *per se*, puede condicionar alteraciones metabólicas importantes en pacientes mal controlados: secundario a la hiperandrogenemia<sup>12</sup>: virilización, manifiesta por acné<sup>14</sup>, hirsutismo<sup>13,14</sup>, y por el exceso androgénico, aceleración de la edad ósea<sup>15,19</sup>; y por otra parte la utilización de glucocorticoides exógenos puede propiciar sus efectos adversos: Hipertensión Arterial, Síndrome de Cushing<sup>21,34,36</sup>, Obesidad<sup>23</sup> y por ella misma síndrome metabólico y resistencia a la insulina, siendo este último común a la obesidad y al Síndrome de Cushing.

Por último la identificación de género se puede dificultar en las niñas expuestas a hiperandrogenismo antenatal y postnatal, en algunos casos condicionando la necesidad de cambio de género social, principalmente en casos de diagnóstico tardío.<sup>7,37</sup>

La sumatoria de todos estos puntos, hace que el manejo de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita sea multidisciplinario e integral, en el sentido de supervisar tanto los efectos metabólicos de la enfermedad mal controlada, como los posibles adversos de los fármacos utilizados.

## PRINCIPALES ENTIDADES CLÍNICAS RELACIONADAS CON HIPERANDROGENISMO MAL CONTROLADO.

### *Virilización:*

Manifiesta en las pacientes como clitoromegalia, y en casos severos con pseudohermafroditismo femenino, hirsutismo y acné. Por otra parte la exposición de los condrocitos a los andrógenos, facilita la aceleración de la edad ósea, con el pobre pronóstico final de talla.<sup>26</sup>



En el caso del Hirsutismo, se ha utilizado la escala de Ferriman<sup>13,14</sup> para clasificarlo y determinar su severidad. Fig. No. 4

La evaluación de la talla, se realiza con base en la predicción de la talla blanco familiar, la cual es la resultante del promedio de la estatura de los padres  $\pm 6.5$  cm dependiendo del género del paciente.

Se considera talla baja, aquella en la cual la estatura del paciente y/o su edad ósea se encuentran debajo de lo esperado según su talla blanco familiar; en el caso de la edad ósea existen tablas de desviación estándar según la edad cronológica<sup>69</sup>, para hablar de retraso o no; y en la talla observada, se tienen en cuenta la ubicación en las percentilas para edad y sexo<sup>42</sup>, hablándose de talla baja cuando la estatura del paciente se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de las esperadas para su talla blanco familiar .

Por esto dentro del control de los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita es importante determinar la edad ósea, evaluando en forma indirecta así la presencia de hiperandrogenismo, o efectos secundarios del uso de glucocorticoides.

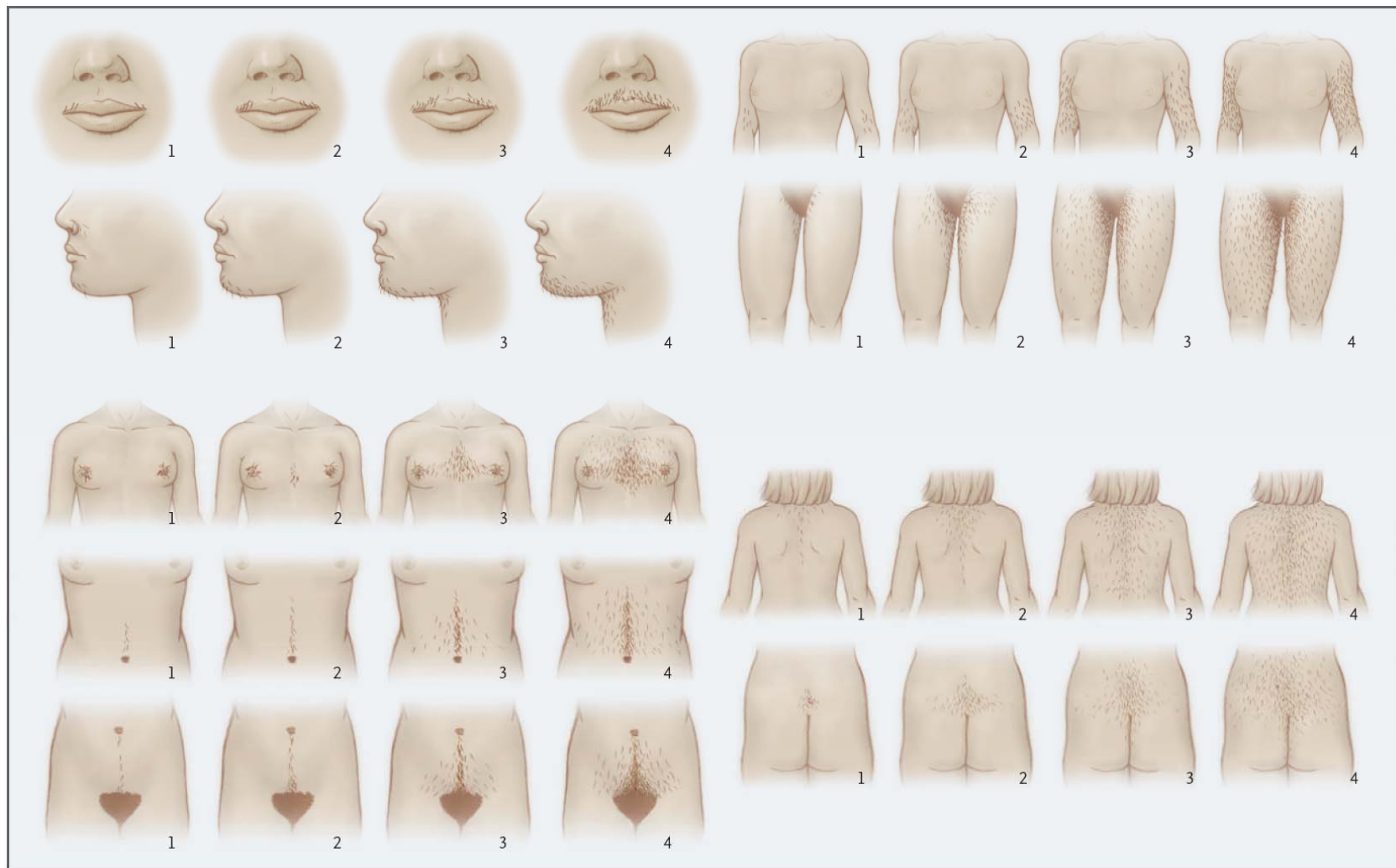


Figura No. 4 escala de Ferriman para Valoración de Hirsutismo. 0-15: leve. Mayor a 15: Moderado. Mayor a 30: Severo. Tomado de: Rosenfield R Hirsutism *N eng J Med* 2005; **353**:2578-88<sup>13</sup>

## *Obesidad y Síndrome Metabólico*

Se ha descrito que los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita pueden presentar elevación en los niveles de leptina y manifestar resistencia a la insulina<sup>23</sup>, lo cual facilita la aparición de obesidad con sus consecuencias metabólicas<sup>44,45,46,47</sup>, a este hecho se suma el uso de glucocorticoides en forma crónica<sup>53,54</sup> que también puede potenciar el aumento ponderal. Es por esto que la determinación periódica de índice de masa corporal (IMC) es importante para establecer la presencia de obesidad en el paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

La obesidad se ha definido por la Organización Mundial de la salud como la presencia de Índice de Masa Corporal por encima de p95 para edad y sexo en pacientes mayores de 6 años, cuando tiene mayor sensibilidad y especificidad.<sup>45,46,47.</sup>

La presencia de obesidad en individuos susceptibles, puede condicionar la presencia de resistencia a la insulina<sup>53,54</sup>, y su consecuente evolución a Síndrome Metabólico el cual se ha identificado desde los 80's como el grupo de factores de riesgo para desarrollar enfermedad aterosclerótica y Diabetes Mellitus Tipo 2, ha recibido múltiples denominaciones, y en la actualidad se encuentra claramente establecido en niños como consecuencia de la obesidad.<sup>43,48,49;</sup> actualmente tienen vigencia los criterios propuestos por Ferranti et al <sup>60</sup> y recopilado en muchos otros documentos posteriormente.<sup>62,63,64,65</sup> Tabla 1.

Las consecuencias cardiovasculares se manifiestan principalmente en la vida adulta, pero el fenotipo de acumulación de grasas, la presentación de dislipidemias e hipertensión arterial desde la infancia, son los que dan lugar a que el proceso aterosclerótico inicie en la infancia.<sup>66</sup>

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para Síndrome Metabólico en Pediatría

FACTOR DE RIESGO	PUNTO DE CORTE
❖ Presión arterial	≥ Percentila 95 <sup>55,56</sup>
❖ Glucemia en ayuno	≥ 100mg/dl <sup>50,51,52</sup>
❖ Colesterol-HDL <sup>59</sup>	
○ Niñas	< 50 mg/dl
○ Niños	< 40 mg/dl
❖ Triglicéridos	≥ Percentila 95 (130 mg/dl) <sup>59</sup>
❖ Circunferencia de cintura	≥ Percentila 95 (75 cm) <sup>57,58</sup>

### *Síndrome de Cushing*

Los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita con ocasión de su tratamiento, tienen exposición prolongada y en ocasiones excesiva a cortisol exógeno, condición indispensable para desarrollar Síndrome de Cushing<sup>11,25,27,35,36</sup>. Las condiciones en las cuales estos pacientes reciben los esteroides son atípicas con respecto a la población general, pues en ellos un proceso de “programación fetal”<sup>32</sup> puede condicionar el contar con menor número de receptores<sup>38</sup>, o tener alteración molecular a nivel del receptor para corticoides, llevándolos a requerir dosis suprafisiológicas de los mismos, con los efectos secundarios descritos previamente.

