



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CRÓNICA CON
GLUCOCORTICOIDES EN LA TALLA FINAL DE PACIENTES
CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA
MANUEL ALEJANDRO VILLALBA CARIÑO**

**TUTOR TEÓRICO
DR. RAUL CALZADA LEÓN
MIEMBRO DEL COMITÉ TUTOR**



CD. DE MÉXICO AGOSTO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



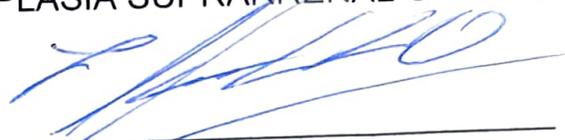
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

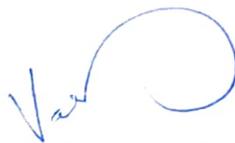
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CRÓNICA CON
GLUCOCORTICOIDES EN LA TALLA FINAL DE PACIENTES CON
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
TUTOR DE TESIS



DR OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN ESTRUCTURADO	4
MARCO TEÓRICO	7
Introducción	7
Antecedentes	7
Crecimiento en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.	9
Diagnóstico.	13
Tratamiento.	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
HIPÓTESIS	21
MATERIALES Y MÉTODOS.	21
Diseño de investigación.....	21
POBLACIÓN	21
Población objetivo	21
Población elegible.....	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	22
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	22
Instrumentos	22
Descripción del estudio.	22
TABLA DE VARIABLES	23
TAMAÑO MUESTRAL.	39
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	79
CONCLUSIONES	86
BIBLIOGRAFÍA	87

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	90
ANEXO.....	91
Anexo 6. Escala de Tanner	96

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título de tesis	Efectividad de la terapia crónica con glucocorticoides en la talla final de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.
Autor y Tutor	Manuel Alejandro Villalba Cariño. Dr. Raúl Calzada León.
Introducción, antecedentes y marco teórico.	<p>La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es causada por la pérdida o disminución severa de la actividad en 1 de las 5 enzimas involucradas en la biosíntesis del cortisol. La deficiencia de 21-hidroxilasa se encuentra en más del 90 % de todos los casos. La enfermedad se divide según los criterios clínicos en formas clásicas y no clásicas. La deficiencia enzimática da como resultado una mayor producción de andrógenos suprarrenales y una disminución de la producción de cortisol. Con disminución de la producción de aldosterona en mayor o menor grado. En la HSC virilizante simple hay virilización de los genitales externos en las mujeres recién nacidas y riesgo de pubertad precoz debido a la sobreproducción de andrógenos en ambos sexos. Todas las variantes de HSC representan un desafío terapéutico para los Endocrinólogos pediatras que intentan optimizar el crecimiento. El tratamiento tradicional consiste en la supresión de la ACTH a través del reemplazo con glucocorticoides orales en un intento por reducir la producción excesiva de andrógenos y sus consecuencias. En el sobretratamiento, el crecimiento se suprime por los efectos inhibidores de los glucocorticoides, mientras que en el tratamiento insuficiente el aumento de andrógenos conduce a una aceleración de la edad ósea y un mal pronóstico de la talla final. Recientemente se han investigado enfoques alternativos para el tratamiento del patrón de crecimiento de los niños no tratados con HSC, incluido el uso de antiandrógenos, inhibidores de la aromataasa, incluso se describe el uso de análogos de GnRH junto con hormona del crecimiento. Sin embargo, el pilar de la terapia sigue siendo el tratamiento con glucocorticoides junto con un control cuidadoso de la velocidad de crecimiento, la maduración esquelética y el control de los niveles hormonales.</p>
Planteamiento del problema.	<p>La detención del crecimiento es una consecuencia frecuente de los desórdenes crónicos en los niños. Particularmente en la hiperplasia suprarrenal congénita se ha informado sistemáticamente que no se alcanza el potencial genético en altura. Se ha descrito que la talla final media de los pacientes con este padecimiento es -1.38 DE o 10cm más baja que la media poblacional y menor a la talla diana determinada genéticamente, también se ha demostrado que el tipo y dosis de glucocorticoides utilizados para el tratamiento se asocia a alteraciones en la talla, sin embargo esos determinantes no son claros, por lo que es necesario conocer cuáles son las consecuencias y los determinantes de la talla final de los pacientes mexicanos con hiperplasia suprarrenal congénita, principalmente porque la bibliografía mundial refiere que el tratamiento ideal es la hidrocortisona oral, desafortunadamente en nuestra población, el tratamiento se administra con glucocorticoides orales de acción intermedia o prolongada por falta de hidrocortisona, ya que no se vende en nuestro país a pesar de ser un medicamento esencial, lo que podría desencadenar un peor pronóstico de talla.</p>
Pregunta de investigación.	¿Cuáles es la efectividad de la terapia crónica con glucocorticoides en el pronóstico de talla de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita?

Justificación	<p>Existe un desafío bien reconocido en el tratamiento de la HSC: el miedo a incurrir en los efectos nocivos del sobretratamiento con glucocorticoides manteniendo la supresión mientras se realiza al mismo tiempo la terapia de sustitución óptima. El Endocrinólogo Pediatra tiene la difícil tarea de ajustar juiciosamente los medicamentos en niños en crecimiento activo con HSC para evitar el tratamiento excesivo, así como el tratamiento insuficiente ya que un resultado importante en el tratamiento de niños con HSC es alcanzar una altura final normal. Muchos estudios en todo el mundo han informado que la altura final en pacientes con HSC es inferior a la esperada. Debido a que los pacientes con una pérdida grave de actividad enzimática requieren una terapia de reemplazo de por vida con glucocorticoides y mineralocorticoides, es importante encontrar el equilibrio entre el hiperandrogenismo y el hipercortisolismo. El subtratamiento conduce a una supresión insuficiente del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y a la producción excesiva de andrógenos, lo que acelera el crecimiento mientras que el sobretratamiento con glucocorticoides inhibe directamente el crecimiento. La literatura mundial refiere que el tratamiento ideal para los pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita consiste en hidrocortisona, sin embargo, en nuestra población la disponibilidad de este tipo de glucocorticoides es limitada y la mayoría de nuestros pacientes son tratados con glucocorticoides de acción prolongada. Por lo que conocer cómo se altera el crecimiento en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de nuestra población nos ayudaría a brindar una mejor atención y replantear los esquemas de tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides utilizados actualmente.</p>
Objetivo general Objetivos específicos	<p>Determinar la efectividad de la terapia crónica con glucocorticoides en la talla de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Determinar si el uso de glucocorticoides de acción prolongada (prednisolona) utilizado para el tratamiento influye en el pronóstico de talla de los pacientes con HSC. 2.- Comparar como es el patrón de crecimiento de los pacientes que utilizan tratamiento con glucocorticoide y mineralocorticoide con respecto a los pacientes tratados únicamente con glucocorticoide. 3.- Identificar si los niveles más altos de 17OH progesterona, androstenediona, testosterona y ACTH se asocian a una menor talla. 4.- Determinar si la variedad perdedora de sal se asocia a una menor talla debido a mayor afectación. 5.- Identificar si la dosis de glucocorticoide utilizada es inversamente proporcional a la talla. 6.- Conocer si los pacientes tratados con dosis equivalente a <20 mg de hidrocortisona/m²/día al comienzo de la pubertad tienen talla significativamente más alta que aquellos a los que se les administran dosis más altas de glucocorticoide
Tipo de estudio.	Retrospectivo, observacional, longitudinal, comparativo.
Criterios de selección	<p>Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, desde el momento del diagnóstico hasta finalizar su crecimiento. Se considerará que finalizaron crecimiento aquellos pacientes con velocidad de crecimiento inferior a 1 cm/año y epífisis de los huesos de la mano no dominante completamente fusionadas por radiografía de edad ósea evaluada mediante el atlas de Greulich y Pyle.</p> <p>Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que no hayan concluido su crecimiento, que sufran de una afección médica significativamente grave además de hiperplasia suprarrenal congénita, otras causas de insuficiencia suprarrenal, pacientes con uso crónico de medicamentos no relacionados con</p>

	<p>hiperplasia suprarrenal congénita. Pacientes con displasias óseas, rasopatías, acidosis tubular renal o cualquier otra enfermedad crónica que condicione talla baja patológica o cuyos expedientes ya no se encuentren disponibles en el archivo clínico.</p> <p>Criterios de eliminación: No consideramos.</p>
Análisis estadístico	<p>Los datos serán vertidos en una base de Excel y posteriormente se analizarán utilizando el paquete IBM SPSS. Utilizaremos estadística descriptiva para todas las variables de interés en la población estudiada. Para las variables cualitativas utilizaremos tasas, razones y proporciones. Las variables cuantitativas serán descritas utilizando media, mediana, con sus respectivas medidas de dispersión, de acuerdo con su distribución. La estadística inferencial se realizará de manera inicial mediante pruebas de X^2 y prueba de T, para variables cualitativas o cuantitativas respectivamente. Posteriormente realizaremos un análisis de regresión dependiendo de las variables que hayan mostrado asociación significativa previamente. La estadística inferencial se realizará estimando los riesgos relativos, el índice de efectividad y el número necesario a tratar para cada esquema de glucocorticoides en relación con las variables de desenlace de interés.</p>

MARCO TEÓRICO

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un grupo de trastornos autosómico-recesivos caracterizados por un deterioro en la síntesis de esteroides.⁽¹⁾ Se produce debido a una mutación en uno de los cinco pasos enzimáticos necesarios para la conversión del colesterol en cortisol. La incidencia difiere significativamente entre diferentes poblaciones.⁽²⁾ La hormona corticotrófica suprarrenal está elevada, lo que estimula la síntesis excesiva de andrógenos y puede conducir a una maduración ósea avanzada y a la fusión temprana de placas de crecimiento, que en última instancia contribuye a una disminución de la altura final.⁽³⁾

Antecedentes

La forma más común de HSC (1 de cada 14,000 a 18,000 recién nacidos, aproximadamente del 90% al 99% de los casos) se debe a mutaciones en el gen CYP21A2, que codifica la enzima 21-hidroxilasa.⁽⁴⁾ Esta enzima cataliza la conversión de 17-alfa-hidroxiprogesterona (17OHP) a 11-desoxicortisol, y la progesterona a desoxicorticosterona, precursores del cortisol y la aldosterona respectivamente. El bloqueo en la síntesis de cortisol conduce a la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. ⁽¹⁾ La falta de retroalimentación negativa en el eje conduce a un exceso de producción de andrógenos suprarrenales a medida que los precursores de esteroides elevados se desplazan a las vías androgénicas no afectadas.⁽⁴⁾

Normalmente los andrógenos suprarrenales se producen en la zona reticular de la corteza después de la adrenarca. La glándula suprarrenal fetal involuciona en las primeras semanas después del nacimiento y da lugar a una corteza suprarrenal adulta, que inicialmente consiste solo en la zona glomerular productora de mineralocorticoides y la zona fascicular productora de glucocorticoides. La zona reticular se forma continuamente durante la infancia y se vuelve funcionalmente activa con la adrenarca después de los 6 a 9 años. Los precursores de andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA) y su éster de sulfato (DHEAS), androstenediona y 11-hidroxi-androstenediona se producen luego en la zona reticular y se liberan en la circulación donde pueden convertirse en andrógenos activos.⁽⁵⁾

Las mutaciones resultantes que involucran el gen CYP21A2 se asocian con grados variables de deterioro en la actividad de la 21-hidroxilasa (21-OH), que van desde la inactivación enzimática completa hasta enzimas parcialmente funcionales,

lo que se traduce en una amplia gama de gravedad y fenotipos de la enfermedad. Sin embargo, la predicción del fenotipo en relación con el genotipo no siempre es precisa. Se ha descrito una tasa de concordancia que va desde el 50 % hasta el 90.5%.⁽²⁾ Se describen dos fenotipos diferentes de deficiencia de 21-hidroxilasa: HSC clásica y no clásica. En pacientes con HSC clásica, la actividad de la enzima 21-hidroxilasa se reduce a menos del 2 %, con hipocortisolismo neonatal y signos de hiperandrogenismo. La HSC clásica se subdivide además en la forma virilizante simple y la forma perdedora de sal, basadas en la capacidad del paciente para producir una cantidad adecuada de aldosterona.⁽¹⁾ Aquellos bebés que producen un poco más de aldosterona tienen menos probabilidades de sufrir una crisis aguda perdedora de sal, pero persisten con una deficiencia grave de cortisol y una producción de andrógenos notablemente elevada. Esta variedad de HSC se conoce como virilizante simple y se asocia con una actividad enzimática residual del 1 % al 5 %.⁽⁶⁾ Aproximadamente el 67% de los pacientes se presentan con variedad perdedora de sal, mientras que el 33 % se clasifican como virilizante simple.⁽²⁾ Los individuos afectados con variantes alélicas más leves (codifican enzimas con una actividad residual del 20% al 50%) tienden a solicitar atención médica después de la infancia ya que suelen tener una producción normal de cortisol basal y aldosterona, pero niveles ligeramente elevados de andrógenos suprarrenales, esta condición se clasifica como virilizante tardía.⁽⁴⁾

Generalmente los pacientes con HSC perdedora de sal son diagnosticados y tratados significativamente antes que los que presentan la variedad virilizante simple, ya que la crisis suprarrenal representa una emergencia endócrina y el reconocimiento rápido es fundamental para la supervivencia.⁽⁷⁾ Sin embargo, estos pacientes presentan un deterioro del crecimiento en la primera infancia en comparación con otras variedades de HSC.⁽⁸⁾

Los altos niveles de andrógenos provocan múltiples efectos en los recién nacidos de sexo femenino.⁽⁶⁾ Mientras que el desarrollo gonadal es normal, la producción de andrógenos suprarrenales conduce a la virilización de los genitales externos femeninos, el desarrollo de los derivados Mülllerianos es normal, excepto por la formación de un seno urogenital con uretra y vagina unidas. Por lo tanto, el potencial reproductivo existe en las mujeres a pesar de los genitales externos atípicos. Por otro lado, los hombres tienen genitales externos normales ya que el desarrollo de derivados Wolffianos es normal.⁽⁴⁾

El requisito de sodio en los bebés normalmente es de 1 mmol/kg/día, la cantidad proporcionada por la leche humana. Sin embargo, en pacientes con HSC perdedora de sal, esta cantidad no es suficiente.⁽⁹⁾ Todos los bebés afectados con la HSC clásica se benefician de un glucocorticoide más el tratamiento con

mineralocorticoide al menos durante el primer año de vida ya que, debido a una menor tasa de filtración glomerular, los túbulos renales inmaduros y la baja concentración de sodio en la leche materna y la fórmula infantil, los bebés con HSC a menudo requieren cloruro de sodio suplementario adicional para mantener el equilibrio de sodio. La dosis recomendada es de aproximadamente 1 a 2g (4-8 mEq/kg/día) de cloruro de sodio administrado en dosis divididas, idealmente utilizando una solución salina estándar.⁽⁴⁾

El reemplazo de mineralocorticoides se logra con fludrocortisona. Debido a la relativa resistencia a los mineralocorticoides y a los efectos anti-mineralocorticoides de la 17 hidroxiprogesterona elevada en este periodo, los bebés pequeños requieren dosis más altas de fludrocortisona que los niños mayores, generalmente de 100 a 200 microgramos al día, divididos en 1 ó 2 dosis orales con monitorización frecuente de los electrolitos, la renina plasmática y la presión arterial para evitar hipertensión iatrogénica. En los pacientes que reciben altas dosis de fludrocortisona, la suplementación de cloruro de sodio puede no ser necesaria. Además, 0.1mg de fludrocortisona tiene la potencia glucocorticoide de ~1 mg de hidrocortisona, por lo que las altas dosis de fludrocortisona pueden permitir una reducción de la dosis de hidrocortisona en niños pequeños.⁽⁴⁾

Crecimiento en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

La detención del crecimiento es una consecuencia frecuente de los desórdenes crónicos en los niños. La hiperplasia suprarrenal congénita clásica es uno de esos trastornos en los que se ha informado sistemáticamente que no se alcanza el potencial genético en altura.⁽¹⁰⁾ Se ha descrito que la altura final media de los pacientes con HSC es -1.38 DE más baja que la media poblacional y también más baja que la talla diana determinada genéticamente, también se ha demostrado que el uso de hidrocortisona se asocia con un resultado óptimo de altura en comparación con la prednisolona.⁽¹¹⁾ Particularmente Se ha descrito que en los pacientes con HSC perdedora de sal, la talla es menor debido a una mayor afección durante los primeros años de vida, por lo tanto, el diagnóstico precoz y el manejo adecuado proporcionan un mejor pronóstico final de la altura.⁽²⁾

La maduración esquelética avanzada durante la infancia puede conducir a un aumento en la altura hasta el inicio de la pubertad, que posteriormente se pierde debido a una disminución en la velocidad de crecimiento puberal. Estas formas distintivas de crecimiento observadas en pacientes con HSC revelan que especialmente las dos fases de crecimiento más rápidas (primer año de vida y estirón de crecimiento de la pubertad) son fases vulnerables, durante las cuales se debe evitar especialmente el sobretratamiento con glucocorticoides.⁽¹²⁾

El impacto de la maduración ósea en la HSC se conoce desde hace mucho tiempo y se encuentra relacionado con un aumento de la producción de andrógenos suprarrenales y una pérdida del potencial de crecimiento.⁽¹³⁾ El exceso de producción de andrógenos es intrínseco a la enfermedad y conduce a una maduración esquelética avanzada y a la fusión temprana de las placas de crecimiento a través de la aromatización en estrógenos.⁽¹⁾ Por lo tanto, la maduración de la edad ósea también se considera un marcador indirecto del exceso de andrógenos y el equilibrio del tratamiento.⁽¹³⁾ Sin embargo, existen considerables dificultades para determinar el método más preciso para predecir la altura final, particularmente en pacientes con este padecimiento.⁽¹⁴⁾ Se ha observado que los métodos y ecuaciones de predicción de la altura final en pacientes con HSC tienden a predecir en exceso la altura final en comparación con lo que logran, por lo que se debe tener precaución al usarlos.⁽¹⁵⁾

Se cree ampliamente que una altura final reducida en esos pacientes es multifactorial. Sin embargo, todavía hay incertidumbres relacionadas con ciertos factores que afectan el crecimiento normal y las estrategias óptimas para mejorar la altura final en este grupo de pacientes.⁽¹⁶⁾ El tratamiento con glucocorticoides tiene como objetivo reducir la activación del eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal y, por lo tanto, suprimir la producción inapropiadamente alta de andrógenos, optimizando así el crecimiento, el pronóstico de la altura, el inicio apropiado de la pubertad, los ciclos menstruales y la fertilidad. Por otro lado, el tratamiento crónico con dosis altas de glucocorticoides en la población pediátrica puede conducir a la aparición de síndrome de Cushing y a la supresión del crecimiento.⁽¹⁷⁾ Los glucocorticoides deterioran el crecimiento lineal al interferir con la producción y secreción de la hormona de crecimiento hipofisaria (GH), inhibir la producción de ARN mensajero para síntesis de IGF-I en las células hepáticas y al crear un estado de resistencia a la GH a nivel de placa de crecimiento.⁽¹⁾ Por lo tanto, uno de los mayores desafíos terapéuticos en el manejo de la HSC es determinar y garantizar el cumplimiento de forma continua, con la dosis correcta de glucocorticoide que sea suficiente para suprimir la androgenización excesiva, al tiempo que proporciona un reemplazo adecuado y tiene un efecto inhibitor del crecimiento mínimo. ⁽¹⁰⁾

El análisis del crecimiento temprano y la maduración ósea de pacientes con diagnóstico tardío de HSC indica una insensibilidad relativa a los andrógenos durante los primeros 6 a 12 meses de vida con ausencia de aumento de la velocidad de crecimiento. Después de la edad de 1 año, la HSC no tratada conducirá a una aceleración significativa de la maduración ósea con una mayor velocidad de crecimiento. Esta observación tiene implicaciones para que las dosis más bajas de

hidrocortisona se utilicen en niños con HSC durante los primeros 6-12 meses de vida. Se ha demostrado que dosis moderadas de hidrocortisona (9-15 mg/m²/día) son suficientes para lograr un control metabólico adecuado en la primera infancia. ⁽¹²⁾ La velocidad de altura acelerada, los signos de virilización y la maduración ósea adelantada indican un tratamiento insuficiente, mientras que la velocidad de altura reducida, el aumento de peso acelerado y la presión arterial alta sugieren un tratamiento excesivo. ⁽¹⁰⁾

Las siguientes estrategias pueden ayudar a mejorar la altura en este trastorno: alto índice de sospecha y diagnóstico precoz al detectar clitoromegalia en bebés, falta de crecimiento e hiponatremia en bebés de ambos sexos, pubertad precoz y pigmentación oscura en niños durante la primera infancia, evaluación del peso, la altura, la presión arterial, el desarrollo puberal. Monitoreo periódico de estudios de laboratorio que incluya la medición de electrolitos séricos, 17-hidroxiprogesterona (17OHP), androstenediona, testosterona, ACTH y actividad de renina plasmática cada 3 meses durante la lactancia y de 4 a 12 meses a partir de la infancia. El objetivo es mantener la 17OHP entre 5 y 10 ng/ml. La androstenediona sérica debe mantenerse según las normas recomendadas por la edad y el sexo. Se puede medir la testosterona además de la androstenediona en niños prepúberes y se debe solicitar edad ósea anual. ⁽¹⁰⁾ La ACTH debe estar en el tercio inferior de los límites fisiológicos. Los factores que contribuyen a mejores resultados de altura parecen ser: el uso de la dosis efectiva más baja con hidrocortisona, la no supresión del eje corticotropo, la terapia con mineralocorticoides y el ajuste de la terapia con esteroides basado en las hormonas basales medidas antes de la dosis matutina de glucocorticoide, ya que probablemente reflejan la máxima secreción de andrógenos y precursores, relacionada con la activación del eje corticotropo que ocurre durante la mañana. ⁽¹⁾

El diagnóstico precoz y el buen cumplimiento del tratamiento se asociaron con un mejor resultado final de la altura en algunos estudios mientras que en otros no se encontró una asociación significativa entre el resultado final de la altura y la edad en el momento del diagnóstico, el sexo, el tipo y la dosis de glucocorticoide y la edad al inicio de la pubertad. El déficit promedio de altura reportado de -1,38 DE por debajo de la población normal, lo que corresponde a un déficit de aproximadamente 10 cm de altura adulta en comparación con la población de referencia sana. ⁽¹²⁾

La pubertad es una fase crítica en la HSC, ya que los cambios en la farmacocinética de los glucocorticoides complican el control metabólico y comprometen el crecimiento significativamente, independientemente del sexo. ⁽⁵⁾

La aceleración del crecimiento se produce aproximadamente 2 años antes de lo normal tanto en niños como en niñas, la velocidad máxima de crecimiento es normal, pero el crecimiento total de la pubertad se reduce.⁽¹⁾

Durante la pubertad hay un aumento del cortisol debido a la disminución de la actividad de la enzima 11 β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) y a la resistencia a la insulina. La comparación de la farmacocinética del cortisol libre entre mujeres y hombres revela un dimorfismo sexual con una vida media de cortisol libre significativamente más corta en las mujeres puberales que en los hombres puberales.⁽¹²⁾ También se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con los glucocorticoides durante la infancia, particularmente durante el estirón de crecimiento de la pubertad, puede afectar negativamente a la altura final.⁽²⁾ Esto podría deberse principalmente a un control demasiado estricto de la enfermedad al inicio de la pubertad, de modo que se suprima la influencia de las hormonas sexuales en el crecimiento, lo que resulta en un estirón de crecimiento menos profundo. Además, las dosis terapéuticas de glucocorticoides aumentan el tono hipotalámico de la somatostatina lo que resulta en la inhibición de la secreción de GH, que normalmente alcanza su punto máximo durante la pubertad. En consecuencia, la dosis de glucocorticoide al inicio de la pubertad se podría correlacionar negativamente con la talla final.⁽¹⁸⁾ Por lo tanto durante esta etapa, la terapia con glucocorticoide debe administrarse con la dosis más baja capaz de mantener un equilibrio hormonal satisfactorio, con el fin de optimizar el estirón de crecimiento puberal y la estatura final.⁽¹⁾

A su vez, es probable que la baja estatura durante la adolescencia se deba a un efecto combinado de la edad ósea avanzada y el inicio temprano de la pubertad.⁽¹⁰⁾ La pubertad precoz central tiende a ocurrir en la HSC debido a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal por hiperandrogenemia crónica, lo que en última instancia resulta en una mayor reducción de la estatura final exacerbando así la fusión epifisaria prematura complicando el curso clínico de la enfermedad.⁽²⁾⁽¹⁵⁾ Aunque paradójicamente, también se ha informado que el desarrollo de los senos y la menarca se retrasan en algunas niñas con HSC.⁽¹¹⁾ Las mujeres jóvenes con HSC bien controlada generalmente experimentan una menarca normal pero un control deficiente se asocia con acné, hirsutismo femenino, calvicie de los hombres y menstruaciones irregulares. Los hombres con un control hormonal deficiente pueden desarrollar testículos pequeños y tumores benignos de restos suprarrenales testiculares.⁽⁴⁾

Una fase adicional y más temprana en la que el crecimiento podría verse afectado negativamente es la adrenarca (>6 años hasta el inicio de la pubertad),

que representa el inicio de la producción de andrógenos en la zona reticularis suprarrenal, ya que durante este periodo algunos niños con HSC con control metabólico previamente adecuado presentan una mayor velocidad de crecimiento y avance de la edad ósea, y por lo tanto podrían requerir dosis más altas de glucocorticoides. Hasta ahora, la adrenarca se ha definido bioquímicamente por DHEAS sérico $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ y por la primera aparición de vello púbico y axilar y olor corporal de tipo adulto clínicamente. Se ha demostrado que la pubarca aparece antes en los niños con HSC y que los niveles de andrógenos son siempre más elevados que en los controles sanos por lo que es difícil definir la adrenarca en pacientes con HSC utilizando la definición clínica o bioquímica actual.⁽⁵⁾

Diagnóstico.

