

Tendencias actuales de la hiperplasia adrenal congénita, una revisión de la literatura

Current trends in congenital adrenal hyperplasia, a review of the literature

Christian Manuel Jarro Sánchez

Médico general, Consultorio privado,
dr.christianjarro@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-1135-0538>

Andrea Isabel Cisneros Jurado

Médico general, Hospital General Guasmo
Sur, andreacisneros6@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-6302-602X>

Romina Madelaine Paredes Sánchez

Médico general, Hospital Matilde Hidalgo
de Procel,
rominaparedes12@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3290-5475>

Adriana Malena Cueva Loaiza

Médico general, Hospital Pediátrico Baca
Ortiz, cuevaadriana94@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-7373-6225>

Guayaquil - Ecuador

<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Julio - Diciembre vol. 5. Num. 2 – 2022

Esta obra está bajo una Licencia Creative
Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual
4.0 Internacional.

RECIBIDO: 10 DE ENERO 2022

ACEPTADO: 15 DE ABRIL 2022

PUBLICADO: 31 DE JULIO 2022



Scan this QR
code with your
smart phone or
mobile device to
read more papers

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que abarcan deficiencias enzimáticas en la vía de la esteroidogénesis suprarrenal que conducen a una alteración de la biosíntesis de cortisol. Según el tipo y la gravedad del bloqueo de esteroides, los pacientes pueden tener diversas alteraciones en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales que requieren terapia de reemplazo hormonal. El objetivo de este estudio es actualizar los referentes teóricos sobre la hiperplasia adrenal congénita. Se realizó una búsqueda sistemática de investigaciones recientes en bases de datos de Elsevier, Pubmed y Scielo de artículos publicados entre el 2010 al 2020 de idioma inglés y español.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia adrenal, deficiencia de 21-hidroxilasa, cortisol, aldosterona

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia is a group of autosomal recessive disorders encompassing enzyme deficiencies in the adrenal steroidogenesis pathway that lead to impaired cortisol biosynthesis. Depending on the type and severity of steroid block, patients can have various alterations in glucocorticoid, mineralocorticoid, and sex steroid production that require hormone replacement therapy. The objective of this study is to update the theoretical references on congenital adrenal hyperplasia. A systematic search of recent research was carried out in Elsevier, Pubmed and Scielo databases of articles published between 2010 and 2020 in English and Spanish.

KEYWORDS: Adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, cortisol, aldosterone.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) comprende un grupo de trastornos genéticos que afectan las glándulas suprarrenales (1,2). Aunque es rara, la forma más común es causada por la deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (21-OHD) y es un trastorno autosómico recesivo de la esteroidogénesis suprarrenal que resulta de mutaciones en *CYP21A2*. Hay dos formas de HAC 21-OHD: la clásica, que es grave y la no clásica, que es leve (3). La forma clásica es una afección potencialmente mortal debido a las deficiencias de cortisol, aldosterona y adrenalina, que tienen funciones esenciales en varias vías homeostáticas, mientras que los mecanismos compensatorios dan como resultado la sobreproducción de andrógenos suprarrenales (4).

Es de destacar que la HAC clásica está incluida en los programas de detección neonatal en los EE. UU. y en más de 50 países y regiones (1). El cribado neonatal indica que la forma clásica es una enfermedad rara y ocurre en 1 de cada 14.000 a 1 de cada 18.000 nacimientos en todo el mundo (3). La forma clásica a menudo se subdivide en dos formas según la gravedad de la enfermedad: la HAC perdedora de sal, asociada con *mutaciones de CYP21A2* que eliminan la actividad enzimática, y la HAC virilizante simple, asociada con mutaciones de *CYP21A2* que retienen < 5% de la actividad enzimática y cierta capacidad para producir aldosterona (4).

En ausencia de un diagnóstico y tratamiento tempranos (ahora posible con los programas de detección de bebés recién nacidos), los bebés con HSC perdedora de sal experimentan una crisis suprarrenal potencialmente mortal en las primeras 2 semanas de vida y los individuos con HSC virilizante simple clásica se presentan como niños pequeños con signos y síntomas de exceso de andrógenos como vello púbico y aceleración del crecimiento (3,4). La forma no clásica (leve) se relaciona con mutaciones en *CYP21A2* que retienen 20 a 50% de la actividad enzimática. Esta forma puede ser asintomática y es bastante común, con una prevalencia estimada en los EE. UU. de 1 persona con la forma no clásica por cada 200 personas y una tasa portadora en varios países europeos de 4,0–7,5% (5). Aunque con algunas variantes de *CYP21A2* se produce una serie de variaciones fenotípicas y de gravedad de la enfermedad.

