



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FRECUENCIA DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

ELISA MARIA VÁZQUEZ ROCHÍN

TUTOR DE TESIS:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA

ASESORES METODOLÓGICOS:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN**



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**FRECUENCIA DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN PACIENTES CON
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA**



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDROCRIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS

INDICE

Apartado		Página
I.	Marco teórico	6
I.I	Hiperplasia suprarrenal congénita	6
I.I-1	Epidemiología	7
I.I-2	Herencia	7
I.I-3	Expresión clínica	7
I.I-4	Seguimiento y evolución	8
I.I-5	Diagnóstico	9
I.I-6	Complicaciones	10
I.II	Síndrome de ovario poliquístico	10
I.II-1	Diagnóstico	11
I.II-2	Etiopatogenia	11
I.II-3	Adolescencia y Síndrome de ovario poliquístico	12
I.II-4	Estudios complementarios	14
I.III	Relación Hiperplasia suprarrenal congénita y Síndrome de ovario poliquístico	15
II.	Planteamiento del problema	17
III.	Pregunta de investigación	19
IV.	Justificación	20
V.	Objetivos	21
V.I	Objetivo general	21
V.II	Objetivo específico	21
VI.	Clasificación de la investigación	22
VII.	Población	22

VII.I	Población objetivo	22
VII.II	Población elegible	22
VIII.	Tamaño de la muestra	22
IX.	Criterios de selección	23
IX.I	Criterios de inclusión	23
IX.II	Criterios de exclusión	23
X.	Material y métodos	25
X.I	Metodología	25
X.I-1	Descripción general del estudio	25
X.I-2	Descripción de variables	26
X.I-3	Análisis estadístico	30
X.I-4	Recursos	30
X.I-5	Financiamiento	30
X.I-6	Conflicto de intereses	31
XI.	Consideraciones éticas	32
XII.	Resultados	33
XIII.	Discusión	43
XIV.	Conclusión	47
XV.	Bibliografía	48
XVI.	Anexos	49
XVI.1	Hoja de captura	49
XVI.2	Escala visual análoga del dolor	55
XVI.3.1	Escala de Ferriman-Galley (imagen)	56
XVI.3.2	Escala de Ferriman-Galley (interpretación)	57

FRECUENCIA DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Autor: Dra. Elisa María Vázquez Rochín

Tutor: Dra. Lissette Arguinzoniz Valenzuela

Asesores Metodológicos: Dra. Patricia Cravioto Quintana y Fis. Mat. Fernando Galván Castillo.

INTRODUCCIÓN: La relación de hiperplasia suprarrenal congénita con trastornos menstruales asociados a síndrome de ovario poliquístico se ha estimado en casi un 50% de las pacientes que cursan con la variedad clásica y aproximadamente una quinta parte de las afectadas con la variante no clásica, con las complicaciones esperadas en el metabolismo de los carbohidratos, aumento en la resistencia a la insulina, alteraciones de crecimiento y función ovárica futura.

MÉTODOS: Es un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, observacional, retrolectivo. En el cual se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita con criterios de Síndrome de Ovario Poliquístico de enero 1998 a diciembre 2016, vistos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría. Se conformó una base de datos en paquete estadístico SPSSv.21; se realizó análisis estadístico, reportando frecuencias o proporciones de las variables cualitativas, y de las cuantitativas se reportan medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS: Se revisaron 264 expedientes de pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, de los cuales solo 16 cumplieron con los criterios de inclusión. Encontrando que solo 1 paciente (6.3%) cumplió con la totalidad de criterios de Rotterdam para diagnóstico de SOP, donde se observó que el criterio faltante en el 56.3% fue la ausencia de morfología ovárica. Mientras que 4 pacientes (25%) cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad de Endocrinología para SOP en adolescentes. Dentro de las combinaciones más frecuentes de manifestaciones se encontró la asociación de hipernadrogenismo clínico y bioquímico con alteraciones ovulatorias (amenorrea primaria y oligomenorrea).

CONCLUSION: Si bien, no existen suficientes estudios donde se reporten nuestros hallazgos, si es evidente que la población adolescente debe ser evaluada de forma distinta, esto con la finalidad de brindar tratamientos adecuados y oportunos. En el caso de nuestra población estudiada al contar con una patología que favorece elevación de andrógenos y disfunción hormonal es imperativo que se haga una exhaustiva y cuidadosa evaluación de criterios diagnósticos de SOP, ya que es esperado que tengan mayor afectación en su vida reproductiva futura. En nuestro estudio es probable que la falta de asociación estadística entre HSC y SOP sea debida al reducido tamaño de muestra. Por lo que puede ser de utilidad continuar la investigación para incrementar la muestra de estudio y con ello poder realizar un análisis estadístico más exhaustivo.

I. MARCO TEORICO

I.I HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), fue descrita por primera vez en 1865 por Luigi Decrecchio, a partir de ese momento se han realizado múltiples investigaciones y es en la actualidad se reportan alrededor de 5 diferentes formas de HSC. De las cuales la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH) es la más común, descrita en el 90% de los casos, donde la alteración descrita es sobre el gen CYP21 que codifica para dicha enzima. Esta variante está caracterizada por una disminución en la producción de cortisol, con acumulación de los precursores involucrados en la síntesis de hormonas esteroideas¹.

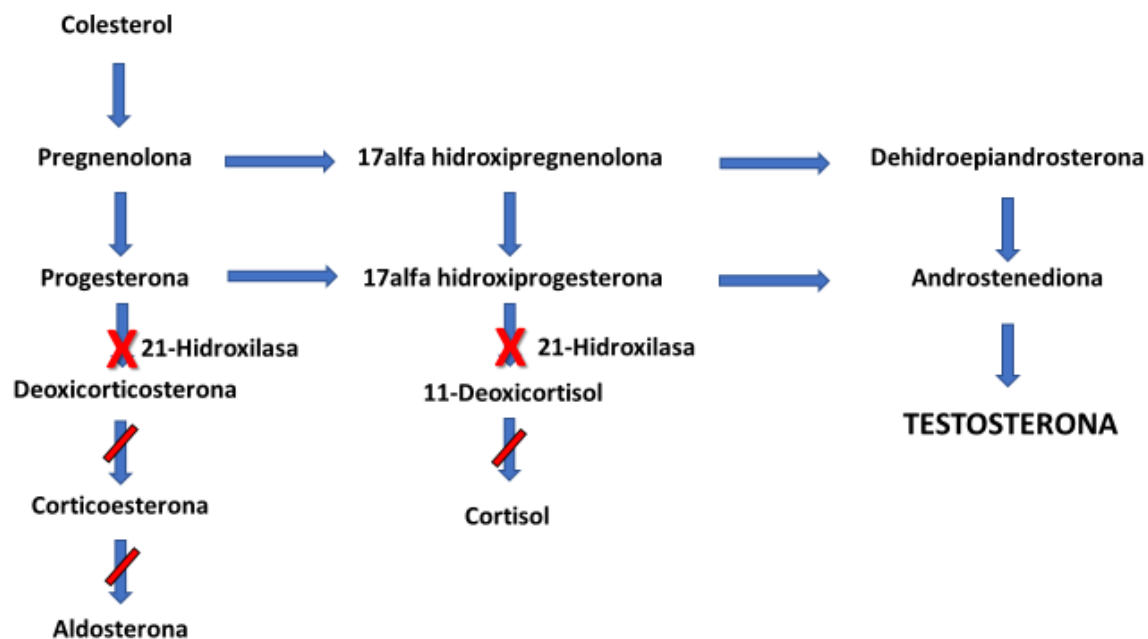


Figura 1. Síntesis de hormonas esteroideas¹.

I.I-1 EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de 21-OH se divide en variante clásica y no clásica; de las cuales la variante clásica que afecta a 1:13000 a 1:15000 recién nacidos vivos, se subdivide en perdedor de sal y virilizante simple¹.

La HSC clásica variante perdedor de sal, referida como el 75% de los casos, considerada la más severa, es un déficit total o menor del 2% de la acción de 21-OH, manifestada por ausencia o baja producción de aldosterona y cortisol, con traducción clínica en hiponatremia severa, hiperkalemia, hipovolemia, hiperreninemia, falla de crecimiento, convulsiones y muerte, esta última secundaria a crisis adrenal; con presentación esperada entre la 2da a la 4ta semana de vida.

I.I-2 HERENCIA

Se considera una patología con carácter de herencia autosómica recesiva. Que según el daño de los alelos será la expresión de la enfermedad, por lo que existe una asociación directa entre genotipo y fenotipo.

I.I-3 EXPRESIÓN CLÍNICA

En esta patología se debe evaluar de forma minuciosa las características de los genitales externos del recién nacido, ya que, en caso de los varones pudiera no encontrar alteraciones fenotípicas, o solo discreta virilización; pero en las mujeres existe ambigüedad de genitales.

En el caso de las mujeres, se encuentra un genotipo femenino adecuado, con ausencia de hormona anti-Mulleriana (AMH), lo que permite el desarrollo normal de estructuras femeninas internas, como trompas de Falopio, útero, cérvix y los tercios superiores de la vagina.

En el caso de la deficiencia de 21-OH, el feto femenino en formación carece de AMH, con desarrollo normal de órganos pélvicos femeninos, sin embargo, al encontrarse elevada la producción adrenal de testosterona, por el defecto enzimático propio de la HSC, que es completamente independiente de células masculinas testiculares (células de Leydig), condiciona que los genitales externos desarrollen sensibilidad a los andrógenos y por consecuencia la masculinización¹.

En aquellos casos donde existe una función discreta de 21-OH, referida por algunos autores en incremento en la actividad (entre 1-2%), se define como HSC clásica virilizante simple, que es el 25% de los casos, que cursa con acumulación de precursores de las hormonas esteroideas, pero con diferentes grados de virilización en los genitales femeninos y masculinos, sin embargo, no es frecuente la ambigüedad de genitales. Otra variante es que la aldosterona se encuentra en concentraciones adecuadas lo que favorece la ausencia de síntomas de crisis perdedora de sal.

Es por esto, que el tratamiento se basa en la reposición de dichas deficiencias mediante la suplementación con mineralocorticoides y glucocorticoides.

I.I-4 SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

La evolución natural de la HSC clásica en etapas posteriores de la vida cuando no se lleva a cabo una suplementación adecuada es hacia complicaciones asociadas a exceso de andrógenos, los cuales incluyen pubertad precoz y adrenarca prematura, acné, aumento de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, con pronóstico de talla final baja. Otras complicaciones referidas en varones son tumores por restos adrenales testiculares, con prevalencia del 18 al 100%, que puede llevar a infertilidad.

