

# Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

Guía de Práctica Clínica (GPC)

2014



CDU: 616+614+575(866)

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2014.

72 p: tabs: gra: 18x25 cm.

ISBN-978-9942-07-707-3

1. Salud pública

2. Hiperplasia suprarrenal congénita

3. Genética

4. Tamizaje neonatal

5. Ecuador

6. Guía de práctica clínica

7. Protocolo médico. Procedimientos

## Ministerio de Salud Pública

Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia

Quito - Ecuador

Teléfono: (593) 2381 4400

[www.salud.msp.gob.ec](http://www.salud.msp.gob.ec)

Edición general: Dirección Nacional de Normatización – Ministerio de Salud Pública

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido elaborada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) y especialistas en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización (DNN) y del Programa Nacional de Genética (PRONAGE) del Ministerio de Salud Pública (MSP). En ella se reúnen recomendaciones y evidencias científicas para apoyar a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas, en las preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de medicamentos nuevos o de su uso infrecuente.

Publicado en 2014

ISBN 978-9942-07-707-3



Los contenidos son publicados bajo Licencia de Creative Commons de “Atribución-No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador”, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del SNS.

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), Guía de Práctica Clínica (GPC). 1.ª edición. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; 2014. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por El Telégrafo

Corrección de estilo: La Caracola Editores

Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador



COPIA

No

00005110

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que:** la Constitución de la República del Ecuador ordena: “Art. 32. La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.  
El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”;
- Que:** el artículo 361 de la citada Constitución de la República del Ecuador ordena: “El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.”;
- Que:** la Ley Orgánica de Salud preceptúa en el artículo 3 que la salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades y un derecho humano inalienable, indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado;
- Que:** la Ley Orgánica de Salud dispone: “Art. 4. La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.”;
- Que:** la Ley Ibídem en el artículo 6 establece entre las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública: “(...) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud”;
- Que:** el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00004520 de 13 de noviembre de 2013, establece como misión de la Dirección Nacional de Normatización definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización y gestión;
- Que:** es necesario contar con una guía que provea información a los profesionales de la salud, de las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita; y,
- Que:** mediante memorando No. MSP-DNN-2014-0821-M de 3 de julio de 2014, la Directora Nacional de Normatización, Subrogante, solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.





EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONFERIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y POR EL ARTÍCULO 17 DEL ESTATUTO DE RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

**ACUERDA:**

- Art. 1** Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada “**Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita**”, adaptada por la Dirección Nacional de Normatización.
- Art. 2** Disponer que la aplicabilidad de la Guía de Práctica Clínica denominada “**Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita**”, sea aplicada a nivel nacional, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatoria para el Sistema Nacional de Salud (Red Pública Integral de Salud y Red Privada Complementaria).
- Art. 3** Publicar la citada Guía de Práctica Clínica en la página web del Ministerio de Salud Pública.
- Art. 4** De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Dirección Nacional de Hospitales y a la Dirección Nacional de Centros Especializados y a la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, a

05 SET. 2014

**Mgs Carina Vance Mafla**  
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Aprobado	Dr. David Acuña	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	<i>[Signature]</i>
Aprobado	Dra. Verónica Espinosa	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública	Subsecretaria	<i>[Signature]</i>
Aprobado	Dra. Patricia Granja	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretaria	<i>[Signature]</i>
Aprobado	Dr. Julio Lopez	Director Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud	Director	<i>[Signature]</i>
Aprobado	Dra. Silvia Álvarez	Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	Directora, Subrogante	<i>[Signature]</i>
	Dra. Alicia Rodríguez	Dirección Nacional de Centros Especializados	Directora, Encargada	<i>[Signature]</i>
Aprobado	Dr. Andrés Corral	Director Nacional de Hospitales	Director	<i>[Signature]</i>
Aprobado	Mgs. Paula Lorena Cisneros	Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud	Directora	<i>[Signature]</i>
Solicitado y aprobada	Dra. Gabriela Aguinaga	Dirección Nacional de Normatización	Directora	<i>[Signature]</i>
Revisado	Dra. Elisa Jaramillo	Coordinación general de Asesoría Jurídica	Coordinadora General	<i>[Signature]</i>
Revisado	Abg. Isabel Ledesma	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Directora	<i>[Signature]</i>
Revisado	Dra. Elina Herrera	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Analista	<i>[Signature]</i>
Revisión y validación de la guía	Dra. Ximena Raza	Dirección Nacional de Normatización	Técnica	<i>[Signature]</i>
Adaptación de la guía	Dra. Martha Gordón	Dirección Nacional de Normatización	Técnica	<i>[Signature]</i>



## **Autoridades MSP**

Mag. Carina Vance Mafla, Ministra de Salud Pública

Dr. David Acurio, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud

Dra. Verónica Espinosa, Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud

Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización

## **Edición general**

Dirección Nacional de Normatización

## **Equipo de redacción y autores**

Dra. Paola Santacruz, médica endocrinóloga pediatra, Hospital Vicente Corral, Cuenca

Dr. Fabricio González-Andrade, médico internista y genetista, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito

Dra. Elena Oña, médica endocrinóloga pediatra, Hospital Eugenio Espejo, Quito

Dra. Bayse Chusan, médica endocrinóloga pediatra, Hospital Francisco Ycaza, Guayaquil

Dra. Linda Arturo Delgado, médica pediatra, HGO Isidro Ayora, Quito

Dr. Ramiro López Pulles, médico genetista, líder PRONAGE, MSP

Dra. Gabriela Aguinaga, máster en Salud Pública, MSP

Dra. Ximena Raza, analista técnica Dirección Nacional de Normatización, MSP

Dra. Martha Gordón, analista técnica Dirección Nacional de Normatización, MSP

## **Equipo de revisión y validación**

Dr. Paulino Castillo, médico endocrinólogo, Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, Guayaquil

Dr. Felipe Sandoval, médico endocrinólogo, Hospital de la Policía, Quito

Dra. Mahnaz Monzan, médica pediatra, Hospital de la Policía, Quito

Dra. Carmita Calero, médica pediatra, Hospital de la Policía, Quito

Dra. Beatriz Salazar, médica pediatra, Hospital Francisco Ycaza, Guayaquil

Dra. Astrid León, médica pediatra, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

Dra. Mariela Acosta, médica pediatra, Hospital de la Policía, Quito

Dr. Víctor Hugo Espín, médico genetista, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

Dra. Germania Moreta, médica genetista HG1, Hospital Militar, Quito

Dr. Santiago Echeverría, Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal, MSP

Psic. Andrea Guerrón Araque, Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal, MSP

Dra. Alicia Rodríguez, PRONAGE, MSP

Bqf. Silvia Álvarez Freire, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP

Bqc. Brenda Atti, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP



# Contenido

1. Descripción general de la guía	9
2. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica (GPC)	10
3. Introducción	11
4. Justificación	11
5. Aspectos metodológicos	12
6. Objetivo general	14
7. Objetivos específicos	14
8. Historia natural de la enfermedad y pronóstico	14
9. Evidencias y recomendaciones	17
10. Tamizaje neonatal	18
11. Evaluación del RN	20
12. Pruebas bioquímicas	23
13. Pruebas moleculares genéticas	24
14. Diagnóstico de HSCNC/HSC después de la infancia	25
15. Tratamiento médico de los pacientes con HSC en etapa de crecimiento	26
16. Vigilancia de la terapia en niños en crecimiento	30
17. Tratamiento quirúrgico, cirugía de feminización	32
18. Adrenalectomía	34
19. Reemplazo fisiológico de cortisol	35



20. La deficiencia de epinefrina	36
21. La investigación preclínica	36
22. Diagnóstico de HSC en adultos	37
23. Tratamiento de HSCNC en adultos	37
24. Asesoramiento sobre la fertilidad	41
25. Manejo de HSC e HSCNC durante el embarazo	42
26. Salud mental	43
27. Evaluación de la salud relacionada con la calidad de vida de los pacientes con HSC	44
28. Relación entre el resultado quirúrgico y desarrollo psicológico	45
29. Abreviaturas	47
30. Referencias	47
31. Anexos	57

## 1. Descripción general de la guía

<b>Título de la guía</b>	<b>Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)</b>
<b>Profesionales que participan en la atención</b>	Esta GPC está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la atención de enfermedades endócrinas tales como: médicos generales, médicos pediatras, endocrinólogos, internistas, genetistas, enfermeras, entre otros.
<b>Clasificación de la enfermedad, CIE-10</b>	E25.0 Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)
<b>Categoría de la GPC</b>	Primer y segundo nivel: captación y seguimiento de pacientes. Tercer y cuarto nivel: diagnóstico y tratamiento.
<b>Usuarios potenciales de la guía</b>	Médicos especialistas endocrinólogos, pediatras, médicos internistas, genetistas, médicos de atención primaria, nutricionistas y enfermeras. Personal de salud en formación. Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de unidades de atención materno-infantil.
<b>Organización desarrolladora</b>	Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Dirección Nacional de Normatización, Programa Nacional de Genética, PRONAGE
<b>Población blanco</b>	Recién nacidos tamizados positivos para HSC Pacientes pediátricos con diagnóstico de HSC
<b>Fuente de financiamiento</b>	Ministerio de Salud Pública del Ecuador
<b>Intervenciones y acciones consideradas</b>	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente pediátrico con HSC
<b>Metodología</b>	<p>Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE, a partir de las siguientes GPC:</p> <p><i>Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep; 95 (9): 4133-60.</i></p> <p>Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el período 2010-2014, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso.</p>

<b>Validación</b>	El método de validación de la GPC fue a través de la revisión por pares ( <i>peer-review</i> ), a través de un grupo inter y multidisciplinario de expertos, coordinado por la Dirección Nacional de Normatización del MSP.
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de interés en relación a la información, objetivos, propósitos, evidencias y recomendaciones de la presente GPC.
<b>Actualización</b>	A partir de la fecha de edición, cada dos años, o según el avance científico en el tema.

Clasificación CIE-10	<b>E25.0 Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)</b>
Número de Orphanet	<b>ORPHA418</b>
OMIM	<b>201710, 201810, 201910, 202010, 202110, 613571</b>
Sinónimos	<b>CAH</b>
Prevalencia	<b>1 a 5 /10.000</b>
Herencia	<b>Autosómica recesiva</b>
Edad de inicio o aparición	<b>Variable</b>

## 2. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica (GPC)

1. ¿Cuál es la definición, fisiopatología e historia natural de la HSC?
2. ¿Cómo se realiza la evaluación del RN con HSC?
3. ¿En qué consiste el tamizaje metabólico neonatal?
4. ¿Cuáles son las pruebas de tamizaje y las pruebas bioquímicas?
5. ¿Cuál es la importancia de tratar tempranamente a un paciente con diagnóstico de HSC?
6. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de HSCNC/HSC después de la infancia?
7. ¿Cuál es el tratamiento médico de los pacientes con HSC en etapa de crecimiento?
8. ¿Cómo se realiza la vigilancia de la terapia en niños en crecimiento?
9. ¿En qué condiciones está indicada la cirugía de feminización?
10. ¿Cuándo se recomienda la adrenalectomía?
11. ¿Cuándo se realiza el reemplazo fisiológico de cortisol y epinefrina?
12. ¿Cómo se hace el diagnóstico y tratamiento de HSC en el adulto?
13. ¿Qué criterios se debe seguir en el asesoramiento sobre la fertilidad?
14. ¿Cómo se realiza el manejo de HSC e HSCNC durante el embarazo?
15. ¿Qué aspectos se deben considerar en el campo de salud mental?
16. ¿Cuál es la evaluación de la salud relacionada con la calidad de vida de los pacientes con HSC?
17. ¿Cuál es la relación entre el resultado quirúrgico y desarrollo psicológico?

### 3. Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad hereditaria causada por un déficit de una de las enzimas participantes en la esteroidogénesis adrenal, y que resulta en un déficit en la secreción de cortisol.<sup>1,2</sup>

Este déficit enzimático genera un incremento de los metabolitos precursores. Las características y la signo-sintomatología clínica son secundarias al déficit de secreción de cortisol y al exceso de andrógenos adrenales circulantes (por ausencia de *feedback* negativo sobre la regulación hipofisaria con la consecuente sobreproducción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)).<sup>2</sup>

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo demuestran que la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es relativamente común. En la mayoría de las poblaciones, la deficiencia de 21-hidroxilasa se detecta en aproximadamente 1 de cada 16.000 nacimientos.<sup>1</sup> En los últimos años, el pronóstico de la HSC ha mejorado sustancialmente a partir de la implementación del tamizaje neonatal en la población general, lo que permite la identificación de casos probables en etapas más tempranas de la vida debido a la incorporación de nuevas tecnologías que permiten acortar los tiempos al diagnóstico y tratamiento con una consecuente mejora en el pronóstico de los casos detectados y confirmados.<sup>2</sup>

La elevada mortalidad asociada a crisis adrenales y la falla en la detección de la enfermedad en los varones afectados obligan a mantener un nivel de sospecha elevado en aquellos neonatos con desequilibrio hidroelectrolítico en las primeras semanas de vida extrauterina que cursen con acidosis metabólica y en aquellas variantes de aparición tardía. El tratamiento prenatal impacta directamente en el bienestar individual, familiar y social.<sup>1</sup>

Debido a que la deficiencia de la enzima representa el 95% de los casos de HSC, esta GPC va a tratar solo la deficiencia de 21-hidroxilasa.

### 4. Justificación

El presente instrumento pretende ayudar al médico en la toma de decisiones clínicas con la mayor evidencia científica disponible, con el fin de disminuir la variabilidad en el tratamiento, determinar el momento ideal del inicio del tratamiento, limitar la falla terapéutica para alcanzar un impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia, la sociedad y los servicios de salud de manera que se limite la discapacidad, los costos de hospitalización y las complicaciones derivadas de la enfermedad.

La finalidad de esta GPC es establecer un referente nacional para orientar la toma de

decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia científica disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. El tamizaje y la confirmación diagnóstica de la HSC
2. La estandarización del tratamiento
3. La disminución de la discapacidad de los pacientes con HSC

Todo lo anterior mejorará la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo al bienestar de las personas y de las comunidades, lo que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud en el Ecuador.

## 5. Aspectos metodológicos

El Modelo de Atención Integral en Salud (MAIS) propone un fortalecimiento del primer nivel de atención como puerta de entrada al sistema, basado en atención integral, con continuidad y con un enfoque familiar, comunitario e individual. La especificidad del primer nivel de atención será explícita en el set de instrumentos asistenciales en salud, las acciones que se deban realizar en los niveles superiores se mencionarán según su especificidad teniendo en cuenta la realidad y los principios de accesibilidad, calidad y eficiencia consagrados en la Constitución y el Sistema Nacional de Salud. El Ministerio de Salud Pública (MSP), como rector del Sistema Nacional de Salud (SNS), ha diseñado esta guía como parte de una propuesta metodológica compuesta por un set de instrumentos que incluyen:

- Guía de Práctica Clínica (GPC)
- Guía de bolsillo
- Guía para el ciudadano
- Manual de procedimientos

La presente guía fue elaborada siguiendo la metodología ADAPTE descrita por la Guidelines International Network (G-I-N) con el objetivo de incorporar las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles. La búsqueda de GPC se realizó a través de metabuscadores, en los portales web de centros compiladores y elaboradores y en bases de datos como PubMed, SciELO y LILACS. Las guías seleccionadas se sometieron a evaluación independiente con el instrumento AGREE II.

En los acápites pertinentes, los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia disponible desde la fecha de publicación de las guías revisadas, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles en la Biblioteca Cochrane, PubMed, SciELO y LILACS.

El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional en varias reuniones de trabajo con expertos nacionales que trabajan en instituciones de la Red Pública Integral de Salud y de la Red Complementaria. El borrador de la guía fue validado por el equipo de redacción y la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública antes de su publicación.

### Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

En este documento, el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Debido a que las GPC presentan diferentes sistemas de gradación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones, los lectores encontrarán recomendaciones sustentadas por evidencia calificada. Para obtener mayor información revise el **Anexo** al final de esta guía. No en todas las afirmaciones una recomendación o evidencia lleva el grado de fuerza de la misma, ya que no siempre es posible verificar este aspecto.

El símbolo ✓ representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de expertos acuerda. Por lo general son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que los sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

La presentación de la evidencia y las recomendaciones en la presente guía corresponden a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas corresponden a la información disponible organizada según los criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

### Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:

Evidencia	E
Recomendación	R
Punto de buena práctica	✓/R

## 6. Objetivo general

Brindar a los profesionales de la salud la mejor evidencia científica para diagnosticar, tratar oportunamente y prevenir las complicaciones de la hiperplasia suprarrenal congénita en recién nacidos, así como dar seguimiento al manejo integral de los mismos.

## 7. Objetivos específicos

1. Establecer las acciones y procedimientos de prevención efectivos y eficientes de la HSC en el primer nivel de atención.
2. Establecer las pautas de diagnóstico y tratamiento específico.
3. Informar al personal de salud acerca del HSC, así como de los procedimientos de la obtención de muestras para tamizaje neonatal.
4. Facilitar la vigilancia epidemiológica con la finalidad de detectar todos los casos positivos de HSC y determinar la prevalencia de los mismos en la población ecuatoriana.
5. Definir los parámetros de referencia y contrarreferencia de pacientes con tamizaje positivo.
6. Dar seguimiento periódico a todos los recién nacidos con diagnóstico confirmado de HSC y verificar el apego al tratamiento establecido.