Se define el Síndrome de Cushing como la presentación de hipercortisolismo relacionado con hallazgos clínicos como: fascies de luna llena, hipertensión arterial, estrías violáceas, patrón de obesidad centripeta. La confirmación bioquímica de Hipercortisolismo puede hacerse dispendiosa en los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita si se tiene en cuenta que en ellos no existe producción endógena de glucocorticoides, y no todos los glucocorticoides exógenos son detectados como cortisol en las

determinaciones bioquímicas, aún cuando sus niveles se encuentren elevados y sean la causa del síndrome de cushing, clínicamente evidente.

### *Síndrome de Ovario Poliquístico*

El hiperandrogenismo secundario a los eventos fisiopatológicos de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, puede ser causa o efecto de Síndrome de Ovario Poliquístico, el cual es definido como la presencia de Hiperandrogenismo (clínica de virilización, acné, hirsutismo, aceleración de la edad ósea etc), hiperandrogenemia (confirmación de elevación bioquímica de andrógenos), irregularidades menstruales y presencia de quistes ováricos, siendo ésta última una condición opcional en la actualidad.<sup>39,40,41</sup>

En ésta condición, también se ha postulado un origen genético como facilitador de su presentación y curso clínico, del que no se encuentran exentas las pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita.<sup>40.</sup>

Se ha evidenciado en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico resistencia a la insulina y obesidad, correlacionándose nuevamente múltiples entidades nosológicas en pacientes con riesgo de obesidad e hiperandrogenemia, como son quienes padecen Hiperplasia Suprarrenal Congénita, por la fisiopatología de su padecimiento y los medicamentos que reciben terapéuticamente.

Es por esto que la caracterización clínica de los pacientes que son evaluados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez permitirá establecer qué tan frecuente son las complicaciones con ocasión del curso mismo de la enfermedad o de los medicamentos utilizados para su manejo.

## **METODOLOGÍA**

- *Diseño del Estudio*

### Serie de Casos

- *Población de estudio*

Se estudiaron los pacientes que acuden de manera regular a la consulta del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Se consideraron pacientes prepúberes y púberes en quienes el diagnóstico y manejo de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita se hubiera realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, con los siguientes criterios:

### *Criterios de inclusión*

- Diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita dado por determinación bioquímica y clínica, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
  - Macrogenitosomía en varones o ambigüedad genital en niñas
  - Pérdida Salina o no
  - Presentación temprana o tardía
  - Confirmación Bioquímica y clínica de Hiperplasia Suprarrenal Congénita dada por determinaciones de 17 OH progesterona
- Seguimiento exclusivamente en el Hospital Infantil de México por lo menos durante 5 años desde el momento del diagnóstico
- Genero femenino y masculino
- Adherencia adecuada al tratamiento

*Criterios de exclusión:*

- Pubertad precoz verdadera
- Tumores secretores de andrógenos (ovario o suprarrenal)
- Enfermedad de Cushing de origen central
  
- *Recursos humanos, físicos y financieros:*
  - Recursos humanos:  
Médicos adscritos del servicio de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Médicos residentes del servicio de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez
  
  - Recursos Logísticos:  
Área física de la consulta externa del servicio de endocrinología.  
Expedientes clínicos  
Camilla de exploración  
Bascula  
Estadímetro  
Cintra medica,  
Esfigomanometro  
Estetoscopio  
Formato de recolección de datos.  
Resultados de Laboratorio central y de endocrinología

- *Tamaño de muestra*

Se evaluaron 14 pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que cumplían los requisitos de inclusión, de una población total de 85 pacientes a quienes se había diagnosticado en la institución pero no cumplían con los mismos.



## DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
Edad	Cuantitativa	Razón (continua)	Edad en años
Género	Cualitativa	Nominal	0= Masculino 1 = Femenino
Acné	Cualitativa	Nominal	0= Ausencia 1= Presencia
Hirsutismo	Cualitativa	Ordinal	Escalad de Ferriman Leve Moderado -Severo
Talla baja	Cualitativa	Nominal	0= Ausencia 1= Presencia
Aceleración EO	Cualitativa	Nominal	0= Ausencia 1= Presencia
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa	Ordinal	0= normal 1= Sobrepeso 2 = Obesidad
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	0= Ausencia 1= Presencia
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	0= Ausencia 1= Presencia
Relación Glicemia Insulina en ayuno	Cuantitativa	Razón (continua)	Índice de HOMA
Índice de cintura	Cualitativa	Nominal	0= Sin riesgo cardiovascular 1=Con riesgo cardiovascular
Fascies de luna llena	Cualitativa	Nominal	0= Ausencia 1= Presencia
Estrías	Cualitativa	Nominal	0= Ausencia 1= Presencia
Niveles séricos de DHEAS	Cualitativa	Nominal	0= Normal 1= Elevado
Niveles séricos de Androstenediona	Cualitativa	Nominal	0= Normal 1= Elevado
Niveles séricos de Testosterona	Cualitativa	Nominal	0= Normal 1= Elevado
Niveles séricos de 17-OH Progesterona	Cualitativa	Nominal	0= Normal 1= Elevado
Medicamento administrado	Cualitativa	Nominal	0= Glucocorticoide 1=Mineralocorticoide 3= Antiandrógeno
Dosis de corticosteroides	Cuantitativa	Razón (continua)	Valor en $\text{mgm}^2\text{SC}$
Dosis de glucocorticoide	Cualitativa	Nominal	0 = Fisiológica 1 = Suprafisiológica

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

### ❖ Hirsutismo

Definido como exceso del vello terminal, con patrón de presentación androgénica en mujeres. Valorable a través de la escala de Ferriman<sup>6</sup> representada en la figura No. 4 como:

Leve: con puntuación de menos de 15

Moderado a severo: puntuación mayor a 15.

### ❖ Talla baja

Estatura menor a la p3 ó dos desviaciones estándar por debajo de las esperadas para edad, sexo y talla blanco familiar.

### ❖ Aceleración de la edad ósea

Edad ósea mayor a dos desviaciones estándar de lo esperado para la edad cronológica según las tablas de Grewlich and Pyle<sup>69</sup>. Anexo 1.

### ❖ Índice de Masa Corporal

Medida que se expresa como el peso en Kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla expresada en metros y permite establecer diagnóstico de obesidad en personas mayores de 5 años. Si el Índice de Masa Corporal se ubica por encima de la p95 para edad y sexo, se hace diagnóstico de Obesidad.<sup>22,24,25</sup> Anexo 2.

❖ Hipertensión arterial

Nivel de presión arterial sistólica o diastólica >p90, ajustados para la edad, altura y sexo<sup>26</sup>. Anexo No. 3

❖ Dislipidemia

Nivel de lípidos en sangre discordantes con respecto a lo esperado para edad y sexo según tablas percentilares<sup>34</sup>. Anexo 4.

❖ Relación Glucemia Insulina en ayuno

Índice de HOMA: Modelo Homeostático para el estudio de la resistencia a la insulina, basado en los niveles basales de glucosa e insulina en ayuno. Es un índice de resistencia a la insulina cuyo valor incrementa con el aumento en la resistencia a la insulina. Establecido con la siguiente fórmula<sup>51,52,53,54</sup>

$$\text{HOMA IR} = \frac{G \times I}{22.5}$$

Donde: I Insulina en ayunas (mU/L)

G Glucosa en ayuno (mg/dl)

Se considera como positivo para resistencia a la Insulina con Valor de corte superior a 2.5

❖ Índice de cintura

Medida relacionada con el grado de adiposidad central en los pacientes obesos, marcador de riesgo cardiovascular, diabetes, y morbilidad temprana, siendo un indicador más temprano de morbilidad inminente que el índice de masa grasa absoluta<sup>57,58</sup>. Anexo 5.

