



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FRECUENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN
PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL
CONGÉNITA AJUSTANDO EL INDICE DE MASA
CORPORAL SEGÚN LA EDAD PARA LA TALLA, LA EDAD
PARA LA TALLA BLANCO FAMILIAR Y LA EDAD ÓSEA**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:
DR. KEYLA JULISSA POSADAS MENDOZA

TUTORA:
DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA



CIUDAD DE MEXICO

2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**FRECUENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN PACIENTES CON
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA AJUSTANDO EL INDICE
DE MASA CORPORAL SEGÚN LA EDAD PARA LA TALLA, LA EDAD
PARA LA TALLA BLANCO FAMILIAR Y LA EDAD ÓSEA**



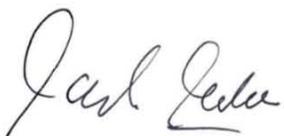
DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA



DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA

TUTORA DE TESIS

ÍNDICE

	págs.
1. INTRODUCCIÓN	5
2. ANTECEDENTES	6-16
2.1 Definiciones	6
2.2 Epidemiología	6-7
2.3 Patogénesis & Manifestaciones Clínicas	7-11
A. Deficiencia de 21-Hidroxilasa	7-8
B. Deficiencia de 11 β -Hidroxilasa	8
C. Deficiencia de 17 α -Hidroxilasa	8-9
D. Deficiencia de 3 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	9
E. Deficiencia de Oxidorreductasa P450	9-10
F. Hiperplasia Suprarrenal Congénita Lipoidea	10-11
G. Deficiencia de Enzima de Escisión de la Cadena Lateral del Colesterol P450	11
2.4 Diagnóstico	11-12
2.5 Tratamiento	12-14
A. Glucocorticoides	12-13
B. Mineralocorticoides	13
C. Dosis de Stress de Glucocorticoide	13
D. Esteroides Sexuales	13-14
E. Anti-hipertensivos	14
2.6 Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Obesidad	14-16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17-18
3.1 Pregunta de Investigación	18
4. JUSTIFICACIÓN	19
5. OBJETIVOS	20

5.1 Objetivo General	20
5.2 Objetivos Específicos	20
6. MATERIAL Y MÉTODOS	21-29
6.1 Tipo de Estudio	21
6.2 Población	21
A. Población Objetivo	21
B. Población Elegible	21
6.3 Criterios de Selección	21-22
A. Criterios de Inclusión	21-22
B. Criterios de Exclusión	22
6.4 Variables	23-28
6.5 Descripción del Estudio	29
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
8. RESULTADOS	31-37
9.DISCUSION	38
10.CONCLUSIONES	39
11.BIBLIOGRAFIA	40-42
12 . CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43

1. INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una familia de trastornos hereditarios de la esteroidogénesis adrenal. El defecto común de todos estos trastornos es la disfunción de la síntesis de cortisol, que provoca hipersecreción de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) y Hormona Adrenocorticotropa (ACTH, por sus siglas en inglés) y consecuentemente hiperplasia de la glándulas suprarrenales. Más del 90% de los casos de HSC están causados por un defecto en la enzima 21-hidroxilasa (deficiencia de 21-hidroxilasa [21OHD, por sus siglas en inglés]). Los pacientes con la forma clásica de 21OHD presentan exceso de andrógenos, con o sin pérdida sal (PS). (1)

El estándar de tratamiento para la HSC es la sustitución hormonal. La terapia esteroidea puede causar complicaciones a corto y largo plazo como: alteraciones hidroelectrolíticas, aceleración de la maduración ósea, alteraciones del crecimiento, hirsutismo, virilización y disminución en la fertilidad. En este contexto algunos estudios han reportado tasas más altas de sobrepeso y obesidad en pacientes con HSC. (2)

El estudio de la composición corporal en niños con HSC es un área de investigación en desarrollo. Se sabe que los niños con HSC tienen un crecimiento mediado por andrógenos (a través de la aromatización a estrógenos) durante la infancia con una aceleración de la edad ósea y una talla alta para la edad. Se ha demostrado que un crecimiento retrasado o acelerado en niños puede resultar en una estimación inadecuada de la composición corporal cuando se utiliza el índice de masa corporal (IMC) para la edad cronológica. En ausencia de tablas y/o gráficas de IMC específicas para niños con HSC o niños con crecimiento acelerado algunas cohortes han optado por corregir el IMC según la talla/edad (3). En México, no existen tablas de crecimiento o IMC poblacionales fidedignas, y las tablas y/o gráficas internacionales (como la del Centro de Control de Enfermedades [CDC, por sus siglas en inglés]) generalmente sobreestiman la prevalencia de talla baja, por lo que podría ser necesario realizar aún más ajustes en el IMC.

Este protocolo de investigación pretende estimar la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con HSC ajustando el IMC a la edad para la talla, la edad para la talla blanco familiar y la edad ósea, con el fin de detectar de manera más precisa alteraciones en la composición corporal.

2. ANTECEDENTES

En 1865, Luigi De Crecchio, un patólogo italiano, describió, en una autopsia, el caso de un individuo con anatomía externa masculina, interna femenina y glándulas suprarrenales de gran tamaño, representando así el primer caso conocido de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Sin embargo, el tratamiento de la HSC se introdujo casi un siglo después con el uso de la cortisona para el llamado síndrome adrenogenital. (4)

El tamiz neonatal salvavidas para la detección de la forma clásica de HSC por deficiencia de 21OH se realizó por primera vez en 1977, en Alaska, Estados Unidos. Actualmente se utiliza en más de 40 países. (4)

2.1 DEFINICIONES

La HSC engloba un grupo de 7 enfermedades autosómicas recesivas causadas por mutaciones en los genes que codifican las vías enzimáticas de la biosíntesis de cortisol: 21-hidroxilasa (21OH), 11 β -hidroxilasa (11 β OH), 17 α -hidroxilasa (17 α OH, también conocida como 17, 20-liasa), 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3 β HSD2), proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR, por sus siglas en inglés), enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol P450 (SCC) y oxidorreductasa P450 (POR). (4)

La HSC involucra múltiples desequilibrios hormonales que pueden manifestarse con fenotipos clínicos y bioquímicos muy diferentes, con o sin trastornos de la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales. Se han descrito formas severas (clásicas) y leves (no clásicas) según el grado de afección de la enzima involucrada. Las formas clásicas, con déficit enzimático absoluto se presentan en la etapa neonatal; las formas no clásicas con deficiencias enzimáticas parciales suelen manifestarse de manera tardía (infancia, adolescencia o adultez), o incluso permanecer de manera asintomática (formas crípticas). (4, 5)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Más del 95% de los casos de HSC son producidos por una deficiencia de 21OH caracterizada por una disminución en la producción de cortisol y aldosterona y un exceso de andrógenos. A pesar de que todos los tipos de HSC clásica son enfermedades huérfanas (enfermedad crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5,000 personas), se

estima que la forma no clásica de deficiencia de 21OH es una de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes del mundo. (4)

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo, demuestran que la HSC es relativamente común. En la mayoría de las poblaciones la deficiencia de 21OH se detecta en aproximadamente 1 en 16,000 nacimientos, En América, la prevalencia de HSC en Estados Unidos es de 1:15,500, sin embargo es menor en la población afroamericana 1:42,000, En Cuba se reporta una incidencia 1:15,931, En Brasil la incidencia reportada es variable, de 1:10,300 a 1:19,939. En México, el IMSS a nivel nacional reporta una incidencia de 1:8,743. (6)

2.3 PATOGÉNESIS & MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los tipos de HSC son monogenicos y autosómicos recesivos. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos (65-75%), lo que significa que tienen mutaciones diferentes en 2 alelos de un gen particular. En general, hay una buena correlación genotipo-fenotipo. Las manifestaciones clínicas dependen del alelo menos mutado y la actividad enzimática residual. (4, 7)

La esteroidogénesis adrenal ocurre gracias a una serie de pasos facilitados por la expresión de enzimas específicas para cada zona adrenal; en la HSC este proceso es interrumpido en diferentes puntos. Las manifestaciones clínicas de la HSC están íntimamente relacionadas el tipo y severidad del bloqueo. (4)

A. Deficiencia de 21-Hidroxilasa

El gen de la 21OH, CYP21A2, está localizado en la región del antígeno leucocitario humano clase III del cromosoma 6. El CYP21A2 y el pseudogen homólogo CYP21A1P, se encuentran separados por 30kb. Los eventos de recombinación meiótica son comunes en esta región debido al alto grado de homología entre genes duplicados. Aproximadamente el 95% de las casi 100 mutaciones descritas de CYP21A2 son causadas por variantes o deleciones de CYP21A1P durante estos eventos de recombinación. (4, 7)