## 8. Historia natural de la enfermedad y pronóstico

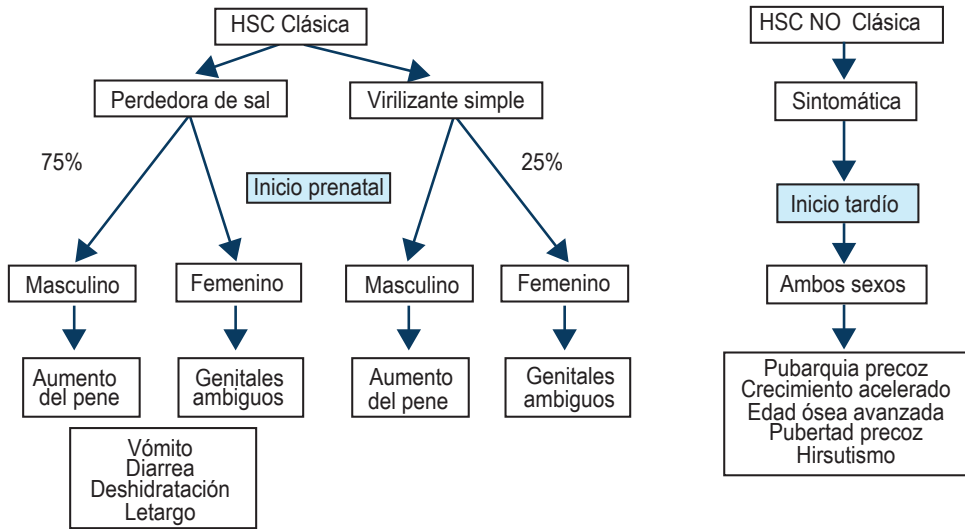
La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un trastorno endócrino y hereditario causado por un déficit de una enzima formadora de esteroides, que se caracteriza por insuficiencia suprarrenal (adrenal) y grados variables de manifestaciones hiper o hipoandrogénicas, dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad. Las glándulas suprarrenales se encuentran ubicadas en el polo superior de cada riñón y, producen cortisol, aldosterona, adrenalina y andrógenos. La prevalencia estimada a nivel mundial es de 1:10.000 a 1:20.000, y la incidencia anual se estima que va entre 1:5.000 a 1:15.000.<sup>1</sup>

La forma más frecuente de HSC es la HSC clásica por déficit de 21-β hidroxilasa (21-βOH), que puede además dividirse en la forma virilizante simple y en la forma perdedora de sal. Las niñas presentan, al nacer, genitales ambiguos y niveles variables de virilización. Tienen un útero normal, pero con un desarrollo anómalo de la vagina. Los genitales externos en los niños son normales. La figura 1 muestra la clasificación y el cuadro clínico de la HSC.

Las formas de HSC con pérdida de sal llevan a síntomas de deshidratación e hipotensión en las primeras semanas de vida y pueden ser potencialmente mortales. En niños de ambos sexos se puede observar una pubarquia prematura, así como una velocidad de crecimiento y una maduración esquelética aceleradas (estatura baja en la edad adulta). La HSC no clásica

(HSCNC) a menudo no se diagnostica hasta la adolescencia cuando aparecen los primeros síntomas. Véase también figura 1.

**Figura 1. Clasificación y cuadro clínico de la HSC y HSCNC**



Las manifestaciones en mujeres adolescentes afectadas son hirsutismo, acné, anovulación e irregularidades menstruales. Los varones (y algunas mujeres) son asintomáticos. El hirsutismo sigue en la edad adulta y las mujeres pueden sufrir de anovulación crónica y problemas de fertilidad. Otras formas raras pueden presentar hipertensión arterial, anomalías craneofaciales y ambigüedad sexual en ambos sexos.<sup>2</sup>

En un 95% de los casos, la HSC está causada por una mutación en el gen *CYP21A2* localizado en el cromosoma 6p21.3, que codifica para una enzima que controla la síntesis de cortisol y aldosterona. Otros genes están implicados con menor frecuencia y dan lugar a las siguientes variantes de HSC: HSC por déficit de 17-alfa-hidroxi-lasa, déficit de 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, déficit de 11-beta-hidroxi-lasa, déficit de citocromo P450 oxidoreductasa e hiperplasia suprarrenal lipóide congénita.<sup>2</sup>

Se suele diagnosticar a las niñas con HSC clásica al nacer cuando presentan genitales ambiguos. Los recién nacidos (RN) pueden ser tamizados para HSC para identificar las formas clásicas midiendo los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). El estudio

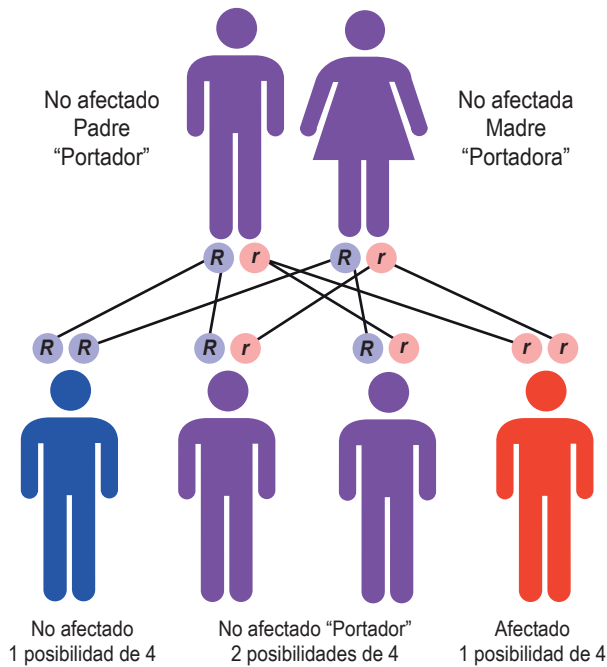


molecular genético también confirmará un diagnóstico de HSC identificando aquellos casos con una mutación genética asociada a la HSC.<sup>1</sup>

En mujeres adultas, un tumor en los ovarios o en las glándulas suprarrenales puede imitar las manifestaciones clínicas de la HSC. El síndrome de ovárico poliquístico (SOP) es otro diagnóstico diferencial.<sup>2</sup>

El diagnóstico prenatal es posible mediante la biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis midiendo la actividad de 17-OHP. La HSC es un trastorno autosómico recesivo (AR) y debe ofrecerse asesoría genética.<sup>3</sup> El modelo de herencia mendeliano se muestra en la figura 2.

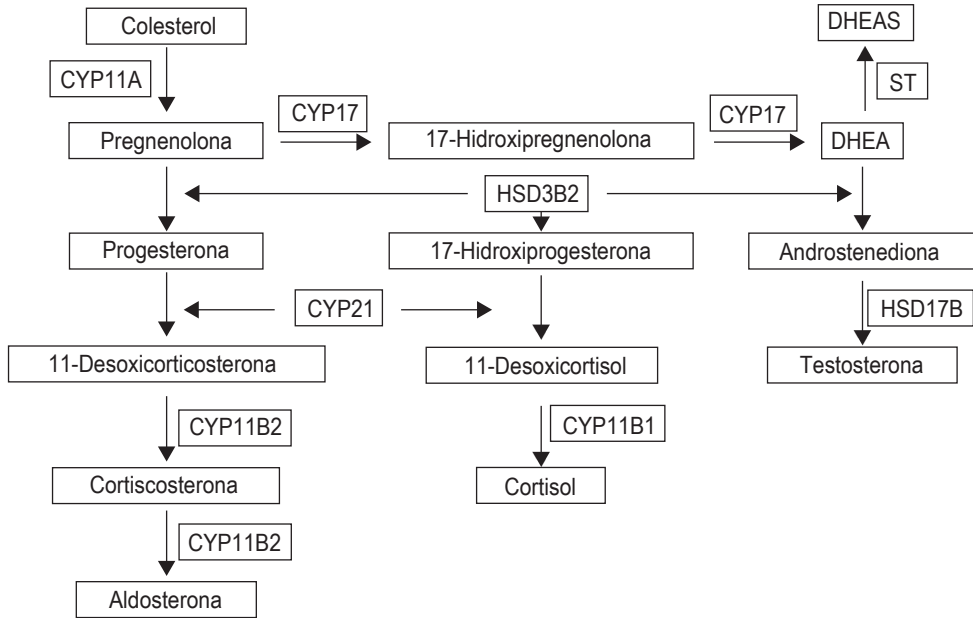
**Figura 2. Modelo de herencia autosómico recesivo**



En pacientes diagnosticadas con HSC es necesario administrar terapia hormonal de reemplazo de por vida para tratar la insuficiencia suprarrenal y disminuir los elevados niveles hormonales de andrógenos. Esto es esencial para permitir un crecimiento y una pubertad normal en los niños. La hidrocortisona regula los ciclos menstruales y promueve la fertilidad en mujeres adultas. La hidrocortisona suele darse a los niños afectados como terapia de reemplazo con glucocorticoides y el 9-alfa-acetato de fludrocortisona como reemplazo con mineralocorticoides.

Es importante un seguimiento regular de los pacientes, con el fin de que la dosificación esté controlada y se modifique si es necesario. Puede realizarse una vaginoplastia en el primer año de vida. El soporte psicológico es a menudo necesario. Los métodos de eliminación del vello tratan el hirsutismo. Los ciclos menstruales pueden a veces ser regulados con anticonceptivos orales.<sup>2</sup>

**Figura 3. Esteroidogénesis adrenal fetal normal<sup>1</sup>**



## 9. Evidencias y recomendaciones<sup>1</sup>

### Definición, fisiopatología y morbilidad de la HSC<sup>1</sup>

La HSC es una enfermedad genética de tipo autosómico recesivo (AR), que se caracteriza por la síntesis inadecuada de cortisol. Véase figura 2.	<b>E-1b</b>
La incidencia oscila entre 1:10.000 a 1:20.000 nacimientos y es más frecuente en algunos grupos étnicos, especialmente en regiones geográficas remotas (por ejemplo, Yupiks, Alaska). <sup>4</sup>	<b>E-1b</b>
La forma más común de HSC está causada por mutaciones en el gen CYP21A2, que es el que codifica la enzima esteroidea suprarrenal 21-hidroxilasa (P450c21). Esta enzima convierte la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a 11-desoxicortisol y la progesterona a desoxicorticosterona, precursores de cortisol y aldosterona respectivamente. <sup>5</sup> Véase esteroidogénesis en la figura 3.	<b>E-1b</b>

El bloqueo de la síntesis de cortisol conduce a la estimulación de corticotropina en la corteza suprarrenal (adrenal), con la acumulación de los precursores del cortisol que se desvían a la biosíntesis de las hormonas sexuales. Véase figura 3.	<b>E-1b</b>
Una característica fundamental de las HSC clásicas o severas en niñas RN es la ambigüedad genital. Si el trastorno no se reconoce y trata, ambos, tanto los niños como las niñas, experimentan un rápido crecimiento posnatal y precocidad sexual o deficiencia grave de la enzima aldosterona, pérdida de sal y muerte neonatal.	<b>E-1b</b>
Cerca del 75% de casos clásicos de HSC sufren deficiencia de aldosterona con pérdida de sal, retraso en el desarrollo, potencialmente hipovolemia grave y <i>shock</i> . <sup>6</sup>	<b>E-1 a</b>
Además de la llamada forma clásica con pérdida de sal y de las formas simples de virilización de HSC, también existe una forma no clásica leve llamada HSC no clásica (HSCNC), que puede mostrar grados variables de exceso de andrógenos posnatales y suele ser asintomática.	<b>E-1b</b>
La deficiencia subclínica leve de la síntesis de cortisol en HSC no clásica (HSCNC) generalmente no conduce a las crisis tipo Addison (estado general de languidez y debilidad, irritabilidad del estómago y un cambio peculiar en el color de la piel).	<b>E-1b</b>
Las formas de HSCNC son más frecuentes, ocurren en 0,1% a 0,2% en la población caucásica en general, y hasta en el 2% de poblaciones endogámicas, tales como los judíos del Este de Europa (Ashkenazi). <sup>7</sup>	<b>E-1b</b>
La gravedad de la enfermedad se correlaciona con la variación alélica del citocromo CYP21A2. El genotipo de individuos con HSC está lleno de errores del ADN debido a la complejidad en la duplicación, deleción y reordenamiento del gen dentro del cromosoma 6p21.3. <sup>8</sup>	<b>E-1b</b>
Una mutación puntual en el exón7 (Val281Leu) que conserva 20%-50% de la función enzimática representa alrededor del 70% de los alelos de la HSCNC. <sup>9</sup>	<b>E-1b</b>
Debido a que muchos pacientes tienen componentes heterocigotos para dos o más alelos mutantes diferentes de CYP21A2, se puede observar un amplio espectro de fenotipos.	<b>E-1b</b>

## 10. Tamizaje neonatal<sup>9</sup>

El tamizaje metabólico neonatal en Ecuador es una acción de medicina preventiva con el propósito de búsqueda de alguna enfermedad existente desde el momento del nacimiento, cuyo diagnóstico y tratamiento precoces previenen la discapacidad intelectual y la muerte precoz. La HSC es una enfermedad metabólica que se puede detectar mediante el tamizaje.	<b>✓/R</b>
El tamizaje neonatal del HSC es obligatorio en todos los establecimientos de salud que dan de atención materno-infantil en Ecuador.	<b>R-A</b>

El tamizaje neonatal es un procedimiento que ha demostrado ser efectivo para detectar enfermedades con retraso global del desarrollo y retraso mental.	<b>E-4</b>
Las unidades que atienden partos y niños RN, deben realizar el tamizaje neonatal al cuarto día de vida en el RN a término. En el RN prematuro se debe realizar al mes de nacimiento.	<b>R-D</b>
La muestra para tamizaje neonatal debe tomarse de talón del recién nacido, el test se realiza en sangre extraída por punción del talón.	<b>✓/R</b>
Se recomienda que, en la primera consulta del niño sano, en menores de 28 días, se verifique si los RN fueron tamizados. En aquellos no tamizados se debe solicitar una determinación de 17-hidroxilasa.	<b>✓/R</b>
Debe capacitarse integralmente al personal que está involucrado en el proceso del tamizaje neonatal, para que comprendan la importancia de trabajar coordinadamente y en equipo para garantizar el buen funcionamiento y utilidad del tamizaje neonatal.	<b>✓/R</b>
Todos los establecimientos de salud que tomen muestras de tamizaje deberán llevar un registro escrito y/o electrónico de los niños tamizados y de sus resultados, de acuerdo a lo establecido en la norma técnica respectiva emitida por el MSP.	<b>✓/R</b>
La ficha de identificación debe incluir al menos los siguientes datos: Nombre completo de la madre del recién nacido, domicilio completo con detalle para su posible localización y teléfono. Del niño: nombre completo, fecha de nacimiento, fecha de la toma de muestra, peso al nacer y la edad gestacional. Todas las fichas deben señalar claramente el sitio en donde fue tomada la muestra.	<b>✓/R</b>
Todos los campos de la ficha deben llenarse completamente y con letra legible.	<b>✓/R</b>
Se deberá entregar a los padres del RN tamizado información sobre el tamizaje neonatal, enfatizando que existe la posibilidad de que el RN sea llamado para un estudio posterior.	<b>✓/R</b>
Las muestras recolectadas deben tener cantidad suficiente de sangre para evitar resultados falsos negativos. Véase el anexo 2.	<b>✓/R</b>
Las causas más frecuentes para obtener resultados falsos negativos son: Muestra insuficiente, contaminación del papel filtro, no traspasar adecuadamente el reverso del papel filtro y muestra. Conservación y transporte de la muestra. Interferencia farmacológica: esteroides	<b>E-2 a</b>
Una muestra inadecuada provoca retrasos innecesarios en la detección, diagnóstico y en el tratamiento del RN con HSC.	<b>✓/R</b>
La toma adecuada de la muestra, en cantidad y calidad, es un factor indispensable para el proceso de tamizaje neonatal.	<b>✓/R</b>

Se recomienda que los resultados de las muestras solicitadas de manera ordinaria sean entregados en un período no mayor de 10 días, y que aquellas solicitadas de manera urgente sean reportadas antes de los cuatro días.	✓/R
Los resultados positivos del tamizaje neonatal para HSC deberán entregarse de manera individual, firmados y por escrito.	✓/R
Los resultados anormales (sospechosos de HSC) deberán notificarse inmediatamente al establecimiento de salud que tomó la muestra y a los padres en un lapso no mayor de dos días.	✓/R
Se debe realizar la búsqueda activa del paciente en todo caso sospechoso de HSC. Esta búsqueda implica una visita domiciliaria de forma inmediata por el personal del Proyecto de Tamizaje Neonatal.	✓/R
Todo laboratorio que informe o notifique un resultado sospechoso deberá cerciorarse de que se tomaron las acciones conducentes al diagnóstico, es decir, repetición de la muestra o realización de estudios confirmatorios.	✓/R
A todo niño que tenga manifestaciones clínicas sugestivas de HSC, con reporte de tamizaje neonatal normal o sin informe de resultado, deberá realizarse 17-hidroxilasa de forma inmediata.	✓/R
En caso de que el laboratorio reporte el resultado como muestra inadecuada deberá notificarlo inmediatamente al establecimiento de salud que tomó la muestra y/o a los padres.	✓/R
Una vez confirmado el caso, el médico debe explicar de forma clara a los padres y/o tutores del paciente con HSC sobre la enfermedad, el tratamiento y las posibles secuelas.	✓/R
Se recomienda entregar a los padres y/o tutores un folleto informativo sobre la enfermedad.	✓/R
Se recomienda contar con un registro nacional de casos de HSC.	✓/R