❖ Síndrome de Cushing

Presencia de Fascies de Luna llena, estrías violáceas e Hipertensión arterial relacionadas con el uso crónico de esteroides exógenos<sup>34,35,36</sup>

❖ Síndrome Metabólico

Grupo de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes tipo 2. Compuesto por intolerancia a la glucosa (Indicador de resistencia a la Insulina), obesidad central (Índice de Cintura por encima de percentilas para edad y sexo) dislipidemias e hipertensión<sup>43,48,49</sup>

Presente >3 componentes

Ausente <3 componentes

❖ Dosis de glucocorticoide

Cantidad de medicamento expresada en mg/m<sup>2</sup>SC al día, con base a cortisol considerándose:

Fisiológica: Menor a 12 mg/m<sup>2</sup>SC

Suprafisiológica: Mayor a 12 mg/m<sup>2</sup>SC

❖ Niveles Séricos de 17 Hidroxiprogesterona

Considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia<sup>70</sup>:

<b>EDAD</b>	<b>VALORES DE REFERENCIA</b>
0-5 Años	4-115 ng/dl
6-12 años	7-69 ng/dl
12-15 años ♂	12-130 ng/dl
12-15 años ♀	18-220 ng/dl

❖ Niveles Séricos de Testosterona

Considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia<sup>70</sup>

<b>EDAD</b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>
< 5 años	15 ng/dl ó <	10 ng/dl ó <
6-9	3-30 ng/dl	2-20 ng/dl
10-11	5-50 ng/dl	5-25 ng/dl
12-14	10-572 ng/dl	10-40 ng/dl

❖ Niveles Séricos de DHEA-S

Considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia<sup>70</sup>

<b>EDAD</b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>
< 5 años	20 µg/dl ó <	40 µg/dl ó <
6-9	140 µg/dl ó <	145 µg/dl ó <
10-11	15-260 µg/dl	15-115 µg/dl ó <
12-14	20-535 µg/dl	20-500 µg/dl ó <

❖ Niveles Séricos de Androstenediona

Considerados como anormales, si sobrepasan los normales según los siguientes valores de referencia<sup>70</sup>

<b>EDAD</b>	<b>VALORES DE REFERENCIA</b>
0-5 Años	5-51 ng/dl
6-12 años	7-68 ng/dl
12-15 años ♂	17-82 ng/dl
12-15 años ♀	43-180 ng/dl

## PROCEDIMIENTOS

En todos los pacientes que cumplían criterios, se evaluaron criterios de inclusión, procediendo a valoración según formato de recolección de datos (Anexo 6), en el que se incluía entre otros: valoración antropométrica registrando edad, peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y Tensión Arterial. Se buscó de manera intencionada datos clínicos de resistencia a la insulina tales como acantosis nigricans en cuello, axilas y región inguinal, así como obesidad central. De acuerdo a la escala descrita por Ferriman, se evaluó de manera minuciosa datos de hirsutismo que será catalogado de acuerdo a dicha escala.

Se evaluaron y consignaron los resultados de los estudios solicitados así:

- Edad Ósea Actual
- Última determinación de 17 Hidroxiprogesterona
- Andrógenos
  - Androstenediona
  - DHEA-S
  - Testosterona Total
- Perfil lipídico
- Glucemia e Insulina Basal
- Tipo de tratamiento y tiempo de administración
- Dosis de glucocorticoides recibidas a lo largo de su seguimiento

## **PLAN DE ANALISIS**

La información fue capturada utilizando un instrumento de recolección (Anexo 6) Los datos fueron analizados utilizando el programa STATA Versión 9.0 .

Previa verificación del supuesto de normalidad, para las variables continuas, se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables categóricas, frecuencias relativas.

El análisis bivariado para variables continuas se realizó mediante prueba T de Student, correlación de Pearson siempre que se cumpliera el supuesto de normalidad y homogeneidad de las varianzas. Se calculo la prueba no paramétrica de U de Mannwhitney para variables que no cumplían el supuesto de normalidad. Para variables categóricas, se calculó la prueba  $\chi^2$

Para explorar las posibles asociaciones entre dosis y tiempo de uso de corticosteroides con los diversos criterios de control de la enfermedad, se realizó análisis de varianza con corrección de Bonferroni, y regresión logística simple.



## RESULTADOS

- *Características Demográficas*

La mayoría (85.7 %) de la población de estudio corresponde al género femenino, la razón de masculinidad muestra que por cada niño hubo 6 niñas con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

La media de edad global fue de 8.5 años (DE  $\pm$  3.3) siendo para las niñas de 10.6 y para los niños de 8.2 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los niños y niñas. La mediana de edad en los dos sexos indica que el 50 % de los pacientes tenían por encima de 8.2 años y la otra mitad por debajo de este valor.

La edad promedio de diagnóstico de la enfermedad fue de 10 meses (DE=23.5) para la población general, pero de 1.2 meses para los pacientes con variedades clásicas (DE: 0,7)

- *Características clínicas*

De los pacientes evaluados, el 28.5 % (n= 4) de los pacientes presentó talla baja con compromiso del pronóstico de la talla final, a expensas de aceleración de la edad ósea, la totalidad de ellas del género femenino.

21.4% (n= 3) de los pacientes presentaba acné al momento de la evaluación, entre quienes el 66% correspondía al sexo femenino. En este grupo de pacientes, todos se encontraban por encima de los 12 años.

Solo en un paciente se encontró fascies de luna llena, y en ninguno se encontró la presencia de estrías violáceas u otros datos que sugirieran clínicamente Síndrome de Cushing.

En cuanto a datos de virilización, el 66.6% de las pacientes de género femenino fue sometida a clitoroplastia antes de los dos años de edad, y al momento de su evaluación no tenían otros datos de virilización. Por otra parte 16,6% (n=2) de las pacientes fueron diagnosticadas como Hiperplasia Suprarrenal Congénita variedad tardía, mientras que en los varones en el 100% el diagnóstico fue en la etapa neonatal. En los varones, al momento de la evaluación no había datos de virilización ni macrogenitosomía.

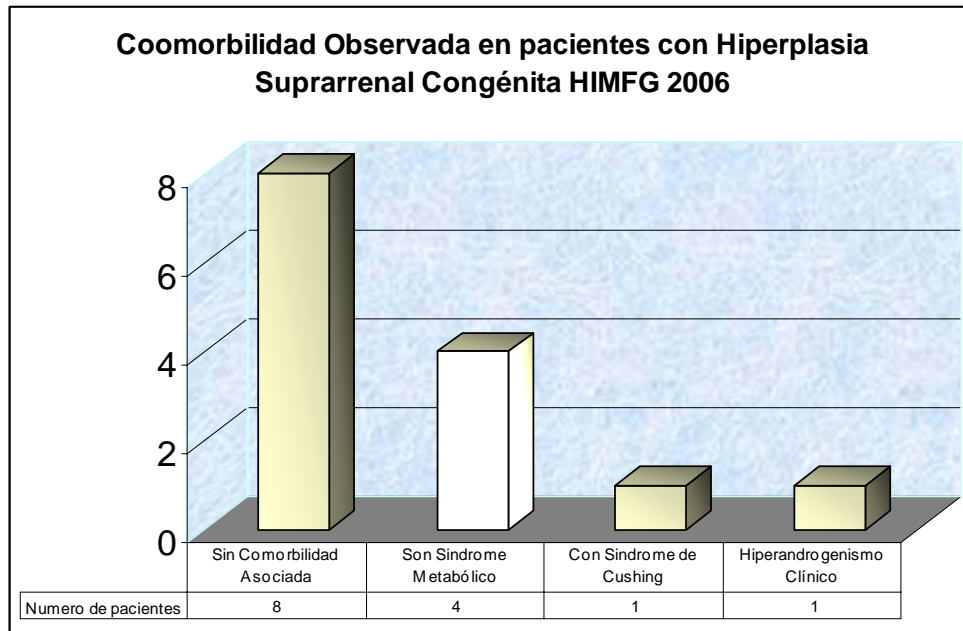
El síndrome metabólico tuvo una mayor frecuencia en la población de estudio, mientras que el Síndrome de Cushing y virilización se presentaron en igual proporción (n =1)

35.7% de los pacientes, presentaban datos clínicos de buen control, dado por examen físico y de laboratorio metabólico (perfil lipídico, glucemia/insulina, TA, Índice de Masa Corporal, Edad ósea) dentro de parámetros normales para edad y sexo, pero en el 100% de ellos, sus parámetros hormonales se encontraban alterados, tanto por elevación de andrógenos como de 17 OHP.

Solo 14% (n=2) de los pacientes presentaba parámetros de laboratorio hormonal dentro de la normalidad. Aunque en el primero cumplía con todos los criterios de síndrome metabólico y el otro con Dislipidemia y obesidad. El 100% de estos pacientes corresponde al género masculino.

Otros signos y síntomas se presentaron en forma única o combinados pero sin llegar a cumplir con los criterios necesarios para hiperandrogenismo. Dentro de ellos el acné se presentó en el 21.4 % del total de enfermos y el Síndrome de Ovario poliquístico en sólo un 7.1%. El hirsutismo no se presentó en ninguno de los pacientes del estudio.

Gráfico 1



Los signos y síntomas que permitieron establecer el Síndrome metabólico corresponden en orden de frecuencia a la resistencia a la insulina, una media de cintura por encima de p95 para edad y sexo, hipertensión arterial y dislipidemia, entendida como niveles de Triglicéridos por encima de p95 para edad y sexo y/o valor de HDL menor a 40 mg/dl.

Tabla 1. Signos y Síntomas del Síndrome Metabólico en niños con Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Hospital Infantil de México, 2006

<b>Manifestación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>% Criteros Dx de Sd Metabólico</b>
Resistencia a la insulina	4	100
Relación Cintura cadera	3	75
Dislipidemia	3	75
Hipertensión arterial	3	75

El 42.5 % de los pacientes no reunían ningún criterio de Síndrome metabólico, mientras un 28.5 % cumplían uno, 14 % tres y 15 % cuatro criterios. Ninguno de los pacientes tenía dos criterios.

La tabla 2 muestra la dosis de corticoide y tiempo de uso de acuerdo al número de componentes para síndrome metabólico. No se evidencia que al aumentar la dosis de corticoides así como su tiempo de uso aumente el número de criterios para síndrome metabólico.