La variante de HSC no clásica, se refiere como una deficiencia parcial de la enzima 21-hidroxilasa, conserva del 20 al 50% de su función. Por lo que es esperado que el paciente curse asintomático, con producción adrenal de cortisol de forma insuficientemente adecuada, donde no existe una elevación marcada de Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) y de precursores esteroideos, como en el caso de la variante clásica.

Al nacimiento lo esperado es que se encuentre un paciente con genitales bien diferenciados, con determinación de 17-hidroxiprogesterona en rangos de normalidad, que evolucione con crecimiento normal, inicio de pubertad sin alteraciones e incluso sin afectación en fertilidad. Los pacientes que llegan a manifestar síntomas asociados cursan con pubarca prematura, adrenarca precoz, acné severo, crecimiento acelerado que puede acompañarse de edad ósea adelantada; y dentro de las alteraciones de crecimiento se refiere la fusión temprana de epífisis, lo que condiciona una talla final baja.

Las complicaciones esperadas por la persistencia de andrógenos circulantes elevados en edades posteriores son hirsutismo (60-78%, alteraciones menstruales (55%), acné (33%) y disminución de fertilidad (12%).

I.I-5 DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico de HSC se debe realizar ante un recién nacido con datos clínicos de genitales ambiguos, medio de la determinación sérica de 17-hidroxiprogesterona, que es la hormona previa a la acción de la enzima 21-hidroxilasa, por lo cual se considera el método diagnóstico primario para tamizaje del recién nacido. Sin embargo, se espera que por este método no sea posible la determinación de la variante no clásica, para la cual se considera necesario ante un paciente con clínica sugestiva y niveles no concluyentes de 17-hidroxiprogesterona, realizar prueba de estimulación con ACTH. Otros métodos descritos son estudios genéticos, ideales para confirmar el diagnóstico.

I.I-6 COMPLICACIONES

Si bien el enfoque principal es sobre el recién nacido por las complicaciones hidroelectrolíticas asociadas durante la crisis adrenal, debemos recordar que existen pacientes con variantes menos comunes, que se manifestarán de forma más tardía, incluso en la edad adulta.

En múltiples estudios se han descrito diversas formas de manifestaciones tardías de HSC, asociado a deficiencia de 21-hidroxilasa, como presencia de restos adrenales testiculares u ováricos, en pacientes que no logran fertilidad, o como abordaje diferencial de alteraciones menstruales en mujeres.

Dentro de las alteraciones menstruales asociadas a HSC se han descrito oligomenorrea, amenorrea, hiperandrogenismo que muchas veces esta en relación con síndrome de ovario poliquístico.

Se describe que dentro de las variantes de HSC, la más relacionada con alteraciones ovulatorias y menstruales, es la HSC no clásica, que además presenta hirsutismo, acné y alopecia, considerando por autores la necesidad de diferenciar o establecer la relación con patologías con las que comparte dichas características, como es el caso del síndrome de ovario poliquístico².

I.II SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se encuentra relacionado como la causa más común de oligo-anovulación e infertilidad, se estima que el 7% de las mujeres en edad reproductiva presenta SOP; por lo que se considera el principal trastorno endocrinológico en mujeres. Además de datos de hiperandrogenismo, se relaciona con alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina y obesidad.

I.II-1 DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos más aceptados para SOP son los establecidos en Rotterdam en 2003, donde se considera para el diagnóstico la combinación de 2 de los siguientes 3 hallazgos: datos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, con alteraciones ovulatorias y datos morfológicos de ovario poliquístico por ultrasonido (>12 folículos de 2-9mm de diámetro y/o un volumen ovárico $>10 \text{ mm}^3$ o área de 5.5 cm^2)³.

VARIABLE	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH 1990	CRITERIOS ROTTERDAM	ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY
Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo requerido	Dos de tres características: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria, morfología de ovario poliquístico	Hiperandrogenismo requerido
Oligo anovulación, o anovulación	Oligo anovulación, requerido	Dos de tres características: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria, morfología de ovario poliquístico	Ya sea disfunción ovulatoria o hallazgos de ovario poliquístico es requerido
Morfología y hallazgos de ovario poliquísticos	No aplicable	Dos de tres características: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria, morfología de ovario poliquístico	Ya sea disfunción ovulatoria o hallazgos de ovario poliquístico es requerido
Combinación de criterios para síndrome de ovario poliquístico	Dos: 1. hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria 2. Hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria con hallazgos morfológicos de ovario poliquístico	Cuatro: 1. Hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria y hallazgos morfológicos de ovario poliquístico 2. Hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria; 3. Hiperandrogenismo con hallazgos morfológicos de ovario poliquístico 4. Disfunción ovulatoria con hallazgos morfológicos de ovario poliquístico	Tres: 1. Hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria y hallazgos morfológicos de ovario poliquístico 2. Hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria 3. Hiperandrogenismo con hallazgos morfológicos de ovario poliquístico

Tabla 1. Criterios diagnósticos SOP³

I.II-2 ETIOPATOGENIA

Se considera el origen de SOP como multifactorial, donde intervienen la alteración en la esteroidogénesis ovárica, foliculogénesis, secreción de insulina, la acción de insulina, desarrollo de obesidad, estrés, alteración en la elevación persistente de gonadotropinas como es el caso de Hormona luteinizante (LH), con pérdida de la relación de pulsos LH-FSH (Hormona folículo estimulante), que contribuyen a la producción excesiva de andrógenos y disfunción ovulatoria, entre otros^{2,3}.

Dentro de las alteraciones genéticas descritas o ese carácter poligénico, se describe por los receptores de gonadotropinas, sub-unidad B de FSH, sobre receptor de insulina, entre otros.³ Incluso algunas referencias comentan que se ha asociado dentro de su patogenia a genes relacionados a la esteroidogénesis suprarrenal, como son defectos similares a la deficiencia de 21-hidroxilasa y la activación de enzimas de la producción de andrógenos, como es el caso de CYP17².

Otros mecanismos son en relación a la disminución de globulinas transportadoras de hormonas sexuales como consecuencia de la producción aumentada de andrógenos y de su biodisponibilidad³.

Si bien, se esperaría el diagnóstico hasta edades posteriores a las pediátricas, en las últimas revisiones se ha establecido que el desarrollo de SOP se encuentra desde edades gestacionales, donde una madre con dicho problema expone de forma crónica al feto femenino a andrógenos y se activa las cascadas de desarrollo de la enfermedad. Siendo evidente en edades aun prepuberales, dicha predisposición genética favorece que continúe la enfermedad en edades posteriores⁴.

I.II-3 ADOLESCENCIA Y SOP

El diagnóstico de SOP en la adolescencia, se considera un reto, ya que es esperado que no presenten todos los datos descritos en comparación a la mujer adulta, donde por la etapa de adolescente los periodos anovulatorios son más frecuentes, el acné es parte característica y el hirsutismo suele ser de intensidad moderada o leve^{5,6}.

Es por eso que muchos autores comentan la importancia de establecer criterios distintos, para realizar una determinación temprana de la enfermedad y con esto evitar las consecuencias a largo plazo.

Para diagnóstico de SOP en la adolescencia, se deben tomar en cuenta que se definen como alteraciones menstruales:

- Amenorrea primaria, cuando al llegar la edad de 15 años o después de 3 años del crecimiento mamario no se ha presentado menarca
- Amenorrea secundaria, cuando después de la primera menstruación han transcurrido más de 90 días sin periodo menstrual.
- Oligomenorrea, 1 año posterior a la menarca con ciclos mayores de 90 días, menos de 4 períodos al año; o posterior a 2 años de la menarca ciclos mayores a 60 días, menos de 6 periodos menstruales por año; o 3 a 5 años posterior a la menarca ciclos mayores de 45 días, menos de 8 periodos menstruales por año; o posterior a más de 6 años de la menarca ciclos de 38 a 40 días, con menos de 9 periodos por año.
- Anovulación excesiva, sangrado menstrual que se presenta con una frecuencia de cada 21 días o es sangrado excesivo (duración mayor 7 días, uso de toallas extra absorbentes más de 1 o cambios cada 1-2 horas)⁵.

Se define como hiperandrogenismo a la presencia clínica de hirsutismo, que es el vello corporal con distribución sexual o androgénica, se evalúa mediante la escala de Ferriman-Gallwey (Anexo 3), definiendo como hirsutismo leve de 8 a 15 puntos, moderado a partir de 15 A 24 puntos, donde es esperado en SOP puntuaciones mayores a 16⁵. Se ha documentado que las pacientes presentan este tipo de alteraciones alrededor de 2 años posterior a la menarca. Otro dato clínico importante es la presencia de acné, el cual es una alteración del complejo pilo sebáceo por estimulación androgénica. La característica es un acné comedogenico, con datos inflamatorios de moderado a severo con pobre respuesta a tratamientos tópicos⁵.

Los datos bioquímicos de hiperandrogenismos se establecen mediante la determinación sanguínea de elevación de testosterona, considerando la fracción libre como la prueba más sensible de hiperandrogenismo. Otras hormonas son la Androstenediona y la dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) como parte de los marcadores androgénicos suprarrenales, donde la fracción sulfatada es específica de dicha zona. Otro marcador es la globulina de unión a hormona sexuales (SGBG), que se esperan disminuidas.

I.II-4 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Características ováricas para diagnóstico de SOP, se define como proliferación desmedida de folículos antrales, en etapas preovulatorias, los datos ultrasonograficos asociados son:

- Volumen ovárico mayor de 10ml (2-9mm de diámetro)
- Más de 12 folículos por ovario

Otras técnicas de imagen como resonancia magnética, se establece el diagnóstico con más de 6 folículos o 4 a 10mm de diámetro ovárico.

Por lo tanto, los criterios diagnósticos en adolescentes para SOP son^{5,7}:

1. Periodos de sangrado uterino anormal
 - a. Anormal para edad o para edad ginecológica
 - b. Persistencia de síntomas por 1 a 2 años
2. Evidencia de hiperandrogenismo
 - a. Persistencia de elevación de testosterona de lo esperado para etapas adultas en relación a rangos de laboratorio
 - b. Hirsutismo moderado a severo, evidencia clínica de hiperandrogenismo
 - c. Acné vulgar moderado-severo con datos inflamatorios, indicación para pruebas de hiperandrogenismo

Además de evidenciar complicaciones metabólicas asociadas, resistencia a la insulina, obesidad, entre otras.

