



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

Tesis para Obtener el grado de Especialidad en Pediatría Médica

**“FRECUENCIA DE FACTORES CARDIOMETABÓLICOS EN ESCOLARES Y
ADOLESCENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Y SU
RELACIÓN CON LOS NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA”**

**PRESENTA
DRA. ROSALBA FERRUSCA CEJA**

**TUTOR
JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ**

Adscripción: Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de
Pediatría C.M.N. Siglo XXI
Email: zuritajn@hotmail.com

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD,MX, MAYO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 11/06/2014

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES CARDIOMETABOLICOS EN ESCOLARES Y ADOLECENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA Y SU RELACION CON NIVELES SERICOS DE LEPTINA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3603-32

ATENTAMENTE


DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

TABLA DE CONTENIDO

I. RESUMEN	4
II. MARCO TEÓRICO.	5
III. JUSTIFICACIÓN	12
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
V. HIPÓTESIS	13
VI. OBJETIVOS	13
VII. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	14
VIII. TAMAÑO DE MUESTRA	15
IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES	16
X. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	21
XI. RESULTADOS	26
XII. DISCUSIÓN	31
XIII. CONCLUSIÓN.	35
XIV. ANEXOS.	36
ANEXO 1: Hoja de recolección de datos	36
ANEXO 2: Percentilas de perímetro de cintura de acuerdo a la edad y sexo	37
ANEXO 3: Percentilas de presión arterial sistémica de acuerdo a la edad en niñas.....	38
ANEXO 4: Percentilas de niveles séricos de triglicéridos en mujeres de acuerdo a la edad.....	39
ANEXO 5: Carta de consentimiento informado	40
ANEXO 6: Carta de asentimiento	43
ANEXO 7: Somatometría	44
ANEXO 8: Estadios de Tanner	47
ANEXO 9: ARTICULO DE LA GACETA MEDICA: Asociación de leptina con Factores cardiometabólicos en escolares y adolescentes con Hiperplasia suprarrenal congénita.....	48
XV. BIBLIOGRAFIA	64

I. RESUMEN

Marco teórico: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que resultan de la deficiencia de alguna de las cinco enzimas que se requiere para la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal.

Objetivos: Identificar la frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en pacientes escolares y adolescentes con HSC

Lugar donde se realizó el estudio: Consulta Externa del servicio de Endocrinología, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo de diciembre del 2013 a julio del 2014.

Diseño estudio del estudio: Transversal. **Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de HSC. **Criterios de selección:** Criterios de inclusión: Pacientes escolares y adolescentes con diagnóstico de HSC de cualquier variedad clínica (se incluye variedad perdedora de sal, virilizante simple y no clásica). Edad 6 a 16 años y que acepten participar en el estudio Criterios de eliminación: que no se puedan tomar los estudios (glucosa, triglicéridos, insulina o colesterol HDL).

Descripción general del estudio: Se identificaron los pacientes diagnosticados con HSC, a quienes se contactaron e invitaron a participar. En caso de aceptar se incluyeron en los estudios de rutina niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, triglicéridos e insulina. Durante esa misma consulta se realizó la toma de somatometría a las pacientes, que incluye medición de talla, peso, perímetro de cintura, medición de la tensión arterial sistémica, porcentaje de grasa corporal a través de bioimpedancia.

Análisis estadístico: Análisis descriptivo: Medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.0.

Resultados: Se encontraron 40 pacientes con mediana de edad de 11.9 años, 65% de sexo femenino y 75% presentaron variante perdedora de sal. Los factores de riesgo cardiometabólicos más frecuentes en nuestra población fueron: hipertrigliceridemia (50%), hipoalfalipoproteinemia (40%) y obesidad (35%). Se identificaron 9 pacientes (22.5%) con síndrome metabólico, por la clasificación de Ferranti. De los pacientes estudiados, 75% presentaba algún factor de riesgo cardiometabólico.

Conclusiones: Se puede afirmar que los pacientes pediátricos con HSC tienen una alta frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos. La versión completa del protocolo será publicada en la Gaceta Médica con el título: "Asociación de leptina con Factores cardiometabólicos en escolares y adolescentes con Hiperplasia suprarrenal congénita"

II. MARCO TEÓRICO.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que resultan de la deficiencia de alguna de las cinco enzimas que se requiere para la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal¹. La biosíntesis de cortisol ocurre en la glándula suprarrenal por estímulo de la hormona adrenocorticotropica (ACTH). Existen 5 enzimas que son necesarias para la síntesis de cortisol a partir del colesterol: 21-hidroxilasa, 11-betahidroxilasa, 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa, 17-alfa hidroxilasa (17-20 liasa) y STAR (steroidogenic acute regulatory protein)^{2,3}.

La deficiencia enzimática que provoca HSC más frecuente es la 21-hidroxilasa, que representa el 90% de los casos y la 11-beta hidroxilasa el 5%⁴. Se ha determinado que hay dos genes que codifican para la 21-hidroxilasa: CYP21A y CYP21B. Para el caso de la deficiencia de 11-betahidroxilasa se encuentra en el gen CYP11B1. Las tasas de incidencia se encuentran entre 1:10 000 a 1:20 000 nacimientos. A nivel mundial mediante el tamizaje neonatal se estima que hay una incidencia de 1:14 199 nacidos vivos homocigotos y 1:60 en pacientes heterocigotos⁵. La deficiencia clásica de 21-hidroxilasa se detecta en 1 de 16 000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones. La forma no clásica ocurre en aproximadamente 0.2% de ciertas poblaciones como los judíos provenientes del Europa del este.⁶

De acuerdo a una revisión realizada en población mexicana en el 2000, se identificaron en un seguimiento de 10 años un total de 42 casos, 83% de ellos (n=37) presentaron manifestaciones durante el período neonatal. El sexo genético fue femenino en 64% de los pacientes (n=27) y masculino en 36% (n=15). La variedad

perdedora de sal se presentó en el 74% (n=31), y virilización simple en el 14.3% (6 casos).⁷

Desde el punto de vista clínico existen tres formas de hiperplasia suprarrenal congénita que se distinguen:⁸ la variante clásica o la perdedora de sal: aproximadamente 75% de los pacientes,⁹ la variante virilizante simple¹⁰, y la variante no clásica.¹¹ La morbilidad y mortalidad se reduce con el diagnóstico temprano de la variante clásica¹², siendo la deficiencia enzimática de la 21-hidroxilasa en el 95% de los casos y se caracteriza por niveles elevados de la 17-hidroxiprogesterona (17OHP), el principal sustrato de la enzima.

El objetivo del tratamiento es disminuir la excesiva producción de andrógenos reemplazando las hormonas deficientes. El tratamiento adecuado previene las crisis adrenales y la virilización permitiendo el crecimiento y desarrollo normales⁴. Los pacientes mal tratados tienen riesgo de crisis adrenales y se incrementa la producción de andrógenos adrenales que producen aceleración de la edad ósea y pérdida del potencial del crecimiento mientras que el sobretratamiento bloquea el crecimiento, incrementa la presión arterial y produce un síndrome de Cushing iatrogénico. La parte angular del tratamiento se basa con la administración de glucocorticoides a dosis cortisol de 15-20 mg/m²SC/día, pero ajustándose a la menor dosis para mantener adecuado crecimiento y maduración, así como mantener los niveles hormonales dentro de límites aceptables.

COMPLICACIONES ESPERADAS FRECUENTES DURANTE SU SEGUIMIENTO.

- Virilización posnatal por mal control o detección tardía: Se desarrollará vello púbico y axilar de manera prematura. Crecimiento del clítoris continuará en las niñas y en los niños causará crecimiento peneano manteniendo con testículos

pequeños. La larga exposición a los andrógenos podría activar el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, causando pubertad precoz de origen central.¹

- Talla baja: todos los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita sufrirán de talla baja a pesar del tratamiento, por cierre epifisiario prematuro inducido por los niveles altos de las hormonas sexuales, siendo mayor en los pacientes descontrolados, lo cual puede aumentar debido al tratamiento con glucocorticoides.
- Función reproductiva: las niñas presentan oligomenorrea o amenorrea que generalmente se presenta durante la adolescencia.³ El incremento de los niveles de andrógenos suprarrenales pueden alterar el inicio y la progresión de la pubertad, así como disminución de la fertilidad. Con más frecuencia se presenta en mujeres que en hombres.
- Incremento en el índice de masa corporal e hipertensión arterial: tiene mayor prevalencia en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que en la población general. Se ha observado que el aumento en la presión arterial sistólica y el incremento del índice de masa corporal son independientes del tratamiento con glucocorticoides o mineralocorticoides.
- Resistencia a la insulina (RI): Se ha observado incremento en los niveles séricos de leptina e insulina que en los pacientes sanos. Mientras que una sutil resistencia a la insulina se ha documentado en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita variante no clásica. La intolerancia a la glucosa es menos frecuente.

Los efectos del cortisol a dosis suprafisiológicas son: estimular la gluconeogénesis con un incremento del depósito de glucógeno en los

hepatocitos y disminución en la utilización de la glucosa a nivel celular. Ambas acciones dan como resultado incremento en la glucemia, ya que el incremento en los valores plasmáticos de la insulina no resulta tan eficaz como para mantener la glucosa plasmática en muchos tejidos así como reduce la sensibilidad de los tejidos, produce descenso de los depósitos de proteínas y disminución en la síntesis,¹³ produce la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo e incremento de su oxidación; también se puede asociar con factores de riesgo cardiovascular como son hipertensión, hiperlipidemia e hiperglicemia. Los glucocorticoides tienen un efecto directo en la aterogénesis, función vascular y remodelación vascular que pueden seguir a la lesión o isquemia del vaso, estos efectos son mediados tanto por los glucocorticoides como los mineralocorticoides por las enzimas de la 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.¹⁴ Produce incremento de la resistencia a la insulina periférica e incrementa la producción de glucosa hepática e inhiben la secreción pancreática de insulina.¹⁵ Factores precipitantes como índice de masa corporal alto e historia familiar de diabetes mellitus, pueden asociarse al desarrollo de la misma. La dislipidemia inducida por glucocorticoides es rara y los hallazgos discordantes. Se ha observado en varios estudios un riesgo aislado hipertrigliceridemia, otro aumento concomitante colesterol y los triglicéridos, con o sin reducción colesterol HDL. Estos resultados contradictorios se deben probablemente por la extrema heterogeneidad de las poblaciones tratadas.¹⁶

FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO Y SUS CO-MORBILIDADES.