## 11. Evaluación del RN<sup>1</sup>

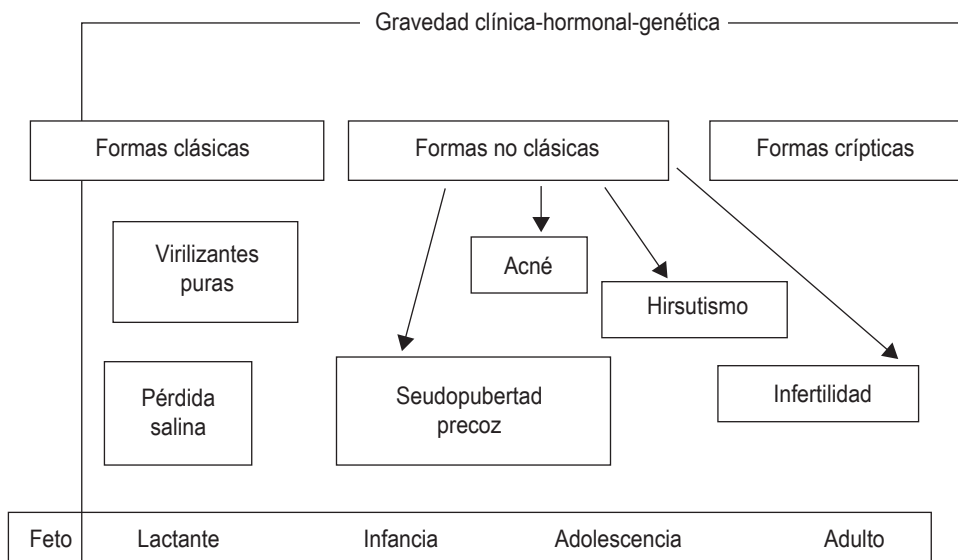
<p>Se recomienda que el diagnóstico de la deficiencia de 17-hidroxilasa se incorpore en los programas de evaluación del RN utilizando un protocolo de dos niveles:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inmunoensayo inicial por fluorimetría para tamizaje neonatal.</li> <li>2) Confirmación diagnóstica de pruebas positivas por cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (CL-EM).</li> </ol>	R-C
Los varones con HSC y pérdida de sal son más propensos que las mujeres a sufrir un diagnóstico incorrecto, porque no hay ambigüedad genital para alertar al clínico. Por lo tanto, una relativa escasez de hombres con pérdida de sal es una prueba indirecta de muertes no reportadas en pacientes que tuvieron crisis de pérdida de sal.	E-4

Las mujeres con HSC superan a los hombres en algunos estudios retrospectivos.	E-4
En contraste, pacientes confirmados de HSC con pérdida de sal, a través de programas de tamizaje, tienen la misma probabilidad de ser varones que mujeres.	E-4
La tasa de mortalidad en pacientes con HSC con pérdida de sal no detectados está entre el 4% y 10%, en EE. UU. <sup>11</sup>	E-4
Los niños afectados identificados precozmente mediante tamizaje tienen menos hiponatremia severa. La media sérica de sodio al momento del diagnóstico es de 134 mg/dL con el tamizaje <i>versus</i> 124 mg/dL sin tamizaje.	E-4
Se han reportado problemas de aprendizaje después de varios años de las crisis de pérdida de sal, pero no se sabe si la evaluación del RN reduce la frecuencia y la gravedad de dichos problemas.	E-4
Aunque los hombres con HSC con pérdida de sal parecen obtener el máximo beneficio de los programas de tamizaje, la demora en la asignación del sexo correcto a mujeres severamente virilizadas es una situación que debe tomarse en cuenta.	E-4
Por otra parte, los varones con enfermedad virilizante simple no pueden ser de otra manera diagnosticados, hasta que el crecimiento rápido y la acelerada maduración esquelética se detectan más tarde en la infancia, tiempo en el que la talla adulta ya puede verse comprometida y afectada.	E-4
El análisis costo-beneficio del tamizaje neonatal para la HSC generalmente asume que el único resultado adverso del diagnóstico tardío de la HSC es la muerte, especialmente en los hombres, y por lo tanto que el beneficio es mejor cuantificado en años de vida (niños salvados por un diagnóstico precoz, multiplicado por la esperanza de vida). <sup>1, 12, 13</sup>	E-4
Es difícil estimar los costos posteriores por el seguimiento de casos falsos positivos, lo que puede implicar una gran cantidad de tiempo del médico para su evaluación y asesoramiento, más el tiempo de enfermería y otras pruebas de laboratorio como la posibilidad de realizarse la prueba de estimulación de ACTH (test de cosintropina).	E-4
Además, los padres de los niños con un resultado falso positivo pueden sufrir importantes trastornos psicológicos como angustia ante la posibilidad de que sus hijos tengan una potencial enfermedad crónica que amenaza la vida o con una enfermedad potencialmente crónica. Estos problemas se pueden mejorar mediante la adopción de métodos de detección con valores predictivos positivos más altos	E-4
Es prioritario reducir la morbilidad y la mortalidad causada por las crisis de pérdida de sal.	R-B
La HSC es una enfermedad que puede ser detectada por el tamizaje neonatal. El reconocimiento y el tratamiento temprano pueden prevenir la morbilidad y la mortalidad. La detección mejora notablemente el tiempo de diagnóstico de niños con HSC. La morbilidad y la mortalidad se reducen debido al diagnóstico precoz y la prevención de la pérdida grave de sal.	E-4

Debido a que los RN no diagnosticados mueren repentinamente, no se puede determinar con exactitud el beneficio de la detección y directa comparación de las tasas de mortalidad por HSC en una población sometida a tamizaje <i>versus</i> a una no sometida a tamizaje.	E-4
Las pruebas de primer nivel para HSC emplean el inmunoensayo, para medir 17-OHP en muestras de sangre seca en el mismo filtro de tarjetas de papel (Guthrie), como los que se utilizan para otras pruebas de tamizaje en recién nacidos. <sup>14</sup>	E-4
Las dos pruebas, RIA y ELISA, han sido casi completamente reemplazadas por el fluoroinmunoensayo por disociación mejorada de lantánido automatizado de resolución temporal. <sup>15</sup>	E-4
Los niveles de 17-OHP son normalmente altos al nacimiento y disminuyen rápidamente durante los primeros días después del parto.	E-4
Al contrario, los niveles de 17-OHP aumentan con el tiempo en los RN afectados con HSC. Por lo tanto, la precisión diagnóstica es pobre en los primeros dos días, lo cual puede ser problemático si los RN son dados de alta tempranamente o no se toma la muestra de forma apropiada. <sup>16</sup>	E-4
Los RN prematuros, enfermos o sometidos a estrés suelen tener niveles más altos de 17-OHP que RN a término, lo cual genera muchos falsos positivos al utilizar cortes de punto más altos. <sup>17, 18</sup>	E-4
No hay criterios universalmente aceptados para la estratificación de niños, pero los más utilizados en los laboratorios de EE. UU. utilizan puntos de corte con ponderación ajustada al nacimiento.	E-4
La especificidad de la evaluación del RN puede ser mejorada usando la edad gestacional actual para estratificar a los sujetos, en lugar del peso al nacimiento, ya que los niveles de 17-OHP están mucho mejor correlacionados con la edad gestacional. <sup>19, 20, 21, 22</sup>	E-4
El tratamiento con corticosteroides prenatales (tal como se utiliza para inducir la maduración pulmonar en fetos en riesgo de parto prematuro) puede reducir los niveles de 17-OHP, aunque los efectos observados en la práctica han sido inconsistentes. Se recomienda que todos estos niños sean reevaluados después de dos semanas.	R-D
A pesar de la alta precisión de la prueba de tamizaje y dada la baja prevalencia de la HSC (1 de cada 10.000 nacimientos), solo uno de cada 100 recién nacidos con una prueba de tamizaje positiva tendrá HSC. <sup>23</sup> Si hay ganancia de peso del RN, es poco probable que el paciente tenga una HSC.	E-4

La HSC incluye los trastornos hereditarios de la síntesis suprarrenal del cortisol. Se conoce cinco formas clínicas; el déficit de 21 hidroxilasa es la forma más frecuente. El déficit de 21 hidroxilasa se puede categorizar clínicamente en formas clásicas (pérdida salina y virilizante simple) y formas no clásicas (sintomáticas y asintomáticas/crípticas).

**Figura 4. Cuadro clínico según la edad del paciente**



Fuente. Labarta JI, *et al.* Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr* 2004; 51 (6): 359-73 359

## 12. Pruebas bioquímicas<sup>1</sup>

Las limitaciones de los inmunoensayos para medir 17-OHP incluyen elevaciones anormales en RN prematuros, enfermos o sometidos a estrés, debido a la falta de la especificidad de algunos anticuerpos de 17-OHP.	E-3
La especificidad del inmunoensayo se puede aumentar mediante extracción con solventes orgánicos, lo que está actualmente recomendado como segunda prueba en varios países.	E-4
Sin embargo, la cromatografía líquida seguida de espectrometría de masas en tándem (CL-EM) aborda con mayor eficacia muchos de estos problemas, en particular cuando se mide esteroides. Véase figura 5.	E-4
CL-EM es el método de elección para confirmar los resultados positivos de tamizaje. En efecto, si se mejora el rendimiento hasta podría ser utilizado como una prueba primaria de tamizaje para HSC, y las pruebas con inmunoensayos problemáticas se eliminarían completamente. <sup>24</sup>	E-4



### 13. Pruebas moleculares genéticas<sup>1</sup>

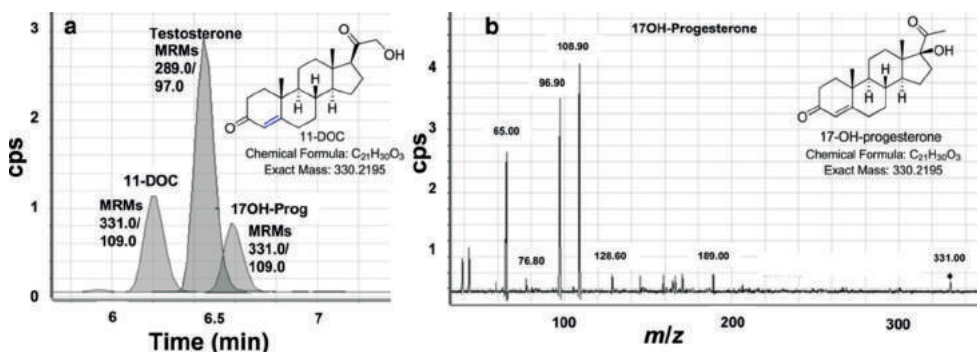
Las mutaciones del citocromo CYP21A2 pueden detectarse en el ADN extraído de las mismas gotas de sangre seca que se utilizan para el tamizaje neonatal.	E-1b
Dado que más del 90% de los alelos mutantes llevan una de las 10 mutaciones más prevalentes (deleciones o mutaciones de genes), los pacientes portadores de estas mutaciones no suelen ser afectados. Un paciente debe ser evaluado con más cuidado si al menos se detecta una mutación. <sup>25</sup>	E-1b
Varios estudios de genotipificación de las muestras procedentes de los programas de tamizaje han sugerido que este es un complemento potencialmente útil para mediciones hormonales, pero ningún estudio de eficacia a gran escala ha sido reportado como una prueba de segundo nivel en el uso real.	E-1b
La genotipificación es más costosa que una muestra base de CL-EM. Adicionalmente, la genotipificación se centra solo en el gen CYP21A2, por lo que no será útil en el diagnóstico de otras deficiencias enzimáticas que causan HSC, como se lo puede hacer con CL-EM. <sup>26</sup>	E-4
Se recomienda que los niños con resultados positivos al nacer para HSC sean objeto de seguimiento de acuerdo con protocolos específicos regionales.	R-A
En Ecuador, debería confirmarse el diagnóstico con CL-EM y, de ser posible, realizarse la genotipificación en los casos confirmados.	R-A

### Consideraciones en el diagnóstico<sup>1</sup>

Los valores límite para las pruebas de detección deben ser efectivamente derivados y los datos variarán según el laboratorio y tipo de ensayo. Cuándo y cómo informar al médico del niño o al endocrinólogo pediatra depende de la disponibilidad de subespecialistas.	E-2
Los niveles elevados mínimamente de 17-OHP podrían justificar una prueba de segundo nivel a partir de la misma muestra de sangre, mientras que niveles moderadamente elevados de 17-OHP pueden ir seguidas de una repetición en un tipo especial de papel de filtro.	E-4
Los valores más altos y signos inminentes de <i>shock</i> requieren evaluación urgente, en tales casos se obtienen, los electrolitos séricos y el nivel de 17-OHP debe ser medido por CL-EM. Véase figura 5.	E-4
Si el RN manifiesta signos clínicos de insuficiencia suprarrenal y/o anomalía de electrolitos, un endocrinólogo o pediatra debe ser consultado para la evaluación y tratamiento más apropiados.	E-4
El diagnóstico de un RN con una prueba de tamizaje positiva, evidentes alteraciones electrolíticas o inestabilidad circulatoria requiere una prueba de estimulación con cosintropina. En estos RN, la corteza suprarrenal está estimulada y los esteroides estarán marcadamente elevados.	E-4

Para la prueba de estimulación con cosintropina se requiere una dosis de 0,125 mg a 0,25 mg. Se debe considerar que la enzima 17-OHP puede estar elevada por otros defectos enzimáticos como la deficiencia de 11β-hidroxilasa. Por ello se recomienda la medición también de 17-OHP, cortisol, desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, 17-OH -pregnenolona, la dehidroepiandrosterona (DHEA), y después de estimulación la androstenediona. <sup>27</sup>	<b>E-4</b>
La determinación de perfiles de esteroides por CL-EM de muestras de suero u orina, puede suplantar pruebas de estimulación.	<b>E-4</b>

**Figura 5. Cuantificación simultánea de 11-deoxicorticosterona (11-DOC), testosterona, y 17-hidroxiprogesterono (17OH-Prog) por CL-EM.**



Fuente: McDonald JG, Matthew S, Auchus RJ. Steroid profiling by gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-mass spectrometry for adrenal diseases. *Horm Cancer*. 2011 Dec; 2 (6): 324-32.

## 14. Diagnóstico de HSCNC/HSC después de la infancia<sup>1</sup>

Se diagnostica mediante la determinación en tempranas horas de la mañana de 17-OHP sérica basal en individuos sintomáticos. <sup>28, 29, 30</sup>	<b>E-1b</b>
Se recomienda obtener un perfil adrenocortical completo después de una prueba de estimulación con cosintropina para diferenciar la deficiencia de 21-hidroxilasa de otros defectos enzimáticos. <sup>31</sup>	<b>R-B</b>
La genotipificación se realiza solo cuando los resultados del perfil adrenocortical tras la prueba de estimulación con cosintropina, fuesen dudosos o para fines de asesoría genética. <sup>32</sup>	<b>R-D</b>

<p>El diagnóstico de la deficiencia de 21-hidroxilasa se basa en la medición de 17-OHP, principal sustrato de la enzima, y excluyendo deficiencias de P450 oxidoreductasa y 11-hidroxilasa, en los cuales la 17-OHP también puede estar elevada.</p>	<p><b>E-1b</b></p>
<p>Otros esteroides cuyos niveles están usualmente elevados son 21-desoxicortisol, androstenediona y testosterona. La elevación de la actividad de la renina plasmática (RP) y la reducción de la relación de aldosterona/RP indica una síntesis alterada de aldosterona y puede diferenciar desde pérdidas de sal hasta virilizaciones después del período neonatal.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>La gravedad de las anormalidades hormonales depende del grado de déficit enzimático, que depende del genotipo.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>Una prueba genética no puede detectar pérdida de sal; esto requiere una evaluación clínica y de laboratorio cuidadosa. Por ejemplo, la genotipificación puede revelar mutación IVS2, vista en perdedores y no perdedores de sal. Los heterocigotos compuestos de dos mutaciones diferentes CYP21A2, por lo general tienen un fenotipo compatible con una mutación más leve. Los heterocigotos han elevado ligeramente los niveles de 17-OHP después de la estimulación de la ACTH, pero hay superposición con sujetos no afectados. Otras sustancias se han utilizado como marcadores de heterocigosidad, pero es el genotipado un método por lo general superior en la detección de heterocigotos.</p>	<p><b>E-4</b></p>

## 15. Tratamiento médico de los pacientes con HSC en etapa de crecimiento<sup>1</sup>

<p><b>Glucocorticoides (GC).</b> Se recomienda el tratamiento de mantenimiento con comprimidos de hidrocortisona (HC) en pacientes en crecimiento con HSC clásica.<sup>33</sup></p>	<p><b>R-C</b></p>
<p><b>NO</b> se recomienda el uso de suspensión oral de HC, ni el uso crónico de GC potentes de acción prolongada en pacientes en crecimiento.</p>	<p><b>R-B</b></p>
<p>Se recomienda la monitorización de pacientes en busca de signos de exceso de glucocorticoides, así como signos de supresión inadecuada de andrógenos.</p>	<p><b>R-B</b></p>
<p><b>Mineralocorticoides (MC).</b> Se recomienda que todos los pacientes con HSC clásica sean tratados con fludrocortisona y suplementos de cloruro de sodio en el período neonatal e infancia temprana.<sup>34</sup></p>	<p><b>R-B</b></p>

