



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

TITULO

Comparación de las características clínicas y metabólicas de pacientes pediátricos con Hiperplasia suprarrenal Congénita con y sin control de la enfermedad.

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
Endocrinología pediátrica**

PRESENTA

Dra. María de los Ángeles Aguilar Labrada

Guadalajara, Jalisco 24 de Febrero del 2015



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.

INDICE

I.	RESUMEN	3
II.	MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	4
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
IV.	JUSTIFICACION	19
V.	HIPOTESIS	21
VI.	OBJETIVOS	21
VII.	MATERIAL Y METODOS	22
VIII.	OPERALIZACION DE LAS VARIABLES	24
IX.	DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	26
X.	ANALISIS ESTADISTICO	27
XI.	FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ETICAS	28
XII.	RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS	29
XIII.	RESULTADOS	30
XIV.	DISCUSION	38
XV.	CONCLUSIONES	42
XVI.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
XVII.	BIBLIOGRAFIA	44
XVIII.	AXESO No.1 HOJA DE CAPTURA DE DATOS	48

I. RESUMEN:

Objetivos: La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología crónica, y un adecuado control es importante para evitar complicaciones a largo plazo, por lo que el objetivo de este estudio fue Comparar las características clínicas y metabólicas de pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita con y sin control de la enfermedad.

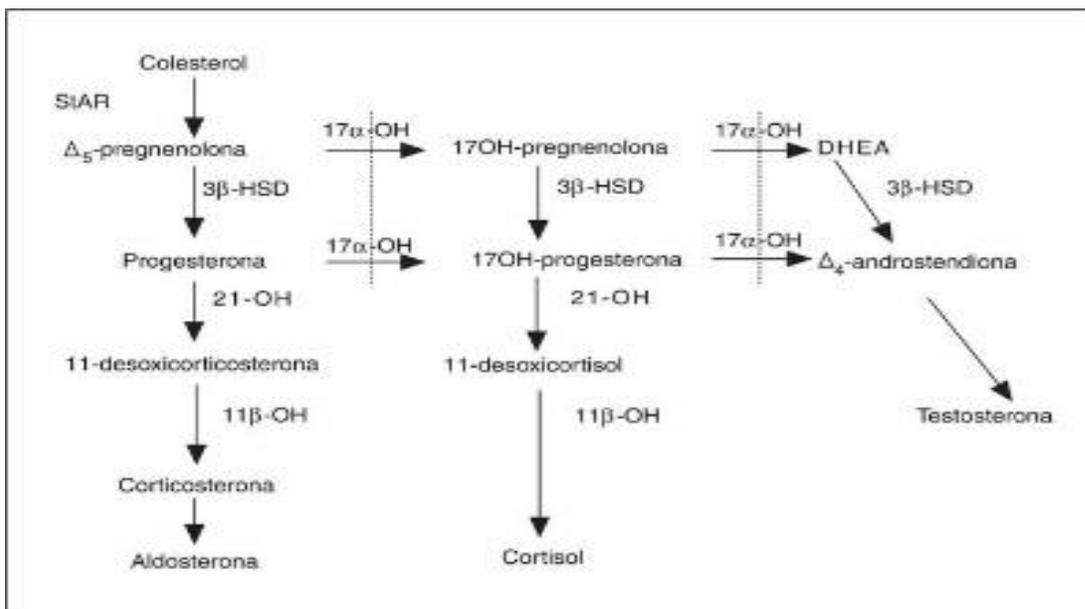
Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, en donde se estudiaron 38 pacientes pediátricos con HSC Clásica con adecuado e inadecuado control en función de la 17 hidroxiprogesterona en seguimiento en la consulta externa de endocrinología pediátrica, UMAE Pediatría, CMNO IMSS. Se incluyeron al total de pacientes que reunieron las características a estudiar, por tratarse de un estudio descriptivo no requiere de un cálculo de muestra.

Resultados: La edad de los pacientes fue significativa para el grupo de los no controlados donde el rango de edad fue de 10 (3-15) años en comparación con los controlados que fueron niños más pequeños 6 (2-11) $p = 0.023$ La talla de acuerdo al grupo también fue significativa siendo más altos los pacientes del grupo no controlados con rangos 129 (83-165) y los controlados 111 (81-145) $p = 0.019$. La 17 hidroxiprogesterona y testosterona como de esperarse fueron significativas para el descontrol de la enfermedad con rangos 25 (6-228) $p = 0.000$ y testosterona 45 (0-250) $p = 0.001$. La edad ósea también fue significativa siendo adelantada sobre todo en los descontrolados 10 (2-16) y controlados 6 (2-13) $p = 0.005$. La correlación de dosis cortisol y velocidad de crecimiento fue significativa 0.005.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES:

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de trastornos autosómicos recesivos, que resultan de la deficiencia de una de las cinco enzimas necesarias para la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. Por orden de frecuencia son a) la deficiencia de 21 hidroxilasa (21OH) necesaria para la conversión de progesterona en desoxicorticosterona y de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol, b) 11 β -hidroxilasa (11 β OH), necesaria para la conversión de desoxicorticosterona en corticosterona y de 11-desoxicortisol en cortisol, c) 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa / Δ 5- Δ 4 isomerasa (3-HSD) enzima necesaria para la transformación de los Δ 5 3 β hidroxiesteroides en Δ 4-3 β -cetosteroides, d) 17 α hidroxilasa (17 α -OH) necesaria para la conversión de los 17 desoxiesteroides en 17 hidroxiesteroides, d) steroidogenic acute regulatory protein (StAR) proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona. La esteroideogénesis se observa en el esquema de la tabla 1.

Tabla 1.- Esteroidogenesis



La forma más común de HSC en un 90 % de los casos, causada por la mutación en CY21A2 la cual conduce a una disminución de la secreción de cortisol y aldosterona con la acumulación de los precursores esteroideos previo al defecto enzimático. La disminución del cortisol estimula la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a través de retroalimentación negativa que entonces lleva a hiperplasia adrenal y el aumento de la producción de andrógenos suprarrenales. (1,2)

La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas. Las formas severas o clásicas inician ya sus manifestaciones en la época fetal, mientras que las formas moderadas o no clásicas inician sus manifestaciones clínicas en la época postnatal. Esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al tipo de afectación de los alelos del gen CYP21.

Clásicamente se distinguen tres formas clínicas en el déficit de 21 -hidroxilasa que reflejan el espectro clínico de la enfermedad, la forma Clásica con pérdida salina representa la forma más severa de presentación, un 75% de los pacientes puede presentar deficiencia de aldosterona con pérdida salina, retraso del desarrollo, hipovolemia y riesgo shock hipovolémico potencialmente fatal. (3)

La forma clásica virilizante que representa una forma severa a moderada de la enfermedad, en donde el exceso de andrógenos durante la etapa prenatal puede condicionar la presencia de genitales ambiguos. (4-5).