Tabla 2. Dosis de corticoide y tiempo de uso por numero de componentes del Síndrome Metabólico en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, 2006

<b>Promedio de dosis de corticoide (mg m<sup>2</sup>SC)</b>	<b>Numero de componentes de Síndrome Metabólico (n=14)</b>	<b>Promedio de tiempo de tratamiento con corticosteroides (años).</b>
13.6	Ningún (n=10)	6.6
14.6	Un componente (n=)	9.2
-	Dos Componentes	-
13.6	Tres componentes	8
16.1	Cuatro componentes	6.6

Teniendo en cuenta lo anterior se decidió relacionar el índice de masa corporal con el número de componentes del Síndrome metabólico para visualizar si a mayor Índice de Masa Corporal, mayores componentes del síndrome.

Para evaluar si existía asociación se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas con corrección de Bonferroni encontrando una significancia estadística para los grupos 3 y 4 ( $p=0.007$  y  $0.039$ ).

Tabla 3. Numero de componentes del Síndrome Metabólico en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, relacionados con Índice de Masa Corporal, 2006

Numero de componentes de Síndrome Metabólico	Índice de Masa Corporal kg m <sup>2</sup> SC
Un componente	17
Dos Componentes	16
Tres componentes	23.7
Cuatro componentes	27.6

Sólo un 7.1 % (n=1) de los pacientes reunió 3 criterios para la clasificación de síndrome de Cushing, los cuáles corresponden a fascies de luna llena, hipertensión arterial e IMC por encima del percentil 95 para edad y sexo. Un 14.2 % (n=2) reunieron sólo dos criterios: o fascies de luna llena con IMC o hipertensión arterial con IMC por encima del percentil 95. Además 7.1 % de los niños presentó IMC sin algún otra manifestación característica del Síndrome de Cushing.

- *Perfil hormonal*

Tabla 4. Niveles Observados de 17 Hidroxiprogesterona

EDAD	VALORES DE REFERENCIA	VALORES OBSERVADOS EN ESTA SERIE
0-5 Años	4-115 ng/dl	25080 ng/dl
6-12 años	7-69 ng/dl	6887 ng/dl
12-15 años ♂	12-130 ng/dl	1025 ng/dl
12-15 años ♀	18-220 ng/dl	-

Tabla 5. Niveles Observados de DHEA-S

EDAD	HOMBRES		MUJERES	
	REFERENCIA	OBSERVADO EN ESTA SERIE	REFERENCIA	OBSERVADO EN ESTA SERIE
< 5 años	20 µg/dl ó <	-	40 µg/dl ó <	< 15 µg/dl
6-9	140 µg/dl ó <	< 15 µg/dl	145 µg/dl ó <	< 15 µg/dl
10-11	15-260 µg/dl	-	15-115 µg/dl ó <	< 15 µg/dl
12-14	20-535 µg/dl	< 15 µg/dl	20-500 µg/dl ó <	110.5 µg/dl

Tabla 6. Niveles Observados de Testosterona

<b>EDAD</b>	<b>HOMBRES</b>		<b>MUJERES</b>	
	REFERENCIA	OBSERVADO EN ESTA SERIE	REFERENCIA	OBSERVADO EN ESTA SERIE
< 5 años	15 ng/dl ó <	-	10 ng/dl ó <	185.32 ng/dl
6-9	3-30 ng/dl	<15 ng/dl	2-20 ng/dl	29.35 ng/dl
10-11	5-50 ng/dl	-	5-25 ng/dl	42.5 ng/dl
12-14	10-572 ng/dl	<15 ng/dl	10-40 ng/dl	46.45 ng/dl

Tabla 7. Niveles Observados de Androstenediona

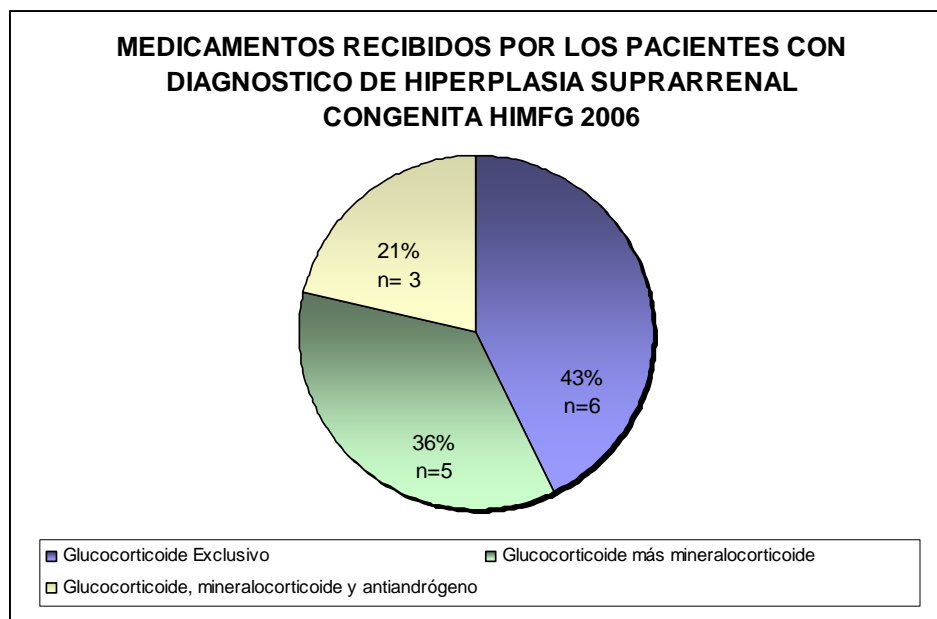
<b>EDAD</b>	<b>VALORES DE REFERENCIA</b>	<b>VALORES OBSERVADOS</b>
0-5 Años	5-51 ng/dl	2510 ng/dl
6-12 años	7-68 ng/dl	148,3 ng/dl
12-15 años ♂	17-82 ng/dl	401 ng/dl
12-15 años ♀	43-180 ng/dl	-

- *Tratamiento*

El promedio de dosis de corticosteroide utilizado en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita fué de 14.4 mgm<sup>2</sup>SC (DE 1.7). Las dosis oscilaron entre 11.3 mgm<sup>2</sup>SC y 16.6 mgm<sup>2</sup>SC. El 75 % de los pacientes recibieron dosis por debajo de 16.1 mgm<sup>2</sup>SC y 25 % dosis mayores a este valor.

La media de duración de tratamiento fue de 7.5 años (DE: 2.7) con un tiempo mínimo de tratamiento de 4.5 y un máximo de 13 años.

Gráfico No. 2



- *Exploración de asociaciones entre niveles de corticosteroide y criterios clínicos o biológicos de control de la enfermedad.*

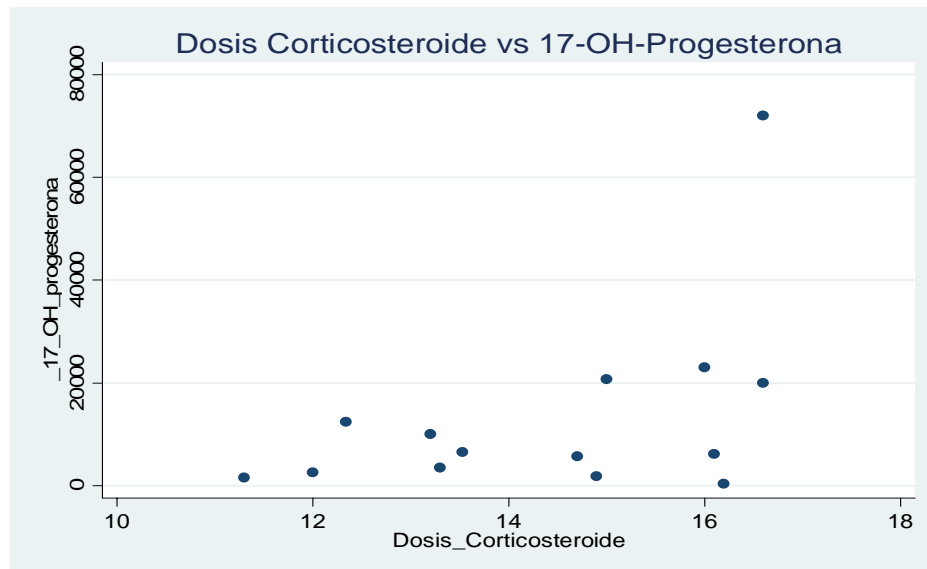
La correlación entre estas dos variables se evaluó por medio del coeficiente de correlación de Pearson, no encontrándose asociación estadísticamente significativa

- *Relación entre dosis de corticosteroide y niveles plasmáticos de 17-OH progesterona*

La correlación entre estas dos variables se evaluó por medio del coeficiente de correlación de Pearson, no encontrándose asociación estadísticamente significativa ( $r=0.45$   $p=0.15$ ). El gráfico 2, no muestra una relación lineal entre estas dos variables, sin embargo se observa una leve tendencia que con dosis mayores de 15 mgrs en tres pacientes, los niveles de 17-OH\_Progesterona tienden a aumentar. Llama también la atención el valor extremo que indica no sólo una

dosis importante de corticosteroide sino el más elevado nivel de la 17-OH-Progesterona.

Grafico 3



Se evaluó además la relación de dosis de corticoide y tiempo de uso con los posibles efectos secundarios de la hiperplasia suprarrenal congénita no encontrándose significancia estadística.