### Consideraciones especiales en el tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir la excesiva producción de andrógeno mediante la sustitución de las hormonas deficientes. El correcto tratamiento con GC evita una crisis suprarrenal y la virilización, permitiendo el crecimiento y desarrollo normales.	E-3
El manejo clínico de la HSC clásica consiste en recuperar el equilibrio entre el hiperandrogenismo e hipercortisolismo.	E-3
El subtratamiento conlleva un riesgo de crisis suprarrenal y permite una producción elevada de andrógenos adrenales, con envejecimiento óseo acelerado y pérdida de potencial de crecimiento óseo; el tratamiento excesivo puede suprimir el crecimiento, aumentar la presión sanguínea y causar síndrome de Cushing iatrogénico.	E-3
Para la reducción inicial de los niveles marcadamente elevados de las hormonas suprarrenales en la infancia, se pueden sobrepasar las dosis recomendadas de GC, pero es importante reducir rápidamente la dosis cuando los niveles deseados de esteroides son alcanzados.	E-4
La reevaluación frecuente es necesaria en la infancia. Los intentos de normalizar completamente los niveles de 17-OHP típicamente resultarán en un tratamiento excesivo. Durante la infancia, el GC preferido es HC debido a que su vida media corta minimiza los efectos secundarios de los GC más potentes y de acción más prolongada, especialmente la supresión del crecimiento.	E-4
La supresión de crecimiento por efecto de la prednisolona es 15 veces más potente que la HC; la dexametasona es 70 a 80 veces más potente aún. <sup>35</sup>	E-3
Un buen control se puede lograr mediante la administración oral de comprimidos triturados de HC mezclado con un pequeño volumen de líquido inmediatamente antes de la administración. <sup>36</sup>	E-4
<b>NO</b> se recomiendan dosis superiores en la mañana o por la tarde. Cuando las dosis exceden 20 mg/m <sup>2</sup> /d en adolescentes (15-17 mg/m <sup>2</sup> /d en RN), hay disminución de la estatura (medición en DS) y menor estatura adulta final. La Tabla 1 sugiere guías sobre las dosis.	E-4
<b>NO</b> se recomiendan de rutina el tratamiento con prednisolona y dexametasona, aunque es eficaz en la supresión de los andrógenos adrenales en niños con HSC. Estos fármacos potentes son más propensos a impedir el crecimiento estatural.	E-4
En los pacientes más jóvenes, durante la pubertad, se debe utilizar las dosis más bajas posibles. Durante la pubertad, a pesar de la terapia de reemplazo adecuada y cumplimiento, el control puede ser subóptimo debido a la eliminación incrementada de cortisol. La talla adulta en pacientes con HSC se correlaciona negativamente con la dosis de GC administrado en la pubertad temprana; los pacientes tratados con menos de 20 mg/m <sup>2</sup> /d de HC al inicio de la pubertad son significativamente más altos que los que recibieron mayor dosis de HC.	R-D

Cerca de la terminación del crecimiento lineal, los GC de acción prolongada pueden ser utilizados (véase tabla 2), aunque HC sigue siendo una opción de tratamiento. La suspensión de prednisona o jarabe de dexametasona pueden ser utilizados para valorar la dosis con más precisión que con comprimidos.	E-4
Los infantes con pérdida de sal y deficiencia de 21-hidroxilasa requieren MC en adición a GC, así como suplementación con cloruro de sodio. El requerimiento de sodio en infantes (normales) en crecimiento es de aproximadamente 1 mmol/kg/d, la cantidad proporcionada en la leche humana. Sin embargo, en pacientes con HSC y pérdida de sal, el sodio contenido en la leche materna o en fórmulas para lactantes es insuficiente, y los suplementos de cloruro de sodio son necesarios.	E-4
Aunque el defecto biosintético de la aldosterona es clínicamente aparente solo en la forma de pérdida de sal, el déficit subclínico de aldosterona está presente en todas las formas de deficiencia de 21-hidroxilasa, y puede ser mejor evaluada por la relación aldosterona/actividad de renina plasmática (RP).	E-4
Todos los pacientes con niveles elevados de RP o aldosterona/RP requieren terapia con fludrocortisona y dieta adecuada de sal. El mantenimiento del balance de sodio reduce los niveles de vasopresina y ACTH, contribuyendo a reducir la dosis de GC y mejorando los resultados.	R-D
La sensibilidad a los MC puede variar con el tiempo y la recuperación de la pérdida de sal ha sido descrita en algunos pacientes, más probablemente secundaria a 21-hidroxilación extraadrena. Por lo tanto, la necesidad de MC continuos debe ser reevaluada periódicamente basada en la presión arterial, ARP, y la relación aldosterona/ARP.	R-D
Es importante controlar la presión arterial en los niños que a menudo son inicialmente tratados con altas dosis de MC debido a la inmadura capacidad tubular renal para reabsorber el sodio.	R-D
La elección de GC propuesta da un valor más alto a la reducción de los efectos negativos en los niños en crecimiento, que a la comodidad y el cumplimiento.	E-4

**Tabla 1. Terapia de mantenimiento en pacientes con HSC en crecimiento**

Medicamento	Dosis	Frecuencia
Hidrocortisona tabletas	10 a 15 mg/m <sup>2</sup> /día	TID
Fludrocortisona tabletas	0,05 a 0,2 mg/día	BID
Suplementos de cloruro de sodio	1-2 g/ (17 a 34 mEq/día) en la infancia	TID o QUID

Se debe considerar opciones en el manejo individual.

**Tabla 2. Terapia de mantenimiento en pacientes con HSC**

Medicamento	Dosis (mg/dL)	Frecuencia
Hidrocortisona tabletas	15-25	BID-TID
Prednisona tabletas	5-7,5	BID
Prednisolona suspensión	4-6	QD
Dexametasona suspensión	0,25-0,5	QD
Fludrocortisona tabletas	0,05-0,2	QD

Suspensión o jarabe permiten un mejor ajuste de la dosis.

### Dosificación en pacientes con estrés metabólico

Se recomienda aumentar la dosis de GC a los pacientes con HSC en situaciones como enfermedad febril (mayor a 38,5° C), gastroenteritis con deshidratación, cirugía acompañada por anestesia general y trauma mayor. <sup>37</sup>	<b>R-B</b>
<b>NO</b> se debe usar una dosis mayor de GC, en estrés mental y emocional, enfermedades menores y antes de hacer ejercicio físico.	<b>R-A</b>
<b>NO</b> se debe usar una dosis de estrés de GC en pacientes con HSCNC, a menos que la función de la glándula suprarrenal sea subóptima o suprimida iatrogénicamente. <sup>38</sup>	<b>R-A</b>
Se recomienda que los pacientes que requieren tratamiento siempre, usen o lleve consigo una identificación médica que indique que tienen insuficiencia suprarrenal (adrenal).	<b>R-A</b>
Los pacientes con formas graves de deficiencia de 21-hidroxilasa son incapaces de producir una respuesta de cortisol suficiente para el estrés físico, como una enfermedad febril, gastroenteritis con deshidratación, cirugía o trauma, y por lo tanto requieren dosis más altas de GC durante estos episodios. Véase tabla 3.	<b>R-B</b>
Cuando son administradas dosis farmacológicas de HC, los MC no son necesarios porque la HC puede activar receptores de MC. Las dosis de mantenimiento deben reanudarse cuando el paciente está estable.	<b>E-1b</b>
<b>NO</b> se requiere una mayor dosificación de GC cuando se realiza ejercicio y/o hay estrés emocional.	<b>E-1b</b>

**Tabla 3. Dosis de GC sugeridas en estrés metabólico en casos de HSC severa**

Edad del paciente	Hidrocortisona (mg) parenteral
RN y niños en edad preescolar	25
Niños en edad escolar	50
Adultos	100

Dosis de mantenimiento IV QUID

## 16. Vigilancia de la terapia en niños en crecimiento<sup>1</sup>

Se recomienda la vigilancia permanente del tratamiento mediante la medición de niveles hormonales. <sup>39</sup>	R-A
Se recomienda que la secreción adrenal endógena de esteroides no se suprima por completo, para evitar los efectos adversos de un tratamiento excesivo. <sup>40</sup>	R-B
Se debe hacer monitoreo trimestral de talla, peso, examen físico, así como la evaluación de la edad ósea a partir de los dos años.	R-B
El crecimiento normal y la velocidad de crecimiento son variables importantes en los niños; una velocidad de crecimiento reducida o acelerada, signos de virilización y una maduración ósea prematura o tardía generalmente se presentan durante o después de un tratamiento prolongado. Los datos de laboratorio deben guiar sobre necesidad de ajustar la dosis antes de que ocurra el crecimiento y cambios físicos.	E-4
Los niveles de 17-OHP, androstenediona y testosterona son los mejores indicadores de un tratamiento adecuado con GC. Las mediciones de esteroides pueden ser realizadas en sangre, saliva, orina, o en muestras secas de sangre en papel filtro.	E-4
Los inmunoensayos tras la extracción y la cromatografía y la CL-EM, deben utilizarse en conjunto para alcanzar la sensibilidad adecuada y establecer adecuados datos de referencia.	E-4
Los niveles normales de 17-OHP y de otros esteroides no son un objetivo del tratamiento, pero en su lugar indican sobretratamiento.	E-4
Las mediciones de ACTH no son útiles para el diagnóstico o para el perfil terapéutico en pacientes con HSC. Generalmente los pacientes con HSC tratados tienen por lo general niveles de esteroides ligeramente elevados cuando se miden de una manera consistente, y los ajustes de dosificación se deben realizar en el contexto de la imagen clínica global y no solamente basado en la medición de 17-OHP.	E-4

### Tratamiento de HSCNC<sup>1</sup>

Se recomienda el tratamiento en niños con HSCNC de inicio temprano y rápida progresión de la pubertad o edad ósea, y de pacientes adolescentes con virilización evidente. <sup>41</sup>	R-B
<b>NO</b> se recomienda el tratamiento en individuos asintomáticos con HSCNC.	R-B
En pacientes con HSCNC previamente tratados se debe brindar la opción de suspender el tratamiento cuando los síntomas se resuelvan.	R-B
Los niños con inapropiado crecimiento o aparición temprana del vello corporal, deben ser tratados solo cuando la maduración ósea esté lo suficientemente acelerada para afectar negativamente la talla.	R-D

En la presencia de pubarquia prematura sin edad ósea avanzada, el tratamiento puede detenerse mediante una vigilancia cuidadosa.	R-D
En las adolescentes con menstruaciones irregulares y acné, los síntomas generalmente revierten a los tres meses de tratamiento con GC, mientras que la remisión del hirsutismo es más difícil de lograr con la monoterapia de GC.	E-4
Como en otros trastornos androgénicos, el tratamiento del hirsutismo puede ser mejor llevado con la adición de un anticonceptivo oral y/o antiandrógenos.	R-D

### Complicaciones de HSC

Se recomienda una estrecha vigilancia para evitar un síndrome de Cushing iatrogénico en los pacientes tratados con GC. <sup>42</sup>	R-A
<b>NO</b> se debe evaluar de forma rutinaria la densidad mineral ósea (DMO) en los niños, si no tan solo cuando sea necesario.	R-B
Los estudios de imagen de las suprarrenales se reservan para aquellos pacientes que tengan un curso clínico y bioquímico atípico.	R-B
El tratamiento prolongado con esteroides puede reducir la DMO.	E-2a
<b>NO</b> hay evidencia de disminución de la DMO en niños y adolescentes con HSC con terapia estándar de GC (de 10-20 mg/m <sup>2</sup> ), evaluada por rayos X de energía dual, absorciometría y normalizado para la altura, independientemente de la duración del tratamiento, el tipo de GC utilizado y los niveles de 17-OHP o andrógenos. <sup>43</sup>	E-3
Son útiles los estudios de seguimiento longitudinal sobre la DMO desde la niñez a la edad adulta.	R-D
Las masas suprarrenales afectan a un 1% a 4% de hombres y mujeres normales. Su prevalencia en las autopsias aumenta con la edad, siendo del 0,2% en los adultos jóvenes y 7% en sujetos mayores de 70 años.	E-4
Una alta prevalencia de las masas suprarrenales benignas se han observado mediante imágenes de tomografía computarizada en adultos con HSC, especialmente aquellos tratados inadecuadamente con GC.	E-4
<b>NO</b> se recomienda el tamizaje de rutina por imágenes para las masas suprarrenales. Si un incidentaloma suprarrenal (indica una masa suprarrenal de >1 cm de diámetro descubierto fortuitamente durante una prueba de imagen realizada por enfermedades no relacionadas con una enfermedad suprarrenal) es descubierto en un paciente que no sabe que tiene HSC, las diversas formas de HSC deben excluirse por las pruebas pertinentes.	R-D
La prevalencia de restos testiculares adrenales en niños con HSC clásica, con edad entre 2 y 18 años varía desde 21% hasta 28%; no se han realizado estudios de este tipo en HSCNC.	R-D
Los llamados tumores testiculares de restos suprarrenales son benignos, a menudo relacionados con tratamiento subóptimo y normalmente disminuyen de tamaño después de la optimización de tratamiento con GC.	E-4



Las masas testiculares en los niños con HSC clásica son generalmente bilaterales y de menos de 2 cm de diámetro, y por lo tanto no palpables pero si detectables por ultrasonido.	E-4
El síndrome de ovario poliquístico tipo ovario funcional hiperandrogénico puede provocar menstruaciones irregulares en las mujeres con HSC bien controladas.	E-4
El hiperandrogenismo y la irregularidad menstrual se beneficiarán de la terapia adicional con anticonceptivos orales de segunda o tercera generación.	R-D
Si se examinan las poblaciones de mujeres con hiperandrogénismo, hirsutas, o pacientes en las clínicas de fertilidad, la incidencia de HSCNC es de 2%-4%. Debe remitirse a un endocrinólogo para que tome la decisión adecuada.	R-D
Los niños con HSC tienen un IMC corporal más elevado que los controles debido a una masa grasa aumentada. Los estudios en pacientes pediátricos demostraron que aproximadamente la mitad tienen sobrepeso, y 16% al 25% son obesos.	E-4
La hipertensión es más frecuente en niños con HSC clásica que en la población general, y la presión arterial sistólica se relacionó con el IMC independientemente de terapia con GC o MC.	E-4
En un pequeño grupo de niños prepuberales con HSC clásica, las concentraciones séricas de leptina e insulina fueron significativamente superiores a los de individuos sanos. Considerando que la resistencia a la insulina puede ser detectada en HSCNC sin tratar, la intolerancia a la glucosa es poco común. El test de tolerancia oral a la glucosa fue normal en nueve de cada 10 niñas con HSC clásica de 8 a 20 años.	E-4
En vista del aumento de masa grasa y las potenciales consecuencias metabólicas, se sugiere la asesoría del estilo de vida para contrarrestar estas tendencias y factores de riesgo metabólico.	E-4

## 17. Tratamiento quirúrgico, cirugía de feminización<sup>1</sup>

Se recomienda para mujeres severamente virilizadas (Prader estadio mayor a 3) la reconstrucción del clítoris y del periné en la infancia.	R-B
Debe ser realizado por un urólogo con experiencia, en un centro que cuente con endocrinólogos, pediatras y genetistas experimentados, profesionales de salud mental y servicios de trabajo social. <sup>44</sup>	R-B
Cada paciente debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario y cada caso debe ser analizado de forma individual.	✓/R
<b>NO</b> hay estudios controlados aleatorizados sobre la mejor edad o los mejores métodos para la cirugía de feminización. Los resultados deben ser evaluados en la edad adulta, aún 20 años o más después de la cirugía inicial, y durante ese tiempo los métodos pueden haber cambiado varias veces.	E-3
La edad para la vaginoplastia es objeto de debate; sin embargo, se sugiere que en pacientes con una confluencia vaginal baja, la reparación completa incluya la vaginoplastia, reconstrucción perineal y clitoroplastia (si es necesario), siendo hechas de forma simultánea a una edad temprana. Para las personas con una mayor confluencia vaginal, la edad es menos cierta.	E-4

La ventaja quirúrgica implícita de retraso en la reconstrucción es que el riesgo de estenosis vaginal y la necesidad de una dilatación ulterior están disminuidos.	E-4
En niñas con virilización grave, donde la clitoroplastia debe ser considerada, la ventaja de una completa reconstrucción, es que la piel que es flácida puede ser también utilizada como parte de la reconstrucción vaginal y da al cirujano mucha más flexibilidad.	E-4
En el período neonatal, la exposición a los estrógenos placentarios conduce a un tejido vaginal más elástico, facilitando la reconstrucción vaginal.	E-4
Si la cirugía se difiere, la vaginoplastia y/o clitoroplastia se debería realizar en la adolescencia. Una evaluación sistemática a largo plazo es importante tanto para la cirugía temprana y tardía, por las complicaciones posoperatorias que pueden ocurrir, tales como fístula uretro-vaginal y estenosis vaginal.	E-4
<b>NO</b> existen datos que comparen la salud psicosexual de niñas y mujeres que se han sometido a la cirugía temprana o tardía.	E-4
Los padres deben estar provistos de información equilibrada sobre la edad, los riesgos y los beneficios de la cirugía; se les debe informar que el aplazamiento de la cirugía es una opción.	✓/R
<b>NO</b> hay evidencia en este momento sobre si con cirugía temprana o tardía se preservará mejor la función sexual. Es importante discutir el pronóstico a largo plazo para la función sexual y reproductiva.	E-4
La cirugía temprana ayuda a la reducción de ansiedad de los padres y facilita la aceptación de anomalía congénita del niño, evitando la estigmatización de una niña con genitales masculinizados, y evitar el trauma psicológico de la cirugía genital durante la adolescencia. La cirugía tardía ayuda a la autonomía del paciente con respecto a la cirugía, la misma que puede dañar la función sexual.	E-4
La cirugía genital reconstructiva requiere experiencia del cirujano-urólogo, anestesiólogo, enfermería, y el apoyo psicosocial que se encuentra solo en los establecimientos de salud que hacen este procedimiento con regularidad.	E-4
Se recomienda cirugía con preservación neurovascular, clitoroplastia y vaginoplastia utilizando una total o parcial movilización urogenital. <sup>45</sup>	R-B
Se recomienda la movilización urogenital total. La técnica básica consiste en una movilización de 360° del seno urogenital entero, el cual se lleva a continuación hasta el perineo.	R-D
En la movilización urogenital parcial, se evita la disección superior a la uretra en y por debajo del hueso púbico, una zona rica en nervios que contiene la musculatura del esfínter necesario para continencia urinaria. En incontinencia urinaria y estenosis vaginal se requiere intervención o seguirá siendo una preocupación posoperatoria.	E-4
Se recomienda vigilancia a largo plazo de los resultados de la cirugía inicial. <sup>46</sup> Esta recomendación se basa en los pobres resultados de otras formas de vaginoplastia, incluyendo vaginoplastia en solapa para HSC severa y separación vaginal a través de la uretra y componentes vaginales.	R-A