Actualmente se emplean inmunoensayos para medir 17OHP en gotas de sangre seca sobre tarjetas de papel de filtro ("Guthrie") en la etapa neonatal. El principal inconveniente de la detección es que las tasas de falsos positivos son altas. Varios factores limitan la atención de estas pruebas, en primer lugar, los bebés prematuros, enfermos o estresados tienen niveles más altos de 17OHP que los bebés a término ya que tienen una deficiencia funcional de varias enzimas adrenales. Esta "prematuridad suprarrenal" puede generar muchos falsos positivos a menos que los programas de detección utilicen cortes de detección más altos para los bebés prematuros. En segundo lugar, los niveles de 17OHP son normalmente altos después del nacimiento, disminuyendo rápidamente durante los primeros días postnatales en bebés sanos. Por el contrario, los niveles de 17OHP aumentan con el tiempo en los bebés con HSC. Por lo tanto, la precisión del diagnóstico es deficiente en los primeros 2 días, y la detección de una segunda muestra varios días después mejora tanto la sensibilidad como el valor predictivo positivo con el riesgo de retrasar el tratamiento.⁽⁴⁾ Es importante recalcar que los bebés tienen una baja sensibilidad a los andrógenos, por lo que los andrógenos suprarrenales completamente suprimidos no deberían ser el objetivo principal en el primer año de vida.⁽⁹⁾

La 17OHP y la androstenediona son indicadores tradicionales de un tratamiento adecuado. Más recientemente, se ha encontrado que metabolitos como el 21-desoxicortisol pueden proporcionar evidencia más directa de la producción de precursores de andrógenos suprarrenales. El ritmo circadiano y el momento de la ingesta del glucocorticoide influyen en las mediciones de esteroides.⁽⁹⁾ Actualmente, la determinación de las hormonas esteroides se basa en técnicas analíticas de inmunoensayo o en métodos cromatográficos acoplados a la espectrometría de masas.⁽⁴⁾ Si bien la androstenediona tiene un ritmo circadiano, la magnitud de la variabilidad es menor que la observada con 17-OHP y sus niveles a menudo se

correlacionan mejor con el control general de la HSC. Aunque no se utilizan de forma rutinaria en el manejo de la HSC, se ha demostrado que los niveles de ACTH son un complemento útil y a menudo se correlacionan con otros marcadores hormonales de control bioquímico.⁽¹⁹⁾

La supresión completa del nivel sérico de 17OHP no es un objetivo del tratamiento, sino que indica un tratamiento excesivo. Los niveles de androstenediona y testosterona deben encontrarse dentro de los rangos específicos de edad y sexo. Los pacientes tratados de manera aceptable generalmente tienen niveles normales a ligeramente elevados de 17OHP, pero normales de androstenediona y testosterona. Los médicos deben administrar dosis de glucocorticoide en el contexto del cuadro clínico general y no únicamente con base en una sola evaluación de laboratorio. La velocidad de crecimiento acelerada, los signos de virilización y la maduración ósea avanzada se producen después de un subtratamiento prolongado. Por el contrario, la reducción de la velocidad de crecimiento, el aumento de peso acelerado y la presión arterial alta se producen después de un sobretratamiento prolongado.⁽⁹⁾

Tratamiento.

En 1951, el tratamiento con cortisona se introdujo como una terapia de la hiperplasia suprarrenal congénita. Desde entonces se han hecho grandes esfuerzos para optimizarla. A pesar de estos esfuerzos, se ha observado con frecuencia una maduración ósea avanzada, patrones de crecimiento anormales, reducción de la altura final y pubertad precoz.⁽⁸⁾ El tratamiento de los pacientes con HSC tiene como objetivo reducir la secreción excesiva de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y, por lo tanto, suprimir la producción inadecuada de esteroides sexuales suprarrenales. También se requiere el reemplazo de mineralocorticoides en niños con variedad perdedora de sal para mantener un equilibrio normal de sodio y evitar la deshidratación y la falta de crecimiento.⁽¹⁾

La terapia de reemplazo con glucocorticoides sigue siendo el tratamiento habitual para los pacientes con HSC. Sin embargo, sus efectos supresores del crecimiento, combinados con la fusión epifisiaria temprana por los andrógenos elevados, limitan el potencial de altura de los pacientes. Muchos de ellos completan el crecimiento prematuramente y, en última instancia finalizan con talla baja. Muchos otros factores pueden contribuir a esta talla baja. Estos incluyen la gravedad del fenotipo en la presentación, el grado de control de la hiperandrogenemia, la dosis

de corticosteroides y mineralocorticoides, el apego al tratamiento, la edad en el momento del diagnóstico y el inicio y la progresión de la pubertad.⁽²⁾

Tratar a los niños con HSC puede ser un desafío con períodos de crecimiento relativamente rápidos y lentos en asociación con concentraciones fluctuantes de andrógenos endógenos y glucocorticoides exógenos.⁽²⁰⁾ Ahora se sabe que el exceso de producción de andrógenos en los primeros años de vida se caracteriza por la producción de dihidrotestosterona no aromatizable que no afecta a la velocidad de crecimiento de la misma manera que otros andrógenos. Por lo tanto, los bebés con HSC pueden crecer lentamente a pesar de ser tratados con dosis modestas de glucocorticoide (10-15 mg/m²/día). También se ha descrito la posibilidad de que la "mini-pubertad" en los primeros meses de vida explique por qué la desaceleración del crecimiento parece ser un problema más allá de los primeros 6 meses de vida.⁽²⁰⁾

El rango terapéutico óptimo es difícil de alcanzar, y a menudo surgen complicaciones a corto y largo plazo, consecuencias de un tratamiento excesivo o bajo. ⁽¹⁶⁾ El dogma clínico actual afirma que la hidrocortisona debe usarse exclusivamente en niños en crecimiento con HSC y que se debe evitar el uso de glucocorticoides de acción prolongada, sin embargo, existen ensayos controlados aleatorios que comparaban diferentes regímenes de glucocorticoides en niños con HSC y concluyen que un régimen no puede ser aprobado sobre otro ya que existe una gran capacidad de variación individual en la sensibilidad a los glucocorticoides.⁽²¹⁾

A pesar de ello, durante la infancia, el glucocorticoide preferido continúa siendo la hidrocortisona porque su corta vida media minimiza los efectos secundarios adversos típicos de los glucocorticoides de acción más larga y más potentes, especialmente sobre el crecimiento.⁽⁹⁾ La hidrocortisona debe convertirse en cortisol para ejercer su efecto bioactivo. Debe administrarse dividida en 3 a 4 dosis con un total de 10 a 15 mg/m² diarios. ⁽⁴⁾

El reemplazo de glucocorticoides en HSC se enfrenta a 3 desafíos particulares. En primer lugar, las estrategias de tratamiento actuales no pueden imitar completamente el ritmo circadiano del cortisol con un típico aumento matutino de cortisol que conduzca a una concentración máxima de 6 a 8 a.m. y un nadir a medianoche. En segundo lugar, no pueden imitar la adaptación al estrés. La biosíntesis fisiológica de cortisol solo podría ser imitada por una bomba de infusión lo cual no está disponible de forma rutinaria. En tercer lugar, al intentar restaurar la retroalimentación negativa sobre la ACTH hipofisaria, controlando así el exceso de andrógenos suprarrenales normalizando los niveles de ACTH, requiere dosis de

glucocorticoides supra fisiológicas en comparación con las dosis de reemplazo de cortisol requeridas en otras formas de insuficiencia suprarrenal. Por lo tanto, el tratamiento en la HSC variedad clásica lucha constantemente para prevenir el sobretratamiento con múltiples efectos secundarios adversos en el crecimiento y en la salud metabólica, cardiovascular y ósea, o el infra tratamiento, que conlleva riesgos de virilización y crisis suprarrenales que ponen en peligro la vida o, en los niños, una maduración esquelética acelerada.⁽⁴⁾

Se ha descrito que el efecto supresor del crecimiento estimado de la prednisolona es 15 veces más potente que el de hidrocortisona, mientras que el efecto supresor del crecimiento de la dexametasona puede ser hasta 70 a 80 veces más potente que el de hidrocortisona. Por lo que se concluye que, aunque los tratamientos con prednisolona y dexametasona son efectivos en niños con HSC, estos medicamentos más potentes tienen más probabilidades de impedir el crecimiento.⁽⁹⁾ Además, otra desventaja del tratamiento con dexametasona es el aumento de peso. Aunque se han presentado múltiples mecanismos para explicar la obesidad en pacientes con HSC, el tipo de glucocorticoide puede tener un papel importante.⁽¹¹⁾ En general, los glucocorticoides de acción prolongada deben evitarse en niños en crecimiento, excepto a intervalos cortos cuando sea necesario para restablecer el control hormonal, o si la hidrocortisona no está disponible. Si se utilizan, se debe tener cuidado para evitar sobretratamiento, que suprimirá el crecimiento.⁽⁴⁾

Durante la pubertad, incluso si la terapia de reemplazo es adecuada, el control puede ser subóptimo debido al aumento del aclaramiento de cortisol. La altura adulta de los pacientes con HSC se correlaciona negativamente con la dosis de glucocorticoide administrada al inicio de la pubertad.⁽⁹⁾

Se ha estudiado una relación entre la dosis combinada de hidrocortisona y fludrocortisona (calculada como "actividad glucocorticoide equivalente a hidrocortisona") y la tasa de crecimiento. Esta "actividad glucocorticoide equivalente a hidrocortisona" se obtiene agregando el efecto glucocorticoide de la fludrocortisona (mineralocorticoide) utilizando una conversión en la que 100 µg de fludrocortisona es equivalente a 1 mg de hidrocortisona.⁽²⁰⁾ Se recomienda la administración de fludrocortisona a todos los niños con HSC clásica, ya que la deficiencia subclínica de aldosterona está presente en todos los niños, incluidos aquellos que tienen la variedad virilizante simple.⁽¹⁰⁾ Los datos sugieren que los pacientes con HSC diagnosticados a tiempo, seguidos regularmente y tratados con hidrocortisona y fludrocortisona pueden tener un pronóstico final de altura satisfactorio.⁽¹⁾

Además, la terapia con mineralocorticoides puede contribuir a reducir los requisitos de hidrocortisona, lo que permite una mejora en la altura final.⁽¹⁾ La necesidad de tener en cuenta la potencia glucocorticoide de la fludrocortisona durante los primeros seis meses de vida es particularmente importante, esto será menos crucial en la infancia debido al aumento de la superficie corporal y al requisito de una dosis de mineralocorticoide más pequeña.⁽²⁰⁾ Después de la infancia, la fludrocortisona se administra en dosis de 50 a 200 µg, tiene una vida media biológica de aproximadamente 18 a 36 horas. Por lo tanto, se pueden administrar dosis bajas una vez al día, aunque las dosis superiores a 0,1 mg todavía se pueden dividir para administrarlas dos veces al día. La pubertad a menudo se asocia con un control hormonal difícil, por lo tanto, son necesarias dosis más altas de glucocorticoides. Sin embargo, como la altura adulta de los pacientes con HSC se correlaciona negativamente con la dosis de glucocorticoides administrada en la pubertad temprana las dosis de hidrocortisona superiores deben usarse con cuidado.⁽⁴⁾

El manejo de la HSC requiere un seguimiento regular de por vida y un ajuste periódico de la dosis de los dos fármacos básicos, los glucocorticoides y los mineralocorticoides. Las dosis inadecuadas de glucocorticoides predisponen al niño al riesgo de crisis adrenal y exceso de androgenización que conduce a la virilización y a pubertad precoz.⁽¹⁰⁾ Si bien requieren dosis supra fisiológicas de glucocorticoides (> 10-15 mg/m²/día de hidrocortisona, divididas en 3 dosis diarias) para suprimir adecuadamente la síntesis de andrógenos,⁽⁶⁾ las dosis de hidrocortisona superiores a 20 mg/m²/día y 15-17 mg/m²/día en la infancia y la pubertad respectivamente, conducen a una altura final más baja.⁽⁷⁾ Los niños menores de 18 meses deben ser monitoreados al menos cada 3 meses, mientras que los niños mayores deben ser monitoreados cada 6 a 12 meses o con más frecuencia después de un cambio en la dosis. Debido a que los niños prepúberes normalmente tienen niveles bajos de esteroides sexuales circulantes, la supresión adecuada de los andrógenos es importante para lograr un crecimiento normal y la pubertad.⁽⁴⁾

Actualmente también existe una tendencia a dar una dosis más alta de glucocorticoide a la hora de acostarse para combatir el aumento nocturno de ACTH, optimizando así la supresión de los andrógenos suprarrenales.⁽¹⁷⁾

Aunque el defecto en la biosíntesis de la aldosterona es clínicamente evidente solo en la forma perdedora de sal, la deficiencia subclínica de aldosterona está presente en todas las formas de deficiencia de 21OHD. En consecuencia, todos los individuos con HSC clásica se beneficiarán de la terapia con fludrocortisona a partir de la infancia. Mantener el equilibrio de sodio es esencial para la euvolemia y para reducir la vasopresina y la ACTH, lo que permite reducir las dosis de glucocorticoide y, por lo tanto, conduce a un mejor crecimiento.⁽⁹⁾ A menudo se

necesita un reemplazo adicional de sodio hasta aproximadamente el primer año de vida, momento en el que la ingesta dietética suele ser suficiente para proporcionar los requisitos diarios de sodio.⁽¹⁰⁾⁽¹⁷⁾

Para optimizar el pronóstico de talla en los pacientes con HSC se ha sugerido un régimen de cuatro fármacos que combinan antagonistas androgénicos como flutamida, inhibidores de la aromatasa con una dosis reducida de hidrocortisona (8 mg/m²/día) y fludrocortisona para mitigar el efecto de los esteroides sexuales en el avance óseo y la fusión epifisaria⁽⁶⁾. El uso de análogos de GnRH en conjunto con GH es otra opción para promover el crecimiento de los niños con HSC.⁽²⁾ El uso de inhibidores de aromatasa en el entorno pediátrico debe usarse con precaución debido a las posibles complicaciones a largo plazo, en los hombres se ha observado hiper testosteronemia debido a la reducción de la retroalimentación negativa de los estrógenos en el hipotálamo que conduce a niveles incrementados de LH. Otras preocupaciones posibles con el uso de inhibidores de aromatasa incluyen disminución de la densidad mineral ósea, dislipidemias y malformaciones vertebrales.⁽¹⁴⁾

Con respecto a los pacientes que padecen la forma no clásica, una forma más leve de la enfermedad, generalmente solo se identifican alrededor de la pubertad como resultado de un desequilibrio hormonal.⁽¹⁶⁾ En la HSC no clásica, la actividad enzimática residual más elevada resulta en fenotipo muy variable. Las decisiones sobre el inicio del tratamiento deben ser individualizadas y basadas principalmente en los síntomas clínicos; las directrices de la Endocrine Society no recomiendan el tratamiento de rutina con glucocorticoides en individuos asintomáticos. Los objetivos generales del tratamiento en los niños con variedad no clásica son los mismos que para el resto de las variedades de HSC; mantener el crecimiento normal y el desarrollo de la pubertad, por lo que deben ser monitoreados clínicamente para detectar alteraciones en la talla, el peso, hiperandrogenismo y el adelanto de la edad ósea. A diferencia de los niños no tratados con HSC virilizante simple, los niños con HSC no clásica pueden no tener una mayor velocidad de crecimiento, aunque la maduración de la edad ósea se puede acelerar, reduciendo la talla adulta. ⁽⁴⁾ La opinión de los expertos sugiere que la HSC no clásica asintomática no justifica el tratamiento. Se sugiere que los niños deben ser tratados cuando presentan aparición prematura de vello corporal y cuando la maduración ósea se acelera lo suficiente como para afectar negativamente a la altura futura. En presencia de adrenarca prematura sin edad ósea avanzada, los médicos pueden detener el tratamiento con un control cuidadoso. En los adolescentes con menstruaciones irregulares y acné, los síntomas generalmente se revierten dentro de los 3 meses posteriores al tratamiento con glucocorticoide, mientras que la

remisión del hirsutismo es más difícil con la monoterapia con glucocorticoide y podría ameritar el uso de anticonceptivos orales con o sin antiandrógenos.⁽⁹⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detención del crecimiento es una consecuencia frecuente de los desórdenes crónicos en los niños. Particularmente en la hiperplasia suprarrenal congénita se ha informado sistemáticamente que no se alcanza el potencial genético en altura. Se ha descrito que la talla final media de los pacientes con este padecimiento es -1.38 DE o 10cm menor a la media poblacional y también más baja que la talla diana determinada genéticamente, también se ha demostrado que el tipo y dosis de glucocorticoides utilizados para el tratamiento se asocia a alteraciones en la talla, sin embargo esos determinantes no son claros, por lo que es necesario conocer cuáles son las consecuencias y los determinantes de la talla final de los pacientes mexicanos con hiperplasia suprarrenal congénita, principalmente porque la bibliografía mundial refiere que el tratamiento ideal es la hidrocortisona oral y desafortunadamente en nuestra población, el tratamiento se administra con glucocorticoides orales de acción intermedia o prolongada por falta de hidrocortisona, ya que no se vende en nuestro país a pesar de ser un medicamento esencial. Lo que podría desencadenar un peor pronóstico de talla.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles es la efectividad de la terapia crónica con glucocorticoides en el pronóstico de talla de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita?

JUSTIFICACIÓN

Existe un desafío bien reconocido en el tratamiento de la HSC: el miedo a incurrir en los efectos nocivos del sobretratamiento con glucocorticoides manteniendo la supresión mientras se realiza al mismo tiempo la terapia de sustitución óptima. El Endocrinólogo Pediatra tiene la difícil tarea de ajustar juiciosamente los medicamentos en niños en crecimiento activo con HSC para evitar el tratamiento excesivo, así como el tratamiento insuficiente ya que un resultado importante en el tratamiento de niños con HSC es alcanzar una altura final normal. Muchos estudios en todo el mundo han informado que la altura final en pacientes con HSC es inferior a la esperada. Debido a que los pacientes con una pérdida grave de actividad enzimática requieren una terapia de reemplazo de por vida con

glucocorticoides y mineralocorticoides, es importante encontrar el equilibrio entre el hiperandrogenismo y el hipercortisolismo. El subtratamiento conduce a una supresión insuficiente del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y a la producción excesiva de andrógenos, lo que acelera el crecimiento mientras que el sobretratamiento con glucocorticoides inhibe directamente el crecimiento. La literatura mundial refiere que el tratamiento ideal para los pacientes pediátricos con hiperplasia suprarrenal congénita consiste en hidrocortisona, sin embargo, en nuestra población la disponibilidad de este tipo de glucocorticoides es limitada y la mayoría de nuestros pacientes son tratados con glucocorticoides de acción prolongada. Por lo que conocer cómo se altera el crecimiento en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de nuestra población nos ayudaría a brindar una mejor atención y replantear los esquemas de tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides utilizados actualmente.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad de la terapia crónica con glucocorticoides en la talla de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar si el uso de glucocorticoides de acción prolongada (prednisolona) utilizado para el tratamiento influye en el pronóstico de talla de los pacientes con HSC.
- 2.- Comparar como es el patrón de crecimiento de los pacientes que utilizan tratamiento con glucocorticoide y mineralocorticoide con respecto a los pacientes tratados únicamente con glucocorticoide.
- 3.- Identificar si los niveles más altos de 17OH progesterona, androstenediona, testosterona y ACTH se asocian a una menor talla.
- 4.- Determinar si la variedad perdedora de sal se asocia a una menor talla debido a mayor afectación.
- 5.- Identificar si la dosis de glucocorticoide utilizada es inversamente proporcional a la talla.
- 6.- Conocer si los pacientes tratados con dosis equivalente a <20 mg de hidrocortisona/m²/día al comienzo de la pubertad tienen talla significativamente más alta que aquellos a los que se les administran dosis más altas de glucocorticoide.

HIPÓTESIS

1.- La terapia con glucocorticoides de acción prolongada afecta el pronóstico de talla de los pacientes con HSC.

Ha1.- El crecimiento se afecta más aquellos pacientes tratados únicamente con glucocorticoide en comparación con aquellos a quienes se les administra conjuntamente mineralocorticoide.

Ha2.- Los niveles más altos de 17OH progesterona, androstenediona, testosterona y ACTH se asocian a una menor talla.

Ha3.- La variedad perdedora de sal se asocia a una menor talla debido a mayor afectación.

Ha4.- La dosis de glucocorticoide utilizada es inversamente proporcional a la talla.

Ha5.- El resultado de altura de los pacientes con HSC tratados desde la etapa de lactantes con hidrocortisona y fludrocortisona parece ser mejor que el resultado de altura reportado en pacientes con edad más avanzada en el momento del diagnóstico.

Ha6.- Los pacientes tratados con dosis equivalente a <20 mg de hidrocortisona/m²/día al comienzo de la pubertad tienen talla significativamente más alta que aquellos a los que se les administran dosis más altas de glucocorticoide.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño de investigación.

Retrospectiva, observacional, comparativo, longitudinal.

POBLACIÓN

Población objetivo: Pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que hayan concluido su crecimiento.

Población elegible: pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita del Instituto Nacional de Pediatría con seguimiento a lo largo de su infancia y pubertad en el servicio de Endocrinología pediátrica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, desde el momento del diagnóstico hasta finalizar su crecimiento. Se considerará que finalizaron crecimiento aquellos pacientes con velocidad de crecimiento inferior a 1 cm/año y epífisis de los huesos de la mano no dominante completamente fusionadas por radiografía de edad ósea evaluada mediante el atlas de Greulich y Pyle.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Expedientes de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que no hayan concluido su crecimiento, que sufran de una afección médica significativamente grave además de hiperplasia suprarrenal congénita, otras causas de insuficiencia suprarrenal, pacientes con uso crónico de medicamentos no relacionados con hiperplasia suprarrenal congénita. Pacientes con displasias óseas, rasopatías, acidosis tubular renal o cualquier otra enfermedad crónica que condicione talla baja patológica o cuyos expedientes ya no se encuentren disponibles en el archivo clínico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

No consideramos.

Instrumentos

Expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Radiografías de edad ósea disponibles en el sistema institucional Carestream, valores de estudios de laboratorio registrados en el sistema institucional Winlab.

Descripción del estudio.

Se identificarán los casos de hiperplasia suprarrenal congénita que hayan concluido crecimiento mediante una búsqueda en el archivo clínico, dichos expedientes serán revisados para extraer los datos de interés (ver tabla de variables) y serán vertidos en una base de datos electrónica.

TABLA DE VARIABLES.

Variable	Definición	Tipo	Medición de la variable
Edad al diagnóstico	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta el diagnóstico.	intervalo	Meses
Edad al inicio del tratamiento.	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta el inicio del tratamiento.	Intervalo	Meses.
Fecha de la última consulta	Es el tiempo en el que se realizó la última consulta.	intervalo	Meses
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos,	Dicotómica	1 masculino 2 femenino
Variedad de hiperplasia suprarrenal congénita.	Conjunto de condiciones genéticas que limitan la producción de hormonas en las glándulas suprarrenales. Existen 3 variedades.	Nominal	1 perdedora de sal 2 virilizante simple 3 no clásica.