Tabla 8. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el Hospital Infantil de México Federico Gómez 2006

No.	Género	Edad	Tiempo de Uso de Esteroides	Dosis de esteroides mg m2SC	Cintura	Dislipidemia	HAS	RI	Fascies de Luna Llana	ESTRIAS	IMC	ACNE	Aceleración de edad Osea	17 OHP ng/dl	Androst ng/ml	DHEA-S ug/dl	Testosterona ng/dl	USG S.O.P	Medic
1	F	12a11m	6a	14,9	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si	No	1790	540	112	92,9	No	2
2	M	13 a 4m	10a	16.3	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	370	<0,3	<15	<20	N/A	3
3	F	10a	10a	14.2	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	>10000	<0,3	<15	<20	No	1
4	F	6a	6a	13.3	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	3480	3	<15	58.7	No	2
5	F	5a 1m	5a	16.6	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	>20000	230	34.9	80.6	No	2
6	F	5a 3m	5a 3m	16.6	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	72000	>10000	<15	244	No	2
7	F	12 a 9m	11a 11m	9,23	No	No	No	No	No	No	No	No	No	2600	262	109	37,4	No	1
8	F	5a	4a 7m	15,3	No	No	No	No	No	No	No	No	No	6500	786	<15	350	No	1
9	F	10a 8m	10a 8m	12.3	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	No	12450	590	<15	85	No	3
10	F	8a 5m	8a 5m	11.3	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1580	<0,3	<15	<20	No	2
11	F	5a 4m	5a 2m	15	No	No	No	No	No	No	No	No	No	20700	772	20,7	102	No	2
12	F	4a 9m	4a 7m	16.1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	6200	764	<15	150	No	1
13	M	8a	8a	14.6	No	Si	No	No	No	No	Si	No	Si	850	0,823	<15	<20	N/A	1
14	F	13	9	16	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	>20000	850	<15	72	No	3

## DISCUSIÓN

Probablemente establecer el diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita puede ser uno de los retos más interesantes para el endocrinólogo pediatra si tenemos en cuenta la gran variedad de cursos clínicos que puede seguir; pues si bien se puede manifestar clásicamente al momento del nacimiento como una de las principales causas de pseudohermafroditismo en niñas y cursar con pérdida hidrosalina, también puede dar inicio en la infancia temprana manifestándose como pubertad precoz tanto en varones como en mujeres, en las formas no clásicas y principalmente las heterocigotas dificultando su diagnóstico, máxime en medios como el nuestro en el que no contamos con ACTH sintética para realizar la prueba de estimulación considerada como estándar de oro para el diagnóstico.<sup>1,2,3,33</sup>

Otro grupo de especial interés corresponde al de los recién nacidos pretérmino, en quienes no existe aún consenso en los valores de 17 Hidroxiprogesterona pues la inmadurez en el proceso de esteroidogénesis limita la utilización de los valores tomados como referentes en los recién nacidos a término. Se han hecho varios intentos por estandarizar valores de referencia en esta etapa<sup>33</sup> pero probablemente en este grupo de pacientes, el curso clínico obliga a realizar nuevas mediciones y cambios en el manejo con el paso del tiempo, pues es este el único parámetro incluido en el tamiz neonatal como sugerente del diagnóstico y su inmadurez metabólica permite que los síntomas y signos de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita en esa etapa sean semejantes a muchos de los padecidos como consecuencia de su inmadurez metabólica: aspecto externo de los genitales, que puede semejar ambigüedad, desequilibrio hidrosalino que semeja sepsis etc.

Por todo lo anterior, se considera valioso que el diagnóstico se haya logrado alrededor del mes de vida en el 98% de los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita clásica, pese a la limitación de recursos bioquímicos y moleculares.

En el grupo de pacientes evaluados, se observa que en cumplimiento a los protocolos internacionales 66% de las pacientes fueron llevadas a clitoroplastia

dentro de los primeros dos años de vida, y en el grupo restante, al momento de la evaluación no se hallaban datos de virilización genital, con lo cual se encuentra concordancia con los protocolos referidos en la literatura <sup>1,2,3,4,6,27,37</sup> cuyas recomendaciones tienden a asignar tempranamente el rol femenino o masculino evitando las consecuencias a nivel psicológico que puedan presentarse durante el crecimiento si persisten las características anatómicas de ambigüedad.

Es bien sabido que dentro de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo se encuentran el acné y el hirsutismo<sup>5,12,13,14</sup>, siendo por ello parte del estudio realizado en pacientes que consultan por esta causa. Sin embargo, es de notar que en la serie de pacientes presentados, sólo tres presentaban acné y ellos coincidían con desarrollo puberal, presentando uno de ellos inclusive, valores de andrógenos y 17 Hidroxiprogesterona normales, lo cual sumado a los valores casi constantemente bajos de DHEA-S pareciera confirmar la tendencia de la literatura reciente a asignar un papel preponderante a la programación fetal en las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo<sup>32,40,41</sup>.

Rosenfield <sup>13</sup> manifiesta por ejemplo, que el grado de hirsutismo, no se encuentra relacionado con los niveles séricos de andrógenos pudiendo presentar un paciente un hirsutismo severo con niveles bajos de andrógenos y viceversa; sin embargo, si evaluáramos el comportamiento in útero que tienen los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita podríamos pensar que su número de receptores se encuentra aumentado, por haber tenido mayor disponibilidad hormonal, pero los datos clínicos que encontramos no confirman ésta teoría, y se repiten los hallazgos al no encontrar ninguna de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, otra de las manifestaciones que podría generarse a partir de niveles de andrógenos elevados. <sup>5, 39, 40, 41</sup>

Se podría pensar entonces que la no presencia de acné o hirsutismo es secundaria a la utilización de medicamentos antiandrógenos, pero 66% de los pacientes que presentaba acné los recibía, con lo que podríamos pensar que ésta manifestación simplemente corresponde al proceso fisiológico de la

pubertad, en el que un gran porcentaje de la población normal lo presenta, sin que llegue a correlacionarse con hiperandrogenemia.

Al hacer la revisión literaria de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita es relevante el número de artículos enfocados a evaluar el efecto de la enfermedad misma y los medicamentos administrados sobre la talla final<sup>19,25,26</sup>, y para nuestra serie, solo 28.5% de los pacientes presentaba compromiso de la talla final a expensas de aceleración importante de la edad ósea, correspondiendo en el 100% de los casos con mal control bioquímico dado por la elevación de 17 Hidroxiprogesterona y andrógenos, lo que semeja la historia natural de la enfermedad.<sup>1,2,3,4</sup>

En este punto, es importante resaltar, que si bien dentro de los criterios de inclusión se tomó como parámetro el asistir a control regular y llevar el tratamiento, es muy difícil determinar qué pacientes, dentro de los que presentan mal control clínico y bioquímico, reciben el tratamiento en la forma indicada, o quienes simplemente muestran este patrón por no recibir los medicamentos, lo que constituye una de las principales limitaciones observadas.

Otro de los puntos de interés en la revisión literaria es la capacidad fértil en las pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita<sup>20,21,25</sup>, hecho no valorable en nuestra población, por tratarse de un hospital de referencia pediátrica en el cual los pacientes deben ser dados de alta a la edad de 18 años, sin que hasta ahora alguna de las pacientes evaluadas haya presentado embarazo.

Dentro de los aspectos menos encontrados en la literatura se encuentra los protocolos de manejo en cuanto a medicamentos se refiere, pues si bien se describe la fisiopatología de la enfermedad, los requerimientos basales de cortisol y los efectos secundarios del hiperandrogenismo, no hay tablas en las que se indique dosis ponderal de los mismos, o los criterios clínicos o bioquímicos con los cuales se deban iniciar o suspender los medicamentos mineralocorticoides o antiandrógenos, así como tampoco los parámetros

bioquímicos que sugieran buen control en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita, viéndonos avocados a comparar con los valores de referencia para sujetos sanos por edad, sexo y estadio puberal<sup>6,10,19,24</sup>

Lo anterior, probablemente sea un factor “en contra” de los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, si suponemos que sus requerimientos basales de cortisol son mas altos por la programación fetal, y los niveles de 17 Hidroxiprogesterona probablemente podrían tolerarse como más altos mientras los niveles de andrógenos se encuentren bajos y/o sin producir efectos metabólicos. La comprobación de estos aspectos no se puede establecer con un tipo de estudio como el realizado, pues las limitaciones estadísticas son altas al tenor del número de pacientes requeridos para ello.

Cuando enfocamos la revisión literaria a los protocolos de manejo, o la experiencia de otras instituciones, encontramos información acerca del diagnóstico prenatal manejo quirúrgico, psicológico, asignación de sexo e indicación de uso de glucocorticoides, mineralocorticoides y antiandrógenos<sup>1,2,3,4,6,28,29,37</sup> pero no hay artículos en los que se haga descripción clínica o epidemiológica de la población manejada, siendo esa una de las principales razones para realizar el presente estudio, como primer paso en la publicación de la experiencia institucional con el ánimo de estimular a futuro la descripción total de los pacientes que consultan al Hospital Infantil de México Federico Gómez con éste diagnóstico y el establecimiento de protocolos de manejo con base en ello.

Ahora bien, mientras que no se logró correlación estadísticamente significativa entre la dosis de glucocorticoides recibida, y el Índice de Masa Corporal, o la presentación de signos de síndrome metabólico; si se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el grado de obesidad y la presentación de componentes del mismo, lo cual nos alerta en el sentido que los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita se encuentran expuestos a los mismos factores ambientales y epigenéticos de la población normal para presentar

obesidad y síndrome metabólico, independientemente de los medicamentos recibidos para el control de su padecimiento de base.