En contraste con otros defectos congénitos significativos del sistema genitourinario como extrofia vesical, síndrome del abdomen en ciruela pasa, y las válvulas uretrales posteriores, la incidencia de los defectos del seno urogenital asociados con HSC no ha disminuido. Por lo tanto, hay una continua necesidad de obtener guías basadas en evidencia para el tratamiento quirúrgico de la HSC.	E-4
La mayoría de las mujeres con HSC encuestadas se favoreció con cirugía genital antes de la adolescencia.	E-4
La mayoría de las pacientes da un gran valor a la reparación temprana completa realizada por cirujanos experimentados, ya sea con la movilización urogenital total o parcial.	E-4
La decisión de cómo o cuándo realizar la cirugía es a menudo difícil. El endocrinólogo pediatra, cirujano, profesionales de trabajo social y de salud mental deben reunirse como equipo para discutir las distintas opciones con la familia y seguir proporcionando apoyo.	E-4
Los grupos de apoyo también pueden recomendarse para proporcionar orientación a la familia y relatar las experiencias de los que recientemente han tomado este tipo de decisiones.	E-4

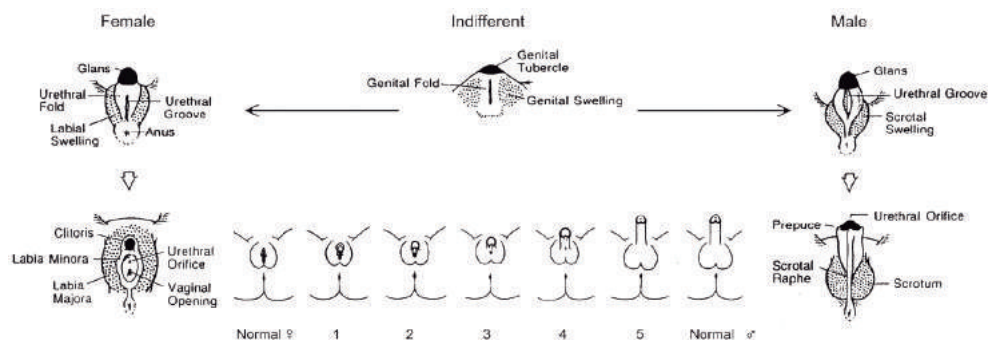


Figura 7. Grados de virilización. Clasificación de Prader

## 18. Adrenalectomía<sup>1</sup>

Cada tratamiento debe ser individualizado, no hay un criterio único general. <sup>47</sup>	R-A
Se recomienda la adrenalectomía bilateral solo en casos en los que ha fallado la terapia farmacológica, especialmente en casos raros de mujeres adultas con HSC perdedoras de sal e infertilidad. Antes de la cirugía se debe confirmar la adherencia al tratamiento farmacológico. <sup>48</sup>	R-B

La adrenalectomía bilateral para HSC es controvertida. La adrenalectomía bilateral reduce el riesgo de virilización en las mujeres y permite el tratamiento con una menor dosis de GC.	E-4
Las contraindicaciones a la adrenalectomía se basan en el riesgo quirúrgico, el posible aumento del riesgo de crisis suprarrenal debido a la pérdida de la función suprarrenal protectora residual, y a la posible pérdida de las hormonas tales como la epinefrina y la DHEA.	E-4
En pacientes con adrenalectomía bilateral, se han reportado crisis adrenales, hipoglucemia severa, pérdida de peso, y menos signos y síntomas de exceso de andrógenos y reducción en las dosis de GC.	E-4
Las personas con poca adherencia al tratamiento farmacológico no son candidatas para adrenalectomía, debido a que el incumplimiento posoperatorio podría ser fatal.	E-4
Si se desea fertilidad y no es una opción la adrenalectomía, el hiperandrogenismo ovárico puede ser anulado por clomifeno o estimulación con GnRH.	E-4
Se requiere un cirujano con experiencia en adrenalectomía bilateral. El riesgo de por vida de crisis adrenal deben ser cuidadosamente evaluado antes de considerar esta opción.	E-4

## 19. Reemplazo fisiológico de cortisol<sup>1</sup>

Se recomienda desarrollar un nuevo tratamiento que trate de reducir al mínimo la exposición diaria de GC y conseguir así la sustitución fisiológica de cortisol. <sup>49</sup>	R-D
La terapia actual con GC no es fisiológica y puede causar efectos adversos. La secreción adrenocortical normal tiene un ritmo circadiano con niveles bajos en el inicio del sueño, el aumento entre 02:00 y 04:00 horas, con un pico temprano en la mañana a las 08:00 horas, y luego disminuye durante todo el día.	E-4
La infusión programada de HC liberada con ritmo circadiano, en los pacientes con HSC mal controlados resultó en valores casi normales de ACTH y 17-OHP. Se necesitan más estudios para determinar si la sustitución fisiológica del cortisol podría mejorar los resultados clínicos a largo plazo.	E-4

## 20. La deficiencia de epinefrina<sup>1</sup>

Se recomienda investigar sobre la deficiencia de epinefrina en respuesta al estrés. <sup>50</sup>	R-D
Los pacientes con HSC clásica tienen insuficiencia suprarrenal porque los GC juegan un papel esencial en el desarrollo y la regulación de la médula suprarrenal.	E-4
Al combinarse la deficiencia de cortisol y de epinefrina, resulta la desregulación de glucosa, insulina y leptina, que se muestra en el ejercicio de alta intensidad a corto plazo, y en el ejercicio de intensidad moderada a largo plazo.	E-4
Las implicaciones clínicas de la deficiencia de epinefrina no se conocen completamente, pero probablemente juega un papel en el riesgo de hipoglucemia durante enfermedades febriles, especialmente en niños pequeños.	E-4
La hipofunción suprarrenal crónica también puede desempeñar un papel en el desarrollo de resistencia a la insulina. El reemplazo o suplementación con epinefrina no ha sido estudiado ampliamente.	E-4

## 21. La investigación preclínica

Se recomienda realizar investigación sobre terapias nuevas y novedosas.	R-D
Los antagonistas de CRH se han investigado en animales para su uso potencial en los trastornos psiquiátricos. El aumento de la secreción de CRH hipotalámica se espera en HSC. Los antagonistas de CRH pueden permitir reemplazos de dosis más baja de GC en el tratamiento de HSC. Los antagonistas de ACTH podrían tener un efecto similar. Los fármacos que bloquean pasos específicos en la esteroidogénesis podrían normalizar también la producción de andrógenos suprarrenales sin dosis suprafisiológicas de GC. <sup>51</sup>	E-4
La terapia génica ha restaurado temporalmente la esteroidogénesis adrenal de 21-hidroxilasa en ratones deficientes. Los pacientes con HSC tienen la capacidad de regular el cortisol normalmente, por lo que las células que se alteran para convertirse en productoras de cortisol representan una cura potencial. La capacidad para corregir las mutaciones genéticas que causan HSC mediante la aplicación de la terapia génica a las células madre del propio individuo teóricamente curaría la HSC y evitaría la necesidad de terapia inmunosupresora.	E-4
Sin embargo, con las actuales barreras prácticas para la terapia génica, los riesgos asociados como vectores virales de terapia génica, la necesidad de altos niveles de expresión de la actividad enzimática dentro de la corteza suprarrenal, y la disponibilidad de un tratamiento médico eficaz para esta enfermedad, llevan a que esta terapia sea una opción poco probable y realista para este trastorno en las próximas décadas. <sup>52</sup>	E-4

## HSC en el adulto

En esta GPC se habla del adulto en consideración de que el paciente pediátrico va a crecer, y existirá una transición del adolescente a la edad adulta. Además es posible que se encuentren pacientes adultos sin haber recibido ningún tratamiento.

### 22. Diagnóstico de HSC en adultos<sup>1</sup>

Se recomienda la detección temprana en suero de 17-OHP y, cuando sea necesario, se confirme a través de una prueba de simulación ACTH.	R-B
Los niveles de 17-OHP que se pueden utilizar para detectar HSC varían entre 200 ng/dL y 400 ng/dL, dependiendo del ensayo (6 nmol/L y 13 nmol/L). <sup>53</sup>	E-4
La estimulación con ACTH es necesaria para los pacientes con 17-OHP en torno al punto de corte, en pacientes con HSCNC pueden llegar a ser más altos que 1000 ng/dL (33 nmol/L). Se deben buscar los valores de referencia para el laboratorio local. Para los pacientes ocasionales con valores diagnósticos, la genotipificación puede confirmar el diagnóstico. <sup>54, 55</sup>	R-D

### 23. Tratamiento de HSCNC en adultos<sup>1</sup>

Se sugiere el tratamiento de adultos con HSCNC cuando hay hiperandrogenismo o infertilidad importantes.	R-B
<b>NO</b> se recomienda prescribir sustitución hormonal con GC diaria en hombres adultos con HSCNC.	R-B
La administración de dexametasona, 0,25 mg/d, puede ser eficaz en la reducción del acné y menstruaciones irregulares dentro de los tres meses, y el hirsutismo en un plazo de 30 meses.	E-2b
Aunque la fertilidad en HSC clásica se reduce, una revisión retrospectiva ha encontrado que el 68% de los 203 embarazos, en 101 mujeres con HSCNC habían ocurrido antes de que el diagnóstico fuera hecho, lo que sugiere que el tratamiento con GC no se requiere para fertilidad. Abortos espontáneos se produjeron con más frecuencia antes del tratamiento en dos estudios de referencia de endocrinología reproductiva. <sup>56, 57</sup>	E-2b
Esto no se observó en otro estudio retrospectivo controlado que incluyó 90% de mujeres con HSC clásica. Es difícil sacar conclusiones definitivas acerca de la necesidad de una terapia GC en todas las mujeres con HSCNC sobre la base de estos datos limitados; sin embargo, el tratamiento puede beneficiar a las mujeres con HSCNC infértiles o las que tienen antecedentes de aborto involuntario.	E-2b

<p>Los restos de tumores testiculares son comunes en los adultos con HSC clásica, pero parece ser rara en la HSCNC. Por lo tanto, los GC profilácticos no parecen justificados en hombres con HSCNC. No hay evidencia clínicamente significativa de deficiencia de cortisol o crisis suprarrenal en HSCNC, y no se recomienda en adultos no tratados con HSCNC la sustitución hormonal durante el estrés grave, a menos que hayan demostrado una respuesta de cortisol subnormal durante la estimulación.</p>	<p><b>R-B</b></p>
---	-------------------

### Tratamiento de adultos con HSC o HSCNC con glucocorticoides<sup>1</sup>

<p>Se recomienda que los pacientes adultos con HSC clásica deban ser tratados con HC o GC de acción prolongada.<sup>58</sup></p>	<p><b>R-B</b></p>
<p>En los adultos con HSC clásica, se trata de evitar síntomas de insuficiencia suprarrenal en ambos sexos; hiperandrogenismo, cambios en la voz y la infertilidad en mujeres, y los tumores testiculares en hombres. Sin embargo, el tratamiento excesivo con GC producirá características de Cushing y los MC en exceso producirán hipertensión.<sup>59, 60</sup></p>	<p><b>R-D</b></p>
<p><b>NO</b> hay estudios controlados aleatorios a largo plazo sobre el seguimiento de los diferentes modos de tratamiento de los adultos con HSC clásica, y la práctica clínica varía.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>El tratamiento excesivo con GC puede conducir a la osteoporosis, como se ha observado en estudios retrospectivos de mujeres adultas con HSC, acompañado de un aumento en la incidencia de las fracturas en comparación con los controles sanos</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>La aparición y la gravedad de la osteopenia/osteoporosis no está relacionada con el genotipo o fenotipo de HSC, pero probablemente sí se debió al exceso de tratamiento con GC.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>La diabetes gestacional se incrementó entre mujeres con HSC frente a los controles, pero sin enfermedad metabólica o anomalías cardiovasculares.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>El control de los síntomas de hiperandrogenismo en mujeres jóvenes puede requerir un tratamiento adicional, con drogas antiandrogénicas como los anticonceptivos orales.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>La dosis óptima de sustitución de fludrocortisona en adultos (como en RN y niños) no ha sido estudiada críticamente. La necesidad de MC disminuye con la edad, ya que la aldosterona sérica es alta y los receptores mRNA renales de MC son bajos al nacer.</p> <p>El grado de MC y/o suplementos de sal deben ser monitoreados por la presión arterial y mediciones de la renina en la sangre.<sup>61</sup></p>	<p><b>E-4</b></p>

**Seguimiento del tratamiento en adultos con HSC<sup>1</sup>**

Se recomienda que el seguimiento del tratamiento con CG y MC incluya al menos una revisión física anual y mediciones hormonales apropiadas. <sup>59</sup>	E-4
La sustitución con GC en el paciente adulto con HSC tiene como objetivo suprimir la virilización y los trastornos menstruales en mujeres, así como suprimir la alteración de la secreción de gonadotropina en ambos sexos, y los tumores testiculares en los hombres.	E-4
El exceso de tratamiento con GC puede causar síntomas de Cushing, mientras que un tratamiento deficiente puede causar síntomas de Addison.	E-4
El tratamiento excesivo con MC puede causar hipertensión; el déficit de tratamiento puede conducir a una baja de la presión arterial, pérdida de sal, fatiga y aumento en el requerimiento de la sustitución con GC. <sup>60</sup>	E-4
Los principios de vigilancia del tratamiento con GC en pacientes adultos con HSC son similares a los empleados en la vigilancia de los niños. Los niveles óptimos de 17-OHP y androstenediona no han sido definidos, los niveles de testosterona en hombres normalmente reflejan la función gonadal más que la función suprarrenal y por lo tanto no son útiles para monitorear la terapia. <sup>61</sup>	E-4
La 17-OHP puede ser elevada en la noche, incluso cuando los niveles de mañana son aceptables. Por lo tanto, la vigilancia domiciliaria en saliva de los niveles de 17-OHP puede ser más informativa.	E-4
Los hombres con testículos grandes por restos adrenales pueden tener testosterona baja en la mañana lo que indica una deficiente función de células de Leydig. <sup>62, 63, 64</sup>	E-4
<b>NO</b> hay informes concluyentes en relación a la DMO y el riesgo de fracturas. Los informes que estudian a adolescentes y a adultos jóvenes difieren sobre DMO normal <i>versus</i> reducida. Estos factores pueden ser reflejados a partir de las altas dosis de GC utilizados para suprimir los andrógenos adrenales. <sup>65</sup>	E-4

**Asesoría genética<sup>57, 53</sup>**

Se recomienda que la asesoría genética sea dada a los padres al nacimiento de un niño con HSC y a adolescentes en la transición a la edad adulta.	R-B
La HSC es AR. El genotipo y fenotipo se correlacionan bien generalmente, pero no siempre los hermanos con HSC tienen similares síntomas y grados de virilización femenina.	E-4
Hay un 25% de probabilidad de que los hermanos de los pacientes con HSC presenten la enfermedad y una probabilidad del 50% de que sean portadores asintomáticos. Sobre la base de la HSC clásica, la incidencia de portadores en la población general es de 1:50 a 1:70.	E-4
Usando un valor de mediana de 1:60, un paciente con HSC clásica tendría una probabilidad de 1:120 de tener un niño con HSC clásica.	E-4



Para la HSCNC, dos tercios de los pacientes son heterocigotos compuestos, que expresan un alelo que causa la HSC clásica y uno que causa la no clásica. La mutación leve determina el fenotipo, por lo tanto, un padre con HSCNC tiene un riesgo de 1:240 de tener un hijo con HSC clásica.	
Sin embargo, en un análisis retrospectivo de 162, los niños nacidos de mujeres con HSCNC, el riesgo fue de 2,5%. Otro estudio encontró una incidencia combinada de mutaciones leves y graves en el 8% de los pacientes con HSCNC, lo que sugiere un mayor riesgo para la descendencia de tener cualquiera de las formas de HSC.	E-4
La asesoría genética es importante para los padres en planificación de futuros hijos. Algunos adultos con HSC pueden solicitar genotipificación de ellos mismos y/o sus parejas antes de planificar tener hijos.	R-D
La genotipificación de HSC requiere de laboratorios certificados que cuenten con controles adecuados de calidad y que puedan solicitar la secuencia del gen CYP21A2 si la detección de las mutaciones más comunes no es informativa.	E-4

#### Transición a la atención de adultos<sup>66, 67, 68, 69, 70</sup>

Se recomienda que pediatras, endocrinólogos, ginecólogos, urólogos y genetistas tengan juntas médicas para la transferencia de pacientes con HSC a atención adulta.	R-B
Se recomienda una historia ginecológica y examen cuidadoso bajo anestesia en las adolescentes con HSC.	E-4
<b>NO</b> se recomienda el uso rutinario de ecografía pélvica en pacientes con HSC que presentan ciclos menstruales regulares.	R-B
Se recomienda que los hombres con HSC clásica sean revisados periódicamente, desde la adolescencia con ecografías para restos de tumores testiculares suprarrenales.	R-B
Las mujeres adultas con HSC con frecuencia recuerdan las visitas en la infancia a su médico como altamente entrometidas. Después del seguimiento de la cirugía inicial, el examen ginecológico debe ser mínimo hasta la planificación de una cirugía adicional posible.	E-4
Las adolescentes con HSC virilizante necesitan consulta ginecológica antes o durante la pubertad.	E-4
El examen ginecológico de la adolescente debe ser realizado bajo anestesia general por un ginecólogo experimentado, e idealmente junto con el cirujano/urólogo pediátrico.	
El/la paciente y su familia, en consulta con el equipo quirúrgico, debe decidir si es necesaria la cirugía adicional.	E-4
La actividad sexual y la anticoncepción deben ser discutidas por el endocrinólogo y pediatra, así como el tema de la fertilidad, deben ser abordadas en el momento apropiado por un especialista.	E-4