La deficiencia de 21OH provoca una disminución en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides y la elevación de sus precursores (principalmente 17-hidroxiprogesterona (17OHP)). La producción de andrógenos estimulada por ACTH ocurre porque no existe ningún bloqueo en la síntesis de andrógenos adrenales. (4, 8)

Tradicionalmente, la deficiencia clásica de 21OH se clasifica en las formas perdedora de sal y virilizante simple, que reflejan la severidad de la deficiencia de

aldosterona. Las mutaciones que inactivan completamente CYP21A2 provocan el fenotipo perdedor de sal; el cuál, si no es detectado de manera oportuna por el tamiz neonatal, ocasiona crisis adrenales mortales en las primeras 2 semanas de vida. Los pacientes con HSC clásicas virilizantes mantienen el 1-2% de la actividad de 21OH y tienen una producción mínima de aldosterona que previene la crisis neonatal. De manera prenatal, el exceso a la exposición de andrógenos resulta en la virilización de genitales externos en pacientes 46XX. El exceso de andrógenos en la etapa postnatal provoca aparición prematura de vello púbico y un rápido crecimiento esquelético. Los pacientes con una forma no clásica de HSC retienen casi el 50% de la actividad enzimática y en general no tienen insuficiencia adrenal, pero poseen deficiencia parcial de cortisol. Estos individuos pueden presentarse con datos leves a moderados de exceso de andrógenos o ser asintomáticos. (4, 9, 11, 12)

B. Deficiencia de 11 β -Hidroxilasa

La HSC causada por la deficiencia de 11 β OH es causada por mutaciones en CYP11B1. La enzima codificada en CYP11B1 actúa en la zona fasciculada adrenal y convierte 11-deoxicortisol a cortisol y deoxicorticosterona bajo el estímulo de ACTH. Casi todas las mutaciones en CYP11B1 tienen mínima o nula actividad enzimática y resultan en formas clásicas de HSC. (4)

El defecto en la 11-hidroxilación resulta en una disminución en la síntesis de corticosterona y cortisol y un aumento subsecuente de ACTH y andrógenos. Normalmente la producción de corticosterona y deoxicorticosterona por la transcripción de CYP11B1 es mínima, pero las concentraciones de deoxicorticosterona pueden aumentar de manera sustancial bajo la influencia de ACTH. La deoxicorticosterona es un mineralocorticoide débil, sin embargo los niveles elevados de deoxicorticosterona suprimen el sistema renina-angiotensina, y pueden provocar expansión de volumen extracelular, hipertensión, disminución de la actividad de renina plasmática, y concentraciones bajas de aldosterona, aunque la habilidad de producirla se mantiene. Los efectos de la supresión del sistema renina-angiotensina pueden no ocurrir en el periodo neonatal debido a la resistencia renal a mineralocorticoides que existe en los primeros meses de vida. Clínicamente, los pacientes con deficiencia de 11 β OH presentan los mismos signos y síntomas de exceso de andrógenos que los pacientes con deficiencia de 21OH, sin embargo, los individuos con deficiencia de 11 β OH padecen hipertensión en lugar de crisis perdedora de sal. Existe una forma no clásica de deficiencia enzimática ocasionada por mutaciones de CYP11B1 pero es muy rara. (4)

C. Deficiencia de 17 α -Hidroxilasa

El gen CYP17A1 codifica la expresión de la enzima con actividad 17 α OH y 17,20-liasa. Debido a su localización en la vía de la esteroidogénesis, las mutaciones severas de esta enzima afectan la producción de esteroides sexuales adrenales y gonadales, provocando infantilismo sexual y falla puberal. No hay adrenergia ni

desarrollo de vello púbico y axilar porque la producción de dehidroepiandrosterona esta bloqueada. (4)

CYP17A1 se expresa únicamente en las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal. Por lo tanto, la esteroidogenesis mediada por ACTH resulta en concentraciones elevadas de deoxicorticosterona y corticosterona. Concentraciones elevadas de deoxicorticosterona provocan retención de sodio, hipertensión e hipokalemia, con supresión de la producción de aldosterona. La presencia de corticosterona, que tiene actividad glucocorticoide, previene que los pacientes tengan crisis adrenal, a pesar de que la producción de cortisol sea nula o muy baja. Los pacientes con deficiencia de 17 α OH tienen genitales externos femeninos ya sean 46XX o 46XY, y suelen buscar atención médica durante la pubertad debido a la ausencia de aparición de caracteres sexuales secundarios con hipogonadismo hipergonadotropo e hipertensión hipo-reninémica. La deficiencia aislada de 17,20-liasa ha sido reportada, pero es extremadamente rara y esta causada por mutaciones en el citocromo b5, el co-factor necesario para que CYP17A1 exprese actividad 17,20-liasa. (4)

D. Deficiencia de 3 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2

La 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa existe en 2 isoformas, la tipo 1 (3 β HSD1) y la tipo 2 (3 β HSD2), las cuales están codificadas en los genes HSD3B1 y HSD3B2, respectivamente. El gen HSD3B2 se expresa de manera importante en adrenales y gónadas, mientras que el HSD3B1 se expresa en placenta y tejidos periféricos. (4)

Una funcionalidad reducida de 3 β HSD2 resulta en la disminución de aldosterona, cortisol y androstenediona, y un aumento subsecuente de las concentraciones de renina, ACTH y dehidroepiandrosterona. La dehidroepiandrosterona puede convertirse a testosterona por la 3 β HSD1 extra-adrenal. Los pacientes se presentan en la infancia con crisis adrenales perdedoras de sal, genitales 46XY poco desarrollados, y extraordinariamente con virilización 46XX. (4)

E. Deficiencia de Oxidorreductasa P450

POR juega un papel importante en el transporte de electrones en el retículo endoplásmico; muchas de las enzimas incluyendo 17 α OH, 21OH y aromatasas dependen de esta para realizar su actividad catalítica. El descubrimiento de POR en 2004, dio explicación a la deficiencia hormonal múltiple inicialmente conocida como deficiencia combinada de 17 α OH y 21OH. La insuficiente aromatización placentaria de andrógenos fetales puede contribuir a la virilización observada en algunas madres portadoras de hijos con deficiencia de POR. Además, la producción de andrógenos a través de la vía alterna, puede producir 5 α -dehidrotestosterona y provocar virilización prenatal en individuos femeninos, aunque haya deficiencia de esteroides sexuales postnatalmente. POR también actúa como donador de

electrones para enzimas del citocromo P450 (CYP), ocasionando deficiencia en el metabolismo de fármacos y displasia esquelética. (4)

Casi todas las mutaciones de POR mantienen algo de actividad enzimática; las mutaciones homocigotas con pérdida total de la función no son viables. El cuadro clínico de los pacientes con mutaciones de POR es muy variable, desde mujeres con amenorrea y ovarios poliquísticos u hombres con deficiencia de andrógenos, hasta alteraciones hormonales severas que ocasionan ambigüedad de genitales en pacientes 46XX y 46XY. La virilización de individuos 46XX no progresa y presentan deficiencia de esteroides sexuales de manera postnatal. Pueden observarse craneosinostosis, sinostosis radio-cubital o radio-humeral, hipoplasia medio-facial y otras anomalías esqueléticas similares al Síndrome de Antley-Bixler. (4)

De manera general, los pacientes con deficiencia de POR no tienen deficiencia mineralocorticoide debido a que el compromiso de $17\alpha\text{OH}$ produce incremento de los intermediarios mineralocorticoides (los adultos pueden presentar hipertensión). Los pacientes suelen tener diferentes respuestas al test de cosyntropin; casi todos requieren cobertura glucocorticoide permanente o en dosis de stress. (4)

F. Hiperplasia Suprarrenal Congénita Lipoidea

La hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea clásica se caracteriza por una deficiencia de todas las hormonas esteroideas y es originada por mutaciones en StAR. StAR regula la transferencia de colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna, para poder así iniciar la esteroidogénesis. El colesterol al no ser movilizado se acumula en pequeñas gotas de lípidos que pueden ser observadas en autopsia, de ahí el nombre de hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea. La forma lipoidea es el tipo más raro de HSC y se caracteriza por crisis adrenal neonatal y genitales externos femeninos en niños 46XX y 46XY. Existen formas tardías de presentación hasta el año de edad. (4)