Por último, uno de los puntos en los cuales esperábamos encontrar asociación estadística importante era en la dosis de glucocorticoides y presentación de síndrome de cushing, y consideramos que el no haberlo demostrado, probablemente sea otra de las limitaciones del tamaño de la muestra y desconocimiento de la verdadera adherencia de los pacientes al tratamiento, aunque de haberse demostrado, el hecho que los glucocorticoides exógenos no sea en todos los casos determinado bioquímicamente como cortisol, sería una limitante importante en la confirmación bioquímica de hipercortisolismo, condición indispensable para el diagnóstico de Síndrome de Cushing<sup>34,35,36</sup>.

## CONCLUSIONES

- ❖ 85.7% de los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el Hospital Infantil de México Federico Gómez son de género femenino, semejando lo referido por la literatura, mientras que un 64% de los pacientes presenta variedad perdedora de sal, contra un 75% reportado en la revisión bibliográfica. La media de edad global fue de 8.5 años (DE  $\pm$  3.3)
- ❖ La edad promedio de diagnóstico de la enfermedad fue de 10 meses (DE=23.5) para la población general, pero de 1.2 meses para los pacientes con variedades clásicas (DE: 0,7)
- ❖ El 28.5 % (de los pacientes presentó talla baja con compromiso del pronóstico de la talla final, a expensas de aceleración de la edad ósea, la totalidad de ellas del género femenino, y con datos bioquímicos de mal control dados por elevación de 17 Hidroxiprogesterona y andrógenos.
- ❖ 66.6% de las pacientes de género femenino fue sometida a clitoroplastia antes de los dos años de edad en concordancia con los protocolos internacionales de manejo de ambigüedad genital neonatal, ene. Restante 33,3% no fue necesaria la realización de la misma, por tratarse de variedades tardías.
- ❖ 35.7% de los pacientes, presentaban datos clínicos de buen control, dado por examen físico y de laboratorio metabólico (perfil lipídico, glucemia/insulina, TA, Índice de Masa Corporal , Edad ósea ) dentro de parámetros normales para edad y sexo, pero en el 100% de ellos, sus parámetros hormonales se encontraban alterados, tanto por elevación de andrógenos como de 17 OHP .
- ❖ 14% de los pacientes presentaba parámetros hormonales de buen control., dados por 17 Hidroxiprogesterona y andrógenos en rango de normalidad. Aunque el 50% de ellos cumplía con todos los criterios de síndrome

metabólico y el otro 50% con Dislipidemia y obesidad. El 100% de estos pacientes corresponde al género masculino.

- ❖ El único parámetro hormonal que se observó como normal en los pacientes con buen control clínico fue la androstenediona, lo que abre la posibilidad a estudiar este parámetro como de control antes que la 17 hidroxiprogesterona.
- ❖ Dentro de la comorbilidad observada el síndrome metabólico tuvo una mayor frecuencia en la población de estudio. El 42.5 % de los pacientes no reunían ningún criterio de Síndrome metabólico, mientras un 28.5 % cumplían uno, 14 % tres y 15 % cuatro criterios. Ninguno de los pacientes tenía dos criterios.
- ❖ La presentación de Síndrome de Cushing y Síndrome de Ovario Poliquístico no mostraron ninguna tendencia estadísticamente significativa.
- ❖ El promedio de dosis de glucocorticoide utilizado en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita fue de 14.4 mgm<sup>2</sup>SC (DE 1.7). La media de duración de tratamiento fue de 7.5 años (DE: 2.7) con un tiempo mínimo de tratamiento de 4.5 y un máximo de 13 años. 46% de los pacientes requiere la administración exclusiva de glucocorticoide, 36% de glucocorticoide más mineralocorticoide ,y 21% glucocorticoide, mineralocorticoide y antiandrógeno.

No se encontró asociación entre dosis de glucocorticoide e Índice de Masa Corporal , o presentación de síndrome de cushing como se esperaba, pues el tamaño de la muestra no permitió que las asociaciones evaluadas tuvieran significancia estadística que permitiera formular hipótesis para ser estudiadas por diseños metodológicos apropiados.

- ❖ La obesidad se correlaciona con la aparición de síndrome metabólico al igual que en la población general, siendo mayor la presentación de éste en sujetos con Índice de Masa Corporal en rangos de obesidad.





## RECOMENDACIONES

- ❖ La caracterización clínica y epidemiológica de la totalidad de los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita del Hospital Infantil de México Federico Gómez, permitirá explorar mayor número de asociaciones y retroalimentar sobre los resultados del tratamiento, por lo que se recomienda establecer un formato de seguimiento para pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita en los que se consignen todos los aspectos clínicos y bioquímicos del seguimiento, así como las dosis de medicamentos y procedimientos quirúrgicos e intervención psicológica; pues el ser un centro de referencia de tercer nivel permitirá que el número total de pacientes tenga la significancia estadística suficiente para proponer protocolos de manejo y evaluar críticamente el manejo instaurado.
  
- ❖ De la misma forma es interesante proponer un estudio de diseño de cohortes o casos y controles, en el que se evalué prospectivamente a todos los pacientes que ingresen al Hospital Infantil de México con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita básicamente con el fin de cumplir los objetivos propuestos anteriormente.
  
- ❖ Se debe impartir educación a los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita sobre los efectos metabólicos de la obesidad, pues ésta se puede presentar en ellos por causas exógenas, como en la población general, diferentes al curso natural de su enfermedad o manejo administrado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speiser PW and White PC **Congenital adrenal hyperplasia**. *N Engl J Med* 2003; 349:776-88.
2. Merke D, Stefan R **Congenital adrenal hyperplasia** *Lancet* 2005; 365: 2125–36
3. Phyllis W. Speiser, Brenner D, **Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting From 21-Hydroxylase Deficiency** *The Endocrinologist* 2003;13: 334–340
4. Forest M.G, Castro-Feijóo L. **Hiperplasia Suprarrenal Congénita** en Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2004. Cap 56: 970-1003.
5. Miller WL. **Pathophysiology, genetics, and treatment of hyperandrogenism**. *Pediatr Clin North Am* 1997;**44**:375-95.
6. Clayton PE **Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology**. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4048-53.
7. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, et al. **Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype**. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2322–2329.
8. Reiter E, Fuldauer V, Root AW. **Secretion of adrenal Androgen, Dehydroepiandrosterone sulfate during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants and children with endocrinologic abnormalities**. *J of Pediatr* .1977;90(5):766-770
9. Labrie F, Luu-The V, Bélanger A, Lin SX, Simard L, Pelletier G, Labrie C. **Is dehydroepiandrosterone a hormone?** *Journal of Endocrinology*. 2005;187:169–196

10. Coursin Douglas B, Wood Kenneth. **Corticosteroid supplementation in Children.** *JAMA* 2002; 287: 236-240
11. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. **Prednisolone in the treatment of Adrenal Insufficiency: A re-evaluation of Relative Potency.** *J Pediatr* 2003; 143: 402 – 405.
12. Miller WL (1997) **Pathophysiology, genetics, and treatment of hyperandrogenism.** *Pediatr Clin North Am* 44:375-95.
13. Rosenfield R **Hirsutism** *N eng J Med* 2005; 353:2578-88
14. Lucky A. **Hormonal Correlates of Acne and Hirsutism.** *Am J Med.* 1995;98:89-94
15. Yu AC, Grant DB **Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood.** *Acta Paediatr* 1995; 84:899–903
16. Nils Krone, Isolde Wachter, Marianna Stefanidou, Adelbert A. Roscher, Hans Peter Schwarz (2001) **Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood.** *Clinical Endocrinology* 55: 523±529
17. Swerdlow A, Craig D, Charles G. D. Brook, Dunger D, **Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: A cohort study** *J Pediatr* 1998;133:516-20
18. Ropelato MG. **Métodos de Exploración de la Función Suprarrenal.** En Pombo Tratado de Endocrinología Pediátrica 2004. Capt 54. 929-942
19. Gallagher Mary, Levine Lenore, Oberfield Sharon **A Review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with**

- congenital adrenal hyperplasia.** 2005 *Growth Hormone & IGF Research* 15: S26-S30
20. Nike M.M.L. Stikkelbroeck, , Hermus, Braat DM, Otten B, **Fertility in Women With Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21- Hydroxylase Deficiency** *Obstetrical And Gynecological Survey* 2003; 58(4): 275-284
21. Zacharin M **Fertility and its complications in a patient with salt losing congenital adrenal hyperplasia.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:89–94.
22. Rebecca Perry, Oufae Kecha, Jean Paquette, Celine Huot, Guy Van Vliet, and Cheri Deal **Primary Adrenal Insufficiency in Children: Twenty Years Experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(6):3243–3250
23. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP and Merke DP **Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2114-20.
24. Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW, et al. **Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility.** *J Pediatr* 1977;90: 996–1004
25. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook C, Hindmarsh PC. **Serum Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone Interrelation in Classic 21-Hydroxylase Deficiency: Is Current Replacement Therapy Satisfactory?** *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4679–4685, 2001
26. Rivkees SA, Crawford JD **Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth.** *Pediatrics* 2000 106:767–773

