



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"  
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA  
DE INICIO TARDÍO  
Análisis de pacientes con niveles séricos elevados  
de 17- $\alpha$  hidroxiprogesterona**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA**

**ANA PAOLA SÁNCHEZ SERRANO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:  
DR. GREGORIO PÉREZ PALACIOS**

**ASESORES DE TESIS :**

**DRA. MARÍA AURORA RAMÍREZ TORRES**

**DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA**



**MÉXICO, D. F.**

**2009**



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.

## **A U T O R I Z A C I Ó N   D E   T E S I S**

### **HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DE INICIO TARDÍO Análisis de pacientes con niveles séricos elevados de 17- $\alpha$ hidroxiprogesterona**

---

**DRA. MARÍA AURORA RAMÍREZ TORRES  
ASESORA DE TESIS**

---

**DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA  
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS**

---

**DR. JOSÉ JORGE ESPINOZA CAMPOS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. GREGORIO PÉREZ PALACIOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Luis, mi esposo, por su apoyo constante e incondicional.

Al Doctor. Adalberto Parra por sus enseñanzas y su ejemplo de vocación, por su colaboración desinteresada en la revisión del manuscrito.

A los Doctores Aurora Ramírez y Salvador Espino por su asesoría y consejo para la realización de esta tesis.

A mis maestros y amigos,

y a todos los que me ayudaron con Adolfo

**muchas gracias**

## ÍNDICE

<b>1. Antecedentes</b>	1
1.1. Introducción	1
1.2. Marco teórico	3
1.2.1. Embriología, anatomía e histología de las glándulas suprarrenales	3
1.2.2. Fisiología de las glándulas suprarrenales	4
1.2.3. Hiperplasia suprarrenal congénita	9
1.2.4. Manifestaciones clínicas	13
1.2.5. Prevalencia	16
1.2.6. Genética molecular	17
1.2.7. Diagnóstico	18
1.2.8. Tratamiento	20
1.2.9. Diagnóstico prenatal	23
<b>2. Planteamiento del problema</b>	24
<b>3. Pregunta de investigación</b>	24
<b>4. Justificación</b>	25
<b>5. Objetivos</b>	25
5.1. Objetivo general	25
5.2. Objetivos específicos	25
<b>6. Material y métodos</b>	26
6.1. Diseño del estudio, método de muestreo y análisis estadístico	26
6.2. Definición operacional de variables	26
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	31
<b>7. Resultados</b>	32
<b>8. Discusión</b>	41
<b>9. Conclusiones</b>	45
<b>10. Referencias bibliográficas</b>	46

# 1. ANTECEDENTES

## 1.1. Introducción

En 1979 Knew y colaboradores (1) describieron una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa. Este tipo de HSC puede presentarse sin manifestaciones clínicas durante la niñez y con sintomatología variable en la vida adulta, por lo que se conoce como HSC de inicio tardío (HSCIT), post-puberal, parcial, adquirida, atenuada, leve, de inicio en el adulto o no clásica y, cuando cursa asintomática, se denomina críptica.

La HSC congénita se refiere a una enfermedad de herencia autosómica recesiva en la que se encuentra afectada una de las 5 enzimas requeridas para la síntesis de cortisol a partir del colesterol en la glándula suprarrenal; la deficiencia de 21-hidroxilasa es la responsable del 90% al 95% de todos los casos de HSC. Los niveles disminuidos de cortisol producen incrementos de las hormonas adrenocorticotropica (ACTH) hipofisiaria y liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica, lo que da como resultado la hiperplasia de la glándula, con la consiguiente acumulación de los precursores inmediatos de la 21-hidroxilación y el desvío de estos precursores hacia la síntesis de andrógenos.

Se pueden presentar tres formas clínicas de HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa: la forma clásica perdedora de sal, la virilizante simple y la forma de inicio tardío o no clásica, cada una con distintas manifestaciones clínicas y niveles hormonales, dependiendo del grado de afectación enzimática.

La HSC de inicio tardío se presenta con una deficiencia parcial de la actividad de la 21-hidroxilasa por lo que el cuadro clínico es extremadamente variable y puede incluir, en niños, pubertad precoz, acné, crecimiento acelerado, edad ósea avanzada y pubarca precoz. En mujeres se puede presentar como disfunción gonadal con anomalías menstruales, amenorrea, anovulación, oligomenorrea e infertilidad.

Estas irregularidades se deben a la conversión periférica de los andrógenos suprarrenales elevados a estrógenos que interfieren con la secreción gonadotrópica.

La HSCIT se presenta con hiperandrogenismo clínico y bioquímico y anovulación, lo que la hace indistinguible del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) por clínica o por niveles elevados de andrógenos. La diferencia radica en la fuente de la hipersecreción androgénica: ovárica en el SOP y suprarrenal en la HSCIT.

De acuerdo a los criterios diagnósticos revisados en el consenso de Rotterdam 2003 (2), el diagnóstico de SOP debe hacerse con dos de los siguientes tres hallazgos: 1.- ovarios poliquísticos por ultrasonido, 2.- hiperandrogenismo clínico o bioquímico y 3.- oligo o anovulación. Para establecer el diagnóstico deben descartarse otras patologías como tiroidopatías, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing e hiperplasia suprarrenal congénita, entre otras.

El adecuado diagnóstico diferencial entre HSCIT y SOP permite indicar el tratamiento correcto para cada patología con la consecuente mejoría sintomática del hiperandrogenismo, la anovulación y, por lo tanto, la infertilidad.

La prevalencia de la HSCIT varía de acuerdo a la población estudiada y es difícil de establecer debido a que algunas pacientes cursan asintomáticas (HSC críptica) o con manifestaciones leves que frecuentemente son confundidas o no diagnosticadas. Se han reportado frecuencias de hasta 1:27 en judíos Ashkenazi y 1:40 en hispanos, aceptándose una frecuencia de 1:1000 para la población general (3). El diagnóstico de HSCIT puede sospecharse por niveles elevados de 17-OH-progesterona en suero, por ser ésta el precursor que se eleva ante la falla de la enzima 21-hidroxilasa.

El presente trabajo describe la prevalencia de HSCIT en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, las manifestaciones clínicas y el manejo de las pacientes con niveles elevados de 17-OH-progesterona y analiza las diferencias clínicas y bioquímicas de la HSCIT con el síndrome de ovarios poliquísticos.

## **1.2. Marco teórico**

### **1.2.1. Embriología, anatomía e histología de las glándulas suprarrenales**

Las glándulas suprarrenales son órganos endocrinos complejos constituidos por una corteza secretora de esteroides y una médula secretora de catecolaminas. Ambos compartimentos comparten una cápsula común de tejido conectivo pero representan unidades distintas tanto anatómica como funcionalmente.

Embriológicamente, la corteza y la médula suprarrenal tienen también un origen distinto. La corteza se esboza por primera vez en la sexta semana del desarrollo a partir de células de mesodermo de la cresta urogenital. La médula se desarrolla de células que vienen de un ganglio simpático adyacente derivado de las células de la cresta neural. A medida que las células de la cresta neural son rodeadas por la corteza, éstas células medulares comienzan a diferenciarse en células secretoras y las células de la corteza se multiplican y diferencian dando lugar a la corteza permanente. La diferenciación cortical en zonas comienza hasta finales del periodo fetal. Al nacimiento sólo se distinguen las zonas glomerular y fascicular. La zona reticular se reconoce hasta finales del tercer año de vida. Las glándulas suprarrenales del feto son 10 a 20 veces mayores que las del adulto, a expensas del gran tamaño de la corteza que disminuye rápidamente de tamaño durante el primer año de vida (4).

Las glándulas suprarrenales del adulto pesan entre 4 y 5 gramos, son órganos retroperitoneales situados sobre los polos superiores de ambos riñones rodeados por la fascia perimesonéfrica. Son irrigadas por las 3 arterias suprarrenales derivadas de la frénica inferior, la aorta y la renal; tienen una sola vena que drena a la vena cava inferior en el lado derecho y a la vena renal en el lado izquierdo; son inervadas por fibras simpáticas preganglionares (derivadas de los nervios esplácnicos) que terminan en la médula suprarrenal (5).



Histológicamente, la corteza suprarrenal está constituida por tres zonas: la zona glomerular, subcapsular; la zona fascicular, intermedia; y la zona reticular, cercana a la médula. La zona glomerular constituye aproximadamente 10% a 15% de la corteza; está compuesta por células cúbicas o columnares con núcleo hipercromático y escaso citoplasma con gotas de lípidos. La zona fascicular constituye el 80% de la corteza; está formada por cordones de células poligonales con núcleo hipercromático y citoplasma con múltiples vacuolas rellenas de colesterol que sirve de sustrato para la síntesis de esteroides; las células de la zona fascicular se denominan células “claras”. La zona reticular constituye 5% a 10% de la corteza; sus células no contienen vacuolas sino grandes acúmulos lipocrómicos por lo que se denominan “obscuras” o “compactas” (6).

### **1.2.2. Fisiología de la glándula suprarrenal**

La corteza suprarrenal secreta hormonas denominadas corticosteroides: los mineralocorticoides, los glucocorticoides y cantidades pequeñas de andrógenos. Los mineralocorticoides se sintetizan principalmente en la zona glomerular y su representante más importante es la aldosterona. La zona fascicular y la reticular representan la unidad funcional y sintetizan glucocorticoides y esteroides sexuales (7).

Todos los corticosteroides se sintetizan a partir del colesterol que se absorbe directamente de la sangre por endocitosis o se sintetiza, aunque en pequeñas cantidades, a partir de acetilcoenzima-A en el citosol. La síntesis de los esteroides se lleva a cabo en las mitocondrias y el retículo endoplásmico y cada etapa está catalizada por enzimas específicas (7).

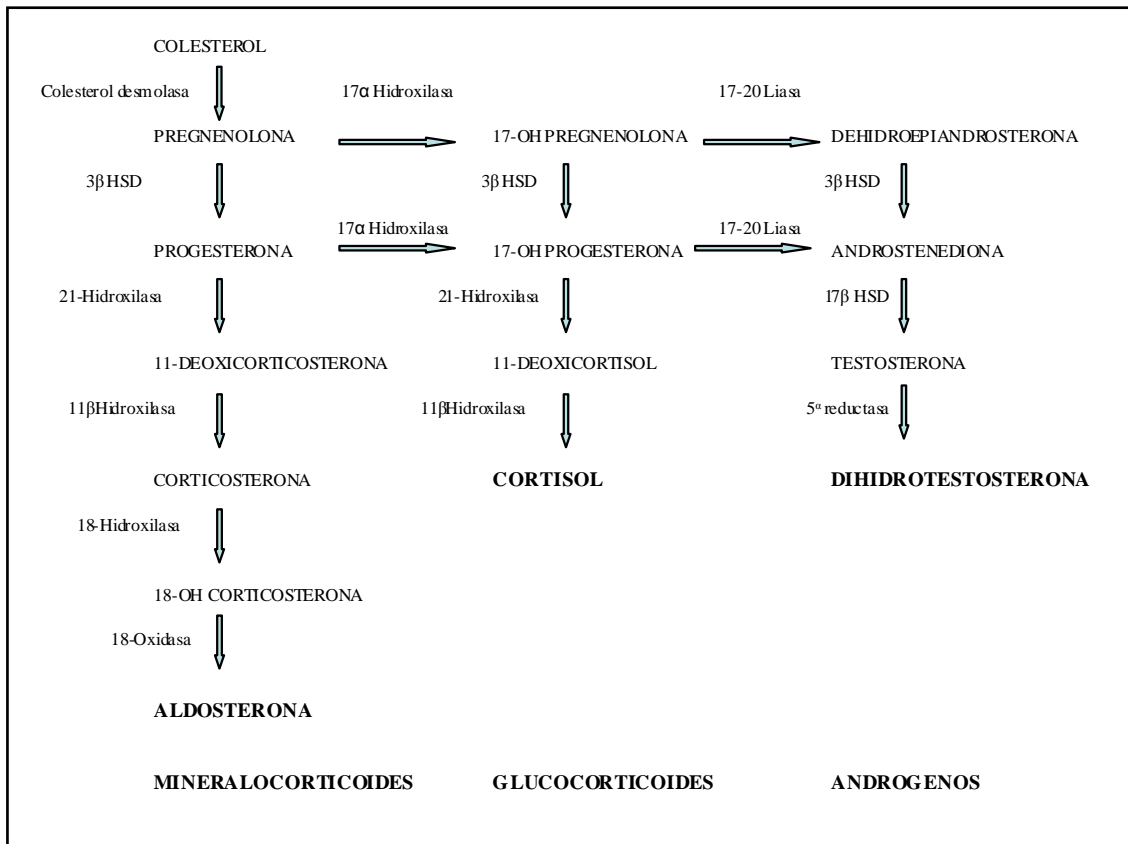
El sistema de clivaje de la cadena lateral de colesterol (SCC) se localiza en la membrana interna de la mitocondria y es el primer paso de la síntesis de los esteroides a partir de colesterol. Este sistema enzimático está regulado a su vez por la proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR, steroidogenic acute regulatory