Edad de la adrenerca	Edad de aparición de olor apocrino, vello axilar y púbico.	Intervalo	Meses.
Estadio de Tanner en última consulta.	Escala de Tanner describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos	Ordinal	I II III IV V
Tipo de glucocorticoide utilizado.	Medicamentos con actividad glucocorticoide que se clasifican de acuerdo con su tiempo de acción.	Nominal	1 prednisolona 2 hidrocortisona 3 dexametasona
Dosis inicial de glucocorticoide.	Cantidad medida de glucocorticoide que se administra como una unidad, en este caso en mg/m ² /día con base en hidrocortisona.	intervalo	Mg/m ² /día
Dosis de glucocorticoide durante la infancia	Cantidad medida de glucocorticoide que se administra como una unidad, en este caso en mg/m ² /día con base en hidrocortisona.	intervalo	Mg/m ² /día

Dosis de glucocorticoide durante la pubertad.	Cantidad medida de glucocorticoide que se administra como una unidad, en este caso en mg/m ² /día con base en hidrocortisona.	intervalo	Mg/m ² /día
Edad de inicio de mineralocorticoide.	Edad a la que se inició la administración de este grupo de esteroides cuya función fisiológica consiste en la regulación del metabolismo hidroelectrolítico.	intervalo	Años
Dosis inicial de mineralocorticoide.	Cantidad medida de mineralocorticoide que se administra al inicio del tratamiento como una unidad, en este caso en µg/día.	intervalo	µg/día.
Dosis de mineralocorticoide durante la infancia	Cantidad medida de mineralocorticoide que se administra durante la infancia como una unidad, en este caso en µg/día.	intervalo	µg/día.
Dosis de mineralocorticoide durante la pubertad	Cantidad medida de mineralocorticoide que se administra durante la pubertad como una unidad, en este caso en µg/día.	intervalo	µg/día.
Edad de inicio de la pubertad.	Edad a la que los pacientes masculinos presentan volumen testicular de 4cc y las mujeres presentan aparición del botón mamario.	Intervalo	Meses

Años de diferencia entre la edad cronológica y la edad ósea al inicio de la pubertad.	Años de diferencia entre edad ósea y edad cronológica al alcanzar el estadio II de Tanner	Intervalo	Años.
Cambio a dexametasona durante la pubertad	Cambio del tratamiento con prednisolona o hidrocortisona a dexametasona durante el periodo puberal.	Dicotómica	1 sí. 2 no.
Uso de anastrozol.	Tipo de medicamentos inhibidores de la enzima aromatasa que evitan la conversión de andrógenos a estrógenos.	Dicotómica	1 sí. 2 no
Edad de inicio de análogo de GnRH.	Tipo de medicamento que imita la estructura de la GnRH con gran afinidad por sus receptores, utilizado para el tratamiento de la pubertad precoz.	intervalo	Años
Talla al nacer	Medida convencional usada para indicar el tamaño de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza al momento del nacimiento.	Intervalo	Centímetros
Percentil de talla durante la infancia	El percentil es una medida de posición usada en estadística que indica, una vez ordenados los datos de menor a mayor, el valor de la variable por debajo del cual se encuentra un porcentaje dado de observaciones en un grupo.	intervalo	Percentiles

Desviación estándar durante la infancia	<p>es una medida que se utiliza para cuantificar la variación o la dispersión de un conjunto de datos numéricos.</p> <p>Una desviación estándar baja indica que la mayor parte de los datos de una muestra tienden a estar agrupados cerca de su media (también denominada el valor esperado), mientras que una desviación estándar alta indica que los datos se extienden sobre un rango de valores más amplio.</p>	intervalo	Desviaciones estándar.
Percentil de talla durante el inicio de la pubertad	El percentil es una medida de posición usada en estadística que indica, una vez ordenados los datos de menor a mayor, el valor de la variable por debajo del cual se encuentra un porcentaje dado de observaciones en un grupo.	intervalo	Percentiles
Desviación estándar durante el inicio de la pubertad.	<p>es una medida que se utiliza para cuantificar la variación o la dispersión de un conjunto de datos numéricos.</p> <p>Una desviación estándar baja indica que la mayor parte de los datos de una muestra tienden a estar</p>	intervalo	Desviaciones estándar.

	agrupados cerca de su media (también denominada el valor esperado), mientras que una desviación estándar alta indica que los datos se extienden sobre un rango de valores más amplio.		
Talla al inicio de la pubertad	Medida en centímetros que presentaban los individuos al alcanzar el estadio II de Tanner	Intervalo	Centímetros
Edad cronológica de máximo pico de crecimiento	Edad a la que los individuos presentaron su máximo crecimiento en centímetros por año.	Intervalo	Años
Velocidad de crecimiento en pico puberal.	Velocidad de crecimiento durante el máximo crecimiento asociado al desarrollo puberal.	Intervalo	Percentiles
Talla blanco familiar	Promedio de crecimiento que los padres heredan a sus hijos. Calculada con la fórmula de Tanner: Talla paterna + talla materna (+13 en hombres o -13 cm en mujeres) / 2.	Intervalo	Centímetros

Edad de aparición de incongruencia entre edad ósea y edad cronológica.	Tiempo en el que se detecta con el estudio radiográfico una diferencia entre la edad ósea y edad cronológica.	De intervalo	Años
Percentil de talla al graficar para la edad ósea al momento de la incongruencia.	El percentil es una medida de posición usada en estadística que indica, una vez ordenados los datos de menor a mayor, el valor de la variable por debajo del cual se encuentra un porcentaje dado de observaciones en un grupo. En este caso se refiere al percentil que ocupa la talla del individuo al graficarse para la edad ósea correspondiente.	intervalo	Percentiles
Desviación estándar de la talla al graficar para la edad ósea al momento de la incongruencia,	<p>es una medida que se utiliza para cuantificar la variación o la dispersión de un conjunto de datos numéricos.</p> <p>Una desviación estándar baja indica que la mayor parte de los datos de una muestra tienden a estar agrupados cerca de su media (también denominada el valor esperado), mientras que una desviación estándar alta indica que los datos se extienden sobre un rango de valores más amplio. En este caso se refiere a la desviación estandar que ocupa la talla del</p>	intervalo	Desviaciones estándar.

	individuo al graficarse para la edad ósea correspondiente.		
Años de diferencia de la edad ósea respecto a la edad cronológica al momento del inicio de la incongruencia entre ambas.	Años de diferencia entre la edad cronológica del paciente y la edad ósea correspondiente	De intervalo	Años
Crecimiento total durante la pubertad.	Cantidad de centímetros de diferencia entre la talla al inicio de la pubertad (Tanner II) hasta alcanzar la talla final la cual se define como velocidad de crecimiento inferior a 1 cm/año y epífisis óseas completamente fusionadas.	Intervalo	Centímetros.
Talla final	Medida convencional usada para indicar el tamaño de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza al finalizar su crecimiento. Se considera talla final cuando presentan velocidad de crecimiento inferior a 1 cm/año y/o epífisis completamente fusionadas	Intervalo	Centímetros.
Percentil de talla final	El percentil es una medida de posición usada en estadística que indica, una vez ordenados los datos de menor a mayor, el valor de la variable por debajo del cual se	intervalo	Percentiles

	encuentra un porcentaje dado de observaciones en un grupo.		
Desviación estándar de la talla final	<p>es una medida que se utiliza para cuantificar la variación o la dispersión de un conjunto de datos numéricos.</p> <p>Una desviación estándar baja indica que la mayor parte de los datos de una muestra tienden a estar agrupados cerca de su media (también denominada el valor esperado), mientras que una desviación estándar alta indica que los datos se extienden sobre un rango de valores más amplio.</p>	intervalo	Desviaciones estándar.
Ameritó corrección quirúrgica por genitales ambiguos.	Procedimientos quirúrgicos realizados para corregir alteraciones anatómicas debidas al exceso de andrógenos	Dicotómica	1 Si 2 no
Tiempo de aparición de pubertad precoz.	Inicio de pubertad antes de los 8 años en mujeres y antes de los 9 años en hombres.	De intervalo	Años

Niveles de 17 hidroxiprogesterona en sangre al momento del diagnóstico	Hormona precursora de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos producida por la glándula suprarrenal, sus niveles normales son: 1.- 0,9-6.3 ng/ml RN - lactantes 2.-0,02-1,78 ng/ml niños prepúberes 3.-0,59-3,44 ng/ml para niños púberes/ 0,11-1,08 ng/ml para niñas puberales.	De intervalo	Ng/ml.
Niveles de 17 hidroxiprogesterona en sangre durante la infancia.	Hormona precursora de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos producida por la glándula suprarrenal, sus niveles normales son: 1.- 0,9-6.3 ng/ml RN - lactantes 2.-0,02-1,78 ng/ml niños prepúberes 3.-0,59-3,44 ng/ml para niños púberes/ 0,11-1,08 ng/ml para niñas puberales.	De intervalo	Ng/ml.
Niveles de 17 hidroxiprogesterona en sangre durante la pubertad	Hormona precursora de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos producida por la glándula	De intervalo	Ng/ml.

	<p>suprarrenal, sus niveles normales son:</p> <p>1.- 0,9-6.3 ng/ml RN - lactantes 2.-0,02-1,78 ng/ml niños prepúberes 3.-0,59-3,44 ng/ml para niños púberes/ 0,11-1,08 ng/ml para niñas puberales.</p>		
Niveles de androstenediona en sangre al momento del diagnóstico.	<p>Hormona esteroide producida en las glándulas suprarrenales y en las gónadas como un intermediario en el proceso bioquímico que produce testosterona</p> <p>Los valores normales oscilan entre .0,4-2,6 ng/ml.</p>	De intervalo	Ng/ml
Niveles de 17 hidroxiprogesterona en sangre durante la infancia.	<p>Hormona precursora de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos producida por la glándula suprarrenal, sus niveles normales son:</p> <p>1.- 0,9-6.3 ng/ml RN - lactantes 2.-0,02-1,78 ng/ml niños prepúberes 3.-0,59-3,44 ng/ml para niños púberes/ 0,11-1,08 ng/ml para niñas puberales.</p>	De intervalo	Ng/ml.

Niveles de androstenediona en sangre durante la pubertad.	Hormona esteroide producida en las glándulas suprarrenales y en las gónadas como un intermediario en el proceso bioquímico que produce testosterona Los valores normales oscilan entre 0,4-2,6 ng/ml.	De intervalo	Ng/ml.
Niveles de testosterona al diagnóstico	es una hormona esteroidea sexual aromatizable del grupo de los andrógenos. Los valores normales son: 1.- Lactantes 70-400ng/dl 2.-Prepuberales: <3-10ng/dl. 3.- Puberales: -Tanner II 9.8-14.5ng/dl -Tanner III 10.7-15.4ng/dl. -Tanner IV 11.8-16.2ng/dl. -Tanner V 12.8-17.3	De intervalo	Ng/dl.
Niveles de testosterona durante la infancia.	es una hormona esteroidea sexual aromatizable del grupo de los andrógenos. Los valores normales son: 1.- Lactantes 70-400ng/dl	De intervalo	Ng/dl.

	<p>2.-Prepuberales: <3-10ng/dl.</p> <p>3.- Puberales:</p> <p>-Tanner II 9.8-14.5ng/dl</p> <p>-Tanner III 10.7-15.4ng/dl.</p> <p>-Tanner IV 11.8-16.2ng/dl.</p> <p>-Tanner V 12.8-17.3</p>		
Niveles de testosterona al durante la pubertad.	<p>es una hormona esteroidea sexual aromatizable del grupo de los andrógenos. Los valores normales son:</p> <p>1.- Lactantes 70-400ng/dl</p> <p>2.-Prepuberales: <3-10ng/dl.</p> <p>3.- Puberales:</p> <p>-Tanner II 9.8-14.5ng/dl</p> <p>-Tanner III 10.7-15.4ng/dl.</p> <p>-Tanner IV 11.8-16.2ng/dl.</p> <p>-Tanner V 12.8-17.3</p>	De intervalo	Ng/dl.
Niveles de ACTH al momento del diagnóstico	<p>Hormona producida por la hipófisis que actúa sobre la glándula suprarrenal para controlar la liberación de las hormonas corticosteroideas.</p>	De intervalo	Ng/dl.

	<p>Sus valores normales son:</p> <p>1.-RN: 7-175ng/dl</p> <p>2.-1-12 meses: 5-90mg/dl.</p> <p>3.- 1-2 años: 7-54ng/dl.</p> <p>2-10 años: 3-35ng/dl.</p> <p>10-15 años: 2-22ng/dl.</p>		
Niveles de ACTH en la infancia.	<p>Hormona producida por la hipófisis que actúa sobre la glándula suprarrenal para controlar la liberación de las hormonas corticosteroideas.</p> <p>Sus valores normales son:</p> <p>1.-RN: 7-175ng/dl</p> <p>2.-1-12 meses: 5-90mg/dl.</p> <p>3.- 1-2 años: 7-54ng/dl.</p> <p>2-10 años: 3-35ng/dl.</p> <p>10-15 años: 2-22ng/dl.</p>	De intervalo	Ng/dl.
Niveles de ACTH en la pubertad.	<p>Hormona producida por la hipófisis que actúa sobre la glándula suprarrenal para controlar la liberación de las hormonas corticosteroideas.</p> <p>Sus valores normales son:</p>	De intervalo	Ng/dl.

	<p>1.-RN: 7-175ng/dl</p> <p>2.-1-12 meses: 5-90mg/dl.</p> <p>3.- 1-2 años: 7-54ng/dl.</p> <p>2-10 años: 3-35ng/dl.</p> <p>10-15 años: 2-22ng/dl.</p>		
Niveles de renina plasmática al momento del diagnóstico	<p>Enzima producida por las células yuxtaglomerulares del riñón encargada de convertir el angiotensinógeno en angiotensina I. Los rangos normales son:</p> <p>1.- 20-650 pg/ml para recién nacidos;</p> <p>2.- 5-270 pg/ml para bebés;</p> <p>3.- 5-90 para niños para niños de hasta 16 años;</p> <p>4.- 5-60 pg/ml para sujetos >16 años.</p>	De intervalo	Pg/ml.
Niveles de renina plasmática en la infancia.	<p>Enzima producida por las células yuxtaglomerulares del riñón encargada de convertir el angiotensinógeno en angiotensina I. Los rangos normales son:</p> <p>1.- 20-650 pg/ml para recién nacidos;</p> <p>2.- 5-270 pg/ml para bebés;</p> <p>3.- 5-90 para niños para niños de hasta 16 años;</p>	De intervalo	Pg/ml.

	4.- 5-60 pg/ml para sujetos >16 años.		
Niveles de renina plasmática en la pubertad.	<p>Enzima producida por las células yuxtaglomerulares del riñón encargada de convertir el angiotensinógeno en angiotensina I.</p> <p>Los rangos normales son:</p> <p>1.- 20-650 pg/ml para recién nacidos;</p> <p>2.- 5-270 pg/ml para bebés;</p> <p>3.- 5-90 para niños para niños de hasta 16 años;</p> <p>4.- 5-60 pg/ml para sujetos >16 años.</p>	De intervalo	Pg/ml.

TAMAÑO MUESTRAL.

El tamaño muestral se estimó con base en los datos publicados por Troger T et al.(5) Donde menciona una media de 15.8 (2.8) para la dosis de glucocorticoide a 15mg/m²/día. Utilizando la fórmula para estimar una media con un intervalo de confianza del 95%, un error absoluto de 0.1 y una población conocida de pacientes de 60, el resultado fue de 59 casos. Debido a esto, se incluirán todos los casos de la población elegible que cumplan los criterios de selección, por lo tanto, no se utilizará ningún procedimiento de muestreo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos serán vertidos en una base de Excel y posteriormente se analizarán utilizando el paquete IBM SPSS. Utilizaremos estadística descriptiva para todas las variables de interés en la población estudiada. Para las variables cualitativas utilizaremos tasas, razones y proporciones. Las variables cuantitativas serán descritas utilizando media, mediana, con sus respectivas medidas de dispersión, de acuerdo con su distribución. La estadística inferencial se realizará de manera inicial mediante pruebas de X² y prueba de T, para variables cualitativas o cuantitativas respectivamente. Posteriormente realizaremos un análisis de regresión dependiendo de las variables que hayan mostrado asociación significativa previamente. La estadística inferencial se realizará estimando los riesgos relativos, el índice de efectividad y el número necesario a tratar para cada esquema de glucocorticoides en relación con las variables de desenlace de interés, particularmente la talla final.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en el reglamento de la Ley General De Salud En Materia de Investigación en Salud, el presente protocolo se considera de bajo riesgo, por lo que no es necesario el uso de un consentimiento informado firmado. Por otro lado, se asegura el resguardo de información confidencial y datos personales y sensibles de los pacientes y sus familiares, ya que se utilizará exclusivamente la información clínica de interés para el protocolo y esta además será manejada por el tutor y el tesista.

RESULTADOS

Pruebas de normalidad respecto al sexo.

Tabla 1. Variables cuantitativas de distribución normal en mujeres:

	N	Media	Desviación estándar	P
Dosis inicial de glucocorticoide (Mgm2SCdía con base en HCT)	21	22.1667	5.44365	0.200
Edad de inicio de la pubertad	21	8.14	1.236	0.004
Edad de la adrenarca				0.085
Talla blanco familiar	21	153.9905	7.45506	0.006
Edad al diagnóstico de pubertad precoz	4	6.50	.577	*
Z de talla al traspasar para la edad ósea	20	-3.1365	1.70777	0.200
Talla al inicio de la pubertad	21	122.305	9.0562	0.200
Edad cronológica a la que se detectó edad ósea adelantada	21	5.71	2.390	0.132
Años de diferencia entre edad ósea y edad cronológica	19	2.395	1.4101	0.110
Edad cronológica en el máximo pico de crecimiento	21	8.8810	2.04881	0.200
Cm/año en pico puberal	21	8.6333	1.89851	0.200
Talla final	21	144.1857	7.25074	0.200
Z de talla final	21	-2.6748	1.25864	0.200
Delta entre TBF y TF	21	9.7857	5.54412	0.200
Z de talla al inicio de la pubertad	21	-1.4352	1.19604	0.200

* Prueba de normalidad con Shapiro Wilk

*No se puede calcular por ser menor a 5 casos

Tabla 2. Variables cuantitativas de distribución normal en hombres:

	N	Media	Desviación estándar	p
Dosis inicial de glucocorticoide (Mgm2SCdía con base en HCT)	10	19.8200	7.26113	0.200
Dosis de glucocorticoide durante la infancia (Mgm2SCdía con base en HCT)	10	12.68	4.079	0.197
Edad de inicio de mineralocorticoide (meses)	10	36.00	34.082	0.200
Dosis de mineralocorticoide durante la infancia (mg)	8	.0844	.06673	0.200
Dosis de glucocorticoide durante la pubertad (Mgm2SCdía con base en HCT)	10	11.1300	2.83747	0.200
Edad de la adrenarca	10	7.70	3.561	0.177
Edad al diagnóstico de pubertad precoz	5	6.00	2.236	0.200
Edad de inicio de la pubertad	10	8.60	2.171	0.200
Talla blanco familiar	10	167.1100	6.03498	0.200
Z TBF	10	-1.2250	.80150	0.200
Edad al diagnóstico de pubertad precoz	5	6.00	2.236	0.200
Z de talla al traspasar para la edad ósea	9	-3.4678	2.36103	0.038
Z de talla durante la infancia	10	-.4610	1.61309	0.076
Talla al inicio de la pubertad	10	134.300	9.5467	0.200
Z de talla al inicio de la pubertad	10	.2880	1.55919	0.200
Edad cronológica a la que se detectó edad ósea adelantada	10	5.20	3.155	0.200
Edad cronológica en el máximo pico de crecimiento	10	8.9500	2.67135	0.200
Cm/año en pico puberal	10	10.1200	2.40037	0.200
Crecimiento total durante la pubertad	10	21.5900	6.96299	0.200
P de talla final	10	6.3500	5.05553	0.200
Talla final	10	157.7400	6.24058	0.081
Delta entre TBF y TF	10	9.3700	5.63324	0.200
Z de talla final	21	-2.6748	1.25864	0.200
Z de talla final	10	-1.7260	.60366	0.193
Años de diferencia entre edad ósea y edad cronológica	9	4.556	2.6392	0.200
P de talla al inicio de la pubertad	10	54.7000	38.16354	0.200
17OH progesterona en la pubertad (ng/ml)	10	11.3000	12.87763	0.200
Androstenediona en la pubertad (ng/ml)	10	4.8790	4.66723	0.131
Testosterona al diagnóstico (ng/dl)	10	161.6500	140.12825	0.101
Testosterona en la pubertad (ng/dl)	10	141.60	177.439	0.090
ACTH al diagnóstico (ng/dl)	10	240.43	221.003	0.200
Renina en la infancia (pg/ml)	10	69.0300	58.94135	0.200
Renina en la pubertad (pg/ml)	10	102.8300	98.79471	0.144

Tabla 3. Variables cuantitativas de distribución no normal en mujeres:

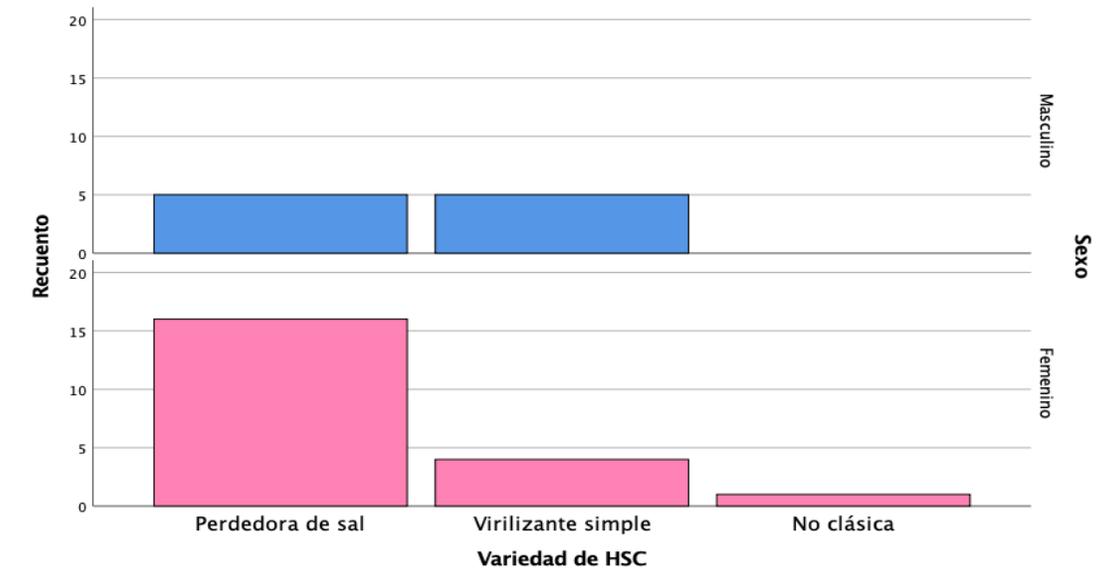
	Mediana			P	
	N	Mínimo	Máximo		
Edad al diagnóstico	21	1	1	72	<0.001
Edad al inicio del tratamiento con glucocorticoides (meses)	21	1	1	72	<0.001
Edad de inicio de mineralocorticoide (meses)	21	1	1	88	<0.001
Dosis inicial de mineralocorticoide (mg)	20	0.050	.025	.200	<0.001
Dosis de glucocorticoide durante la infancia (Mgm2SCdía con base en HCT)	21	12.7	9	22	0.010
Dosis de mineralocorticoide durante la infancia (mg)	20	0.0875	.03	.13	<0.001
Dosis de glucocorticoide durante la pubertad (Mgm2SCdía con base en HCT)	21	11.1	.10	25.00	0.039
Dosis de mineralocorticoide durante la pubertad (mg)	20	0.1	.00	.15	<0.001
Edad de la adrenerca	21	8	6	11	0.085
Edad de inicio de análogo de GnRH	1	6	6	6	<0.001
Duración del tratamiento con análogos de GnRH (años)	1	5	5	5	<0.001
Edad al diagnóstico de pubertad precoz	4	6.5	6	7	*
Talla al nacer	21	50	27.0	54.0	<0.001
P TBF	21	3	.5	78.0	<0.001
Z TBF	21	-1.87	-3.67	.77	0.006
P de talla durante la infancia	21	7	.5	75.0	0.003
Z de talla durante la infancia	21	-1.5	-6.30	.67	<0.001
P de talla al inicio de la pubertad	21	7	.50	75.00	0.005
P de velocidad de crecimiento en pico máximo	21	99	10.00	99.00	<0.001
Edad a la que se completó el crecimiento	21	15	13	16	0.007
Crecimiento total durante la pubertad	21	22	-19.00	38.80	0.042
P de talla final	21	1	.50	26.00	<0.001
17OH progesterona al diagnóstico (ng/ml)	21	13.0	3.50	16.00	<0.001
17OH progesterona en la infancia (ng/ml)	21	2.02	.10	37.00	0.004
17OH progesterona en la pubertad (ng/ml)	21	16.3	.80	30.60	0.001
Androstenediona al diagnóstico (ng/ml)	21	11.0	.20	11.00	<0.001
Androstenediona en la infancia (ng/ml)	21	0.200	.20	5.30	<0.001
Androstenediona en la pubertad (ng/ml)	21	3.98	.20	11.00	0.200
Testosterona al diagnóstico (ng/dl)	21	152	19.00	1600.00	<0.001
Testosterona en la infancia (ng/dl)	21	19	9.00	184.00	<0.001
Testosterona en la pubertad (ng/dl)	21	49.9	9	388	0.015
ACTH al diagnóstico (ng/dl)	21	187	10	995	0.029
ACTH en la infancia (ng/dl)	21	34.8	9.0	1194.0	<0.001
ACTH en la pubertad (ng/dl)	21	126.0	12.80	608.00	0.012
Renina al diagnóstico (pg/ml)	21	500	0	500	<0.001
Renina en la infancia (pg/ml)	21	69.0	.90	500.00	<0.001
Renina en la pubertad (pg/ml)	21	84.7	.40	283.60	0.025

Tabla 4. Variables cuantitativas de distribución no normal en hombres:

	Mediana			p	
	N	Mínimo	Máximo		
Edad al diagnóstico	10	2	1	84	<0.001
Edad al inicio del tratamiento con glucocorticoides (meses)	10	1.5	1	84	0.008
Dosis inicial de mineralocorticoide (mg)	8	0.750	.050	.100	0.013
Dosis de mineralocorticoide durante la pubertad (mg)	9	0.1	.00	.10	0.004
Edad de inicio de análogo de GnRH	2	8.5	8	9	*
Duración del tratamiento con análogos de GnRH (años)	2	3	2	4	*
Talla al nacer	10	52	48.0	53.5	0.005
P TBF	10	10	2.0	59.0	0.028
P de talla durante la infancia	10	10	3.0	99.0	0.008
P de velocidad de crecimiento en pico máximo	10	99	90.00	99.00	<0.001
Edad a la que se completó el crecimiento	10	15	14	15	<0.001
17OH progesterona al diagnóstico (ng/ml)	10	13	.00	13.00	<0.001
17OH progesterona en la infancia (ng/ml)	10	1.65	.30	11.20	<0.001
Androstenediona al diagnóstico (ng/ml)	10	9.85	.00	11.00	0.012
Androstenediona en la infancia (ng/ml)	10	0.200	.20	8.00	<0.001
Testosterona en la infancia (ng/dl)	10	19.00	19.00	507.00	<0.001
ACTH en la infancia (ng/dl)	10	41.55	16.5	364.0	0.001
ACTH en la pubertad (ng/dl)	10	58.65	5.00	436.00	0.003
Renina al diagnóstico (pg/ml)	10	113.2	0	500	0.018

Se analizaron 31 expedientes, 21 (67.7%) mujeres de las cuales 10 ameritaron corrección quirúrgica por ambigüedad genital. 21 (67.7%) presentaron variedad perdedora de sal de los cuales 5 (16.1%) eran varones, 9 (29%) virilizante simple dentro de los cuales 5 (16.1%) eran varones y solo 1 (3.2%) de sexo femenino presentó variedad no clásica.