Dentro del tratamiento para SOP se involucran cambios de estilo de vida, como plan de alimentación, ejercicio, por los datos de resistencia a la insulina uso de metformina, además de antiandrogenos, suplementación con hormonales orales anti androgénicos. Por la relación que existe con HSC se ha propuesto el uso de glucocorticoides como parte del tratamiento.

I.III RELACIÓN HSC Y SOP

Como se puede evidenciar existe una relación estrecha entre estas patologías, donde se espera que pacientes en edad puberal con HSC, la variante más frecuente sea la no clásica. Hay autores que refieren que hasta el 50% de las HSC y una quinta parte de las no clásicas presentaran SOP⁸. Dentro de lo esperado del abordaje propio de SOP está el descartar HSC, lo cual conlleva a que estas patologías están estrechamente relacionadas.

Por lo tanto, es importante establecer la relación de dichas patologías ante una paciente con alteraciones menstruales y datos de hiperandrogenismo, donde la historia clínica detallada, con evaluación del crecimiento completa, marcara la pauta para la determinación hormonal de niveles de testosterona, 17-hidroxiprogesteron, DHEAS, androstenediona, ACTH, así como perfil gonadotropo donde se incluya LH, FSH, prolactina, estradiol, hormonas tiroideas, marcadores bioquímicos para lípidos, glucosa e insulina. Y de estudios imagenológicos ultrasonido pélvico para valorar volumen y características ováricas.

Se han reportado múltiples casos donde, autores refieren presentaciones inusuales de polimenorrea, amenorrea, oligo-amenorrea, con datos de hiperandrogenismo, es importante la realización de pruebas de estimulación con ACTH para evaluar el origen de los andrógenos circulantes, se espera que en

caso de estar asociado a HSC este estudio muestre elevación de precursores de esteroides adrenales, así como del eje ACTH-Cortisol, lo cual diferencia de causas ováricas. Ya que por el resto de estudios pueden hacer evidente la coexistencia de ambas patologías⁹.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperplasia suprarrenal congénita se considera una de las patologías endocrinológicas frecuentes desde edades muy tempranas, con un espectro clínico variable, donde en casos más severos constituyen una urgencia que puede aumentar la morbi-mortalidad del recién nacido.

En nuestro medio suele hacerse para su diagnóstico determinación mediante estudios bioquímicos hormonales y datos clínicos característicos, de predominio en genitales, evitando así tratamientos tardíos.

Sin embargo, durante el seguimiento de los pacientes a lo largo de su etapa pediátrica, presentan más datos que son importantes dentro del abordaje endocrinológico, como son alteraciones del crecimiento, talla baja, alteraciones metabólicas propias de la enfermedad (andrógenos), como por irregularidades en la administración de los medicamentos.

Una etapa crítica del crecimiento y desarrollo de estos pacientes es la pubertad, donde se espera se hagan más evidentes las complicaciones hormonales. Que como se hace referencia por diversos autores pueden presentar aumento de andrógenos circulantes, con los cambios físicos esperados como hirsutismo, acné y alteraciones del crecimiento puberal.

En el caso de las mujeres, se ha descrito múltiples alteraciones con respecto a ciclos menstruales, que pueden ir desde oligo-amenorreas, hipermenorreas, ciclos anovulatorios, así como presentar clínica compatible de síndrome de ovario poliquístico; lo que puede llevar a más morbilidad.

En nuestras pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita es importante hacer la evaluación de la frecuencia de síndrome de ovario poliquístico para realizar una detección oportuna, con tratamiento temprano y con esto evitar complicaciones

como resistencia a la insulina, diabetes, hasta evaluar de forma adecuada pronóstico funcional ovárico, entre otros aspectos importantes como su desarrollo psicosocial.

Es poca la información publicada sobre el comportamiento de estas patologías en nuestro país, así como en nuestra institución, lo que hizo relevante realizar estudios como este para determinar las características de nuestra población, ya que no compartimos los mismos caracteres que otros países, incluso dentro de la evaluación clínica de hiperandrogenismo se nos considera con mayor probabilidad de hirsutismo.

Es por eso, que se planteó la necesidad de realizar un estudio que evalúe la frecuencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes atendidas en la consulta externa de Endocrinología con diagnóstico de Hiperplasia suprarrenal congénita.

Contamos con los recursos necesarios para la realización de este, tanto en número de pacientes, análisis clínico, estudios imagenológicos y bioquímicos necesarios.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION

1.- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del Síndrome de Ovario Poliquísticos en las pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita atendidas en el servicio de Endocrinología?

2.- ¿Cuáles son las características clínicas de las pacientes pediátricas con Hiperplasia Suprarrenal Congénita atendidas en el servicio de Endocrinología?

IV. JUSTIFICACIÓN

La relación de hiperplasia suprarrenal congénita con trastornos menstruales asociados a síndrome de ovario poliquístico se ha estimado en casi un 50% de las pacientes que cursan con la variedad clásica y aproximadamente una quinta parte de las afectadas con la variante no clásica, con las complicaciones esperadas en el metabolismo de los carbohidratos, aumento en la resistencia a la insulina, alteraciones de crecimiento y función ovárica futura.

Por lo tanto, es importante establecer la relación que existe entre dichas patologías, siendo necesario buscar de forma intencional el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico ante una paciente en seguimiento por hiperplasia suprarrenal congénita que presente alteraciones menstruales y datos de hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico, ya que la presencia simultánea de dichas patologías favorece complicaciones funcionales, lo que hace importante el inicio de tratamiento oportuno.

Teniendo en cuenta la relación que existe en estas patologías, el tipo de población que acude a nuestro servicio a seguimiento, es necesario describir las características clínicas de nuestros pacientes, para identificar cómo es el comportamiento de estas patologías en este instituto, que ayudará a establecer un mejor seguimiento durante su estancia y establecer las medidas necesarias para tratamiento de manera oportuna.

V. OBJETIVOS

V.I GENERAL

Se determinó la frecuencia de Síndrome de Ovario Poliquístico en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita atendidas en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero del 1998 hasta el 31 de diciembre de 2016; para conocer las características y manifestaciones que presentaban nuestras pacientes a lo largo del seguimiento en nuestra institución y contar con información que nos permita realizar diagnóstico oportuno y ofrecer tratamientos adecuados durante su seguimiento.

V.II ESPECÍFICOS

1. Se describió las características clínicas de las pacientes pediátricas con Hiperplasia Suprarrenal Congénita que presentan síndrome de ovario poliquísticos atendidas en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero del 1998 hasta el 31 de diciembre de 2016;
2. Se determinó el tipo y característica del Síndrome de Ovario poliquísticos que presentan las pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero del 1998 hasta el 31 de diciembre de 2016.

VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un Diseño de tipo Observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

VII. POBLACIÓN

VII.I POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricas mexicanas, con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita atendidos en el servicio de Endocrinología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

VII.II POBLACIÓN ELEGIBLE

Expedientes de pacientes pediátricas mexicanas con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita que presenten criterios de Síndrome de Ovario Poliquístico durante su seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 1998 hasta el 31 de diciembre de 2016.

VIII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Es un estudio retrospectivo, observacional por lo que la muestra fue a conveniencia y se trabajó con las historias clínicas de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el período estipulado del 1 de enero del 1998 hasta el 31 de diciembre de 2016.

IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN

IX.I CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes femeninos.
- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes en edad puberal, que ya hayan presentado Tanner II mamario o más.
- Expedientes de pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita que hayan presentado menarca.
- Expedientes de pacientes con alteraciones menstruales, que cumplan criterios de Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Expedientes de pacientes con criterios clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
- Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de 1 de enero del 1998 hasta el 31 de diciembre de 2016.
- Expedientes de pacientes sin tratamiento previo con algún hormonal de efecto sobre eje hipotálamo-hipófisis-gónada al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con mineralocorticoide y glucocorticoides como parte del manejo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.
- Pacientes que cumplan con seguimiento exclusivo en esta institución.
- Expedientes de pacientes que hayan sido evaluados con estudios hormonales (LH, FSH, testosterona, AMH)

IX.II CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.
- Pacientes que no cumplan criterios de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes.

- Pacientes con patología Endocrina asociada diferente a los objetivos de estudio.

X. MATERIAL Y METODOS

X.I METODOLOGÍA

X.I-1 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de 1 de enero del 1998 hasta el 31 de diciembre de 2016.
- Se realizó un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.
- Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico por perfil adrenal de hiperplasia suprarrenal congénita, así como criterios clínicos y bioquímicos de síndrome de ovario poliquístico, con estudio imagenológico, medidas antropométricas –peso, talla, IMC-, historia familiar de patologías o síndromes asociados).
- Se creó una base de datos con base en la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis con el programa estadístico SPSS versión 21.

X.I-2 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Fecha de nacimiento	Tiempo especificado por el día, mes y año en que nace una persona.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de ingreso hospitalario	Fecha en la cual se realiza la primera visita a este centro de atención por patología en estudio	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de valoración Endocrinología	Fecha en la cual se realiza la primera visita en nuestro servicio por patología en estudio	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de diagnóstico de HSC	Fecha en la cual se hace diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, ya sea por tamiz neonatal o por crisis suprarrenal, determinación de precursores androgénicos elevados.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico	Fecha en la cual se realiza evaluación clínica de criterios SOP como parte de seguimiento del paciente con hiperplasia suprarrenal congénita	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de egreso	Fecha en la cual se realiza la última visita a este centro de atención por patología en estudio, ya sea por cumplir mayoría de edad o traslado a otra institución	Intervalo	DD / MM / AAAA
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer. Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	Femenino

Peso	Es una unidad de medida de fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, referida como cantidad de masa de un cuerpo, se expresa en gramos, kilogramos.	Intervalo	Kilogramos
Talla	Se define como la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo, expresada en centímetros o metros	Intervalo	Metros
Índice de masa corporal	Relación entre el peso (masa) en kg y talla en metros al cuadrado	Intervalo	kg/m ²
Historia familiar de patologías afines	Presencia de HSC, o de alteraciones menstruales en los familiares del paciente	Nominal	Presente Ausente
Criterios de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes	Definida en base a los criterios de la Sociedad de Endocrinología (Endocrine Society) para adolescentes: 1. Periodos de sangrado uterino anormal: a. Anormal para edad o para edad ginecológica b. Persistencia de síntomas por 1 a 2 años 2. Evidencia de hiperandrogenismo a. Persistencia de elevación de testosterona de lo esperado para etapas adultas en relación a rangos de laboratorio b. Hirsutismo moderado a severo, evidencia clínica de hiperandrogenismo c. Acné vulgar moderado-severo con datos inflamatorios	Nominal	Presente Ausente