Su incidencia es de 1: 10,000 a 1:20,000 nacimientos. La prevalencia es más alta en algunos grupos étnicos particularmente en áreas geográficas remotas como los Yupik en Alaska. (6,7)

Además de la forma clásica de HSC con pérdida de sal y formas virilizantes simple también existe una forma leve no clásica, que puede mostrar grados variables de exceso de andrógenos postnatal pero a veces es asintomática. El deterioro subclínico leve de la síntesis de cortisol en CAH no clásica (NCCAH) generalmente no conduce a la crisis de Addison.(8)

La forma no clásica se producen en aproximadamente 0.1 a 0.2% de la población caucásica, y hasta en el 1-2% de las poblaciones endogámicas, tales como en el oriente Europa (Ashkenazi) Judíos.(9)

Las mutaciones en CYP2A12 se encuentran en la mayoría de los pacientes con la forma no clásica, aunque también se han descrito mutaciones en 11 β hidroxilasa (CYP11B1) y 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa. (10)

A partir del 2010 se han reportado 181 mutaciones.⁽¹¹⁾ El gen responsable del déficit de 21 OH se denomina CYP21B, también llamado CYP21, y está localizado en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA. Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21B, por lo que en la actualidad todos los paciente; paralelamente se debe hacer un estudio familiar que permita realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas. A diferencia de otras enfermedades recesivas, donde es frecuente presentar la misma mutación en los 2 alelos, en el déficit de 21 OH los enfermos frecuentemente son heterocigotos compuestos, o dobles heterocigotos; es decir tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo, uno proveniente del padre y otro de la madre. Solo en el caso de mutaciones frecuentes o en el caso de consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación. Los portadores o heterocigotos presentan un solo cromosoma mutado, y en principio no manifiestan signos clínicos, aunque sí una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH.⁽¹²⁻¹³⁾

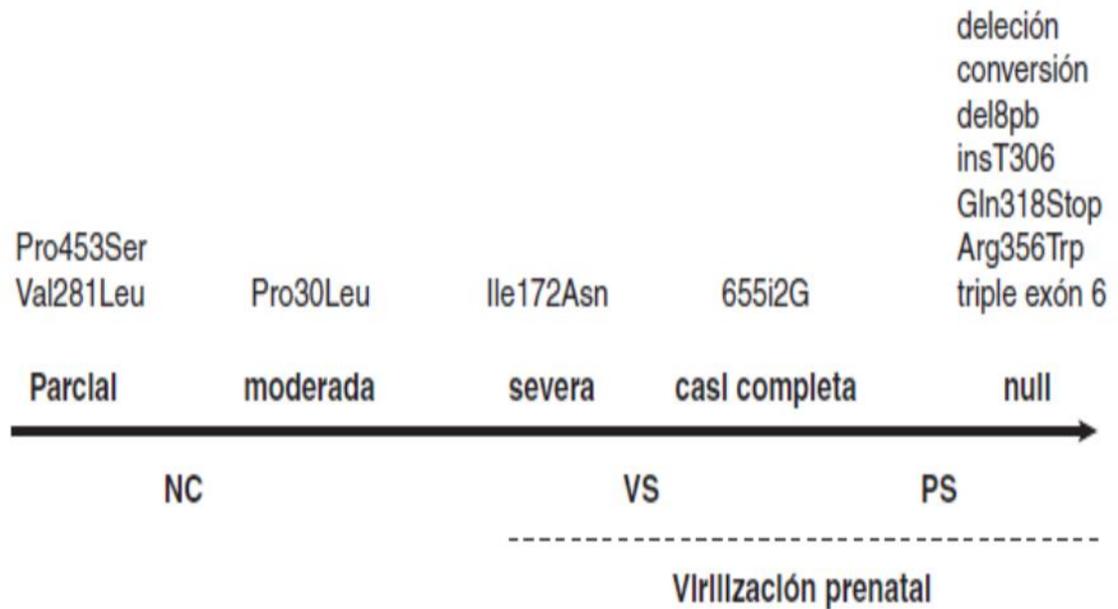
El gen CYP21B está situado muy próximo al gen CYP21A (pseudogén o gen no funcional) y ambos comparten una gran homología estructural; a diferencia del gen CYP21B, el CYP21A presenta una serie de mutaciones que impiden su traducción en una proteína funcional. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. La gran mayoría de las mutaciones que causan déficit de 21 OH son el resultado de 2 tipos de mecanismos entre el gen CYP21B y pseudogén CYP21A: a) una recombinación asimétrica durante la meiosis (duplicación, deleción y conversión génica) y b) fenómenos de conversión génica por el que se transfieren mutaciones deletéras presentes en el pseudogén CYP21A al gen CYP21B. Cuando se trata de mutaciones puntuales se las denomina se les

microconversiones, para diferenciarlas de las conversiones grandes que involucran a varios exógenos o a la totalidad del gen. Las grandes deleciones y conversiones representan el 25-30% de las alteraciones encontradas en los alelos de pacientes con formas clásicas del déficit de 21 OH. Aproximadamente el 75% de los alelos CYP21B estudiados en pacientes con déficit de 21 OH presentan mutaciones puntuales; las más frecuentes son la mutación 655 A/C por G en el intrón 2 en las formas con pérdida salina, la mutación Ile172Asn asociada a formas virilizantes simples y la mutación Val281Leu en las formas no clásicas.

Las mutaciones en gen CYP21A están asociados con HSC clásica tanto en la variedad perdedora de sal como en la virilizante, dan lugar a una pérdida del 95-100% de la actividad enzimática. En la no clásica, existe típicamente una pérdida del 50-85% de la actividad enzimática.⁽¹⁶⁾

La correlación genotipo / fenotipo en el déficit de 21 OH es alta, ya que la gravedad de los signos clínicos se relaciona con el grado de déficit enzimático, que a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen CYP21. La manera más simple de correlacionar el genotipo con el fenotipo es determinar qué tipo de mutación aparece en el paciente con déficit de 21 OH como se muestra en la tabla 2.⁽¹⁷⁾

Tabla 2. Correlación genotipo / fenotipo



Diagnóstico:

La HSC es una enfermedad adecuada para el cribado neonatal ya que es una enfermedad común y potencialmente fatal, que puede ser diagnosticada con una medición hormonal en sangre. Por otra parte el reconocimiento y tratamiento temprano pueden prevenir la pérdida salina, deshidratación severa y muerte, y acortar el tiempo de asignación de sexo en mujeres severamente virilizados. Por otra parte los varones son más propensos de sufrir pérdida salina por el retraso en el diagnóstico ya que no existe ambigüedad genital para alertar al clínico. La tasa de mortalidad sin cribado neonatal es entre 4-10%. (18)

El diagnóstico se realiza mediante la medición de 17 OHP en sangre en papel filtro (Guthrie) obtenido preferiblemente 2-4 después del nacimiento ya que los niveles

de 17 OHP son normalmente altos al nacimiento y disminuyen después de los primeros días después del parto. El tratamiento con corticoides prenatales para la maduración pulmonar podrían reducir los valores de 17 OHP. Se ha recomendado que estos niños sean reexaminados después de varios días.⁽¹⁹⁾

Se utilizan tres técnicas de ensayos utilizados para la detección inicial el radioinmunoensayo (EE.UU), inmunoabsorción ligado a enzimas (Japón) y el Fluoroimmunoensayo (Europa). Los recién nacidos pretérmino tienen mayor concentración en suero que los recién nacidos a término, por lo tanto los niveles de corte se basan en la edad gestacional (Japón y Europa) o el peso al nacer (EE.UU). Hay una considerable variación en los niveles de corte de un programa a otro. Esto es probable debido a los diferentes anticuerpos y reactivos, del espesor y densidad variable del papel filtro utilizado para la recogida de las muestras y más significativamente las características de la población de referencia. Más de 30 millones de recién nacidos han sido controlados. La prevalencia de hiperplasia suprarrenal congénita en los EE.UU. y Europa es de aproximadamente 1: 15 000-16 000, y ligeramente inferior en Japón (1:19 000). En general, severa pérdida de sal se puede prevenir, pero hay una variación notable en el número de falsos positivos y falsos negativos entre los distintos programas. Se necesita refinamiento continuo de los niveles de corte para mejorar la especificidad y sensibilidad.