Figura 1.



27 pacientes (87.1%) fueron tratados con prednisolona y los 4 restantes (12.9%) dos hombres y dos mujeres con hidrocortisona oral. Sólo 1 paciente (3.2%) recibió tratamiento con anastrozol agregado al tratamiento con glucocorticoide.

Figura 2. Tratamiento.

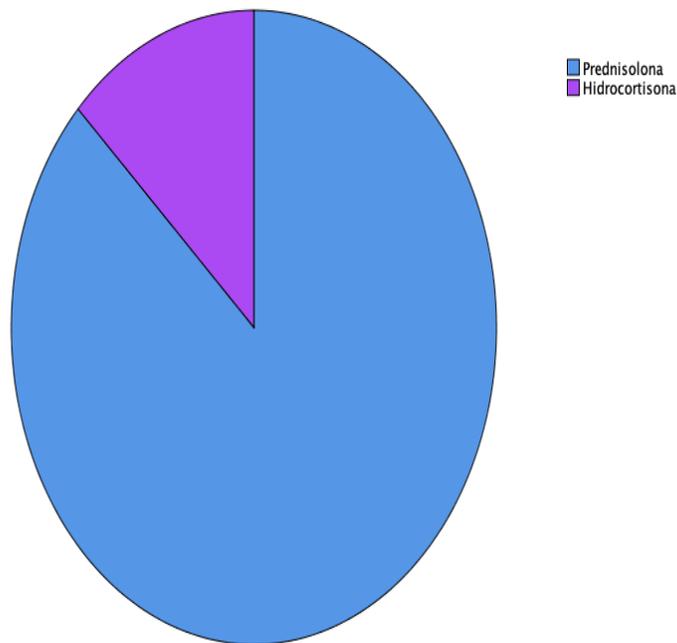
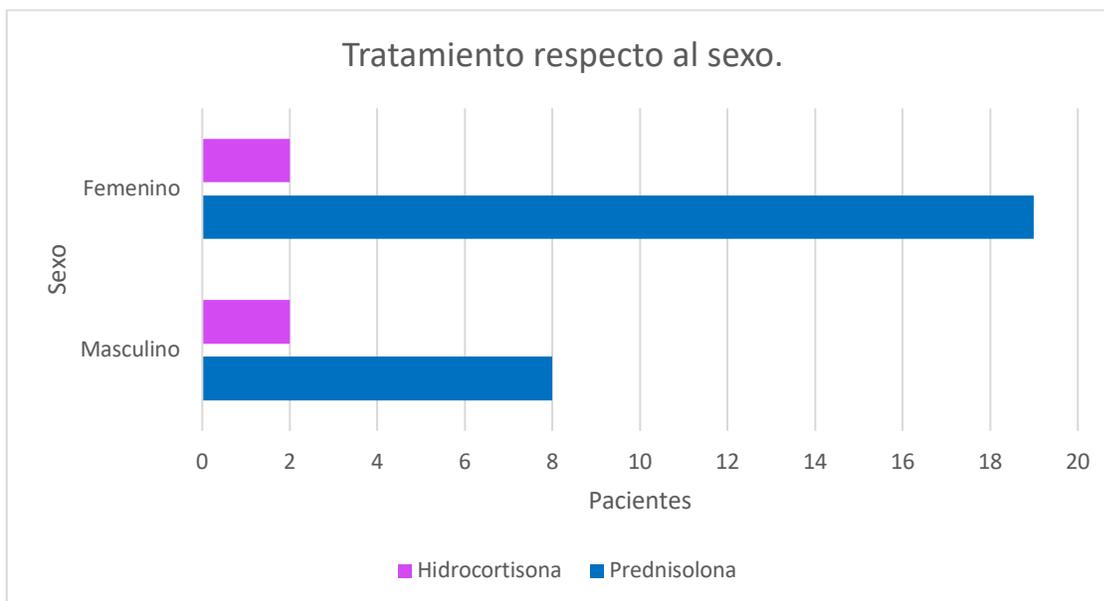


Figura 3.



La media de edad al diagnóstico fue de 8.3 meses (DE 20.408 meses). Siendo menor en mujeres (M= 4.57, DE=15.45) que en hombres (M= 16.2, DE= 27.48). La media de edad al inicio del tratamiento con glucocorticoide fue de 8.68 meses (DE 20.356 meses). (Hombres: M=16.8, DE= 27.29/ Mujeres: M=4.81, DE= 15.41) Mientras que la media de edad para el inicio de mineralocorticoide fue de 11.61 meses (DE 19.98 meses). Siendo menor en mujeres (M=8.38, DE=18.38).

La dosis de glucocorticoide varia a lo largo del tiempo para ambos sexos.

Figura 4. Hombres:

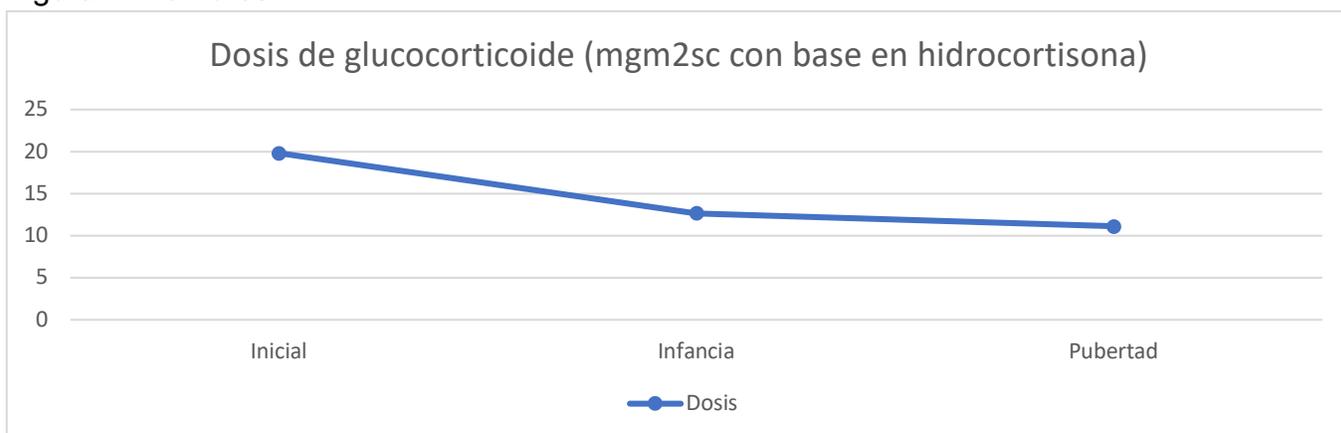


Figura 5. Mujeres:

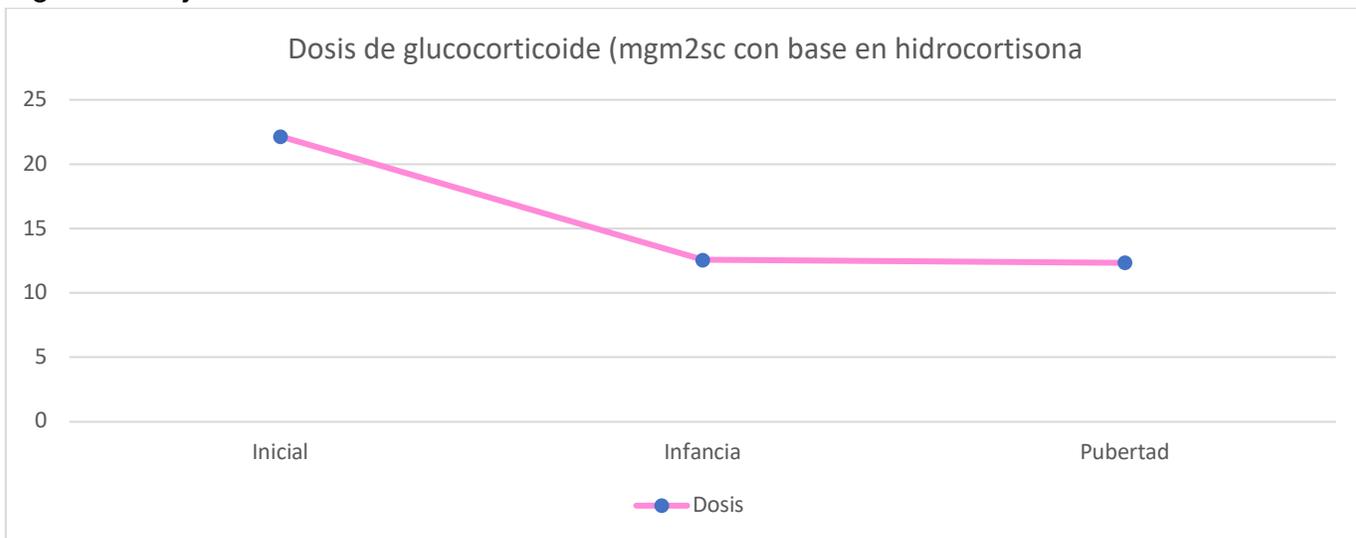
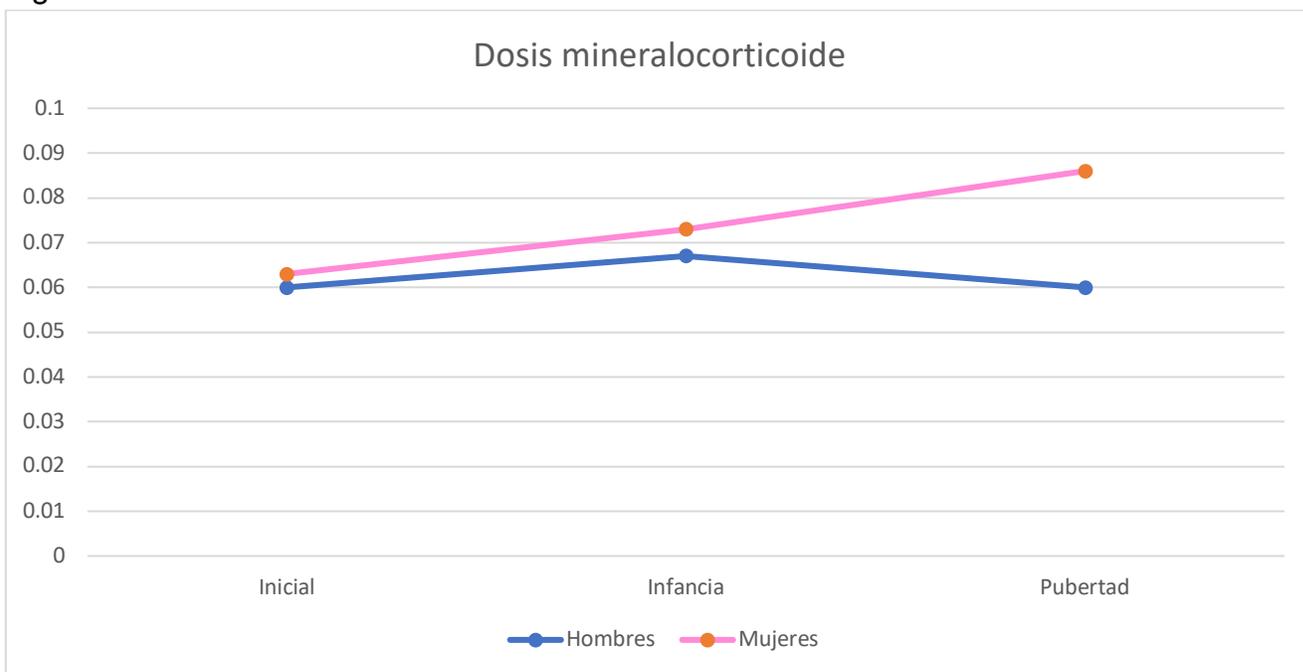


Figura 6.



Al dividir por el tipo de glucocorticoide utilizado encontramos los siguientes resultados.

Tabla 5. Hombres:

	Prednisolona		Hidrocortisona	
	Media	DE	Media	DE
Dosis inicial	18.5	6.32	25.1	11.17
Dosis en infancia	13.48	6.32	9.5	2.82
Dosis en pubertad	11.47	2.86	9.75	3.18

Tabla 6. Mujeres:

	Prednisolona		Hidrocortisona	
	Media	DE	Media	DE
Dosis inicial	22.71	4.74	17	11.31
Dosis en infancia	12.77	3.03	10.7	0.42
Dosis en pubertad	12.68	5.04	9.15	1.2

La media de edad a la que se presentó adelanto de la edad ósea fue de 5.5 años (DE 2.61). Encontramos una media de 3.08 años (DE 2.1) de diferencia entre la edad ósea y la cronológica, con variaciones entre hombres y mujeres.

Tabla 7.

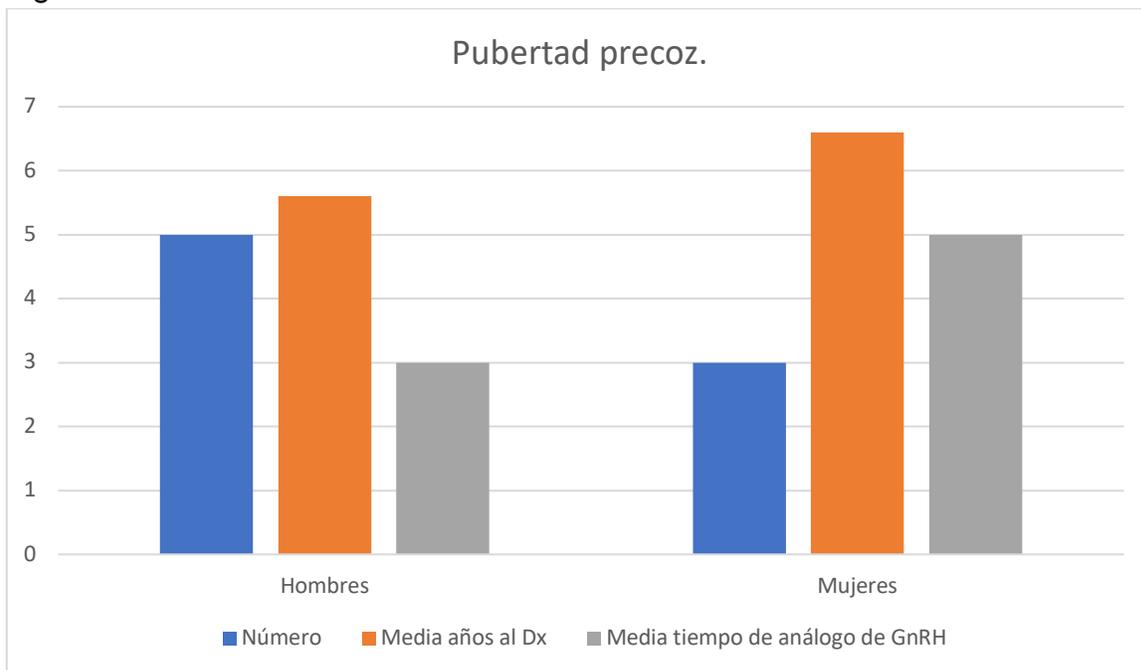
	Media	Hombres		Media	Mujeres	
		Media	DE		Media	DE
Edad de adelanto entre EO-EC.	5.2		3.15	5.71		2.39
Años de diferencia entre EO-EC.	4.55		2.63	2.39		2.41
Años de diferencia entre EO-EC al inicio de la pubertad.	3.85		2.77	1.90		1.43

En hombres la media de edad de la adrenarca fue de 7.7 años (DE=3.5), la media de edad de inicio de la pubertad fue de 8.6 años (DE=2.17), la media de edad a la que se presentó el pico de crecimiento puberal fue a los 8.95 años (DE=2.67). La media de edad a la que se completó el crecimiento fue de 14.7 años (DE=.483).

En mujeres la media de edad de la adrenarca fue de 8.29 años (DE=1.55), la media de edad de inicio de la pubertad fue de 8.14 años (DE=1.23), la media de edad a la que se presentó el pico de crecimiento puberal fue a los 8.8 años (DE=2.0). La media de edad a la que se completó el crecimiento fue de 14.62 años (DE= .92).

Solo 8 pacientes presentaron pubertad precoz, la media de edad al diagnóstico fue más tardía en mujeres. Únicamente 3 pacientes (2 hombres y 1 mujer) recibieron tratamiento con análogo de GnRH, siendo mayor la duración del tratamiento en la paciente femenina.

Figura 7.



Se encontraron diferencias en la evolución del crecimiento entre hombres y mujeres.

Tabla 8.

	Hombres		Mujeres	
	Media	DE	Media	DE
P de talla en infancia	36.5	41.47	14.16	18.91
Z de talla en infancia	-0.46	1.61	-1.96	1.96
P de talla en infancia para EO	4	4.19	5.62	16.57
Z de talla en infancia para EO	-3.46	2.16	-3.13	1.70
Talla al inicio de pubertad	134.3	9.54	122.3	9.05
P de talla al inicio de pubertad	54.7	38.1	18.88	21.96
Z de talla al inicio de pubertad	0.28	1.55	-1.43	1.19
VC en pico puberal (cm/año)	10.12	2.4	8.63	1.89
Crecimiento total en pubertad	21.59	6.96	20.82	11.33
Talla final (cm)	157.74	6.24	144.18	7.25
P de talla final	6.35	5.05	3.38	5.80
Z de talla final	-1.72	0.60	-2.67	1.25

Con respecto a la evolución bioquímica al momento del diagnóstico, durante la infancia y en la pubertad se obtuvieron los siguientes valores:

Tabla 9. Hombres.

	Al diagnóstico		Infancia		Pubertad	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
17OH progesterona (ng/ml)	11.34	4.14	2.60	3.2	11.30	12.87
Androstenediona(ng/ml)	6.53	5.33	1.43	2.65	4.87	4.66
Testosterona (nd/dl)	161.65	140.12	73.05	153.36	141.6	177.43
ACTH (nd/dl)	240	221	88.3	112.47	137.1	160.23
Renina (pg/ml)	230.32	209.23	69.03	58.94	102.83	98.79

Tabla 10. Mujeres.

	Al diagnóstico		Infancia		Pubertad	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
17OH progesterona (ng/ml)	12.73	2.21	7.30	9.96	16.13	10.67
Androstenediona(ng/ml)	8.25	4.13	0.97	1.58	4.90	3.64
Testosterona (nd/dl)	406.30	547.81	36.66	49.43	96.92	109.55
ACTH (nd/dl)	238.9	221.90	110.68	253.43	205.64	199.19
Renina (pg/ml)	383.94	179.59	137.78	166.11	100.15	91.84

La media de la talla blanco familiar fue de 158.22cm (DE 9.31), la media de la talla final fue de 148.55cm (DE 9.39), la media en los centímetros de diferencia entre la talla blanco familiar con la talla final fue de 9.65cm (DE 5.48.). En hombres la media del Delta entre TBF y TF fue de 9.37cm (DE=5.63). En mujeres la media del Delta entre TBF y TF fue de 9.78cm (DE=5.54). En las siguientes Figuras se observa cada caso por separado.

Figura 8.

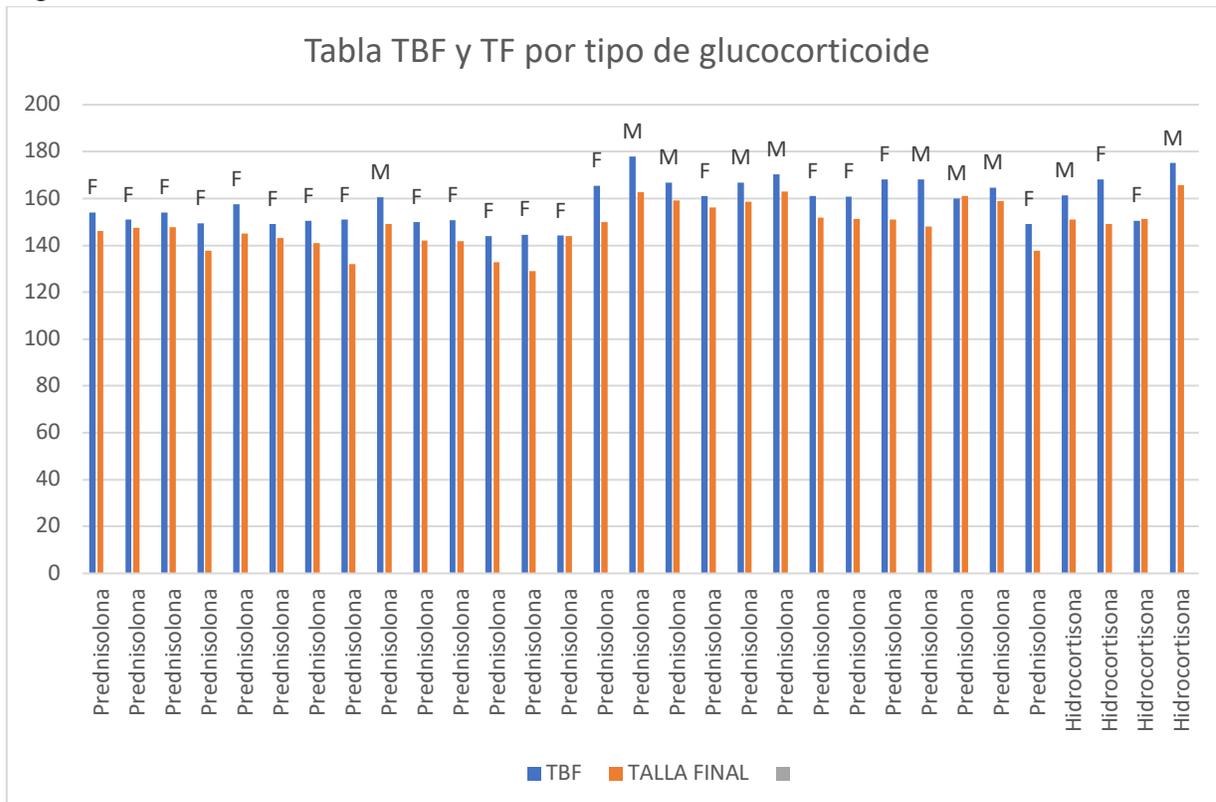
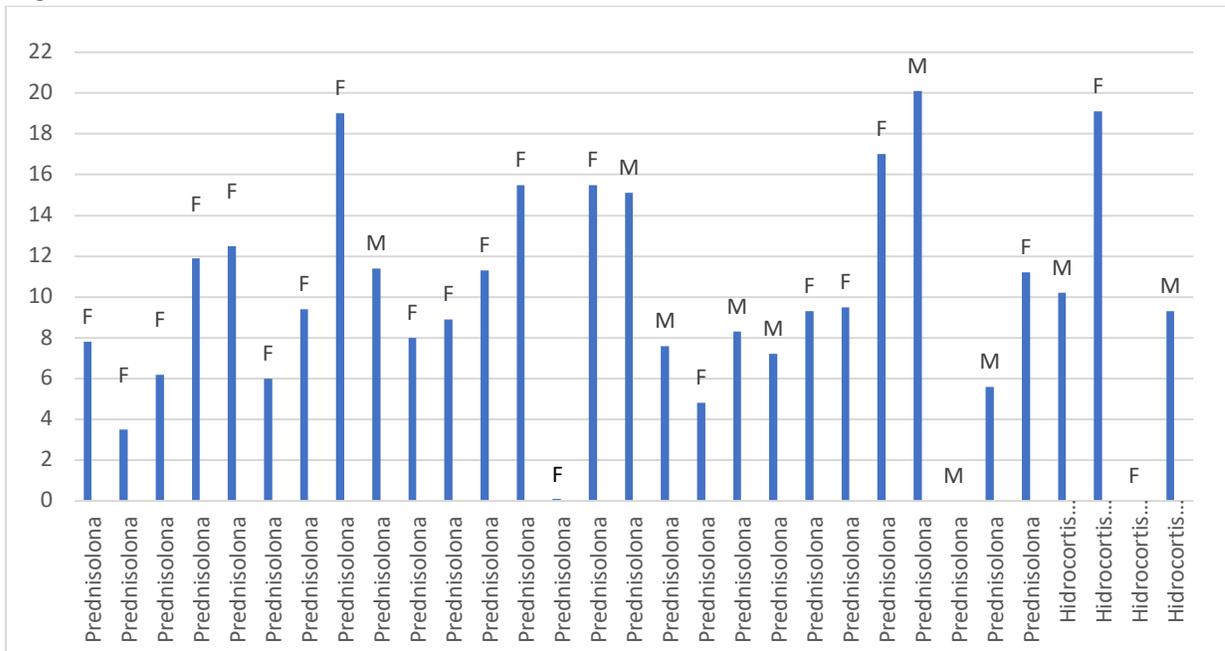


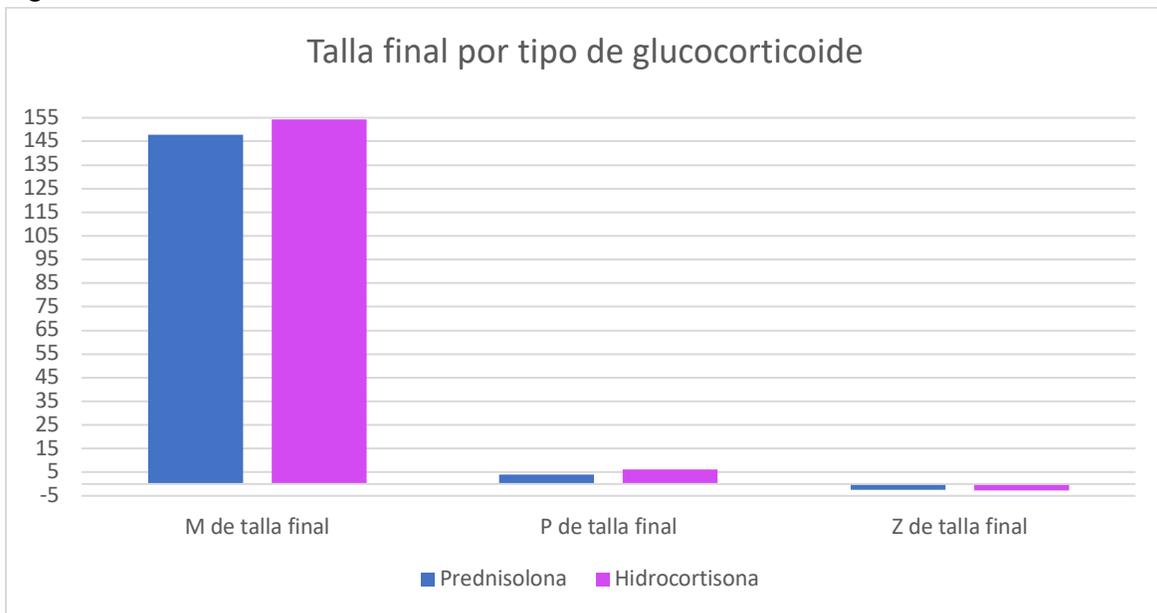
Figura 9.