Amenorrea	Definida en base a los criterios de la Sociedad de Endocrinología (Endocrine Society): • Amenorrea primaria, 15 años o después de 3 años del crecimiento mamario no se ha presentado menarca • Amenorrea secundaria, después de la primera menstruación han transcurrido más de 90 días sin periodo menstrual. • Oligomenorrea, 1 año posterior a la menarca con ciclos mayores de 90 días, menos de 4 períodos al año; o posterior a 2 años de la menarca ciclos mayores a 60 días, menos de 6 periodos menstruales por año; o 3 a 5 años posterior a la menarca ciclos mayores de 45 días, menos de 8 periodos menstruales por año; o posterior a más de 6 años de la menarca ciclos de 38 a 40 días, con menos de 9 periodos por año. • Anovulación excesiva, sangrado menstrual que se presenta con una frecuencia de cada 21 días o es sangrado excesivo (duración mayor 7 días, uso de toallas extra absorbentes más de 1 o cambios cada 1-2 horas)⁵.	Nominal	Presente Ausente
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa, se sintetiza y secreta en la hipófisis anterior. Estimula y regula la síntesis de glucocorticoides en la corteza suprarrenal.	Intervalo	ng/dL
Androstenediona	Precursor de los dos andrógenos principales, testosterona y dihidrotestosterona	Intervalo	ng/mL
Testosterona	Principal andrógeno circulante en los hombres, secretada por las células de Leydig en los testículos, de producción ovárica a nivel de la teca, así como en placenta y corteza suprarrenal. Sus efectos biológicos se manifiestan uniéndose y	Intervalo	ng/mL

	estimulando los receptores de andrógenos. Es uno de los esteroides Finales y efectores de la acción androgénica Suprarrenal		
Ultrasonido Pélvico/ovárico	Definición en base a criterios de Rotterdam: >12 folículos de 2-9mm de diámetro y/o un volumen ovárico >10 mm ³ o área de 5.5cm ²	Intervalo	Milímetros, milímetros cúbicos

X.I-3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo, reportando frecuencias o proporciones de las variables cualitativas de estudio y de las cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión.

X.I-4 RECURSOS

Materiales

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Criterios de SOP reportado en el expediente clínico (bioquímicos y exploración física)

Humanos

- Residente de Endocrinología Pediátrica: Responsable de realizar el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico. Recolectar la información de los expedientes clínicos y bases de datos, así como búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo, marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, redacción y apoyo en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

X.I-5 FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales.

X.I-6 CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio sigue los principios en acuerdo a las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC), de la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975), enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se lleva a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

XII. RESULTADOS

En el servicio de Endocrinología Pediátrica, del Instituto Nacional de Pediatría, se cuenta con un promedio anual de 5969 consultas, de las cuales entre 150 y 200 anuales, que corresponden del 2.5 al 3.3% al diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

Para la realización de este estudio se acudió al archivo de expedientes clínicos, donde se revisaron un total de 264 expedientes con el código de trastornos adrenogenitales congénitos con deficiencia enzimática (E25 Hiperplasia Suprarrenal), atendidos en el servicio durante el periodo de estudio, de los cuales se excluyeron 194 por diagnósticos finales distintos a los objetivos de este estudio, además de 5 defunciones.

Encontrando 167 expedientes con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. De dichos expedientes se descartaron 50 por tratarse de varones, 52 no se tenía expediente completo por mayoría de edad, 43 casos eran pacientes femeninas sin menarca o cambios puberales. Sólo 22 pacientes cumplían criterios de inclusión, sin embargo, se excluyeron 3 pacientes por llevar seguimiento en otra institución y 3 más por pérdida de seguimiento. Quedando para fines de este estudio 16 pacientes.

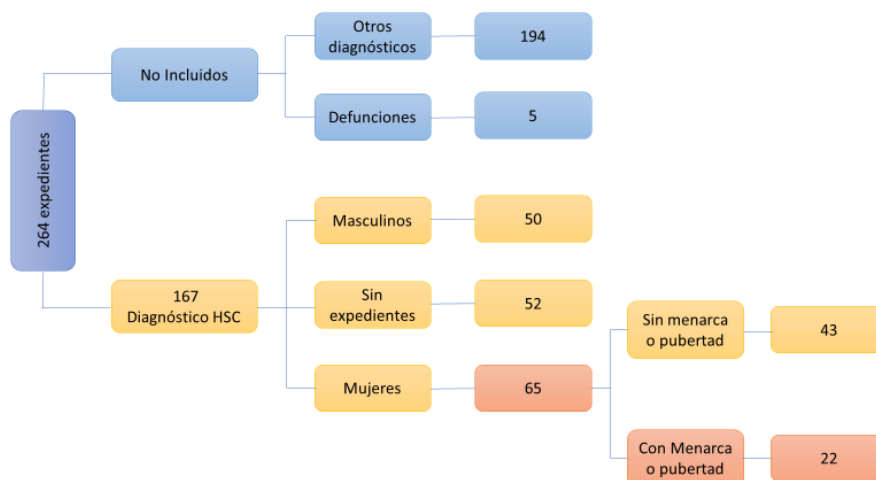


Figura 2. Expedientes revisados

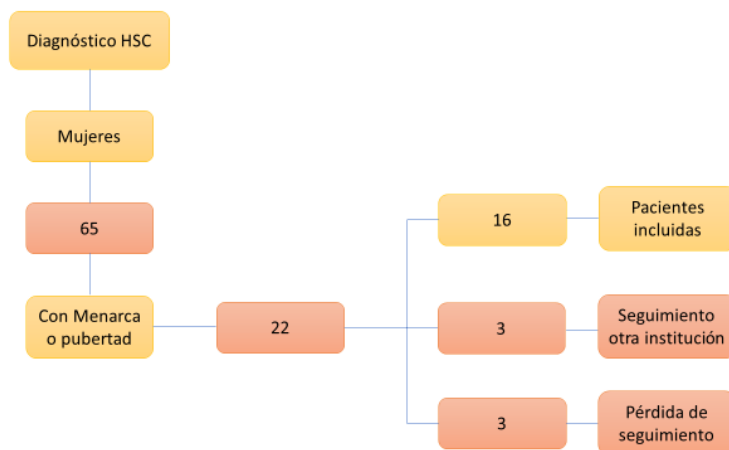
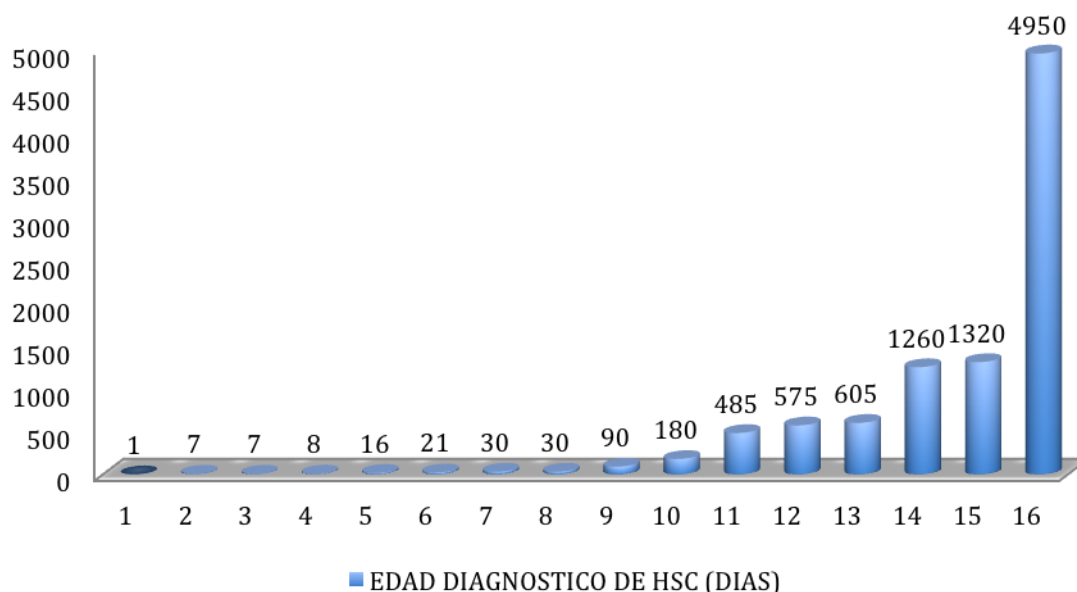


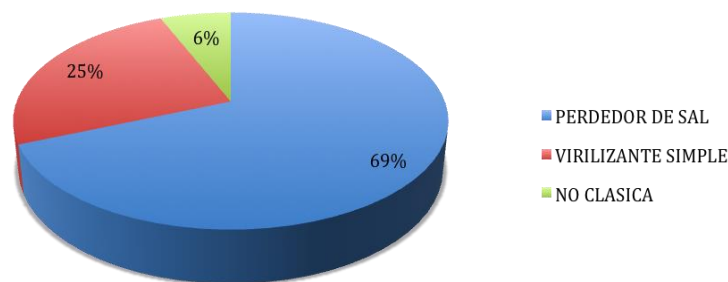
Figura 3. Expedientes incluidos.

Estos 16 expedientes fueron asignados como casos de estudio, definidos como aquellas pacientes con diagnóstico previo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita que presentan criterios de Síndrome de Ovario Poliquístico que son atendidas en el servicio de Endocrinología Pediátrica.

Respecto a las características de las pacientes que se incluyeron en este estudio, encontramos que la edad al diagnóstico de HSC fue de 7 días de vida, con mínima de edad 1 día y máxima de 4950 días.

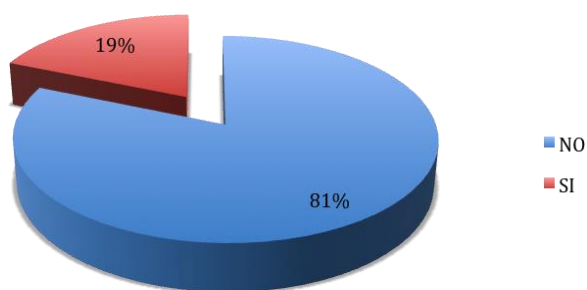


La variante más común de HSC fue clásica con presentación de perdedora de sal, con 11 pacientes (68.8%), mientras que sólo un paciente presentó variante no clásica (6.3%).