Tratamiento:

El objetivo del tratamiento es disminuir la excesiva producción de andrógenos, mediante la sustitución de hormonas deficientes. El tratamiento adecuado evita la crisis adrenal y virilización, permitiendo el crecimiento y desarrollo normal.

El mecanismo de acción de la dexametasona en el feto no se conoce bien. Sin embargo, la supresión de andrógenos suprarrenales fetales en HSC es factible mediante la administración de glucocorticoides de la madre. El tratamiento tiene como objetivo reducir la virilización genital femenina, la necesidad de cirugía reconstructiva y la angustia emocional asociado con el nacimiento de una niña con genitales ambiguos; el tratamiento prenatal no cambia la necesidad de terapia de reemplazo hormonal de por vida, la necesidad de un seguimiento médico cuidadoso, o el riesgo de crisis de pérdida de sal que amenazan la vida si el tratamiento se interrumpe. (20)

Inicialmente se pueden requerir dosis altas de glucocorticoides, pero es importante la reducción rápida una vez alcanzado los niveles óptimos de hormonas suprarrenales. Por lo que es necesario un reevaluación frecuente en la infancia, los intentos de normalizar completamente los valores de 17 OHP suelen dar lugar a un tratamiento excesivo. La hidrocortisona es el tratamiento ideal para los niños debido a que su vida media corta minimiza los efectos secundarios adversos, especialmente la supresión del crecimiento. No se recomienda el uso crónico de glucocorticoides de acción prolongada en pacientes en crecimiento. Cuando la dosis supera 15mg/m²sc/ día en los niños pequeños y 15-17mg/m²sc/ día en el adolescente hay una disminución de la talla adulta. (21-24)

Durante la pubertad a pesar de la terapia de reemplazo adecuado y cumplimiento en control puede ser pobre por el incremento de la depuración de cortisol. La talla adulta de los pacientes con HSC se relaciona negativamente con la dosis de glucocorticoides durante la pubertad temprana, pacientes tratados con menos de 20mg/m²sc/día al inicio de la pubertad, son significativamente más altos de los que reciben dosis mayores. Por lo que es importante que durante la pubertad se trate con la dosis más baja posible. (25)

Los niños con HSC perdedora de sal requieren mineralocorticoides además de glucocorticoides así como suplementos de cloruro de sodio. El requisito de sodio en niños normales es de 1mmol/kg la cantidad proporcionada por la materna, sin embargo los pacientes con HSC perdedora de sal deben complementarse con sodio ya que el contenido de sal en la leche materna y formulas infantiles es insuficiente. (26)

Aunque el defecto de biosíntesis de aldosterona es clínicamente aparente sólo en la pérdida de sal, la deficiencia de aldosterona subclínica está presente en todas las formas de la deficiencia 21-hidroxilasa y puede ser mejor evaluadas por la relación renina aldosterona.

El último disminuye al aumentar la severidad fenotípica, demostrando claramente un espectro de pérdida de sal en las diversas formas de deficiencia de 21-hidroxilasa (27).

En consecuencia, todos los pacientes con niveles elevados de renina o relación renina aldosterona se benefician con fludrocortisona y sodio en la dieta adecuada. EL mantenimiento del equilibrio de sodio reduce los niveles de vasopresina y ACTH,

contribuyendo a dosis bajas de glucocorticoides, lo que lleva a una mejor resultados auxológicos.(28,29)

Dosis de estrés:

Pacientes con deficiencia severa de 21 OH, son incapaces de producir una respuesta adecuada de cortisol durante el estrés, deshidratación por gastroenteritis, cirugía con anestesia general o algún traumatismo importante, por lo que se requiere incrementar dosis de glucocorticoides durante estos episodios. Cuando se administran dosis farmacológicas de hidrocortisona no son necesarios los mineralocorticoides por que pueden activar sus receptores. El ejercicio, el estrés psicológico, no requieren incremento de dosis de glucocorticoides. (30)En la tabla 3 se muestran las dosis de hidrocortisona durante el periodo de estrés de acuerdo al grupo de edad.

Tabla 3. Dosis de estrés de hidrocortisona por grupo de edad.

Patient age	Initial parenteral HC dose (mg)
Infants and preschool children	25
School-age children	50
Adults	100

Complicaciones:

La terapia inadecuada puede condicionar a corto o a largo plazo complicaciones como desequilibrio hidroelectrolítico, crisis adrenal, maduración ósea acelerada, baja estatura, hirsutismo, virilización y disminución de la fertilidad en la etapa adulta.

En este contexto, algunos estudios reportaron tasas más altas de sobrepeso y la obesidad entre los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. En unos de los primeros estudios por Knorr y Hinrichsen de Lienau encontraron una relación significativa entre el tratamiento excesivo con hidrocortisona durante los dos primeros años de vida y el desarrollo posterior de la obesidad entre los adultos jóvenes. Cornean et al describe aumentado significativamente los valores del IMC para los pacientes con CAH entre 5 y 10 años de edad, en comparación con el índice de masa corporal a la edad de 1 año.(31,32)El manejo de los pacientes con HSC cambia a lo largo del ciclo de vida. Durante la infancia, la atención se centra en lograr un crecimiento y desarrollo normal, mientras que en los adultos está dirigido a la prevención de las complicaciones a largo plazo, tales como obesidad, osteoporosis y síndrome metabólico.

Los pacientes con CAH comúnmente tienen factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular como la obesidad, la hipertensión y la resistencia a la insulina.

Anbezhil Subbarayan et al realizaron un estudio transversal retrospectivo de 107 niños en donde se valoró los factores de riesgo cardiovascular de niños y adolescentes con HSC de edades comprendidas entre 2-9 años de edad, los datos

antropométricos, Tensión arterial sistólica (TAS) Tensión arterial diastólica (TAD) fueron expresados como puntuaciones de desviación estándar (DE) Se midió Glucosa en ayuno en sangre con insulina plasmática, lípidos y la resistencia a la insulina (HOMA IR) calculada utilizando el modelo de evaluación de la homeostasis.

Resultados: 6-23% (33% hombres; 18% mujeres) de la cohorte eran obesos (IMC DE > 2). Las DE de IMC fue significativamente mayor ($P < 0.001$) en comparación con la población del Reino Unido. Diecinueve (20.9%) de 91 pacientes (20% hombres; 21% mujeres) tenían hipertensión sistólica y 8.6% de los hombres, 8.9% de las mujeres tenían hipertensión diastólica. De 63 pacientes 6 (9.5%) de los sujetos tenían alta concentración de colesterol sin diferencias en ambos sexos, estos no estaban relacionados con la edad, IMC, o dosis de hidrocortisona. El HOMA IR fue más favorable en comparación con la población normal.

A pesar de una reducción de la dosis de esteroides durante la última década, un número de niños con HSC son todavía obesos e hipertensos. Esto refleja tendencias generales de población o indica una necesidad de optimizar aún más los regímenes de tratamiento que queda por determinar.⁽³³⁾

En el 2006 Thomas M. K. Völkl, Diemud Simm, Christoph Beier and Helmuth G. Dörr realizaron un estudio cuyo objetivo fue valorar el IMC de los niños y adolescentes con hiperplasia suprarrenal congénita en comparación con las referencias de población general además de las implicaciones de los niveles de leptina en suero corregidos por IMC, sexo y estadio de tanner de los pacientes estudiados. Fue un estudio transversal retrospectivo con 89 niños y adolescentes con hiperplasia suprarrenal congénita (48 mujeres y 41 varones; edad de 0.2 a 17.9 años). Se

agruparon a los pacientes en perdedor de sal y virilizante simple, así como al control metabólico actual. Los niveles de leptina se midieron por inmunoensayo.

