

# Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

## Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



618.1  
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024  
317 p.; 16,5x23,5 cm.  
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda  
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores  
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana  
Vigilada Mineducación

**Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad**

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)  
Primera edición, 2024  
Escuela Ciencias de la Salud

**Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín:** Mons. Ricardo Tobón Restrepo

**Rector General:** Padre Diego Marulanda Díaz

**Vicerrector Académico:** Álvaro Gómez Fernández

**Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina:** Marco Antonio González Agudelo

**Coordinadora (e) Editorial:** Maricela Gómez Vargas

**Producción:** Ana Milena Gómez Correa

**Corrección de Estilo:** Alexis Arbey Ramírez López

**Diagramación:** María Isabel Arango Franco

**Imagen portada:** Shutterstock 2231112609

**Dirección Editorial:**

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

**Radicado:** 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



# Hiperplasia suprarrenal congénita

**Eliana Carolina Saldarriaga Hernández**

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

## Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es una de las alteraciones metabólicas hereditarias más comunes. Comprende un grupo de trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por alteración de la biosíntesis de cortisol suprarrenal con un exceso de andrógenos, debido a la deficiencia de una o más enzimas en el proceso de esteroidogénesis dentro de la corteza suprarrenal. La conversión defectuosa de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) a 11-desoxicortisol, debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa (21OHD) representa más del 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HAC). Los tipos menos frecuentes de HAC son la deficiencia de 11 $\beta$ -hidroxilasa (0,2% a 8%), la deficiencia de 17 $\alpha$ -hidroxilasa, la deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la deficiencia de P450 oxidorreductasa y la deficiencia de proteína reguladora aguda de esteroidogénesis (StAR)<sup>1</sup>. El fenotipo bioquímico y clínico depende del defecto enzimático específico y del deterioro de la actividad enzimática específica. Los defectos de la 21-hidroxilasa y la 11beta-hidroxilasa solo afectan la esteroidogénesis suprarrenal, mientras que la deficiencia de 17alfa-hidroxilasa y 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa también afecta la biosíntesis de esteroides gonadales. En los últimos años, se ha descrito un defecto nuevo causante de la HAC, se trata de una deficiencia de P450 oxidoreductasa (POR); un donante de electrones necesario para la actividad catalítica de 21-hidroxilasa y 17 $\alpha$ -hidroxilasa/17,20-liasa. La deficiencia de POR tiene un fenotipo complejo que incluye dos características únicas que no se observan en ninguna otra variante de HAC (malformaciones esqueléticas y genitales inadecuadamente diferenciados o atípicos en ambos sexos). Todos los defectos de las enzimas, excepto la haploinsuficiencia P450scc, son transmitidos como rasgos autosómicos recesivos<sup>2</sup>.



La corteza suprarrenal ha jugado un papel importante en la historia de la endocrinología pediátrica. Se informaron los primeros casos de hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) en el siglo XIX, lo que llevó a comprender que las suprarrenales influían en los fenotipos sexuales, además de ser necesarias para la supervivencia. Poco más de 100 años después de la primera descripción de una paciente con genitales atípicos o inadecuadamente diferenciados y deficiencia de 21 - hidroxilada, fue descrita la forma no clásica de la deficiencia<sup>3</sup>.

Las características asociadas con HAC comprenden un espectro clínico que refleja las consecuencias de la mutación específica (Tabla 1). En el caso de la deficiencia de 21 hidroxilasa (21OHD), el espectro va desde las formas perdedoras de sal y virilizantes simples hasta la forma leve. En conjunto, las formas que pierden sal y virilizantes simples se consideran las formas clásicas y la forma leve también se conoce como variante de inicio tardío o no clásica. Sin embargo, este sistema de clasificación es inadecuada porque la gravedad de la enfermedad se representa mejor como un continuo basado en la actividad enzimática residual. Los pacientes con HAC clásica generalmente se diagnostican al nacer o en una etapa temprana de la vida y se estima que la incidencia oscila entre 1:10000 y 1:20000<sup>4</sup>. Por el contrario, la HAC no clásica suele diagnosticarse en la adolescencia o edad adulta, aunque es relativamente común, con una prevalencia general de 1:200 en la población caucásica de los EE. UU. y una frecuencia más alta entre los judíos, hispanos, mediterráneos, habitantes de Oriente Medio y los esquimales<sup>5</sup>. Entre las mujeres que presentan síntomas de exceso de andrógenos en la edad adulta, la prevalencia podría ser tan alta como el 4%<sup>6</sup>.