Variantes de HSC

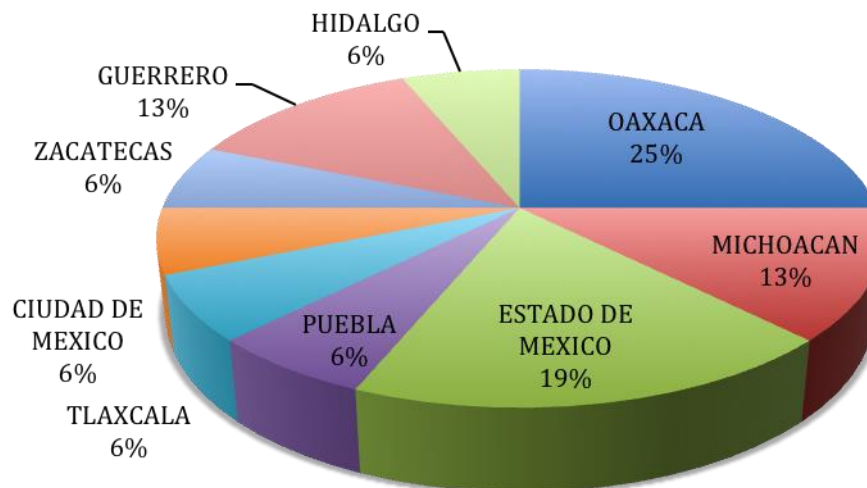
En cuanto a los antecedentes familiares de patologías estudiadas en los casos incluidos, se encontró que sólo 3 pacientes (18.8%) tienen familiares con diagnóstico de HSC, en estos casos presentados en hermanos. Sólo 1 paciente se refirió tener familiar con historia de alteraciones menstruales (Tía paterna), a quién se evaluó como Síndrome de Ovario Poliquístico. Sin referencia en ningún caso a hirsutismo en familiares.



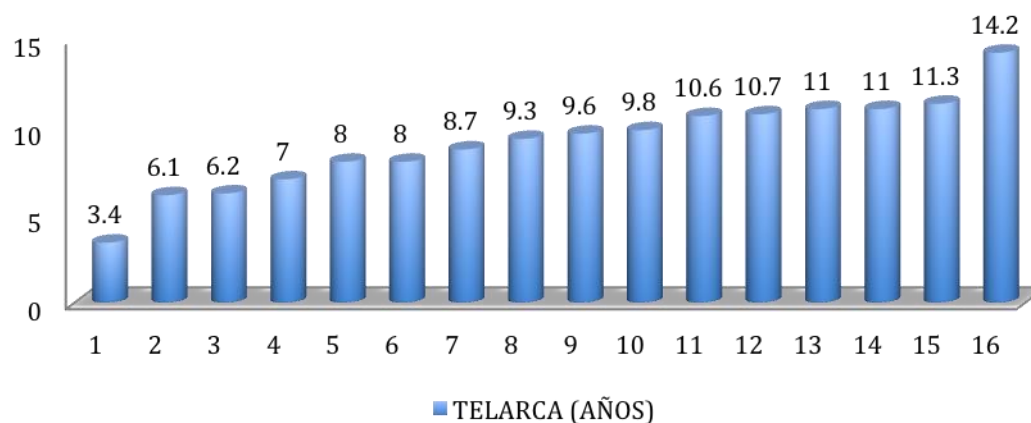
Antecedentes Familiares de HSC

Dentro de otras patologías referidas, encontramos que 43.8% tiene antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2, otras con 6.3% se refirió criptorquidia, cáncer de mama, hipertensión y tumor cerebral. Se encontró que 1 paciente tiene antecedente de hermano con ambigüedad de genitales, sin referencia a patología específica, de igual forma 1 caso se comenta muerte en hermano en etapa de lactante menor por deshidratación no especificada.

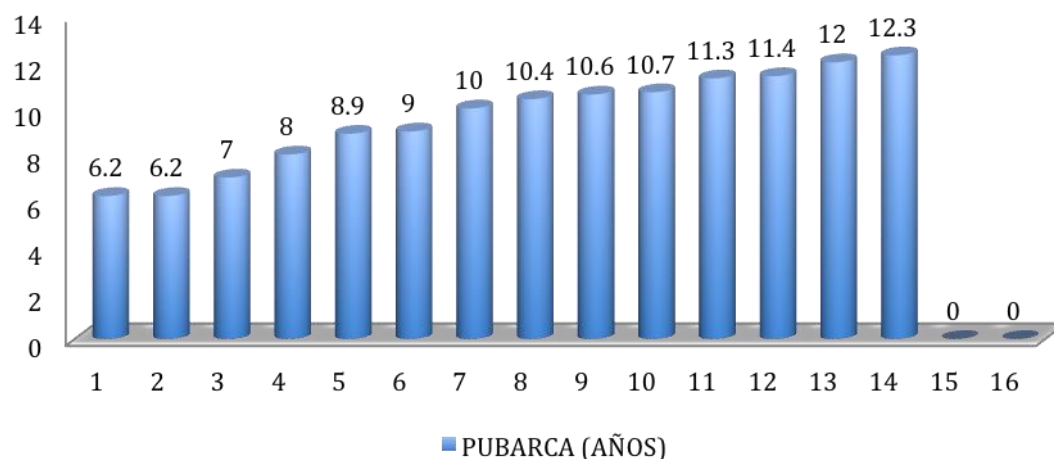
Dentro de los rasgos demográficos los estados más prevalentes fueron Oaxaca, Estado de México, con 25% y 18.8% respectivamente, mientras que Michoacán y Guerrero, con 12.5%. Como se muestra en la siguiente gráfica.



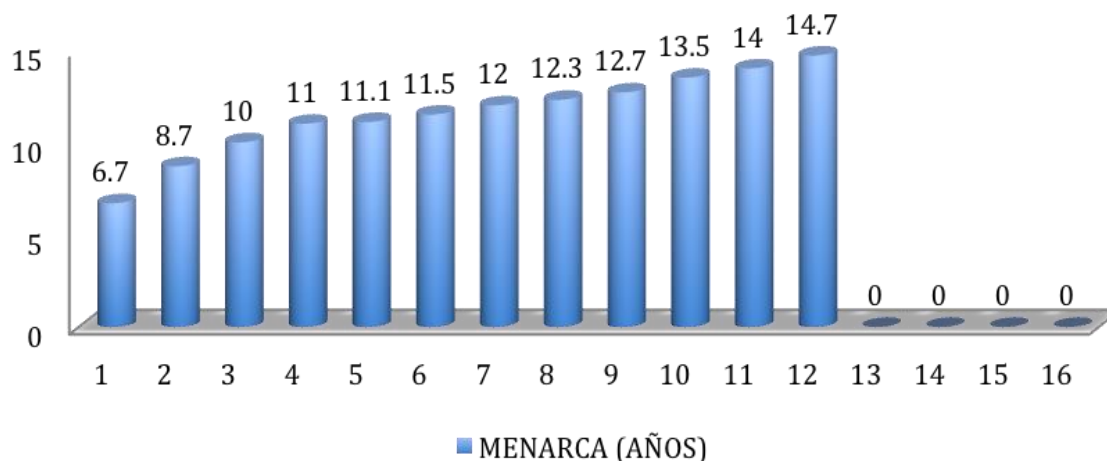
Las características de los casos de estudio en relación a inicio de pubertad mostraron que la edad de Tanner mamario II, fue con 12.5% a los 8 y 11 años de edad, sin embargo, el rango de presentación fue con mínima de 3 años 4 meses y 14.2 años de edad.



El inicio de pubarca, fue de inicio a los 6 años 2 meses de edad, con 12.5%. Con variación de aparición desde los 6 años a los 12 años 3 meses.

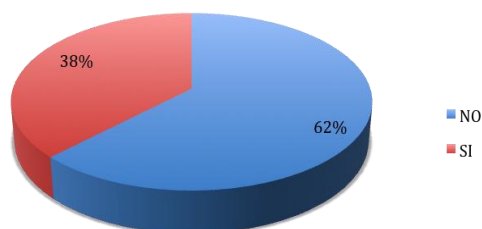


La aparición de menarca, fue reportada desde los 6 años 7 meses de edad, hasta 14 años 7 meses. De estas pacientes sólo 5 (31.3%) refieren irregularidades de ciclos menstruales, con reporte de 30 a 90 días, con duración promedio de 3 días (43.6%).

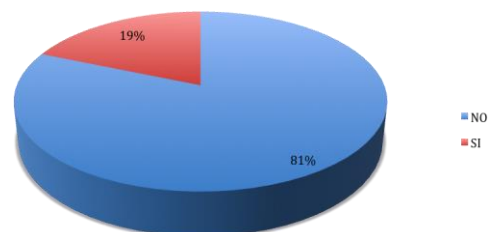


Al investigar las características del flujo se encontró flujo normal aparente en 62.5%. Con respecto a presentación de dismenorrea solo 18.8% la refirieron con intensidad moderada. Ninguna con referencia a uso de tratamientos ginecológicos.

Al evaluar la evolución de aparición de caracteres sexuales secundarios, encontramos que el 37.5% presentó amenorrea primaria, mientras que sólo el 6.3% se asoció a amenorrea secundaria, 18.8% cursa con Oligomenorrea.

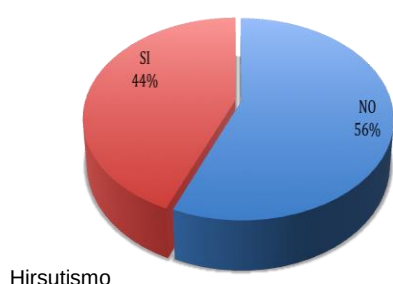


Amenorrea Primaria

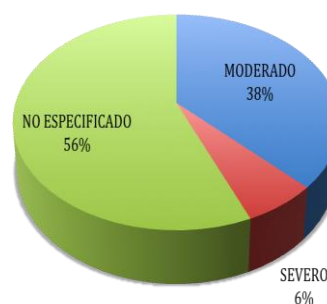


Oligomenorrea

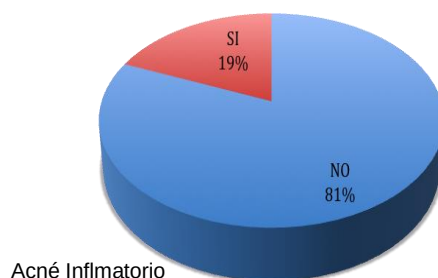
Dentro de las características clínicas encontradas a la exploración física en las pacientes estudiadas fueron las siguientes, 43.8% presentó acantosis de predominio en cuello, acné inflamatorio en 18.8% localizado en mentón y nariz. Hirsutismo en 43.8%, con calificación de Ferriman-Gallwey moderado en 37.5%, severo en 6.3% de los casos, las áreas más prevalentes fueron cara, pecho, espalda y abdomen.