Los ginecólogos deben ser conscientes de que, a pesar de una tasa de embarazo aparentemente normal, de alrededor del 90%, las mujeres con HSC clásica tienen baja fecundidad (0,25 nacimientos por mujer frente a 1,8 en la población general).	E-4
La atención endócrina pediátrica es usualmente transferida al endocrinólogo adulto al final de la adolescencia, generalmente coincidiendo con la finalización de la secundaria, es decir, alrededor de los 18 años.	E-4
Una transición gradual de los adolescentes a los servicios para adultos idealmente permitiría la relación del paciente con el médico de adultos, para ser consolidada antes de que el paciente termine su relación con el endocrinólogo pediatra.	E-4
Los hombres pueden requerir la consulta con un urólogo si los tumores testiculares suprarrenales no son susceptibles de terapia médica y/o el examen físico y la ultrasonografía documenten resolución incompleta de un resto suprarrenal, dejando una masa testicular sospechosa de cáncer.	E-4

## 24. Asesoramiento sobre la fertilidad<sup>1</sup>

Se recomienda que los pacientes con HSC que presenten infertilidad consulten a un especialista en reproducción y/o especialista en fertilidad.	R-B
La fertilidad en los hombres con HSC ha sido poco estudiada. Un estudio informó de fertilidad normal, pero otros informaron de fertilidad sustancialmente reducida. <sup>71, 72, 73, 74, 75</sup>	E-4
El tumor testicular aumenta con la edad en la HSC, perjudicando la fertilidad. La prevalencia de estos tumores varía entre 0% y 94%, dependiendo de la población estudiada. Los tumores suprarrenales no detectados pueden obstruir los túbulos seminíferos, causando disfunción gonadal secundaria e infertilidad.	E-4
Cuando los tumores no responden a la terapia con esteroides, la intervención quirúrgica para preservar los testículos por el procedimiento de criopreservación del semen puede ser necesaria, porque la fertilidad es incierta. <sup>76, 77</sup>	E-4
La fertilidad puede ser afectada por la supresión de secreción de gonadotropinas por los esteroides adrenales si no se administra suficiente dosis de GC. <sup>74</sup>	E-4
Los factores psicosociales también pueden jugar un papel importante, debido a que hombres con HSC que tenían relaciones heterosexuales no se realizaron controles adecuados por temor a la patología. <sup>73</sup>	E-4
Las tasas de embarazo y parto fueron significativamente menores en mujeres con HSC, a pesar de tratamientos de fertilidad. <sup>78</sup> Solo el 30% de las mujeres con HSC habían intentado quedar embarazadas, en comparación con 66% de los controles.	E-4

<p>El número de niños nacidos de mujeres con HSC se correlacionó con el genotipo de HSC, tres de seis mujeres con HSCNC tenían hijos, y nueve de 27 mujeres con HSC virilizante tenían hijos, pero solo dos de las 29 mujeres con HSC con pérdida de sal tenían hijos. Se encontró una relación 2:1 de mujer a hombre para hijos de mujeres con HSC.<sup>78</sup></p>	<p>E-4</p>
---	------------

## 25. Manejo de HSC e HSCNC durante el embarazo<sup>1</sup>

<p>Se recomienda que las mujeres embarazadas con HSC deben ser manejadas conjuntamente por endocrinólogos y ginecólogos.</p>	<p>R-A</p>
<p>Se recomienda que los pacientes con HSC que queden embarazadas continúen sus dosis de HC/prednisolona y la terapia de fludrocortisona.</p>	<p>R-A</p>
<p><b>NO</b> se recomienda usar GC que atraviesan la placenta, tal como dexametasona, para el tratamiento de pacientes embarazadas con HSC. Las dosis de GC deben ser ajustadas si ocurren síntomas y signos de insuficiencia de GC.</p>	<p>R-A</p>
<p>Se recomienda dosis de estrés de GC durante la labor de parto y el alumbramiento.</p>	<p>R-A</p>
<p>Los andrógenos y los niveles de cortisol aumentan gradualmente durante el embarazo debido al aumento de hemoglobina S y globulina de unión a cortisol.<sup>79</sup> Los niveles maternos de testosterona se han utilizado para controlar a los pacientes con HSC durante el embarazo. Sin embargo, el aumento de las globulinas de unión y aromatización placentaria típicamente protegen al feto de los potentes efectos virilizantes de los andrógenos maternos. La 17-OHP materna está elevada en condiciones normales de embarazo y, por lo tanto no puede ser usada para monitorear el tratamiento con GC.</p>	<p>E-4</p>
<p>Los niveles altos de progesterona durante el embarazo podrían competir por el receptor de MC; teóricamente requieren mayores dosis de fludrocortisona, pero esto no se ha estudiado.</p>	<p>E-4</p>
<p>La dexametasona y otros esteroides que no son inactivados por la 11β-HSD2 placentaria, no deberían utilizarse para tratar a la mujer embarazada afectada con HSC.</p>	<p>E-4</p>
<p>Hay escasos datos empíricos y ninguna recomendación ampliamente aceptada para el manejo respecto a las dosis de GC en pacientes embarazadas con HSC.</p>	<p>E-4</p>
<p>Los síntomas de insuficiencia suprarrenal, incluyendo hipotensión postural, rara vez se pueden desarrollar en mujeres embarazadas con HSC clásica. Las dosis de GC y/o fludrocortisona deben aumentarse si tales signos y síntomas ocurren. Puede considerarse la posibilidad de aumentar la dosis de GC y/o fludrocortisona, en anticipación de la evolución de la evidencia clínica de insuficiencia suprarrenal, en pacientes embarazadas con HSC con pérdida de sal difícil de tratar.</p>	<p>E-4</p>
<p>Durante el trabajo de parto y el alumbramiento, se deben dar dosis de estrés de GC, pero no hay estudios controlados con respecto a la dosis óptima, por lo que debe ser manejado por un especialista.</p>	<p>R-D</p>

Las mujeres con HSC están en mayor riesgo de diabetes gestacional, por lo tanto, la tolerancia a la glucosa debe ser controlada durante todo el embarazo. <sup>78</sup>	R-D
En general, el tratamiento de la paciente con HSC embarazada debe ser individualizado.	R-D

## 26. Salud mental<sup>1</sup>

Se recomienda que los pacientes con HSC y con problemas psicosociales asociados a los trastornos de desarrollo sexual sean referidos a personal de salud mental, con conocimientos especializados en el manejo de este tipo de problemas.	R-B
Las GPC actuales recomiendan equipos multi e interdisciplinarios que involucren personal de salud mental con experiencia en el manejo de problemas psicosociales específicos a los trastornos del desarrollo sexual (TDS). <sup>80, 81, 82, 83, 84, 85</sup>	E-4
La HSC es un subtipo específico bajo la rúbrica de TDS, <sup>85</sup> pero no debe ser considerada igual a otras formas de TDS en el que los resultados no están tan bien definidos.	E-4
Los pacientes con HSC pueden presentar problemas psicosociales y psiquiátricos que no son específicos de HSC. Estos por lo general pueden ser manejados por estándares médicos de salud mental.	E-4
Los pacientes 46,XX con HSC también pueden tener que hacer frente a problemas que son más específicos de TDS como: 1) la educación médica familiar, necesidad de asesoramiento familiar en cuanto al pronóstico psicosocial y el manejo de angustia de los padres, 2) la asignación de género al nacimiento en los casos de virilización genital marcada, 3) las decisiones sobre cuestiones de confirmación de género (no médicamente necesario) con cirugía genital en la primera infancia y la niñez (no necesidad médica), y 4) remisión psicológica para evaluación de género y la orientación con respecto a los potenciales cambios de sexo de pacientes 46,XX con HSC después de la infancia y en una edad más tardía, cuando el paciente está motivado a cambio de género, tanto de mujer a varón como de varón a mujer, lo cual puede ocurrir, aunque rara vez. <sup>86</sup>	E-4
La recomendación médica de reasignación de sexo femenino durante la infancia para pacientes hombres erróneamente asignados 46,XX no requiere una evaluación de género psicológico.	R-D
Otros elementos específicos para asesoramiento del paciente y la familia incluyen la preparación para la cirugía, comportamiento atípico del género, ajuste social, las atracciones bisexuales y homosexuales (que son algo mayores en mujeres 46,XX con HSC, pero sigue siendo limitado a una minoría), funcionamiento sexual y la calidad general de vida, así como la preocupación por curiosidad inapropiada o franca estigmatización por parte de otra familia, los amigos o parejas respecto a las características somáticas atípicas de género. <sup>87</sup>	E-4
Los proveedores de salud sin la suficiente experiencia deben remitir a los pacientes al personal adecuado o utilizar al menos los recursos mencionados anteriormente.	R-D

## 27. Evaluación de la salud relacionada con la calidad de vida de los pacientes con HSC<sup>1</sup>

Se recomienda el desarrollo, evaluación y ejecución a largo plazo de ensayos clínicos y de prácticas clínicas válidas y sensibles, para evaluación de la calidad de vida en respuesta a regímenes de tratamiento.	<b>R-B</b>
La calidad de vida es un concepto amplio con variabilidad considerable en diferentes contextos. Los instrumentos para estimar la calidad de vida con frecuencia abarcan el funcionamiento físico, psicológico, social y los índices de satisfacción.	<b>E-4</b>
Las herramientas para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud no se han diseñado para problemas relacionados con TDS o HSC, por lo que los resultados de los pocos estudios de calidad de vida en mujeres con HSC son algo variables.	<b>E-4</b>
Un estudio sueco de 62 mujeres con HSC señaló disminución de la calidad de vida en los ámbitos relacionados con la sexualidad. <sup>88, 89</sup>	<b>E-4</b>
Un estudio danés de 70 mujeres con TDS, incluyendo algunas mujeres 46,XX con HSC encontró deteriorada la calidad de vida y más angustia afectiva en pacientes con HSC. <sup>90</sup>	<b>E-4</b>
En un estudio australiano, la mayoría de los pacientes con TDS, incluyendo a las mujeres XX con HSC, obtuvieron resultados psicosociales y psicosexuales positivos, aunque hubo algunos problemas con la actividad sexual. <sup>91</sup>	<b>E-4</b>
En un estudio americano que comparó 72 mujeres y 42 varones con HSC (edades 3-31 años) y familiares no afectados, no se encontró diferencias significativas en el ajuste psicológico de cuestionarios validados apropiados para la edad. <sup>92</sup>	<b>E-4</b>
Un estudio finlandés encontró una mejor calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes masculinos y femeninos con HSC que en la población finlandesa general, a pesar de las numerosas complicaciones médicas; sin embargo, 45% de los pacientes elegibles no participó. <sup>73</sup>	<b>E-4</b>
Entre 45 mujeres alemanas con HSC, en general la calidad de vida de las mujeres con HSC no difiere de los controles, pero hay deficiencias significativas respecto a la imagen corporal y las actitudes hacia la sexualidad; las mujeres con HSC eran con frecuencia solteras, pocas de ellas tenían hijos que hicieron controles. <sup>93</sup>	<b>E-4</b>
En vista de que los pacientes varían ampliamente en hacer frente a la discapacidad funcional, consideramos que la evaluación de la calidad de vida sea de igual importancia a la evaluación del deterioro funcional cuando se evalúe el resultado completo del manejo clínico.	<b>E-4</b>
Hasta que medidas estándar que sean sensibles a los problemas psicosociales específicos de los pacientes con TDS e HSC hayan sido desarrolladas, los médicos deben adoptar las medidas existentes y escalas de calificación de otras áreas de atención a pacientes crónicos.	<b>E-4</b>

## 28. Relación entre el resultado quirúrgico y desarrollo psicológico<sup>1</sup>

Aparte de los defectos del tracto urinario en una minoría de las niñas con HSC, la ambigüedad genital por lo general no requiere una intervención quirúrgica urgente.	E-4
Casos de virilización grave pueden en primera instancia ser asignados como varones, y una vez que dicha asignación se ha efectuado, puede ser difícil de revertir, comprometiendo así la fertilidad. <sup>94</sup>	E-4
Esto es especialmente cierto en los países donde la tradición cultural favorece a los hombres. Entre 33 pacientes 46,XX con HSC formadas como hombres, cuatro se identificaron como mujeres y tres presentaban insatisfacción respecto a su género. <sup>86</sup>	E-4
En niñas notablemente virilizadas criadas como mujeres, la intervención quirúrgica puede facilitar las relaciones heterosexuales y la concepción, si son deseadas.	E-4
La fertilidad y la fecundidad, aunque reducidas, siguen siendo factibles.	E-4
Otras consecuencias psicosociales de la ambigüedad genital han sido documentadas por reportes de casos, pero no en estudios sistemáticos. <sup>95</sup> Estas consecuencias incluyen incongruencia percibida entre la apariencia genital y la asignación de género por los padres y la sociedad, el conflicto generado por miembros de la familia, el aumento de la curiosidad sobre los genitales del paciente y la estigmatización creciente por otros, alteración propia de la imagen genital, y con distorsión de la autoimagen corporal asociada con la baja estatura, el aumento de peso, y el hirsutismo.	E-4
Estos factores pueden conducir al retraimiento social, sobre todo al considerar situaciones de la desnudez (deportes de equipo o examen médico), y el rechazo de las interacciones románticas y la participación sexual.	E-4
A pesar de la presencia de órganos genitales atípicos y reportes anecdóticos de distorsión de género y disfunción psicosexual, la identidad del género femenino es generalmente conservada entre las niñas con HSC. <sup>96</sup> De 250 mujeres con HSC que fueron sometidas a evaluaciones psicológicas, el 5,2% reportaron problemas de género. <sup>86</sup>	E-4
Para evitar consecuencias psicosociales adversas, las recomendaciones de manejo clínico han incluido la cirugía genital correctiva (feminización o masculinización, en función de la asignación del género del niño en la primera infancia).	E-4
Esta política de confirmación quirúrgica del género ha sido cuestionada por los reportes de complicaciones quirúrgicas, incluyendo la destrucción del paquete neurovascular durante la cirugía del clítoris, especialmente clitorectomía, atrofia del clítoris, estenosis vaginal que requiere corrección quirúrgica en la adolescencia, resultados cosméticos insatisfactorios durante la pubertad debido a la desalineación de las estructuras genitales.	E-4

<p>Además, algunos pacientes tuvieron problemas con la función sexual (por ejemplo, disminución de excitabilidad y disminución de la capacidad orgásmica).</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>Informes recientes de seguimiento de estudios a largo plazo muestran resultados variables, incluyendo deterioro estético y del funcionamiento sexual, e incluso problemas con procedimientos no quirúrgicos como la dilatación vaginal.<sup>97, 98, 99, 100, 101</sup></p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>Un grupo de apoyo para pacientes<sup>102</sup> y algunos expertos en ética<sup>103</sup> han exigido el aplazamiento de este tipo de cirugía hasta que el paciente puede dar un consentimiento informado; algunos profesionales activistas pidieron que dicha cirugía sea aplazada hasta que una mejor evidencia empírica de los riesgos y beneficios esté disponible.<sup>104</sup></p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>A pesar de las deficiencias graves en los datos de resultado quirúrgico (muestras pequeñas, representatividad incierta, evaluación cosmética por los cirujanos, la inclusión de múltiples técnicas quirúrgicas y los datos de resultados orientados hacia la cosmética en lugar de la función sexual),<sup>95</sup> y el hecho de que las mujeres adultas con HSC típicamente se sometieron a procedimientos quirúrgicos relativamente poco sofisticados que ya no se utilizan, los resultados son muy variables en cuanto a estética, función y a la satisfacción del paciente. Incluso en pacientes adultos, la demanda de consentimiento informado parece poco realista si el paciente es sexualmente inexperto.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>Los estudios observacionales controlados no están disponibles para documentar si la cirugía genital impide consecuencias psicosociales adversas. Los resultados cosméticos son variablemente evaluados por los pacientes, quienes tienden a ser más críticos que sus médicos.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>No obstante, estudios recientes de mujeres con HSC mostraron que a la mayoría le favoreció la cirugía genital antes de la adolescencia.<sup>88</sup> Todavía no podemos saber si el progreso en técnicas quirúrgicas en la última década produzca mejoras en la estética y en los resultados funcionales.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>Finalmente, en contemplación de evitar la primera cirugía genital, también hay que considerar que no existen estudios llevados a cabo para demostrar que la potencial consecuencia adversa psicosocial de la apariencia genital incongruente con el género pueda ser mejorada mediante asesoramiento psicológico o la psicoterapia.</p>	<p><b>E-4</b></p>
<p>Los médicos deben informar a los familiares de todas estas inquietudes con calidez y permitirles llegar a una decisión razonada con el aporte de diversas fuentes, incluyendo pacientes y grupos de apoyo familiar.</p>	<p><b>E-4</b></p>

## 29. Abreviaturas

DMO:	densidad mineral ósea
HSC:	hiperplasia suprarrenal congénita
DHEA:	dehidroepiandrosterona
TDS:	trastornos del desarrollo sexual
GC:	glucocorticoides
GnRHa:	agonista GnRHa
HC:	hidrocortisona
11B-HSD2:	11β-dehidrogenasa hidroxiesteroide tipo 2
CL-EM:	cromatografía líquida seguida de espectrometría en masa
MC:	mineralocorticoides
HSCNC:	hiperplasia adrenal congénita no clásica
17-OHP:	17-hidroxiprogesterona
ARP:	actividad de renina plasmática
SDS:	desviación estándar
US:	ultrasonido
AR:	autosómico recesivo

## 30. Referencias

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep; 95 (9): 4133-60.
2. Leger J. Hiperplasia suprarrenal congénita [monograph on the internet]. Paris: Orphanet; 2012 Oct. Available from [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=418&Ing=ES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=418&Ing=ES)
3. Vicepresidencia de la República, MSP. Programa nacional de tamizaje neonatal. Con Pie derecho. La huella del futuro. Protocolo de tamizaje metabólico neonatal. Quito: Vicepresidencia de la República, MSP; 2011 Dec.
4. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 May; 208 (5): 354-9.
5. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul; 98 (7): 2645-55.
6. Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids.* 2013 Aug; 78 (8): 747-50.