Muchos países han introducido programas de tamizaje neonatal basados en inmunoensayos que miden 17-hidroxiprogesterona sangre, permitiendo un diagnóstico y tratamiento más oportuno de la HAC<sup>7</sup>. Los andrógenos 11-oxigenados derivados de las suprarrenales han surgido como nuevos biomarcadores potenciales para la HAC, ya que los biomarcadores tradicionales están sujetos a variabilidad y no son específicos de las suprarrenales<sup>8</sup>.

Aunque los grandes avances en biología molecular de los últimos años han delineado los mecanismos esteroideogénicos y la genética de la HAC, el manejo y el tratamiento de esta condición continúan presentando desafíos. El manejo se complica por una combinación de comorbilidades que surgen de trastornos hormonales relacionados con la enfermedad y efectos adversos relacionados

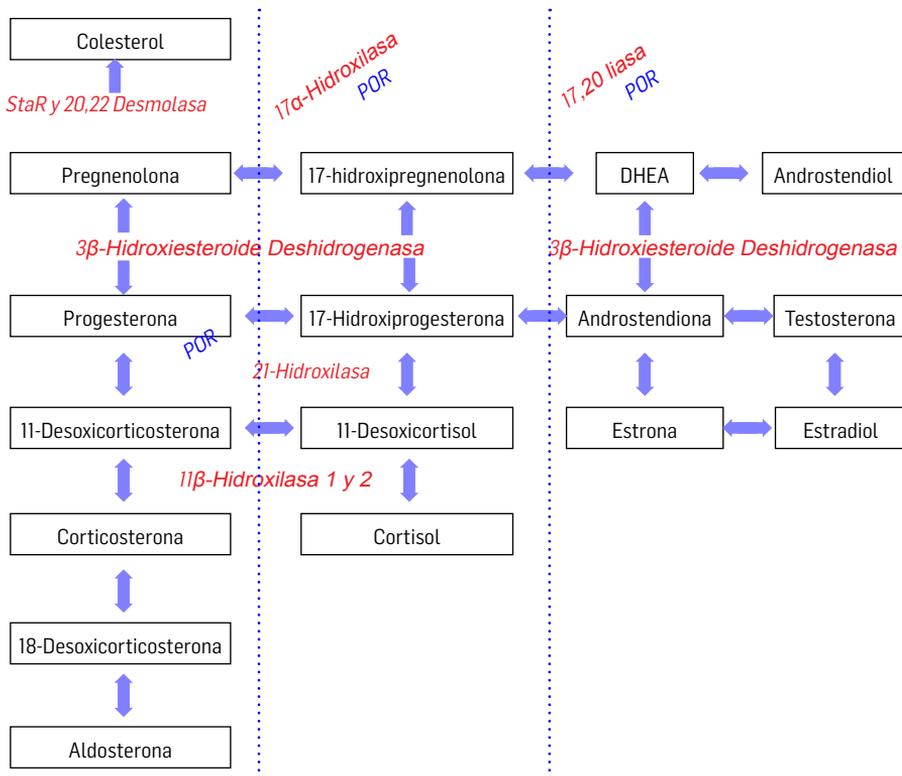
con el tratamiento. Se están desarrollando múltiples enfoques de tratamiento alternativos con el objetivo de adaptar la terapia para mejorar los resultados de los pacientes<sup>7</sup>.