Hirsutismo



Ferriman-Gallwey



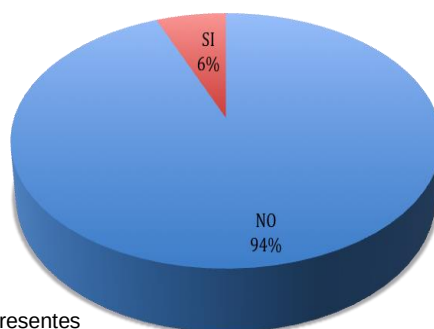
Acné Inflamatorio

Los hallazgos laboratoriales de hiperandrogenismo reportados mediante niveles de testosterona libre, encontramos que 69.3% presento niveles elevados, los cuales fueron desde 31.2ng/dl hasta 328ng/dl, mientras que el 31.3% se refirió con niveles indetectables. Con respecto a Androstenediona, el 25% se encontró con niveles de 6.2 a mayores de 10ng/ml.

Estudios complementarios de gabinete, solo en el 37.5% se solicitó ultrasonido pélvico, con rango de edad entre 11 y 16 años. Se reportó volumen ovárico, tanto derecho e izquierdo, menor de 10ml en 100% de las pacientes, haciéndose referencia con mayor frecuencia de patrón folicular en 18.8%, con folicos de 5 a 8 mm en ovario derecho. En cambio, el ovario izquierdo, con 31.3% patrón folicular, con folículos 5 a 9 mm.

Con dichos resultados se analizó en nuestros casos de estudio si cumplían con criterios de Rotterdam o Criterios de SOP en Adolescentes de Sociedad de Endocrinología, encontrando:

- Criterios de Rotterdam:
 - a) Hiperandrogenismo, presente en 6 pacientes (37.5%), y 3 pacientes (18.8%) con hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria.
 - b) Oligoanovulación, anovulación, 5 pacientes (31.3%) cumplen este criterio.
 - c) Morfología y hallazgos de SOP por ultrasonido, solo 1 paciente (6.3%) cumple con datos sugestivos de múltiples folículos, no especificados, con volumen limítrofe en 9 mm.



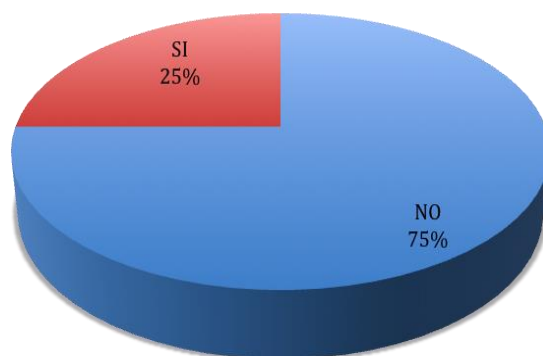
Criterios de Rotterdam Presentes

Dentro de los criterios no encontrados se reportó que el 56.3% no cumple con la morfología ovárica establecida para dicho diagnóstico, 18.8% presenta ausencia de asociación de disfunción ovulatoria y 12.5% sin asociación de hiperandrogenismo. Mientras que 31.3% no cumple con ninguno de los criterios mencionados.

Por lo tanto, solo 1 paciente (6.3%) cumple con la totalidad de los criterios de Rotterdam, por lo cual, solo en esta paciente se puede establecer diagnóstico de SOP por dicho método de evaluación.

- Criterios de SOP en Adolescentes de la Sociedad de Endocrinología:
 - a) Sangrado menstrual anormal, se encontró en 50% de las pacientes, de las cuales amenorrea primaria fue la más común con 31.3%.
 - b) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, se encontró que en 31.3% de las pacientes presentan datos sugestivos, divididos en hirsutismo moderado con elevación de testosterona en 44.1%, acné inflamatorio 6.3%, Androstenediona elevada en 6.3%.

Dentro de los criterios de la Sociedad de Endocrinología encontramos que el 75% no cumple con ambos criterios para diagnóstico de SOP, sin embargo, el 25% (4 pacientes) de los casos estudiados cumplen con ambos puntos para realizar dicho diagnóstico.



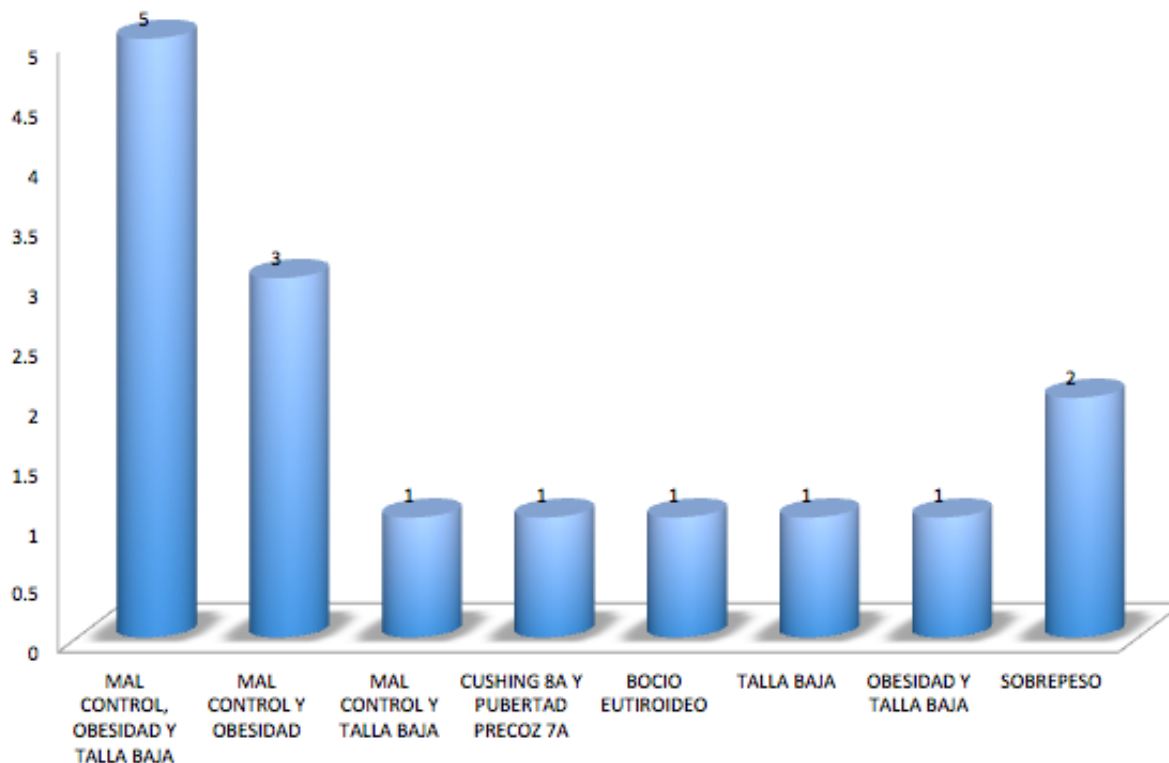
Criterios SOP, Sociedad Endocrinológica

Por lo tanto, al realizar la evaluación con los criterios antes mencionados encontramos que mediante los criterios de SOP de la Sociedad de Endocrinología se detectan más pacientes de forma precoz, siendo más adecuado para evaluar a las pacientes adolescentes, donde se espera que por condiciones propias de dicha fase de desarrollo las características ováricas no sean francamente de SOP.

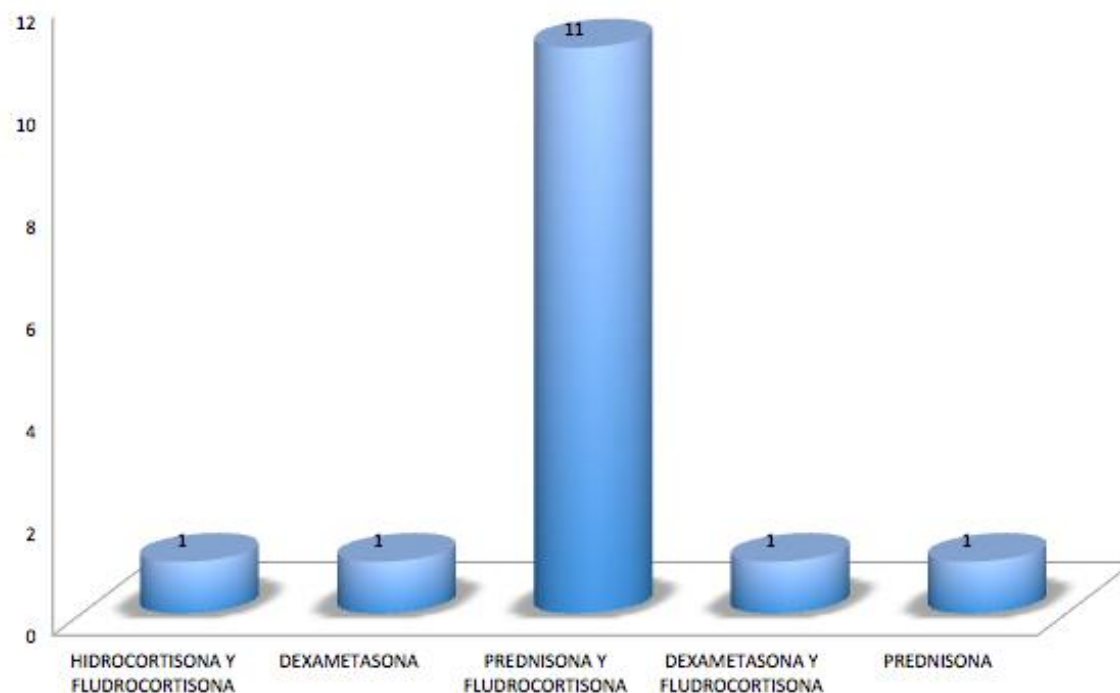
- Otras características clínicas de las pacientes evaluadas

Al realizar la revisión de los expedientes, encontramos que en su totalidad nuestras pacientes durante su seguimiento muestran mala adherencia al tratamiento e indicaciones médicas.