protein), cuya síntesis se incrementa en minutos posterior al estímulo de ACTH o al incremento de calcio intracelular. Esta proteína, entre otras, permite la transferencia del colesterol a través de la membrana mitocondrial (7).

El primer paso en la esteroidogénesis es la conversión de colesterol de 27 carbonos a pregnenolona de 21 por la enzima mitocondrial p450 CYP11A, también denominada p450 SCC o colesterol desmolasa. La pregnenolona es el precursor para el resto de los esteroides. La pregnenolona se convierte en progesterona en el retículo endoplásmico y las mitocondrias de la zona glomerular por la acción de la enzima 3- $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa. Posteriormente la progesterona es convertida a desoxicorticosterona por la 21-hidroxilasa o CYP21, luego se convierte en corticosterona por la 11- $\beta$  hidroxilasa, en 18-OH corticosterona por la 18-hidroxilasa y finalmente en aldosterona por la 18-oxidasa.

Para producir cortisol, el mayor glucocorticoide en el humano, la pregnenolona es convertida en 17-OH-pregnenolona, en el retículo endoplásmico de las zonas fascicular y reticular, por la acción de la enzima 17- $\alpha$  hidroxilasa ó CYP17 ó 17-20 liasa. La 17-OH-pregnenolona produce 17-OH-progesterona por la acción de la 3- $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa. A su vez, la 21-hidroxilasa ó CYP21 transforma la 17-OH-progesterona en 11-desoxicortisol que se convierte finalmente en cortisol por la enzima 11- $\beta$  hidroxilasa en la mitocondria.

En la zona reticular y en las gónadas la 17- $\alpha$  hidroxilasa ó CYP17 ó 17-20 liasa convierte la 17-OH-pregnenolona en dehidroepiandrosterona, un esteroide sexual de 19 carbonos que es convertido por la enzima 3- $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa en androstenediona que se convierte en las gónadas en testosterona por la acción de la 17- $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa. En los ovarios, la androstenediona puede convertirse en estrona por la acción de la aromatasa CYP19 y la testosterona en estradiol por la misma enzima. Finalmente, la testosterona por la acción de la 5- $\alpha$  reductasa se convierte en dihidrotestosterona en los órganos blanco androgénicos (Figura 1).

**Figura 1. Síntesis esteroidea suprarrenal**

La secreción de cortisol está regulada por ACTH secretada por la hipófisis anterior. La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que actúa a través de receptores acoplados a proteína G e incrementa los niveles de cAMP que tienen un efecto a corto plazo, transportando colesterol a las mitocondrias y un efecto a mediano y largo plazo, actuando en la transcripción de las enzimas requeridas para la esteroidogénesis (7).

La secreción de ACTH está controlada por la secreción hipotalámica de CRH. La CRH es producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. La vasopresina, que es secretada por la hipófisis posterior, también estimula la secreción de ACTH actuando sinérgicamente con CRH. A su vez, la secreción de CRH está mediada por péptido inhibidor vasoactivo y otros péptidos hipotalámicos que actúan de forma paracrina.

La secreción de CRH es pulsátil, al igual que la de ACTH y estos pulsos determinan la variación diurna en la producción del cortisol. La secreción de cortisol está determinada por la frecuencia de los pulsos más que por su amplitud. El cortisol es el principal contraregulator de la secreción hipotalámica e hipofisiaria de CRH y ACTH. Tanto los niveles de CRH y ACTH como los de cortisol son mayores en las primeras horas de la mañana, alcanzando su máximo una hora antes de despertar y un nivel mínimo a media noche.

### **Funciones de las hormonas suprarrenales**

**ALDOSTERONA:** A la aldosterona se debe el 90% de la actividad mineralocorticoide de la corteza suprarrenal. Su función más importante es el transporte de sodio y potasio y, en menor grado, hidrógeno en los túbulos renales. La aldosterona reabsorbe sodio con secreción simultánea de potasio en el túbulo colector renal, conservando de esta manera el sodio en el líquido extracelular. Asimismo, secreta iones de hidrógeno por túbulos distal y colector para regular el balance ácido-base. La regulación de la secreción de aldosterona está dada por: las concentraciones de los electrolitos en líquido extracelular, el volumen del líquido extracelular, el volumen sanguíneo, la presión arterial y el sistema renina-angiotensina.

**CORTISOL:** Al cortisol se debe el 95% de la actividad glucocorticoide de la corteza suprarrenal, el otro 5% se debe a la corticosterona. Algunos de los efectos fisiológicos del cortisol son:

- Estimula la gluconeogénesis hepática con efecto hiperglucémico.
- Ejerce efecto anti-insulina que aumenta la glucemia y la resistencia a la insulina.
- Bloquea el transporte de glucosa al músculo.
- Moviliza aminoácidos del músculo para mayor disponibilidad hepática.
- Aumenta la actividad de las enzimas gluconeogénicas.

- Inhibe la actividad de las enzimas glucolíticas.
- Moviliza ácidos grasos del tejido adiposo al hígado para gluconeogénesis.
- Inhibe la síntesis *de novo* de proteínas (efecto antianabólico).
- Ejerce efectos lipolíticos, favoreciendo la movilización de ácidos grasos al hígado para la gluconeogénesis.
- Induce la redistribución de la grasa de forma centripeta.
- Ejerce efectos antiinflamatorios, estabilizando membranas lisosomales, disminuyendo la permeabilidad capilar, reduciendo los linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos circulantes, y disminuyendo la cantidad de histamina.
- Antagoniza los efectos de la vitamina D para la absorción de calcio intestinal, con la consecuente disminución mineral ósea y osteoporosis a largo plazo. Reduce la actividad de los fibroblastos para la cicatrización. Suprime la hormona del crecimiento.
- Permite la adaptación al estrés, manteniendo la homeostasis.

**ANDRÓGENOS:** Los efectos fisiológicos de los andrógenos suprarrenales son los mismos que los efectos que producen los andrógenos testiculares u ováricos pero, en condiciones normales, las glándulas suprarrenales secretan menor cantidad de andrógenos que los testículos. Los andrógenos son esenciales para la diferenciación de los caracteres sexuales; en el periodo fetal ayudan a la diferenciación de los órganos sexuales y en la pubertad contribuyen a los caracteres sexuales secundarios y a la distribución y el crecimiento del vello corporal en zonas dependientes de andrógenos o zonas de distribución sexual. Además, producen hipertrofia de la mucosa laríngea con engrosamiento de la voz, aumentan la secreción de las glándulas sebáceas condicionando acné, aumentan la masa muscular y ósea, incrementan la cuenta de eritrocitos y aumentan el metabolismo global incrementando la actividad enzimática. En el varón, los andrógenos son necesarios para el control de la espermatogénesis y la función sexual.

### **1.2.3. Hiperplasia suprarrenal congénita**

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es el término que se utiliza para un grupo de enfermedades con herencia autosómica recesiva que se caracterizan por la deficiencia de una de las cinco enzimas que se requieren para la síntesis de cortisol a partir de colesterol en la corteza suprarrenal. Debido a la falla en la síntesis de cortisol, los niveles hipotalámicos de CRH e hipofisarios de ACTH se elevan por un sistema de retroalimentación negativa y la estimulación continua de la secreción hormonal da como resultado la hiperplasia de la corteza suprarrenal (8).

Debido a la deficiencia enzimática para la síntesis de cortisol, en la HSC ocurre acumulación de los precursores inmediatos en la esteroidogénesis y, una vez secretadas estas hormonas, se transforman en andrógenos que son finalmente catalizados a testosterona y dihidrotestosterona. El exceso de andrógenos y sus precursores es el determinante principal del cuadro clínico.

La HSC puede ser causada por la deficiencia de cualquiera de las enzimas involucradas en la síntesis de los esteroides suprarrenales; cada deficiencia se presenta con diferente frecuencia y con características clínicas similares; los diferentes tipos de HSC de acuerdo a la deficiencia enzimática se resumen en el Cuadro 1. Los bloqueos enzimáticos se ilustran en la Figura 2.

**Cuadro 1. Hiperplasia suprarrenal congénita: características según el defecto enzimático.**

	Deficiencia de 21-hidroxilasa	Deficiencia de 11- $\beta$ hidroxilasa	Deficiencia de 17- $\alpha$ hidroxilasa	Deficiencia de 3- $\beta$ hidroxisteroide	Hiper-plasia lipídica	Deficiencia en la síntesis de aldosterona
Gen Afectado	CYP21	CYP11B1	CYP 17	HSD3B2	StAR	CYP11B2
Localización cromosómica	6p21.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	8p11.2	8q24.3
Genitales ambiguos	+ mujeres	+ mujeres	+ hombres; pubertad ausente en mujeres	+ hombres; leve en mujeres	+ hombres	No
Insuficiencia suprarrenal aguda	+	Raro	No	+	++	Sólo en perdedora de sal
Incidencia	1:15,000	1:100,000	Rara	Rara	Rara	Rara
<b>HORMONAS</b>						
Glucocorticoides	↓	↓	↓	Corticosterona normal	↓	Normal
Mineralocorticoides	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Andrógenos	↑	↑	↓	↓ (hombres) ↑ (mujeres)	↓	Normal
Metabolitos elevados	17-hidroxi progesterona	DOC, 11-desoxicortisol	Corticosterona, DOC	DHEA, 17 $\Delta$ 5-pregnenolona	Ninguna	Corticosterona, 18-OH-corticosterona
Presión sanguínea, balance de sodio	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Potasio	↑	↓	↑	↓	↑	↑

### **Deficiencia de 21-hidroxilasa**

El 90 a 95% de los casos de HSC se debe a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, también denominada CYP21A2 ó P450c21. La enzima 21-hidroxilasa es una enzima citocromo p450 localizada en el retículo endoplásmico que cataliza la conversión de la 17-OH-progesterona en 11-desoxicortisol para formar cortisol y la conversión de progesterona a desoxicorticosterona, precursor de aldosterona (8).