## ■ Fisiopatogenia

Las hormonas esteroideas en la mujer se producen en la corteza suprarrenal (glucocorticoides, mineralocorticoides), el ovario (estrógenos y andrógenos) y algunos tejidos periféricos (tejido adiposo, cerebro). Uno de los órganos principales de producción es la corteza suprarrenal, que consta de tres capas: la **zona glomerulosa** (15% de la corteza), en la que la pregnenolona se convierte en progesterona mediante la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. La progesterona se convierte en dexametasona por la 21-hidroxilasa y posteriormente en aldosterona por la aldosterona sintasa. La secreción de aldosterona está regulada por el sistema renina-angiotensina y las concentraciones séricas de potasio. En la **zona fasciculada** (75% de la corteza), la pregnenolona es hidroxilada por la enzima  $17\alpha$ -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa a 17-hidroxipregnenolona, que es convertida en 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) por la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. Posteriormente, el 17-OHP se convierte mediante la 21-hidroxilasa en 11-desoxicortisol, que luego se convierte mediante la  $11\beta$ -hidroxilasa en cortisol. En la **zona reticulada** (10% de la corteza), la enzima  $17\alpha$ -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa convierte la 17-hidroxipregnenolona en dehidroepiandrosterona (DHEA), que posteriormente se convierte en androstenediona mediante la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. La DHEA puede sufrir sulfatación por la esteroide sulfotransferasa, *SULT2A1*, para formar DHEAS, ver Figura 1<sup>9</sup>.



● **Figura 1.** Deficiencias enzimáticas más comunes en la HAC.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

**Tabla 1.** Deficiencias enzimáticas más comunes en la HAC.

Enzima deficiente	F	Sustrato	Producto	A	M	G	Manifestaciones
21 – Hidroxilasa	90 – 95%	Progesterona, 17-OH-progesterona	Desoxicoticosterona 11 – deoxicortisol	↑	↓	↓	Forma clásica y no clásica (ver manifestaciones clínicas).
11β – Hidroxilasa	0,2 – 8%	Desoxicoticosterona	Corticosterona	↑	↑	↓	Hipertensos, hipopotasemia. Formas no clásicas con exceso de andrógenos y pubarquia prematura.
17α- Hidroxilasa	Rara	Pregnenolona, Progesterona	17-OH-pregnenolona 17-OH-progesterona	↓	↑	↓	Hipertensión e hipopotasemia. Las concentraciones basales de LH y progesterona pueden estar elevadas.
3β – Hidroxiesteroide Deshidrogenasa	< 5%	Pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, DHEA	Progesterona, 17-OH-progesterona, androstenediona	↓	↓	↓	Interfiere con el flujo de esteroides a andrógenos (deficiencia de testosterona). Subvirilización de bebés varones. Las niñas afectadas pueden virilizarse levemente.
P450 Oxidorreductasa (POR)	Rara	Pregnenolona, Progesterona	DHEA, 11 – desoxicortisol	Prenatal ↑ Postnatal ↓ (No virilización en el estado postnatal)	↔	↓	Diagnóstico neonatal. Genitales ambiguos, insuficiencia suprarrenal, craneosinostosis, hipoplasia del tercio medio facial y anomalías de las falanges. Grandes quistes ováricos. No infertilidad.
StAR	Rara	Colesterol	Deterioro del transporte de colesterol al interior de la célula	↓	↓	↓	Acumulación masiva de lípidos en la corteza suprarrenal. Ovarios pueden producir estrógenos en la pubertad. Insuficiencia suprarrenal potencialmente mortal.

Abreviaturas: F – Frecuencia, A – Andrógenos, M – Mineralocorticoides, G – Glucocorticoides.

Fuente: Elaboración propia de los autores<sup>2</sup>.



En las hiperplasias suprarrenales congénitas virilizantes, el deterioro de la síntesis de cortisol conduce a la pérdida de la inhibición por retroalimentación negativa del cortisol, al aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica y al incremento de la secreción de hormona adrenocorticotrópica hipofisaria (ACTH). La secreción excesiva de ACTH da como resultado la acumulación de intermediarios de hormonas esteroides proximales a la enzima deficiente e hiperplasia de la zona fasciculada y la zona reticular. El metabolismo alterado de estos intermediarios de hormonas esteroides contribuye a los elementos hiperandrogénicos asociados con estos trastornos por deficiencia de enzimas<sup>10</sup>.

La deficiencia de 21-hidroxilasa afecta la conversión de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol y de progesterona en 11-desoxicorticosterona, que son los precursores clave en la ruta de síntesis de cortisol y aldosterona. La acumulación excesiva de 17-hidroxiprogesterona (antes de este punto, la biosíntesis de esteroides funciona normalmente) amplifica la vía de producción de andrógenos<sup>11</sup> (Figura 1).