Esta investigación resume las características principales, evaluación y el manejo de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y destaca el rol del equipo interprofesional en el manejo de esta condición. Además, proporciona al lector conocimientos actuales sobre esta patología con especial atención a la fisiopatología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Como estrategia de búsqueda se identificó literatura relevante en las bases de datos electrónicas de PubMed, MEDLINE, Elsevier y Scielo. Se utilizaron palabras clave y sinónimos relacionados que incluyeron: hiperplasia adrenal, congénito, aldosterona, cortisol, deficiencia de 21-hidroxilasa. Todos los sinónimos se combinaron con el comando booleano AND y se vincularon con el comando booleano OR. Se identificaron artículos de revistas sin restricción de idioma y con fecha de publicación del 1 de enero del 2010 al 31 de abril del 2021, excepto aquellos que son de referencia histórica.

RESULTADOS

Definición

En 1865, Luigi De Crecchio, un patólogo italiano, describió el caso de un hombre que, en la autopsia, se encontró que tenía anatomía interna femenina y glándulas suprarrenales grandes, lo que representa el primer caso conocido de presunta hiperplasia suprarrenal congénita (1,2,3). Sin embargo, el tratamiento para la hiperplasia suprarrenal congénita no se introdujo hasta casi otro siglo cuando se administró cortisona para lo que entonces se conocía como síndrome adrenogenital.

La hiperplasia suprarrenal congénita es un grupo de siete enfermedades autosómicas recesivas causadas por mutaciones en genes que codifican enzimas en vías implicadas en la biosíntesis de cortisol: 21-hidroxilasa (21OH), 11 β -hidroxilasa (11 β OH), 17 α -hidroxilasa (17OH; también conocida como 17, 20-liasa), 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3 β HSD2), proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR), enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (SCC) P450 y oxidorreductasa P450 (POR) (2,3).

Ocurren múltiples desequilibrios hormonales y la hiperplasia suprarrenal congénita se manifiesta con una variedad de fenotipos clínicos y bioquímicos, con o sin alteraciones en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales (4). Se han descrito formas graves (clásicas) y leves (no clásicas) de hiperplasia suprarrenal congénita. Más del 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita se deben a la deficiencia de 21OH, que se caracteriza por una producción alterada de cortisol y aldosterona y un exceso de andrógenos (5).

Etiología

La hiperplasia suprarrenal congénita se debe con mayor frecuencia a mutaciones o deleciones de CYP21A. Esta mutación produce una deficiencia de 21-hidroxilasa en el 90%-95% de los casos de hiperplasia suprarrenal. Las mutaciones o deleciones parciales que alteran CYP21A también son comunes (1,4). La prevalencia estimada es de un caso por cada 60 personas en la población general, pero aumenta a uno de cada tres en comunidades seleccionadas genéticamente aisladas con un acervo genético más pequeño. La HAC, que es causada por la deficiencia de 21-hidroxilasa, se encuentra en todas las poblaciones, mientras que la deficiencia de 11-beta-hidroxilasa es más común en personas de ascendencia iraní, judía o marroquí (5).

La gravedad de la enfermedad y la presentación fenotípica varían según la ubicación y el alcance de las mutaciones o deleciones genéticas, lo que da lugar a variaciones alélicas complejas (3). Por ejemplo, se han identificado casi 300 mutaciones de CYP21A2, lo que hace que el genotipado de estos individuos sea una tarea engorrosa. Los pacientes con CAH clásica pueden presentarse como una forma virilizante simple o perdedora de sal y generalmente se diagnostican en la infancia, mientras que los pacientes con HAC no clásica pueden ser asintomáticos o presentar una forma más leve de virilización posnatal (2,4).

Epidemiología

En los Estados Unidos, la hiperplasia suprarrenal congénita es más común en los nativos americanos y los esquimales yupik (2). Entre los blancos, la incidencia es de aproximadamente 1 en 15.000. Dado que todas las formas de CAH tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, ambos sexos se ven igualmente afectados. Sin embargo, debido a la acumulación de testosterona u hormonas precursoras, la expresión fenotípica puede ser diferente en ambos

sexos (3). La CAH suele ser evidente al nacer o poco después debido a los genitales ambiguos, la virilización temprana o la pérdida de sal. Los casos atípicos pueden reconocerse alrededor de la pubertad con la presencia de signos virilizantes u oligomenorrea en las mujeres.