La reducción en la biosíntesis del cortisol reduce la retroalimentación negativa con un aumento de ACTH y un aumento en la síntesis de andrógenos suprarrenales. Setenta y cinco por ciento de los casos presentan deficiencia de aldosterona y las manifestaciones clínicas de esta deficiencia enzimática pueden ser variables, como se comentará posteriormente.

### **Deficiencia de 11 $\beta$ -OH hidroxilasa**

La segunda enzima más comúnmente afectada que causa HSC es la 11 $\beta$ -OH hidroxilasa; esta afección se presenta en 1:100,000 nacidos vivos caucásicos y es la causa del 5-7% de todas las HSC. El defecto se encuentra en el gen CYP11B1 y el CYP11B2 dando como resultado una pérdida en la actividad enzimática que bloquea la conversión de 11-desoxicorticosterona a corticosterona y de 11 desoxicortisol a cortisol. Los hallazgos clínicos en esta condición son muy similares a los reportados en la forma virilizante simple de la HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa. La principal diferencia con ésta última es que este tipo de HSC se presenta con hipertensión arterial secundaria al efecto mineralocorticoide del exceso de desoxicorticosterona. Además puede presentarse hipocalcemia y alcalosis metabólica. La prevalencia de hipertensión arterial en este tipo de HSC se reporta de un 54 a un 61% de los casos (9, 10).

### **Deficiencia de 17- $\alpha$ hidroxilasa**

La deficiencia de 17- $\alpha$  hidroxilasa se ha reportado en aproximadamente 150 casos (9), con mutaciones en el gen CYP17 que dan como resultado una falla en la síntesis de cortisol y de andrógenos suprarrenales y gonadales. A diferencia de la deficiencia de 21-hidroxilasa y de 11 $\beta$ -OH hidroxilasa, la deficiencia de 17- $\alpha$  hidroxilasa da como resultado una insuficiencia enzimática suprarrenal y gonadal que se traduce en niveles elevados de LH y FSH. Las mujeres presentan amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales y los hombres pseudohermafroditismo completo con caracteres sexuales externos femeninos, ausencia de útero y salpinges y testículos intraabdominales.



### **Deficiencia de 3-β hidroxisteroide deshidrogenasa**

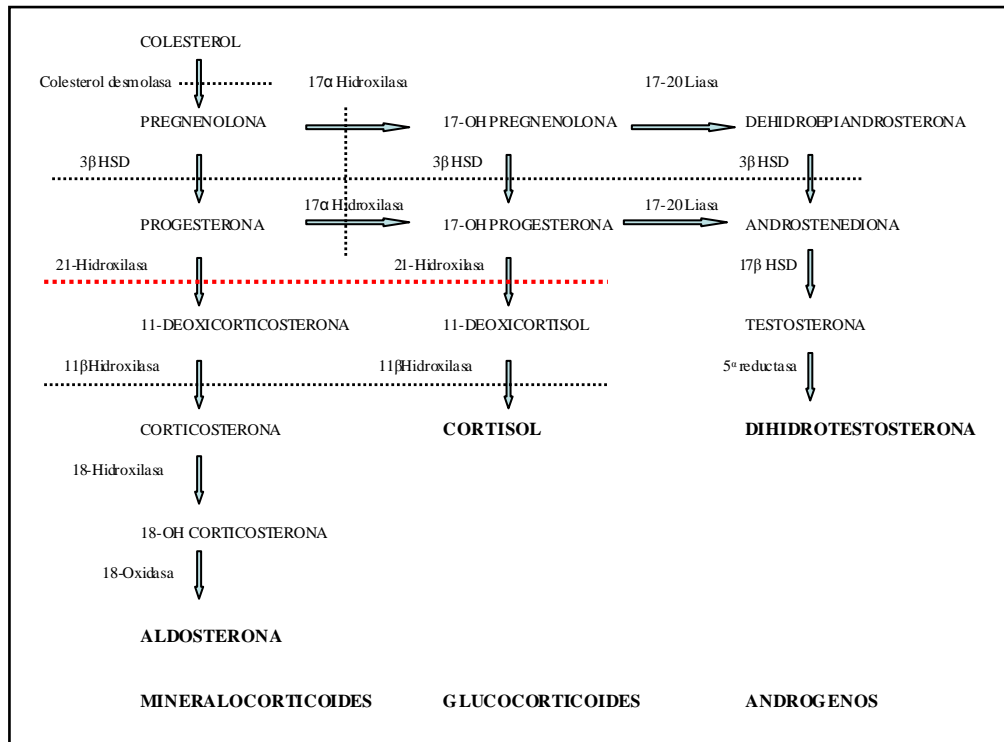
Debido a mutaciones en el gen HSD3B2 la secreción de todos los esteroides suprarrenales y gonadales se ven afectados en este tipo de HSC. Los pacientes generalmente presentan insuficiencia suprarrenal durante la infancia. Puede presentarse con pérdida de sodio e hipovolemia por deficiencia de mineralocorticoides y el espectro clínico de las manifestaciones en los caracteres sexuales es amplio y variable en ambos sexos; en hombres se presenta pseudohermafroditismo, hipospadias o genitales normales y en mujeres los genitales pueden o no presentar virilización.

Debido a la deficiencia enzimática, en estos pacientes se elevan los esteroides  $\Delta$  5 (pregnenolona, 17-OH-pregnenolona y dehidroepiandrosterona), aunque los esteroides  $\Delta$  4 (progesterona, 17-OH-progesterona y androsterona) pueden estar normales porque la acción de la 3-β hidroxisteroide deshidrogenasa en tejidos periféricos está conservada (9).

### **Deficiencia de StAR**

Las mutaciones en el gen StAR (steroidogenic acute regulatory protein) dan como resultado una falla en el transporte del colesterol de la membrana externa a la interna mitocondrial en los tejidos esteroidogénicos.

Como resultado, hay una deficiencia de los esteroides suprarrenales y gonadales que se manifiesta en el neonato como insuficiencia suprarrenal que es mortal en 2/3 de los casos. Las glándulas suprarrenales están aumentadas de tamaño y llenas de tejido adiposo, por lo que esta deficiencia también se conoce como “hiperplasia suprarrenal congénita lipídica” (9).

**Figura 2. Bloqueos enzimáticos en la hiperplasia suprarrenal congénita**

### 1.2.4. Manifestaciones clínicas

La HSC se presenta con un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas dependiendo del grado de afectación enzimática. Más del 90% de los casos de HSC se debe a deficiencia en la enzima 21-hidroxilasa y dependiendo del grado de afectación de esta enzima se clasifican en:

- Forma clásica. Se presenta en dos formas clínicas:
  - “Perdedora de sal”, es la forma más severa en la que existe una deficiencia de aldosterona y los pacientes pueden presentar deshidratación hiponatémica; corresponde al 75% de los casos de la HSC clásica.
  - Virilizante simple, es aquella en la que la síntesis de aldosterona es normal y corresponde al 25% de los casos de la forma clásica.

- Forma “no clásica” o de inicio tardío. Puede ser asintomática o asociarse a signos de hiperandrogenismo.

**Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa**

Fenotipo	HSC clásica	Virilizante simple	HSC de inicio tardío
Edad del diagnóstico	Neonato-6 meses	Neonato- 2 años (mujeres) 2-4 años (hombres)	Infancia- Adulto
Genitales	Hombres: normales Mujeres: ambiguos	Hombres: normales Mujeres: ambiguos	Hombres: normales Mujeres: virilizadas
Incidencia	1:20,000	1:60,000	1:1,000
HORMONAS			
Aldosterona	Disminuida	Normal	Normal
Renina	Aumentada	Normal o aumentada	Normal
Cortisol	Disminuido	Disminuido	Normal
17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona	>165 ng/dl	82.5-165 ng/dl	16.5-82.5 ng/dl
Testosterona	Aumentada	Aumentada	Variable (aumentada)
Crecimiento	-2 a -3 DS	-1 a -2 DS	-1 DS o normal
Actividad de 21-hidroxilasa	0%	1%	20-50%
Mutaciones de 21-hidroxilasa	Deleciones: nt656g	L172N	V281L
	G110 $\Delta$ 8nt, R356W	Nt656g	P30L
	1236N, V237E, M239K, Q318X		

La ambigüedad de genitales y una crisis por pérdida de sal son signos tempranos que alertan al pediatra del diagnóstico de HSC en la forma clásica. El manejo de un recién nacido con genitales ambiguos representa un reto para el personal médico y debe evitarse asignar el sexo hasta hacer un diagnóstico completo, el cual puede realizarse entre las siguientes 24 a 48 horas con un estudio cromosómico y gonadal que determinará el sexo del neonato. La crisis de pérdida de sal generalmente ocurre en la segunda semana de vida y se presenta como vómito, diarrea, deshidratación, hipercalcemia, hiponatremia, hipernatriuria, acidosis metabólica y niveles bajos de aldosterona sérica y urinaria, aunados a niveles elevados de renina en plasma (8).

En los niños con HSC virilizante simple el diagnóstico se realiza hasta los 4 a 7 años de edad cuando presentan pubertad precoz, edad ósea avanzada y testículos característicamente prepuberales.

La HSCIT puede manifestarse clínicamente de forma variada dependiendo el grado de afectación enzimática. Las mujeres afectadas no nacen con ambigüedad de genitales sino que, por tratarse de una deficiencia parcial, los datos de hiperandrogenismo se manifiestan en la adolescencia y en la vida adulta. Todas las mujeres diagnosticadas genéticamente como HSCIT presentarán en algún momento uno o varios signos de hiperandrogenismo, incluso aquellas que al principio son asintomáticas con HSC críptica (11).

Las principales manifestaciones de la HSCIT son:

- En niños, por tratarse de HSCIT no se observa ambigüedad de genitales; se manifiesta como pubarca precoz, acné, crecimiento acelerado, edad ósea avanzada, talla alta en la infancia y baja en la edad adulta por cierre prematuro de las epífisis.
- En hombres, estatura baja, oligospermia, infertilidad, estas dos últimas reversibles con tratamiento.
- En mujeres:
  - Asintomáticas (HSC críptica).
  - Disfunción gonadal con trastornos menstruales, oligo-anovulación (en 54%) o amenorrea, que conducen a infertilidad sin el tratamiento adecuado.
  - Ovarios poliquísticos con exceso de andrógenos suprarrenales que interfiere con la secreción de gonadotropinas, lo que afecta directamente al ovario con la formación de quistes que de forma autónoma producen andrógenos que disminuyen la fertilidad (3).
  - Hiperandrogenismo, principalmente hirsutismo (en 60%) y acné (en 33%); en algunas ocasiones presentan hipertrofia de clítoris (8).

### 1.2.5. Prevalencia de HSC

El análisis de la incidencia de HSC en casi 6.5 millones de neonatos a quienes se buscó deficiencia de 21-hidroxilasa, demuestra una incidencia mundial en población general de 1:13,000 a 1:15,000 para la forma clásica de HSC. Los estudios de prevalencia varían de acuerdo a la población estudiada y van de 1:10,000 a 1:23,000 para Estados Unidos y Europa y 1:21,000 para los asiáticos (12).