27. Merke D, Bornstein S, Avila N, Chrousos G, **Future Directions in the Study and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency** *Ann Intern Med.* 2002;136:320-334.
28. Saaada et al. **Sonography in Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia.** *Prenat Diagn* 2000 24:627-630
29. Sohaib SA **Imaging Functional Adrenal Disorders.** *Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;19: 2, 293–310
30. Riad-Fahmy D, Read GF, Walker RF, et al. **Steroids in saliva for assessing endocrine function.** *Endocr Rev* 1982;3:367–395.
31. Honour J.W. **Urinary steroid profile analysis** *Clinica Chimica Acta* 2001; 313: 45–50
32. Fowden A, Giussani D, Forhead A. **Endocrine and metabolic programming during intrauterine development** *Early Development* 2006 In Press
33. Nomura S. **Inmature Adrenal Steroidogenesis in Premature Infants.** *Early Hum Develop.* 1997;49:225-233
34. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N **Cushing's Syndrome** *Lancet* 2001; 357: 783–91
35. Nieman L, Ilias I. **Evaluation and treatment of Cushing's Syndrome** *The American Journal of Medicine* 2005;18: 1340-1346
36. Miyachi Y. **Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome.** *Biomed & Pharmacother* 2000 ; 54 Suppl 1 : 113-117
37. Heino F. L. Meyer-Bahlburg. **Gender Change from Female to Male in Classical Congenital Adrenal Hyperplasia.** *Hormones and Behavior* 1996;30: 319–332

38. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, Famet P, Tremblay J. **Cushing's Syndrome variants to aberrant hormone receptors.** *Trends in Endocrinol and Metabol* 2004;15(8):375-385
39. Franks S **Polycystic ovary syndrome.** *N Engl J Med* 1995;333: 853–861.
40. Escobar-Correale, Luque-Ramirez, San Millan J. **The Molecular Basis of Functional Hyperandrogenism and the polycystic Ovary Síndrome.** *Endocrine Reviews*.2005;26(2):251-282
41. Zacur HA **Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, and insulin resistance.** *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:21-33.
42. National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. **Body mass index-for-age and sex percentiles** Publicado May 30, 2000 (modificado 10/16/00). <http://www.cdc.gov/growthcharts>
43. García-Morales L. **Síndrome Metabólico en Pediatría.** *PAC Pediatría México* 2006.. In Press
44. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J .**Childhood Obesity.** *J Clin Endocrinol and Met* .2004;89(9).4210-19.
45. Yanovsky S, Yanovsky J. **Obesity** *N Eng J Med* 2002; 346(8):591-602
46. Rosenbaun Michael, Leibel Rudolph, Hirsch Jules. **Obesity.** *N Engl J Med*.1997; 337:396-407.
47. Dietz W, Robinson T. **Overweight in Children and Adolescents.** *N Engl J Med* 2005;352:2100-9.
48. Weiss R, Dziura Z, Burgert T, et al. **Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents.** *N Engl J Med* 2004;350:2362-74

49. Artz Evelyn, MD. Haqq Andrea ,MD. Freemark Michael ,MD. **Hormonal and metabolic Consequences of Childhood Obesity.** *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:643-58.
50. Radziuk J, **Insulin Sensitivity an Its Measurement: Structural Commonalities among the methods.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4426-4433
51. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ and Batch JA **Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study.** *Diabetes Care* . 2004; 27:314-9.
52. Yeckel C, Weiss R, Dziura J, Taksali S et al. **Validation of Insulin Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children an Adolescents.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1096-1101.
53. Bloomgarden Z. **Definitions of the Insulin Resistance Syndrome.** *Diabetes Care.* 2004; 23(3):824-830
54. Steinberger J. **Insulin resistance and cardiovascular risk in the pediatric patient.***Prog Pediatr Cardiol.*2001;12:169-75.
55. National High blood Pressure education Program Working Group on Hypertension control in children and Adolescents. Update on the 1987 **Task Force on High Blood Pressure children and Adolescents:** A Working Group report from the national High Blood Pressure Education Program.*Pediatrics.*1996; 98:649-58.
56. Honh AR. **Diagnosis and management of Hypertension in Childhood.** 1997; 26(2): 105-110.



57. Fernandez J.R. et al. **Waist circumference percentile in nationality representative samples of African American, European-american and Mexican American, in children and adolescents.** *Journal of Pediatrics.* 2004; 145:439-444.
58. Sojung Lee, Fida Bacha, Neslihan Gungor, Silva a. Arslanian. **Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths,** *J Pediatr* 2006;148:188-94
59. Carter GA **Hypercholesterolemia in Children.** *Pediatric Annals* 1997; 26(2):122-7.
60. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. **Prevalence of the metabolic síndrome in american adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Circulation.* 2004; 110: 2494-2497.
61. Miranda P, DeFronzo R, Califf R, Guyton J. **Metabolic Síndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms.** *Am Heart J.* 2005;149(1):33-45.
62. Eckel R, Gruñid S, Zimmet P. **The Metabolic Syndrome.** *Lancet* 2005; **365**:1415-28.
63. Steinberger, J. **Diagnosis of the metabolic syndrome in Children.** *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:555-9.
64. Ko GTC, Cockram CS, Chowb CC et al. **Metabolic syndrome by the international diabetes federation definition in Hong Kong Chinese** *Diabetes Res and Clin Practice* 2006. In Press

65. Cruz M, Weigensberg J, et al. **The Metabolic Syndrome in Overweight Hispanic Youth and the role of Insulin Sensitivity.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 108-113.
66. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. **Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults.** *N Engl J Med* 1998; 338:1650-1656
67. Wilcox W. **Abnormal Serum Uric Levels in Children.** *J Pediatr.* 1996;128:731-41.
68. Thomas J. Starc, Richard J. Deckenlbaum. **Evaluation of Hypercholesterolemia Childhood.** *Pediatr in Rev.* 1996;17:94-7.
69. Grewlich WW, Pyle SI. **Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist.** *Stanford University Press.* 1959; 2<sup>o</sup> Ed. 53-59.
70. Nichols Institute San Juan Capistrano CA. **Pediatric Endocrinology Reference Guide.** Quest Diagnostics Incorporated © 2004.

## ANEXO 1.

### ESTIMACION DE LA ACELERACION O RETRASO DE LA EDAD ÓSEA

#### Mujeres

<b>Edad Cronológica</b>	<b>Edad ósea Media</b>	<b>± 2DE</b>
3m	3.02 m	1.5 m
6m	6.04 m	2 m
9m	9.05 m	2.7 m
12m	12.04 m	4 m
18m	18.22 m	6 m
2 años	2 años	8 m
2 años ½	3.28 años	10 m
3 años	3 años	12 m
4 años	4.1 años	18 m
4 ½ años	5 años	21 m
5 años	5.5 años	23 m
6 años	6.5 años	20 m
7 años	7.4 años	19 m
8 años	8.3 años	20 m
9 años	9.5 años	21 m
10 años	10.5 años	23 m
11 años	11.5 años	24 m
12 años	12.5 años	20 m
13 años	13.5 años	21 m
14 años	13.6 años	23 m
15 años	15.3 años	18 m
16 años	15.7 años	15 m

Tomado de: Grewlich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford University Press. 1959; 2º Ed. 53-59.<sup>69</sup>

## ESTIMACION DE LA ACELERACIÓN O RETRASO DE LA EDAD ÓSEA

### Hombres

Edad Cronológica	Edad ósea Media	± 2DE
3m	3.01 m	6m
6m	6.09 m	4m
9m	9.56 m	3 m
12m	12.74 m	4 m
18m	19.36 m	7 m
2 años	26 m	7.84 m
2 años ½	2.7 años	9 m
3 años	3.2 años	10m
4 años	4 años	13 m
4 ½ años	4.6 años	16 m
5 años	5.2 años	17.5 m
6 años	6.3 años	18 m
7 años	7.35 años	16 m
8 años	8.4 años	18 m
9 años	9.5 años	18 m
10 años	10.5 años	19.5 m
11 años	11.4 años	20 m
12 años	12.4 años	21 m
13 años	13 años	21 m
14 años	14 años	21 m
15 años	15.2 años	23 m
16 años	16.3 años	26m

Tomado de: Grewlich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford University Press. 1959; 2º Ed. 53-59.<sup>69</sup>





### ANEXO 3.

## TABLAS DE PERCENTILES PARA PRESION ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

Varones 1-17 años

Blood Pressure Levels for the 90th and 95th Percentiles of Blood Pressure for Boys Aged 1 to 17 Years by Percentiles of

	Blood ressure Percentile*	Systolic Blood Pressure by Percentile of Height, mm Hg†							Diastolic Blood Pressure by Percentile of Height, mm Hg†						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90th	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55
	95th	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59
2	90th	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
3	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67
4	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66
	95th	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	68	69	70	71
5	90th	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74
6	90th	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	90th	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74
	95th	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	90th	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80
9	90th	109	110	112	113	115	117	117	72	73	73	74	75	76	77
	95th	113	114	116	117	119	121	121	76	77	78	79	80	80	81
10	90th	110	112	113	115	117	118	119	73	74	74	75	76	77	78
	95th	114	115	117	119	121	122	123	77	78	79	80	80	81	82
11	90th	112	113	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	116	117	119	121	123	124	125	78	79	79	80	81	82	83
12	90th	115	116	117	119	121	123	123	75	75	76	77	78	78	79
	95th	119	120	121	123	125	126	127	79	79	80	81	82	83	83
13	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	76	76	77	78	79	80
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	80	81	82	83	83	84
14	90th	120	121	123	125	126	128	128	76	76	77	78	79	80	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	81	81	82	83	84	85
15	90th	123	124	125	127	129	131	131	77	77	78	79	80	81	81
	95th	127	128	129	131	133	134	135	81	82	83	83	84	85	86
16	90th	125	126	128	130	132	133	134	79	79	80	81	82	82	83
	95th	129	130	132	134	136	137	138	83	83	84	85	86	87	87
17	90th	128	129	131	133	134	136	136	81	81	82	83	84	85	85
	95th	132	133	135	136	138	140	140	85	85	86	87	88	89	89

\* Blood pressure percentile was determined by a single measurement.