Los factores cardiometabólicos se definen como aquellos factores que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica y Diabetes mellitus tipo 2.¹⁷ La fisiopatología es compleja: la obesidad abdominal produce lipólisis acelerada que se acompaña de incremento de la concentración de ácidos grasos libres y una excesiva oferta en el hígado, lo que condiciona resistencia a la insulina y secundariamente incremento de la concentración de insulina. Esta hiperinsulinemia trae como consecuencia hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia (incremento de colesterol VLDL y LDL) e hipoalfalipoproteinemia. Otro efecto de la hiperinsulinemia se ha asociado a la reabsorción de sodio e incremento de la actividad del sistema nervioso simpático lo que puede contribuir a la presencia de hipertensión.^{17,18}

La prevalencia de obesidad infantil se ha incrementado dramáticamente en los países en desarrollo¹⁹. Los niños obesos están en mayor riesgo de ser adultos obesos.^{20,21} Las tasas de sobrepeso para niños y adolescentes en los Estados Unidos de Norteamérica es de 16%; en Europa el sobrepeso y la obesidad en niños escolares se reporta en el 31.8%, mientras que en México esta tasa es de alrededor del 26%. La trascendencia de estas cifras estriba en que la obesidad en etapas pediátricas se asocia con un aumento en el riesgo de complicaciones metabólicas en etapas posteriores de la vida, como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.²² En particular la resistencia a la insulina²³ es la alteración metabólica más comúnmente relacionada con la obesidad, y representa un vínculo muy importante entre ésta y otras alteraciones como la propia diabetes mellitus tipo 2, hígado graso no alcohólico, disfunción endotelial, aterosclerosis, dislipidemias, síndrome de ovario poliquístico, así como el síndrome metabólico.^{17,18}

Con respecto al síndrome metabólico existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico en la población pediátrica,²⁴ siendo el más utilizado el propuesto por Ferranti y colaboradores²⁵. El índice de masa corporal se utiliza para evaluar sujetos, generales obesos, y se considera un indicador fiable de la adiposidad. Sin embargo, el uso de este índice tiene algunas limitaciones en los niños debido a que la relación entre la masa grasa y sin grasa varía entre las diferentes edades. En este sentido, algunos estudios sugieren que el perímetro de cintura es superior para medir la obesidad relacionada con los factores de riesgo cardiovasculares, ya que en forma indirecta cuantifica la cantidad acumulada de grasa abdominal relacionada tanto a la grasa subcutánea abdominal y la grasa intraabdominal²⁶. Actualmente un mejor método que permite medir en forma no invasiva y a un bajo costo la grasa corporal, es la bioimpedancia²⁷.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Y FACTORES CARDIOMETABÓLICOS.

Se han realizado estudios en población adulta con Hiperplasia suprarrenal congénita, como el realizado por Arlt y colaboradores²⁸ en 203 pacientes del Reino Unido entre 18 y 69 años de edad, donde identificaron una alta prevalencia de obesidad (52.2%), siendo mayor en las mujeres que en los varones (41% vs 37%), hipercolesterolemia (46%), resistencia a la insulina, osteopenia y osteoporosis; el principal factor asociado el sobre-tratamiento con glucocorticoides se observó como posible contribuidor de las alteraciones metabólicas.

En el 2011,²⁹ en Holanda se realizó un estudio en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y se compararon con controles sanos. Se encontró una mayor elevación de la presión arterial diastólica durante todo el día, mayor IMC y menores niveles de HDL en los sujetos con hiperplasia suprarrenal congénita. No se encontró diferencia en el colesterol total, LDL, triglicéridos, glucosa en ayuno, insulina y HOMA. Volk y colaboradores³⁰ estudiaron a 89 niños y adolescentes, entre 0.2 a 17.9 años de edad, con hiperplasia suprarrenal congénita, y se observó obesidad en 16.8%, mayor que la esperada en la población normal de 2.27%. El uso de glucocorticoides, la edad cronológica, la edad ósea avanzada y la obesidad en los padres se asociaron a un mayor índice de masa corporal. Sartorato y colaboradores³¹ evaluaron el metabolismo de la glucosa, perfil de lípidos y el grosor de la íntima de la aorta abdominal, carótidas comunes y femorales en 19 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita entre 28 ± 3.5 años, donde encontraron niveles más altos de insulina, HOMA y grosor de íntima a comparación de las referencias normales.

Un estudio realizado en 18 mujeres brasileñas entre 14 a 23 años con estadio de Tanner mamario de 4-5 y diagnóstico de HSC variedad clásica, a quienes se realizó una evaluación metabólica. Se incluyeron 18 pacientes de las cuales, solo 5 tenían obesidad, siete con una circunferencia abdominal elevada y la presión sistólica y diastólica solo se encontró elevada en una paciente. El colesterol total estaba elevado en dos pacientes, HDL se encontraba disminuido en 4 y LDL se encontraba normal en todas las pacientes. Los triglicéridos se encontraron elevados en dos pacientes³².

III. JUSTIFICACIÓN

Se han realizado varios estudios en la población adulta que han demostrado la incidencia elevada de los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que a largo plazo traerá consigo la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares. En población pediátrica son escasos los estudios y habitualmente incluyen población adolescente. Se desconoce cuál es la frecuencia de los factores de riesgo cardiovasculares en escolares y adolescentes, y debido a nuestra etnia (raza hispana)¹⁸, tenemos mayor riesgo de presentarlos, por lo que consideramos importante explorar estas características.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HSC es una enfermedad crónica que condiciona producción excesiva de andrógenos, y como tratamiento médico incluye administración de esteroides, que, en forma sumatoria, podría condicionar mayor riesgo de obesidad y otros componentes del síndrome metabólico a edades pediátricas.

Por lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en pacientes escolares y adolescentes con HSC?

V. HIPÓTESIS

- Los pacientes escolares y adolescentes presentarán una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Identificar la frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en pacientes escolares y adolescentes con HSC.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Describir la frecuencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de Ferranti en esta población.

VII. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar donde se realizó el estudio: Consulta externa del servicio de Endocrinología, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo de diciembre del 2013 a julio del 2014.

Diseño estudio del estudio: Observacional, descriptivo, transversal y prospectivo.

Población de estudio: pacientes con diagnóstico de HSC.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes escolares y adolescentes con diagnóstico de HSC de cualquier variedad clínica (se incluye variedad perdedora de sal, virilizante simple y no clásica).
2. Edad 6 a 16 años.
3. Que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Ninguno.

Criterios de eliminación

1. La falta de realización de estudios completos (glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol HDL).

VIII. TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo a las observaciones relacionadas por Arlt y colaboradores²⁸ se realizó el cálculo de muestra. Si bien esto se realizó en población adulta de 18 a 64 años de edad y étnicamente distinta a la nuestra, es la mayor aproximación que tenemos de las alteraciones cardiometabólicas en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. Se calcula con un α de 0.05 ($Z_\alpha = 1.96$) y β de 0.80 ($Z_{1-\beta}=0.84$).

FÓRMULA DE PROPORCIONES

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

	Proporción reportada (%)	Tamaño de muestra (sujetos)
Obesidad	40	48
Hipertensión arterial sistémica	AUSENTE	??
Intolerancia glucosa	8	46
Resistencia a la insulina	29	48
Hipertrigliceridemia	NO HAY DATOS	???
↓ HDL	14	47
Hipercolesterolemia	46	48

Al aplicar la formula se obtiene un total de 48 pacientes.

IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DE INTERÉS

FACTORES CARDIOMETABÓLICOS

Definición operacional: La presencia de uno de los 7 factores cardiometabólicos que se estudiaron a los pacientes con HSC. Se incluyen:

1) OBESIDAD

Definición conceptual: Un estado con el peso corporal que está excesivamente por encima del peso aceptable o deseable, por lo general debido a la acumulación de exceso de grasas en el cuerpo.³³

Definición operacional: Obesidad definida por Perímetro de cintura mayor a percentil 75% para la edad a través de las tablas de perímetro de cintura del Dr. Fernández y colaboradores (Anexo 2) (Anexo 7)^{34,35}

2) HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Definición conceptual: Elevación patológica en forma persistente de la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales, que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo, y diámetro del lecho arterial³⁶.

Definición operacional: Presión arterial sistémica percentil mayor a 90 para peso, talla y género³⁷ (Anexo 3) (Anexo 7)

3) GLUCOSA EN AYUNO ALTERADA

Definición conceptual: Elevación patológica de la concentración plasmática de glucosa cuando el sujeto se encuentra con un ayuno al menos de 12h³⁸.

Definición operacional: De acuerdo a Ferranti⁴⁶ y colaboradores. la glucemia central mayor de 110 mg/dl (muestra sérica tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120).

4) HIPOALFALIPOPROTEINEMIA (DISMINUCIÓN DE COLESTEROL HDL)

Definición conceptual: Disminución patológica de la concentración plasmática de alfa lipoproteínas [colesterol de la lipoproteína alta densidad (HDLc)].³⁹

Definición operacional: De acuerdo a Ferranti⁴⁶ y col el Colesterol HDL menor de 50mg/dl (muestra sérica tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120).

5) HIPERTRIGLICERIDEMIA

Definición conceptual: Elevación patológica de la concentración plasmática los triglicéridos (tres ácidos grasos unidos a un glicerol).⁴⁰

Definición operacional: De acuerdo a Ferranti y colaboradores⁴⁶. cifras de triglicéridos > 100mg/dl (muestra sérica tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120) (anexo 4).

6) RESISTENCIA A LA INSULINA

Definición conceptual: Disminución de la eficacia de la insulina para bajar los niveles de azúcar en la sangre: Requiere del uso de 200 unidades o más de insulina al día para prevenir la hiperglucemia o la cetosis.^{41,42}

Definición operacional: Índice de resistencia a la insulina, mediante el modelo matemático HOMA

$$\frac{\text{insulina} \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}} \right) \times \text{glucosa} \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right)}{22.5}$$

Y se considera resistencia cuando el resultado de HOMA es mayor de 3.4

7) GRASA CORPORAL TOTAL

Definición conceptual: Depósito de tejido adiposo en el cuerpo.⁴³

Definición operacional: Cantidad de tejido adiposo total distribuido en el cuerpo, medido a través de bioimpedancia eléctrica con equipo TANITA BC- 568 báscula analizador segmental (Anexo 7), patológico cuando es mayor de 30% en mujeres y mayor a 20% en varones.⁴⁴

SÍNDROME METABÓLICO

Definición conceptual: Se define como un conjunto de factores de riesgo cardiovascular relacionadas con anomalías metabólicas, vasculares, inflamatorias, fibrinolíticas y de coagulación. Se ha postulado que la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal son los factores principales que contribuyen a las manifestaciones de este síndrome.^{45,50}

Definición operacional: de acuerdo a la escala De Ferranti⁴⁶ la presencia de 3 o más de los siguientes: Glucemia en ayuno ≥ 110 mg/dl, triglicéridos ≥ 110 mg/dl, HDL < 50 mg/dl en mujeres y < 45 mg/dl en hombres, obesidad por perímetro de cintura \geq percentil 75 para la edad e hipertensión con tensión arterial $>$ del percentil 90.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Unidad de medición: si, no

TIPO DE VARIANTE DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Definición conceptual: Un grupo de trastornos hereditarios de las glándulas suprarrenales, causado por defectos enzimáticos en la síntesis de cortisol y/o aldosterona que conduce a la acumulación de precursores de andrógenos. Dependiendo del desequilibrio hormonal, la hiperplasia suprarrenal congénita puede ser clasificada como variedad perdedora de sal, virilizante simple y tardía.⁴⁷

Definición operacional: diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita realizado por el servicio de endocrinología de acuerdo a los criterios establecidos y con tratamiento esteroideos

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: perdedora de sal, virilizante simple o no clásica

TRATAMIENTO ESTEROIDEO

Definición conceptual: medicamento administrado para sustituir las hormonas esteroideas y suprimir la producción de precursores androgénicos, la cual va de 15 a 20mg/m² SC/día.