Las edades cronológicas de los niños con CAH fueron entre 0,20 y 17,9 años (media \pm DE: 8,9 \pm 4,6 años). Las DE del IMC de todo el grupo varió -2,7 a 4,3 (media \pm DE: 0,88 \pm 1,3)

Quince sujetos (16,8%) tenían el IMC \geq 2,0 DE lo que indica una significativa mayor frecuencia de obesidad entre los pacientes con CAH de lo esperado para la población normal (esperado: 2,27%). No hubo diferencia significativa en la edad y el IMC entre los géneros y formas clínicas. El IMC no difirió significativamente entre los niños que recibieron hidrocortisona, prednisona o dexametasona. Dosis de hidrocortisona (incluyendo las dosis equivalentes de prednisona y dexametasona) variaron de 6.2-30,1 mg /m²sc/día (media \pm DE: 14,7 \pm 4,8 mg m² de superficie corporal /). La dosis de hidrocortisona se correlacionó positivamente con las DE de IMC. El riesgo relativo de tener un IMC \geq 2.0 DE no fue significativamente elevado entre los niños con medicamentos prednisona / dexametasona, en comparación con aquellos con tratamiento de hidrocortisona. El retraso de la edad ósea, como se calcula a partir de la diferencia de la edad ósea y la edad cronológica, osciló entre -2,9 años a 5,6 años (media \pm SD: 1,11 \pm 1,8 años) y fue significativamente elevado; que se correlacionó positivamente con el IMC SDS. El riesgo relativo de obesidad entre nuestros niños (IMC SDS \geq 2,0) fue significativamente elevado para los niños con padres obesos, en comparación con aquellos con los padres no obesos (riesgo relativo: 4,86). Los valores de leptina en suero oscilaron desde 0,10

hasta 32 microg / L (mediana: 4,4 microg / L); que se correlacionaron positivamente con el IMC SDS, la edad cronológica, y estadio de Tanner.

Los niños y adolescentes con CAH tienen un mayor riesgo de obesidad. La dosis de glucocorticoides, la edad cronológica, edad de maduración ósea avanzada, y la obesidad parental contribuyeron a elevada IMC SDS, mientras que el peso al nacer y la longitud, los niveles séricos de leptina y la dosis de fludrocortisona no estaban asociados con la obesidad. Por lo tanto, los niños con CAH que se convierten en obesos deben ser vigilados estrechamente y deben participar al mismo tiempo en los programas de control de peso que incluyen miembros de la familia obesos.⁽³⁴⁾

En México hasta el momento no hay estudios reportados de comparación de pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita controlados con el tratamiento y sin control.

III. Planteamiento del problema

En nuestra consulta externa se otorga seguimiento a los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita del occidente de la república, los cuales se encuentran en tratamiento crónico con glucocorticoides. Se sabe que solo el 30 % de los pacientes con esta patología tiene un adecuado control de la enfermedad, el descontrol de la enfermedad incrementa el riesgo de complicaciones a largo plazo secundario a dosis altas de esteroides, por lo que consideramos importante conocer las diferencias en las características clínicas entre pacientes con y sin control.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y metabólicas de pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita clásica con y sin control de la enfermedad?

IV. Justificación:

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología que se encuentra dentro de las patologías detectados por medio del tamiz neonatal, lo que sugiere ser una enfermedad que requiere diagnóstico y tratamiento oportuno y de por vida. Se ha observado la asociación de la HSC y el uso crónico de glucocorticoides como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. En nuestra consulta se atienden alrededor de 70 pacientes con esta patología para control y seguimiento de la enfermedad, por lo que es relevante conocer si existe diferencia en las características clínicas entre pacientes con y sin control de la enfermedad.

Magnitud:

Es importante la realización de este estudio de HSC al ser una patología crónica, no está exenta de complicaciones a corto, mediano y largo plazo. Se ha relacionado el riesgo de obesidad y síndrome metabólico en los niños en edad escolar con la dosis cortisol usada durante los primeros años, de manera que los que reciben dosis altas presentan obesidad en un 75% comparado con un 11% con los que reciben dosis menores. Un índice de masa corporal mayor en la pediátrica se relaciona con peor talla final y mayor sobrepeso en la edad adulta.

Trascendencia:

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tienen alto riesgo cardiovascular, así como talla final baja secundario al uso de glucocorticoides. Por lo que es importante tener en cuenta el momento de la presentación de estos factores de riesgo e iniciar tratamiento oportuno y disminuir los riesgos cardiovasculares en la edad adulta.

Vulnerabilidad:

Al ser un estudio transversal que valorara las condiciones metabólicas y la existencia de riesgo cardiovascular así como factores para una talla final baja durante un año de evaluación tiene como limitante el efecto a largo plazo del tratamiento crónico en esta patología. Sin embargo se incluyen a los pacientes mayores de dos años ya que ha demostrado que posterior a dos años de tratamiento ya pueden existir alteraciones en dichos rubros, por lo que nuestros resultados tendrán solo validez interna y no determinarán causalidad.

Factibilidad:

Nuestro UMAE hospital pediatría CMNO es de referencia de los estados del occidente de la república, recibe un elevado número de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, los cuales se encuentran en seguimiento por la consulta externa de endocrinología.

V. Hipótesis:

Debido a que es un estudio descriptivo no requiere una hipótesis.

VI. Objetivos

Objetivo general:

Comparar las características clínicas y metabólicas de pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita con y sin control de la enfermedad.

Objetivos específicos:

- Determinar las características antropométricas de pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita con y sin control de la enfermedad
- Determinar la dosis promedio de esteroides en pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita con y sin control de la enfermedad
- Comparar las características clínicas entre pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita con y sin control de la enfermedad
- Valorar la presencia de obesidad y dislipidemia en pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita con y sin control de la enfermedad.

VII. Material y métodos:

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo.

Universo de estudio:

Pacientes pediátricos con HSC Clásica con adecuado e inadecuado control en función de la 17 hidroxiprogesterona en seguimiento en la consulta externa de endocrinología pediátrica, UMAE Pediatría, CMNO IMSS.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 2 años con HSC en control por la consulta externa de endocrinología pediatría UMAE HP CMNO.
- Expediente clínico completo.
- Al menos una determinación de 17 hidroxiprogesterona para valorar control de la enfermedad.
- Contar con escrutinio metabólico completo.
- Seguimiento plasmado en expediente con un intervalo mínimo de 4 meses para evaluar velocidad de crecimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con HSC con otra patología subyacente
- Edad menor de 2 años
- Sin seguimiento mínimo 2 citas al año

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Se incluirá al total de pacientes que reúnan la característica a estudiar, por tratarse de un estudio descriptivo no requiere de un cálculo de muestra.