La HSCIT es mucho más frecuente que la forma clásica y su prevalencia también varía de acuerdo a la población estudiada. Zerah M y colaboradores realizaron un estudio de HSCIT en la ciudad de Nueva York y estimaron una frecuencia de 1:100, estableciendo así la HSCIT como la enfermedad autosómica recesiva más común, incluso más frecuente que la enfermedad de células falciformes, Tay-Sachs, fibrosis quística y fenilcetonuria (13). Dado que el gen afectado en la HSCIT es un autosoma, la enfermedad se presenta con la misma frecuencia en hombres y en mujeres, pero los hombres generalmente no son diagnosticados.

Existen ciertos grupos étnicos donde se reporta una prevalencia más elevada de HSCIT como los judíos Ashkenazi con una frecuencia estimada de 1:27 (14). Otros grupos étnicos con alta frecuencia son los hispanicos (1:40) y los italoamericanos (1:300) (3).

Escobar Morreale y colaboradores publicaron en 2008 un estudio de la prevalencia de HSCIT realizado en Madrid, España (15). Los autores reportan una prevalencia de 2.2% de HSCIT corroborada por análisis de genotipo demostrando las mutaciones en el gen de 21-hidroxilasa en 6 de 270 pacientes con hirsutismo.

**Cuadro 3. Frecuencia de HSCIT según el grupo étnico (3)**

Grupo étnico	n	Frecuencia de enfermedad	Frecuencia de portador
Judíos Ashkenazi	56	1:27	1:3
Hispanos	9	1:40	1:4
Eslavos	8	1:50	1:5
Italianos	12	1:300	1:10
Población heterogénea de NY	249	1:100	1:6

### 1.2.6. Genética molecular

Las formas clásica y no clásica de la HSC se asocian a distintos genotipos caracterizados por diferentes niveles de actividad enzimática definidos por estudios *in vitro* (3).

La HSC es una enfermedad con herencia autosómica recesiva cuya incidencia aumenta en poblaciones étnicas pequeñas con consanguinidad. El gen CYP21A2 y su altamente homólogo pseudogen CYP21A1P se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. Por su localización dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), que es una región con una alta frecuencia de recombinaciones, la mayoría de las deficiencias de 21-hidroxilasa se generan por eventos de conversión génica, deleciones o mutaciones puntuales.

Existen asociaciones estadísticas de las diferentes formas clínicas de HSC y el tipo de HLA. La clásica perdedora de sal se asocia a HLA-B60, HLA-40 y HLA-Bw47. La forma virilizante simple se asocia a HLA-Bw51 y del 30 al 50% de los pacientes con HSCIT se asocian a HLA-B14 (9).

Los genes CYP21A2 y CYP21A1P contienen 10 exónes y comparten 98% de secuencias homólogas en los exónes y 96% en los intrones. En un gran porcentaje de los pacientes con HSCIT la mutación del exón 7 se asocia con una duplicación del pseudogen y el gen C4B (3).

También se han descrito mutaciones puntuales del gen CYP21A2 y CYP21A1P que se llevan a cabo durante la recombinación meiótica: deleciones durante el entrecruzamiento con una inadecuada alineación de los genes dando lugar a translocaciones o deleciones.

A la fecha se han descrito más de 103 mutaciones del CYP21A2; la presentación dependerá del grado de afectación génica con una reducción en la actividad enzimática.

El genotipo para la HSC clásica es una severa mutación de ambos alelos en el *locus* de la 21-hidroxilasa que se asocia a la forma perdedora de sal con ausencia de actividad enzimática. La mutación puntual de adenina o citosina por guanina cerca de la porción terminal del intron 2 del gen es la mutación más frecuente de la forma clásica de HSC. La mutación del exón 4 se asocia específicamente a HSC en su forma virilizante simple y en esta mutación la actividad enzimática se ve reducida pero no ausente.

En contraste, en la HSCIT, los pacientes afectados presentan mutaciones leves en ambos alelos (homocigotos) o una mutación severa en un alelo y una leve en el otro (heterocigoto compuesto). La mutación más frecuentemente encontrada en HSCIT es la V281L en el exón 7 y la P30L en el exón 1 (16).

En un estudio multicéntrico (16) en el que se comparaba el genotipo con el fenotipo de las pacientes con HSCIT, se reportan los 3 tipos de mutaciones que se asocian a una actividad enzimática del 20-50% de lo normal, a saber: exón 1, P30L; exón 7, V281L y exón 10, P453S. Los autores reportaron que de las pacientes con HSCIT, aquellas con una mutación severa en un alelo y una leve en el otro, conocidas como “heterocigotas compuestas”, eran las que presentaban niveles más elevados de 17-OH-progesterona y mayor hirsutismo, comparadas con las homocigotas con mutaciones leves en ambos alelos ( $p=0.003$ ).

### **1.2.7. Diagnóstico**

El diagnóstico de HSC en su forma clásica debe sospecharse por el tamiz neonatal que detecta niveles elevados de 17-OH-progesterona. El diagnóstico debe confirmarse ya que pueden presentarse falsos positivos por prematuridad o neonatos enfermos o sometidos a estrés. La positividad en el tamiz debe confirmarse con pruebas de estimulación con ACTH o con pruebas genéticas en busca de mutaciones específicas.

En las adolescentes y mujeres adultas que consultan al endocrinólogo, al ginecólogo o al dermatólogo por hirsutismo, irregularidades menstruales, infertilidad y acné, el diagnóstico puede sospecharse clínicamente. En estas mujeres, los niveles de 17-OH-progesterona pueden estar normales cuando son medidos al azar, pero están elevados en la mañana cuando ocurre el pico fisiológico de cortisol.

El principal marcador de un defecto enzimático en la síntesis del cortisol son los niveles elevados de la 17-OH-progesterona y a mayor afectación enzimática, los niveles de 17-OH-progesterona serán progresivamente mayores. Estos defectos enzimáticos desvían la esteroidogénesis a favor de los andrógenos que también pueden encontrarse elevados.

### **Niveles basales de 17-OH-progesterona**

En la HSCIT los niveles de 17-OH-progesterona se encuentran mucho menos elevados que en las formas clásicas por lo que es importante que la medición sea en ayuno, en la fase folicular del ciclo y en las primeras horas de la mañana (antes de las 10 hs.) para evitar falsos positivos por la elevación circadiana fisiológica del cortisol. En un estudio que incluyó a 284 pacientes que consultaron por hiperandrogenismo, un valor de 17-OH-progesterona mayor de 4.0 ng/ml tomado en la mañana, durante la fase folicular del ciclo, tuvo una sensibilidad del 90%, especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 40% para HSCIT. El único resultado falso positivo fue de una paciente con un tumor ovárico productor de andrógenos (17). Otro estudio reporta sensibilidad del 100% y especificidad del 88.6% para detectar HSCIT con niveles de 17-OH-progesterona en fase folicular, con un punto de corte de 1.7 ng/ml de 17-OH-progesterona (15).

### **Prueba de estimulación con ACTH**

Algunos autores consideran la prueba de estimulación con ACTH como el estándar de oro para el diagnóstico de HSC (3, 8). En esta prueba se miden los niveles basales de 17-OH-progesterona y una hora después de la administración de 0.125 a 0.250 mg de corticotropina. Niveles mayores a 10 ng/ml son diagnósticos de HSC.



Sin embargo, esta prueba no demuestra mayor sensibilidad para el diagnóstico por lo que se considera útil sólo cuando los niveles basales de 17-OH-progesterona se encuentran entre 2.0 y 4.0 ng/ml (15, 17, 18, 19, 20).

### **Análisis genético molecular**

El estudio indicado para el diagnóstico de certeza de HSC es la detección de las mutaciones en los genes que codifican para las enzimas de la esteroidogénesis suprarrenal. Dado que la HSCIT se presenta con un cuadro clínico variable dependiendo del grado de afectación enzimática, se requiere de la demostración de las mutaciones génicas para el diagnóstico de certeza. Escobar-Morreale y colaboradores (20) encontraron que de 9 pacientes con mutaciones en el CYP21, solo 3 habían presentado una prueba de estimulación con ACTH positiva (>10ng/ml), una paciente tenía niveles basales elevados pero la prueba de estimulación negativa y cinco de las 9 portadoras tenían concentraciones basales normales. Además encontraron que 10 de las pacientes del grupo control (sin mutaciones) habían tenido una prueba de estimulación con ACTH positiva. Por lo anterior, los autores concluyen que para corroborar el diagnóstico de HSCIT es necesario el estudio de genética molecular para demostrar las mutaciones, no así la prueba de estimulación con ACTH.

### **1.2.8. Tratamiento**

El tratamiento de la HSC dependerá de la forma de presentación clínica que a su vez depende del grado de afección enzimática.

#### **Glucocorticoides**

Los pacientes con HSC en su forma clásica requieren tratamiento con glucocorticoides a largo plazo para disminuir o suprimir los niveles de CRH y ACTH y reducir los andrógenos suprarrenales.

En niños con HSC clásica, el fármaco de elección es la hidrocortisona a dosis de 10-20 mg/m<sup>2</sup> SC al día, dividido en 2 o 3 dosis. Estas dosis exceden los niveles fisiológicos de cortisol que son de 6-7 mg/m<sup>2</sup> SC. Las dosis suprafisiológicas en niños se requieren para suprimir los andrógenos suprarrenales y minimizar la posibilidad de una insuficiencia suprarrenal (21). La hidrocortisona tiene una vida media corta que minimiza la supresión del crecimiento y otros efectos colaterales de los glucocorticoides de acción más larga y mayor potencia como la prednisona y la dexametasona. Sin embargo, por esta razón se requiere que la dosis sea dividida en 2 o 3 tomas.

La eficacia del tratamiento consiste en la supresión de hormonas suprarrenales, esto se evalúa realizando análisis periódicos de 17-OH-progesterona y androstenediona que se correlacionan con la adecuada respuesta terapéutica. En los niños en tratamiento con hidrocortisona por HSC clásica debe vigilarse el crecimiento lineal y la edad ósea. Es importante verificar que no se presenten signos de síndrome de Cushing iatrógeno: aumento rápido de peso, hipertensión, estrías pigmentadas y osteopenia. También debe evitarse la sobredosificación (hidrocortisona > 20 mg/m<sup>2</sup> SC) pues se asocia a disminución de la talla y aumento en el índice de masa corporal (21). Una vez que se confirme el cierre de las epífisis, la hidrocortisona puede sustituirse por prednisona o dexametasona. En adolescentes y adultos se recomienda prednisona a dosis de 5 a 7.5 mg al día en dos dosis o dexametasona 0.25-0.5 mg en una o dos dosis al día (8). El tratamiento con glucocorticoides no está indicado en niños asintomáticos con HSCIT.

En mujeres con HSCIT que presentan hiperandrogenismo y disfunción gonadal, el tratamiento de elección es con dexametasona que ha demostrado disminución de la sintomatología a los 3 meses de su uso, reestableciéndose los ciclos ovulatorios. La dosis inicial recomendada es de 0.25 mg a las 23 horas (17, 22). El tratamiento con dexametasona en las mujeres con HSCIT suprime la producción de andrógenos suprarrenales mejorando la sintomatología como hirsutismo, acné e irregularidades menstruales. Una vez que las pacientes con HSCIT han resuelto los síntomas de

hiperandrogenismo o han pasado la edad reproductiva, el tratamiento con glucocorticoides puede discontinuarse (21).