7. Marumudi E, Khadgawat R, Surana V, Shabir I, Joseph A, Ammini AC. Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia. *Steroids*. 2013 Aug; 78 (8): 741-6.
8. Janin C, Pascal Vigneron V, Weryha G, Leheup B. Clinical audit concerning the quality of management in patients with classic form of congenital adrenal hyperplasia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Feb; 74 (1): 13-26.
9. Wooding KM, Auchus RJ. Mass spectrometry theory and application to adrenal diseases. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 May 22; 371 (1-2): 201-7.
10. Chitty LS, Chatelain P, Wolffenbuttel KP, Aigrain Y. Prenatal management of disorders of sex development. *J Pediatr Urol*. 2012 Dec; 8 (6): 576-84.
11. Witchel SF. Management of CAH during pregnancy: optimizing outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Dec; 19 (6): 489-96.
12. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Geffner ME. Management of congenital adrenal hyperplasia in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Dec; 19 (6): 483-8.
13. Schteingart DE. The clinical spectrum of adrenocortical hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Jun; 19 (3): 176-82.
14. Falhammar H, Thorén M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*. 2012 Jun; 41 (3): 355-73.
15. McDonald JG, Matthew S, Auchus RJ. Steroid profiling by gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-mass spectrometry for adrenal diseases. *Horm Cancer*. 2011 Dec; 2 (6): 324-32.
16. Nordenström A. Adult women with 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia, surgical and psychological aspects. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Aug; 23 (4): 436-42.
17. Michalakis K, Ilias I. Medical management of adrenal disease: a narrative review. *Endocr Regul*. 2009 Jul; 43 (3): 127-35.
18. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev*. 2009 Jul; 30 (7): e49-57.

19. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res.* 2009; 72 (6): 321-30.
20. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr; 23 (2): 193-208.
21. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Jun; 18 (3): 166-70.
22. Balsamo A, Baldazzi L, Menabò S, Cicognani A. Impact of molecular genetics on congenital adrenal hyperplasia management. *Sex Dev.* 2010 Sep; 4 (4-5): 233-48.
23. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Warne GL, Josso N, *et al.* Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians. *Semin Reprod Med.* 2012 Oct; 30 (5): 339-50.
24. Bertelloni S, Baroncelli GI, Mora S. Bone health in disorders of sex differentiation. *Sex Dev.* 2010 Sep; 4 (4-5): 270-84.
25. Lambert SM, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am.* 2010 May; 37 (2): 195-205.
26. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr; 24 (2): 197-218.
27. Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr; 24 (2): 325-34.
28. Chitty LS, Chatelain P, Wolffebuttel KP, Aigrain Y. Prenatal management of disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2012 Dec; 8 (6): 576-84.
29. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2012 Mar; 166 (3): 441-9.
30. Völkl TM, Öhl L, Rauh M, Schöfl C, Dörr HG. Adrenarche and puberty in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 (6): 400-10.

31. Riepe FG. Adrenal gland: Congenital adrenal hyperplasia: new treatment guidelines. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jan; 7 (1): 6-8.
32. Nordenström A, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, *et al*. Sexual function and surgical outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency: clinical perspective and the patients' perception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug; 95 (8): 3633-40.
33. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, *et al*. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res*. 2005; 63 (1): 22-8.
34. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, *et al*. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child*. 2002 Aug; 87 (2): 139-44.
35. Krone N, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Feb; 66 (2): 162-72.
36. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000 Jun; 21 (3): 245-91.
37. Homma K, Hasegawa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, *et al*. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul; 91 (7): 2643-9.
38. 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 Jul; 37 (4): 650-67.
39. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar; 85 (3): 1059-65.
40. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, *et al*. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest*. 1992 Aug; 90 (2): 584-95.
41. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in

- the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem.* 1990 Dec 5; 265 (34): 20916-22.
42. Blanché H, Vexiau P, Clauin S, Le Gall I, Fiet J, Mornet E, *et al.* Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. *Hum Genet.* 1997 Nov; 101 (1): 56-60.
  43. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, *et al.* Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan; 86 (1): 207-13.
  44. Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics.* 1996 Sep; 98 (3 Pt 1): 362-7.
  45. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, *et al.* Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999 Dec; 153 (12): 1272-8.
  46. Lebovitz RM, Pauli RM, Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening. *Am J Dis Child.* 1984 Jun; 138 (6): 571-3.
  47. Thompson R, Seargeant L, Winter JS. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 alpha-hydroxyprogesterone concentrations in neonatal blood spot specimens. *J Pediatr.* 1989 Mar; 114 (3): 400-4.
  48. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007; 67 (6): 284-91.
  49. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006 May; 117 (5 Pt 2): S287-95.
  50. Yoo BK, Grosse SD. The cost effectiveness of screening newborns for congenital adrenal hyperplasia. *Public Health Genomics.* 2009; 12 (2): 67-72.
  51. Willenberg HS, Bornstein SR, Hiroi N, Páth G, Goretzki PE, Scherbaum WA, *et al.* Effects of a novel corticotropin-releasing-hormone receptor type I antagonist on human adrenal function. *Mol Psychiatry.* 2000 Mar; 5 (2): 137-41.
  52. Tajima T, Okada T, Ma XM, Ramsey W, Bornstein S, Aguilera G. Restoration of

- adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochromeP450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase-deficient mice. *Gene Ther.* 1999 Nov; 6 (11): 1898-903.
53. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, *et al.* Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94 (5): 1570-8.
54. Török D, Halász Z, Garami M, Homoki J, Fekete G, Sólyom J. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003 Feb; 111 (1): 27-32.
55. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Oct; 49 (4): 411-7.
56. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, *et al.* Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar; 95 (3): 1182-90.
57. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, *et al.* Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91 (9): 3451-6.
58. Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res.* 2002; 58 (4): 196-205.
59. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, *et al.* Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec; 92 (12): 4643-9.
60. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, *et al.* Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan; 92 (1): 110-6.
61. Martinerie L, Viengchareun S, Delezoide AL, Jaubert F, Sinico M, Prevot S, *et al.* Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates. *Endocrinology.* 2009 Sep; 150 (9): 4414-24.

62. Premawardhana LD, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Mar; 46 (3): 327-32.
63. Young MC, Robinson JA, Read GF, Riad-Fahmy D, Hughes IA. 170H-progesterone rhythms in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child*. 1988 Jun; 63 (6): 617-23.
64. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJ, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FC, *et al*. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb; 92 (2): 612-5.
65. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC, Donadille B, Dulon J, *et al*. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2008 Jun; 158 (6): 879-87.
66. Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia: adolescence and transition. *Horm Res*. 2007; 68 Suppl 5: 155-7.
67. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. *Growth Horm IGF Res*. 2004 Jun; 14 Suppl A: S60-6.
68. Kruse B, Riepe FG, Krone N, Bosinski HA, Kloehn S, Partsch CJ, *et al*. Congenital adrenal hyperplasia - how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004 Jul; 112 (7): 343-55.
69. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Oct; 49 (4): 411-7.
70. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun; 70 (6): 833-7.
71. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1978 Dec 21; 299 (25): 1392-6.
72. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul; 86 (7): 3070-8.
73. Jääskeläinen, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency:

- diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr.* 2000 Feb; 89 (2):5183-7.
74. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, *et al.* High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94 (5): 1665-70.
  75. Jääskeläinen J, Kiekara O, Hippeläinen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2000 Jan; 23 (1): 23-7.
  76. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG, Hermus AR, Otten BJ. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 May; 19 (5): 677-85.
  77. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR, Sweep FC, Hulsbergen-van de Kaa CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril.* 2008 Mar; 89 (3): 597-601.
  78. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, *et al.* Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 2008 Jul; 23 (7): 1607-13.
  79. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, *et al.* Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar; 84 (3): 930-6.
  80. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res.* 2002; 58 (4): 188-95.
  81. Carmichael P, Ransley P. Telling children about a physical intersex condition. *Dialogues Pediatr Urol* 2002; 25: 7-8.
  82. Cohen-Kettenis PT, Pfäflin F (eds). *Transgenderism and intersexuality in childhood and adolescence. Making choices.* Thousand Oaks, CA: Sage; 2003.
  83. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. *Clinical Guidelines for the Management of Disorders of sex development in childhood.* Intersex Society of North America; March 25, 2006.

84. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Handbook for parents. Intersex Society of North America; March 25, 2006.
85. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006 Jul; 91 (7): 554-63.
86. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 2005 Aug; 34 (4): 389-97.
87. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav*. 2008 Feb; 37 (1): 85-99.
88. Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Thorén M, *et al*. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb; 93 (2): 380-6.
89. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, *et al*. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep; 94 (9): 3432-9.
90. Johannsen TH, Ripa CP, Mortensen EL, Main KM. Quality of life in 70 women with disorders of sex development. *Eur J Endocrinol*. 2006 Dec; 155 (6): 877-85.
91. Warne G, Grover S, Hutson J, Sinclair A, Metcalfe S, Northam E, *et al*. A long-term outcome study of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Jun; 18 (6): 555-67.
92. Berenbaum SA, Korman Bryk K, Duck SC, Resnick SM. Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr*. 2004 Jun; 144 (6): 741-6.
93. Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int*. 1997 Sep; 12 (7): 511-5.
94. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007 Sep; 18 (3): 405-13.



95. Meyer-Bahlburg HF. Gender assignment and reassignment in intersexuality: controversies, data, and guidelines for research. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 511: 199-223.
96. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar; 88 (3): 1102-6.
97. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2008 Feb; 179 (2): 634-8.
98. Minto CL, Liao LM, Woodhouse CR, Ransley PG, Creighton SM. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003 Apr 12; 361 (9365): 1252-7.
99. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jan; 64 (1): 2-11.
100. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, e Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (São Paulo).* 2006 Jun; 61 (3): 209-14.
101. Liao L, Doyle J, Crouch NS, Creighton SM. Dilation as treatment for vaginal agenesis and hypoplasia: a pilot exploration of benefits and barriers as perceived by patients. *J Obstet Gynaecol.* 2006 Feb; 26 (2): 144-8.
102. Intersex Society of North America 1995. Recommendations for treatment: intersex infants and children (pamphlet). San Francisco: Intersex Society of North American Sytsma SE. Ethics and intersex. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2006.
103. Diamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997 Oct; 151 (10): 1046-50.
104. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, *et al.* A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar; 93 (3): 666-73.

## 31. Anexos

### Anexo 1

#### Nivel de evidencia y grados de recomendación

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. La MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales.

Existen diferentes formas de gradar la evidencia en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

La Escala Modificada de Shekelle y colaboradores clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números de 1 a 4 y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría	Calidad de la evidencia
1 a	Evidencia para metaanálisis de los estudios clínicos aleatorios
1 b	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio
2 a	Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad
2 b	Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte
3	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas
4	Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas
Categoría	Fuerza de la recomendación
A	Directamente basada en evidencia categoría 1
B	Directamente basada en evidencia categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia 1
C	Directamente basada en evidencia categoría 3 o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 1 o 2
D	Directamente basadas en evidencia categoría 5 o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 2 y 3

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3: 18: 593-59

## **Anexo 2**

### **Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal**

El tamizaje metabólico neonatal es una acción de medicina preventiva con el propósito de búsqueda de alguna enfermedad existente desde el momento del nacimiento cuyo diagnóstico y tratamiento precoces previenen la discapacidad intelectual y la muerte precoz. La HSC es una enfermedad metabólica que se pueden detectar mediante el tamizaje.

#### **Proceso de toma de muestra**

1. La toma de la muestra se la realiza a partir de las primeras 96 horas de vida del recién nacido; se debe considerar que el RN no debió ser alimentado ya sea por vía enteral o parental al menos una hora antes de la muestra.
2. En los prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional, la toma de la muestra debe realizarse al séptimo día de vida para disminuir los falsos negativos, y debe repetirse una segunda muestra a los 15 días.
3. Cuando el RN llegue fuera del tiempo ideal, se tomará la muestra de igual manera, incluso hasta el primer año de vida.
4. La toma se la realiza de cualquiera de los dos talones del recién nacido; el bebé debe colocarse de forma vertical durante todo el procedimiento y de preferencia apoyado al pecho de quién lo sostenga.
5. Llenar la cartilla de la muestra con los datos requeridos.
6. Preparar el material: lanceta, guantes, algodones, esparadrapo, torre de secado. Lavarse las manos y colocarse los guantes quirúrgicos.
7. Preparar tres torundas de algodón, una húmeda con alcohol y dos secas. Estimular el área dónde se realizará la punción, masajeándola hasta que el pie se encuentre caliente.
8. Desinfectar el área de punción con el algodón húmedo.
9. Realizar la punción con la lanceta y descartar la primera gota con el algodón seco. Sostener el pie sin presionar, la sangre capilar fluirá sola.
10. La gota debe caer en el papel filtro desde una altura aproximada de 3 mm. Colocar la muestra en la torre de secado.
11. Presionar con el algodón seco el lugar de la punción, y colocar el esparadrapo

#### **Criterios de error de la toma de muestras**

Se considera una muestra mal tomada cuando cumple con uno o más de los siguientes criterios y, por lo tanto, no puede ser procesada en el laboratorio:

1	<b>Muestra insuficiente</b>	La cantidad de la muestra es insuficiente. La gota es muy pequeña y no se puede ponchar.
2	<b>Tiempo de secado insuficiente</b>	La muestra no tuvo el tiempo suficiente de secado. La muestra está rayada, desgastada, diluida o contaminada.
3	<b>Muestra sobresaturada</b>	Dos gotas de sangre se unen o se coloca más de una gota en el mismo círculo.
4	<b>Muestra coagulada</b>	La gota de sangre se coagula antes de llegar al papel filtro.
5	<b>Inconsistencia de tiempo</b>	La muestra es de talón y se realizó antes de las 96 horas de vida del recién nacido, o la fecha de nacimiento es igual a la de la toma
<b>¡Toda muestra mal tomada debe ser repetida inmediatamente!</b>		

### Proceso de análisis de la muestra

1. Una vez que se clasifican las muestras en bien y mal tomadas, se procede a elaborar la hoja de trabajo (*worksheets*) en paquetes de 82 individuos.
2. Se realiza el ponchado de las muestras y de las curvas de calibración para las técnicas a realizar que son inmunofluorescencias.
3. Las muestras son procesadas y, de acuerdo a los resultados, se puede determinar si una muestra está elevada, es sospechosa o un caso positivo para la patología, sobre la base del siguiente estándar de laboratorio:

Patología	Concentración mínima detectable	Punto de corte en sangre de talón	Último punto detectable en sangre de cordón
HSC	2,2	55	247

Muestra elevada: es la primera muestra de un RN cuyos resultados están sobre los niveles de corte; la segunda toma es urgente.

Muestra sospechosa: es la segunda muestra de un RN, cuyos resultados están sobre los niveles de corte. Se inicia tratamiento.

Caso positivo: cuando los resultados se encuentran sobre los niveles de corte en la segunda muestra. Se realiza una segunda toma.