VIII. OPERALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Operacional	Escala de medición	Análisis estadístico	Unidad de medición
Genero	Características biológicas que distinguen a un hombre y mujer.	Cualitativa nominal	Frecuencias porcentajes Chi cuadrada	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento a la fecha actual	Cuantitativa Discreta	Medias y desviación estándar	Años
Peso	Cantidad en Kg en una persona	Cuantitativa continua	Medias y desviación estándar	Kg
Talla	Medición de la estatura de un individuo	Cuantitativa continua	Medias y desviación estándar	cm
IMC	Mide la relación peso talla	Cuantitativa Continua	Medias y desviación estándar	Kg /m2sc
Edad Ósea	Edad de acuerdo a la aparición de núcleos de osificación	Cuantitativa discreta	Medias y desviación estándar	Años
Velocidad de crecimiento	Crecimiento durante un periodo de tiempo	Cuantitativa Continua	Medias y desviación estándar	Cm/ año
Control de la enfermedad	Que se encuentra dentro de rangos establecidos para el control de la enfermedad.	Cualitativa Nominal	Frecuencias porcentajes Chi cuadrada	Controlada descontrolada
17 hidroxiprogesterona	Enzima elevada en la forma más frecuente de HSC.	Cuantitativa Continua	Medias y desviación estándar	ng / dL

Testosterona	Hormona secretada en el testículo y corteza suprarrenal	Cuantitativa Continua	Medias y desviación estándar	ng / dL
Glucosa	Fuente primaria de energía en las células. Su elevación de asocia a Diabetes mellitus.	Cuantitativa continua	Medias y desviación estándar	mg / dL
Colesterol	Es un lípido de las membranas celulares y precursor de hormonas	Cuantitativa Continua	Medias y desviación estándar	mg /dL
Triglicéridos	Tipo de lípidos el exceso es un factor de riesgo cardiovascular	Cuantitativa continua	Medias y desviación estándar	mg/ dL
HDL	Tipo de Lipoproteína la cual ejerce una acción cardioprotectora	Cuantitativa continua	Medias y desviación estándar	Mg/dL
Dosis de esteroide	Cantidad esteroide utilizado durante el tratamiento	Cuantitativa Continua	Medias y desviación estándar	mg/m2sc/dia

IX. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- Buscar en la base de datos de nuestro servicio a los pacientes pediátricos con HSC variedad perdedora de sal en control en la consulta externa en el último año.
- Valorar el control de la enfermedad de acuerdo a la 17 hidroxiprogesterona, tomando en cuenta menor a 5ng/ml como control de la enfermedad.
- Analizar exámenes para valorar estado metabólico
- Valorar la velocidad de crecimiento en un periodo comprendido de 4 meses así como la edad ósea mediante datos tomados del expediente físico y electrónico.
- Dividir a los pacientes en pacientes controlados y no controlados
- Realizar el estudio de las variables por cada grupo

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio se realizó el siguiente abordaje estadístico:

- Las variables cualitativas se analizaron a través de estudio descriptivo con frecuencias y porcentajes.
- Las variables cuantitativas se analizaron con medias y desviación estándar en caso de tener una curva de distribución simétrica y en caso de resultar no simétrica se analizarán a través de medianas y rangos.
- Para estadística inferencial de variables cualitativas se realizó con Chi cuadrada
- Para análisis inferencial de variables cuantitativas de acuerdo con la curva de distribución de los datos se utilizará t de Student para distribución simétrica o U de Mann Whitney para distribución no simétrica.
- Los datos se capturaran en el paquete Microsoft Excel 2011
- El análisis se realizará en el paquete estadístico SPSS 21.0 para Windows.
- Se considerará significancia estadística un valor de $p < 0.05$
- Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

XI. FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La presente investigación se considera sin riesgo ya que solo se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes de maniobras diagnósticas y terapéuticas ya realizadas previamente.

Se considera con lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y se da cumplimiento a los artículos 13 y 14, del título segundo y de acuerdo al artículo 17 de la misma ley.

Por ser estudio retrospectivo que amerita solo revisión de expedientes clínicos no amerita un consentimiento informado por escrito por los padres de los pacientes.

Se respetará la confidencialidad de los datos y el anonimato de los valores obtenidos de los pacientes. Los resultados únicamente serán con fines de investigación.

En este estudio se acata lo establecido en los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

El protocolo será sometido a revisión del Comité Local de Investigación y Ética en salud (CLIES número1302) de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente para su autorización.

XII. RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

Investigador principal

Actividad asignada: realización de la investigación. Número de horas por semana que dedicara a la investigación: 12 horas.

Investigador responsable o tutor.

Actividad asignada: revisión del protocolo y avances de la recolección de la información y análisis así como revisión de reporte técnico final y difusión de la información. Número de horas por semana que dedicara a la investigación: 5 horas

Recursos materiales.

Los recursos que se utilizaron fueron:

- Material de papelería: hojas blancas tamaño carta, bolígrafos de tinta negra, impresora, laptop con sistema operativo Windows 7, sobres.

XIII. RESULTADOS:

Se analizaron 38 pacientes de 60 pacientes aproximadamente con hiperplasia suprarrenal congénita los cuales cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio se analizaron características antropométricas, metabólicas y de crecimiento con los siguientes resultados.

Tabla No.1 Características Sociodemográficas.

De los 38 pacientes, 17 pacientes fueron controlados y 21 pacientes eran no controlados, dentro de los controlados 9 (53%) eran masculinos y 8 (47%) femeninos sin diferencia significativa en cuanto al género en el grupo de los no controlados, sin embargo en los pacientes no controlados los pacientes son de mayor edad comparado con los no controlados. El peso no fue significativo en ambos grupos, pero la talla demostró significancia estadística

	CONTROLADOS N=17	NO CONTROLADOS N=21	Valor de P
Edad, mediana (rango)	6 (2-11)	10 (3-15)	0.023
Genero			
Femenino, n (%)	8 (47)	13 (61)	0.360
Masculino, n (%)	9 (53)	8 (39)	
Peso en kg, mediana (rango)	20 (11-53)	32 (10-77)	0.068
Talla en cm, mediana (rango)	111 (81-145)	129 (83-165)	0.019

Chi cuadrada para diferencia de proporciones. U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

Tabla 2. Datos Antropométricos

La siguiente tabla muestra las características antropométricas, de los pacientes por grupo control, el peso y el IMC no fue significativo comparado entre ambos grupos, sin embargo se observa que la mayoría de los pacientes se encuentra en obesidad y sobrepeso en comparación con los que tiene peso normal para la edad.

	CONTROLADOS N=17	NO CONTROLADOS N=21	Valor de P
Menores de 5 años P/T	1.24 (-0.29-3.93)	-0.99 (0.99-0.99)	-
Mayores de 5 años IMC	1.62 (-0.08-3.04)	1.73 (-2.30-3.76)	-
Obesidad, n (%)	10 (58)	11(52)	0.473
No Obesidad, n (%)	7 (41)	10 (47)	

Chi cuadrada para diferencia de proporciones. U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

Cuadro 1.-Frecuencia de obesidad

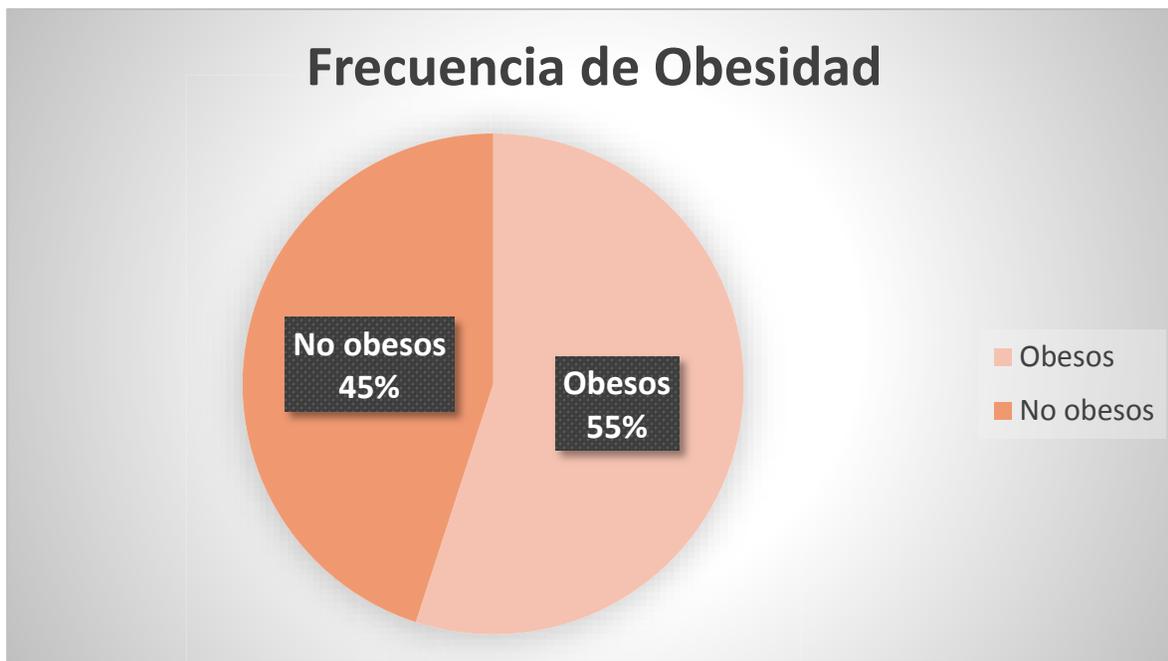


Tabla 3.- Características bioquímicas y tratamiento en el control de la enfermedad.