### **Dosis de estrés de glucocorticoides**

Los pacientes con HSC clásica son incapaces de producir suficiente cortisol ante un estímulo estresante, por lo que requieren dosis mayores de hidrocortisona en situaciones como enfermedad, fiebre o cirugía, que simulen la secreción típica endógena ante estímulos de estrés (21). La dosis recomendada es triplicar la dosis establecida dividida en tres dosis; si no puede utilizarse la vía de administración oral, puede indicarse hidrocortisona intramuscular o intravenosa (23). Cuando el paciente será sometido a cirugía, la dosis recomendada es de 100 mg/m<sup>2</sup> SC dividido en 4 dosis intravenosas.

En principio, las pacientes con HSCIT no requieren dosis adicional de hidrocortisona por estrés, sin embargo, debe asumirse que todas las pacientes con HSCIT que han sido tratadas con glucocorticoides a largo plazo tienen cierto grado de supresión suprarrenal endógena y se considera prudente tratar con una dosis suplementaria de glucocorticoides durante el estrés (21, 24).

Es recomendable que todos los pacientes con HSC estén informados de la necesidad del incremento de la dosis de glucocorticoides en estados de estrés e incluso se aconseja a los pacientes con HSC en su forma clásica que porten consigo una tarjeta con indicaciones en caso de accidente (21).

### **Mineralocorticoides**

Se administran a los pacientes con HSC clásica en su forma perdedora de sal. Usualmente se administra fludrocortisona 0.1 a 0.2 mg al día y cloruro de sodio 1 a 2 gramos al día. En lactantes, el sodio contenido en la leche materna y en las fórmulas es insuficiente para compensar las pérdidas diarias. Los pacientes con la forma virilizante simple y no clásica no requieren fludrocortisona por no encontrarse disminuida la síntesis de aldosterona (8).

### 1.2.9. Diagnóstico prenatal

El tratamiento prenatal con dexametasona, disminuye la ambigüedad genital de los fetos femeninos afectados. El fármaco que debe administrarse es dexametasona porque no es inactivado por la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada placentaria y sirve para suprimir la secreción de esteroides sexuales de las glándulas suprarrenales fetales (8).

En las enfermedades autosómicas recesivas, como la HSC, uno de cada 8 fetos será un feto femenino afectado si los dos padres son portadores conocidos. Para prevenir la virilización en el feto femenino, debe administrarse dexametasona en el primer trimestre. Idealmente, la paciente debe tomar dexametasona al saberse embarazada; al determinar el sexo femenino del feto, debe hacerse estudio citogenético de éste y en caso de estar afectado, el tratamiento debe continuarse; de lo contrario, o en caso de feto masculino, la dexametasona puede suspenderse. El 1% de las mujeres con tratamiento prenatal con dexametasona puede presentar síndrome de Cushing, aumento excesivo de peso o hipertensión (8).

Debido a que las pacientes con HSCIT son portadoras de por lo menos un alelo afectado con mutaciones de CYP21, están en riesgo de tener hijos con HSC en su forma clásica. Moran y colaboradores (25) reportaron en un estudio multicéntrico internacional que el riesgo de una mujer con HSCIT de tener un hijo con HSC clásica es del 2.5% y el riesgo de que su hijo nazca con HSCIT es de hasta el 15%, por lo que los autores sugieren evaluar cuidadosamente a aquellas pacientes con HSCIT que deseen embarazo y valorar el uso de glucocorticoides prenatales (25).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

- La prevalencia de la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío varía de acuerdo a la población estudiada, estimándose en la población general de 1:1000 y en hispanos de 1:40.
- La HSCIT se asocia a hiperandrogenismo, hirsutismo, anovulación e infertilidad y debe diagnosticarse y manejarse adecuadamente para lograr mejores resultados clínicos.
- Se desconoce la prevalencia de la HSCIT en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuál es la prevalencia de la HSCIT en las pacientes con niveles fuera del rango normal de 17-OH-progesterona que acuden al Instituto Nacional de Perinatología?
- ¿Cuáles son las características clínicas y los niveles de andrógenos en suero de esta población?
- ¿Qué porcentaje de estas pacientes son adecuadamente diagnosticadas y tratadas?
- Una vez adecuadamente diagnosticadas ¿cuál es el tratamiento que se indica?

## 4. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo pretende dar a conocer la prevalencia de HSCIT entre las mujeres con niveles elevados de 17-OH-progesterona en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, así como conocer las diferencias clínicas y bioquímicas entre esta entidad y el síndrome de ovarios poliquísticos.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo General

Describir las características clínicas de las pacientes que presentan niveles elevados de 17-OH-progesterona, compatibles con el diagnóstico de HSCIT en el Instituto Nacional de Perinatología.

### 5.2. Objetivos Específicos

- Conocer el número de pacientes que presentan niveles elevados de 17-OH-progesterona.
- Determinar a cuántas de éstas pacientes se les diagnostica HSCIT.
- Analizar las características clínicas de las pacientes con HSCIT y compararlas con las pacientes con diagnóstico de SOP
- Estudiar los parámetros de laboratorio de las pacientes con HSCIT y sus diferencias con las pacientes con SOP.
- Determinar el número de pacientes con niveles elevados de 17-OH-progesterona que presentan ciclos ovulatorios y que logran embarazo espontáneo una vez establecido el tratamiento adecuado.
- Describir el manejo que se indica a las pacientes con niveles elevados de 17-OH-progesterona.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. Diseño del estudio, método de muestreo y análisis estadístico**

Se realizó una serie de casos: estudio observacional, descriptivo, transversal.

En las libretas del laboratorio del servicio de Endocrinología, se revisaron las cuantificaciones de 17-OH-progesterona realizadas del 1º de junio de 2003 al 1º de junio de 2008. Se obtuvieron los datos de las pacientes con niveles de 17-OH-progesterona por arriba de 4.0 ng/ml y se revisaron todos los expedientes correspondientes en archivo clínico. Se capturaron los datos en una base de datos y se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 15.

Se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas de la población estudiada, prueba t de Student para comparar las diferencias de las medias entre las variables continuas y chi cuadrada para las variables dicotómicas nominales entre los grupos de estudio. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con niveles de  $p < 0.05$  y todas las pruebas se consideraron bilaterales.

Por tratarse de un estudio observacional, serie de casos, no requirió aprobación del comité de ética.

### **6.2. Definición operacional de variables**

#### **1. Hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío**

- Definición conceptual: enfermedad con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la deficiencia de una de las cinco enzimas (21-hidroxilasa en 90-95% de los casos) que se requieren para la síntesis de cortisol a partir de

colesterol en la corteza suprarrenal y que se presenta con una gran variabilidad de síntomas por su polimorfismo genético.

- Definición operacional: se diagnosticó HSCIT en aquellas pacientes que tenían niveles de 17-OH-progesterona por arriba de 4.0 ng/ml, en una muestra tomada en ayuno en la fase folicular del ciclo, en un mínimo de dos ocasiones y que tuvieran hiperandrogenismo clínico o bioquímico.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

## 2. Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

- Definición conceptual: trastorno endocrinológico más frecuente en mujeres en edad reproductiva, caracterizado por hiperandrogenismo, oligo o anovulación y ovarios poliquísticos por ultrasonido, y que puede asociarse a resistencia a la insulina.
- Definición operacional: se diagnosticó SOP con dos de tres criterios diagnósticos de acuerdo al consenso de Rotterdam (2): 1.- ovarios poliquísticos por ultrasonido, 2.- hiperandrogenismo clínico o bioquímico y 3.- oligo o anovulación.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

## 3. Irregularidades menstruales

- Definición conceptual: ciclos menstruales que se presentan con una frecuencia menor a 21 días o mayor a 35 y con una duración menor a 3 días o mayor a 7.
- Definición operacional: pacientes que refirieron ciclos menstruales irregulares.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente



#### 4. Hirsutismo

- Definición conceptual: presencia de vello terminal con patrón de distribución masculina.
- Definición operacional: pacientes que a la exploración física presentaron vello terminal con patrón de distribución masculina (vello terminal facial: barba, bigote, vello terminal en pecho, línea media abdominal, en brazos, piernas o nalgas).
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

#### 5. Acné

- Definición conceptual: afección dermatológica causada por la descamación anormal del epitelio folicular que ocasiona una obstrucción del canal pilosebáceo con la correspondiente formación de comedones.
- Definición operacional: pacientes que a la exploración física se encontraban con lesiones correspondientes a acné.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

#### 6. Hipertrofia de clítoris:

- Definición conceptual: aumento en el tamaño del clítoris debido a incremento del tamaño celular.
- Definición operacional: clítoris que se observa de tamaño mayor a lo esperado en la exploración física.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

## 7. 17-OH-progesterona

- Definición conceptual: esteroide que se sintetiza en las glándulas suprarrenales a partir de progesterona y de 17-OH-pregnenolona; precursor en la síntesis del cortisol.
- Definición operacional: concentración sérica de 17-OH-progesterona detectada por radioinmunoanálisis con contador Packard Cobra II autogamma y expresado en ng/ml; niveles normales <4.0 ng/ml. Las concentraciones superiores al límite de detección se consideraron como la concentración máxima posible: 12.5 ng/ml.
- Tipo de variable: cuantitativa
- Nivel de medición: continua

## 8. Hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de testosterona

- Definición conceptual: concentración de testosterona sérica por arriba de la percentila 95 para el sexo.
- Definición operacional: de junio de 2003 a febrero de 2007 se cuantificó testosterona sérica libre con la técnica de radioinmunoanálisis y se consideró hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de testosterona libre, las que se encontraban por arriba de 2.6 ng/ml. A partir de marzo de 2007 se cuantificó testosterona total con quimioluminiscencia con un equipo automatizado Immulite 1000 y se consideró hiperandrogenemia niveles de testosterona total por arriba de 4.12 nmol/L.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

## 9. Hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de androstenediona

- Definición conceptual: concentración de androstenediona sérica por arriba de la percentila 95 para el sexo.
- Definición operacional: de enero de 2003 a febrero de 2007 se consideró hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de androstenediona, los que se encontraban por arriba de 2.7 ng/ml. A partir de marzo de 2007 se cuantificó androstenediona determinada con quimioluminiscencia con un equipo automatizado Immulite 1000 y se consideró hiperandrogenemia niveles por arriba de 3.5 ng/ml.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

#### 10. Resistencia a la insulina

- Definición conceptual: síndrome caracterizado por un defecto en el receptor membranal de la insulina o en su efecto postreceptor, determinado por factores genéticos, edad, obesidad e hiperglucemia y que puede preceder a la diabetes mellitus.
- Definición operacional: se consideró el diagnóstico de resistencia a la insulina cuando el cálculo del índice glucosa/insulina en ayuno fue menor de 4.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

#### 11. Anovulación

- Definición conceptual: ausencia de ovulación durante el ciclo menstrual.
- Definición operacional: se consideró anovulación cuando las pacientes presentaban niveles de progesterona sérica menores a 4 ng/dl entre el día 21 y 23 del ciclo menstrual, medido con quimioluminiscencia en equipo automatizado Immulite 1000.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

## 12. Embarazo

- Definición conceptual: producto de la concepción.
- Definición operacional: se consideró presencia de embarazo a la ocurrencia de amenorrea con prueba inmunológica de embarazo en orina positiva o fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana en suero positiva o ultrasonido con presencia de saco gestacional o feto.
- Tipo de variable: nominal
- Nivel de medición: dicotómica, presente o ausente

### 6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes con niveles de 17-OH-progesterona mayor a 4.0 ng/ml, tomada la muestra en ayuno, sin embarazo y en la fase folicular del ciclo menstrual y cuyo expediente clínico contara con los datos requeridos para el estudio.