Donde además de datos antes mencionados, presentaron patologías asociadas como las que se muestran en la siguiente tabla:



Los fármacos más utilizados dentro del seguimiento fueron:



XIII. DISCUSIÓN

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita, es una patología con deficiencia en la producción de esteroides sexuales, la causa mas común es una alteración a nivel de la funcionalidad enzimática, 21-Hidroxilasa, trayendo con esto una variabilidad en el fenotipo que se exprese en los pacientes.¹⁰

De acuerdo al déficit de 21-Hidroxilasa, recordar que la variante clásica perdedora de sal es la más común de todas, sin embargo, existen otras variantes que pueden mimetizar algunos eventos clínicos pero de inicio tardío.¹⁰ En nuestro estudio encontramos que al igual de lo referido en la bibliografía, la variante clásica perdedora de sal es la más común.

Dentro de las características constantes que se han reportado y nosotros corroboramos es que la constante es la presencia de hiperandrogenemia tanto clínica como bioquímica, aunado a riesgo inminente de sobrepeso u obesidad, talla baja, siendo esto multifactorial debido al mal control bioquímico que en su mayoría presentan y favorece múltiples alteraciones.¹¹ⁿ

En el momentos del estudio no se documento la presencia de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (elevación de la glucosa sanguínea, alteración en el perfil de lípidos) sin embargo es importante recalcar que esta población tiene riesgo elevado lo que implica que amerite una vigilancia mas estricta en un futuro.

Dentro de la evaluación de criterios de Síndrome de Ovario Poliquístico en nuestras pacientes con HSC, encontramos como lo reportado en la literatura que al tratarse de pacientes adolescentes es esperado que no cumplan con la totalidad de criterios diagnósticos, sobre todo las características morfológicas ováricas¹², lo cual dificulta la detección de dicha patología, además de que es indispensable la evaluación y descarte de otras patologías por la asociación con alteraciones ovulatorias.

Evaluando los criterios que se toman para diagnóstico de SOP de forma habitual, se establece que se deben cumplir datos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología ovárica característica,

haciendo variaciones entre los criterios de Rotterdam y de la Sociedad de Endocrinología, donde esta última recomienda que en caso de las pacientes adolescentes se considere no encontrar en su totalidad los hallazgos ováricos, por las particularidades propias de la adolescencia.^{7,12}

Con respecto a hiperandrogenismo, la revisión de algunos autores, sobre todo de la Sociedad de Endocrinología, comentan que al evaluar dicha manifestación, las manifestaciones clínicas como hirsutismo y acné inflamatorio,⁷ se encuentra con sesgos por características raciales además de descartar otros estados patológicos asociados con dicha manifestación, como el Síndrome de Cushing, que en estas pacientes puede llegar a presentarse por las dosis incrementadas de glucocorticoides y transgresiones al tratamiento.

Otras de las variantes para evaluar el hiperandrogenismo, a nivel bioquímico, es la elevación de testosterona libre y Androstenediona⁷; en nuestro estudio encontramos que en la mayoría de los casos la testosterona se encontraba en rangos elevados para estadio Tanner, así como para la edad de nuestras pacientes. Si bien, la androstenediona se encontró elevada, no fue tan evidente y constante como la mostrada en testosterona. Se comenta en las revisiones que uno de los factores que puede dar variaciones y debe ser evaluado es el método por el cual se hace la determinación, ya que no está estandarizado, dando riesgo de mediciones erróneas.

En nuestro estudio observamos que la asociación e hiperandrogenismo clínico corresponde con los niveles elevados de testosterona, lo cual documenta la persistencia de datos clínicos y bioquímicos de esta alteración; además que tiene una asociación directa con alteraciones en ciclos menstruales, donde los más comunes fueron Oligomenorrea y amenorrea primaria. Siendo referido por la Sociedad de Endocrinología que para considerar el diagnóstico de SOP, se deben evaluar en conjunto estos criterios⁷, por lo cual, nuestras pacientes coinciden con lo referido.

Nuestras pacientes mostraron pocos hallazgos significativos en la morfología ovárica, si bien, es esperado que existan cierta variación asociadas a las habilidades del personal que realice el ultrasonido, falta de estandarización; así como la técnica, puesto que en la bibliografía se comenta que de ideal se debe de tomar de forma transvaginal.⁷ Al ser adolescentes es esperado que esta no sea la técnica más utilizada.

Los hallazgos referidos en los criterios de Rotterdam para diagnóstico de SOP, donde se establece el volumen ovárico $>10\text{mm}$, así como la presencia de >12 folículos, se encontró solo en 1 de nuestras pacientes, donde el volumen fue de 9cc, quedando en el límite de lo aceptado. La mayoría de nuestros pacientes mostraron un patrón folicular bilateral, pero con mediciones menores a las solicitadas, al igual que volumen ovárico inferior. Lo que genera que no se cumplan en su totalidad con los criterios mencionados. Sin embargo, la Sociedad de Endocrinología, por su parte, comenta que este criterio debe ser evaluado, con cautela, porque no se cuenta con datos estandarizados de morfología ovárica en este grupo de edad, siendo mayor el sesgo cuando se evalúa, incluso se comenta como un dato no suficiente para realizar el diagnóstico de SOP.

Como observamos en nuestro estudio, se pudo realizar el diagnóstico de SOP en pacientes con HSC en mayor proporción tomando como base los criterios de la Sociedad de Endocrinología, donde se detectó un total de 4 pacientes, en comparación con solo 1 paciente por criterios de Rotterdam.

Si bien, no existen suficientes estudios donde se reporten nuestros hallazgos, si es evidente que la población adolescente debe ser evaluada de forma distinta, esto con la finalidad de brindar tratamientos adecuados y oportunos. En el caso de nuestra población estudiada al contar con una patología que favorece elevación de andrógenos y disfunción hormonal es imperativo que se haga una exhaustiva y

cuidadosa evaluación de criterios diagnósticos de SOP, ya que es esperado que tengan mayor afectación en su vida reproductiva futura.

Es nuestro objetivo como Endocrinólogos Pediatras, iniciar el tratamiento de forma temprana para evitar complicaciones, como se ha establecido en la bibliografía, desde problemas como resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, hipertensión, así como a funcionalidad ovárica futura, lo que impacta en el riesgo de menor fertilidad, ya que la asociación de HSC con SOP aumenta significativamente estas alteraciones.

En nuestro estudio es probable que la falta de asociación estadística entre HSC y SOP sea debida al reducido tamaño de muestra. Por lo que puede ser de utilidad continuar la investigación para incrementar la muestra de estudio y con ello poder realizar un análisis estadístico más refinado.

Por lo que podría tomarse como un estudio inicial o para obtener la frecuencia de esta asociación en nuestro medio, y de esto partir para futuras investigaciones.

XIV. CONCLUSIONES

- Las pacientes con HSC presentan mayor riesgo de asociación con otras patologías endocrinas.
- Las pacientes con HSC presentan elevación de andrógenos circulantes que se relacionan directamente con datos clínicos característicos.
- Se debe de evaluar de forma temprana a las pacientes con HSC al iniciar cambios puberales en búsqueda de manifestaciones de SOP.
- Se ha demostrado como mejor herramienta para diagnóstico de SP en adolescentes el uso de criterios como los de la Sociedad de Endocrinología.
- Mejorar las técnicas de determinación de características ováricas en adolescentes, para obtener datos que representen a nuestra población.
- El tratamiento oportuno de SOP y un seguimiento adecuado de HSC favorece que las pacientes mejoren sus perfiles metabólicos y con medidas adecuadas puedan mejorar su pronóstico funcional ovárico.
- Es necesario establecer que pacientes requieren tratamientos en modificación de estilos saludables del estilo de vida y quienes son candidatas a fármacos.
- Se debe hacer un estudio que incluya mayores pacientes para determinar con mejor claridad las características de nuestra población.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. A.A. Parsa, M.I. New, Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hiperplasia. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2017;165: 2–11.
2. D. Pignatelli, Non-Classic Adrenal Hyperplasia due to the Deficiency of 21-Hydroxylase and Its Relation to Polycystic Ovarian Syndrome. Basel, Karger, 2013;40:158–170.
3. Christopher R. McCartney, John C. Marshall, Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, 2016;375:54-64.
4. V. De Leo, M.C. Musacchio, et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2016;14(38):1-17.
5. Robert L. Rosenfield, The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *PEDIATRICS*, 2015;136(6):1154-1165.
6. S. Morris, S. Grover, M.A. Sabin, What does a diagnostic label of polycystic ovary syndrome' really mean in adolescence? a review of current practice recommendations. *Clinical obesity*, 2015;6:1–18.
7. Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013;1-56.
8. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, et al, Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *Journal of Medicine and Life*. 2015;8(3): 291-296.
9. Azra Rizwan, Marium Hayat, Unusual presentation with polymenorrhagia and markedly high 17-hydroxy progesterone levels in a lady with Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(8): 889-891.
10. IPS Kochar, Radhika Jindal, Diagnosis and management of congenital adrenal hiperplasia in the child and adolescent. *Apollo Medicine* 2011 December; Vol. 8, No 4; pp 261-265.
11. H.L. Claahsen-van der Grinten, et al. Congenital adrenal hiperplasia- Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adolthood. *Pharmacology & Therapeutics*, 2011; (132): 1-14.
12. Nike M. M. L. Stikkelbroeck, et al. Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hiperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol*. 2004; (14): 1802-1806.