M: masculino. F: femenino.

Al dividir en dos grupos a los pacientes de acuerdo con el tipo de glucocorticoide utilizado la media de talla final de aquellos tratados con prednisolona fue de 147.71cm (DE 9.43) con media del percentil de talla final de 4.05 (DE 5.57) y con media de Z score de talla final en -2.46 (DE 1.21). Mientras que la media de talla final de los tratados con hidrocortisona fue de 154.25cm (DE 7.76) con media de percentil y Z score de talla final en 6.25 (DE 6.84) y -1.69 (DE 0.55) respectivamente.

Figura 10.



Diferencias en la talla final, Percentil y Z score de talla final respecto al glucocorticoide utilizado.

Tabla 11. Hombres.

	Talla final		P de talla final		Z de talla final	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Prednisolona	157.57	5.85	5.81	3.89	-1.74	0.59
Hidrocortisona	158.4	10.46	8.5	10.60	-1.64	0.89

Tabla 12. Mujeres

	Talla final		P de talla final		Z de talla final	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Prednisolona	143.56	7.34	3.31	6.08	-2.77	1.28
Hidrocortisona	150.1	1.55	4	2.82	-1.75	0.33

Al buscar si existe una asociación entre el tipo de esteroide usado con las variables de distribución no normal encontramos los siguientes resultados, únicamente presentaron tendencia al significado estadístico la edad de inicio del mineralocorticoide, la dosis de glucocorticoide durante la infancia y la dosis de glucocorticoide durante la pubertad.

Tabla 13.

Variable	Prednisolona		Hidroclortisona		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Edad de inicio de mineralocorticoide (meses)	1	48	36	71	0.062
Dosis de glucocorticoide durante la infancia (Mgm2SCdía con base en HCT)	13	14	11	4	0.062
Dosis de mineralocorticoide durante la infancia (mg)	0.08	0.2	0.08	0.08	0.629
Dosis de glucocorticoide durante la pubertad (Mgm2SCdía con base en HCT)	11.7	24.9	9.15	4.5	0.071
Dosis de mineralocorticoide durante la pubertad (mg)	0.1	0.15	0.1	0.08	0.977
17OH progesterona al diagnóstico (ng/ml)	13	16	13	0	1.000
17OH progesterona en la infancia (ng/ml)	1.8	36.9	2.35	8.3	0.932
17OH progesterona en la pubertad (ng/ml)	12	38.8	7.5	24.9	0.550
Androstenediona al diagnóstico (ng/ml)	11	11	7.85	10.8	0.670
Androstenediona en la infancia (ng/ml)	0.20	7.8	0.20	0.4	0.670
Androstenediona en la pubertad (ng/ml)	3.98	10.8	2.20	10.4	0.670
Testosterona al diagnóstico (ng/dl)	144	1600	117	125.3	0.798
Testosterona en la infancia (ng/dl)	19	498	19	0	0.589
Testosterona en la pubertad (ng/dl)	50	452	63	446	0.712
ACTH al diagnóstico (ng/dl)	150	995	260	456	0.550
ACTH en la infancia (ng/dl)	36.3	1180.3	42.9	176	0.842
ACTH en la pubertad (ng/dl)	85.3	603	120.35	315.1	0.977
Renina al diagnóstico (pg/ml)	485	500	500	187	0.288
Renina en la infancia (pg/ml)	69	499.2	94.5	176.1	0.977
Renina en la pubertad (pg/ml)	88	283.2	83.3	235.4	0.977

U de Mann-Whitney

Con respecto al tipo de glucocorticoide utilizado y el sexo, solo la renina en la infancia fue estadísticamente significativa ($p=.044$) en los hombres, pues la mediana aquellos tratados con prednisolona ($M=135.15$, Rango= 122.60) fue mayor a la de los tratados con hidroclortisona ($M=31.95$, Rango= 62.10).

En mujeres ninguna variable entre el grupo de Hidroclortisona y prednisolona tuvo significado estadístico.

Al buscar si existe asociación entre el tipo de glucocorticoide usado y las variables de distribución normal no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ni tampoco al separar respecto al sexo.

Tabla 14.

	Prednisolona		Hidrocortisona		p
	Media	DE	Media	DE	
Dosis inicial de glucocorticoide (Mgm2SCdía con base en HCT)	21.46	5.49	21.05	10.30	0.901
Talla al inicio de la pubertad	125.2	10.79	132.6	8.47	0.205
Edad cronológica en el máximo pico de crecimiento	9.07	2.68	7.75	1.25	0.273
Cm/año en pico puberal	9.13	2.15	8.98	2.42	0.893

T de Student

Al analizar las variables cuantitativas de talla respecto al tipo de glucocorticoide utilizado únicamente encontramos las siguientes diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 15.

	Prednisolona		Hidrocortisona		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
P de talla al inicio de la pubertad	11	98.5	42.5	65	.045
Z de talla al inicio de la pubertad	-1.28	6.03	-0.19	1.97	.047

U de Mann-Whitney

Al analizar por sexo la talla al inicio de la pubertad con respecto al tipo de glucocorticoide utilizado encontramos que en las pacientes de sexo femenino se documentó una diferencia estadísticamente significativa entre la Z de talla al inicio de la pubertad en aquellas tratadas con prednisona respecto a las tratadas con hidrocortisona. ($p < 0.001$, T de Student). También existió diferencia entre la Z de la talla final, documentándose una menor media de puntuación Z en las pacientes con prednisolona respecto a las pacientes con hidrocortisona ($P = 0.037$, T de Student).

Tabla 16. Mujeres

Variable	Tipo de glucocorticoide	p	Media	Desviación estándar	Prueba
Percentil de talla al inicio de la pubertad	Prednisolona	0.086	16.39	21.62	U de Mann Whitney
	Hidroclortisona		42.50	0.71	
Z score de talla al inicio de la pubertad.	prednisolona	<0.001	-1.57	1.18	T de Student
	Hidroclortisona		-1.9	0.03	
Z de talla final	Prednisolona	0.037	-2.77	1.28	T de Student
	Hidroclortisona		-1.76	0.33	

Por otro lado, en los varones, no se documentó diferencia estadística en el percentil de talla o Z al inicio de la pubertad de acuerdo con el tipo de glucocorticoide.

Tabla 17. Hombres

Variable	Tipo de glucocorticoide	p	Media	Desviación estándar	Prueba
Percentil de talla al inicio de la pubertad	Prednisolona	0.946	54.25	39.62	T de Student
	Hidroclortisona		56.5	45.96	
Z score de talla al inicio de la pubertad.	prednisolona	0.983	0.29	1.69	T de Student
	Hidroclortisona		0.27	1.39	

Figura 11.

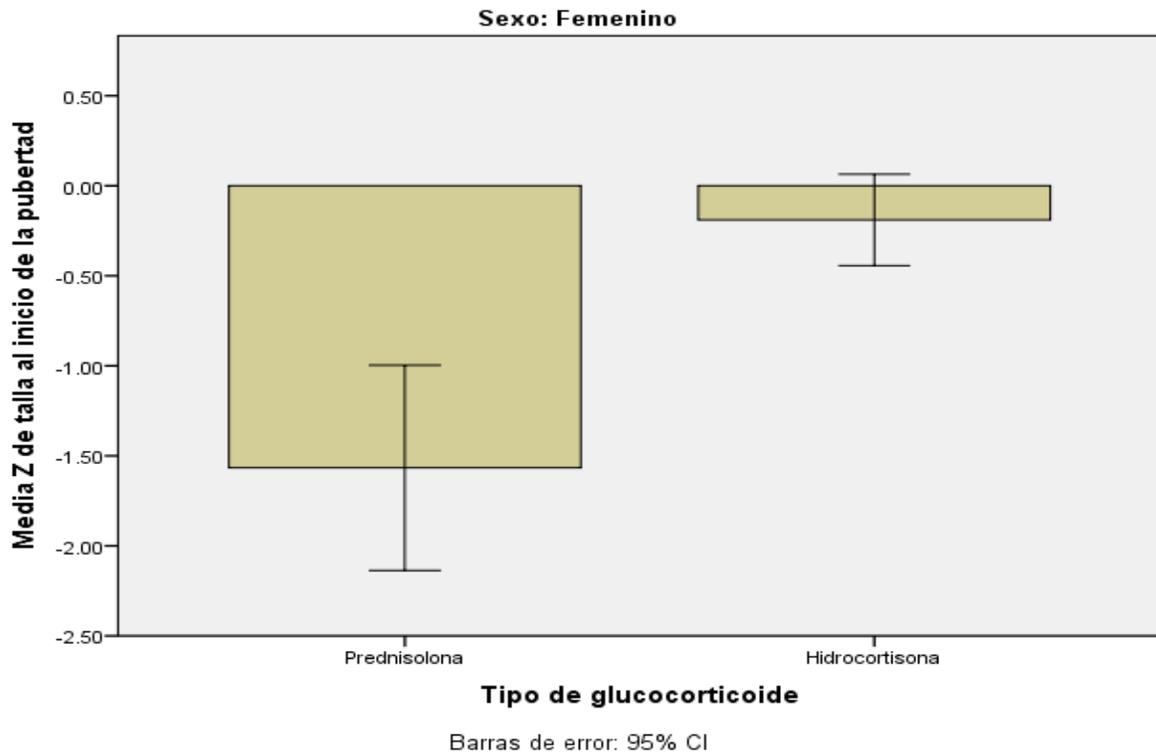
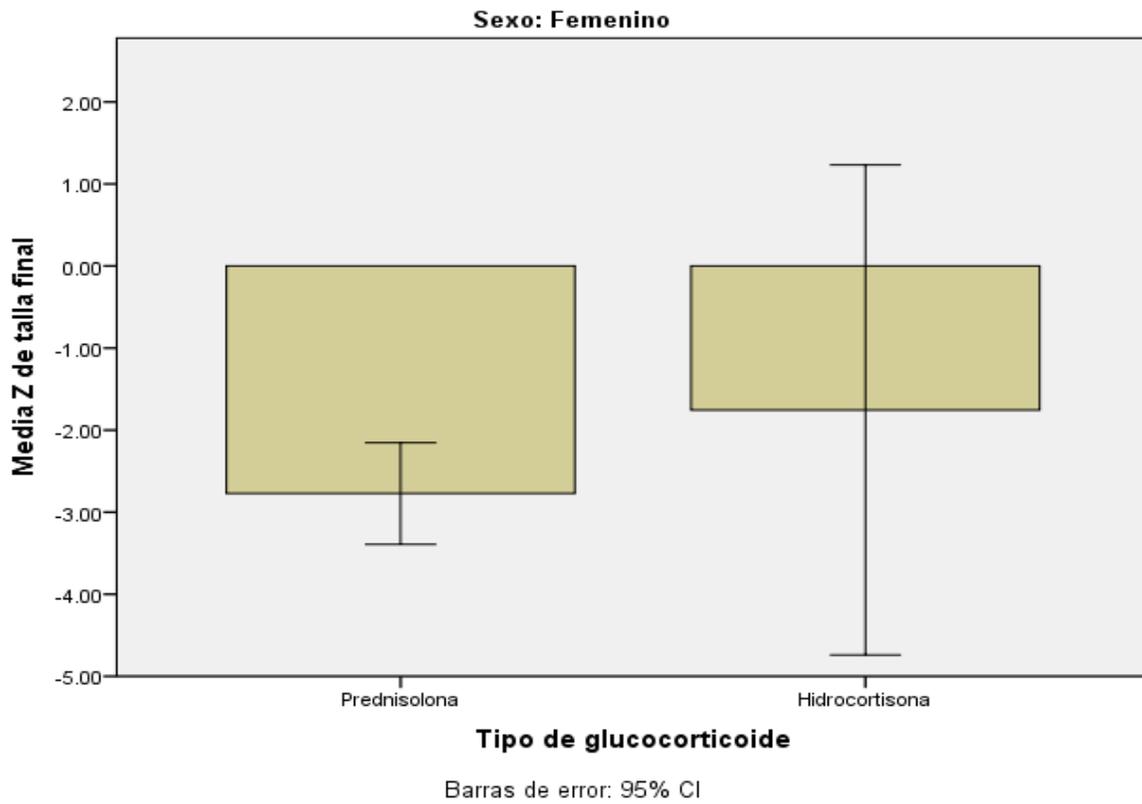


Figura 12.



Cambio a dexametasona en la pubertad

Solo a 4 pacientes femeninos se le realizó cambio a dexametasona durante la pubertad, todas utilizaron previamente prednisolona.

Tabla 18.

Cambio a dexametasona durante la pubertad*Tipo de glucocorticoide
tabulación cruzada

		Tipo de glucocorticoide		
		Prednisolona	Hidroclortisona	Total
Cambio a dexametasona durante la pubertad	No	23	4	27
	Si	4	0	4
Total		27	4	31

Chi cuadrada. P=0.409

Se encontraron diferencias entre hombres y mujeres entre las variables: años de diferencia entre edad ósea y cronológica, años de desfase entre edad ósea y edad cronológica al inicio de la pubertad, talla al inicio de la pubertad, P y Z score de talla al inicio de la pubertad asi como P y Z score de talla final, reportados en la tabla.

Tabla 19.

Variable	p	Hombres		Mujeres	
		Media	DE	Media	DE
Años de diferencia entre EO y EC al inicio del desfase.	.031	4.55	2.63	2.39	1.41
Años de diferencia entre EO y EC al inicio de la pubertad.	.063	3.85	2.77	1.90	1.43
Talla al inicio de la pubertad.	.002	134.30	9.54	122.30	9.05
Percentil de talla al inicio de la pubertad.	.008	54.70	38.16	18.88	21.96
Z score de talla al inicio de la pubertad.	.008	.288	1.55	-1.43	1.19
Talla final.	<.001	157.74	6.24	144.18	7.25
Percentil de talla final.	.022	6.35	5.05	3.38	5.80
Z score de talla final.	.021	-1.72	.603	-2.67	1.25

U de Mann-Whitney

Se encontraron diferencias significativas respecto al tipo de hiperplasia suprarrenal congénita (variedad perdedora de sal vs virilizante simple y no clásica) en las siguientes variables:

Tabla 19.

Variable	p	Perdedora de sal		Otros tipos de HSC	
		Media	DE	Media	DE
Percentil de talla en la infancia	.009	11.02	18.16	43.10	37.18
Z score de talla en la infancia	.009	-2.10	1.88	-.17	1.46
EC a la que se detectó EO adelantada	.021	6.33	2.45	3.90	2.23
Talla al inicio de la pubertad (cm)	.017	123.15	10.26	132.51	9.03
Percentil de talla al inicio de la pubertad.	.008	20.73	24.83	50.80	37.98
Z score de talla al inicio de la pubertad	.006	-1.38	1.24	.18	1.59
Talla final (cm)	.021	145.95	9.77	154.02	5.72
Percentil de talla final.	.008	2.97	3.98	7.20	7.64
Z score de talla final.	.011	-2.72	1.23	-1.62	.51

U de Mann-Whitney

La afección de la talla final fue mayor en el grupo de HSC perdedora de sal y menor en la virilizante simple. Ya que los primeros tuvieron un percentil de talla y Z de talla final menor.

Tabla 20.

Variedad de HSC		P de talla final		Z de talla final	
		Mediana	Rango	Mediana	Rango
Variedad de HSC	Perdedora de sal	.50	13.31	-2.53	13.31
	Virilizante simple	6.00	22.61	-1.52	22.5
	No clásica	1.00	13	-2.22	14

U de Mann-Whitney

Figura 13.

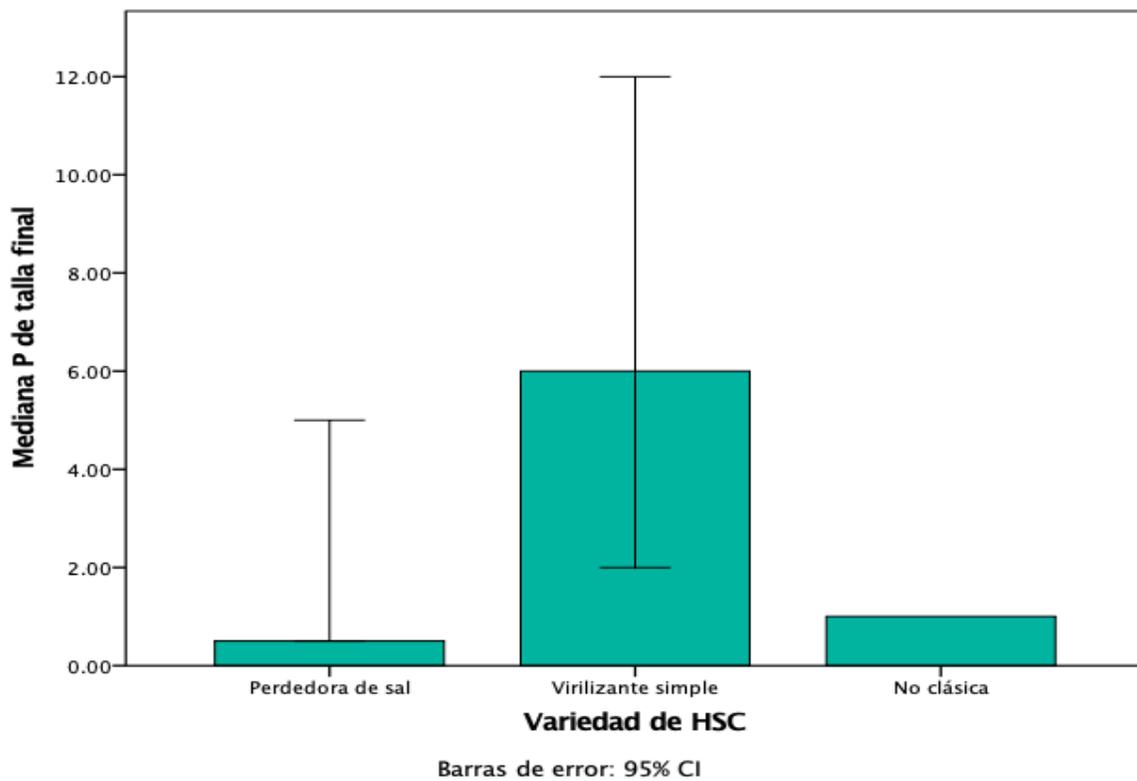
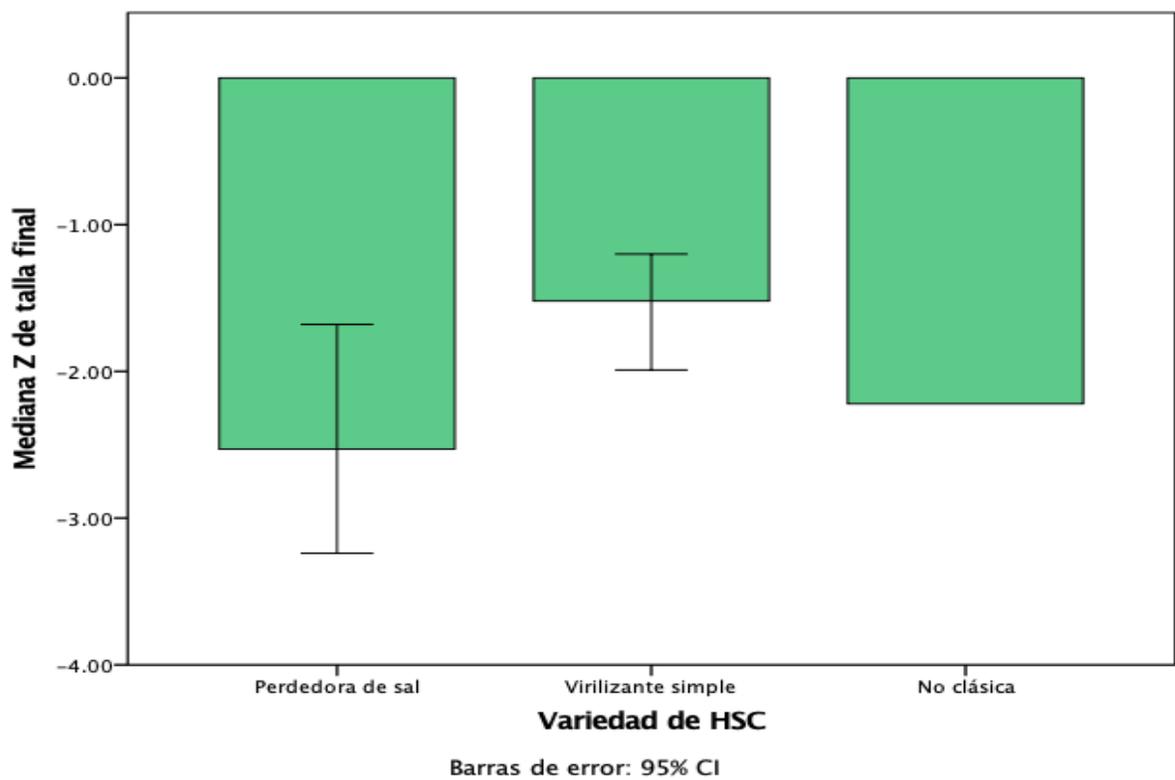


Figura 14.



Diferencias entre la variedad de hiperplasia suprarrenal congénita (variedad perdedora de sal vs virilizante simple y no clásica) y la talla durante infancia, al inicio de la pubertad y talla final en mujeres.

Tabla 21.