#### **Criterios de exclusión**

- Embarazo al momento de la toma de la muestra.
- Muestra tomada en día 21 a 23 del ciclo menstrual.

#### **Criterios de eliminación**

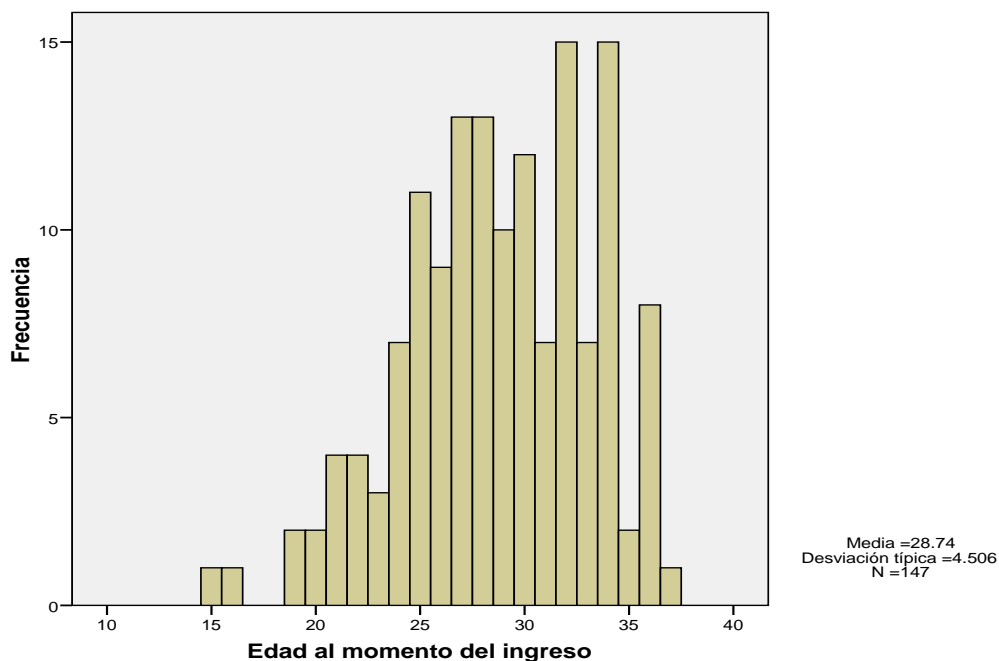
Pacientes con datos incompletos acerca de los desenlaces buscados.

## 7. RESULTADOS

Se revisaron los resultados de los niveles séricos de 17-OH-progesterona tomados del 1º de junio de 2003 al 1º de junio de 2008 en el Servicio de Endocrinología. Se encontraron 168 pacientes con niveles de 17-OH-progesterona por arriba de 4.0 ng/ml. De los 168 expedientes, 14 fueron eliminados debido a que la muestra fue tomada a la mitad de la segunda fase del ciclo menstrual (día 21 a 23 del ciclo) y 6 expedientes se eliminaron por no encontrarse toda la información necesaria para el análisis. De las 148 pacientes seleccionadas, una fue eliminada porque su motivo de ingreso fue adrenaquia precoz a los 7 años de edad, sin deseo de embarazo, siendo incluidas en el análisis 147 pacientes.

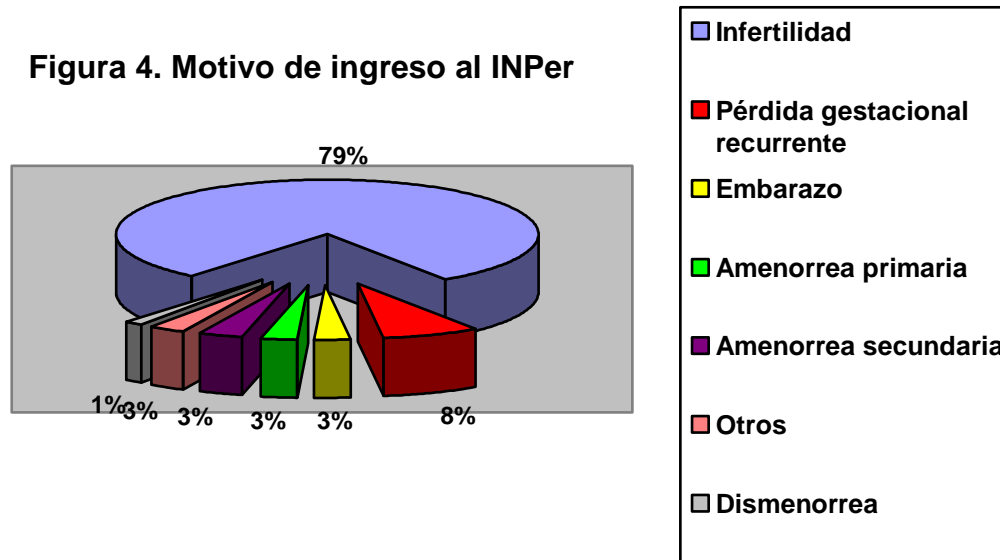
La edad al momento del ingreso fue de 15 a 37 años, con una media de 28.74 (DE 4.5) (Figura 3). La talla mínima fue de 1.40 m, máxima de 1.70 m, media de 1.54 m (DE 0.0615). El peso fue de 41.8 kg a 114.7 kg con una media de 64.01 kg (DE 12.0). El índice de masa corporal fue de 18.22kg/m<sup>2</sup> a 41 kg/m<sup>2</sup> con una media de 26.8 kg/m<sup>2</sup> (DE 4.68).

**Figura 3. Edad de las pacientes al momento del ingreso al INPer**



De las 147 pacientes, 63 (42.9%) eran nuligestas, 42 (28.6%) eran primigestas, 20 (13.6%) eran secundigestas y 22 (15%) eran multigestas. De las pacientes que tenían embarazos, 22 (14.9%) tenían partos previos, 43 (29.3%) tuvieron de 1 a 5 abortos, 32 (21.8%) tuvieron una o dos cesáreas y 14 pacientes (9.6%) tuvieron de 1 a 3 embarazos ectópicos. Una paciente (0.7%) tuvo 4 embarazos molares.

El motivo de ingreso de las pacientes fue infertilidad en 117 (79.6%), pérdida gestacional recurrente en 11 (7.5%), embarazo en 4 (2.7%), amenorrea primaria en 4 (2.7%), amenorrea secundaria 5 (3.4%), dismenorrea 2 (1.4%) y otros motivos de ingreso como miomatosis uterina o tumor anexial en 4 (2.7%) (Figura 4).



La edad media de la menarca fue de 12.5 años (DE 2.26); en 144 (98%) pacientes la menarca fue espontánea, y sólo en 2 pacientes (1.4%) fue inducida con hormonales. El ritmo menstrual era regular en 94 (63.9%) pacientes e irregular en 52 (35.4%).

Se estableció el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en 10 (6.8%) pacientes de las 147, 4 (2.7%) pacientes tenían ya diagnóstico de hipotiroidismo y una (0.7%) paciente presentaba hipotiroidismo posterior a la administración de yodo por hipertiroidismo.

En cuanto a las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, 132 (89.8%) tenían niveles normales de glucemia en ayuno. Una paciente (0.7%) tenía diabetes mellitus tipo 2, 7 (4.8%) pacientes tenían intolerancia a los carbohidratos y 7 (4.8%) presentaron diabetes gestacional.

Se analizaron las siguientes determinaciones séricas (Cuadro 4):

**Cuadro 4. Valores de las determinaciones séricas**

	n	Valor mínimo	Valor máximo	Media	Desviación estándar
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	146	71	185	92.01	11.92
<b>Insulina (uU/ml)</b>	133	2	100	13.3	12.2
<b>Índice glucosa/insulina</b>	132	1.04	33.33	11.57	7.77
<b>S-DHEA (ug/dl)</b>	129	31	741	214.56	143.80
<b>17-OH-progesterona (ng/ml)</b>	147	4.1	50	7.19	5.71
<b>Androstenediona (ng/ml)</b>	137	0.90	10	3.91	2.01
<b>Testosterona Libre (pg/ml)</b>	106	0.5	15.9	2.08	2.25
<b>Testosterona Total (nmol/L)</b>	29	0.69	97.2	11.65	23.13
<b>SHBG (nmol/L)</b>	29	14.4	180	64.86	50.51
<b>IAL %</b>	29	0.38	23	5.39	4.93
<b>Progesterona (ng/dl)</b>	128	0	40	11.29	9.05
<b>Prolactina (ng/ml)</b>	136	2	193	21.06	25.29
<b>Cortisol (µg/dl)</b>	26	1	354	127.8	92.7

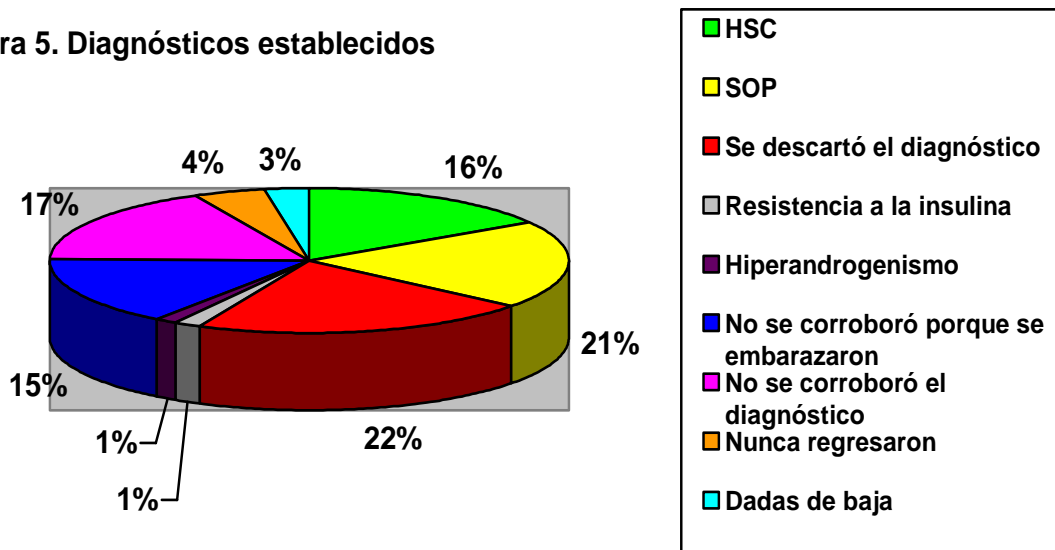
De las 147 pacientes con niveles elevados de 17-OH-progesterona se diagnosticó HSC no clásica en 17 (11.6%), a 5 pacientes (3.4%) se les había diagnosticado HSC previo a su ingreso al Instituto, dando un total de 22 (15%) pacientes con diagnóstico de HSCIT basados en niveles de 17-OH-progesterona, andrógenos y características clínicas (Figura 5). Una paciente a quien se había realizado el diagnóstico de HSCIT en el Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNCMSZ) tenía, además, estudio citogenético con mutación en el exón 4 del brazo corto del cromosoma 6. A otra paciente, a quien se encontraron niveles elevados de 17-OH-progesterona (>12.5 ng/ml) y de S-DHEA (706 ug/dl), se le solicitó un ultrasonido renal donde se detectó un tumor suprarrenal; se refirió al INNCMSZ donde se realizó resección de un carcinoma suprarrenal.