XIII. ANEXOS

1. HOJA DE CAPTURA

I. Datos Demográficos			
Nombre			Caso No. _____
Registro	Fecha captura _____		
Sexo	Fecha Nacimiento _____		dd/mm/aa
Edad Diagnóstico HSC: _____		Edad Diagnóstico SOP: _____	
Ciudad de origen: _____			
II.			
	Antecedentes	Familiares	
HSC	Sí ____ No ____	Quién: _____	Edad Diagnóstico: _____
Alteración menstrual	Sí ____ No ____	Quién: _____	Edad Diagnóstico: _____
Hirsutismo	Sí ____ No ____	Quién: _____	Edad Diagnóstico: _____
Criterios SOP	Sí ____ No ____	Quién: _____	Edad Diagnóstico: _____
Otra:	Sí ____ No ____	Quién: _____	Edad Diagnóstico: _____
Otra:	Sí ____ No ____	Quién: _____	Edad Diagnóstico: _____

III.	Antecedentes	Ginecológicos			
Menarca:	Edad: _____	Ciclos:	Regular Sí ____ No ____ _____ días	Duración:	_____ días
Fecha ultima menstruación	_____ dd/mm/aa	Dismenorrea	Sí ____ No ____	Intensidad:	_____ EVA (0-10)
Flujo abundante	Sí ____ No ____	Número Toallas	_____	Tipo Toallas	_____
Tratamientos:	Sí ____ No ____	Cuál:	_____	Amenorrea	Sí ____ No ____
Otra:	Sí ____ No ____	Cuál	_____		

IV.	Somatometría				
Peso	_____	Talla	_____	IMC	_____
Percentil	_____	Percentil	_____	Percentil	_____
zPeso	_____	zTalla	_____	zIMC	_____
Talla decúbito	_____	SS	_____	SI	_____
Relación Segmentos	_____	Brazada	_____	Brazada-Talla	_____
Cintura	_____	Cadera	_____	Índice C/C	_____
Otra:					

V.	Exploración	Física
Hipertensión	Sí ____ No ____	TA
Acantosis	Sí ____ No ____	Zona

Otra:

VI.	Datos clínicos				
	Hiperandrogenismo				
Acné inflamatorio	Sí ____ No ____	Hirsutismo	Sí ____ No ____	Escala Ferriman	Leve ____
					Moderado ____
	Zona ____		Puntaje ____	Gallwey	Severo ____

VII.	Datos bioquímicos	
	Hiperandrogenismo	
Testosterona	_____ ng/dL	Androstenediona _____ ng/mL

VIII. Estudios de imagen					
USG pélvico	Sí ____ No ____				
Ovario Derecho	_____ mm	Volumen	_____	Folículos	_____
Ovario Izquierdo	_____ mm	Volumen	_____	Folículos	_____
Edad ósea	Sí ____ No ____				
Método GyP	_____	Acorde a EC	Sí ____ No ____	Diferencia	_____ años

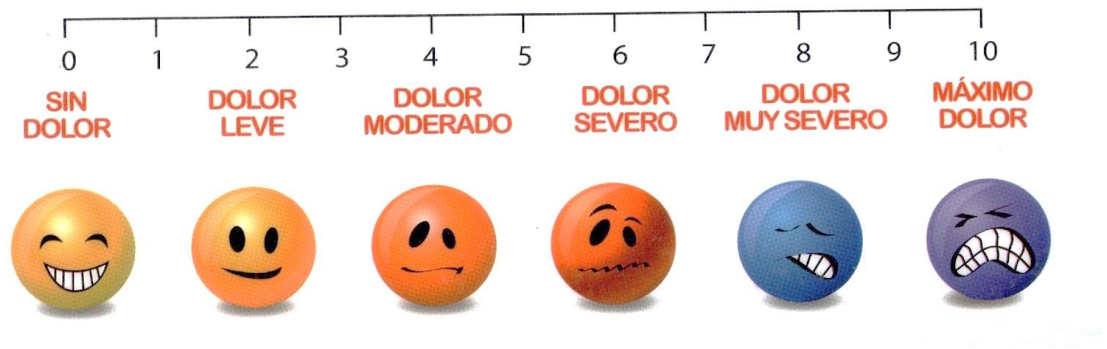
IX. Estudios bioquímicos					
DHEA-S	_____ ng/mL	DHEA	_____ ng/mL	17-OHProg	_____ ng/mL
FSH	_____ mUI/mL	LH	_____ mUI/mL	PRL	_____ ng/ml
Estradiol	_____ pg/mL	ACTH	_____ pg/mL	DHT	_____ pg/ml
Otros:					
Insulina	_____ uUI/dL	Glucosa	_____ mg/dL	Colesterol	_____ mg/dL
TGC	_____ mg/dL	LDL	_____ mg/dL	HBA1c	_____ %
Na	_____ mEq/L	K	_____ mEq/L		
Otros:					

X. Criterios Rotterdam		
Hiperandrogenismo	Dos de tres características:	Presente: _____
	1. Hiperandrogenismo	Ausente: _____
	2. Disfunción ovulatoria	
	3. Morfología de ovario poliquístico	
Oligo anovulación, o anovulación	Dos de tres características:	Presente: _____
	1. Hiperandrogenismo	Ausente: _____
	2. Disfunción ovulatoria	
	3. Morfología de ovario poliquístico	
Morfología y hallazgos de ovario poliquísticos	Dos de tres características:	Presente: _____
	1. Hiperandrogenismo	Ausente: _____
	2. Disfunción ovulatoria	
	3. Morfología de ovario poliquístico	
Combinación de criterios para síndrome de ovario poliquístico	Cuatro:	Presente: _____
	1. Hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria y hallazgos morfológicos de ovario poliquístico	Ausente: _____
	2. Hiperandrogenismo con disfunción ovulatoria;	
	3. Hiperandrogenismo con hallazgos morfológicos de ovario poliquístico	
	4. Disfunción ovulatoria con hallazgos morfológicos de ovario poliquístico	

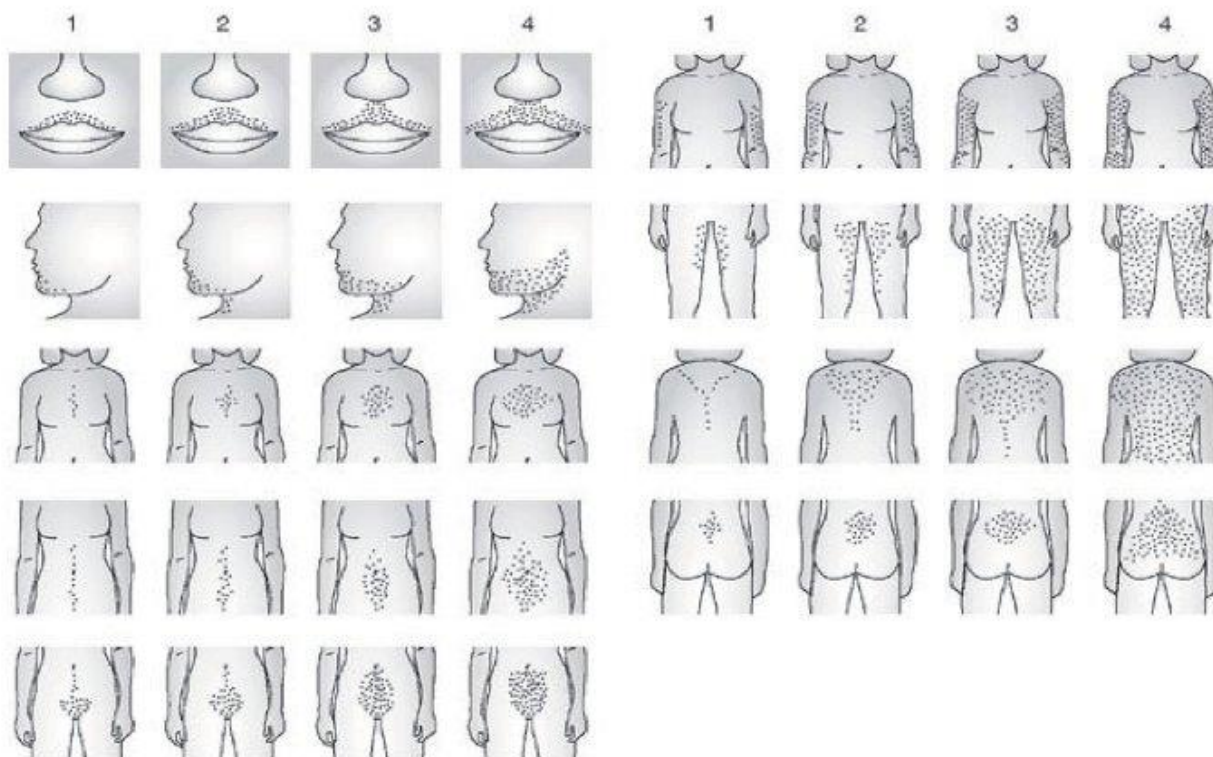
XI.	Criterios SOP Adolescentes	Endocrine Society
1. Periodos de sangrado uterino anormal	a. Anormal para edad o para edad ginecológica	Presente: _____
	b. Persistencia de síntomas por 1 a 2 años	Ausente: _____
3. Evidencia de hiperandrogenismo	a. Persistencia de elevación de testosterona de lo esperado para etapas adultas en relación a rangos de laboratorio	Presente: _____
	b. Hirsutismo moderado a severo, evidencia clínica de hiperandrogenismo	Ausente: _____
	c. Acné vulgar moderado-severo con datos inflamatorios, indicación para pruebas de hiperandrogenismo	

XII.	Tratamiento	
Tratamientos:	Sí ____ No ____	Cuál: _____

2. ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR (EVA)



3. 1 ESCALA FERRIMAN-GALLWEY (IMAGEN)



3. 2 ESCALA FERRIMAN-GALLWEY (INTERPRETACIÓN)¹

REGION	GRADO	DEFINICIÓN
Labio superior	1	Pocos pelos en márgenes externos
	2	Pequeño bigote en márgenes externos
	3	Bigote desde mitad del labio a márgenes externos
	4	Cubierto
Mejilla	1	Pelos aislados
	2	Pequeñas acumulaciones de pelos
	3 y 4	Completamente cubierta
Tórax	1	Pelos periareolares
	2	Además, algunos en línea media
	3	Fusión de áreas anteriores con $\frac{3}{4}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Espalda superior	1	Pelos aislados
	2	Algunos más
	3 y 4	Completamente cubierta
Espalda inferior	1	Mechón de pelos en sacro
	2	Con extensión lateral
	3	$\frac{3}{4}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Abdomen superior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Algunos más todavía en línea media
	3 y 4	Cubierto totalmente
Abdomen inferior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Banda en línea media
	3	Banda más acentuada en línea media
	4	Crecimiento en V invertida
Brazo	1	Pelo sin afectar más de $\frac{1}{4}$ de la superficie
	2	Cubierto aunque no completo
	3 y 4	Completamente cubierto
Antebrazo	1, 2, 3, 4	Cubierto completamente en superficie dorsal; 1 y 2 pelo aislado, 3 y 4 más abundante
Muslo	1, 2, 3, 4	Como el brazo
	1, 2, 3, 4	Como el brazo

PUNTAJE	INTRPRETACIÓN
<9	Hirsutismo constitucional
9-14	Hirsutismo Leve
15-24	Hirsutismo Moderado
>25	Hirsutismo grave

XVI. CALENDARIO DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	Marzo – noviembre 2016				
Revisión por comité Académico		Junio 2017			
Recolección de datos			Junio - agosto 2017		
Análisis de resultados				Junio - agosto 2017	
Publicación de resultados					Agosto 2017