Las consecuencias de la deficiencia de cortisol incluyen una función cardíaca deficiente, una respuesta vascular deficiente a las catecolaminas y una mayor secreción de hormona antidiurética. Las mutaciones de pérdida completa de la función interfieren con la síntesis de aldosterona y conducen a hiponatremia, debido a la alteración de la reabsorción urinaria de sodio. La hiponatremia conduce a hipovolemia, niveles elevados de renina plasmática y, eventualmente, shock si no se reconoce y trata con prontitud. En ausencia de aldosterona, el potasio no se puede excretar de manera eficiente, lo que produce hiperpotasemia. Las concentraciones elevadas de 17-OHP y progesterona exacerbaban la deficiencia de mineralocorticoides, porque ambas hormonas tienen efectos antimineralocorticoides, además, la falta de exposición prenatal al cortisol interfiere con el desarrollo de la médula suprarrenal y puede estar asociada con deficiencia de epinefrina e hipoglucemia<sup>12</sup>.

La heterogeneidad fenotípica de HAC es más compleja de lo que se espera en un trastorno autosómico recesivo en el que la expresión de la proteína defectuosa se limita a la corteza suprarrenal. Es probable que esta complejidad se deba a variantes genéticas en otros *loci*, por ejemplo, el receptor de andrógenos, que influyen en el metabolismo de los esteroides y la capacidad de respuesta a los esteroides.

## ■ Presentación clínica

La HAC clásica se manifiesta en el período neonatal. El diagnóstico de HAC con pérdida de sal es una emergencia médica debido al riesgo de hiponatremia, hiperpotasemia, hipotensión y posible desenlace fatal dentro de las primeras dos a tres semanas de vida si no se reconoce. Además, el grado de virilización prenatal puede conducir a una mala asignación del sexo al nacer<sup>2</sup>. Las niñas lactantes con HAC clásica, ya sea perdedora de sal o virilizante simple, generalmente se presentan con genitales inadecuadamente diferenciados, que podrían ser visibles en los estudios de detalle ecográfico prenatal. Los hallazgos en los genitales externos pueden variar desde una apariencia casi masculina con uretra peneana y testículos no descendidos bilaterales hasta clitoromegalia mínima. Los labios mayores pueden tener apariencia escrotal y parecer fusionados. Una separación incompleta de la uretra y la vagina da como resultado un seno urogenital y un orificio perineal único. El diagnóstico puede ser más tardío en las niñas mínimamente virilizadas, en las que la clitoromegalia progresiva provoca una evaluación médica<sup>7</sup>.

Las niñas con cariotipo 46XX, afectadas, tienen genitales internos femeninos normales. A pesar de la exposición prenatal excesiva a los andrógenos, la posición de los ovarios es normal, las estructuras müllerianas persisten y los conductos de Wolff retroceden. Las estructuras müllerianas se desarrollan normalmente como las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina<sup>1,13</sup>.

Las niñas con HAC clásica virilizante simple o no clásica pueden presentar pubarquia prematura, definida como la presencia de vello púbico, vello axilar u olor apocrino que se desarrolla antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños<sup>10</sup>. En la adolescencia los síntomas de HAC no clásica (NHAC) incluyen hirsutismo, menstruaciones irregulares, anovulación crónica, acné e infertilidad, siendo el hirsutismo el hallazgo clínico más frecuente en estas pacientes. Debido a las características clínicas similares, puede ser difícil distinguir la NHAC del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las mujeres con NHAC tienden a tener concentraciones más altas de 17-Hidroxiprogesterona y progesterona que las mujeres con SOP. La resistencia a la insulina, la obesidad, la morfología de ovario poliquístico y las proporciones elevadas de LH/FSH tienden a ser más comunes entre las mujeres con SOP. Sin embargo, ninguna de estas características diferencia claramente a las mujeres con NHAC de aquellas con SOP. Las concentraciones de la hormona antimülleriana tampoco son útiles a la hora de diferenciar mujeres con NHAC de aquellas con SOP<sup>6</sup>.



Los estudios familiares han demostrado que no todos los individuos con genotipos compatibles con NHAC desarrollan síntomas de exceso de andrógenos, de manera curiosa hasta un 4% de los padres de pacientes con diagnóstico de NHAC presentan estudios genéticos compatibles, sin presentar síntoma alguno, lo que se conoce también como HAC no clásica críptica<sup>14</sup>.