En 29 (19.7%) pacientes, se descartó el diagnóstico de HSCIT porque una segunda determinación reportó niveles normales de 17-OH-progesterona.

En 31 (21.1%) el diagnóstico que se estableció fue de hiperandrogenismo funcional ovárico (HAFO) o síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). En 12 pacientes (8.2%) se descartó HSCIT por niveles normales de 17-OH-progesterona y posteriormente fueron diagnosticadas como SOP, dando un total de 43 (29.2%) pacientes diagnosticadas y manejadas como SOP.

En 2 pacientes (1.4%) se descartó HSCIT y se estableció el diagnóstico de resistencia a la insulina. En otras 2 pacientes (1.4%) se dio el diagnóstico de hiperandrogenismo, sin especificar si éste era de origen ovárico o suprarrenal. Veintiún pacientes (14.3%) se embarazaron antes de corroborar el diagnóstico y ya no se les solicitó otra cuantificación de 17-OH-progesterona. En 24 pacientes (16.3%) no se corroboró ni se descartó el diagnóstico, 6 de ellas (4.1%) nunca regresaron a consulta por lo que no se pudieron realizar más estudios. Cuatro pacientes (2.7%) fueron dadas de baja del Instituto por otras razones como infertilidad por factor masculino (47 XXY), por falla ovárica prematura, por endometriosis severa con histerectomía total abdominal y porque la paciente decidió optar por adopción.

**Figura 5. Diagnósticos establecidos**





En cuanto al tratamiento médico, de las 147 pacientes, 88 (59.9%) no recibieron ningún tratamiento porque no se diagnosticó HSCIT ni SOP, o porque se embarazaron antes de iniciar el tratamiento, o porque no regresaron a consulta. De las 22 pacientes con diagnóstico de HSCIT, 21 (14.3%, del total de pacientes) recibieron dexametasona, con los siguientes esquemas:

- 4 (19.0%) dexametasona
- 6 (28.5%) dexametasona y prednisona durante el embarazo
- 5 (23.8%) dexametasona y metformina
- 3 (14.2%) dexametasona, drospirenona con etinil estradiol y metformina
- 1 (4.7%) dexametasona, drospirenona con etinil estradiol, metformina y espironolactona
- 1 (4.7%) dexametasona y drospirenona con etinil estradiol
- 1 (4.7%) prednisona

De las 43 pacientes que se diagnosticaron como SOP, 37 (25.1% del total de pacientes) recibieron tratamiento médico:

- 7 (18.9%) drospirenona con etinil estradiol
- 14 (37.8%) metformina
- 10 (27.0%) drospirenona con etinil estradiol y metformina
- 5 (13.5%) ciproterona con etinil estradiol y metformina
- 1 (2.7%) ciproterona con etinil estradiol

Los niveles de prolactina fueron normales en 114 (77.6%) de todas las pacientes, 24 (16.3%) recibieron bromocriptina por presentar hiperprolactinemia, con valores séricos de prolactina por arriba de 25 ng/ml que se corroboraron con prolactina seriada; una paciente (0.7%) recibió cabergolina.

De las 147 pacientes, se diagnosticó HSCIT en 22 (14.9%) y SOP en 43 (29.2%), en estos dos grupos se encontraron los siguientes resultados (Cuadro 5).

De las 22 pacientes con diagnóstico de HSCIT, 11 (50%) tenían ciclos menstruales regulares y de las pacientes con SOP 26 (60.4%) ( $p=0.596$ ); 16 (72.7%) pacientes con HSCIT presentaban hirsutismo clínico, y de las 43 pacientes con diagnóstico de SOP también 16 (37.2%) pacientes presentaban este signo ( $p=0.009$ ).

Dos (9.1%) de las pacientes con HSCIT y 8 (18.6%) de las pacientes con SOP presentaban acné ( $p=0.474$ ). Tres pacientes (13.6%) con HSCIT tenían hipertrofia de clítoris y ninguna de las pacientes con SOP presentaban este signo ( $p=0.035$ ).

En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, se encontró resistencia a la insulina, basados en el índice glucosa/insulina en 5 (27.8%) de 18 pacientes con diagnóstico de HSCIT y en 6 (15.4%) de 39 pacientes con SOP ( $p=0.297$ ).

De junio de 2003 a febrero de 2007 se midieron niveles de testosterona libre encontrando: 12 de 15 pacientes (80%) con HSCIT con niveles elevados de testosterona libre (arriba de 2.6 pg/ml) y 6 de 26 pacientes con SOP (23.07%) ( $p=0.0001$ ). De marzo de 2007 a junio de 2008 se midieron niveles de testosterona total, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógenos libres (IAL). Se encontraron niveles elevados de testosterona total (arriba de 4.12 nmol/L) en 3 de 5 (60%) de las pacientes con HSCIT y en 3 de 13 de las pacientes con SOP (23.07%) ( $p=0.268$ ). En cuanto al IAL ninguna paciente HSCIT presentó niveles elevados (por arriba de 8.5%). Cinco de las 13 pacientes con SOP (38.46%) tenían IAL elevado ( $p=0.249$ ). Las SHBG estaban elevadas en una de 5 pacientes con HSCIT (20%) y en 3 de 13 pacientes (23.07%) con SOP ( $p=0.701$ ).

Los niveles de androstenediona se midieron en 17 de las 22 pacientes con diagnóstico de HSCIT y en 42 de las pacientes con SOP y se encontraron niveles elevados en 17 (32.1%) de las primeras pacientes y en 36 (67.9%) de las pacientes con SOP ( $p=0.519$ ). Cinco de 19 pacientes (26.31%) con HSCIT presentaron niveles elevados de S-DHEA y de las pacientes con SOP 4 de 40 (10%) ( $p=0.109$ ).

**Cuadro 5. Diferencias clínicas y bioquímicas entre HSCIT y SOP**

	<b>TOTAL</b>	<b>HSCIT</b>	<b>SOP</b>	<b>P</b>
<b>Número de pacientes</b>	147	22 (14.9%)	43 (29.2%)	
<b>Ritmo menstrual regular</b>	94 de 146 (63.9%)	11 de 22 (50%)	26 de 43 (60.4%)	0.596
<b>Hirsutismo</b>	46 de 147 (31.3%)	16 de 22 (72.7%)	16 de 43 (32.7%)	0.009
<b>Acné</b>	12 de 147 (8.2%)	2 de 22 (9.1%)	8 de 43 (18.6%)	0.474
<b>Hipertrofia de clítoris</b>	3 de 147 (2%)	3 de 22 (13.6%)	0 de 43 (0%)	0.035
<b>Testosterona libre elevada</b>	26 de 106 (24.52%)	12 de 15 (80%)	6 de 26 (23.07%)	0.0001
<b>Testosterona total elevada</b>	8 de 29 (27.58%)	3 de 5 (60%)	3 de 13 (23.07%)	0.268
<b>SHBG elevada</b>	4 de 29 (13.79%)	1 de 5 (20%)	3 de 13 (23.07%)	0.701
<b>IAL elevados</b>	5 de 29 (17.24%)	0 de 5 (0%)	5 de 13 (38.46%)	0.249
<b>Androstenediona elevada</b>	91 de 137 (66.42%)	17 de 19 (89.5%)	36 de 42 (85.7%)	0.519
<b>S-DHEA elevado</b>	11 de 129 (8.52%)	5 de 19 (26.31%)	4 de 40 (10%)	0.109
<b>Resistencia a la insulina</b>	17 de 132 (12.8%)	5 de 18 (27.8%)	6 de 39 (15.4%)	0.297
<b>Anovulación</b>	41 de 129 (27.9%)	7 de 16 (43.8%)	22 de 39 (56.4%)	0.553
<b>Embarazo</b>	47 de 147 (32%)	11 de 22 (50%)	9 de 43 (20.9%)	0.024

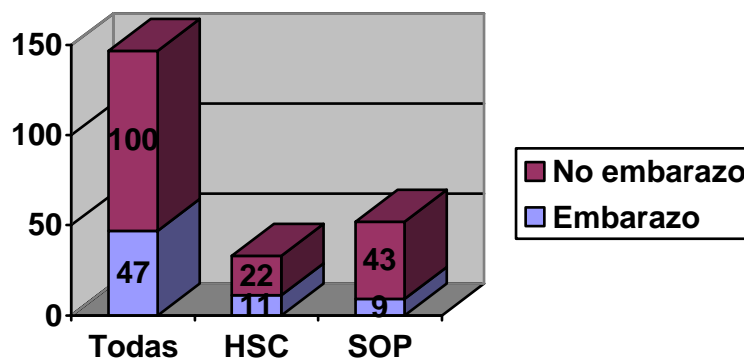
Se cuantificaron niveles de progesterona en el día 21 del ciclo menstrual en 129 de las 147 pacientes, encontrando ciclos ovulatorios en 74 pacientes (57.4%) y anovulatorios en 55 (42.6%). De las pacientes con diagnóstico de HSCIT a quienes se cuantificó progesterona (16 pacientes), se encontraron niveles de progesterona ovulatorios (por arriba de 4 ng/ml) en 9 (56.3%) de ellas, y de las 39 pacientes con SOP, 17 (43.6%) presentaban ciclos ovulatorios (p=0.553).

De las 147 pacientes estudiadas, 4 pacientes ingresaron al INPer embarazadas, 43 lograron embarazo estando en el Instituto, para un total de 47 embarazos estudiados en el instituto (32%); 100 (68%) pacientes no se embarazaron durante el estudio. Treinta y nueve pacientes, el 83% de las embarazadas, lograron el embarazo espontáneo y 8 (17%) se embarazaron con técnicas de reproducción asistida de baja o alta complejidad (inducción de ovulación o inseminación artificial). De las pacientes con HSCIT, 11 (50%) de las 22 lograron embarazo y de las pacientes con SOP 9 (20.9%) se embarazaron ( $p=0.024$ ).

De las 47 pacientes embarazadas que se estudiaron en el Instituto:

- 23 pacientes lograron embarazo espontáneo, tuvieron un recién nacido sano y fueron dadas de alta por el servicio de planificación familiar
- 11 pacientes lograron el embarazo espontáneo pero la resolución no fue en el INPer
- 6 pacientes lograron el embarazo con técnicas de reproducción asistida, tuvieron un recién nacido sano y fueron dadas de alta por el servicio de planificación familiar
- 2 pacientes lograron el embarazo con técnicas de reproducción asistida, pero la resolución no fue en el INPer
- 5 pacientes estaban embarazadas al momento de la captura de los datos, en seguimiento por el servicio de Obstetricia (Figura 6).

**Figura 6. Pacientes que lograron embarazo estando en el INPer**



De las 100 pacientes que no se embarazaron durante su estudio en el Instituto:

- 30 pacientes están en seguimiento en el servicio de Infertilidad
- 22 pacientes están en seguimiento en el servicio de Reproducción Asistida
- 37 pacientes no lograron embarazo y nunca regresaron a consulta
- 10 pacientes fueron dadas de baja por razones como factor masculino (47XXY), por endometriosis severa que requirió histerectomía o por no desear embarazo.
- 1 paciente está en seguimiento en la clínica de Climaterio por falla ovárica prematura.

## 8. DISCUSIÓN

De los diferentes tipos de hiperplasia suprarrenal congénita, el 90 a 95% son causados por la deficiencia en la 21-hidroxilasa o CYP21, que cataliza el paso de 17-OH-progesterona a 11-desoxicortisol, precursor inmediato del cortisol. Debido a la deficiencia enzimática, los niveles elevados de 17-OH-progesterona en una muestra tomada en la fase folicular del ciclo y durante las primeras horas de la mañana, son altamente sensibles para diagnosticar HSCIT (15).