La patogénesis de la hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea se explica por el modelo de doble golpe: el primer golpe se origina de la falta de producción de StAR que conlleva a la acumulación intercelular de colesterol y ésteres de colesterol, el segundo golpe se produce por la destrucción de la función celular por los productos acumulados. Este mecanismo de doble golpe explica porque has fenotipos tan inusuales. La pubertad espontánea ha sido descrita en pacientes 46XX, debido a la poca expresión de StAR en el ovario. Los ovarios están inactivos durante la vida feta y la infancia por lo que la acumulación tóxica de colesterol se retrasa hasta la adolescencia. (4)

En 2006, se describió una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea que se asocia a mutaciones en StAR con actividad de 20-30%. Inicialmente estos casos fueron mal diagnosticados con enfermedad de Addison o deficiencia familiar aislada de glucocorticoides. Los pacientes con formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea pueden presentarse en la atapa de

lactancia o hasta la vida adulta con un cuadro insidiosos de deficiencia de glucocorticoides, hiperpigmentación y concentraciones elevadas de ACTH (pero en general con buena función mineralocorticoide). Se ha descrito una gran variación de función gonadal, desde hipogonadismo hipergonadotropo hasta función gonadal normal. De manera similar los pacientes 46XY con hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea no clásica pueden presentar genitales masculinos normales y desarrollar pubertad de manera habitual, o nacer con genitales atípicos. (4)

G. Deficiencia de Enzima de Escisión de la Cadena Lateral del Colesterol P450

SCC esta involucrada en el primer paso de la vía de la esteroidogénesis, esta codificado por CYP11A1, y es clínica y bioquímicamente idéntico a la hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea; sin embargo, los pacientes tienen gónadas y suprarrenales atróficas. Se han reportado menos de 40 casos de SCC. (4)

Al igual que en la hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea, se han descrito casos de SCC no clásica con retardo en el desarrollo de insuficiencia adrenal y efecto gonadal variable, originados por mutaciones enzimáticas con 7-20% de actividad residual. (4)

Debido a que la deficiencia de StAR y SCC son similares clínica y bioquímicamente, los estudios genéticos son el único método para distinguirlas correctamente. (4)

2.4 DIAGNÓSTICO

El tamizaje neonatal de deficiencia de 21OH se hace mediante la medición de concentraciones de 17OHP en gotas de sangre seca en papel filtro. Un segundo tamizaje utilizando espectrometría de masas puede medir de manera eficiente otros esteroides, La espectrometría de masas se ha usado de manera exitosa para detectar deficiencia de 11 β OH, pero el objetivo del tamiz neonatal es la detección de deficiencia de 21OH. Niños prematuros, estresados o enfermos pueden tener concentraciones de 17OHP falsamente elevadas; la especificidad del diagnóstico mejora si se estratifica según la edad gestacional. Las pruebas que utilizan 21-deoxicortisol (elevado en la deficiencia de 21OH), también aumentan la sensibilidad del tamizaje. (4, 13, 14)

Si un niño resulta positivo para deficiencia de 21OH en el tamiz metabólico o se sospecha clínicamente que padece HSC (tiene ambigüedad genital), se deben realizar estudios confirmatorios. A pesar de que un panel de esteroides realizado por espectrometría de masas basal puede apoyar el diagnóstico de deficiencia de 21OH, el diagnóstico muchas veces requiere de un test de cosyntropin y se base en la elevación de la hormonas adrenales que preceden el bloqueo enzimático. El

hecho de que la concentración de 17OHP puede estar elevado en otros tipos de HSC, como la deficiencia de 11 β OH y POR, siempre debe ser considerado. Un abordaje alternativo al análisis de esteroides plasmáticos es el uso de paneles de esteroides urinarios, que captura todo el metaboloma esteroideo. El uso de pruebas genéticas y otras puede ser necesario para confirmar el diagnóstico. (4)

El diagnóstico de deficiencia de 21OH en la infancia depende de la medición matutina (antes de las 08:00 horas) de concentraciones de 17OHP. Niveles de 17OHP arriba de 30nmol/L (1000ng/dL) son diagnóstico de deficiencia de 21oh, a pesar de que comúnmente se encuentren concentraciones de 303nmol/L (10000ng/dL) en las formas clásicas. Una concentración de 17OHP inferior a 6nmol/L (200ng/dl) usualmente excluye el diagnóstico de HSC si la 17OHP se mide durante la fase folicular de una mujer en edad reproductiva. La realización de un test de cosyntropin puede ser necesario para diagnosticar formas no clásicas. (4, 10)

La mejor manera de diagnosticar la deficiencia de POR es a través de un perfil urinario, en el cuál se mide la acumulación de precursores según radios esteroideos; el análisis de esteroides séricos puede arrojar resultados confusos por la deficiencia combinada de 17OH y 21OH. El uso de otras técnicas para distinguir la deficiencia de 21OH de la de POR, y poder diagnosticar esta última de manera prenatal, está aun en desarrollo. (4)

2.5 TRATAMIENTO

A. Glucocorticoides

La terapia con glucocorticoides de manera crónica es la piedra angular del tratamiento de las formas clásicas de HSC. Debido al efecto negativo que tienen en el crecimiento, el uso de glucocorticoides de acción prolongada suele evitarse en niños. La meta de la terapia con glucocorticoides es optimizar el control del exceso de hormonas, reemplazar las que están deficientes y evitar efectos adversos Cushingoides. Los resultados de laboratorio deben guiar pero no determinar el manejo; la evaluación clínica siempre debe ser considerada. (4, 10)

En general, se necesitan dosis más altas de glucocorticoides para lograr una supresión de la hormonas en exceso, que las necesarias para el reemplazo hormonal por deficiencia. Las dosis bajas de glucocorticoides pueden usarse en las formas no clásicas de HSC. (4)

Los pacientes con formas no clásicas de HSC se tratan según los síntomas que padezcan. Los niños con deficiencia no clásica de 21OH deben ser tratados si existen signos y síntomas de virilización con edad ósea adelantada. Las mujeres con HSC no clásica pueden ser tratadas de manera exitosa con anticonceptivos orales y espironolactona. (4)

B. Mineralocorticoides

El tratamiento con mineralocorticoide, en forma de fludrocortisona, se utiliza para lograr niveles de actividad de renina normales en las formas perdedoras de sal de HSC. La dosis de mineralocorticoide es independiente de la superficie corporal, sin embargo se necesitan dosis más altas en los primeros 6 meses de edad por la resistencia neonatal fisiológica a mineralocorticoides. Los niños menores de 1 año también requieren suplementación con sal. A pesar de que los pacientes con deficiencia de 21OH virilizante simple tienen algo de producción de aldosterona, puede existir insuficiencia relativa de aldosterona por lo que el uso de fludrocortisona está recomendado; esto último permite la reducción de dosis de glucocorticoide y una subsecuente mejoría en la talla final. (4, 14)

C. Dosis de Stress de Glucocorticoide

Los pacientes que reciben tratamiento glucocorticoide, incluyendo aquellos con HSC no clásica, deben ser educados en la prevención de crisis adrenal y en la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoide durante una enfermedad intercurrente. Se debe administrar hidrocortisona intramuscular, subcutánea o intravenosa cuando la ingesta oral no es posible, y el manejo de dosis de stress es idéntico al recomendado para insuficiencia adrenal primaria. Los pacientes con deficiencia clásica de 21OH también tienen déficit de epinefrina, debido a la formación anormal de la medula adrenal,, esto lo pone en riesgo de hipoglucemia, especialmente durante el ayuno y enfermedades agudas. (4)

Los pacientes con formas no clásicas de HSC pueden tener respuestas sub-óptimas al test de estimulación con cosyntropin (<18mcg/dl de cortisol). Si los pacientes están asintomáticos, el uso de glucocorticoides diarios no está indicado, pero la cobertura glucocorticoide de stress debe ser utilizada durante enfermedades graves y cirugía mayor. (4)

D. Esteroides Sexuales

El reemplazo con esteroides sexuales se inicia alrededor del tiempo de la pubertad fisiológica en pacientes con deficiencia de 17OH, 3βHSD2, HSC lipoidea, deficiencia de SCC o POR (según sea necesario). El reemplazo con andrógenos (en hombres) y estrógenos (en mujeres) con progestágenos para inducir sangrado cíclico (si el útero está presente), se hace de manera progresiva hasta llegar a regímenes de adultos. (4)

E. Anti-hipertensivos

Tanto en la deficiencia de 17OH como en la de 11 β , la terapia glucocorticoide suele ser suficiente para controlar la hipertensión al suprimir deoxicorticosterona. Sin embargo, debido a que las altas dosis de glucocorticoides y la supresión completa del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal deben ser evitadas, la deoxicorticosterona no es suprimida totalmente y muchos pacientes se vuelven hipertensos. En esos casos, un antagonista del receptor de mineralocorticoides o un bloqueador de los canales de calcio pueden ser utilizados para tratar la hipertensión. (4)