Fisiopatología

La corteza suprarrenal es el sitio de la esteroidogénesis y produce tres esteroides importantes: los glucocorticoides en forma de cortisol, que regulan el metabolismo y la respuesta inmunitaria del cuerpo; el mineralocorticoide, la aldosterona que modula los electrolitos, la presión arterial y el volumen vascular y los andrógenos suprarrenales, las hormonas sexuales que regulan las características sexuales secundarias en las mujeres (1,2,5,6). El colesterol obtenido de la síntesis endógena o de fuentes dietéticas es el precursor de la síntesis de esteroides.

La vía para la síntesis de esteroides está mediada por varias enzimas, incluidas la 21-hidroxilasa, la 11-beta-hidroxilasa y la 17-alfa-hidroxilasa. La 21-hidroxilasa es crucial en el camino que conduce a la producción de todos los esteroides porque se requiere para la conversión de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol (el precursor del cortisol) y también para la conversión de progesterona en 11 desoxicorticosterona (el precursor de aldosterona), mientras que la 11-beta-hidroxilasa es esencial para la producción de cortisol y el andrógeno, dehidroepiandrosterona (DHEA) (3,4,5). La deficiencia de cualquiera de estas enzimas afecta la producción de los principales esteroides que estimulan la acumulación de precursores de cortisol mediada por corticotropina, lo que provoca un cambio en la patogénesis de los esteroides hacia la producción de andrógenos (6). El exceso de andrógenos fetales conduce a varios grados de virilización al nacer.

La HAC está asociado con un gen defectuoso. El defecto genético más común en el 95 % de los casos está en CYP21A2, que es el gen que codifica la 21-hidroxilasa, que se encuentra en 6p21.3 como parte del complejo del antígeno leucocitario humano (HLA) (2). La ineficiencia producida por los alelos específicos encontrados en cada paciente introduce variabilidad (4). Los grados más leves de ineficiencia conducen a efectos excesivos de las hormonas sexuales en la niñez o la adolescencia. La forma más leve interfiere con la ovulación y la fertilidad en adultos.

Histopatología

Las características histológicas de la hiperplasia suprarrenal congénita incluyen (5,6):

- Hiperplasia de la corteza suprarrenal
- Arquitectura desorganizada de la médula suprarrenal y la corteza
- Depósitos de lipoides que representan ésteres de colesterol que no pudieron ingresar a la mitocondria para la síntesis de esteroides
- Hipertrofia del aparato yuxtglomerular cuando hay pérdida de sal

Características clínicas

Los síntomas de la hiperplasia suprarrenal congénita incluyen (5,6):

- Insuficiencia de mineralocorticoides
- Los vómitos debido a la pérdida de sal provocan deshidratación, hipovolemia, shock y muerte.
- Exceso de andrógenos
- Hombres: vello facial excesivo, pene funcional y de tamaño medio con virilización extrema, pero sin esperma

- Mujeres: genitales ambiguos, irregularidad menstrual, infertilidad por anovulación, clítoris agrandado y vagina poco profunda
- Vello púbico precoz y crecimiento rápido en la infancia
- Pubertad precoz o ausencia de pubertad
- La subvirilización puede ocurrir en hombres XY, lo que puede causar genitales externos femeninos. En las mujeres, el hipogonadismo puede causar infantilismo sexual o desarrollo puberal anormal e infertilidad.

Evaluación y diagnóstico

Los bebés femeninos tendrán genitales ambiguos debido a la exposición a altas concentraciones de andrógenos en el útero. La hiperplasia suprarrenal congénita debida a la deficiencia de 21-hidroxilasa es una causa común de genitales ambiguos en niñas genotípicamente normales (46XX) (1,4,5). Las mujeres menos severamente afectadas pueden presentar pubarquia temprana. Las mujeres jóvenes pueden presentar oligomenorrea, ovarios poliquísticos e hirsutismo (síndrome de ovario poliquístico) (6).

La mayoría de los varones no tienen signos de HAC al nacer. Sin embargo, algunos pueden presentar hiperpigmentación y agrandamiento del pene, mientras que aquellos con enfermedad perdedora de sal presentan temprano hiponatremia e hipovolemia. Los varones con enfermedad sin pérdida de sal se presentan más tarde con signos de virilización (7). En formas raras, los machos están submasculinizados.