Definición operacional: dosis de medicamento esteroideo establecidas por su médico tratante, especificando el tipo de medicamento (dexametasona, prednisolona y prednisona), así como la dosis por superficie corporal

Escala de medición: Cualitativa nominal y cuantitativa continua

Unidad de medición: dexametasona, prednisolona y prednisona /mg/m² SC/día

CONTROL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Definición conceptual: adecuada dosis y administración del medicamento esteroideo que logra mantener sustitución de las hormonas esteroides y suprimir la producción de precursores androgénicos, así como mantener un adecuado crecimiento y desarrollo del paciente.

Definición operacional: Se considerará paciente controlado con el tratamiento cuando los niveles de 17OHP son menores de 5 ng/dl

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: controlado/ descontrolado

DESARROLLO PUBERAL

Definición conceptual: Es el período de transición desde la infancia a la vida adulta, en el que se obtiene la maduración sexual completa. Los cambios fisiológicos más relevantes son el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y la función gonadal.

Definición operacional: Grado de desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner a través de la exploración física de los pacientes por el médico tratante del servicio de Endocrinología Pediátrica.⁴⁸

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: I, II, III, IV, V

EDAD

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona.⁴⁹

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inicio del seguimiento referida por el tutor de la paciente

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años y meses

SEXO

Definición conceptual: Se define como una característica biológica en base a los genitales externos.

Definición operacional: presencia de genitales externos femeninos o masculinos.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica.

Unidad de medición: femenino y masculino

X. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se identificaron a los pacientes diagnosticados con HSC por los médicos adscritos al servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de diciembre del 2013 a julio del 2014.
2. Para los pacientes que cumplieron con los criterios de selección para este estudio, el alumno de pediatría contactó a sus padres durante la consulta de seguimiento para explicar el objetivo y procedimiento del proyecto e invitarlos a participar, quienes se les proporcionó la carta de consentimiento informado y asentamiento al finalizar la consulta de seguimiento (Anexo 5 y 6) que fueron firmados al aceptar participar en el estudio.
3. Dentro de los estudios de laboratorio que habitualmente se solicitan a los pacientes en su seguimiento de la HSC (testosterona, 17 hidroxiprogesterona, androstenediona), se incluyó niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, e insulina. Únicamente fue necesaria la toma de aproximadamente 5ml de sangre para la realización de estos estudios.
4. Durante esa la consulta se realizó la toma de somatometría a los pacientes, que incluye medición de talla, peso, perímetro de cintura, medición de la tensión arterial sistémica (Anexo 6), porcentaje de grasa corporal a través de bioimpedancia, de acuerdo a los métodos establecidos para realizarlo. También se documentó el desarrollo puberal a través de la escala de Tanner mamario o genital y púbico (Anexo 9).

5. En cada uno de los pacientes que se detectó niveles séricos patológicos en los de triglicéridos, glucosa, disminución patológica de colesterol HDL, o bien, la presencia de sobrepeso u obesidad se informó al médico tratante del servicio de Endocrinología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables.

Para la realización de los diferentes análisis estadísticos, se utilizará el paquete estadístico STATA versión 11.0.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se consideró de riesgo mínimo.

Estudio en población vulnerable:

Los participantes son una población vulnerable, ya que se trata de menores de edad. Se procuró disminuir los riesgos del estudio al tomar el 100% de las muestras sanguíneas al mismo tiempo que los estudios habituales (testosterona, 17 hidroxiprogesterona y androstenediona) que se solicitan a estos pacientes durante su seguimiento. Se solicitó la participación en el estudio a sus padres mediante la carta de consentimiento informado, además de la carta asentimiento informado a las pacientes mayores de ocho años que se firmó al término de la consulta de seguimiento. (Anexo 7 y 8).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Si bien no existe ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, es un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que puede brindar esta investigación serán explorar el comportamiento de esta población con respecto a la presencia de factores cardiometabólicos y condiciones que aumenten el riesgo de presentarlo. Aquellos pacientes que fueron detectados con alteraciones en los estudios realizados, se le informó a su médico tratante de endocrinología, para que ellos decidieran el manejo sobre esta condición.

Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tienen acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de las participantes no serán divulgados.

Condiciones en las cuales se solicitará el consentimiento:

El consentimiento informado se solicitó por la alumna de pediatría. Los médicos tratantes de endocrinología dieron los datos de las pacientes para que, de manera independiente, la alumna de pediatría contactó a los padres de las potenciales participantes para explicarles en qué consistiría el estudio para solicitarles su consentimiento informado. Es de señalar que la Dra. Ferrusca (alumna de pediatría), no forma parte de los médicos tratantes de estas pacientes.

Forma de selección de los pacientes:

Se invitó a todos los pacientes con el diagnóstico de HSC que son vistos en la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

Aprobación del protocolo de investigación:

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el número de registro: R-2014-3603-32

XI. RESULTADOS

En la consulta externa del servicio de Endocrinología pediátrica en el periodo de diciembre del 2013 a julio del 2014, se identificaron 53 pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita; fueron excluidos un total de 13 pacientes, 7 por presentar el expediente incompleto y 6 fueron dados de alta por mayoría de edad.

De los 40 pacientes incluidos en el estudio, tuvieron una mediana para la edad de 11.9 años y el 65% (n=26) fueron de sexo femenino. Con respecto a la edad ósea, la mayoría presentaban una edad ósea adelantada, con una mediana en la relación edad ósea/edad cronológica de 1.04 (min 0.84, máx. 1.67). La mayoría de los pacientes (75%) ya habían iniciado pubertad al realizar la evaluación.

Con respecto a la hiperplasia suprarrenal congénita, la variante más frecuente fue la perdedora de sal (75%). La mayoría de los pacientes se encontraban controlados de la HSC (60%) en tratamiento con esteroide, siendo el esteroide más utilizado la prednisona en el 56.5%, con mediana de dosis de 16.48 mg/m²sc. (Cuadro 1)

De los 40 pacientes incluidos, siete (17.5%) pacientes estaban recibiendo análogos de GnRH por la presencia de pubertad precoz, tres (7.5%) estaban recibiendo hormona de crecimiento, cuatro (10%) con síndrome de ovario poliquístico y una paciente con retaso psicomotriz.

Cuadro 1. Datos generales de 40 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita

		n (%)
Sexo	Femenino	26 (65)
	Masculino	14 (35)
Edad cronológica (años)*		11.9 (6-16.1)
Edad ósea (años)*		12.5 (6- 16)
Tipo de variante	Perdedora de sal	30 (75)
	Virilizante simple	2 (5)
	Tardía	8 (20)
Tipo de tratamiento esteroideo utilizado	Dexametasona	7 (17.5)
	Prednisolona	9 (22.5)
	Prednisona	23 (56.5)
	Hidro cortisona	1 (2.5)
17- hidroxiprogesterona (ng/ml) *		11.11 (0.20-444.7)
Controlado		16 (40)
Dosis de cortisol (mg/m2sc) *		15.7 (4.9-33.1)
Estadio de Tanner	I	9 (25)
	II	8 (22.2)
	III	4 (11.1)
	IV	10 (27.8)
	V	5 (13.9)

Los datos de somatometría y los estudios bioquímicos de los pacientes que se presenta en el Cuadro 2, destaca que la mediana para el score Z para IMC se encuentra mayor a lo esperado en la población en general, lo mismo para el porcentaje de grasa, siendo esta variable más evidente en el grupo de las mujeres.

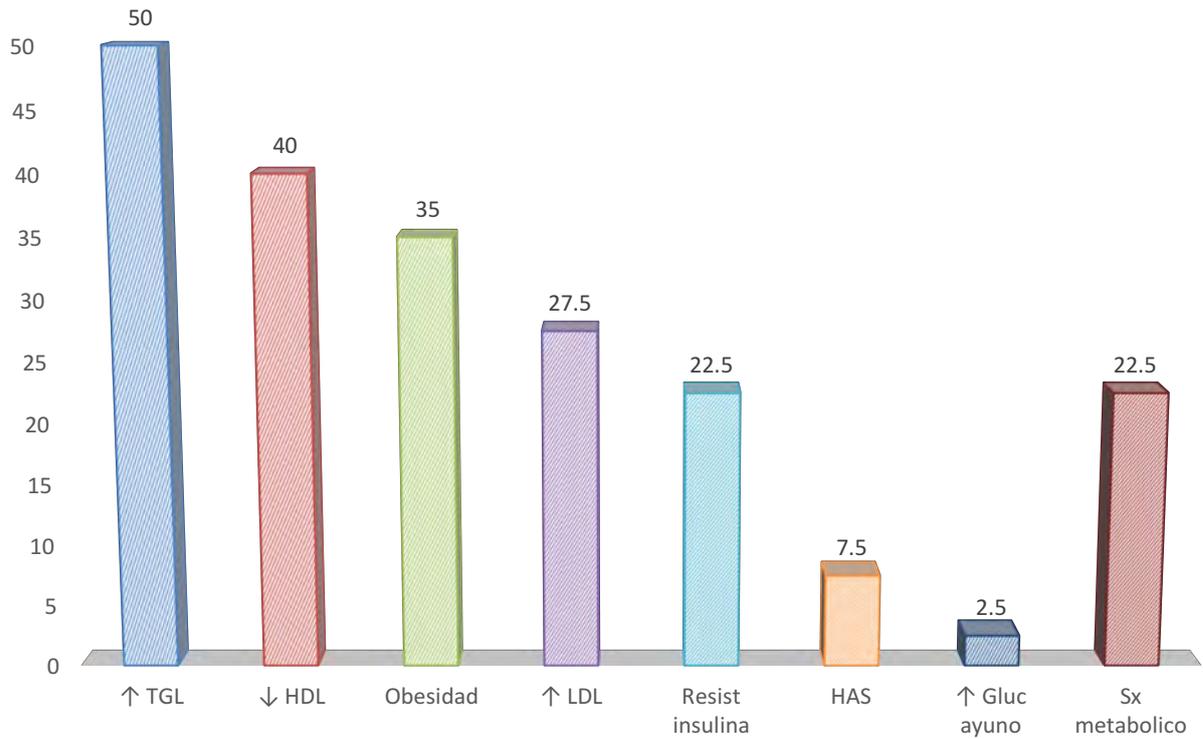
Cuadro 2. Determinaciones somatométricas y bioquímicas de 40 pacientes con HSC

	(min-máx.)
IMC (SZ)	0.81 (-1.62 - 3.26)
Percentil sz IMC	82 (5-99)
Perímetro de cintura (cm)	68 (49-108)
Percentil perímetro cintura	50 (10-90)
Grasa corporal (%)	30.75 (18.3-48.8)
Grasa corporal (%)	Mujeres 31.7 (21.5-48.8)
	Hombres 26 (18.3-45)
Glucosa (mg/dl)	85.15 (66.6-109)
c-LDL (mg/dl)	82.7 (11-143)
c-HDL (mg/dl)	53.2 (26-77)
Triglicéridos (mg/dl)	94 (32-204)
Presión sistólica (mmHg)	100 (70-135)
Percentil presión sistólica	67 (50-80)
Presión diastólica (mmHg)	60 (50-70)
Percentil presión diastólica	50 (50-90)
Insulina (µUI/ml)	9.85 (1.02-37.2)
HOMA	2.01 (0.21-9.09)

Al categorizar los factores cardiometabólicos, de los 40 pacientes del estudio, se encontró que 33 pacientes (77.5%) presentaron algún factor de cardiometabólico. Específicamente, como podemos ver en la Gráfica 1, la hipertrigliceridemia fue el factor que se presentó con mayor frecuencia en un 50%, seguido por la hipoalfalipoproteinemia en un 40% y obesidad en un 35%.