2.6 Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Obesidad

El estudio de la composición corporal en niños con HSC es un área en desarrollo, algunos estudios indican que el índice de masa corporal (IMC) y/o la masa grasa están elevados en los niños y adultos que padecen esta enfermedad. En el crecimiento normal el IMC aumenta de manera rápida en la lactancia y tiene un pico en el primer año de vida. Después, el IMC desciende gradualmente hasta llegar a un nadir más o menos a los 5 años de edad, posterior a lo cual asciende nuevamente hasta la adultez. Este punto entre el nadir y el ascenso del IMC es conocido como rebote de adiposidad. Un rebote de adiposidad temprano está asociado a un mayor IMC más adelante. (3)

La detección de obesidad en niños con HSC merece una atención especial. Los individuos con HSC están predispuestos al exceso de peso en comparación con sus pares sanos pues tienen una deficiencia severa de cortisol y están expuestos a niveles más altos de andrógenos de manera prenatal y crónica a pesar de la terapia con glucocorticoides. (2, 3)

Muchos estudios han investigado la tasa de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en niños con HSC. Finkelstein y colaboradores en un estudio de 170 niños (>8 años) y 74 adultos (18-68 años) con HSC reportaron que un tercio de los pacientes (niños y adultos) con cualquier tipo de HSC padecían obesidad y que 18% de los adultos tenía síndrome metabólico. (15)

Knorr y Hinrichsen-de-Lienau encontraron una relación significativa entre el sobretamiento con hidrocortisona durante los primeros 2 años de vida y el posterior desarrollo de obesidad en jóvenes y adultos. (16) Cornean et al describieron un aumento significativo de los valores de IMC en niños con HSC entre 5 y 10 años, comparado con su IMC al año de edad; el rebote de adiposidad en estos pacientes ocurrió a una edad media de 1.74 años (rango 0.71-4.57 años) (17) Matsubara y asociados en un estudio longitudinal retrospectivo de 16 niños con HSC reportaron que el rebote de adiposidad ocurría antes que en individuos sanos, y que el percentil de IMC y la adiposidad eran significativamente más altos a lo largo de la infancia. (18)

(18)

Hay evidencia de que los niveles elevados de andrógenos están asociados con un aumento de adiposidad abdominal en mujeres, así como que existen alteraciones en el eje de leptina en niños con HSC. (19, 20, 21, 22) La leptina forma parte de un sistema de señalización de saciedad y está involucrada en muchas vías metabólicas y endocrinas. Los niveles séricos de leptina están controlados por la masa grasa y los andrógenos. (23) Sin embargo, se ha observado que los glucocorticoides pueden actuar como reguladores positivos de leptina, demostrando una asociación definitiva con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se han reportado niveles altos de leptina en pacientes con HSC. (24, 25) Völkl y colaboradores demostraron en un estudio de 51 niños con HSC alteraciones en el eje de leptina con niveles bajos del receptor soluble de leptina debido a la elevación crónica de andrógenos. (19)

Se ha intentado relacionar la dosis de cortisona, el sobre-tratamiento y el tipo de HSC a una mayor prevalencia de exceso de peso en estos pacientes; los resultados son controvertidos. Moreira, et al, reportaron un aumento en la tasas de obesidad y síndrome metabólico en 33 niños y adolescentes con HSC y no encontraron correlación entre el percentil de IMC, sexo, subtipo de HSC, dosis de glucocorticoide y duración del tratamiento. El síndrome metabólico estuvo presente en el 12% de los niños con HSC y los perfiles metabólicos fueron peores en los niños con variedad perdedora de sal que en los niños con tipo virilizante simple, los autores atribuyeron esto a la exposición temprana a glucocorticoides y un posible sobre-tratamiento en el 1er año de vida para evitar crisis adrenales. (26) En un estudio retrospectivo de 107 niños británicos con HSC no se encontró correlación entre el IMC y la dosis de esteroide. (27)

Sarafoglou y colaboradores evaluaron la prevalencia de exceso de peso en 194 niños con HSC (la cohorte más grande hasta la fecha) ajustando el IMC a la edad para la talla tratando de corregir la mala clasificación que pudiera existir debido a que estos pacientes presentan edades óseas adelantadas y talla altas para la edad. Encontraron que los niños con HSC tienen mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad a edades tempranas independientemente del ajuste del IMC; pero que las tasas de obesidad persistente son más bajas que las reportadas previamente. (3)

Los niños con HSC tienen un riesgo más alto de un rebote de adiposidad temprano y mayor incidencia de exceso de peso a edades tempranas independientemente del subtipo de HSC. Es de suma importancia evitar el sobre-tratamiento y el aumento de IMC durante los primeros 5 años de vida especialmente porque la exposición crónica glucocorticoides puede incrementar el riesgo de un rebote de adiposidad adelantado y la prevalencia de obesidad en la adultez. (28, 29) Se necesitan más estudios longitudinales prospectivos que inicien la lactancia para examinar el rebote de adiposidad en el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en la adultez; que evalúen si dosis más bajas de glucocorticoides en los primeros 5 años de vida reducen el rebote de adiposidad y la obesidad; y si dosis más fisiológicas que respeten el ritmo circadiano de cortisol disminuyen las tasas de sobrepeso y obesidad en niños con HSC. Al igual que en otras condiciones donde algunas prácticas clínicas sugieren el uso del IMC en relación a la talla / edad, parecería

relevante que en niños con HSC con crecimiento acelerado o adelantado se ajustara el IMC a la edad para la talla. (3, 30)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la alteración #1 de la diferenciación sexual. A nivel mundial, la incidencia de la deficiencia de 21-hidroxilasa (la deficiencia enzimática más común) es de aproximadamente 1 en 16,000 nacimientos; en México el IMSS reporta una incidencia de 1:8,743. ⁽⁶⁾

Gracias al tamiz metabólico, en los últimos años el pronóstico de la HSC ha mejorado sustancialmente, se han evitado muertes por crisis adrenal y se ha logrado una correcta asignación de sexo permitiendo una integración social temprana. La orientación genética y la aplicación de medidas preventivas son ya una posibilidad.

⁽⁶⁾

A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares implicados en la HSC, el manejo de estos pacientes continúa siendo un desafío. El tratamiento actual, a base de esteroides, está destinado a sustituir cortisol y/o aldosterona con el fin de evitar el exceso de ACTH y la consiguiente sobreproducción de andrógenos adrenales. En el contexto de estas intervenciones, existe una ventana terapéutica muy estrecha. El sub-tratamiento expone al paciente a crisis adrenales y permite que el exceso de andrógenos adrenales provoque un adelanto de edad ósea y se pierda el potencial de crecimiento. Por otro lado, el sobre-tratamiento, resulta en un retraso de crecimiento, aumento de obesidad troncal y osteopenia. ⁽⁵⁾

El estudio de la composición corporal en niños con HSC es un área de investigación en desarrollo. Algunos estudios han reportado tasas más altas de sobrepeso y obesidad en pacientes con HSC.⁽³⁾

Durante la etapa pediátrica, el índice de masa corporal sufre distintos ascensos, el primero en el primer año de vida, el segundo entre los 5 y 6 años de edad y el tercero durante la pubertad. Cualquier alteración en el crecimiento durante estas etapas puede alterar directamente o indirectamente la composición corporal y consecuentemente hacer que el índice de masa corporal (IMC) no sea un instrumento fidedigno para su estimación. Por lo anterior, algunos autores han optado por utilizar otras herramientas para estimar la acumulación anormal y excesiva de grasa en pacientes que por otras enfermedades de base presentan retraso o adelanto del crecimiento.

La detección de sobrepeso y obesidad en niños con HSC presenta un reto particular, pues no hay tablas de IMC específicas para la patología y además los pacientes pueden presentar tallas altas o bajas por el exceso de andrógenos suprarrenales o corticoesteroides exógenos. Este estudio, pretende estimar la frecuencia de sobrepeso y obesidad ajustando el IMC a la edad para la talla, la edad para la talla blanco y la edad ósea.

3.1 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de obesidad y sobrepeso según los percentiles de IMC para la edad cronológica en pacientes del INP con hiperplasia suprarrenal congénita?

¿Cuál es la frecuencia de obesidad y sobrepeso según los percentiles de IMC de acuerdo a la edad para la talla en pacientes del INP con hiperplasia suprarrenal congénita?