Se muestran parámetros bioquímicos del control de los pacientes, y las características metabólicas en los dos grupos, en general el control era inadecuado en la mayoría de los pacientes, con concentraciones más altas de 17 hidroxiprogesterona y testosterona. No se observa diferencia significativa en ambos grupos, sin embargo se observa que la mayoría de los pacientes no controlados requieren dosis cortisol entre 16-15mg/m²sc/día.

	CONTROLADOS N=17	NO CONTROLADOS N=21	Valor de P
17 hidroxiprogesterona	1.0 (0.01-5.0)	25.0 (6.0-228.0)	0.000
Testosterona	0.20 (0-49)	45 (0-250)	0.001
Dosis de cortisol , mediana (rango)	17 (19-30)	18 (14-36)	0.308
8-15mg/m ² sc/día	7 (41)	6 (29)	0.638
16-25mg/m ² sc/día	7 (41)	12 (57)	0.514
Mayor de 25mg/m ² sc/día	3 (18)	3 (14)	0.964

Chi cuadrada para diferencia de proporciones. U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

Cuadro 1 y 2.- Correlación dosis cortisol y edad e IMC dosis cortisol.

No existe diferencia significativa en cuanto requerimiento de dosis cortisol por edades, observandose una distribución general en todas la edades. Al igual que el IMC con la dosis cortisol no fue significativa.

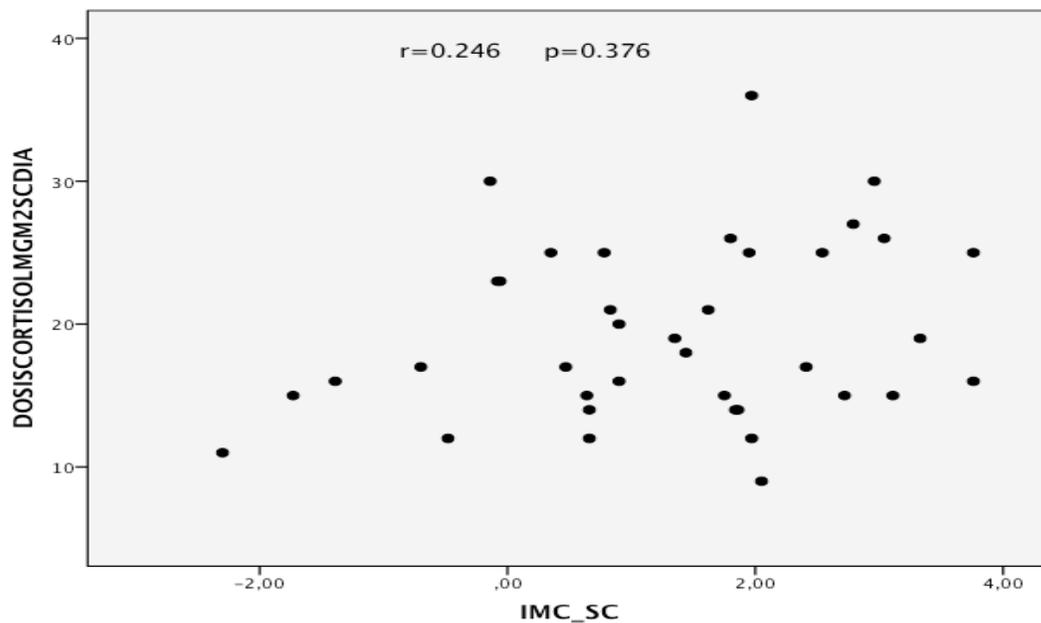
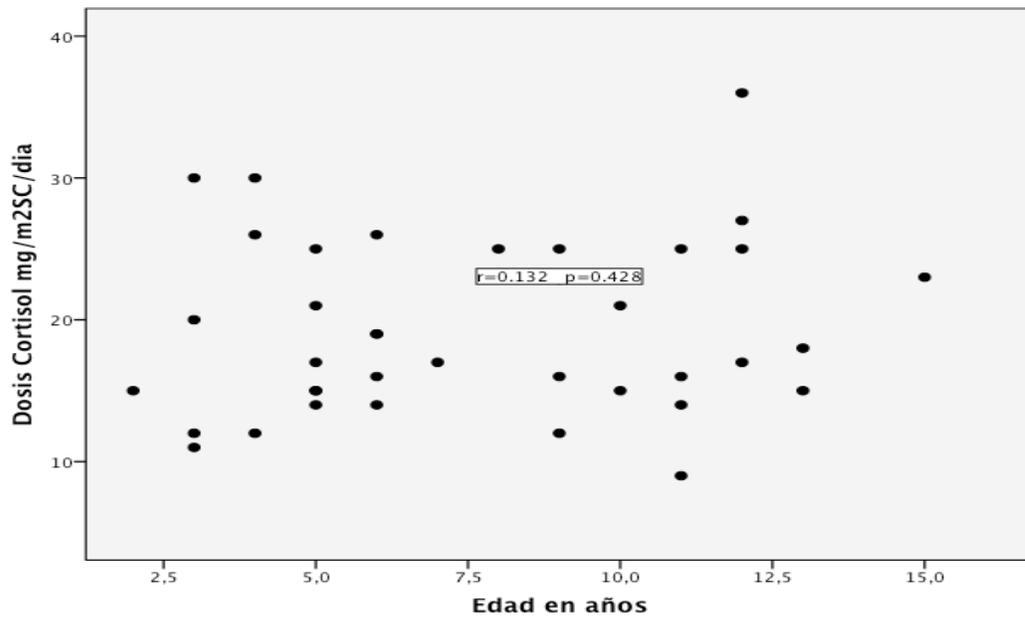


Tabla 4.- Características metabólicas

No se observa diferencia significativa en cuanto a las condiciones metabólicas entre ambos grupos, solo en VLDL con incremento de las cifras en pacientes con adecuado control. Glucosa en ayuno fueron normales para ambos grupos.

	CONTROLADOS N=17	NO CONTROLADOS N=21	Valor de P
Glucosa	74 (62-84)	76 (56-83)	0.243
Colesterol total	160 (113-207)	160 (105-199)	0.908
Triglicéridos	75 (44-214)	108 (56-218)	0.101
HDL	48 (0-76)	48 (29-76)	0.706
LDL	92 (57-128)	86 (18-131)	0.514
VLDL	17 (9-115)	26 (11-68)	0.050

U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

Tabla 5.- Comparación de resistencia a la insulina de acuerdo al control de la enfermedad.