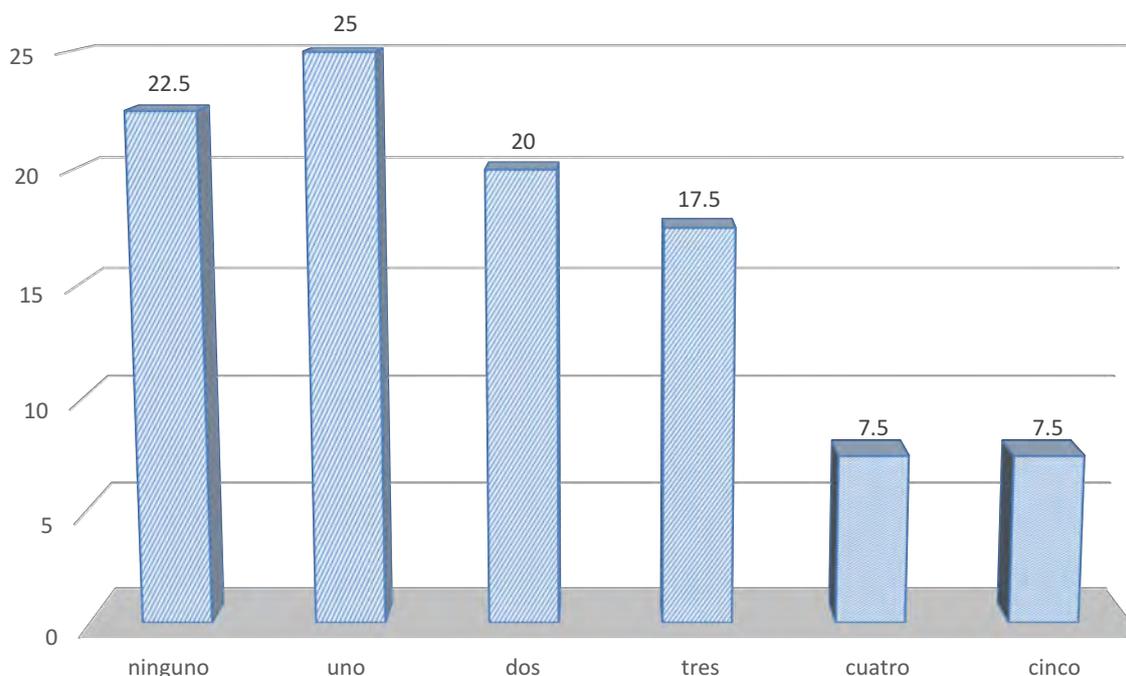
Cuando se clasificó la presencia de síndrome metabólico de acuerdo a Ferranti, se identificaron 9 pacientes (22.5%) con la presencia de esta alteración.

GRÁFICO 1. PORCENTAJE DE FACTORES CARDIOMETABOLICOS EN 40 PACIENTES PEDIATRICOS CON HSC



De acuerdo a varias clasificaciones, la obesidad se puede diagnosticar de acuerdo al IMC o perímetro de cintura, sin embargo, la medición del porcentaje de grasa puede ser una mejor clasificación para los factores cardiometabólicos y de acuerdo a esto, se identificaron a 14 (35%) pacientes con el perímetro de cintura y 16 (40%) pacientes por elevación en el porcentaje de grasa.

GRÁFICO 2. PORCENTAJE DEL NÚMERO DE FACTORES CARDIOMETABÓLICOS PRESENTES EN 40 PACIENTES CON HSC



De acuerdo a los factores cardiometabólicos, como vemos en el Gráfica 2, más de la mitad de los pacientes presentaban al menos 2 o más factores cardiometabólicos.

Para identificar si los pacientes desde etapa prepuberal presentaban factores de riesgo cardiometabólicos y su frecuencia, se realizó un sub-análisis de 14 sujetos entre 6 a 9 años de edad, diez (71.4%) tenían sobrepeso y obesidad (28.5% de sobrepeso y 42.8% obesidad), siete (50%) tenían hipertrigliceridemia, seis (42.8%) hipoalfalipoproteinemia, tres (21.4%) aumento del LDLc y tres (21.4%) RI; un total de 12 (85.7%) sujetos ya tenían al menos un factor de riesgo.

XII. DISCUSIÓN

Son escasos los estudios que analizan la frecuencia de los factores cardiometabólicos en pacientes con HSC. Son pocos los realizados en pacientes con hiperplasia suprarrenal en población pediátrica y casi todos fueron realizados con la variante clásica (deficiencia de 21 hidroxilasa). En este estudio se identificó que hasta el 75% de los pacientes ya presentaban al menos un factor cardiometabólico y particularmente en los pacientes escolares, hasta el 85% ya presentaba al menos un factor.

En este estudio, los pacientes incluidos mostraron una alta frecuencia de sobrepeso y obesidad (55%) en comparación a lo esperado para la población pediátrica normal en México (34.4%).

De acuerdo a lo reportado en la literatura, se comparó con el estudio de Artl y colaboradores²⁸ en población adulta donde se encontró como factores de riesgo más frecuentes: obesidad (41%), hipercolesterolemia (46%) y resistencia a la insulina (29%), de igual manera nuestro estudio encontramos mayor frecuencia de pacientes con hipertrigliceridemia (50%), pero con mayor frecuencia por la hipoalfalipoproteinemia (40%) y obesidad (35%).

Ariyawatkul y colaboradores⁵¹, realizó un estudio en pacientes con edad media de 15.2 años con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita donde se encontró una frecuencia similar de obesidad (42.9%) que, en nuestros pacientes, sin embargo, ellos encontraron menor frecuencia de hipoalfalipoproteinemia (23.8%) e hipertrigliceridemia (19%).

En nuestros pacientes, se encontró 22.5% con síndrome metabólico de acuerdo a la clasificación de Ferranti. De acuerdo a la literatura, la prevalencia de síndrome metabólico es de 3.3%, se incrementa en caso de sobrepeso hasta 11.9% y obesidad hasta 29.2%.⁵⁰

La fisiopatología del desarrollo de factores de riesgo cardiometabólicos en los pacientes con HSC es múltiple, donde destaca las dosis suprafisiológicas de esteroides e hiperandrogenemia, ambos en forma crónica. Las dosis suprafisiológicas de glucocorticoides llevan a la pérdida del ritmo circadiano de cortisol, lo que se ha asociado con incremento de la frecuencia de obesidad, diabetes mellitus e incremento de los factores cardiometabólicos. Así como también se ha asociado al hiperandrogenismo con incremento en la resistencia a la glucosa.⁵¹ En nuestro estudio, únicamente el 40% de los pacientes se encontraba con niveles de 17OHP en niveles adecuados y se consideraron controlados de la HSC.

No se sabe la edad en que los pacientes desarrollan los cambios incipientes clínicos y bioquímicos que determinan la presencia de estos factores cardiovasculares y metabólicos. Sin embargo, los resultados sugieren que, desde la edad de 6 años, ya existen presencia de factores de riesgo cardiometabólicos.

La pubertad es una variable de confusión con respecto a los factores de riesgo cardiometabólicos.^{52,53} El aumento de la resistencia a la insulina está relacionado con el inicio de la pubertad, debido al aumento fisiológico de las hormonas contrarreguladoras necesarias para la maduración y crecimiento.⁵⁴ Es importante

reconocer, que, hasta cierto punto, el incremento de peso en la pubertad es fisiológico. Normalmente se acompaña de aumento en el IMC y la adiposidad subcutánea. En este grupo de pacientes, se presentó una alta frecuencia de obesidad, sobrepeso (55%) y porcentaje de grasa corporal elevado (65%). Reducción en la sensibilidad a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria son fisiológicas en esta etapa. La secreción incrementada de insulina facilita el incremento de peso y crecimiento, lo que se puede ver exacerbado por la obesidad durante la pubertad.⁵⁵

Sin embargo, se hizo un subanálisis de los factores de riesgo cardiometabólico en los pacientes prepúberes, llama la atención que este grupo de pacientes presentó una alta frecuencia de estos factores en especial la resistencia a la insulina, sin embargo, con el presente estudio no conocer la causa.

De acuerdo a las observaciones, desde la etapa escolar los pacientes con HSC requieren el inicio temprano de intervenciones dietético-ambientales y farmacológicas. Por ejemplo, el tratamiento farmacológico podría enfocarse a mejorar la resistencia a la insulina a través de sensibilizadores, como metformina⁵⁶, ya que en estos pacientes no hay forma de suspender el tratamiento con glucocorticoides, ni modificar las fluctuaciones en los niveles de andrógenos que puedan presentar, a pesar de estar controlados.

Limitaciones del estudio

El tamaño de la muestra es pequeño, por lo tanto, los resultados deben interpretarse como una tendencia. Asimismo, no tuvimos pacientes menores de 6 años, por lo

que desconocemos la frecuencia en este grupo de edad. De acuerdo a los datos obtenidos en este estudio, podría realizarse un estudio con otra metodología (casos y controles) en búsqueda de los factores cardiometabólicos para dales un valor estadístico.

XIII. CONCLUSIÓN.

- Se puede afirmar que los pacientes pediátricos con HSC tienen una alta frecuencia de factores de riesgo cardiometabólicos.
- Los factores de riesgo cardiometabólicos más frecuentes que se encontraron fueron: hipertrigliceridemia (50%), hipoalfalipoproteinemia (40%) y obesidad (35%).
- La frecuencia de Síndrome Metabólico de acuerdo a la clasificación de Ferranti en nuestra población de estudio fue 22.5%
- Es necesario dar seguimiento y tratamiento de estos factores, para disminuir comorbilidades en la edad adulta.