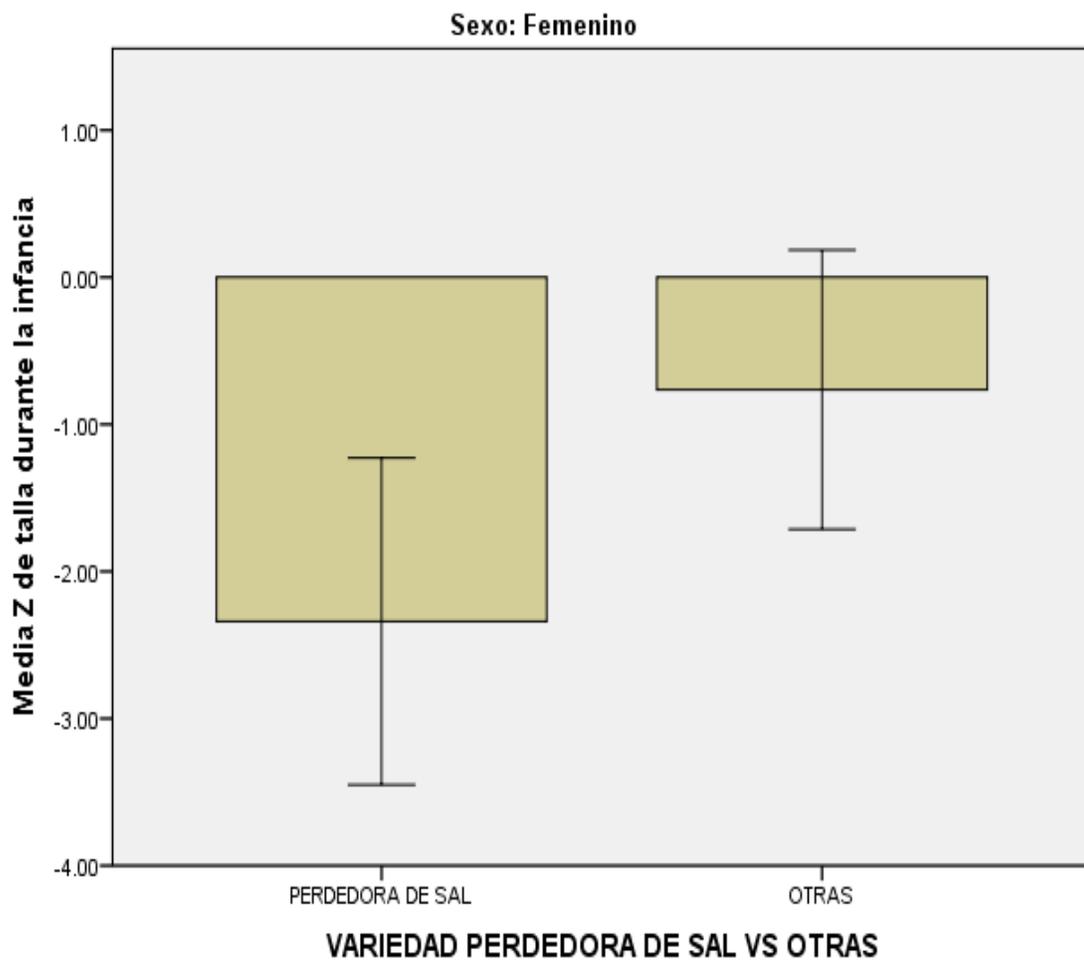
Variable	p	Perdedora de sal		Otros tipos de HSC		Prueba
		Media ± DE	Mediana	Media ± DE	Mediana	
P de talla durante infancia	0.032	10.2 ± 18.1	5	27±17.1	28.0	U de Mann Whitney
Z de talla durante infancia	0.032	-2.34± -2.08	-1.64	-0.76±0.76	-0.58	U de Mann Whitney
P de talla al inicio de pubertad	0.075	13.22± 15.16	5.50	37.00±31.8	43.0	U de Mann Whitney
Z de talla al inicio de pubertad	0.035	-1.74 ± 1.03	-1.70	-0.47±1.27	-1.7	T de Student
P de talla final	0.091	2.19 ± 2.83	0.50	7.20±10.71	2.0	U de Mann Whitney
Z de talla final	0.054	-2.97 ± 1.27	-2.78	-1.74 ±0.69	-1.99	T de Student
Delta entre TBF y TF	0.068	11.01±4.97	10.35	5.86±5.97	4.80	T de Student

U de Mann-Whitney

En hombres no encontramos diferencias significativas respecto al tipo de HSC.

Las pacientes de sexo femenino con variedad perdedora de sal tuvieron un menor promedio de Z de talla en infancia y al inicio de pubertad respecto a otras variedades de HSC.

Figura 14



Barras de error: 95% CI

Figura15



No se encontró relación entre glucocorticoide y el percentil y Z score de talla final para ambos sexos ($p > .114$).

Tabla 22.

Dosis de glucocorticoide	Hombres		Mujeres	
	Percentil de talla final p	Z de talla final p	Percentil de talla final	Z de talla final p
Dosis de glucocorticoide inicial	0.114	0.114	0.517	0.920
Dosis de glucocorticoide en infancia	0.490	0.490	0.481	0.716
Dosis de glucocorticoide en pubertad	0.598	0.598	0.445	0.776

*Chi cuadrada

Se construyó una variable dicotómica en relación con la dosis de glucocorticoide al diagnóstico, durante la infancia y al iniciar la pubertad.

Con respecto a la dosis de glucocorticoide administrada al diagnóstico se crearon dos grupos, de dosis $<20\text{mg/m}^2/\text{día}$ y $\geq 20\text{mg/m}^2/\text{día}$. Al comparar ambos grupos con la prueba de U de Mann Whitney respecto al crecimiento de los pacientes encontramos los siguientes resultados: Talla final ($p<.029$), P de talla final ($p<.01$), Z de talla final ($p<.006$).

Tabla 23.

Dosis de glucocorticoide diagnóstico.	de al	Talla final				Percentil de talla final				Z score de talla final			
		M	Rango	25*	75*	M	Rango	25*	75*	M	Rango	25*	75*
$<20\text{mg/m}^2/\text{día}$		153.7	24	147.17	160.1	4.5	25.5	1.75	13	-1.67	1.89	-2.1	-1.15
$\geq 20\text{mg/m}^2/\text{día}$		147.8	34	139.4	151.2	1.0	8.5	.5	5	-2.32	3.92	-3.47	-1.67

M: mediana. *Percentil.

Al analizar la dosis inicial de glucocorticoide respecto al sexo, solo los niveles de Androstenediona al diagnóstico en hombres fueron significativamente distintos entre la dosis de glucocorticoide utilizada ($p=.048$), siendo mayores en aquellos con dosis inicial $<20\text{mg/m}^2/\text{día}$ ($M=11$, $\text{Rango}=2.30$) que en los tratados con dosis inicial $\geq 20\text{mg/m}^2/\text{día}$ ($M=.2$, $\text{Rango}=11$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las pacientes de sexo femenino.

Respecto a la dosis de glucocorticoide utilizada durante la infancia se crearon dos grupos, $<15\text{mg/m}^2/\text{día}$ y $\geq 15\text{mg/m}^2/\text{día}$, al compararlos con la prueba de U de Mann Whitney respecto al crecimiento de los pacientes encontramos las siguientes diferencias:

percentil de talla durante la infancia ($p<.02$), Z score de talla durante la infancia ($p<.02$), años de diferencia entre edad ósea y edad cronológica durante la infancia ($p<.023$), niveles de 17 hidroxiprogesterona en la infancia ($p<.041$).

Tabla 24.

Variable	Dosis <15mg/m ² /día				Dosis ≥15mg/m ² /día			
	M	Rango	25*	75*	M	Rango	25*	75*
Percentil de talla durante la infancia	5.5	98.5	1.75	16.75	50	85	11.5	82.5
Z score de talla durante la infancia	-1.59	8.8	-2.11	-.97	-0	2.92	-1.27	.975
Años de diferencia entre EO y EC durante la infancia	2.5	9.5	2	3	5	7	2.5	7.25
Niveles de 17 hidroxiprogesterona en la infancia	1.5	12.9	.37	9.25	2.4	35.3	1.85	32.7

M: mediana

*Percentil.

Al analizar por sexo entre ambos grupos de tratamiento, únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de 17 OH progesterona de la infancia (p=.005) y testosterona en infancia (p=.019) en las mujeres ya que en aquellas tratadas con dosis ≥15mg/m²/día la mediana de 17 OH progesterona (M=32.7, Rango= 8.6) fue mayor que la de las tratadas con <15mg/m²/día (M=1.8, Rango 12.9) y la mediana de testosterona en aquellas tratadas con ≥15mg/m²/día (M=125, Rango= 106) fue mayor que la mediana de aquellas tratadas con <15mg/m²/día (M=19, Rango 175).

Para analizar la dosis de glucocorticoide utilizada durante la pubertad, se crearon dos grupos, <15mg/m²/día y ≥15mg/m²/día, al compararlos con la prueba de U de Mann Whitney respecto al crecimiento de los pacientes encontramos las siguientes diferencias:

Talla final (p<.023), crecimiento total durante la pubertad (p<.013), niveles de testosterona durante la pubertad (p<.015).

Tabla 25.

Variable	Dosis <15mg/m ² /día				Dosis ≥15mg/m ² /día			
	M	Rango	25*	75*	M	Rango	25*	75*
Talla final	150	33.8	145.3	157.9	141.8	30	132.7	150
Crecimiento total durante la pubertad	23.2	26	19.1	28.75	16.7	43.2	14.7	18
Niveles de testosterona durante la pubertad	31.15	456	19	112	170	442	83.6	371

*Percentil.

En las mujeres, se encontró una asociación estadística entre dosis de glucocorticoide en pubertad con el crecimiento total durante la pubertad: las pacientes con dosis de glucocorticoide menor a 15 mgm2scdía tuvieron un mayor crecimiento durante la pubertad (mediana de 24.4 cm) respecto a las pacientes con dosis mayores a 15 mgm2scdía (mediana 17.1 cm). ($p=0.045$).

Figura 16.

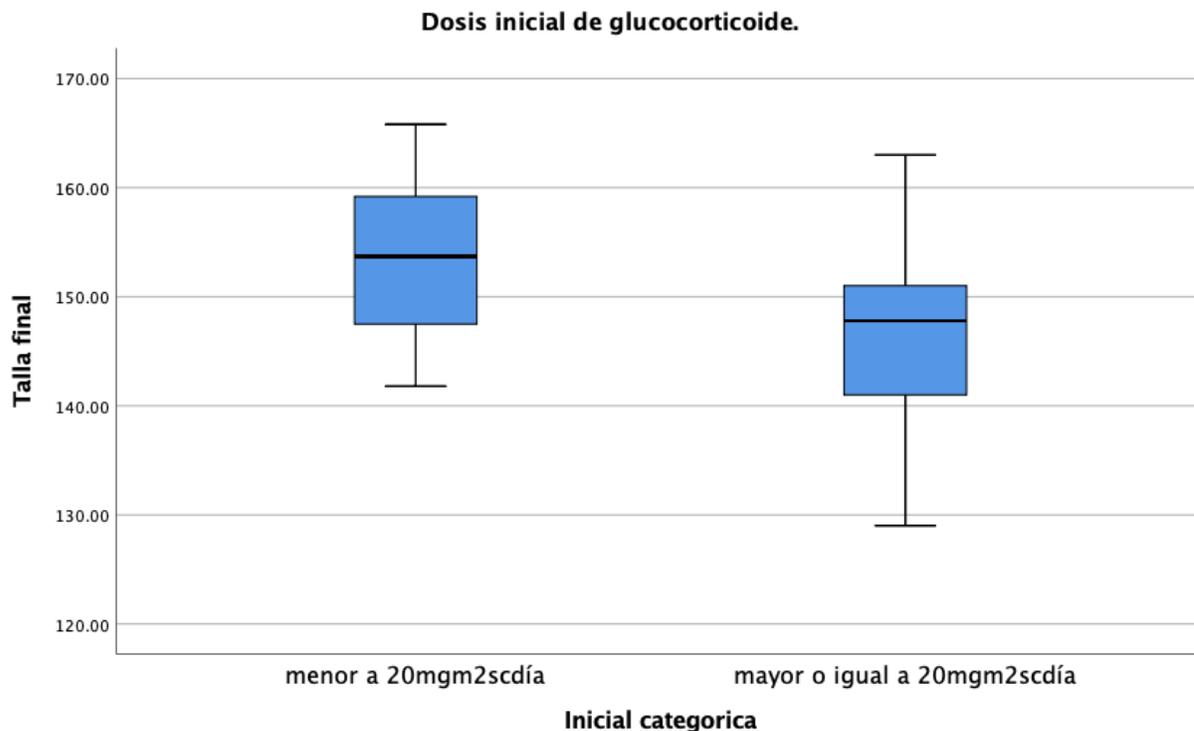


Figura 17.

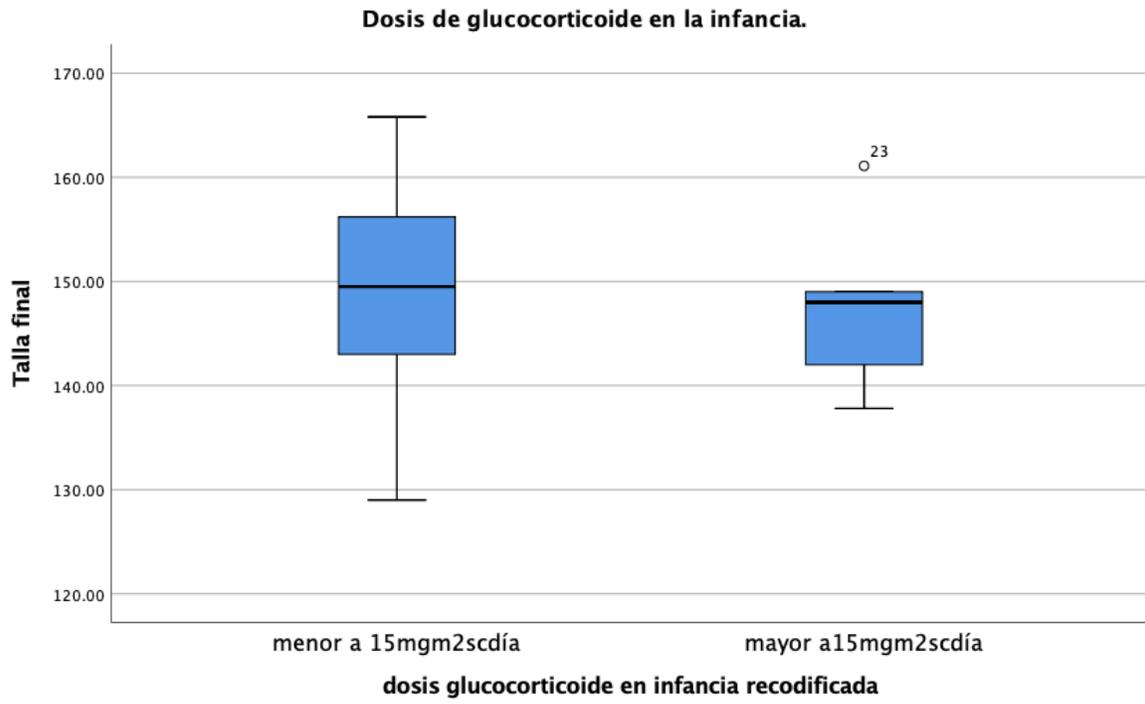
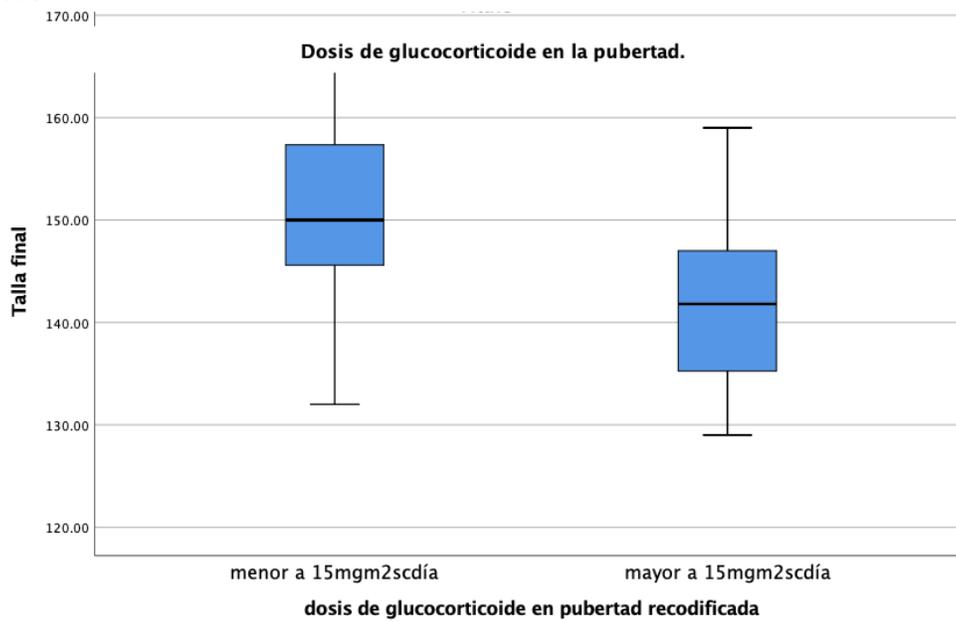


Figura 18.



Se construyó una variable dicotómica con respecto al percentil de talla final (<Percentil 3 o \geq Percentil 3), al comparar ambos grupos mediante U de Mann Whitney respecto al crecimiento de los pacientes encontramos las diferencias significativas en:

Dosis inicial de glucocorticoide (p<.030), edad de inicio del mineralocorticoide (p<.045), dosis de mineralocorticoide durante la pubertad (p<.022), edad de inicio de la pubertad (p<.030), percentil de talla durante la infancia (p<.015), Z de talla durante la infancia (p<.015), percentil de talla al transpolar para la edad ósea (p<.017), talla al inicio de la pubertad (p<.001), percentil de talla al inicio de la pubertad (p<.030), Z de talla al inicio de la pubertad (p<.024), velocidad de crecimiento (Cm/año) en pico de crecimiento puberal (p<.017), talla final (p<.001), Z de talla final (p<.001)

Tabla 26.

Variable	P de talla final <3				P de talla final \geq 3			
	M	Rango	25	75	M	Rango	25	75
Dosis inicial de glucocorticoide	23	18	20	25	19	21	12.37	24.75
Edad de inicio de mineralocorticoide(meses)	1	60	1	1.5	7	72	1	39
Dosis de mineralocorticoide en la pubertad	.1	.15	.1	.112	0.062	0.14	0	0.1
Edad de inicio de la pubertad	7.76	4	6.5	9	9	5	7.75	10.25
P de talla durante la infancia	10.5	49.5	1	15	13.5	98	5	78.75
Z de talla durante la infancia	-2.25	6.3	-2.3	-1.04	-1.1	4.8	-1.64	0.822
P de talla al transpolar para la edad ósea	1.91	9.5	0.5	0.75	3	74.5	0.5	8.75
Talla al inicio de la pubertad	120.75	32	114.7	128	133.05	31	126.6	141.42
P de talla al inicio de la pubertad	19.23	72.5	1.25	30.5	38.5	98.5	3.75	86.75
Z de talla al inicio de la pubertad	-1.44	4.08	-2.60	-0.52	-0.30	5.37	-1.78	1.13
Velocidad de crecimiento (Cm/año) en pico puberal	8.33	7	6.8	10.3	10	8.2	8.9	10.85
Talla final	142.85	22	139.3	148.4	157.35	28	151.15	161.52
Z de talla final	-3.12	3.3	-4.07	-2.24	-1.46	1.21	-1.71	-1.26

M: mediana.

Para analizar la Z score de la talla final construyó una variable dicotómica ($Z < -2DE$ o $Z \geq -2 DE$), al comparar ambos grupos mediante U de Mann Whitney respecto al crecimiento de los pacientes encontramos las diferencias significativas en: Dosis de mineralocorticoide en la pubertad: (p<.008), edad de inicio de la pubertad: (p<.011), percentil de talla durante la infancia: (p<.004), Z de talla durante la infancia: (p<.004), percentil de talla al transpolar para la edad ósea: (p<.026), talla al inicio

de la pubertad: ($p < .001$), percentil de talla al inicio de la pubertad ($p < .005$), Z de talla al inicio de la pubertad: ($p < .004$), velocidad de crecimiento (Cm/año) en pico de crecimiento puberal: ($p < .04$), talla final ($p < .001$), percentil de talla final ($p < .001$), niveles de androstenediona en la pubertad: ($p < .025$).

Tabla 27.

Variable	Z de talla final <-2				P de talla final \geq -2			
	M	Rango	25*	75*	M	Rango	25*	75*
Dosis de mineralocorticoide en la pubertad	0.1	0.15	0.1	0.125	0.062	0.14	0	0.1
Edad de inicio de la pubertad	8	4	6	9	9	5	8	10
P de talla durante la infancia	5	49.5	1	10	13.5	98	5.25	
Z de talla durante la infancia	-1.64	6.3	-2.3	-1.28	-1.1	4.8	-1.61	0.50
P de talla al transpolar para la edad ósea	0.5	9.5	0.5	0.5	2.5	74.5	0.5	8.25
Talla al inicio de la pubertad	118.8	26.8	113.4	125.4	133.05	31	127.1	141.05
P de talla al inicio de la pubertad	7	72.5	0.5	24	41.5	98.5	5.75	83.25
Z de talla al inicio de la pubertad	-1.58	4.08	-2.61	-0.72	-0.22	5.37	-1.63	1.09
Velocidad de crecimiento en pico puberal	8	7	6.8	10.6	10	8.2	8.6	10.8
Talla final	143	22	137.6	147.5	153.95	28	150.25	160.62
P de talla final	0.5	1.5	0.5	1	5.5	24	3.25	9.75
Niveles de androstenediona en la pubertad.	3.5	10.8	0.6	5.7	5.19	10.8	1.92	9.3

*Percentil.

Al analizar los grupos de acuerdo con el sexo, en hombres se encontraron diferencias significativas en el Z score de TBF ($p = .044$), el cual fue menor en aquellos pacientes con talla final <3Percentil y Z score <-2DE (M=2, Rango=.0), respecto a los pacientes cuya talla final se situó \geq Percentil 3 y Z score \geq -2 DE (M=11.5, Rango=57). También se encontró diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento durante el pico puberal ($p = 0.44$), ya que fue menor (M=6.9, Rango= 0.6) en aquellos con talla final <Percentil 3 y Z score <-2 DE respecto a aquellos con talla final >Percentil 3 y Z score \geq -2 DE (M=10.4, Rango=6.4).

En las mujeres se encontraron diferencias significativas en la edad de inicio del mineralocorticoide ($p=0.041$) y en la P de talla al traspolar para la edad ósea adelantada durante la infancia ($P=0.013$), ya que en pacientes con talla final $<$ Percentil 3 y Z score <-2 DE la mediana de edad de inicio de mineralocorticoide ($M=1$, Rango=24) fue menor a la de las pacientes con talla final \geq Percentil 3 y ≥-2 DE ($M=7$, Rango=71). Así mismo la mediana del P de talla al traspolar para la EO en la infancia fue menor en aquellas con talla final $<$ Percentil 3 y <-2 DE ($M=0.5$, Rango=9.5) respecto a aquellas con talla final \geq Percentil 3 y ≥-2 DE ($M=3$, Rango=74.5).

15/21 mujeres (71.4% de las mujeres) tuvo una talla final menor a percentil 3, mientras que sólo 2/10 (20% de los hombres) tuvo talla final menor a percentil 3. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (chi cuadrada $p=0.007$) y también se documentó en la clasificación de Z de talla final $Z<-2$ DE o $Z\geq-2$ DE. (Chi cuadrada $p=0.029$)

Tabla 28.

		Masculino	Femenino	Total	p
Variedad HSC	Perdedora de sal	5	16	21	0.183
	Virilizante simple	5	4	9	
	No clásica	0	1	1	
Tipo de glucocorticoide	Prednisolona	8	19	27	0.416
	Hidrocortisona	2	2	4	
Cambio a dexametasona durante pubertad	Si	3	1	4	0.050*
	No	7	20	27	
Uso de anastrozol	Si	1	0	1	0.141
	No	9	21	30	
Ameritó corrección de genitales ambiguos	Si	0	21	21	$<0.001^*$
	No	10	0	10	
Dosis glucocorticoide en infancia	Menor a 15 mgm2día	7	19	26	0.147
	Mayor a 15 mgm2día	3	2	5	
Dosis glucocorticoide en pubertad	Menor a 15 mgm2día	9	15	24	0.248
	Mayor a 15 mgm2día	1	6	7	
Uso mineralocorticoide	Si	8	20	28	0.180
	No	2	1	3	
Percentila de talla final	Menor al percentil 3	2	15	17	0.007*
	Igual o mayor a percentil 3	8	6	14	
Z de talla final	Menora Z Z -2	2	13	15	0.029*
	Igual o mayor a Z -2	8	8	16	

* U de Mann-Whitney

Uso de mineralocorticoide y glucocorticoide.

Se comparó a los pacientes tratados con mineralocorticoide y glucocorticoide vs aquellos tratados solo glucocorticoide con las siguientes variables.

Tabla 29.