† Height percentile was determined by standard growth curves.

Tomado de: National High blood Pressure education Program Working Group on Hypertension control in children and Adolescents. Update on the 1987 task Force on High Blood Pressure children and Adolescents: A Working Group report from the national High Blood Pressure Education Program. Pediatrics. 1996; **98**:649-58. <sup>55</sup>

## TABLAS DE PERCENTILES PARA PRESION ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

### Mujeres 1-17 años

Blood Pressure Levels for the 90th and 95th Percentiles of Blood Pressure for Girls Aged 1 to 17 Years by Percentiles of

Age, y	Blood Pressure Percentile*	Systolic Blood Pressure by Percentile of Height, mm Hg†							Diastolic Blood Pressure by Percentile of Height, mm Hg†						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90th	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56
	95th	101	102	103	104	105	107	107	57	57	57	58	59	60	60
2	90th	99	99	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	62	62	63	64	65
3	90th	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	63	63	64
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	67	67	68
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67
	95th	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
5	90th	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69
	95th	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
6	90th	104	105	106	107	109	110	111	67	67	68	69	69	70	71
	95th	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75
7	90th	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72
	95th	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76
8	90th	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74
	95th	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78
9	90th	110	110	112	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79
10	90th	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90th	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95th	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90th	118	118	119	121	122	123	124	76	76	77	78	78	79	80
	95th	121	122	123	125	126	127	128	80	80	81	82	82	83	84
14	90th	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95th	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90th	121	121	122	124	125	126	127	78	78	79	79	80	81	82
	95th	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90th	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90th	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95th	126	126	127	129	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86

\* Blood pressure percentile was determined by a single reading.

† Height percentile was determined by standard growth curves.

Tomado de: National High blood Pressure education Program Working Group on Hypertension control in children and Adolescents. Update on the 1987 task Force on High Blood Pressure children and Adolescents: A Working Group report from the national High Blood Pressure Education Program. Pediatrics. 1996; **98**:649-58. <sup>55</sup>



## ANEXO 4

### TABLAS PERCENTILARES PARA DISLIPIDEMIA EN NIÑOS

a. Lipoproteínas (colesterol Total, LDL, HDL)

Serum and Lipoprotein Cholesterol Levels in Children and Adolescents (mg/dL)*												
Age (Years)	Total				LDL				HDL			
	Mean	Percentile			Mean	Percentile			Mean	Percentile		
		5	50	95		5	50	95		5	50	95
<b>Males</b>												
0 to 4	159	117	156	209								
5 to 9	165	125	164	209	95	65	93	133	57	39	56	76
10 to 14	162	123	160	208	99	66	97	136	57	38	57	76
15 to 19	154	116	150	203	97	64	96	134	48	31	47	65
<b>Females</b>												
0 to 4	161	115	161	206								
5 to 9	169	130	168	211	103	70	101	144	55	37	54	75
10 to 14	164	128	163	207	100	70	97	140	54	38	54	72
15 to 19	162	124	160	209	99	61	96	141	54	36	53	76

Abbreviations: LDL=low-density lipoprotein and HDL=high-density lipoprotein.  
\*Adapted from the Lipid Research Clinics Prevalence Study, NIH Publication 80-1527, July 1980.

b. Triglicéridos

Serum Triglyceride Levels in Children and Adolescents (mg/dL)*				
Age (Years)	Mean	Percentile		
		5	50	95
<b>Males</b>				
0 to 4	58	30	53	102
5 to 9	57	31	53	104
10 to 14	68	33	61	129
15 to 19	80	38	71	152
<b>Females</b>				
0 to 4	66	35	61	115
5 to 9	62	33	57	108
10 to 14	78	38	72	135
15 to 19	78	40	70	136

\*Adapted from the Lipid Research Clinics Prevalence Study, NIH Publication 80-1527, July 1980.

Tomado de: Carter GA **Hypercholesterolemia in Children**. *Pediatric Annals* 1997; 26(2):122-7.<sup>59</sup>

## ANEXO 5

### TABLAS PERCENTILARES PARA CINTURA CADERA

**Table III. Estimated value for percentile regression for Mexican-American children and adolescents, according to sex**

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>
Intercept	41.0	41.8	43.3	44.3	46.2	41.4	42.1	43.9	44.8	47.1
Slope	1.7	1.9	2.2	2.7	3.5	1.5	1.8	2.1	2.6	3.2
Age (y)										
2	44.4	45.6	47.6	49.8	53.2	44.5	45.7	48.0	50.0	53.5
3	46.1	47.5	49.8	52.5	56.7	46.0	47.4	50.1	52.6	56.7
4	47.8	49.4	52.0	55.3	60.2	47.5	49.2	52.2	55.2	59.9
5	49.5	51.3	54.2	58.0	63.6	49.0	51.0	54.2	57.8	63.0
6	51.2	53.2	56.3	60.7	67.1	50.5	52.7	56.3	60.4	66.2
7	52.9	55.1	58.5	63.4	70.6	52.0	54.5	58.4	63.0	69.4
8	54.6	57.0	60.7	66.2	74.1	53.5	56.3	60.4	65.6	72.6
9	56.3	58.9	62.9	68.9	77.6	55.0	58.0	62.5	68.2	75.8
10	58.0	60.8	65.1	71.6	81.0	56.5	59.8	64.6	70.8	78.9
11	59.7	62.7	67.2	74.4	84.5	58.1	61.6	66.6	73.4	82.1
12	61.4	64.6	69.4	77.1	88.0	59.6	63.4	68.7	76.0	85.3
13	63.1	66.5	71.6	79.8	91.5	61.1	65.1	70.8	78.6	88.5
14	64.8	68.4	73.8	82.6	95.0	62.6	66.9	72.9	81.2	91.7
15	66.5	70.3	76.0	85.3	98.4	64.1	68.7	74.9	83.8	94.8
16	68.2	72.2	78.1	88.0	101.9	65.6	70.4	77.0	86.4	98.0
17	69.9	74.1	80.3	90.7	105.4	67.1	72.2	79.1	89.0	101.2
18	71.6	76.0	82.5	93.5	108.9	68.6	74.0	81.1	91.6	104.4

Tomado de: Fernandez J.R. Waist circumference percentile in nationality representative samples of African American, European-american and Mexican American, in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*. 2004; **145**:439-444.<sup>57</sup>

ANEXO 6

<b>SEXO</b>	<b>EDAD</b>

**FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS**

**CARACTERIZACIÓN CLINICO EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARENAL CONGÉNITA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, 2006**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ Registro No. \_\_\_\_\_  
 TELEFONO: \_\_\_\_\_ Fecha Nac: \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICO HSC**

Fecha Dx : \_\_\_\_\_ Edad al Dx: \_\_\_\_\_  
 Tiempo uso Esteroides: \_\_\_\_\_ Dosis Actual (mg/m<sup>2</sup>SC): \_\_\_\_\_

**EVALUACIÓN ACTUAL HIPERANDROGENISMO O VIRILIZACIÓN X CLÍNICA**

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Talla: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ (p )  
 Ferriman: \_\_\_\_\_ Acné: \_\_\_\_\_  
 Edad ósea: \_\_\_\_\_ Edad Cronológica : \_\_\_\_\_  
 Clítoris: \_\_\_\_\_ cm Clitoroplastia? \_\_\_\_\_

Otros Dx: \_\_\_\_\_

**CRITERIOS SOP**

USG PÉLVICA: Quistes Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

**Criterios Bioquímicos**

**Valor Normal para edad**

17 OHP actual : \_\_\_\_\_  
 Testosterona : \_\_\_\_\_  
 DHEA-S : \_\_\_\_\_  
 Androstened : \_\_\_\_\_

Datos Hiperandrogenismo: \_\_\_\_\_

**SINDROME DE CUSHING S \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_**

Hipertensión Arterial? \_\_\_\_\_  
 Estrías: \_\_\_\_\_  
 Fascies Luna Llena? \_\_\_\_\_  
 Obesidad? \_\_\_\_\_

**SINDROME METABÓLICO S \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_**

TA: \_\_\_\_\_ mmHg Perc: \_\_\_\_\_  
 Cintura: \_\_\_\_\_ cm Perc: \_\_\_\_\_  
 Colesterol \_\_\_\_\_ Perc: \_\_\_\_\_  
 HDL \_\_\_\_\_ Perc: \_\_\_\_\_  
 LDL \_\_\_\_\_ Perc: \_\_\_\_\_  
 TGC \_\_\_\_\_ Perc: \_\_\_\_\_

**RESISTENCIA A INSULINA**

Glucemia \_\_\_\_\_  
 Insulina \_\_\_\_\_  
 HOMA \_\_\_\_\_

LAPSO DE EDAD	DOSIS ESTEROIDE

LAPSO DE EDAD	DOSIS ESTEROIDE

MEDICAMENTO	
Glucocorticoide	
Mineralocorticoide	
Antiandrogeno	