¿Cuál es la frecuencia de obesidad y sobrepeso según los percentiles de IMC de acuerdo a la edad para la talla blanco familiar en pacientes del INP con hiperplasia suprarrenal congénita?

¿Cuál es la frecuencia de obesidad y sobrepeso según los percentiles de IMC para la edad ósea en pacientes del INP con hiperplasia suprarrenal congénita?

4. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un problema mundial de salud en niños y adolescentes. Su evolución y pronóstico a corto y largo plazo dependen de su severidad y cronicidad. Su repercusión es de tal magnitud que se pueden detectar individuos jóvenes que además de ser obesos, sufren una o varias consecuencias sistémicas del sobrepeso antes de llegar a la adultez. (31, 32)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en todo el mundo, el número de lactantes y niños pequeños (de 0 a 5 años) que padecen sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990 a 42 millones en 2013. México, ocupa el 1er lugar en el mundo con niños obesos. (33)

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2016 (ENSANUT 2016), mostró que hasta tres de cada diez niños y adolescentes se encuentran arriba de su peso ideal.(34) Nuestro país enfrenta una crisis de salud pública a causa del sobrepeso y la obesidad con un costo entre los 82 y 98 mil millones de pesos (35)

El índice de masa corporal (IMC) por su fácil obtención y aplicación en la práctica clínica y epidemiológica, es el criterio estándar internacionalmente aceptado para estimar y medir la obesidad en niños, adolescentes y adultos. Aun así, el IMC puede subestimar hasta el 25% de sujetos con exceso de grasa corporal. (31)

La mejor manera de tratar la obesidad es prevenirla y detectarla a tiempo, es por eso que es de suma importancia diagnosticarla correctamente. Este estudio propone ajustar el IMC a la edad para la talla, la edad para la talla blanco familiar y la edad ósea en una patología en donde se observan tallas altas y bajas para la edad cronológica provocando que la detección de sobrepeso y obesidad a través del IMC por si solo no sea fidedigna.

La detección adecuada de sobrepeso y obesidad en niños con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) enfocara recursos sanitarios de la manera correcta y mejorara la calidad de vida de dichos pacientes, permitiendo el diagnóstico oportuno de complicaciones secundarias al exceso de peso y también al inadecuado tratamiento esteroideo.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) ajustando el índice de masa corporal (IMC) a la edad para la talla, edad para la talla blanco familiar (TBF) y edad ósea, en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero 2015 a Enero 2018; con el fin de corregir la mala clasificación del estado nutricional secundaria a alteraciones del crecimiento.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la magnitud de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que son atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, clasificarlos de acuerdo a su edad y género y tipo de hiperplasia suprarrenal que padecen.
- Determinar la presencia de adecuado control o no, el tratamiento actual que reciben y dosis del mismo en base a hidrocortisona
- Estimar la frecuencia de pacientes con HSC que padecen sobrepeso y obesidad de acuerdo los percentiles de IMC para la edad cronológica
- Estimar la frecuencia de pacientes con HSC que padecen sobrepeso y obesidad de acuerdo los percentiles de IMC de acuerdo a la edad para la talla
- Estimar la frecuencia de pacientes con HSC que padecen sobrepeso y obesidad de acuerdo los percentiles de IMC de acuerdo a la edad para la talla blanco final
- Estimar la frecuencia de pacientes con HSC que padecen sobrepeso y obesidad de acuerdo los percentiles de IMC para la edad ósea

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio Transversal

- a. Por Intervención: Observacional
- b. Por direccionalidad: Retrospectivo
- c. Por seguimiento: Transversal
- d. Por fuente de datos: Retrolectivo
- e. Por análisis: Descriptivo.
- f. Por comparación: Concurrente
- g. Por tipo de muestra: Probabilístico
- h. Por medición: abierta.

6.2 POBLACIÓN

A. Población Objetivo

Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de HSC

B. Población Elegible

Expedientes de pacientes con HSC que hayan sido atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre 01 de Enero del 2015 al 30 de Abril del 2018.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de Inclusión

Expedientes de pacientes atendidos durante el periodo del 01 de enero del 2015 al 30 de enero del 2018 en el servicio de Endocrinología del INP que tenían diagnóstico confirmado de HSC. Se tomaron en cuenta expedientes clínicos completos que contaban con: edad y género, tipo de HSC, exploración física y laboratorios que indicaban el estado de la enfermedad, tratamiento y dosis del mismo, somatometría (peso, y talla), talla de los padres y edad ósea. Los pacientes

fueron de cualquier género, pero debían tener una edad cronológica entre 2 y 10 años.

B. Criterios de Exclusión

Se excluyeron expedientes de pacientes que no contaron con medición simultánea de edad, peso y talla; así como aquellos cuya edad ósea era 6 meses más antigua o reciente que la consulta de estudio.

6.4 VARIABLES

Las variables que se incluirán en el estudio se menciona en la tabla 1

Tabla 1 - Variables⁽³⁶⁾

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Medición de Variable
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas.	Se definirá según los genitales externos del paciente y/o cariotipo	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad Cronológica	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Se calculará según la fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Años
Masa ó Peso	Medida de la cantidad de materia que posee un cuerpo. Comúnmente confundida con peso que es la medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. En este trabajo se usaran como sinónimos.	Determinado por báscula.	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Percentil de Masa o Peso	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el peso del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Masa o Peso	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al peso del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número

Talla	Estatura, altura.	Determinado por estadímetro.	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Percentil de Talla	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando la talla del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Talla	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando a la talla del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Se calculará dividiendo el peso entre la talla ²	Cuantitativa Continua	Kilogramos/Metro ² (kg/m ²).
Percentil de IMC	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el IMC del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de IMC	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al IMC del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Área de Superficie Corporal	Medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano. Para distintos propósitos es mejor indicador metabólico que el peso, pues está menos afectado por la masa adiposa anormal.	Se calculará de acuerdo a su peso. Para menores de 10kg (peso x 4 + 9)/100; para mayores de 10kg (peso x 4 + 7)/(peso + 90)	Cuantitativa Continua	Metros ² (m ²)

Edad para la Talla	Maduración de un individuo de acuerdo a su talla	Se obtendrá comparando la talla del individuo con las tablas de talla para la edad de la CDC, y posteriormente se identificara en la tabla la edad a la que la talla del individuo es el percentil 50.	Cuantitativa Continua	Años
Percentil del IMC según la edad para la talla	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el IMC del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad / talla y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z del IMC según la edad para la talla	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al IMC del individuo la media para la edad / talla y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Talla Blanco Familiar	Potencial genético de crecimiento para un individuo. Estatura esperada con base a la talla de los padres.	Se calculará obteniendo el promedio de las tallas de los padres en cm y sumando o restando 6.5cm si es niño o niña, respectivamente.	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Percentil de la Talla Blanco Familiar	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando la talla blanco familiar del individuo con las medidas de las tablas de talla de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de la Talla Blanco Familiar	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o	Se obtendrá restando a la talla blanco familiar del individuo la media a los 18 años para su	Cuantitativa Continua	Número

	un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar		
Edad para la Talla Blanco Familiar	Maduración de un individuo de acuerdo a su talla blanco familiar	Se obtendrá identificando la edad a la que la z de la talla del individuo es igual a la z de la talla blanco familiar.	Cuantitativa Continua	Años
Percentil del IMC según la edad para la talla blanco familiar	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el IMC del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad / talla blanco familiar y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z del IMC según la edad para la talla blanco familiar	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al IMC del individuo la media para la edad / talla blanco familiar y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Edad Ósea	Hace referencia al grado de desarrollo de las estructuras óseas (grado de maduración ósea),	Se obtendrá comparando la radiografía del individuo con el atlas de Greulich & Pyle (anexo 1)	Cuantitativa Continua	Años
Percentil del IMC según la Edad Ósea	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el IMC del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad ósea y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z del IMC según la Edad Ósea	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o	Se obtendrá restando al IMC del individuo la media para la edad ósea y sexo según la CDC y dividiendo esta	Cuantitativa Continua	Número