Se recomienda un enfoque de dos niveles para el diagnóstico de la enfermedad. La prueba de detección inicial se realiza midiendo la 17OHP sérica para detectar la deficiencia de 21-hidroxilasa. Si es positivo, se debe repetir la prueba de 17OHP junto con una medición del panel de electrolitos séricos. La deficiencia clásica de 21-hidroxilasa provoca niveles sanguíneos de 17 alfa-hidroxiprogesterona superiores a 242 nmol/L (6,7).

Los programas de detección neonatal suelen tener rangos de referencia específicos por peso y edad gestacional porque se pueden observar niveles altos en neonatos enfermos, estresados o prematuros sin hiperplasia suprarrenal congénita. Los pacientes que pierden sal pueden tener niveles más altos de 17 alfa-hidroxiprogesterona que los pacientes que no pierden sal (1,4,5,6). En los casos leves, es posible que la 17 alfa-hidroxiprogesterona no esté elevada inicialmente, pero aumentará durante una prueba de estimulación con corticotropina. En muchos países, los niños son examinados para detectar 21-hidroxilasa al nacer. Esta prueba detectará niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona (7,8). La identificación de pacientes con niveles altos puede resultar en un tratamiento temprano y una vida relativamente normal.

Una prueba de segundo nivel que usa cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem permite el diagnóstico de debido a otros defectos enzimáticos como la 11-beta-hidroxilasa. Los pacientes con resultados no concluyentes pueden necesitar una evaluación adicional mediante una prueba de estimulación con cosintropina seguida de un perfil corticosuprarrenal completo (7). Cuando esté indicado, la prueba de estimulación con cosintropina se debe realizar de 24 a 48 horas después del nacimiento para reducir la incidencia de resultados falsos positivos y negativos.

Estudios de laboratorio

El análisis genético puede ser útil, pero no es necesario si se presentan hallazgos clásicos clínicos y de laboratorio. En la deficiencia clásica de 21-hidroxilasa, las pruebas de laboratorio mostrarán (8):

- Hipoglucemia (debido al hipocortisolismo).
- Hiponatremia (debido al hipoaldosteronismo).
- Hiperpotasemia (debido al hipoaldosteronismo).
- 17alfa-hidroxiprogesterona elevada.

Estudios de imagen

A menos que se sospeche hemorragia en las glándulas suprarrenales, no se requieren estudios de imágenes para evaluar pacientes con hiperplasia adrenal congénita. Sin embargo, en pacientes con genitales ambiguos, se puede realizar una ecografía pélvica para evaluar otras anomalías y definir la anatomía del tracto urogenital (9). Los niños con pubertad precoz pueden beneficiarse de una gammagrafía ósea.

Tratamiento

El tratamiento para la hiperplasia suprarrenal congénita se introdujo en la década de 1950 tras el descubrimiento de la estructura y función de las hormonas adrenocorticales. Aunque los grandes avances en biología molecular han delineado los mecanismos esteroideogénicos y la genética de la patología, el manejo y el tratamiento de esta condición continúan presentando desafíos (3,6,7). El manejo se complica por una combinación de comorbilidades que surgen de trastornos hormonales relacionados con la enfermedad y efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Los resultados clínicos pueden incluir crisis suprarrenales potencialmente mortales, alteración del crecimiento y pubertad temprana, y efectos adversos en la salud metabólica, cardiovascular, ósea y reproductiva (8). Las formulaciones estándar de glucocorticoides no logran replicar el ritmo circadiano del cortisol ni controlar la producción eficiente de andrógenos suprarrenales impulsada por la hormona adrenocorticotrófica. Los andrógenos 11-oxigenados derivados de las suprarrenales han surgido como nuevos biomarcadores potenciales para la enfermedad, ya que los biomarcadores tradicionales están sujetos a variabilidad y no son específicos de las suprarrenales, lo que contribuye a los desafíos de manejo (9). Se están desarrollando múltiples enfoques de tratamiento alternativos con el objetivo de adaptar la terapia para mejorar los resultados de los pacientes.

Terapia con glucocorticoides

El manejo clínico tiene como objetivo restablecer los desequilibrios hormonales múltiples en la HSC clásica reemplazando las hormonas deficientes (cortisol y aldosterona) y controlando la sobreproducción de andrógenos suprarrenales (8). El pilar del tratamiento es el reemplazo de glucocorticoides. Las preparaciones de glucocorticoides actualmente disponibles no logran replicar el ritmo circadiano fisiológico del cortisol; por lo tanto, la supresión adecuada de andrógenos a menudo requiere dosis superiores a las fisiológicas de la terapia con glucocorticoides (9,10).