	CONTROLADOS N=4	NO CONTROLADOS N=13	Valor de P
HOMA , mediana (rango)	1.76 (0.75-2.50)	1.80 (0.63-5.50)	1.00
Resistencia a la insulina, n (%)	1	5	0.622

No hay diferencia significativa en ambos grupos para la presencia de resistencia a la insulina de acuerdo al control de la enfermedad.

Tabla 6. Presencia de obesidad y dislipidemia como factores de riesgo cardiovascular. No existe diferencia significativa en ambos grupos, para la presencia de obesidad o dislipidemia de acuerdo al control de la enfermedad o al género.

	CONTROLADOS N=17	NO CONTROLADOS N=21	Valor de P
Obesidad, n (%)	10 (58)	11 (52)	0.528
Femeninos, n (%)	5 (29)	7 (33)	
Masculinos, n (%)	5 (29)	4 (19)	
Hipertrigliceridemia, n (%)			0.498
Femeninos, n (%)	2 (11)	2 (0.09)	
Masculinos, n (%)	1 (0.05)	1 (0.04)	
Hipoalfalipoproteinemia, n (%)			0.154
Femeninos, n (%)	5 (29)	4 (19)	
Masculinos, n (%)	3 (17)	3 (14)	

Chi cuadrada para diferencia de proporciones.

Tabla 7.- Características de crecimiento

En la siguiente tabla se valora el crecimiento en relación con el control de la enfermedad, mostrando diferencia significativa para la edad ósea sin embargo la velocidad de crecimiento no demostró significancia estadística de acuerdo a estos grupos.

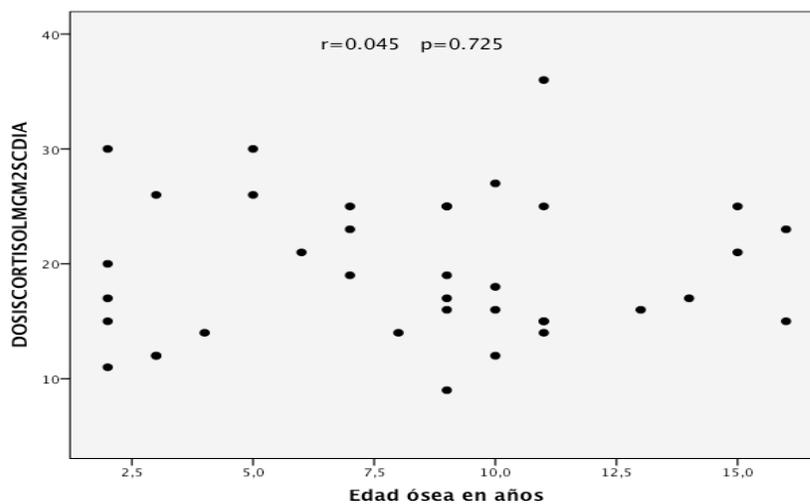
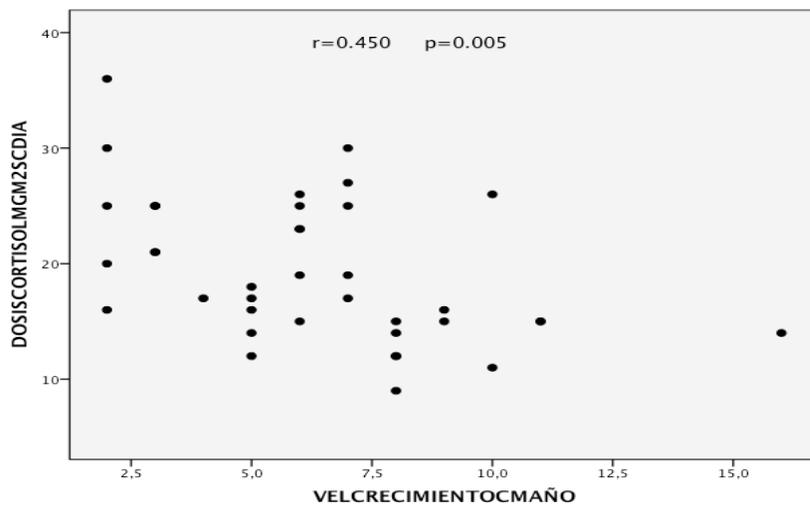
	CONTROLADOS N= 17	NO CONTROLADOS N=21	Valor p
Velocidad de crecimiento cm/año	6 (2-10)	6 (2-16)	0.663
Velocidad de Crecimiento			
Normal	11	6	
Alta	2	9	
Baja	4	6	
Edad ósea , mediana (rango)	6 (2-13)	10 (2-16)	0.005

Chi cuadrada para diferencia de proporciones. U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

Cuadro 3 y 4.- Correlación dosis cortisol y velocidad de crecimiento y dosis cortisol con edad ósea.

Al correlacionar la dosis cortisol con la velocidad de crecimiento si se observó diferencia significativa ($p= 0.005$) independientemente del control de la enfermedad.

La edad ósea con la dosis cortisol no mostro significancia estadística.



XIV. DISCUSION:

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología que requiere tratamiento crónico con glucocorticoides, lo que condiciona cambios importantes en el estilo de vida, condicionando así un riesgo importante para patología cardiovascular en la edad adulta. En nuestro estudio, no observa diferencia significativa en cuanto al género sin embargo la edad y talla si demostraron significancia estadística observándose lo reportado en otros estudios en donde los pacientes prepuberes y púberes tienen un control suboptimo, a pesar de dosis de reemplazo adecuadas y adherencia al tratamiento. Existen estudios en donde observaron que la pubertad se asocia con alteración de la farmacocinética del cortisol y que resulta en un incremento en el volumen y aclaramiento con ningún cambio en la vida media. Estos cambios probablemente reflejen el cambio en el entorno neuroendocrino en la pubertad y que pueda tener implicaciones en el tratamiento de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y otras condiciones que requieran sustitución con cortisol en la adolescencia. (35)

La dosis cortisol no muestra diferencia significativa entre ambos grupos sin embargo la dosis promedio se encuentra entre 15-25mg/m²sc/día estas dosis son altas de acuerdo a la dosis establecida por las guías de práctica en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de la sociedad de endocrinología.

Existe en cuanto a los parámetros establecidos para el control de la enfermedad un rango amplio entre la 17 hidroxiprogesterona para los pacientes no controlados (6-228) al igual que con la testosterona (0-250) en los no controlados, en comparación

con los controlados (0-49) lo que nos lleva a un incremento en la dosis cortisol en estos pacientes para lograr un control óptimo de la enfermedad.

La obesidad es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares y la prevalencia en la población general va en aumento en el mundo. (36) No hay diferencia significativa entre hombres y mujeres en nuestra población de estudio. En otros estudios realizados en niños con HSC la prevalencia de obesidad ha sido reportada como 23.6 a 35%. (37) Los datos evaluados independientemente del control o no de la enfermedad sugieren que existe un riesgo de 50% para obesidad en general en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita independientemente de la dosis cortisol utilizadas, esto valorado por el IMC para los pacientes mayores de 5 años y con P/T en menores de 5 años. El IMC no fue significativo para ambos grupos tomando en cuenta el control de la enfermedad ni al correlacionarlo con la dosis cortisol en estos pacientes, sin embargo al estar la prevalencia de obesidad en incremento en la población general, se deberá continuar seguimiento de estos pacientes ya que en estos momentos los cambios en el IMC pueden deberse al efecto de cambio en el manejo sobre todo de la dosis cortisol, probablemente en el seguimiento de estos pacientes podría evaluarse a largo plazo la modificación del IMC de acuerdo a la dosis cortisol. No se observó una correlación significativa entre la dosis de esteroide y el IMC DS esto podría ser por la variación de la dosis usadas.