XIV. ANEXOS.

ANEXO 1: Hoja de recolección de datos

CODIGO DE SUJETO | _ _ _ _ | - | _ _ |

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABOLICO EN PACIENTES CON
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENIA

Fecha de elaboración _ _ _ _ _ _		Tanner Mamario/Genital		Pubico	
Nombre _ _ _ _ _		DOSIS CORTISOL _ _ _ mg/SC		¿CONTROLADO DE HSC? Si _ No _	
Afiliación _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		Grasa total _ _ %		Peso: _ _ _ kg Talla: _ _ _ cm IMC: SZ _ _ PC _ _ Perimetro cintura _ _ _ PC: _ _ _ TA sistólica _ _ mmHg diastólica _ _ mmHg	
Telefono _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		Edad Cronológica _ _		Edad osea _ _	
Fecha de nacimiento _ _ _ _ _ _ dia mes año		Relacion EC/EO _ _		ALTERADO	
DETERMINACIÓN DE HORMONALES (últimos 12 meses)		Colesterol total _ _ _ mg/dl		Si _ No _	
17OHP _ _ _		Colesterol HDL _ _ _ mg/dl		Si _ No _	
DHEAS _ _ _		Colesterol LDL _ _ _ mg/dl		Si _ No _	
Androstenediona _ _ _		Colesterol VLDL _ _ _ mg/dl		Si _ No _	
17OHP _ _ _		Trigliceridos _ _ _ mg/dl		Si _ No _	
DHEAS _ _ _		Glucosa _ _ _ mg/dl		Si _ No _	
Androstenediona _ _ _		Insulina _ _ _ mg/dl		Si _ No _	
¿Tiene alguna otra enfermedad? Si _ No _		HOMA _ _		Si _ No _	
¿Cuál? _ _ _ _ _		Sedentarismo _ _ puntos		Si _ No _	
¿Recibe otro tratamiento? Si _ No _					
¿Cuál? _ _ _ _ _					
Peso al nacimiento _ _ _ _ mgrs					
Madre alteración metabólica No _ Si _					
Sobrepeso _ Obesidad _ DM2 _ HAS _					
Padre alteración metabólica No _ Si _					
Sobrepeso _ Obesidad _ DM2 _ HAS _					

ANEXO 2: Percentilas de perímetro de cintura de acuerdo a la edad y sexo

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. *J Pediatr* 2004;145:439-44

ANEXO 3: Percentilas de presión arterial sistémica de acuerdo a la edad en niñas

TABLE 4. BP Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

* The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the SDs in Table B1 allow one to compute BP Z scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645 and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

ANEXO 4: Percentilas de niveles séricos de triglicéridos en mujeres de acuerdo a la edad

TABLE II-5. *Plasma Triglyceride (mg/dl) for White Females Not Taking Sex Hormones—Lipid Research Clinics LRC Program Prevalence Study, Visit 1*

Age (years)	n	Mean	SD	Percentiles				
				5	10	50	90	95
0-4	186	63.9	24.3	34	38	59	96	112
5-9	1118	60.3	25.3	32	36	55	90	105
10-14	2080	75.4	30.9	37	44	70	114	131
15-19	1911	72.4	32.5	39	44	66	107	124
20-24	778	72.4	35.3	36	41	64	112	131
25-29	1329	74.7	37.0	37	42	65	116	144
30-34	1569	78.5	40.1	39	44	69	123	150
35-39	1606	86.2	49.0	40	46	73	137	176
40-44	1583	98.4	82.0	45	51	81	155	191
45-49	1515	104.5	69.5	46	53	87	170	214
50-54	1257	114.8	69.6	52	59	97	186	233
55-59	1112	125.0	76.7	55	63	106	203	262
60-64	723	126.9	88.5	56	64	105	202	239
65-69	593	131.3	110.1	60	66	112	204	243
70-74	411	133.8	112.1	60	69	113	205	231
75-79	207	127.9	101.0	57	69	106	195	242
80+	130	135.2	103.8	60	70	112	211	242
Total	18,108							

ANEXO 5: Carta de consentimiento informado



“FACTORES CARDIOMETABOLICOS EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA”



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

Responsables del estudio:

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Dra. Rosalba Ferrusca Ceja

Propósito del estudio:

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI con registro _____, porque su hijo (a) tiene el diagnóstico hiperplasia suprarrenal congénita. Como le ha dicho su médico tratante, esta enfermedad es por la falta de una sustancia (enzima) para producir hormonas que le ayudan con enfermedades, tener la presión arterial normal y el azúcar en la sangre, y necesita prednisona, prednisolona o dexametasona para estar bien.

Este estudio tiene como objetivo conocer si las pacientes como su hijo(a), pueden tener más obesidad, del aumento de la presión arterial, o aumento del azúcar ó grasas en sangre, en comparación de otros niños que no tienen esta enfermedad.

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hijo(a) otros 48 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

La participación de su hijo(a) es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

Procedimientos:

El estudio consistirá en la medición de su peso, estatura, y en la toma normal de sangre que le realiza los endocrinólogos cada 4 meses, aumentar un mililitro más (corresponde a media cucharadita) de lo que normalmente le toman, para medir azúcar y lípidos en la sangre.

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo es la toma extra de sangre de la muestra habitual. Su hijo(a) seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la

persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hijo(a), en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Endocrinología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso.

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de obesidad, alteración en la grasa de la sangre y la presión arterial de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

Participación o retiro

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hija como ustedes seguirá recibiendo la atención médica brindada en el hospital y en el IMSS.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hijo(a) participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tienen como derechohabientes del IMSS.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identifica a su hija (como su nombre) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hijo(a).

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Endocrinología Pediátrica y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hija está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hija. La identidad de su hija será protegida y ocultada.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz. Teléfono: 56276900 ext. 22292.

Declaración de consentimiento informado

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hija, nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

Nombre y Firma del Padre de la Participante

Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que la madre y el padre de la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y Firma del Testigo 1

Parentesco con participante

Nombre y Firma del Testigo 2

Parentesco con participante

ANEXO 6: Carta de asentimiento



“FACTORES CARDIOMETABOLICOS EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA”



CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

En este estudio queremos ver si hay problemas en las grasas tu sangre y la grasa que tenemos en el cuerpo.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional S XXI y en la toma de sangre que normalmente te manda tu médico de Endocrinología, tomaremos 1 mililitros más de sangre (media cucharadita), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesará en una báscula especial y te medirá la cintura y tu altura.

Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar, no te preocupes, no pasa nada, no habrá cambios en las consultas y estudios que recibes en este hospital.

Nombre: _____

ANEXO 7: Somatometría

Técnica en la toma de talla

Material requerido: Estadímetro

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento.
2. Pedirle al paciente que se retire los zapatos y cualquier objeto que se encuentre en el cabello que pueda sesgar la medición de la talla y que permanezca de pie con la punta de los pies ligeramente separados y con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro; la cadera; escapula y cabeza pegadas al estadiómetro.
3. Pedirle que inhale profundamente que contenga el aire manteniendo una postura erecta y se toma la medición.
4. Mantener la cabeza en el plano de Frankfurt y se realiza una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides.
5. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente.
6. Se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo.
7. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más y el resultado será el promedio de las 3 mediciones

Técnica en la toma de peso

Material: Báscula marca TANITA BC- 568 analizador segmental

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento
2. Verificar que la báscula este calibrada
3. Se debe de tomar con la vejiga vacía y en ayuno
4. Con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente a ambos lados del cuerpo.
5. La medida se realiza con el paciente en bata clínica, sin zapatos

Técnica en la toma de bioimpedancia eléctrica

Material: Báscula marca TANITA BC- 568 analizador segmental

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento

2. Verificar que la báscula este calibrada
3. Se debe de tomar con la vejiga vacía y en ayuno
4. Con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente tomando los electrodos del equipo de bioimpedancia con cada mano.

La medida se realiza con el paciente en bata clínica, sin zapatos ni calcetines, para que los pies tengan contacto directo con 2 barras metálicas colocadas en la base del equipo

Técnica en la toma del perímetro de cintura

Material requerido: cinta métrica marca SECA

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento.
2. Pedirle al paciente que se retire los zapatos y que permanezca de pie con la punta de los pies ligeramente separados y con los talones juntos.
3. Se identifica la protuberancia de la cresta iliaca y de la última costilla en la línea media axilar, y se traza una línea imaginaria y en la parte media de dicha línea se coloca una referencia (un punto colocado con un marcador de tinta lavable) de ambos lados de la línea media axilar para tomarlo como referencia para colocar la cinta métrica.
4. Se coloca la cinta métrica en la circunferencia, verificando que no esté mal colocada y atraviese los 2 puntos de referencia antes marcados.
5. Pedirle al paciente que no inhale ni exhale profundamente y se toma la medición.
6. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más y el resultado será el promedio de las 3 mediciones.
7. Con una torunda con alcohol se retira la marca colocada con el plumón.

Técnica en la toma de tensión arterial sistémica

Material: Esfingomanómetro con manguito de acuerdo a la edad

1. Descubrir antebrazo del paciente.

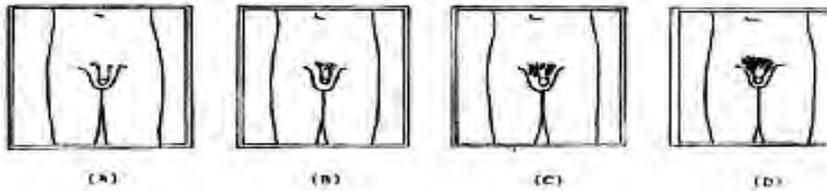
2. Que el paciente permanezca sentado, apoyando el antebrazo flexionado en una zona rígida a la altura del corazón y que mantenga reposo por lo menos por 5 minutos antes de la toma de la presión arterial.
3. El ancho del brazalete cubrirá el 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete tendrá una longitud que cubra el 80% de la circunferencia.
4. El observador se acomodará de tal forma que logre ver la columna de mercurio en forma directa y corroborando que la columna de mercurio se encuentre en 0 mmHg.
5. Al colocar el brazalete debe corroborar que el manguito se localice en la arteria humeral.
6. Se localiza el pulso de arteria radial y se insufla el manguito hasta no sentir la pulsación de la arteria humeral; y se identifica a que nivel de mmHg presento la ausencia de la pulsación.
7. Se vuelve a insuflar el manguito 20 mmHg por arriba de la cifra identificada como la presión que condiciona ausencia de la pulsación de la arteria radial se coloca la campana del estetoscopio en región de la arteria humeral, sin ser esta obstruida por el brazalete.
8. Se desinflará el manguito a una velocidad de 2 mmHg por segundo y se identificará los ruidos de Korotkoff.
9. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más con un intervalo de 5 minutos entre cada una y el resultado será el promedio de las 3 mediciones.
10. Marcará la sistólica al primer ruido de Korotkoff como sistólica y el último como diastólico y comparación con tablas de normalidad de la Task Force.

ANEXO 8: Estadios de Tanner

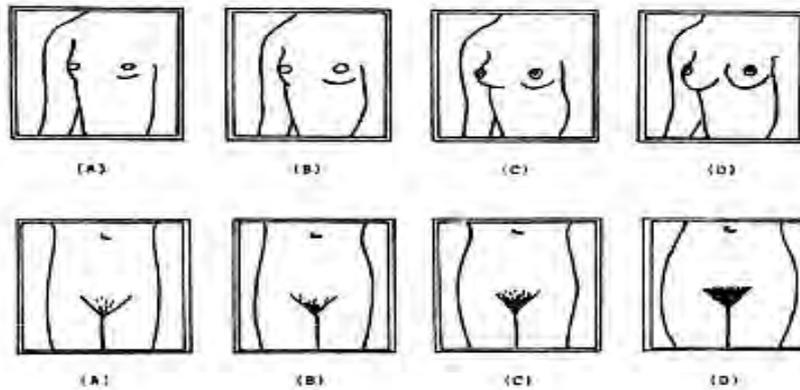
CUADRO 1

Dibujos sobre los estadios de Tanner empleados para evaluar el desarrollo puberal.

11.-Observa con cuidado las siguientes figuras de niño. Como puedes ver cada una tiene una letra. Escoge aquella figura (sólo una) que refleje más tu desarrollo actual marcando con una cruz (X) la letra correspondiente.



11.-Observa con cuidado las siguientes figuras de niña. Como puedes ver cada una tiene una letra. Escoge aquella figura (sólo una) que refleje más tu desarrollo actual marcando con una cruz (X) la letra correspondiente.