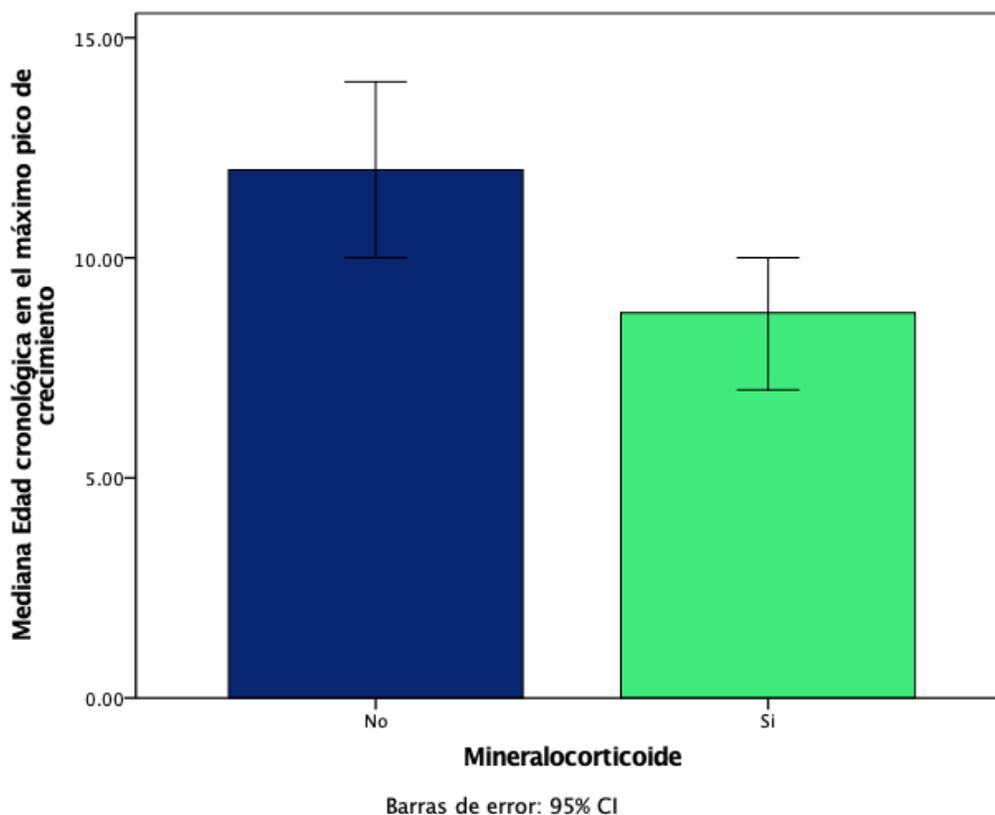
Variable	Mediana	Rango	p
Edad de adrenarca	37.5	16.16	0.777
Edad de pubertad	31.5	15.63	0.503
p de talla en infancia	27	15.46	0.349
z de talla en infancia	27	15.46	0.349
edad de aparición de incongruencia de EO-EC	28	16.5	0.385
años de desfase eo ec	22.5	14.37	0.762
Z de desfase eo ec	32	14.93	0.897
EO-EC al inicio de pubertad	37.5	16.16	0.777
edad a la que completo crecimiento	18	16.86	0.122
crecimiento total en pubertad	41	16.04	0.945
Edad cronológica en el máximo pico de crecimiento	9	14.82	0.024*
Cm/año en pico puberal	38	15.86	0.826
talla al inicio de pubertad	20	15.21	0.159
p de talla en pubertad	33.5	15.7	0.590
z de talla en pubertad	32	15.64	0.545
p talla final	29.5	15.55	0.422
z talla final	29	15.54	0.422
Delta entre TF y TBF	29	16.46	0.422
Variedad de HSC	90.3%		0.001**

*U de Mann-Whitney

**Chi cuadrada.

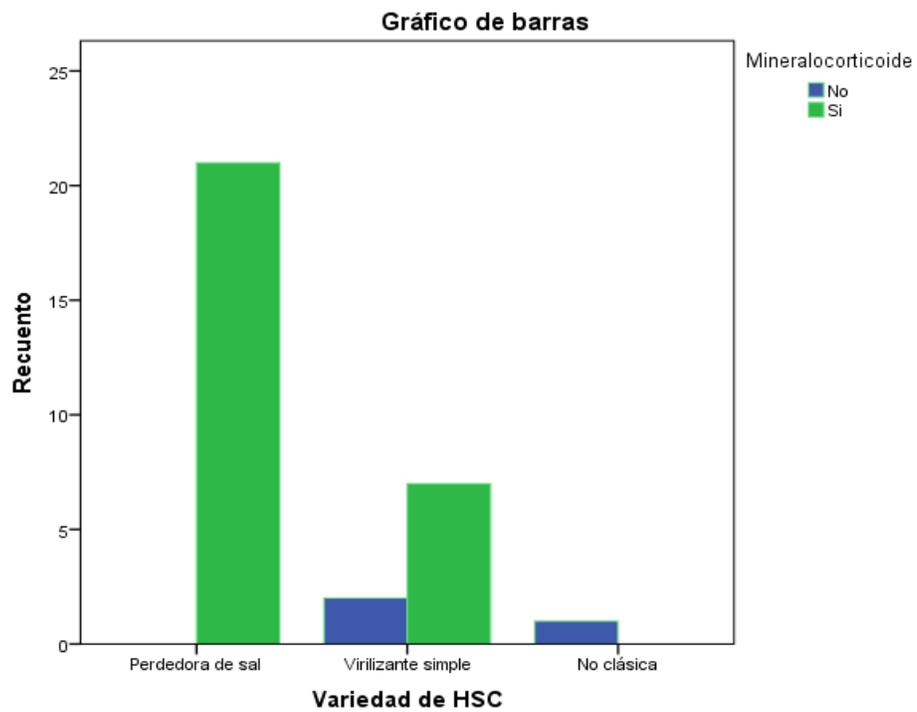
Existió una diferencia estadísticamente significativa con la edad cronológica en el máximo pico de crecimiento de acuerdo con el uso de mineralocorticoide: Los pacientes sin uso de mineralocorticoide tuvieron una mediana de 12 años y los pacientes con uso de mineralocorticoide mediana de 8.75 años. (U de Mann-Whitney $p=0.024$).

Figura 19.



Al comparar ambos grupos respecto al sexo se encontraron las siguientes diferencias estadísticamente significativas: En mujeres la edad (en meses) al diagnóstico ($p=0.048$) fue mayor en aquellas que no recibieron mineralocorticoide ($M=72$, Rango=0) con respecto a la mediana de edad en aquellas que si lo recibieron ($M=1$, Rango=2). Existió asociación estadística entre el tipo de HSC y el uso de mineralocorticoide. (Chi cuadrada $p=0.001$). Todos los pacientes con variedad perdedora de sal (21) y 7 pacientes con variedad virilizante simple usaron mineralocorticoide, mientras que 2 pacientes con variedad virilizante simple y el único paciente con variedad no clásica no utilizaron mineralocorticoide.

Figura 20.



Al correlacionar el Percentil de talla final y Z de talla final con las siguientes variables cuantitativas encontramos los siguientes resultados.

Tabla 30.

Variable	Percentil de talla final.	de Z de talla final.
Edad de adrenarca	0.547	0.719
Edad de pubertad	0.025*	0.021*
P de talla en infancia	0.037*	0.037*
Z de talla en infancia	0.037*	0.037*
Edad de aparición de incongruencia de EO-EC	0.137	0.126
Años de desfase EO-EC	0.843	0.964
Z de desfase EO-EC		
EO-EC al inicio de pubertad	0.44	0.48
Edad a la que completo crecimiento	0.660	0.688
Crecimiento total en pubertad	0.830	0.886
P talla final	-	<0.001
Z talla final	<0.001	-
P de talla en pubertad	0.13*	0.017*
Z de talla en pubertad	0.007*	0.005*
Delta entre TBF y Talla final	0.611	0.419

*Correlación de Spearman

Figura 21.

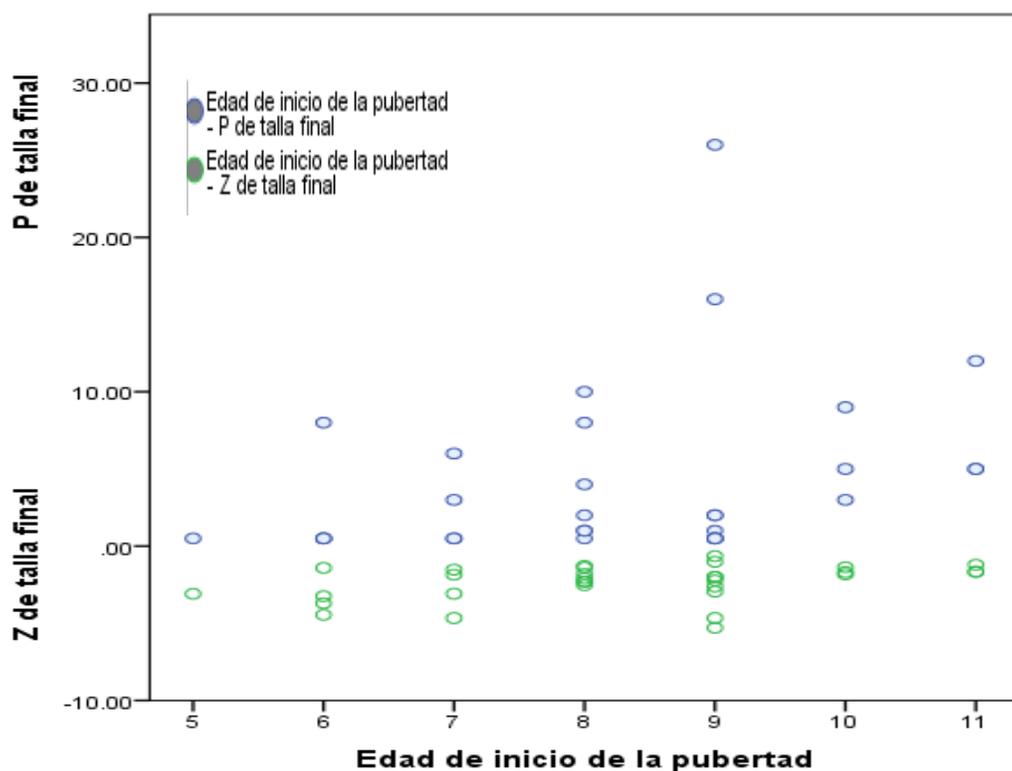


Figura 22

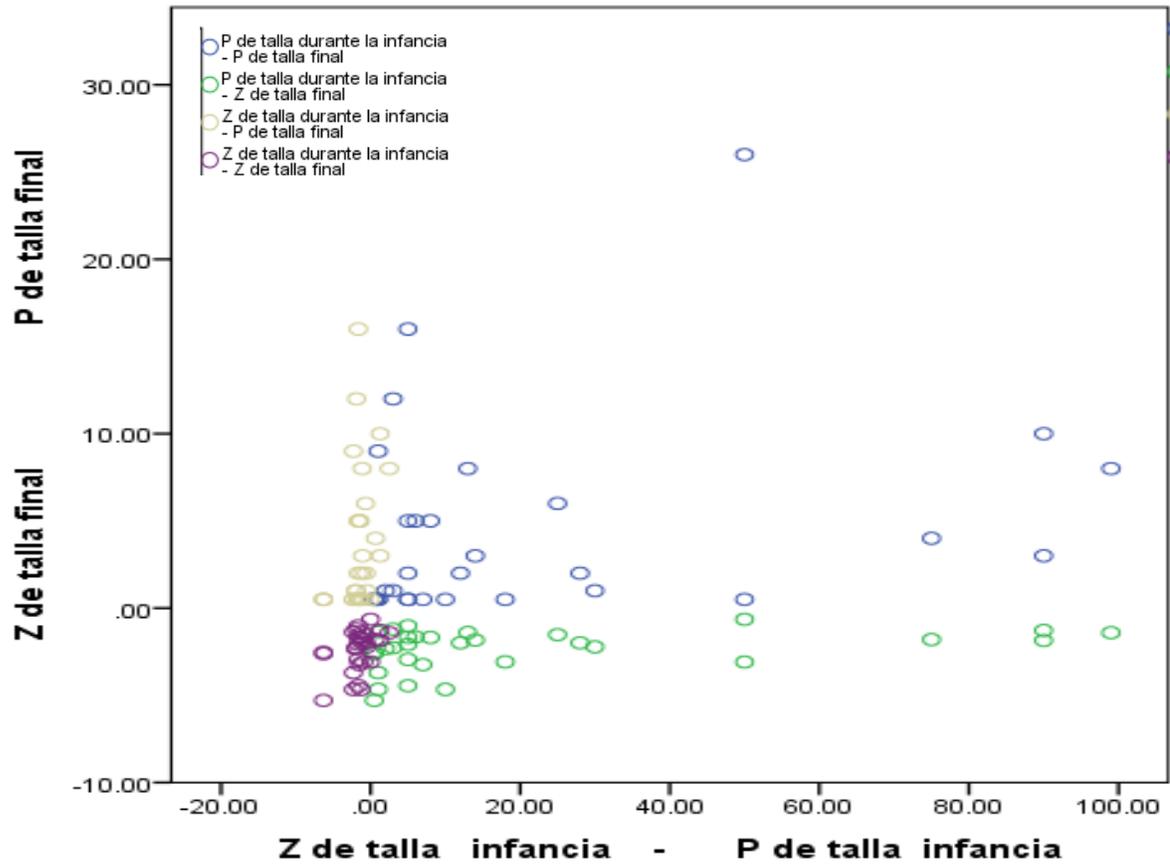
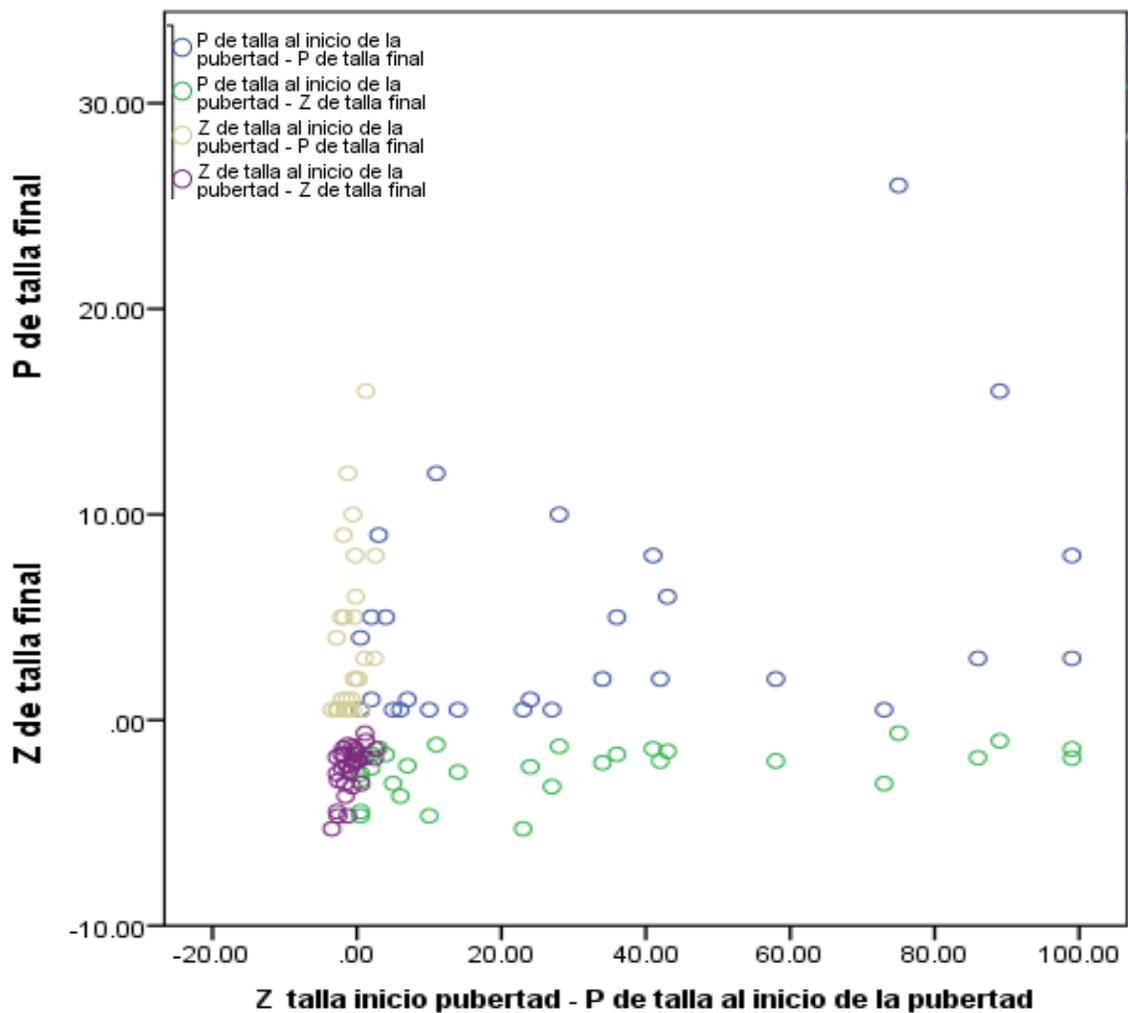


Figura 23.



Finalmente se buscaron correlaciones entre el percentil, Z score de talla final y Delta TBF-TF en hombres y mujeres encontrando significancia estadística en las siguientes variables

Tabla 31. Mujeres

Variable		P de talla final	Z de talla final	Delta entre TBF y TF
P de talla durante la infancia	Coefficiente de correlación	.539*	.511*	-.136
	Sig. (bilateral)	.012	.018	.557
Z de talla durante la infancia	Coefficiente de correlación	.539*	.511*	-.178
	Sig. (bilateral)	.012	.018	.440
Z de talla al inicio de la pubertad	Coefficiente de correlación	.462*	.496*	-.140
	Sig. (bilateral)	.035	.022	.546
Dosis inicial de glucocorticoide (Mgm2SCdía con base en HCT)	Coefficiente de correlación	-.269	-.254	.578**
	Sig. (bilateral)	.238	.267	.006
Edad de inicio de mineralocorticoide (meses)	Coefficiente de correlación	.410	.416	-.579**
	Sig. (bilateral)	.065	.061	.006
Dosis inicial de mineralocorticoide (mg)	Coefficiente de correlación	-.144	-.241	.600**
	Sig. (bilateral)	.546	.306	.005
Talla blanco familiar	Coefficiente de correlación	.600**	.672**	.408
	Sig. (bilateral)	.004	.001	.066
P TBF	Coefficiente de correlación	.639**	.694**	.470*
	Sig. (bilateral)	.002	.000	.031
Z TBF	Coefficiente de correlación	.628**	.664**	.421
	Sig. (bilateral)	.002	.001	.057
P de talla al transpolar para la edad ósea	Coefficiente de correlación	.448*	.437	.232
	Sig. (bilateral)	.048	.054	.325
Z de talla al transpolar para la edad ósea	Coefficiente de correlación	.518*	.499*	-.176
	Sig. (bilateral)	.019	.025	.459
Talla al inicio de la pubertad	Coefficiente de correlación	.598**	.699**	.023
	Sig. (bilateral)	.004	.000	.920

Tabla 32. Hombres

Variable		P de talla final	Z de talla final	Delta entre TBF y TF
Edad cronológica a la que se detectó edad ósea adelantada	Coefficiente de correlación	-.236	-.293	-.654*
	Sig. (bilateral)	.511	.412	.040
Talla al nacer	Coefficiente de correlación	.546	.521	.646*
	Sig. (bilateral)	.103	.123	.044
Talla blanco familiar	Coefficiente de correlación	.768**	.815**	.430
	Sig. (bilateral)	.010	.004	.215
P TBF	Coefficiente de correlación	.820**	.862**	.370
	Sig. (bilateral)	.004	.001	.293
Z TBF	Coefficiente de correlación	.865**	.900**	.388
	Sig. (bilateral)	.001	.000	.267
Cm/año en pico puberal	Coefficiente de correlación	.654*	.669*	-.170
	Sig. (bilateral)	.040	.034	.639
Percentil de talla final recodificada	Coefficiente de correlación	.701*	.696*	-.134
	Sig. (bilateral)	.024	.025	.713
Z Talla final recodificada	Coefficiente de correlación	.701*	.696*	-.134
	Sig. (bilateral)	.024	.025	.713

DISCUSIÓN

Encontramos que los casos de HSC fueron más frecuentes en mujeres que en hombres, siendo la variedad perdedora de sal la más frecuente en mujeres. No hubo diferencias en el número de casos entre la variedad perdedora de sal y a virilizante simple en los pacientes masculinos. (Figura 1).

El tratamiento más utilizado fue prednisolona debido a su disponibilidad, solo 4 pacientes fueron tratados con hidrocortisona oral lo cual es una limitante en este estudio para comparar ambos grupos. (Figura 2).

La edad a la que se realiza el diagnóstico y se inicia tratamiento con glucocorticoide y mineralocorticoide es menor en mujeres que en hombres probablemente por la virilización genital que es muy evidente en mujeres e incita a buscar atención médica temprana, además todos los pacientes referidos al instituto en el primer mes de vida fueron detectados por tamíz neonatal.

La dosis de glucocorticoide varía a lo largo del tiempo tanto para hombres como para mujeres, siendo mayor al diagnóstico debido a la resistencia a glucocorticoide que se presenta durante el periodo neonatal. En hombres la dosis inicial fue mayor en aquellos tratados con hidrocortisona. Durante la infancia y pubertad la dosis de glucocorticoide fue menor en los pacientes tratados con hidrocortisona. (Figuras 4 y 5. Tablas 5 y 6).

La dosis de mineralocorticoide fue similar en hombres y mujeres al inicio del tratamiento, aumentando a partir de la infancia en las mujeres, dicho aumento en la dosis se mantuvo hasta la pubertad. (Figura 6).

La edad promedio a la que ocurrió el adelanto de la edad ósea fue a los 5 años para hombres y mujeres, sin embargo, los hombres presentan una edad ósea mucho más adelantada con respecto a las mujeres y esto se mantuvo hasta el inicio de la pubertad. (Tabla 7)

La edad de la adrenarca ocurrió más temprano en hombres que en mujeres. La pubertad inició a una edad similar en ambos sexos. El diagnóstico de pubertad precoz fue más temprano en hombres, solo 3 pacientes recibieron tratamiento probablemente por factores económicos.

Si bien durante la infancia el percentil y Z score de talla fueron mayores en hombres que en mujeres, al traspasar la talla para la edad ósea adelantada en la infancia, el percentil y Z score de talla de las mujeres fue ligeramente mayor. Posteriormente la talla, el percentil y Z score al inicio de la pubertad fueron mayores en hombres que

en mujeres lo cual presentó diferencias estadísticamente significativas, ambos sexos presentaron su máximo pico de crecimiento puberal a una edad similar pero la velocidad de crecimiento durante este pico fue mayor en hombres. Sin embargo, los centímetros ganados durante la pubertad y la edad a la que se completó el crecimiento a fueron similares en ambos sexos. La talla final y el Z score de talla fueron mayor en hombres y esto presentó significancia estadística. Sin embargo, estas diferencias de talla son propias del sexo. Cabe mencionar que la media del delta entre talla blanco familiar y talla final fue similar independientemente del sexo. (Tabla 8).

En la evolución bioquímica se observó un mayor nivel de derivados androgénicos, ACTH y renina al diagnóstico tanto en hombres como en mujeres. También observamos que dichos valores bioquímicos fueron menores durante la infancia en ambos sexos, esto puede ser debido al mejor apego al tratamiento durante esta etapa. Particularmente los hombres presentaron mayores niveles de testosterona durante la pubertad, pero dentro de rangos fisiológicos para esta etapa del desarrollo, esto es esperado debido al incremento de testosterona necesario en varones para desarrollar los caracteres sexuales primarios y secundarios. (Tablas 9 y 10)

El delta entre la talla blanco familiar y la talla final fue similar entre ambos sexos. Al analizar cada caso individualmente observamos que solo 3 pacientes (2 masculinos y 1 femenino) alcanzaron su TBF y el paciente con más cm de diferencia entre la TBF y su talla final fue masculino. (Figuras 8 y 9).

En general observó una mayor talla final en los pacientes tratados con hidrocortisona, sin embargo, la principal limitante es el bajo número de pacientes que recibieron este tratamiento.

Al dividir ambos grupos de tratamiento por sexo la media de talla final en hombres fue similar, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos de tratamiento fue más evidente en mujeres. Esto también puede deberse al bajo número de pacientes tratados con hidrocortisona. (Tablas 11 y 12).

Inicialmente se buscaron asociaciones entre el tipo de glucocorticoide utilizado y las variables de distribución normal y no normal, en donde no se encontró significado estadístico con ninguna variable. Posteriormente se buscaron asociaciones respecto al tipo de glucocorticoide y sexo en las variables de distribución no normal, en este caso se encontró que los niveles de renina en hombres tratados con prednisolona eran mayores a los niveles de aquellos tratados con hidrocortisona, sin embargo, esto puede deberse a la menor proporción de hombres tratados con hidrocortisona. (Tabla 13)

Al buscar asociaciones entre el tipo de glucocorticoide y el sexo con las variables de distribución normal no hubo diferencias significativas. (Tabla 14).

Se analizaron las variables de P y Z de talla en la infancia, en la pubertad y talla final con respecto al tipo de glucocorticoide utilizado, únicamente resultó estadísticamente significativa la P y Z score de la talla al inicio de la pubertad. (Tabla 15).

Al dividir a los pacientes por sexo respecto al tipo de glucocorticoide utilizado, solo hubo diferencias estadísticamente significativas en mujeres tanto en el percentil de talla al inicio de la pubertad y la Z score de talla final, ya que estas fueron menores en aquellos tratados con hidrocortisona. La Z score de talla al inicio de la pubertad resultó ser menor en aquellas tratadas con hidrocortisona, pero esto podría ser un sesgo por la baja cantidad de pacientes bajo este tratamiento. (Tabla 16. Figuras 11 y 12).

En hombres no hubo diferencias en la talla respecto al tipo de glucocorticoide, probablemente debido a la menor proporción de varones respecto a mujeres. (Tabla 17).

Todos los pacientes a quienes se les modificó el tratamiento a dexametasona durante la pubertad fueron mujeres y no hubo significancia estadística en ninguna variable durante la pubertad independientemente del tipo de glucocorticoide utilizado previamente. (Tabla. 18).