La concentración de insulina alta puede alterar la función de las enzimas que participan en las esteroidogenesis suprarrenal en pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita condicionando aumento de la producción de andrógenos y

mayor dificultad en el manejo además el hiperinsulinismo juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades metabólicas relacionados con alteraciones cardiovasculares en la vida adulta (38) por lo que es importante la determinación de la insulina y glucosa para valorar índice de HOMA el cual no se puede realizar en total de la población por falta de reactivos para la determinación de insulina, no demostró diferencia significativa en ambos grupos, sin embargo una de las limitaciones del estudio es probablemente el tamaño de muestra ya que no todos los pacientes cumplían con los criterios para incluirlos en este estudio, como la edad además del uso de otros tratamientos como hormona de crecimiento y análogos de GnRH que también pueden tener repercusiones metabólicas y en el peso, por lo que este estudio da la pauta para un seguimiento a largo plazo de estos pacientes evaluando además antecedentes en los padres de obesidad que puede incrementar el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En la hiperplasia suprarrenal congénita la sobreproducción de andrógenos causa virilización, aceleración del crecimiento y la maduración esquelética avanzada y la fusión temprana de epifisis. A pesar que en estos momentos no existe diferencia significativa en cuanto a la talla en cuanto al control o no de la enfermedad, se observa con significancia estadística en nuestro estudio la velocidad de crecimiento la cual se encuentra disminuida en los pacientes con mayor dosis cortisol y la edad ósea adelantada lo que condiciona un pronóstico malo para la talla final.

En una cohorte realizada de se observa que el crecimiento sobre todo en la etapa puberal es un periodo extremadamente crítico en el tratamiento para hiperplasia suprarrenal congénita, en este estudio hubo disminución de la velocidad de

crecimiento sobre todo en la etapa puberal, independientemente del sexo. Una explicación para la disminución del crecimiento puberal podría ser incremento de la dosis cortisol para un control muy estricto de la enfermedad, además la dosis de glucocorticoides aumentan la somatostatina hipotalámica lo que resulta en inhibición de la secreción de hormona de crecimiento, que normalmente alcanza su pico máximo en la pubertad. (39) La aceleración de la edad ósea observado en nuestros pacientes. En general el mantenimiento de la velocidad de crecimiento normal es un punto muy importante a evaluar en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. El uso de prednisona en comparación con hidrocortisona también tiene un impacto importante en el crecimiento por lo que quizá esto sea un punto a considerar en estos pacientes, ya que la guía de endocrinología pediátrica recomienda el uso de hidrocortisona para evitar este tipo de problemas con repercusiones en la talla final de estos pacientes.

XV. CONCLUSIONES:

1.-No se observó diferencia real éntrelos grupos en la distribución de los grupos para género, peso e IMC.

2.-La edad presentó diferencia significativa en el grupo de los No controlados, se observa pacientes de mayor edad comparado con los controlados que fueron más pequeños.

3.-La dosis de esteroide no es significativa en ambos grupos, manteniéndose en promedio dosis entre 16-25mg/m²sc/día.

4.-La velocidad de crecimiento con respecto a la dosis cortisol fue significativa, observando que a mayor dosis cortisol menor velocidad de crecimiento.

5.-La edad ósea comparada en ambos grupos fue mayor en los pacientes con descontrol de la enfermedad.

6.- La frecuencia de obesidad en el total de la población, mostro importancia clínica ya que el 55% de los pacientes fueron obesos.

5.- No hubo diferencia en cuanto a dislipidemia y resistencia a la insulina en ambos grupos.

XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Agosto	Sept.	Oct	Nov	Dic.	Enero	Febrero
SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA	x	x					
PRESENTACION DEL PROTOCOLO			x	x			
SELECCIÓN DE LOS PACIENTES					x		
VALORAR LAS VARIABLES						x	
ANALISIS ESTADISTICO						x	
PRESENTACION DE TESIS							x

XVII. BIBLIOGRAFIA:

1. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1987; 316:1519-24, 1580-6.
2. White PC, Speiser PW. 2000 Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 21:245–291.
3. NNSIS 2009 National Newborn Screening Information System. Available <http://www2.uthscsa.edu/nnsis>
4. Charmandari, E., Weise, M., Bornstein, S.R. et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002 87, 2114–2120.
5. Charmandari, E., Hindmarsh, P.C., Johnston, A. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86, 2701–2708.
6. Therrell BL 2001 Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:15–30 van der Kamp HJ, Wit JM 2004 Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 151(Suppl3):U71–U75
7. van der Kamp HJ, Wit JM Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2004, 151(Suppl 3):U71–U75
8. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, Lerner AJ, Rondanini GF, Dupont B, New MI Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 55:817–827
9. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985 37:650–667

10. Lutfallah C, Wang W, Mason JI, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2611–262
11. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, et al. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab.* 2000;71:527–534
12. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:320–6.
13. Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Saisard C, et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:418–423
14. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1570–1574
15. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 2010:625105.
16. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
17. Grosse SD, Van Vliet G How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 2007 67:284–291
18. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, Coutant R Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res* 2004 56:701–70
19. Evans MI, Chrousos GP, Mann DW, et al Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hiperplasia. [JAMA.](#) 1985 Feb 15;253(7):1015-20.

20. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009 94:3882–3888
21. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, Heinrich U Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. *Horm Res* 2003, 60:84–90
22. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 57:669–676
23. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002 87:139–144
24. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1635–1639
25. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1990 150:22–25
26. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI 2007 Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:137–142
27. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5680–5688
28. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Elnour NOA, Gallegos-Orozco JF, Fatourechi MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ, Montori VM Adult height outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:4161–4172

29. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3679–3684
30. Speiser PW, Agdere L, Ueshiba H, White PC, New MI. Aldosterone synthesis in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. *N Engl J Med* 1991, 324:145–149
31. Knorr D, Hinrichsen-de-Lienau SG. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Jpn.* 1988; 30(suppl):89–92
32. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child.* 1998;78:261–263
33. Anbezhil Subbarayan, Mehul T. Dattani,†, Catherine J. Peters and Peter C. Hindmarsh*,† Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Clinical Endocrinology* (2014) 80, 471–477
34. Thomas M. K. Völkl, Diemud Simm, Christoph Beier and Helmuth G. Dörr. Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency *Pediatrics* January 2006 Volume 117, Number 1.
35. Abel SM, Maggs JL, Back DJ, Park BK. 1992 Cortisol metabolism by human liver *in vitro*. I. Metabolite identification and inter-individual variability. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 43:713–719.
36. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894 :i–253
37. Subbarayan A¹, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Apr;80(4):471-7.
38. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. 1992 Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1421–1424

39. Devesa J, Barros MG, Gondar M, Tresquerres JA, Arce V 1995 Regulation of hypothalamic somatostatin by glucocorticoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53:277–282

XVIII. ANEXOS

Anexo 1.-HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

UMAE HOSPITAL PEDIATRIA CMNO

Comparación de las características clínicas y metabólicas de pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita de acuerdo al control de la enfermedad.

Fecha: _____

Datos del paciente

1. Nombre _____

2. NSS _____

3. Género: Femenino ____ Masculino ____

4. Control de la enfermedad:

A) Controlado _____

B) No controlado _____

5. Características Antropométricas:

a) Peso: _____ b) Talla: _____ c) IMC _____

d) Edad ósea: _____ e) VC: _____

Exámenes de Laboratorio:

Estudio	Controlado	No controlado
17 hidroxiprogesterona		
Testosterona		
Insulina		
Glucosa		
Triglicéridos		
HDL		
Colesterol		
Glucosa		
Insulina		
Relación insulina / glucosa		

Dosis de esteroide: _____