La oligomenorrea, la anovulación crónica y la infertilidad son quejas frecuentes en mujeres con NHAC y pueden ocurrir en mujeres con HAC clásica a pesar de la terapia de reemplazo hormonal adecuada. Un mecanismo postulado para la disfunción del eje Hipotálamo Ovárico en HAC es que la exposición excesiva a andrógenos *in útero* altera la impronta de los mecanismos neuroendocrinos que gobiernan las neuronas kisspeptina y GnRH. Otra posible explicación es que los andrógenos elevados pueden aumentar la frecuencia del pulso de GnRH hasta tal punto que la pituitaria no puede mantener una frecuencia del pulso elevada de manera concordante<sup>15</sup>, además, el hiperandrogenismo también puede afectar directamente la función ovárica. Los andrógenos actúan a través del receptor de andrógenos para influir en el crecimiento folicular durante múltiples etapas del desarrollo folicular. Mientras que los andrógenos promueven el crecimiento inicial de los folículos antrales pequeños, el hiperandrogenismo se asocia con la detención folicular y la imposibilidad de seleccionar un folículo dominante. Dentro del ovario, los andrógenos pueden estimular la matriz extracelular, contribuyendo a la hiperplasia y rigidez del estroma<sup>16</sup>.

## ■ Diagnóstico

El diagnóstico de HAC clásica se basa principalmente en un examen cuidadoso de la apariencia externa de los recién nacidos. En los países donde se introdujeron las pruebas de detección temprana de HAC, el diagnóstico se basa en la determinación de los niveles plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en una muestra de sangre entre el día 2 y 4 de vida, asociado a la medición de ionograma, actividad de la renina plasmática, androstenediona y progesterona. El nivel de 17-OHP se eleva al nacer, disminuye rápidamente en los recién nacidos sanos, pero persiste en los niños afectados<sup>7</sup>. El principal beneficio del diagnóstico temprano es la reducción de la morbilidad y la mortalidad, particularmente entre los bebés con la forma perdedora de sal de esta enfermedad. La mayoría de los lactantes afectados tienen valores aleatorios de 17-OHP > 5000 ng/dl. Se solicitará estudio genético y ecografía pélvica para las niñas virilizadas para confirmar un cariotipo XX y la presencia de un útero<sup>17</sup>.

Los valores basales de 17-OHP se han mostrado como una prueba de detección eficaz, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% en el diagnóstico de la forma no clásica en niñas con pubarquia prematura<sup>18</sup>, en quienes se debe solicitar también un carpograma para validar la aceleración de la madurez esquelética. De manera similar, las determinaciones de 17-OHP en la fase folicular del ciclo en las mujeres en edad reproductiva, resulta ser *el gold standard* para el diagnóstico en esta población, ya que todos los defectos enzimáticos dentro de la vía esteroidogénica generan un aumento significativo de 17-OHP, que es aún mayor con la estimulación con ACTH. Para 21OHD, el diagnóstico se basa en elevaciones de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que abarcan un gradiente que refleja el espectro de defectos enzimáticos. Tanto en niñas como adolescentes los valores de 17 OHP >200 ng/dL (6 nmol/L) sugieren el diagnóstico. Los pacientes adultos con deficiencia de 21 Hidroxilasa clásico suelen tener concentraciones de 17OHP superiores a 10000 ng/dL. En pacientes con elevaciones basales modestas de 17OHP de 170 a 1000 ng/dL (6 a 30 nmol/L), la prueba de estimulación con corticotropina, con un umbral de 17OHP > 1000 ng/dL establecen el diagnóstico. Debido a que la 17OHP sigue de cerca el ritmo circadiano de la ACTH, se debe obtener sangre temprano en la mañana<sup>6</sup>.