	un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	diferencia por la desviación estándar		
Tipo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita	Clasificación de la hiperplasia suprarrenal congénita en función del grado de la afectación de la actividad enzimática	Se definirá según las características clínicas, bioquímicas y evolución de la enfermedad	Cualitativa Nominal	Perdedora de Sal Virilizante Simple No Clásica
Tratamiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita	Es el conjunto de medios farmacológicos cuya finalidad es el alivio del cuadro clínico provocado por la hiperplasia suprarrenal congénita.	Se obtendrá del expediente	Cualitativa Nominal	Nombre del (los) Medicamento (s)
Dosis del Tratamiento de Hiperplasia suprarrenal Congénita	Cantidad de esteroide en base a hidrocortisona utilizado para el manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita	Se obtendrá del expediente	Cuantitativa Continua	Miligramos/Metro ² de Superficie Corporal/Día (mg/m ² /día)
Hormona Adrenocorticotropa (ACTH)	Hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. Ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal, estimula la esteroidogénesis, el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticosteroides.	Determinado por laboratorio (0.1-46pg/ml)	Cuantitativa Continua	Picogramos/Mililitro (pg/ml)
17-Hidroprogesterona (17-OHP)	Hormona esteroide C-21 producida durante la síntesis de glucocorticoides y hormonas sexuales en las glándulas suprarrenales y en cierta medida en las gónadas,	Determinado por laboratorio (0.5-2ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Androstenediona	Hormona esteroide C-19 producida en las glándulas suprarrenales y en	Determinado por laboratorio (0.5-3ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)

	las gónadas como un intermediario en el proceso bioquímico que produce al andrógeno testosterona y a los estrógenos estrona y estradiol.			
Testosterona	Hormona esteroidea sexual del grupo andrógeno. Producida principalmente en los testículos de los varones y en los ovarios de las hembras; las glándulas suprarrenales secretan también pequeñas cantidades. Principal hormona sexual masculina; esteroide anabólico.	Determinada por laboratorio (según edad y sexo)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)
Control de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita	Es la reducción de morbilidad y mortalidad producida por la hiperplasia suprarrenal congénita.	Determinada según los niveles de Androstenediona, 17-OHP y Testosterona	Cualitativa Nominal	Suprimido Controlado No Controlado

6.5 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Con ayuda del servicio de Archivo Clínico, se identificaron los expedientes de los pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita que fueron atendidos en el servicio de Endocrinología INP de enero del 2015 a enero 2018.

Se realizó revisión de los expedientes. De la nota de la última consulta de Endocrinología se recabaron datos como género, edad, tipo de hiperplasia suprarrenal congénita, tratamiento y dosis. Según se refiera en el expediente o por medio del sistema electrónico de reporte de laboratorios Winlab se valoraron el control de la enfermedad de acuerdo los últimos niveles de andrógenos suprarrenales.

Se obtuvieron peso y talla, se calculo índice de masa corporal (IMC), y se percentilo obteniendo así puntuaciones z de estos datos de acuerdo a la edad y sexo. Se calculo la talla blanco familiar por los datos referidos en el expediente. Se obtuvieron la edad para la talla y la edad para la talla blanco familiar; se percentilaron y obtuvieron la puntuación z del IMC para estas edades.

Según se refería en las notas o por medio de sistema electrónico de reporte de estudios de gabinete Carestream se valoro la edad ósea mediante una radiografía de la mano no dominante; se comparo la misma con el Atlas de Greulich & Pyle de acuerdo a su género. se percentilo y se obtuvo la puntuación z del IMC de acuerdo a la edad ósea y sexo.

Los distintos percentiles de IMC se clasificaron en bajo peso (percentil<5), normopeso (percentil 6-84), sobrepeso (percentil 85-94) u obesidad (percentil>95)

7. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos de toda la información en Microsoft Office Excel, misma que posteriormente se exportó a SPSS v.21. En dicho programa se realizó el análisis descriptivo de las variables (según el tipo de variable: nominal, continua o de intervalo), para poder presentarlas en cuadros y gráficos.

Se reportaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

8. RESULTADOS

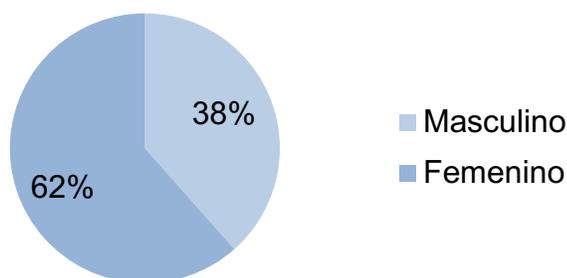
Se encontraron 119 expedientes en el archivo clínico del instituto Nacional de Pediatría (INP) con el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) (código CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión) E25.0 Trastornos Adrenogenitales). De ellos 66 tenían menos de 2 años o más de 10 años, 13 no contaban con edad ósea y 1 no tenía talla blanca familiar. En total se analizaron 39 expedientes de pacientes con HSC.

8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

De los pacientes con HSC entre 2-10 años que fueron atendidos en la consulta de Endocrinología entre enero del 2015 y enero del 2018, y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente señalados, 15 (38%) eran del sexo masculino y 21 (62%) del sexo femenino (tabla 2 y gráfica 1).

Sexo	Cantidad	Porcentaje
Masculino	15	38%
Femenino	24	62%
Total	39	100%

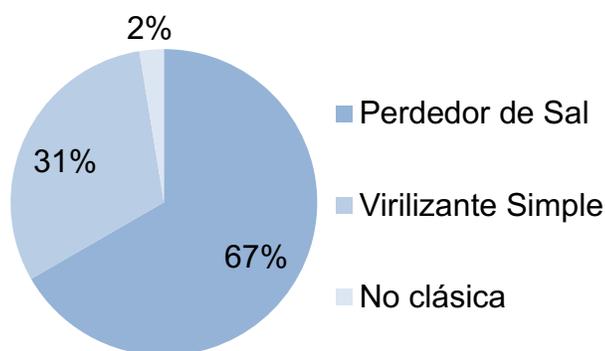
Gráfica 1 - Población de estudio Según Sexo



El tipo de hiperplasia suprarrenal congénita más común fue el perdedor de sal, seguido del virilizante simple y el no clásico (tabla 3 y gráfica 2).

Tabla 3 - Tipo de HSC		
Tipo	Cantidad	Porcentaje
Perdedor de Sal	26	67%
Virilizante Simple	13	31%
No clásica	1	2%
Total	39	100%

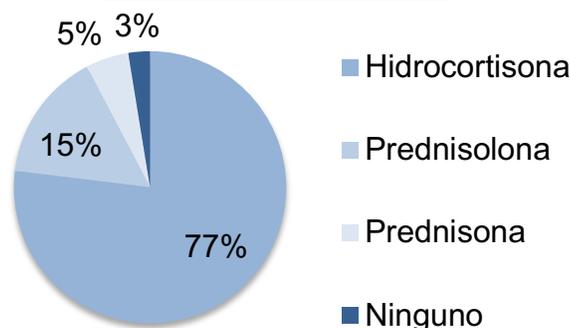
Gráfica 2 - Tipo de HSC



A excepción de 1 paciente todos los niños con hiperplasia suprarrenal congénita variedad perdedora de sal recibían fludrocortisona, ningún niño de las otras categorías recibía mineralocorticoide exógeno. En cuanto a la sustitución glucocorticoide, 30 niños (77%) recibían prednisolona, 6 (15%) hidrocortisona y 2 (5%) prednisona; el paciente con HSC no clásica no recibía tratamiento (tabla 4 y gráfica 3).

Tabla 4 - Tratamiento Glucocorticoide		
Medicamento	Cantidad	Porcentaje
Hidrocortisona	30	77%
Prednisolona	6	15%
Prednisona	2	5%
Ninguno	1	3%
Total	39	100%

Gráfica 3 - Tratamiento Glucocorticoide



Para el análisis de las dosis de glucocorticoide, la prednisonolona y la prednisona fueron convertidos a su equivalente en hidrocortisona (1mg de prednisona o prednisonolona = 4mg de hidrocortisona). El promedio de dosis utilizada por los pacientes con HSC atendidos en el INP fue de 11.5mg/m²/día, la mediana 11mg/m²/día y la moda 11.5mg/m²/día. Las dosis máximas y mínimas utilizadas fueron de 21.5 y 5.7mg/m²/día, respectivamente (tabla 5); los pacientes que las recibían tenían descontrol clínico y bioquímico de la enfermedad.

Tabla 5 - Dosis de Glucocorticoide	
Medida Estadística	mg/m ² /día
Media	11.5
Mediana	11.0
Moda	11.5
Mínimo	5.7
Máximo	21.5

Según lo establecido en la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos el control de la enfermedad se definió de acuerdo a la evolución clínica y los niveles de 17-OHP y andrógenos. (37). Se tomó lo referido en la última nota del servicio de Endocrinología y se corroboraron niveles hormonales mediante el sistema electrónico de visualización de laboratorios. Se consideró como sobre-tratamiento o supresión cuando los niveles de 17-OHP estaban en cifras <0.4ng/ml.