ANEXO 9: ARTICULO DE LA GACETA MEDICA: Asociación de leptina con Factores cardiometabólicos en escolares y adolescentes con Hiperplasia suprarrenal congénita.

AUTORES: Jessie N. Zurita-Cruz^{1,4}, Miguel A. Villasís-Keever¹, Leticia Damacio-Santana², Leticia Manuel-Apolinar², Rosalba Ferrusca-Ceja³, Elisa Nishimura-Meguro³, Aleida de J. Rivera-Hernández³, Eulalia Garrido-Magaña³.

Centro de trabajo:

¹Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica UMAE Hospital de Pediatría

²Unidad de Investigación de Endocrinología, UMAE Hospital de Especialidades

³Departamento de Endocrinología Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social

Av. Cuauhtémoc No. 330. Colonia Doctores. Ciudad de México, C.P. 06720

⁴Área de apoyo a la investigación clínica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Calle Dr. Márquez No. 162

Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc

Ciudad de México C.P. 06720

Autor para recibir correspondencia

Jessie Nallely Zurita Cruz

Área de apoyo a la investigación clínica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Calle Dr. Márquez No. 162

Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc

Ciudad de México

C.P. 06720

Teléfono: 5228-9917 Ext 4404 Email: zuritajn@hotmail.com

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, leptina, pediatría

Resumen

Introducción: En la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) la obesidad, la hiperinsulinemia y los niveles de leptina, se encuentran incrementados. **Objetivo:** identificar la frecuencia de los factores de riesgo cardiometabólico (FRC) en niños y adolescentes con HSC y explorar su relación con los niveles de leptina. **Diseño:** Estudio transversal. Se incluyeron 40 pacientes. Se realizó somatometría y la evaluación bioquímica incluyó glucosa, insulina, triglicéridos, 17-hidroxiprogesterona (17OHP), leptina, colesterol HDL y LDL en ayuno. **Análisis:** Los pacientes fueron clasificados por el número de FRC y se analizaron los niveles de leptina con Kruskal Wallis. Se aplicó una correlación de Pearson entre la leptina y Z score del índice de masa corporal (zIMC) y porcentaje de grasa corporal. **Resultados:** Frecuencia de FRC: 50% obesidad y sobrepeso, 59% hipertrigliceridemia, 40% hipoalfalipoproteinemia, 27.5% colesterol LDL alto y 22,5% resistencia a la insulina. Hubo una correlación positiva entre la la leptina y el porcentaje de grasa corporal ($r = 0.64$), el zIMC ($r = 0.55$) y el número de FRC ($r=0.65$). En el análisis multivariado ajustado por obesidad, los niveles de leptina se asociaron con el número de FRC. **Conclusión:** Desde etapa escolar, la HSC tuvo una alta frecuencia de FRC y parece que la leptina se asocia con un perfil cardiometabólico más adverso en sujetos con obesidad y sobrepeso.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, leptina, pediatría

Abstract

Background: In the congenital adrenal hyperplasia (CAH) the obesity and hyperinsulinemia, plus leptin levels are higher than the overall population. **Objective:** identify the frequency of cardiometabolic risk factors (CRF) in children and adolescents patients with CAH and explore the relationship between leptin and these factors. **Design:** A prospective cross-sectional study was carried out. Included 40 patients. Anthropometric measurements were done along. Biochemical assessment included fasting plasma glucose, serum insulin, high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), triglycerides, 17-Hydroxyprogesterone (17OHP) and leptin. **Analysis:** Patients were classified according to the number of CRF and analyzed the leptin levels by Kruskal Wallis. We used a Pearson correlation coefficient between leptin levels and zBMI and percentage of body fat. **Results:** Frequency of CRF: 50% obesity and overweight, 59% high plasma triglycerides, 40% low plasma HDLc, 27.5% high LDLc and 22.5% insulin resistance. There was a correlation between SLL and percentage of body fat ($r = 0.64$), the zBMI ($r = 0.55$) and number of CRF ($r = 0.65$). We observed in the regression analysis, adjusted for obesity and overweight, that leptin levels were associated with number CRF. **Conclusion:** CAH pediatric had a high frequency of CRF and it seems that leptin levels were associated with a more adverse cardiometabolic profile in subjects with obesity and overweight.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia , leptin, pediatrics

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por incremento en la producción de andrógenos y deficiencia de cortisol.¹ El objetivo del tratamiento es dar una adecuada sustitución de cortisol para prevenir crisis adrenales y suprimir la producción excesiva de andrógenos.² Sin embargo, para lograr este efecto se deben dar dosis suprafisiológicas de cortisol, habiendo una línea muy delgada entre la supresión del hiperandrogenismo endógeno y provocar síndrome de Cushing iatrogénico.³

Estudios en adultos con HSC han demostrado una alta frecuencia de obesidad,⁴ hipercolesterolemia, resistencia a la insulina (RI)⁵ e hipertensión arterial;⁶ las dosis suprafisiológicas de cortisol puede ser un posible detonante en el desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico (FRC).⁷

Por otro lado, Völkl T. et al describió a 89 niños y adolescentes alemanes con HSC, en donde identificó la presencia de obesidad en el 16.8% de los sujetos, siendo mayor en comparación al reporte de obesidad en niños y adolescentes de la población general alemana (2.27%).⁸ En un estudio que incluyó 22 pacientes de entre siete a 22 años de edad, se observó un valores más altos en el score Z del IMC (zIMC) que la población sana.⁹

La leptina es una hormona peptídica¹⁰ producida por los adipocitos y regulada por neuropeptidos hipotalámicos.¹¹ Está implicada en el metabolismo energético, la termogénesis y la ganancia de peso.¹² En los seres humanos, la leptina se ha asociado con la obesidad y es considerada como un factor de riesgo para el síndrome metabólico.¹³ La leptina juega un papel permisivo en el desarrollo puberal. Algunos estudios relacionan el inicio de la pubertad con el aumento de los niveles de leptina.¹⁴ Estas acciones pueden explicar porque los niveles de leptina son

diferentes según la edad, el género, la grasa corporal, y la etapa de la pubertad. Tanto la obesidad y la pubertad pueden estar asociadas con aumento de la leptina.¹⁵ Particularmente en los pacientes con HSC, las concentraciones séricas altas de andrógenos alteran el metabolismo de la leptina, provocando hiperleptinemia; por otro lado, los receptores beta adrenérgicos, que regulan el metabolismo de los lípidos y la termogénesis, se encuentran deficientes en los pacientes con HSC.¹⁶ Esto condiciona un ambiente adverso, provocando aumento en el desarrollo de los FRC.

Se ha descrito que adultos y adolescentes con HSC presentan una mayor frecuencia de FRC, con una asociación entre los niveles de leptina y algunos FRC. Hasta el momento no se ha estudiado si los FRC y la leptina están elevados desde etapa prepuberal, así como la relación que puede existir entre el número de FRC y los niveles de leptina.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de los FRC en escolares y adolescentes con HSC y su relación con los niveles de leptina.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se realizó un estudio transversal de niños y adolescentes mexicanos con HSC, el cual se llevó a cabo entre diciembre del 2014 y julio del 2015. Se incluyeron pacientes de 6 a 16 años de edad que se encontraban en seguimiento, de al menos 12 meses por endocrinología pediátrica y con sustitución hormonal a base de esteroide sistémico. Se seleccionaron 46 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; se excluyeron seis pacientes: dos no tenían estudios completos y en cuatro casos, los padres negaron el permiso a sus hijos para participar en el estudio. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de investigación del Hospital con el número R-2014-3603-32. Los padres firmaron la carta de consentimiento informado y los pacientes mayores de 8 años firmaron la carta de asentimiento de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Evaluación clínica y antropométrica

Las variables somatométricas registradas fueron: peso, estatura, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal (%GC) medido por el método de bioimpedancia (Tanita BC-568); estas mediciones fueron realizadas por un nutricionista certificado. A través de la exploración física se identificó el estadio puberal de acuerdo a la escala de Tanner. La presión arterial fue el promedio de tres mediciones tomadas con un esfigmomanómetro en distintas ocasiones. La RI se estimó utilizando el modelo de homeostasis (HOMA) (fórmula: $RI = \text{insulina [microunidades por mililitro]} \times \text{glucosa [milimoles por litro]} / 22.5$).¹⁷

Los FRC analizados fueron: obesidad (IMC de percentil ≥ 95), hipertensión arterial sistémica (presión sistólica \geq percentil 90 o cuando la presión diastólica fue \geq

percentil 90 para la edad,¹⁸ alteración de la glucosa en ayuno (glucosa plasmática \geq 100 mg/dl),¹⁹ hipertrigliceridemia (triglicéridos [TGL] plasmáticos \geq percentil 90 de acuerdo a edad y sexo), hipoalfalipoproteinemia (colesterol de alta densidad [HDLc] $<$ percentil 10 para edad y sexo),²⁰ aumento de colesterol de baja densidad (LDLc) ($>$ 100 mg/dl) y RI (puntuación HOMA $>$ 3.4).²¹ El porcentaje de grasa fue considerando alterado de acuerdo al sexo; en mujeres cuando estaba por $>$ 30% y en varones $>$ 20%.^{22,23}

La dosis de glucocorticoides se expresó como la dosis acumulada por la superficie corporal (SC) al día (miligramos por metro cuadrado [$\text{mg}/\text{m}^2 \text{sc}$]), tomando el promedio de la dosis de los últimos 6 meses antes del estudio. Todas las dosis de glucocorticoides utilizados se convirtieron en dosis de hidrocortisona (HC) (1 mg de prednisona = 4 mg de HC y 1 mg de prednisolona = 5 mg de HC). Se consideró que la HSC estaba con adecuado control cuando 17-hidroxiprogesterona (17OHP) fue $<$ 10 ng/mL.

Evaluación bioquímica

Se obtuvieron muestras de sangre por venopunción, previo ayuno de 12 horas. La glucosa, TGL, LDLc, HDLc se determinaron por método enzimáticos colorimétricos (Bayer Diagnostics, Puteaux, Francia). La insulina se midió por quimioluminiscencia (Roche-Hitachi Modular P y D), 17-OHP y leptina (Human Leptin Duo Set, DY 398) se midió a través de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (R & D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.). Todos los análisis de ELISA se determinaron en Instrumentos Multiskan EX, MTX Lab Systems Inc. por duplicado según lo recomendado por el fabricante. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo para

todas las mediciones fueron <7%, respectivamente. También se incluyó una curva de estandarización para cada ensayo.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17.0. En virtud que no se encontró distribución normal para las variables cuantitativas, se calculó mediana, mínimo y máximo.