La complejidad de las alteraciones genéticas implicadas invalida el uso del análisis genético como prueba de diagnóstico de primera línea<sup>19</sup>. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos y portan diferentes mutaciones en cada alelo. No obstante, el análisis genético puede ser un complemento útil para el tamizaje neonatal<sup>20</sup>. Las nuevas tecnologías, como el diagnóstico genético previo a la implantación de embriones concebidos mediante fertilización *in vitro* o las pruebas prenatales de ADN libre de células, pueden ofrecer opciones de diagnóstico aún más tempranas<sup>12</sup>. A las pacientes con HAC se les debe ofrecer asesoramiento genético para considerar estas opciones antes de la concepción, ya que el riesgo de tener un hijo con formas clásicas de HAC perdedora de sal o virilizante simple depende del genotipo de la madre y de la probabilidad de que el padre sea portador<sup>4</sup>.

El riesgo de aparición de HAC es del 25% para cada hijo debido a que 21OHD es un trastorno autosómico recesivo.

## ■ Tratamiento

Al confirmar el diagnóstico de deficiencia de 21- Hidroxilasa (21-OHD) clásica perdedora de sal o virilizante simple, es necesario iniciar terapias de reemplazo



hormonal con glucocorticoides y mineralocorticoides. Aunque los pacientes con 21OHD virilizante simple no son perdedores de sal manifiestos, pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de mineralocorticoides. Para los pacientes con NHAC, el tratamiento debe centrarse en los síntomas del individuo y no debe iniciarse simplemente para disminuir las concentraciones hormonales anormalmente elevadas<sup>21</sup>. Para niñas y adolescentes, los objetivos del tratamiento incluyen una velocidad de crecimiento lineal normal, una tasa normal de maduración esquelética, un desarrollo puberal espontáneo y en el momento adecuado. Los objetivos del tratamiento para las mujeres adolescentes y adultas incluyen ciclos menstruales normales, fertilidad y prevención de más hirsutismo y acné. La atención debe brindarse en un entorno multidisciplinario.

La vigilancia de laboratorio incluye evaluar si las concentraciones de androstenediona y testosterona son apropiadas para la edad y el sexo. Las concentraciones de 17-OHP y progesterona pueden estar elevadas incluso en una administración excesiva de glucocorticoides. Las dosis de terapia de reemplazo no deben basarse en las concentraciones de 17-OHP, porque la normalización de las concentraciones de 17-OHP y progesterona generalmente indican una terapia de reemplazo excesiva<sup>20</sup>. Las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) se suprimen rápidamente durante el tratamiento y son útiles en el seguimiento e idoneidad de la terapia de reemplazo con glucocorticoides.

La hidrocortisona es el glucocorticoide preferido en bebés, niños y adolescentes. La dosis habitual oscila entre 6 y 15 mg/m<sup>2</sup> /día, generalmente administrada tres veces al día<sup>21</sup>. La prednisona y la dexametasona tienen vidas medias más largas, por lo que se necesita una dosificación menos frecuente; se puede considerar el uso de estos medicamentos en el paciente adulto. Las combinaciones de hidrocortisona y pequeñas dosis de prednisona o dexametasona antes de acostarse pueden generar un buen control en la edad adulta.

El reemplazo de mineralocorticoides implica el tratamiento con acetato de 9 $\alpha$ -fludrocortisona; el objetivo es lograr una actividad de renina plasmática que esté dentro de los límites normales para la edad. Debido a su dieta pobre en sal, pseudohipoaldosteronismo transitorio y riñones inmaduros, los bebés generalmente requieren dosis de reemplazo de mineralocorticoides más altas durante los primeros meses de vida<sup>8</sup>. Algunos bebés pueden requerir suplementos adicionales de sal. El control de la presión arterial para evitar la hipertensión y la

actividad de la renina plasmática son utilizados para el seguimiento de la terapia de reemplazo de mineralocorticoides.

La dosificación de estrés es necesaria para enfermedades agudas, cirugía o estrés que amenacen la vida. Triplicar la dosis diaria habitual es la recomendación para la dosificación de estrés. Si el individuo no puede tomar o tolerar medicamentos orales, se debe administrar hidrocortisona parental de la siguiente manera: < 12 meses de edad, 25 mg; 1–4 años de edad, 50 mg; > 4 años de edad, 100 mg. La duración de la acción de la hidrocortisona parenteral IM es de aproximadamente 4 a 6 horas. Por lo general, los pacientes pueden tolerar las dosis orales posteriores<sup>10</sup>.