Al comparar las variables cuantitativas de crecimiento entre ambos sexos encontramos significancia estadística en el adelanto entre la EO y EC durante la infancia, siendo los hombres quienes presentaron un mayor adelanto. Este adelanto entre EO y EC entre hombres y mujeres no resultó significativo al inicio de la pubertad, pero durante este periodo la talla, así como el percentil y Z score junto con la talla final y el percentil y Z score de este si tuvieron significancia estadística respecto al sexo, siendo mayores en hombres, lo cual es esperado ya que estas características son intrínsecas al sexo. (Tabla 19).

Al comparar las variables de cuantitativas crecimiento con respecto al tipo de hiperplasia suprarrenal congénita se crearon dos grupos, el primero abarcó la variedad perdedora de sal vs el segundo que incluyó la variedad virilizante simple el único caso de variedad no clásica.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la talla, percentil y Z score en la infancia, al inicio de la pubertad y talla final, los cuales fueron menores en la variedad perdedora de sal. El adelanto de la edad ósea también presentó

diferencias significativas, ya que se adelantó más tarde en la variedad perdedora de sal. Esto demuestra que la variedad perdedora de sal es más severa y provoca una mayor afección a la talla final con respecto a otros tipos de HSC. (Tablas 19 y 20. Figuras 13 y 14).

Al comparar las variables cuantitativas de crecimiento respecto al tipo de HSC y sexo de los pacientes, solamente en las mujeres se encontraron diferencias significativas en el percentil y Z score de la talla en la infancia, al inicio de la pubertad y talla final siendo menores en la variedad perdedora de sal, de manera muy similar a los grupos creados sin distinción de sexo. Esto puede deberse a que la mayor población fue de sexo femenino además de la mayor afección a la talla en la variedad perdedora de sal. (Tabla 21. Figuras 14 y 15).

Se buscaron correlaciones entre las dosis de glucocorticoide y el percentil y Z score de talla final en hombres y mujeres. Pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los sexos. (Tabla 22. Anexos 1 y 2).

Debido a que el grupo de los pacientes con hidrocortisona fue muy pequeño, se buscó relación entre la dosis de glucocorticoide y la talla final. Para todos los casos la dosis se calculó en $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ con base en hidrocortisona.

En la dosis inicial se separó a los pacientes en dos grupos, aquellos con dosis $<20\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ y $\geq 20\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$. Encontramos diferencias estadísticamente significativas ya que la talla final, Percentil y Z score de talla final fueron mayores en los pacientes con una dosis inicial $<20\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$. (Tabla 23).

Al analizar ambos grupos respecto al sexo, solo hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Androstenediona al diagnóstico en hombres, sin embargo, este dato es independiente de la dosis de glucocorticoide ya que el perfil bioquímico inicial de los pacientes fue tomado previo al inicio del tratamiento.

Para la dosis empleada durante la infancia se crearon dos grupos, el primero recibió dosis de glucocorticoide $<15\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ y el segundo $>15\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$. Se encontraron diferencias significativas en el Percentil y Z score de talla, el adelanto en la EO y los niveles de 17 OH progesterona en la infancia, los cuales fueron mayores en aquellos que recibieron dosis $\geq 15\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$. Si bien la talla fue mayor en el segundo grupo esto pudo condicionarse por los niveles más altos de 17 OH progesterona y el adelanto en la EO, con lo cual se podría inferir un peor control de la HSC y por lo tanto una mayor dosis de glucocorticoide utilizada durante este periodo de tiempo. (Tabla 24).

Al analizar ambos grupos respecto al sexo, hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de 17 OH progesterona y testosterona en las mujeres, ya que los niveles de ambos fueron mayores en aquellas tratadas con dosis $\geq 15\text{mg/m}^2/\text{día}$, lo cual puede representar un peor control de la HSC que ameritó este incremento en la dosis de glucocorticoide.

Para la dosis empleada al inicio de la pubertad también se crearon los grupos $< 15\text{mg/m}^2/\text{día}$ y $\geq 15\text{mg/m}^2/\text{día}$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la talla final y el crecimiento total durante la pubertad los cuales fueron mayores en aquellos que recibieron dosis $< 15\text{mg/m}^2/\text{día}$, también se encontró que los niveles de testosterona en la pubertad fueron mayores en aquellos tratados con dosis $\geq 15\text{mg/m}^2/\text{día}$. Esto último podría deberse no solo al descontrol de la HSC durante la pubertad sino también al incremento de testosterona que ocurre en los pacientes masculinos durante esta etapa y que se mantuvo dentro de rangos fisiológicos en varones. (Tabla 25). En las mujeres, se encontró una asociación estadística entre dosis de glucocorticoide en pubertad con el crecimiento total durante la pubertad: las pacientes con dosis de glucocorticoide menor a $15\text{mg/m}^2/\text{día}$ tuvieron un mayor crecimiento durante la pubertad. (Anexos 3-5).

Aquellos pacientes que recibieron una dosis menor de glucocorticoide al diagnóstico y al inicio de la pubertad, pero una mayor dosis durante la infancia presentó una mayor talla final. (Figuras 16-18).

Al buscar correlaciones entre la talla final y los niveles de 17 hidroxiprogesterona, androstenediona, testosterona, ACTH y renina al diagnóstico, en la infancia y en la pubertad solo se encontró significancia estadística en los niveles de ACTH durante la pubertad ($p=.049$) (coeficiente de correlación= -0.357) si bien los niveles de ACTH elevados podrían traducirse como un descontrol en la HSC y por lo tanto una mayor afección a la talla el nivel de la correlación es bajo.

Para valorar la relación entre talla baja y el resto de las variables se crearon grupos con respecto a la talla final. Primero se dividieron entre aquellos con talla final $<$ percentil 3 poblacional y \geq percentil 3 poblacional y posteriormente entre aquellos con talla final con Z score < -2 Desviaciones estándar o $Z \geq -2$ Desviaciones estándar.

Encontramos diferencias significativas en la dosis inicial de glucocorticoide y la dosis de mineralocorticoide en la pubertad las cuales fueron mayores en los pacientes con talla final $<$ percentil 3 y Z score < -2 DE. Se necesita una población mayor para determinar si estas variables realmente influyen en el pronóstico de talla final. (Tabla 26 y 27)

Por otra parte, la edad de inicio del mineralocorticoide, la edad de inicio en la pubertad, el percentil y Z score de talla en la infancia, el percentil de talla al traspolar para la edad ósea en la infancia, la talla al inicio de la pubertad, el percentil y Z score de talla al inicio de la pubertad y la velocidad de crecimiento durante el pico puberal fueron mayores en aquellos cuya talla final se situó \geq percentil 3 y Z score \geq -2 DE. Particularmente los niveles de Androstenediona en la pubertad fueron mayores en aquellos con Z score de talla final \geq -2 DE.

Estas diferencias radican principalmente en parámetros de crecimiento ya que aquellos con percentil y Z score de talla mayores desde la infancia y la pubertad además del inicio de la pubertad más tardío con un mayor pico de crecimiento influyeron en una talla final más alta.

Al analizar los grupos de percentil y Z score de talla final con respecto al sexo, en hombres la Z score de la talla blanco familiar y la velocidad de crecimiento fueron mayor en aquellos con un mayor P y Z score de talla final, lo cual es esperado. En las mujeres se encontraron diferencias significativas en la edad de inicio del mineralocorticoide, ya que este se inició más temprano en aquellas con mayor afeción a la talla final probablemente porque padecían variedad perdedora de sal, también se encontró diferencia en el percentil de talla al traspolarla para la EO durante la infancia siendo menor en aquellas con una talla más baja lo cual pudo deberse a una EO más adelantada que condición peor talla final.

Al analizar el percentil y Z score de talla final por sexos observamos que el 71.4% de las mujeres y el 20% de los hombres tuvieron una talla final baja ($<$ percentil 3 y $<$ Z score -2DE). Esto pudo deberse a que la variedad virilizante simple representó el mayor porcentaje en mujeres, además de que la proporción de hombres fue menor. (Tabla 28)

Al comparar a los pacientes que recibieron tratamiento conjunto a base de glucocorticoide y mineralocorticoide encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad del pico de crecimiento puberal siendo más temprana en aquellos tratados con ambos medicamentos, debido a que todos los pacientes con mineralocorticoide padecían variedad perdedora de sal y presentaron peor afeción a la talla. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la talla final. Lógicamente encontramos asociación estadísticamente significativa entre la variedad de HSC y el uso de mineralocorticoide, ya que este fue administrado en todos los pacientes con variedad perdedora de sal. (Tabla 29. Figuras 19 y 20.).

Al comparar por sexo encontramos que las mujeres que recibieron mineralocorticoide fueron diagnosticadas más temprano que aquellas que no lo

recibieron, probablemente debido a una presentación clínica inicial más severa. No hubo diferencias en el sexo masculino respecto al uso de mineralocorticoide.

Se buscaron correlaciones entre el Percentil y Z score de talla final y las variables cuantitativas de crecimiento. Encontramos significado estadístico en la edad de inicio de la pubertad, la P y Z de talla en la infancia y en la pubertad. Encontramos que entre menor es la Z y Percentil de la talla en la infancia y al inicio de la pubertad, menor es la Z y Percentil de talla final y a menor edad de inicio de la pubertad la talla final es menor. (Tabla 30. Figuras 21-23).

Al buscar correlaciones entre el percentil y Z score de la talla final y el Delta entre la TBF y la TF respecto a hombres y mujeres encontramos significancia estadística en muchas variables, con distintos grados de correlación.

En el caso de las mujeres aquellas variables con mayor grado de correlación fueron la TBF y el Z score y percentil de TBF con un coeficiente de correlación $\geq .600$. (Tabla 31)

En los hombres las variables con un mayor grado de correlación también fueron la TBF, el Percentil y Z score de TBF. Lo cual es esperado ya que a mayor TBF se espera una mayor talla final. (Tabla 32).

CONCLUSIONES

Aunque en general la media de talla final fue mayor en los pacientes tratados con hidrocortisona y las pacientes tratadas con hidrocortisona presentaron un Z score de talla final mayor, nuestra población es muy pequeña para afirmar que el uso de prednisolona empeora el pronóstico de talla en comparación con hidrocortisona.

No existieron diferencias significativas en la talla final con respecto al uso combinado de mineralocorticoide con glucocorticoide, únicamente se observó que el pico de crecimiento ocurrió a una edad más temprana en aquellos que recibieron mineralocorticoide, pero pudo deberse a una HSC más severa debido a que todos los pacientes con mineralocorticoide padecen variedad perdedora de sal. Al analizar la evolución bioquímica de los pacientes únicamente los niveles de ACTH durante la pubertad se asociaron inversamente con la talla final, ya que los niveles más elevados de ACTH representan un peor control de la HSC. Los pacientes con variedad perdedora de sal presentaron una menor talla final y las mujeres con esta variedad de HSC también presentaron mayor afección en la talla durante la infancia y al inicio de la pubertad con un mayor Delta entre la TBF y la TF. Se encontró que aquellos pacientes que recibieron una dosis inicial de glucocorticoide $<20\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ y $<15\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ al inicio de la pubertad finalizaron con una talla mayor.

Las principales limitantes para nuestro estudio fueron la falta de acceso a expedientes con más de 17 años de antigüedad en el archivo clínico del Instituto y la baja proporción de pacientes tratados con hidrocortisona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bizzarri C, Improda N, Maggioli C, Capalbo D, Roma S, Porzio O, et al. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Pract.* 2017;23(5):546–56.
2. Al Shaikh A, AlGhanmi Y, Awidah S, Bahha A, Ahmed ME, Soliman AT. Clinical patterns and linear growth in children with congenital adrenal hyperplasia, an 11-year experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(3):298–306.
3. Bomberg EM, Addo OY, Kylo J, Gonzalez-Bolanos MT, Ltief AM, Pittock S, et al. The relation of peripubertal and pubertal growth to final adult height in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr.* 2015;166(3):743–50.
4. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev.* 2022;43(1):91–159.
5. Troger T, Sommer G, Lang-Muritano M, Konrad D, Kuhlmann B, Zumsteg U, et al. Characteristics of growth in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency during adrenarche and beyond. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2): e487–99.
6. Sharma R. Congenital adrenal hyperplasia and growth outcomes. *Indian J Pediatr.* 2019;86(2):111–2.
7. Koh JW, Kim GH, Yoo HW, Yu J. Clinical features of congenital adrenal insufficiency including growth patterns and significance of ACTH stimulation test. *J Korean Med Sci*;28(11):1650–6.
8. Hargitai G, Sólyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincová Z, Hauspie R, et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. *Horm Res.* 2001;55(4):161–71.

9. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043–88.
10. Seth A. Optimizing stature in congenital adrenal hyperplasia: Challenges and solutions. *Indian J Pediatr*. 2019;86(6):489–91.
11. Kaur J, Singla M, Bhansali A, Bhadada S, Walia R. Anthropometric and pubertal outcomes in girls with classical congenital adrenal hyperplasia. *Indian Pediatr*. 2022;59(7):535–8.
12. Bonfig W. Growth and development in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):39–42.
13. Bretones P, Riche B, Pichot E, David M, Roy P, Tardy V, et al. Growth curves for congenital adrenal hyperplasia from a national retrospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(12):1379–88.
14. Nour MA, Pacaud D. Height augmentation in 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):12.
15. Maheshwari A, Khadilkar V, Gangodkar P, Khadilkar A. Long-term growth in congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Pediatr*. 2019;86(2):154–8.
16. Alzanbagi MA, Milyani AA, Al-Agha AE. Growth characteristics in children with congenital adrenal hyperplasia. *Saudi Med J*. 2018;39(7):674–8.
17. Apsan J, Thomas C, Elnaas H, Lin-Su K, Lekarev O. Twice daily compared to three times daily hydrocortisone in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(1):62–7.
18. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1635–9.

19. Nebesio TD, Renbarger JL, Nabhan ZM, Ross SE, Slaven JE, Li L, et al. Differential effects of hydrocortisone, prednisone, and dexamethasone on hormonal and pharmacokinetic profiles: a pilot study in children with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016(1):17.
20. Sellick J, Aldridge S, Thomas M, Cheetham T. Growth of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase in infancy, glucocorticoid requirement, and the role of mineralocorticoid therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(9):1019–22.
21. Logan LA, Nebesio TD, Eckert GJ, Eugster EA. Do all patients with congenital adrenal hyperplasia need to be on hydrocortisone three times a day in order to have normal growth? *Horm Res Paediatr*. 2022;95(5):461–4.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero 2023	Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023	Diciembre 2023
Búsqueda de bibliografía	X											
Marco teórico, antecedentes, planteamiento del problema	X											
Justificación, objetivos,		X										
Material y métodos.			X									
Entrega de protocolo de investigación.				X								
Recolección de información.					X							
Análisis de información.						X						
Redacción de la tesis.							X					
Presentación de la tesis.								X				

ANEXO

Anexo1.Sexo femenino

		Talla final				p	P de talla final				p	Z de talla final				p
		Media	Recuento	Mediana	Desviación estándar		Mediana	Recuento	Mediana	Desviación estándar		Mediana	Recuento	Mediana	Desviación estándar	
Dosis inicial.	Menor a 20mgm2scdía	148.58	5	147.50	5.43	0.208	7.10	5	2.00	10.78	0.240	-1.80	5	-2.08	.74	0.130
	Mayor o igual a 20mgm2scdía	142.81	16	143.50	7.33		2.22	16	.50	2.81		-2.95	16	-2.78	1.28	
Dosis glucocorticoid e en infancia	Menor a 15mgm2scdía	144.64	19	146.20	7.46	0.343	3.50	19	1.00	6.08	0.952	-2.70	19	-2.32	1.31	
	Mayor a 15mgm2scdía	139.90	2	139.90	2.97		2.25	2	2.25	2.47		-2.44	2	-2.44	.91	0.952
Dosis de glucocorticoid e en pubertad	Menor a 15mgm2scdía	146.17	15	147.50	6.26	0.066	4.10	15	1.00	6.75	0.677	-2.49	15	-2.32	1.16	
	Mayor a 15mgm2scdía	139.22	6	139.80	7.68		1.58	6	1.25	1.39		-3.13	6	-2.51	1.50	0.424

Anexo 2. Sexo masculino.

	Talla final					p	P de talla final					p	Z de talla final					p
	Media	Recuento	Mediana	Desviación estándar			Mediana	Recuento	Mediana	Desviación estándar			Mediana	Recuento	Mediana	Desviación estándar		
Dosis inicial.	Menor a 20mgm2scdía	158.96	5	159.20	6.74	0.69	8.80	5	10.00	5.72	0.222	-1.43	5	-1.28	.38	0.222		
	Mayor o igual a 20mgm2scdía	156.52	5	158.50	6.20		3.90	5	5.00	3.13		-2.02	5	-1.67			.68	
Dosis de glucocorticoides en infancia	Menor a 15mgm2scdía	159.90	7	159.20	4.75	0.183	6.86	7	5.00	5.46	0.667	-1.60	7	-1.65	.43	0.667		
	Mayor a 15mgm2scdía	152.70	3	149.00	7.29		5.17	3	5.00	4.75		-2.01	3	-1.67			.95	
Dosis de glucocorticoides en pubertad	Menor a 15mgm2scdía	157.60	9	159.20	6.60	1.000	6.72	9	5.00	5.21	0.600	-1.71	9	-1.65	.64	0.600		
	Mayor a 15mgm2scdía	159.00	1	159.00	.		3.00	1	3.00	.		-1.85	1	-1.85			.	

Anexo 3. Sexo masculino.

	Crecimiento total durante la pubertad				17OH progesterona en la pubertad (ng/ml)				Androstenediona en la pubertad (ng/ml)				Testosterona en la pubertad (ng/dl)				ACTH en la pubertad (ng/dl)			
	Media	Mediana	Desviación estándar	p	Media	Mediana	Desviación estándar	p	Media	Mediana	Desviación estándar	p	Media	Mediana	Desviación estándar	p	Media	Mediana	Desviación estándar	p
Dosis de menor a glucocortic oide en cdía pubertad mayor a 15mgm2s cdía	22.36	20.70	6.92	0.600	10.72	5.90	13.52	0.600	5.06	2.40	4.91	1.000	106	44	146	0.400	146.39	63.80	167.08	1.000
	14.70	14.70	.		16.50	16.50	.		3.29	3.29	.		461	461	.		53.50	53.50	.	

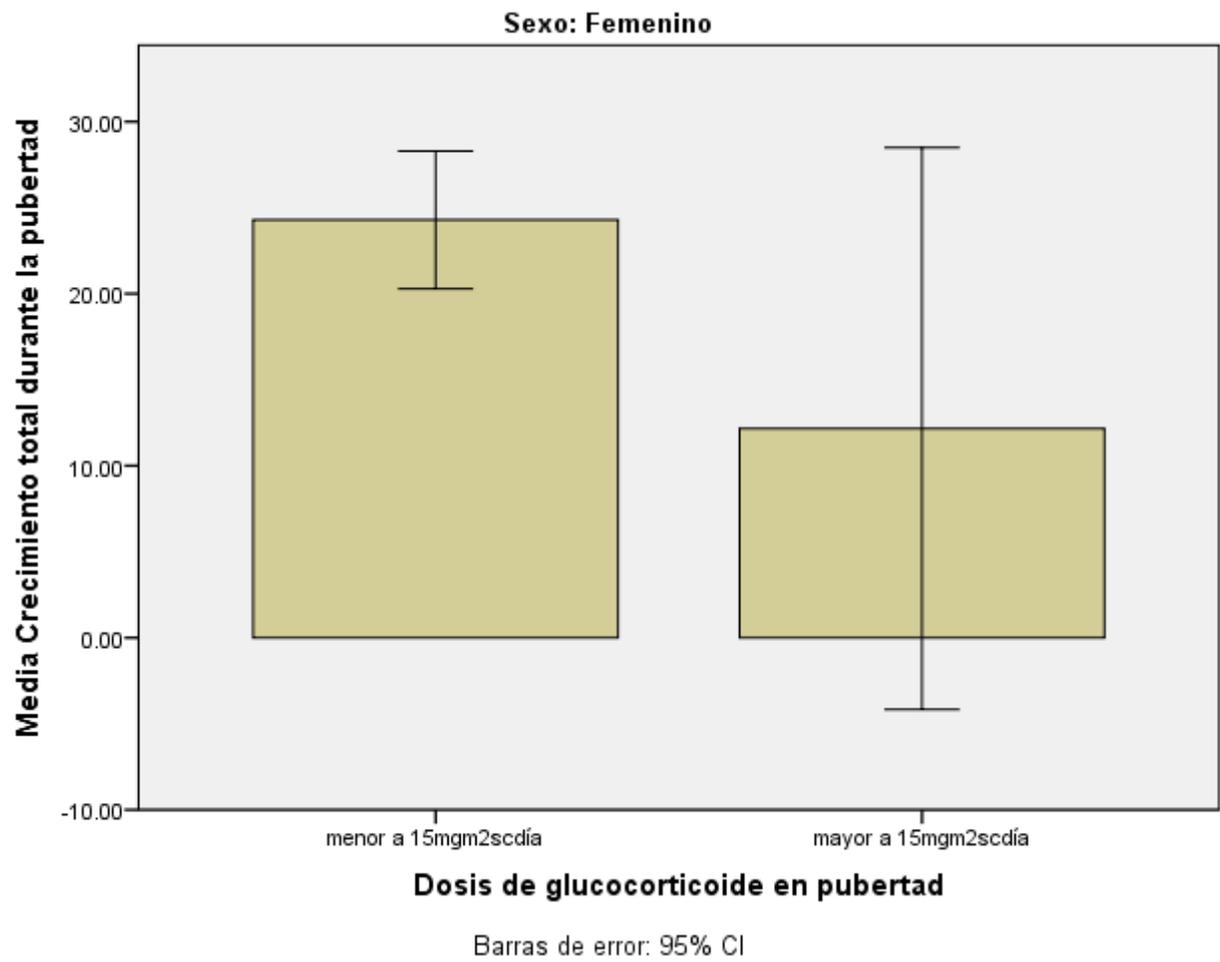
a. Sexo = Masculino

Anexo 4. Sexo femenino.

	Crecimiento total durante la pubertad				17OH progesterona en la pubertad (ng/ml)				Androstenediona en la pubertad (ng/ml)				Testosterona en la pubertad (ng/dl)				ACTH en la pubertad (ng/dl)			
	Media	Desviación estándar	p	Media	Desviación estándar	p	Media	Desviación estándar	p	Media	Desviación estándar	p	Media	Desviación estándar	p	Media	Desviación estándar	p		
																			Media	Desviación estándar
Dosis de menor a glucocorticoide en pubertad	24.29	7.23	0.045	17.73	11.44	0.235	4.88	3.00	0.791	73	29	0.080	207.66	85.30	220.98	0.733				
mayor a 15mgm2s cdía	12.17	15.56	0.04	12.14	7.88	0.04	4.98	4.78	3.19	157	142	0.121	200.60	163.00	148.12	0.733				

a. Sexo = Femenino

Anexo 5.



Anexo 6. Escala de Tanner

Tabla 1. Estadios puberales de Tanner

	<i>Estadio I</i>	<i>Estadio II</i>	<i>Estadio III</i>	<i>Estadio IV</i>	<i>Estadio V</i>
Niña	Corresponde al estadio infantil, no existiendo ningún grado de desarrollo mamario. No existe vello pubiano	Se inicia la telarquia, existiendo un «botón» mamario que se palpa como un pequeño nódulo. La areola aumenta discretamente de diámetro. Comienza a aparecer un escaso pelo lacio, con predominio en labios mayores	Se caracteriza porque en él, la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral. Se incrementa la cantidad de vello pubiano, siendo este más oscuro, grueso y rizado	La areola y el pezón han crecido más, formándose una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. El vello pubiano es similar al de la mujer adulta, ocupando una superficie menor que en esta	Corresponde al estadio de la mama adulta, desapareciendo el segundo montículo descrito en el estadio IV. El vello pubiano presenta una morfología de triángulo invertido, pudiendo extenderse a la parte superior de los muslos
Niño	Corresponde al estadio infantil. El volumen testicular es siempre inferior a 4 cc, pudiendo ser a lo largo de la vida prepuberal de 1, 2 o 3 cc. No existe vello pubiano	El volumen testicular es de, al menos, 4 cc, la piel escrotal se hace más rugosa, aumenta de grosor y adquiere un color más oscuro. En relación al vello pubiano, aparecen los primeros pelos en la base del pene	Se caracteriza, preferentemente, por el aumento del tamaño del pene, afectando de forma más notable a su longitud. Asimismo, el volumen testicular continúa aumentando, situándose entre 8-12 cc. El vello pubiano está conformado por pelos más largos y abundantes, de aspecto rizado, extendiéndose en la zona pubiana	El tamaño del pene continúa aumentando, tanto en su longitud como en su circunferencia. Junto a ello, el glande aumenta de tamaño. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 cc. El vello pubiano está conformado por pelos más gruesos, rizados y negros, cubriendo la mayor parte del área pubiana	Corresponde al estadio del adulto. El volumen testicular es superior a 15 cc. En relación al vello pubiano, también se asiste al estadio del adulto: el vello se extiende a la cara superior e interna de los muslos y a la línea alba