Los pacientes fueron clasificados según el número de FRC y se compararon los niveles de leptina con la prueba Kruskal-Wallis. Mediante el coeficiente de Pearson se determinó la correlación entre leptina y zIMC y %GC. Se realizaron diversos modelos de regresión lineal para identificar las variables asociadas con la predicción del número de FRC, en donde se incluyeron leptina, 17OHP, la dosis de HC, ausencia o presencia de la pubertad, zIMC y el %GC.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 40 pacientes (26 mujeres), de edades de entre 6 a 16 años (mediana 11.9 años). La relación de la edad ósea /cronológico fue mayor a uno en la mayoría de los casos, debido a presentar una edad ósea adelantada en este grupo de pacientes. La variedad de HSC más frecuente fue la perdedora de sal, seguida por la virilizante simple. Todos los pacientes recibían terapia de reemplazo con glucocorticoides con una mediana de la dosis HC de 15.7 mg/m² SC. (Tabla 1)

Tabla 1. Datos generales de 40 pacientes pediátricos con Hiperplasia suprarrenal congénita		
		n (%)
Sexo	Femenino	26 (65)
	Masculino	14 (35)
Edad cronológica (años)*		12 (6-16)
Edad ósea (años)*		11 (6-16)
Clasificación de la HSC	Perdedora de sal	30 (75)
	Virilizante simple	2 (5)
	Tardía	8 (20)
Terapia con glucocorticoides	Dexametasona	7 (17.5)
	Prednisolona	9 (22.5)
	Prednisona	23 (56.5)
	Hidrocortisona	1 (2.5)
17-hidroxiprogesterona (ng/ml)*		11.11 (0.20 - 444.7)
Adecuado control de la HSC		16 (40)
Dosis de glucocorticoides (mg/m ² sc)*		15.7 (4.9 – 33.1)
Estadio de Tanner	I	9 (25)
	II	8 (22.2)
	III	4 (11.1)
	IV	10 (27.8)
	V	5 (13.9)

*mediana (mínimo -máximo)

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita

m²sc: metro cuadrado de superficie corporal

Con respecto los FRC, catorce (35%) y ocho (20%) sujetos tenían obesidad y sobrepeso, respectivamente; a 20 (59%) se identificó hipertrigliceridemia, 16

pacientes (40%) tuvieron hipoalfalipoproteinemia, once (27.5%) tenían aumento del LDLc, nueve (22.5%) con RI, tres (7.5%) hipertensión arterial sistémica y se presentó un paciente con glucosa en ayuno alterada. De los 40 sujetos, 33 (77.5%) tenían uno o más FRC; en concreto, el 25% tenía un factor, el 20% dos factores, el 17.5 % tres factores, el 7.5% cuatro factores y el 7.5% cinco factores. El %GC se encontró por arriba de lo normal en el 65% (n=26) de los pacientes. (Tabla 2)

Tabla 2. Datos somatométricos y parámetros bioquímicos en 40 pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita

	mediana (min-max)
Score Z del IMC	0.81 (-1.62, 3.26)
Percentil del zIMC	82 (5-99)
Perimetro de cintura (cm)	68 (49-108)
Percentil del perímetro de cintura	50 (10-90)
Porcentaje de grasa corporal	30.75 (18.3-48.8)
Porcentaje de grasa corporal	
Femenino	31.7 (21.5-48.8)
Masculino	26 (18.3-45)
Glucosa en ayuno (mg/dl)	85.15 (66.6-109)
LDLc (mg/dl)	82.7 (11-143)
HDLc (mg/dl)	53.2 (26-77)
Triglicéridos (mg/dl)	94 (32-204)
Presión sistólica (mmHg)	100 (70-135)
Percentil de la presión sistólica	67 (50-80)
Presión diastólica (mmHg)	60 (50-70)
Percentil de la presión diastólica	50 (50-90)
Insulina en ayuno (μUI/ml)	9.85 (1.02-37.2)
HOMA	2.01 (0.21-9.09)

IMC: índice de masa corporal
zIMC: score Z del índice de masa corporal
LDLc: colesterol de baja densidad
HDLc: colesterol de alta densidad

En total, solo el 25% (n=10) de los pacientes no presentaban FRC, 17.5% (n=7) un factor y 57.5% (n=23) más de 2 factores. Se comparó el número de FRC entre los sujetos con y sin obesidad; en el 92.8% (n=13) los pacientes con obesidad presentaban dos o más FRC, a diferencia de los paciente sin obesidad, solo el 38.46% (n=10) presentaban 2 o más FRC, con una significancia estadística (p=0.013).

Para identificar si los pacientes desde etapa prepuberal presentaban FRC y su frecuencia, se realizó un sub-análisis de 14 sujetos entre 6 a 9 años de edad, diez (71.4%) tenían sobrepeso y obesidad (28.5% de sobrepeso y 42.8% obesidad), siete (50%) tenían hipertrigliceridemia, seis (42.8%) hipoalfalipoproteinemia, tres (21.4%) aumento del LDLc y tres (21.4%) RI; un total de 12 (85.7%) sujetos ya tenían al menos un FRC.

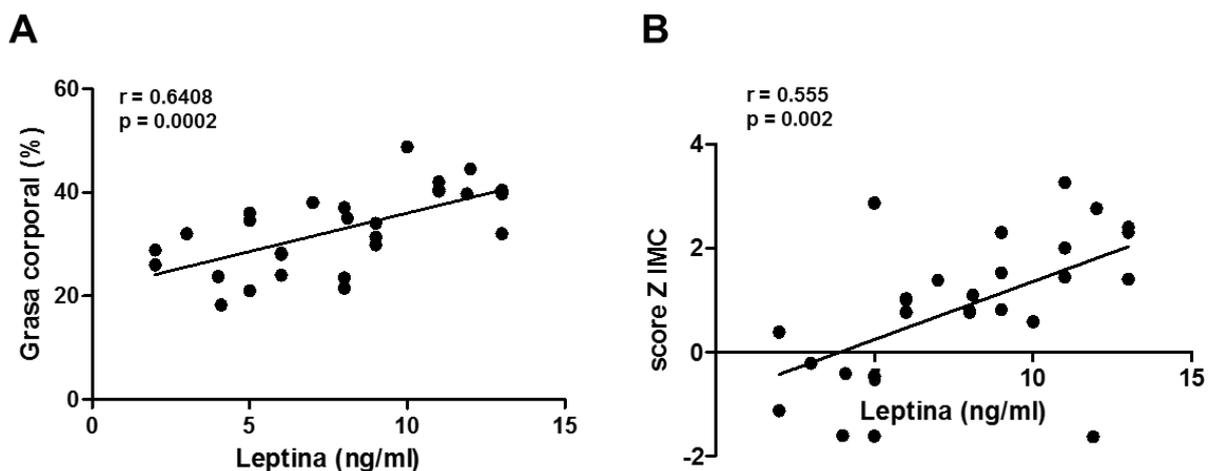


Figura 1. Correlación entre los niveles de leptina, porcentaje de grasa corporal (A) y score Z del IMC (B) en pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita

Hubo una correlación positiva entre los niveles de leptina y el %GC (r=0.64) y la zIMC (r=0.55) (Figura 1). También se comparó y correlacionó los niveles de leptina

con el número de FRC, donde a mayor número de factores, mayores niveles de leptina. (Figura 2).

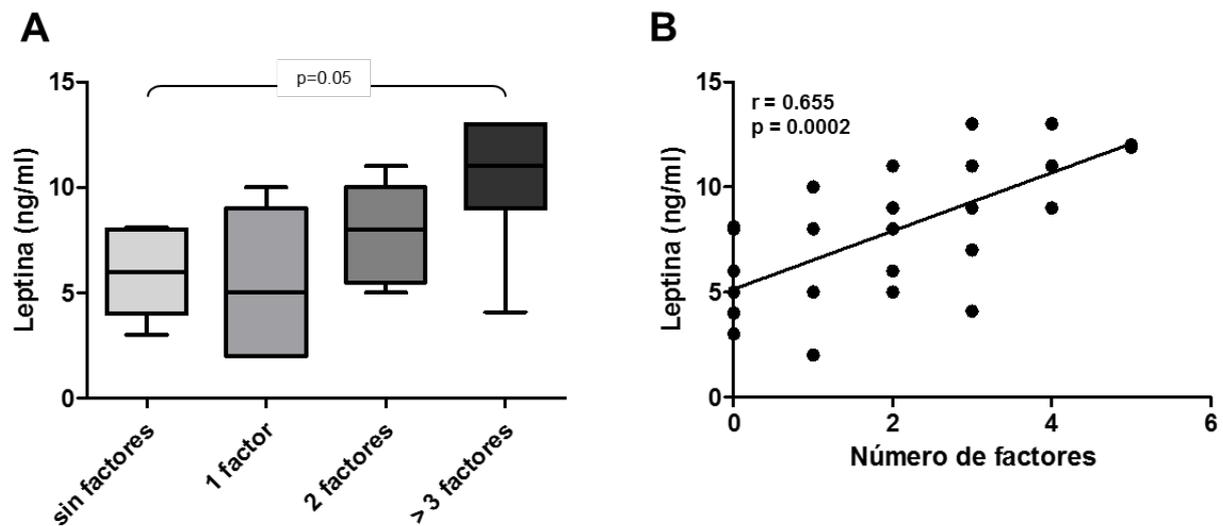


Figura 2. Comparación (A) y correlación (B) de los niveles de leptina y factores de riesgo cardiometabólico

Se realizó un modelo de regresión lineal para ver las características de los pacientes que se podían relacionar con el número de FRC, e incluyó leptina, zIMC, %GC, niveles de 17OHP y la dosis de HC. En el modelo se observó que la leptina y la 17OHP se asociaron significativamente con el número de FRC. Posteriormente se hizo un modelo ajustado por estadio de pubertad y presencia de sobrepeso y obesidad, donde los niveles de leptina se relacionaron en forma independiente con el número de FRC. (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de regresión lineal para predecir el número de factores de riesgo cardiometabólicos

	Modelo inicial		Modelo ajustado	
	β^*	IC 95%	β^{**}	IC 95%
Concentraciones séricas de leptina (ng/ml)	0.269 [∞]	0.097 - 0.441	0.322[∞]	0.057 - 0.606
17Hidroxiprogesterona (ng/ml)	0.005 [∞]	0.0001 - 0.010	0.004	-0.003 - 0.012
Dosis de glucocorticoides (mg/m ² sc)	-0.074	-0.166 - 0.011	0.099	0.099 - 0.09
score Z del IMC	-0.037	-0.451 - 0.376	-0.219	-0.861 - 0.423
Grasa corporal (%)	-0.003	-1.96 - 3.68	-0.014	-0.19 - 0.16

[∞] p < 0.05

* Coeficiente de regresión lineal

** Coeficiente de regresión lineal múltiple ajustado por obesidad/sobrepeso y estadio de pubertad

IMC: índice de masa corporal

m²sc: metro cuadrado de superficie corporal

DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró que los pacientes con HSC tenían una alta frecuencia de FRC, tanto en etapa prepuberal como puberal. Asimismo se determinó que los niveles de leptina incrementan de acuerdo al número de FRC: Particularmente, en los pacientes con sobrepeso y obesidad, los niveles de leptina se asociaron a un perfil cardiometabólico adverso.

Comparación con otros estudios

En este estudio, los pacientes incluidos mostraron una alta frecuencia de sobrepeso y obesidad (55%) en comparación a lo esperado para la población pediátrica normal en México (34.4%).²⁴ Se comparó la frecuencia de los FRC en nuestros pacientes con lo reportado por Arlt et al,⁶ que describen una población adulta, en donde los sujetos adultos con HSC tuvieron mayor frecuencia de hipoalfalipoproteinemia (40% vs 14%), menor frecuencia en el aumento del LDLc (27.5% vs. 39%) y RI en frecuencia similar (22.5% vs. 29%). Esto es para llamar la atención, ya que desde etapas pediátricas tempranas vemos una alta frecuencia en la RI y la presencia de dislipidemia.