El tratamiento de HAC es un desafío debido a las dificultades para equilibrar el sobret ratamiento y el subtratamiento, por esta razón, se están explorando nuevas terapias. Un enfoque ha sido el desarrollo de una preparación de glucocorticoides de liberación prolongada y se ha probado el reemplazo continuo de glucocorticoides usando una bomba subcutánea.

Se pueden considerar antiandrógenos como la flutamida, acetato de ciproterona o finasterida para las mujeres con hirsutismo o alopecia androgénica. Sin embargo, se deben tomar precauciones debido al potencial de eventos adversos graves asociados con las terapias antiandrogénicas. Además, el uso de terapias antiandrógenas durante el embarazo puede conducir a la subvirilización de los fetos masculinos.

La anovulación crónica que tienden a presentar estas pacientes puede controlarse con anticonceptivos orales combinados o anticonceptivos hormonales de acción prolongada, como un dispositivo intrauterino o implante de progestágeno solo con el fin de proteger el endometrio del estado hiperestrogénico derivado de la disfunción en el eje hipotálamo ovárico.

## ■ Sexualidad, anticoncepción, fertilidad y embarazo

El inicio de la vida sexual tiende a ocurrir a edades más avanzadas para las mujeres con HAC<sup>19</sup>. Para las mujeres con HAC clásica, los problemas relacionados con la actividad sexual incluyen un introito vaginal pequeño, falta de lubricación, dispareunia, falta de sensibilidad del clítoris y ansiedad sobre el desempeño sexual, la apariencia genital y los conceptos relacionados con la identidad de género.



Las niñas pequeñas con genitales inadecuadamente diferenciados solían someterse a una cirugía de genitoplastia feminizante durante el primer año de vida, buscando beneficiar la cicatrización en un periodo en el que la bebé aún "está estrogénica", sin embargo, tanto las indicaciones de cirugía, como las técnicas quirúrgicas han cambiado a lo largo de los años, generando controversia sobre los derechos reproductivos y el rechazo a la asignación de género en edad temprana, lo que ha llevado a contemporizar la vaginoplastia, que podría ser realizada durante la adolescencia, con uso de dilatación vaginal para conservar los resultados<sup>22</sup>.

Además de las preocupaciones sobre la sexualidad, las mujeres con HAC clásica y no clásica pueden tener dificultades para lograr un embarazo. Este hecho sumado a las menstruaciones irregulares y los ciclos anovulatorios pueden hacer que las pacientes deduzcan que la anticoncepción es innecesaria y es importante hacer claridad en que, sin bien en los ciclos anovulatorios no será posible concebir, las pacientes con HAC y NHAC son fértiles y se les debe ofrecer anticoncepción si son sexualmente activas sin deseo de concebir.

Los retos con respecto a la fertilidad están dados por las concentraciones elevadas de progesterona que afectan la calidad del moco cervical, disminuyen la penetración de los espermatozoides, aceleran la maduración endometrial, disminuyen la receptividad endometrial y perjudican la implantación<sup>19</sup>. La supresión adecuada de la progesterona (< 60 ng/dl) y la actividad de la renina plasmática parece ser importante para la ovulación, la proliferación endometrial y la implantación tanto para la forma clásica como para la no clásica. La optimización de los regímenes de glucocorticoides y mineralocorticoides, disminuyen la necesidad de inducción de la ovulación y la posibilidad de aborto recurrente descrita en la forma no clásica<sup>19</sup>.

Una vez que se logra el embarazo, las mujeres con HAC ameritan atención individualizada a través del manejo conjunto con Endocrinólogos, Medicina Fetal y Alto riesgo obstétrico. El tratamiento prenatal con dexametasona se usó anteriormente para prevenir o mejorar la virilización genital de las niñas con CAH, iniciando antes de la sexta semana, con el objetivo de reducir la necesidad de cirugía reconstructiva genital feminizante, sin embargo, el tratamiento no está exento de riesgo para el feto, identificándose el bajo peso al nacer, adelgazamiento cortical en la corteza cingulada anterior rostral y cambios neuropsiquiátricos y cognitivos. Estos datos disponibles en la actualidad sobre los resultados clínicos plantean una preocupación importante sobre el uso del tratamiento prenatal con

dexametasona e incitan a que no se use, excepto en estudios de investigación bajo la guía de un comité de ética<sup>23</sup>.