Según lo referido en los expedientes 32 de los 39 pacientes estaban controlados. Sin embargo, durante la revisión de los niveles de 17-OHP se detectó que 6 pacientes (15%), en realidad están suprimidos (tabla 6 y gráfica 4). 7 pacientes no tenían control clínico ni bioquímico.

Gráfica 4 - Tratamiento Glucocorticoide

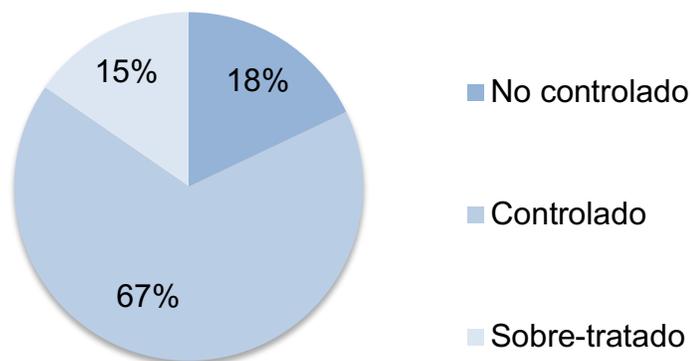


Tabla 6 - Control de Enfermedad		
Control	Cantidad	Porcentaje
No controlado	7	18%
Controlado	26	67%
Sobre-tratado	6	15%
Total	39	100%

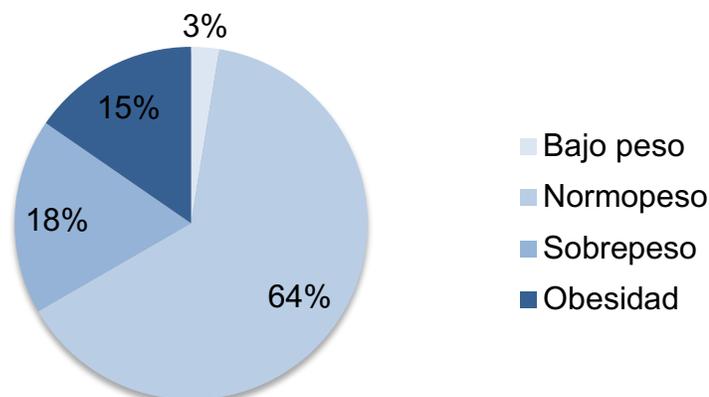
8.2 FRECUENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD

A. De acuerdo el IMC según la Edad Cronológica

Se calculo el percentil del IMC para la edad a través de las tablas de la CDC, observándose que 13 pacientes tenían exceso de peso - 7 (18%) padecían sobrepeso y 6 (15%) tenían obesidad (tabla 7 y grafica 5)

Tabla 7 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad Cronológica		
Estado	Cantidad	Porcentaje
Bajo peso	1	3%
Normopeso	25	64%
Sobrepeso	7	18%
Obesidad	6	15%
Total	39	100%

Gráfica 5 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad Cronológica

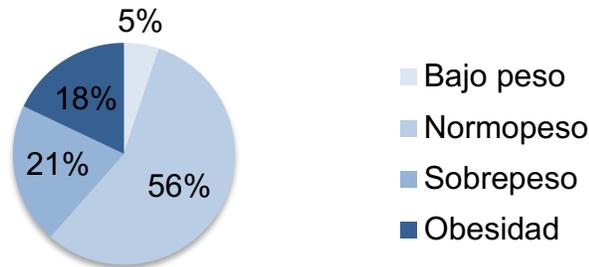


B. De Acuerdo al IMC según la Edad para la Talla

El ajuste del IMC a la edad para la talla reveló que 8 (21%) individuos padecían sobrepeso y 7 (18%) obesidad, y 2 (5%) tenían bajo peso (tabla 8 y grafica 6). La aparición de más casos de exceso de peso fue producto de tallas bajas para la edad según las tablas de CDC .

Tabla 8 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad para la Talla		
Estado	Cantidad	Porcentaje
Bajo peso	2	5%
Normopeso	22	56%
Sobrepeso	8	21%
Obesidad	7	18%
Total	39	100%

Grafica 6 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad para la Talla

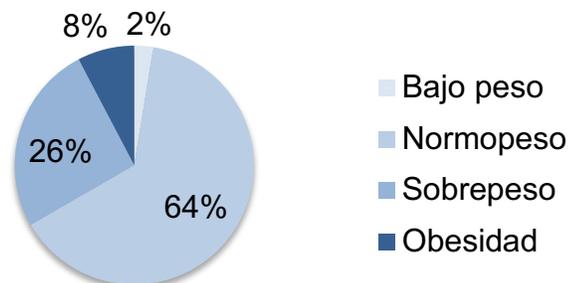


C. De Acuerdo al IMC según la Edad para la Talla Blanco Familiar

Al ajustar el IMC a la edad para la talla blanco familiar la mitad de los pacientes que habían sido clasificados como obesos pasaron a ser parte del grupo de sobrepeso; 1 de los pacientes con talla baja para la CDC y sobrepeso presentaba un IMC normal. El estado nutricional de los pacientes de acuerdo al IMC según la talla blanco familiar se muestra en la tabla 9 y gráfica 7

Tabla 9 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad para la Talla Blanco Familiar		
Estado	Cantidad	Porcentaje
Bajo peso	1	3%
Normopeso	25	64%
Sobrepeso	10	26%
Obesidad	3	8%
Total	39	100%

Gráfica 7 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad para la Talla Blanco Familiar



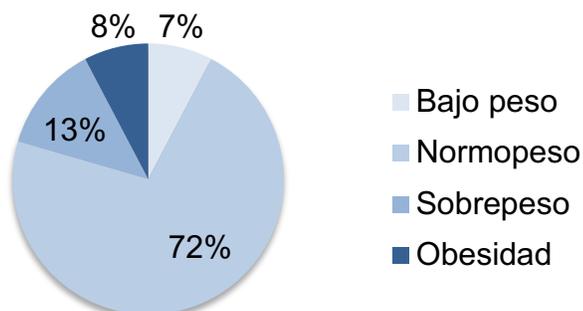
C. De Acuerdo al IMC según la Edad Ósea

El ajuste del IMC a la edad biológica / ósea mostró que 3 (8%) individuos presentaban bajo peso, 5 (13%) sobrepeso y 3 (8%) obesidad; (tabla 10 y gráfica 8). Los pacientes con patrones adelantados (talla alta y edad ósea mayor a cronológica) disminuían el percentil de IMC.

Tabla 10 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad ósea

Estado	Cantidad	Porcentaje
Bajo peso	3	8%
Normopeso	28	72%
Sobrepeso	5	13%
Obesidad	3	8%
Total	39	100%

Gráfica 8 - Estado Nutricional de acuerdo al IMC según la Edad Ósea



9. DISCUSIÓN

Los hallazgos en la frecuencia de sobrepeso y obesidad de este estudio transversal difieren con lo encontrado por algunos autores (2, 3, 26, 17) y concuerdan con los de otros (38). Sin embargo, ninguno de ellos realizó ajustes al IMC según la edad para la talla, la edad para la talla blanco familiar y/o la edad ósea.

La frecuencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) en los pacientes con HSC estudiados según el IMC para la edad cronológica fue de 33%. El ajustar el IMC a la edad para la talla blanco familiar y la edad ósea redujo la frecuencia de obesidad de 15% a 8%. Esto sugiere que los niños con HSC que son clasificados como obesos presentan una talla alta para su potencial genético y una maduración esquelética adelantada y que este estatus se corrige cuando se utiliza el IMC según la edad para la talla blanco familiar y la edad ósea. En la mayoría de los pacientes estudiados el percentil del IMC para la edad cronológica disminuía progresivamente según el ajuste del mismo para su edad / talla, edad / talla blanco familiar y edad ósea; aunque esto no se vio reflejado en las prevalencias generales.

Sarafoglou y colaboradores encontraron que las tasas de obesidad disminuían al corregir el IMC según la edad para la talla promedio de las tablas de la CDC; nosotros reportamos aumento de sobrepeso y obesidad al realizar dicho ajuste. Lo anterior puede explicarse porque la población mexicana en general tiene tallas más bajas que las observadas en los percentiles de la CDC y porque nosotros encontramos pacientes con patrones retrasados de crecimiento.

En lo referente al sobrepeso, la frecuencia del mismo solo disminuyó cuando se ajustó el IMC a la edad ósea (15% al 8%). En los otros ajustes (IMC según la edad para la talla y la edad para la talla blanco familiar) el número de casos aumento a expensas de pacientes obesos de acuerdo al IMC para la edad cronológica e individuos con talla baja.