La fisiopatología del desarrollo de FRC en los pacientes con HSC es múltiple, donde destaca las dosis suprafisiológicas de esteroides e hiperandrogenemia, ambos en forma crónica. No se sabe la edad en que los pacientes desarrollan los cambios incipientes clínicos y bioquímicos que determinan la presencia de estos factores cardiovasculares y metabólicos. Sin embargo, los resultados sugieren que, desde la edad de 6 años, ya existen manifestaciones de los FRC.

La pubertad es una variable de confusión con respecto a los FRC.^{25,26} El aumento de la RI está relacionado con el inicio de la pubertad, debido al aumento fisiológico de

las hormonas contrarreguladoras necesarias para la maduración y crecimiento.²⁷ Por esto se hizo un subanálisis de los FRC en los pacientes prepúberes, donde se observó que ya presentaban una alta frecuencia de FRC; sin embargo, en el análisis multivariado no se demostró que la pubertad se asociara con aumento en los FRC; por lo tanto, la pubertad no fue una variable que se relacionará con los FRC.

Los mecanismos relacionados con la obesidad, aumento del %GC,¹⁶ RI y elevación de la leptina, particularmente en este grupo de sujetos, es diverso. El exceso de andrógenos, como la dehidroepiandrosterona y la testosterona, pueden interferir en el metabolismo de la leptina a través de su señalización, provocando una disminución en el receptor de OB de leptina, originando resistencia periférica, y consecuentemente hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y obesidad que altera la esteroidogénesis y un mayor aumento en la producción de andrógenos suprarrenales²⁸⁻³⁰ y ováricos.³¹ La obesidad y la HSC se asocian con altos niveles de leptina y deficiencia de los receptores beta adrenérgicos, los cuales modulan el metabolismo de los lípidos y la termogénesis, lo que estimula el desarrollo de FRC.^{32,33} Esto condiciona un ambiente pro-inflamatorio, aumento del riesgo del síndrome metabólico y ovario poliquístico, y una disminución en la eficacia del tratamiento con glucocorticoides. Esto explica la alta frecuencia de FRC identificados en el grupo de pacientes estudiados.

De acuerdo a las observaciones, desde la etapa escolar los pacientes con HSC requieren el inicio temprano de intervenciones dietético-ambientales y farmacológicas. Por ejemplo, el tratamiento farmacológico podría enfocarse a mejorar la RI a través de sensibilizadores, como metformina,³⁴ ya que en estos pacientes no hay forma de suspender el tratamiento con glucocorticoides, ni

modificar las fluctuaciones en los niveles de andrógenos que puedan presentar, a pesar de estar controlados.

En este grupo de pacientes, donde se presentó una alta frecuencia de obesidad, sobrepeso (55%) y porcentaje de grasa corporal elevado (65%), se observó que estas variables fueron confusoras entre el número de FRC y los niveles de leptina. Si bien, lo descrito es que la leptina se relaciona en forma directa con el %GC y el ZIMC,³¹ los pacientes con HSC es un grupo particular de sujetos, en quienes la hiperandrogenemia²⁸⁻³² altera el metabolismo, incluido el de la leptina, favoreciendo alteraciones cardiometabólicas. Esto explica porque la leptina fue una variable independiente en el número de FRC en pacientes con HSC y obesidad.²⁸

Limitaciones del estudio

El tamaño de la muestra es pequeño, y por lo tanto, los resultados deben interpretarse como una tendencia y no como conclusiones. Asimismo, debido que es un estudio transversal, hace parecer conveniente llevar a cabo un estudio longitudinal a fin de identificar la edad en que inician los FRC. El estudio de otras adipocitocinas, además de la leptina, y otros indicadores antropométricos deberían ser estudiados para futuras observaciones.

En *conclusión*, se puede afirmar que los pacientes pediátricos con HSC tienen una alta frecuencia de FRC y las CSL se asocian en forma independiente con un perfil cardiometabólico más adverso en el grupo de pacientes con obesidad.

XV. BIBLIOGRAFIA

1. Speiser L, Phyllis W and Perrin C. White "Congenital Adrenal Hyperplasia". *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788
2. Forest J, Maguelone G. "Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency." *Hum Reprod Update* 2004; 10(6):469-485.
3. Speiser L, Phyllis W, Azziz, Ricardo, Baskin, Laurence S, Ghizzoni, Lucia et al, "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline" *J Clinical Endo Metabolism*. 2010; 95(10): 4133-4160
4. New, Maria I. "Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency", *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91(11):4205-4214
5. White, Perrin C and Bachega, Tania A.S.S, "Congenital Adrenal hyperplasia due to 21 hidroxylase deficiency: From birth to adulthood" *Semin Reprod Med*, 2012 Oct; 30(5):400-9
6. New, M.I. "Extensive clinical experience - Nonclassical 21-hydroxylase deficiency" *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4205-14.
7. Pesantes J; Lopez C. "Hiperplasia suprarrenal. Revision de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría". *Acta Pediatr Mex* 2000; 21(5):137-41
8. Therrell BL, "Newborn screening for congenital adrenal hiperplasia". 2001 *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:15-30
9. Perrin C. White And Phyllis W. Speiser, "Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency" *Endocrine Reviews* 21(3): 245-291
10. Krone N, Dhir V, Ivison H, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol* 2007;66:162-172
11. Merke, Deborah P, and Stefan R Bornstein "Congenital adrenal hyperplasia" *Lancet* 2005; 365: 2125-36
12. Kliegman, RM, Behrman, RE, Jenson HB, "Nelson, tratado de Pediatría" Elsevier 19ª edición.
13. GUYTON, C.G. and HALL, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 11ª Edición. Elsevier, 2006. Pag: 1052-1057
14. H. Scha"cke et al. "Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids" *Pharmacology & Therapeutics* 96 (2002) 23-43
15. Trikudanathan S, McMahon GT. "Optimum management of glucocorticoid-treated patients". *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 May;4(5):262-71.
16. L. Fardet, "Metabolic and cardiovascular adverse events of systemic glucocorticoid therapy" *La Revue de médecine interne* 34 (2013) 303-309"
17. Grupo de Trabajo Multidisciplinar para el Control de Riesgo Cardiometabólico en el Paciente con Obesidad Abdominal. "Diagnóstico y tratamiento del riesgo cardiometabólico" *Med Clin (Barc)*. 2007;129(15):588-96
18. Leiter L, Fitchett D, Gilbert R, Gupta M, Ross R, Teoh H, et al "Cardiometabolic Risk in Canada: A Detailed Analysis and Position Paper by the Cardiometabolic Risk Working Group" *Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011)
19. Guía de Práctica Clínica. Prevención y diagnóstico de Sobrepeso y Obesidad en niños y adolescentes en el primer nivel de atención. México, Secretaria de Salud, 2012.
20. Weiss R, Dziura J, Burgert S, et al. "Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents". *N Engl J Med*. 2004;350:2362-2374
21. Juonala M, Järvisalo M, Mäki-Torkko N, et al. "Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study". *Circulation*. 2005; 112:1486 - 1493.

22. Steinberger J, Daniels S. "Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism)". *Circulation* 2003; 107:1448–1453.
23. Ten S, Maclaren N. "Insulin resistance syndrome in children". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 :2526–2539
24. Huang T, Nansel T, Belsheim A, et al. "Sensitivity, specificity, and predictive values of pediatric metabolic syndrome components in relation to adult metabolic syndrome: the Princeton LRC follow-up study". *J Pediatr* 2008; 152:185–190.
25. De Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D, et al. "Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey". *Circulation*. 2004; 110:2494 – 2497.
26. Lee J, Davis M, Woolford S, et al. "Waist circumference percentile thresholds for identifying adolescents with insulin resistance in clinical practice". *Pediatr Diabetes* 2009; 10:336-342.
27. Jaffrin M, Morel H. "Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods". *Med Eng Phys*. 2008; 30:1257-69.
28. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ et al, Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients, *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11):5110–5121.
29. Mooij CF, Kroese JM, Sweep FC, Hermus AR, Tack CJ. "Adult Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Have Elevated Blood Pressure but Otherwise a Normal Cardiovascular Risk Profile", *PLoS One*. 2011;6(9):e24204.
30. Volkl, Thomas, Simm, Diemud Christoph Beier and Helmuth G Dorr, "Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency", *Pediatrics* 2006;117:e98
31. Santorato, P, E. Zulian, S. Benedini ET AL. "Cardiovascular Risk Factors and Ultrasound Evaluation of Intima-Media Thickness at Common Carotids, Carotid Bulbs, and Femoral and Abdominal Aorta Arteries in Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency" *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2007 92:1015-1018
32. Schnaider-Rezek et al, "Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hiperplasia", *646 Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55: 8
33. Medical Subject Heading (fecha de acceso 28-09-2012). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009765>
34. Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, et al. "Waist circumference percentiles in children and adolescents". *J Pediatr* 2004;145:439-44
35. Zhu S, Wang Z, Heshka S, et al. "Waist circumference and obesity associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds". *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 743–749.
36. Norma oficial mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/030ssa29.html>
37. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. "Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program". *Pediatrics*. 1996;98:649–658
38. Medical Subject Heading (fecha de acceso 10-01-2013). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68018149>

39. Medical Subject Heading (fecha de acceso 10-01-2013). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68052456>
40. Medical Subject Heading (fecha de acceso 10-01-2013). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015228>
41. Medical Subject Heading (fecha de acceso 28-09-2012). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=insulin%20resistence>
42. García-Cuartero B, García-Lacalle C, Jiménez-Lobo C, et al. "Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular". *An Pediatr* 2007; 66:481-490.
43. Medical Subject Heading (fecha de acceso 28-09-2012). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=body%20fat>
44. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. NIH Publication No. 98-4083. 1998. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf.
45. Pierlot, R. et al. "Prevalencia de Síndrome Metabólico en niños y adolescentes de América". *Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol.* Vol. 20, No. 1
46. Guía ALAD "Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría" VOL. XVII - Nº 1 - Año 2009
47. Medical Subject Heading (fecha de acceso 24-03-2014). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000312>
48. Tanner JM. "Issues and advances in adolescent growth and development". *J Adolesc Health Care*. 1987 Nov;8(6):470-8.
49. Medical Subject Heading (fecha de acceso 28-09-2012). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=age>
50. Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Feb;21(1):56-63.
51. Caprio S, Tamborlane W. Effect of puberty on insulin action and secretion. *Semin Reprod Endocrinol*. 1994; 12:90-96
52. Travers S, Jeffers B, Bloch C, Hill J, Eckel R. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:172-178.
53. Moran A, Jacobs D, Jr, Steinberger J, Hong C, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999; 48:2039-2044.
54. Ariyawatkul K, Tepmongkol S, Aroonparkmongkol, S et al "Cardio-metabolic risk factors in youth with classical 21-hydroxylase deficiency". *Eur J Pediatr* (2017) 176:537-545.
55. Burt Solorzano, C. M., & McCartney, C. R. (2010). Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* (Cambridge, England), 140(3), 399-410.
56. Ibáñez L, Ong K, López-Bermejo A, Dunger D, de Zegher F Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Aug;10(8):499-508