Dado que la diabetes gestacional puede ser más frecuente entre las mujeres embarazadas con HAC, se debe realizar un seguimiento más estrecho. Para las mujeres que se han sometido a una genitoplastia feminizante se sugiere el parto por cesárea, previniendo alteración estructural en la corrección vaginal<sup>24</sup>.

## ■ La salud ósea

Debido a la necesidad de una terapia de reemplazo crónica con glucocorticoides, las personas con HAC experimentan un mayor riesgo de disminución de la densidad mineral ósea, debido a que los glucocorticoides reducen el número de osteoblastos al disminuir la replicación de los precursores osteoblásticos, redirigir la diferenciación de las células madre de la médula ósea a linajes de células de adipocitos y aumentar la apoptosis; sin embargo, las directrices más recientes de la Endocrine Society no recomiendan exploraciones con densitometría ósea o la administración de suplementos de calcio y vitamina D de rutina<sup>25-26</sup>.

## ■ Conclusión

El diagnóstico temprano de la forma clásica perdedora de sal de la HAC es un factor clave para salvar la vida de un recién nacido y un diagnóstico temprano de NHAC puede mejorar significativamente la calidad de vida, la tasa de fertilidad y reducir la gravedad de los síntomas. Los síntomas típicos inespecíficos de hirsutismo, oligomenorrea, infertilidad, acné y vello púbico prematuro a menudo conducen a un reconocimiento inadecuado de NHAC y la confusión diagnóstica con SOP. La medición del nivel de 17-OHP es el *gold standard* de detección en el diagnóstico de 21OHD. La terapia debe ser individualizada, ajustada y adaptada a través de la vida para minimizar los síntomas durante el logro de un desarrollo sexual normal, fertilidad, crecimiento ponderal y, en general, una mejor calidad de vida.



## Referencias bibliográficas

1. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Lond Engl*. Nov 2017;390(10108):2194–210.
2. Riedl S, Röhl FW, Bonfig W, Brämsswig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect*. Feb 2019;8(2):86–94.
3. Miller WL, White PC. A Brief History of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):529–45.
4. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. Ene 2011;96(1):E161-172.
5. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. Nov 2017;19(11):1276–9.
6. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2021;50(1):151–65.
7. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):25–33.
8. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2022 [citado el 8 de enero de 2023];18(6):337-352. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co/35411073/>
9. Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab*. Mar 2022;66(1):77–87.
10. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Oct 2017;30(5):520–34.
11. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2015;44(2):275–96.
12. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol*. 2019;10:432.
13. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*. Ene 2019;111(1):21–3.

14. Nandagopal R, Sinai N, Avila NA, Ryzin CV, Chen W, Finkelstain GP, et al. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol*. Jun 2011;164(6):977–84.
15. Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, et al. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. Oct 2012;167(4):499–505.
16. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reprod Biol Endocrinol*. Ago 2011;9(1):116.
17. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2001;30(1):15–30.
18. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A Prospective Study of the Prevalence of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia among Women Presenting with Hyperandrogenic Symptoms and Signs. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2008;93(2):527–33.
19. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisé L, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. Jul 2008;23(7):1607–13.
20. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 2020;3(3):CD012517.
21. Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, Vogiatzi MG, Imel EA, Davis SM, et al. Crinicerfont Lowers Elevated Hormone Markers in Adults With 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2022;107(3):801–12.
22. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, Lindén A, Juul A, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. Abr 2021;106(5):e2063–77.
23. Braga LH, Salle JLP. Congenital Adrenal Hyperplasia: A Critical Appraisal of the Evolution of Feminizing Genitoplasty and the Controversies Surrounding Gender Reassignment. *Eur J Pediatr Surg*. Ago 2009;19(4):203–10.
24. Van't Westeinde A, Karlsson L, Nordenström A, Padilla N, Lajic S. First-Trimester Prenatal Dexamethasone Treatment Is Associated With Alterations in Brain Structure at Adult Age. *J Clin Endocrinol Metab*. Ago 2020;105(8):2575–86.
25. Reisch N. Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2019;48(3):619–41.
26. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, Zilio M, De Toni P, Luisetto G, et al. Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):101–6.