Debido al tamaño de muestra, no se encontró correlación entre el tratamiento esteroideo (tipo y dosis) y la frecuencia de sobrepeso y obesidad. Se encontraron pacientes con y sin control que tenían sobrepeso y obesidad.

Admitimos que una de las grandes desventajas de este estudio es que solo se valoró la frecuencia de exceso de peso en una ocasión, y que esto pudo haber subestimado la cantidad de casos de sobrepeso y obesidad. Se requieren estudios de cohorte más amplios para determinar prevalencias e incidencias de manera adecuada e intentar establecer causalidades. El control de enfermedad no puede verse de manera aislada, es un continuo que acarrea consecuencias.

10. CONCLUSIONES

- Los niños con HSC atendidos en el INP presentan las mismas frecuencias de sobrepeso y obesidad que la población mexicana general (33%)
- Se deben considerar otras herramientas, diferentes al IMC, para el diagnóstico certero de exceso de peso en patologías donde existe talla alta y patrones adelantados de crecimiento, como en la HSC. El uso de ajustes del IMC de acuerdo a la edad para la talla, edad para la talla blanco familiar y edad ósea son algunas de las opciones más viables.
- En general, el percentil del IMC para la edad cronológica disminuye progresivamente según el ajuste del mismo para su edad / talla, edad / talla blanco familiar y edad ósea.
- Debido a que en México, no existen tablas de crecimiento fidedignas y actualizadas, y en vista de que las gráficas internacionales sobrestiman la prevalencia de talla baja; el uso del IMC según la talla / edad no es la mejor opción para detectar casos de sobrepeso y obesidad. En nuestro estudio se observó mayor cantidad de casos de exceso de peso según este método (39%)
- El ajustar el IMC a la edad para la talla blanco familiar y la edad ósea redujo la frecuencia de obesidad de 15% a 8%. Esto sugiere que el estatus de obesidad se corrige si consideramos el potencial de crecimiento individual y la maduración esquelética.

Este proyecto pretende ser una herramienta más para el manejo integral de los pacientes con HSC. La detección correcta y oportuna de sobrepeso y obesidad puede mejorar la calidad de vida de estos niños y ser una pieza más para un seguimiento adecuado e individualizado.

Esperamos que este trabajo sea fuente de inspiración para otras líneas de investigación.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Antal Z, Zhou P. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics in Review*. 2009; 30 (7).
2. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity Among Children and Adolescents with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics*. 2006; 117(1): e99-e105
3. Sarafoglou K, Forlenza GP, Addo Y, Kyllö J, Lteif A, Hindmarsh PC, Petryk A, Gonzalez-Bolaños MT, Miller BS, Thomas W. Obesity in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia in the Minnesota Cohort: Importance of Adjusting Body Mass Index for Height-Age . *Clinical Endocrinology*. 2017; 86 (5)
4. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hiperplasia. *Lancet* 2017 2017; 390: 2194-2210.
5. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clinical Endocrinology*. 2002; 57: 669-676.
6. CENETEC. Guía de Práctica Clínica, Tamizaje, Diagnóstico y Tratamiento del Paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por Deficiencia de 21 Hidroxilasa (IMSS-715-114). México: CENETEC; 2014. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaes>.
7. Marumudi E, Khadgawat R, Surana V, Shabir I, Joseph A, Ariachery C, Ammini. Diagnosis and management of classical congenital adrenal hiperplasia. *Steroids*. 2013; 78: 741-746
8. Bizarri C, Improda N, Maggioli CH, Capalbo D, Roma S, Porzi O, Salerno M, Cappa M. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hiperplasia. *Endocr Pract*. 2017; 23 (5): 546-556.
9. Alonso M, Ezquieta. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Endocrinol Pediatr*. 2012; 3: 61-71.
10. White-Perrin C, Speiser B, Phyllis W. Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hiperplasia. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;16 (2): 273-288.
11. Sánchez-Escudero V, García-Cuartero B, González-Vergaz A, Bezanilla-López C, Sentchordi-Montane L, González-Fierro MJ, Rivas-Mercado C, Alcázar-Villar MJ, Ezquieta-Zubicaray B. Talla final en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017; 8 (3): 20-26.
12. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, Kovacs J, Waldhauser F, Frisch H. Growth Patterns and Final Height in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classical 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res* 2001; 55: 161–171
13. Bornstein S, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer G, Husebye E, Merke D, Murad M, Stratakis C, Torpy D. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2016; 101 (2): 364 -389.
14. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz H. Reduced Final Height Outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia under Prednisone Treatment: Deceleration of Growth Velocity during Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 92 (5): 1635-1639.
 15. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4429-4438.
 16. Knorr D, Hinrichsen-de-lienau SG. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia in infancy. *Acta Paediatr Jon.* 1988; 30:89-92
 17. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21 hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child.* 1998;78: 261-263.
 18. Matsubara Y, Ono M, Miyai K, Takizawa F, Takasawa K, Onishi T, Kashimada K, Mizutani S. Longitudinal analysis of growth and body composition of Japanese 21-OHD patients in childhood. *Endocr J.* 2013; 60: 149-154.
 19. Völkl TM, Simm D, Korner A, Rascher W, Kiess W, Kratzsch J, Dorr HG. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 239-247
 20. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A, Pagotto U. Sex-dependent role of glucocorticoids and androgens in the pathophysiology of human obesity. *Int J Obes.* 2008; 32: 1764-1779.
 21. Hahn S, Haselhorst U, Quadbeck B, Tan S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Decreased soluble leptin receptor levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 287-294.
 22. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Dao-Tran A, Mittelman SD, Gilsanz V, Schragar S, Geffner M. Increased Abdominal Adiposity in Adolescents and Young Adults With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E1153–E1159.
 23. Blum WF, Kiess W, Rascher W. *Leptin: The Voice of Adipose Tissue.* Johann Ambrosius Barth Verlag. 1997
 24. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F. Serum leptin levels in patients with 21-hydroxylase deficiency before and after treatment. *Turk J Pediatr.* 2003; 45: 33-38.
 25. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2114-2120
 26. Moreira RP, Villares SM, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TA. Obesity and familial predisposition are significant determining factors of an adverse metabolic profile in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80: 111-118.
 27. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to

- 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80: 471-477.
28. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics*. 1998; 101: E5.
29. Peneau S, Gonzalez-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, Hercberg S, Rolland-Cachera MF. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40: 1150-1156.
30. Group KW. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53: S11-104.
31. Perea-Martínez A, López-Portillo L, Bárcena-Sobrino E, Greenawalt-Rodríguez S, Caballero-Robles TS, Carbajal-Rodríguez L, Rodríguez-Herrera R, Zarco-Román J, Barrios-Fuentes R. Propuestas para la atención continua de niños y adolescentes obesos. *Acta Pediatr Mex*. 2009; 30 (1): 54-68.
32. Shneider MB, Brill SR. Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review*. 2005; 26 (5): 155-165
33. Organización Mundial de la Salud - Comisión para acabar con la obesidad infantil. Datos y cifras sobre obesidad infantil. Estados Unidos de América: Organización Mundial de la Salud. [última actualización 2014; citado 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/es/>
34. Hernández-Ávila M, Rivera-Dommarco J, Shamah Levy T, Cuevas-Nasu L, Gómez-Acosta LM, Gaona-Pineda EB, et al. Encuesta Nacional de Salud y nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016): Informe final de resultados. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2016. Disponible en: http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_m_c_2016-310oct.pdf
35. Instituto Mexicano para la Competividad A.C. Kilos de más, pesos de menos: Los costos de la obesidad en México. México: Instituto Mexicano para la Competividad A.C. 2012. Disponible en: http://imco.org.mx/wp-content/uploads/2015/01/20150127_ObesidadEnMexico_DocumentoCompleto.pdf
36. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica. 2da ed. Madrid: Ergon; 2014.
37. Speizer PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (9): 4133-4160.
38. Williams RM, Deeb A, Ong KK, Bich, W, Murgatroyd, PR, Hughes IA, Acerini CL. Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol*. 210; 72: 155-160.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 11 - Cronograma de Actividades															
Actividad	2018												2019		
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Búsqueda Bibliográfica	x	x													
Marco Teórico - Antecedentes		x	x												
Planteamiento del Problema			x												
Justificación			x												
Objetivos			x												
Material y Métodos			x												
Análisis Estadístico			x												
Revisión por Tutor				x											
Entrega de Protocolo				x											
Realización de Base de datos					x	x	x								
Procesamiento de información							x	x							
Análisis de Resultados									x	x	x				
Discusión												x			
Conclusiones													x	x	
Presentación de Tesis															x