En el presente estudio se analizó a todas las pacientes que presentaban niveles de 17-OH-progesterona por arriba de 4.0 ng/ml en el día 3 al 5 del ciclo en 5 años consecutivos. De 147 pacientes estudiadas, se encontraron 22 pacientes con diagnóstico de HSCIT, 17 de ellas fueron diagnosticadas en el Instituto y 5 habían sido diagnosticadas previo a su ingreso, encontrando una prevalencia de 14.9% entre mujeres con niveles séricos de 17-OH-progesterona elevados, mayor a la reportada por otros autores de acuerdo al grupo étnico (3, 14, 15). Lo anterior podría explicarse porque la prevalencia de la enfermedad no está hecha en la población general, sino en un grupo de pacientes que acude al Instituto por infertilidad (79%), por pérdida gestacional recurrente o por amenorrea. Además, el diagnóstico fue únicamente sustentado en las características clínicas de hiperandrogenismo y las determinaciones de 17-OH-progesterona; a ninguna de las pacientes diagnosticadas en el INPer se le realizó prueba de ACTH ni determinación del genotipo.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es, al igual que la HSCIT, un desorden endocrinológico caracterizado por hiperandrogenismo y disfunción ovárica. Hasta antes del año 2003 el SOP y la HSCIT podían sobreponerse, reportándose incluso la presencia de SOP en 36% de las mujeres con HSCIT (17). A partir de los criterios de Rotterdam establecidos en el 2003 (2), el diagnóstico de SOP debe excluir la presencia de HSC y otras patologías endocrinas. Sin embargo, existen muchas similitudes clínicas y bioquímicas entre las dos entidades porque ambas se

caracterizan por hiperandrogenismo y disfunción ovárica, incluso hay autores que denominan la HSCIT como “the great pretender” por simular SOP (26).

Tomando en cuenta que el SOP y la HSCIT son casi indistinguibles, de no ser por la elevación de la 17-OH-progesterona, que es normal en la mayoría de los casos con SOP, en este trabajo se analizaron las diferencias entre estas dos endocrinopatías y el diagnóstico diferencial se basó en los niveles de 17-OH-progesterona.

Las pacientes con HSCIT presentaron más hirsutismo que las pacientes con SOP ( $p=0.009$ ), y sólo en ellas se reportó hipertrofia de clítoris ( $p=0.035$ ). Los niveles de testosterona libre en las pacientes con HSCIT fueron significativamente más elevados que en las pacientes con SOP ( $p=0.0001$ ), lo que podría explicar la mayor frecuencia de hirsutismo en este grupo. Sin embargo, llama la atención que los niveles de androstenediona no muestran diferencias significativas, pudiéndose deber a la producción ovárica de este andrógeno. Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de testosterona total, SHBG e IAL, ni en los de S-DHEA entre ambos grupos.

En cuanto a la función ovárica, en ambos grupos se reportaron irregularidades menstruales ( $p=.596$ ) y anovulación ( $p=0.553$ ) con frecuencias similares. Llama la atención que en el grupo de las pacientes con SOP se reportó en la historia clínica ciclos menstruales regulares en el 60.4% de las pacientes y, según los valores de progesterona en el día 21 a 23 del ciclo, se diagnosticó anovulación en el 56.4%; se observa una discordancia entre estos dos datos ya que por tratarse de SOP y siendo la oligo-anovulación uno de los tres criterios diagnósticos para esta entidad, deberían observarse más pacientes con ciclos menstruales irregulares.

A pesar de que en la frecuencia de anovulación no existe diferencia entre el grupo de SOP y el de HSCIT ( $p=0.553$ ), el grupo de HSCIT tuvo mayor número de embarazos logrados en el INPer que las pacientes con SOP ( $p=0.024$ ). Es importante mencionar que 21 de las 22 pacientes con HSCIT recibieron tratamiento con glucocorticoides al

ser diagnosticadas y existen estudios en la literatura que reportan embarazos espontáneos al tratar adecuadamente a las pacientes con HSCIT (17).

Stikkelbroeck y colaboradores (27) indican que existe una reducción en la fertilidad de las pacientes con HSC en su forma clásica y virilizante simple, debido a múltiples factores: hiperandrogenismo, retraso en el desarrollo psicosexual, cirugía genital, disminución del deseo maternal y otros factores psicosociales; sin embargo, cuando se trata de la forma no clásica, los autores reportan que después del tratamiento con prednisona 14 de 22 mujeres (64%) lograron embarazo; de las 8 que no lograron embarazo, 7 tenían otros factores de infertilidad asociados (factor masculino) y, por lo tanto, corrigieron la tasa de embarazo a 93%. Feldman (28) reporta que de 20 pacientes con diagnóstico de HSCIT, 10 se embarazaron antes de iniciar el tratamiento, 9 después del tratamiento con hidrocortisona y una requirió citrato de clomifeno, reportándose una tasa de embarazo del 100%. Hagenfeldt (29) concluye que la disminución de la fertilidad en las mujeres con HSC es principalmente por factores psicosociales. Finalmente, Falhammar (30) describe el caso de una mujer de 31 años que había sido sometida a varios ciclos de estimulación ovárica y fertilización *in vitro* sin éxito hasta que finalmente se indicó corticosteroides y metformina y logró embarazarse.

Tanto el SOP como la HSCIT cursan con resistencia a la insulina; Pall (31) en una cohorte prospectiva de 22 pacientes con HSCIT y 22 pacientes con SOP a quienes estudió resistencia a la insulina, demostró que no había diferencias entre los dos grupos. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en el presente estudio ( $p=0.297$ ).

Por tratarse de un análisis observacional retrospectivo de las pacientes con niveles elevados de 17-OH-progesterona, no pueden hacerse asociaciones causales en cuanto a tasas de ovulación o embarazo pero con esta tesis se propone lo siguiente:



1. Ante una paciente con hiperandrogenismo con o sin irregularidades menstruales, descartar el diagnóstico de HSCIT antes de establecer el diagnóstico de SOP.
2. Confirmar el diagnóstico de HSCIT con estudio citogenético para conocer la prevalencia de cada uno de los tipos de mutación con base en este estudio.
3. Analizar la mejoría clínica y bioquímica de la HSCIT con el manejo con glucocorticoides.
4. Reportar las tasas de embarazo en pacientes con tratamiento.
5. Conocer los resultados perinatales en pacientes con HSCIT.
6. Dar consejo genético a pacientes embarazadas con HSCIT.
7. Mejorar la resistencia a la insulina agregando sensibilizadores a la insulina a las pacientes con HSCIT que presentan esta entidad.
8. Informar a la paciente acerca del hecho de que, una vez iniciado el tratamiento con dexametasona, debe recibir dosis de estrés en situaciones de emergencia.

## **9. CONCLUSIONES**

La HSCIT se presenta con una prevalencia del 14.9% entre las pacientes con 17-OH-progesterona elevada que son estudiadas en el Instituto por infertilidad, pérdida gestacional recurrente o amenorrea.

El SOP y la HSCIT son casi indistinguibles en cuanto a sus características clínicas y bioquímicas; ambas entidades cursan con hiperandrogenismo y disfunción ovárica, pero las causas de estos desarreglos endocrinos son distintas y, por lo tanto, requieren un manejo terapéutico diferente.

Las diferencias reportadas en este estudio entre HSCIT y SOP son principalmente el hirsutismo, la hiperandrogenemia por testosterona libre y la hipertrofia de clítoris, que se presentan con más frecuencia en la HSCIT que en el SOP. Las irregularidades menstruales y la anovulación son similares, pero se reportaron más embarazos en las pacientes con HSCIT, quienes se encontraban con el tratamiento indicado para esta entidad.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. New MI, Lorenzen F, Pang S, Gunczler P, Dupont B, Levine LS “Acquired” adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency is not the same genetic disorders as congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:356–359.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19–25.
3. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4205–4214.
4. Moore K. The developing human. Clinically Oriented Embryology. 8ª edición. Editorial Saunders. Estados Unidos 2008. 536 pp
5. Drake R, Vogl W, Mitchell A, Tibbitts R, Richardson P. Gray’s Atlas of Anatomy. 1ª edición. Editorial Saunders. Estados Unidos 2008. 576 pp
6. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7ª edición. Editorial Elsevier. Estados Unidos 2005. 1552 pp
7. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 11ª edición. Editorial Elsevier. España 2006. 1104 pp
8. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2008; 349:776-788.
9. Kronenberg H, Shlomo M, Polonsky K, Larsen R. Williams Textbook of Endocrinology. 11ª edición. Editorial Saunders. Estados Unidos 2008. 1936 pp
10. Tonnetto-Fernandes V, Lemos-Marini S, Kuperman H, Ribeiro-Nieto L, Verreschi I, Kater C. Serum 21-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and 11-Deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11beta-hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2179-2184.
11. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttann F. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:207–213

12. Wilson R, Nimkarn S, Domic M, Obeid J, Razzaghy M, Najmabadi H, Saffari F, New MI. Ethnic specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; 90:414-421.
13. Zerah M, Ueshiba H, Wood E, Speiser PW, Crawford C, McDonald T, Pareira J, Gruen D, New MI. Prevalence of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1662–1667.
14. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37:650–667
15. Escobar-Morreale H, Sanchon R, San Millán J. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:527-533.
16. Speiser P, Knochenhauer E, Dewailly D, Fruzzetti F, marcondes J, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Gen Metabol* 2000; 71:527-534.
17. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Sem Reprod Med* 2002; 20:243-248.
18. Azziz R, Hincapié LA, Knochenhauer E. Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassical congenital hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72:915-925.
19. Cobin R, Futterweit W, Fiedler R, Thornton J. Adrenocorticotrophic hormone testing in idiopathic hirsutism and polycystic ovarian disease: a test of limited usefulness. *Fertil Steril* 1985; 44:224-226.
20. Escobar-Morreale H, San Millán J, Smith R, Sancho J, Witchel S. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril* 1999;72:629-638.
21. White P, Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews* 2000; 21:245-291.
22. New M. Infertility and androgen excess in nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Symposium on The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment, Marco Island, FL, January 25–27, 1996, p 195–198.

23. Charmandari E, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P, Johnston A, Aysley-Green A, Brook C. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. *Arch Dis Child* 2001; 85:26-28.
24. Forest M. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10:469-485.
25. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D. Reproductive outcomes of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin endocrinol metab* 2006; 91:3451-3456.
26. Moran C, Azziz R. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Sem reprod Med* 2003; 21: 295-300.
27. Stikkelbroeck N, Hermus A, Braat D, Otten B. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:275-284.
28. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:635-639.
29. Hagenfeldt K, Janson P, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén M, Thorén M, Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2004; 23:1607-1613.
30. Falhammar H, Thorén M, Hagenfeldt K. A 31-year old women with infertility and polycystic ovaries was diagnosed with non-classical congenital hyperplasia due to a novel mutation in CYP21 gene. *J Endocrin Invest* 2008;31:176-180.
31. Pall M, D. Pignatelli, J. Beires, R. Azziz A Comparison of insulin action between women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical congenital adrenal hyperplasia (NCAH) and polycystic ovary syndrome (PCOS) *Fertil Steril* 2005; 84:S422