### Anexo 3

### Medicamentos avalados por esta GPC

#### Hidrocortisona

ATC	H02AB09
Indicación	Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 5 mg y 10 mg
Dosis	Administrar con alimentos o con leche. Niños - Dosis usual: 0,5 mg – 0,7 mg/kg/día dividido TID – QID Adultos - Dosis usual: 25 mg – 30 mg/día VO dividida BID
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el período más corto requerido.</li> <li>– Atrofia corticosuprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un período mayor a tres semanas.</li> <li>– El retiro del glucocorticoide posterior al uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda.</li> <li>– Es necesario informar al anestesista si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prever una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después.</li> <li>– Insuficiencia suprarrenal.</li> <li>– Pacientes que reciben dosis superiores a 32 mg al día.</li> <li>– Arritmia cardíaca, bradicardia, colapso circulatorio y parada cardíaca en la administración intravenosa de cantidades elevadas y de forma rápida.</li> <li>– Signos de infección activa, cirrosis, herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, osteoporosis, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas.</li> <li>– Epilepsia, glaucoma.</li> <li>– Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, HIV). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos.</li> <li>– Anastomosis intestinales recientes.</li> <li>– Psicosis aguda y trastornos afectivos.</li> <li>– Niños y pacientes geriátricos son más susceptibles a efectos adversos. En niños hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento.</li> <li>– Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida.</li> </ul>

<p>Precauciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos.</li> <li>– Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis.</li> <li>– Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal.</li> <li>– Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes, dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides.</li> <li>– Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia.</li> <li>– Promueve la reactivación de tuberculosis latente.</li> <li>– Pacientes que realizan actividad física extenuante pueden presentar el síndrome de Duchenne, caracterizado por rabdomiolisis y mioglobinuria</li> </ul>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad a los corticosteroides.</p> <p>Infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada. Vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p><b>Frecuentes:</b>          Visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, insomnio, ansiedad, HTA, hipokalemia, hiperglicemia, síndrome de Cushing, atrofia de la piel, acné, hirsutismo, miopatías, irregularidades menstruales, equimosis.</p> <p><b>Poco frecuente:</b>          Insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias, trastornos psicóticos, úlcera péptica, retención de líquidos y sodio, ICC. hipersensibilidad, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños, cambios en la coloración de la piel, cataratas, convulsiones, exacerbación de Diabetes Mellitus, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico.</p> <p><b>Raros:</b>          Reacciones alérgicas, urticaria, delirio, desorientación, euforia, episodios maníaco depresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita, hipercolesterolemia.</p>
<p>Interacciones</p>	<p><b>Disminución de la eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina: por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticoesteroides.</li> <li>– Anticonceptivos orales: pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva.</li> <li>– Hormona de crecimiento: pueden disminuir sus concentraciones.</li> </ul>

Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hormona tiroidea y anti-tiroideos: ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo está aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo.</li> <li>– Neostigmina: posible efecto antagónico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural.</li> <li>– Vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus): puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de tres meses de recibir corticoides sistémicos.</li> </ul> <p><b>Aumento de los efectos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– AINE (incluyendo selectivos COX2): efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina.</li> <li>– Albendazol: mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido.</li> <li>– Andrógenos: efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos.</li> <li>– Anticonceptivos orales y estrógenos: aumentan los efectos tóxicos de los corticoesteroides.</li> <li>– Amiodarona, amfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol): por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia.</li> <li>– Diazóxido: efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglicemia.</li> <li>– Digoxina: por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias.</li> <li>– Diuréticos tiazídicos: disminuye eficacia diurética, pero aumenta riesgo de hipokalemia.</li> <li>– Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacino, norfloxacina, levofloxacina y otras): mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles.</li> <li>– Inhibidores de la proteasa: por inhibición del P450 aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides.</li> <li>– Metformina, sulfonilureas, insulina: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico.</li> <li>– Metotrexato y otros inmunosupresores: por efecto sinérgico, aumenta riesgo de infecciones.</li> <li>– Paracetamol: aumenta riesgo de hepatotoxicidad.</li> <li>– Warfarina: incrementan riesgo de sangrado GI.</li> </ul>
Uso en el embarazo	Categoría C
Uso en la lactancia	Muy seguro durante la lactancia

### Fludrocortisona

ATC	H02AA02
Indicación	Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 0,1 mg
Dosis	<p>Administrar con alimentos o con leche.</p> <p>Adultos: Dosis usual: 0,1 mg – 0,2 mg/día VO QD.</p> <p>Niños: Dosis usual: 0,05 mg – 0,1 mg/día VO una sola dosis o dividida en dos tomas, en combinación con suplemento de sodio.</p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– Hipertensión</li> <li>– Hipotiroidismo</li> <li>– Alteraciones hidroelectrolíticas</li> <li>– Infecciones</li> <li>– Herpes simple ocular</li> <li>– Miastenia gravis</li> <li>– Enfermedad ácido péptica</li> <li>– Psicosis</li> <li>– Insuficiencia renal</li> <li>– Tromboembolia</li> <li>– El uso de fludrocortisona puede producir retraso en la cicatrización</li> <li>– La tuberculosis en estado latente podría ser activada por el uso de fludrocortisona</li> <li>– El paciente debe evitar el contacto con personas con sarampión o varicela si no está vacunado</li> <li>– El uso prolongado de corticoides podría producir incremento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas</li> </ul>
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento. Infección fúngica sistémica.
Efectos adversos	<p><b>Frecuentes:</b> Hipertensión, retención de agua y sodio, pérdida de potasio y de calcio, diabetes, osteoporosis, síndrome de Cushing.</p> <p><b>Poco frecuentes:</b> Dispepsia, distensión abdominal, pancreatitis, candidiasis esofágica, debilidad muscular, fracturas de huesos largos, amenorrea, hirsutismo. aumento de peso, hipercolesterolemia.</p> <p><b>Raros:</b> Alteración de la cicatrización. Petequias, equimosis, eritema facial, urticaria, hiperhidrosis, hematomas, telangiectasias, insuficiencia cardíaca congestiva. Leucocitosis. Náuseas, malestar general, vértigo.</p>



Interacciones	<p><b>Disminución de la eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vacuna BCG: la fludrocortisona disminuye la eficacia de la vacuna por antagonismo farmacológico.</li> <li>– Carbamazepina: disminuye el efecto de la fludrocortisona al afectar la enzima CYP3A4.</li> <li>– Ergotamina, dihidroergotamina, eritromicina: disminuye el efecto de estos medicamentos al inducir la enzima CYP3A4.</li> <li>– Vacuna de hepatitis A/B, varicela, HPV, tifoidea, rubeola: la fludrocortisona disminuye la eficacia de estas vacunas por antagonismo farmacológico.</li> </ul> <p><b>Aumento de los efectos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mifepristona: efecto tóxico.</li> <li>– Cimetidina: aumenta la concentración de fludrocortisona al inhibir la enzima CYP3A4.</li> <li>– Quinidina: aumenta el efecto de la fludrocortisona al actuar sobre el transportador P-glicoproteína MDR1.</li> </ul>
Uso en el embarazo	Categoría C
Uso en la lactancia	Se desconoce si se excreta o no por la leche materna

### Prednisolona

ATC	H02AB06
Indicación avalada en esta guía	Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita
Forma farmacéutica/concentración	Sólido oral 5 mg y 20 mg
Dosis	5 mg – 7,5 mg VO QD
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el período más corto requerido.</li> <li>– Atrofia corticosuprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un período mayor a tres semanas.</li> <li>– El retiro del glucocorticoide luego del uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda.</li> <li>– Es necesario informar al anestesista si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prever una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después.</li> <li>– Insuficiencia suprarrenal.</li> <li>– Signos de infección activa, cirrosis herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas.</li> <li>– Epilepsia, glaucoma.</li> <li>– Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, HIV). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos.</li> </ul>

<p>Precauciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anastomosis intestinales recientes.</li> <li>- Psicosis aguda y trastornos afectivos.</li> <li>- Niños son más susceptibles a efectos adversos, hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento.</li> <li>- Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida.</li> <li>- No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos.</li> <li>- Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis.</li> <li>- Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal.</li> <li>- Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes, dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides.</li> <li>- Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia.</li> <li>- Promueve la reactivación de tuberculosis latente.</li> <li>- Pacientes que realizan actividad física extenuante pueden presentar el síndrome de Duchenne, caracterizado por rabdomiolisis y mioglobinuria.</li> </ul>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad a los corticosteroides, infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada, <i>shock</i> séptico, vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides, Infecciones oftálmicas causadas por bacterias, hongos o virus, pues puede exacerbar la infección, tiroiditis subaguda no supurativa.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p><b>Frecuentes:</b>          Visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, vértigo, insomnio, ansiedad, HTA, hipokalemia, hiperglicemia, síndrome de Cushing, atrofia de la piel, acné, hirsutismo, miopatías, irregularidades menstruales, equimosis.</p> <p><b>Poco frecuente:</b>          Insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias, trastornos psicóticos, úlcera péptica, ICC, retención de líquidos y sodio, hipersensibilidad, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños, cambios en la coloración de la piel, cataratas, convulsiones, exacerbación de diabetes mellitus, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico.</p> <p><b>Raros:</b>          Reacciones alérgicas, urticaria, delirio, desorientación, euforia, episodios manícodepresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita, hipercolesterolemia.</p>

<p>Interacciones</p>	<p><b>Disminución de la eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina: por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticosteroides.</li> <li>- Anticonceptivos orales: pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva.</li> <li>- Hormona de crecimiento: pueden disminuir sus concentraciones.</li> <li>- Hormona tiroidea y antitiroideos: ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo está aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo.</li> <li>- Neostigmina: posible efecto antagónico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural.</li> <li>- Vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus): puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de tres meses de recibir corticoides sistémicos.</li> </ul> <p><b>Aumento de los efectos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AINE (incluyendo selectivos COX2): efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina.</li> <li>- Albendazol: mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido.</li> <li>- Andrógenos: efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos.</li> <li>- Anticonceptivos orales y estrógenos: aumentan los efectos tóxicos de los corticosteroides.</li> <li>- Amiodarona, amfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol): por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia.</li> <li>- Diazóxido: efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglicemia.</li> <li>- Digoxina: por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias.</li> <li>- Diuréticos tiazídicos: disminuye eficacia diurética, pero aumenta riesgo de hipokalemia.</li> <li>- Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacino, norfloxacin, levofloxacin y otras): mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles.</li> <li>- Inhibidores de la proteasa: por inhibición del P450 aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides.</li> <li>- Metformina, sulfonilureas, insulina: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico.</li> <li>- Metotrexato y otros inmunosupresores: por efecto sinérgico aumenta riesgo de infecciones.</li> <li>- Paracetamol: aumenta riesgo de hepatotoxicidad.</li> <li>- Warfarina: incrementan riesgo de sangrado GI</li> </ul>
<p>Seguridad en el embarazo</p>	<p>Categoría C</p>
<p>Seguridad en lactancia</p>	<p>Seguro durante la lactancia</p>

**Dexametasona**

ATC	H02AB02
Indicación avalada en esta guía	Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita
Forma farmacéutica/concentración	Sólido oral 4 mg y 8 mg
Dosis	Dosis usual: 0,03 – 0,3 mg/kg/día VO/BID
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Los corticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.</li> <li>– Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el período más corto requerido.</li> <li>– Atrofia corticosuprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un período mayor a tres semanas.</li> <li>– El retiro del glucocorticoide posterior al uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda.</li> <li>– Es necesario informar al anestesiólogo si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prever una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después.</li> <li>– Insuficiencia suprarrenal.</li> <li>– Arritmia cardíaca, bradicardia, colapso circulatorio y parada cardíaca en la administración intravenosa de cantidades elevadas y de forma rápida.</li> <li>– Signos de infección activa, cirrosis, herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas.</li> <li>– Epilepsia, glaucoma.</li> <li>– Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, HIV). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos.</li> <li>– Anastomosis intestinales recientes.</li> <li>– Psicosis aguda y trastornos afectivos.</li> <li>– Niños son más susceptibles a efectos adversos, hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento.</li> <li>– Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida.</li> <li>– No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos.</li> <li>– Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis.</li> <li>– Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal.</li> <li>– Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes, dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides.</li> </ul>

<p>Precauciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia.</li> <li>– Promueve la reactivación de tuberculosis latente.</li> <li>– Aumenta el riesgo de perforación en úlceras activas, latentes diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, colitis ulcerosa inespecífica.</li> <li>– Aumento de la excreción de calcio.</li> </ul>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad a los corticosteroides.</p> <p>Infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada, Infecciones sistémicas por hongos, vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides, glaucoma, infección periocular, incluyendo infección viral en córnea o conjuntiva.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p><b>Frecuentes:</b>                  Visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, insomnio, ansiedad, HTA, hipokalemia, hiperglicemia, síndrome de Cushing, atrofia de la piel, acné, hirsutismo, miopatías, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico. Irregularidades menstruales, equimosis, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis alérgica.</p> <p><b>Poco frecuente:</b>                  Insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias, psicosis, úlcera péptica, ICC, anafilaxia, pseudotumor cerebral, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños, cambios en la coloración de la piel, cataratas, convulsiones, diabetes mellitus.</p> <p><b>Raros:</b>                  Reacciones alérgicas, urticaria, delirio, desorientación, euforia, episodios maniacodepresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita.</p>
<p>Interacciones</p>	<p><b>Disminución de la eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina: por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticoesteroides.</li> <li>– Anticonceptivos orales: pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva.</li> <li>– Hormona de crecimiento: pueden disminuir sus concentraciones.</li> <li>– Hormona tiroidea y antitiroideos: ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo está aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo.</li> <li>– Neostigmina: posible efecto antagónico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural.</li> <li>– Vacunas vivas (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, rotavirus): puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de tres meses de recibir corticoides sistémicos.</li> </ul>

<p>Interacciones</p>	<p><b>Aumento de los efectos adversos:</b>                  AINE (incluyendo selectivos COX2): efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina.                  Albendazol: mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido.                  Andrógenos: efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos.                  Anticonceptivos orales y estrógenos: aumentan los efectos tóxicos de los corticoesteroides.                  Amiodarona, anfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol): por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia.                  Diazóxido: efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglicemia.                  Digoxina: por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias.                  Diuréticos tiazídicos: disminuye eficacia diurética, pero aumenta riesgo de hipokalemia.                  Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacino, norfloxacin, levofloxacina y otras): mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles.                  Inhibidores de la proteasa: por inhibición del P450 aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides.                  Metformina, sulfonilureas, insulina: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico.                  Metotrexato y otros inmunosupresores: por efecto sinérgico aumenta riesgo de infecciones.                  Paracetamol: aumenta riesgo de hepatotoxicidad.                  Warfarina: incrementan riesgo de sangrado GI.</p>
<p>Seguridad en el embarazo</p>	<p>Categoría C</p>
<p>Seguridad en lactancia</p>	<p>Segura durante la lactancia, observar beneficios y riesgos.</p>

## Apéndice

### Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro avalados por esta Guía

A continuación se detalla la lista de los dispositivos médicos esenciales y de diagnóstico in vitro referenciales, empleados en la Guía de Práctica Clínica, los cuales se encuentran codificados sobre la base de la nomenclatura internacional ECRI.

Código	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
19-868-1	Reactivos/Kits para 17-hidroxiprogesterona	Contiene: pozos cubiertos con anticuerpo IgG Anti-17 $\alpha$ OH-progesterona en bolsa de aluminio resellable, solución de parada, conjugado 17 $\alpha$ OH-Progesterona-HRP, solución sustrato TMB, estándares de 17 $\alpha$ OH-Progesterona. Materiales: soporte de tiras, láminas adhesivas, inserto. Condiciones de almacenamiento y tiempo de estabilidad del reactivo, según lo establecido por el fabricante. Estéril y descartable.
19-868-2	Reactivos/Kits tamizaje neonatal 17-hidroxiprogesterona	Contiene: placa de papel filtro, placa de elusión, solución de trabajo, tiras de reacción, solución lavadora, sustrato, calibradores, control. Condiciones de almacenamiento y tiempo de estabilidad del reactivo, según lo establecido por el fabricante. Estéril y descartable.
19-131-1	Reactivos/Kits para cortisol ELISA	Contiene: placa de pocillo dentro de una bolsa sellada con desecante, tiras de micropocillos, anti IgG cortisol absorbido en la microplaca, estándares de cortisol, reactivo conjugado, Sustrato de TMB, solución de parada, inserto. Condiciones de almacenamiento y tiempo de estabilidad del reactivo, según lo establecido por el fabricante. Estéril y descartable.
19-131-2	Reactivos/Kits para cortisol RIA	Contiene: trazador, antisuero, calibradores, suero control, tubos recubiertos. Condiciones de almacenamiento y tiempo de estabilidad del reactivo, según lo establecido por el fabricante. Estéril y descartable.
20-005-1	Reactivos/Kits para dehidroepiandrosterona (DHEA)	Contiene: microplaca sensibilizada, calibradores, conjugado enzimático (concentrado), diluyente del conjugado enzimático, suero de control, solución de lavado (concentrada), cromógeno, tampón sustrato, reactivo de parada, cubreplaca adhesivo. Condiciones de almacenamiento y tiempo de estabilidad del reactivo, según lo establecido por el fabricante. Estéril y descartable.
19-867-1	Reactivos/Kits para androstenediona	Contiene: placa de microtitulación, conjugado enzimático, solución Buffer de lavado concentrado, solución buffer TMB, solución de parada TMB, solución estándar, controles. Condiciones de almacenamiento y tiempo de estabilidad del reactivo, según lo establecido por el fabricante. Estéril y descartable.

19-120-1	Reactivos/Kits para testosterona	Contiene: calibradores de testosterona, reactivos de testosterona, reactivo <i>buffer</i> conjugado, placa recubierta, solución de lavado concentrada, sustratos, solución de parada, inserto. Condiciones de almacenamiento y tiempo de estabilidad del reactivo, según lo establecido por el fabricante. Estéril y descartable.
14-183-1	Tubos para extracción de sangre al vacío sin anticoagulante (tapa roja)	Tubos de vidrio o plástico de diferentes tamaños, poseen tapón de seguridad y etiquetado de identificación de paciente. No contiene anticoagulante. Estéril y descartable.
12-736-1	Agujas para extracción de sangre al vacío, 20G	Acero inoxidable de doble punta, empaque individual plastificado, sellado herméticamente, posee tapa plástica. Tamaño 25 mm y calibre 20G. Estéril y descartable.
12-736-2	Agujas para extracción de sangre al vacío, 21G	Acero inoxidable de doble punta, empaque individual plastificado, sellado herméticamente, posee tapa plástica. Tamaño 25 mm y calibre 21G. Estéril y descartable.
12-736-3	Agujas para extracción de sangre al vacío, 22G	Acero inoxidable de doble punta, empaque individual plastificado, sellado herméticamente, posee tapa plástica. Tamaño 25 mm y calibre 22G. Estéril y descartable.
10-440-1	Lancetas	Metálica, aplanada, puntiaguda en un extremo, de 3 cm de longitud. Estéril y descartable.
18-865-1	Lancetas con protección	Metálica, recubierta de plástico con tapa plástica protectora (capuchón), punta biselada. Estéril y descartable.
15-062-1	* Espectrómetro de masa tándem	

\*Espectrómetro de masa tándem se encuentra en el grupo de equipos médicos; sin embargo, merece mencionarlo en razón de que existen dispositivos médicos utilizados con el equipo para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.







ISBN 978-9942-07-707-3



9 789942 077073