Como era de esperar, el control hormonal inadecuado es común, y aproximadamente un tercio de los pacientes en dos grandes estudios de cohortes de pacientes con la forma clásica tenían niveles séricos normales de androstenediona, lo que refleja un buen control hormonal (8). Varias formulaciones orales de glucocorticoides están disponibles para su uso en el tratamiento clínico de HAC, incluidas las formulaciones de acción corta, intermedia y prolongada. Actualmente, no se han realizado ensayos directos bien diseñados que comparen regímenes de glucocorticoides y las prácticas varían internacionalmente (10).

La hidrocortisona es el glucocorticoide preferido en niños debido a su vida media corta y al hecho de que tiene el efecto supresor del crecimiento más bajo de los glucocorticoides disponibles. La dosis más baja disponible en tabletas orales de hidrocortisona es de 5 mg (EE.UU) o 10 mg (Europa o Canadá) (10). La dosis recomendada de hidrocortisona basada en el área de superficie corporal para neonatos y niños es de 10 a 15 mg/m² por día, que generalmente se administra en tres y, a veces, en cuatro dosis divididas. La dosificación pediátrica se puede lograr cortando tabletas enteras en secciones, pero las inconsistencias entre las dosis son inevitables (11).

Terapia con mineralocorticoides

En pacientes con HAC, el reemplazo de mineralocorticoides es otra rama importante del tratamiento que corrige la deficiencia de aldosterona. Los pacientes con el tipo virilizante simple clásica tienen una producción mínima de aldosterona, pero los niveles a menudo son insuficientes para mantener un volumen intravascular normal (1). Alcanzar el balance óptimo de sodio reduce la ACTH y la vasopresina, disminuyendo así los requisitos de dosis de la terapia de reemplazo de glucocorticoides. Por lo tanto, la terapia con mineralocorticoides se recomienda en todos los pacientes con la forma clásica y la mayoría de los adultos no hipertensos con este tipo de patología se benefician del tratamiento continuado con fludrocortisona.

En HAC, el acetato de desoxicorticosterona se usó inicialmente en la década de 1950 como reemplazo de mineralocorticoides con inyecciones intramusculares o como gránulos subcutáneos de acetato de desoxicorticosterona implantados cada 6 a 12 meses (10). Estos enfoques parenterales finalmente fueron reemplazados por el único mineralocorticoide sintético actualmente disponible, la 9 α -fludrocortisona. La titulación de la dosis de mineralocorticoides se basa en la actividad de la renina plasmática o la medición directa de las concentraciones plasmáticas de renina (con el objetivo de alcanzar el rango normal específico de la edad), pero también puede incluir el control de electrolitos y mediciones de la presión arterial, complementado con una revisión de cualquier síntoma que sugiera sal (11).

Dada la resistencia fisiológica a la aldosterona en los riñones de los recién nacidos, los requerimientos de mineralocorticoides son generalmente más altos en la primera infancia que en los pacientes mayores. La suplementación de sodio de 1 a 2 g por día (4 mEq/kg por día) distribuida en la leche materna o fórmula a lo largo del día es comúnmente utilizada (5,8,10). En los neonatos que reciben dosis altas de fludrocortisona, es posible que no se necesiten suplementos de sodio, pero la fludrocortisona alta genera riesgo de hipertensión. En el primer

año de vida, los riñones en proceso de maduración se vuelven cada vez más sensibles a los mineralocorticoides, lo que aumenta la retención de sodio y el riesgo de hipertensión (11).

Todos los glucocorticoides (excepto la dexametasona) tienen actividad mineralocorticoide. Aproximadamente 40 mg de hidrocortisona tienen la potencia mineralocorticoide de 0,1 mg de fludrocortisona. Además, la fludrocortisona también tiene cierta actividad glucocorticoide y 0,1 mg de fludrocortisona tiene la potencia glucocorticoide de 1 mg de hidrocortisona (7,8,11). Los niveles elevados de 17-OHP y progesterona, como se observa en la HSC mal controlada, ejercen un efecto antimineralocorticoide. Por lo tanto, los efectos biológicos y la interrelación entre las acciones de los glucocorticoides y mineralocorticoides y los esteroides suprarrenales deben tenerse en cuenta en el tratamiento de la enfermedad (12).

DISCUSIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) se refiere a un grupo de trastornos genéticos caracterizados por esteroidogénesis defectuosa debido a la deficiencia de enzimas. La forma más común de CAH, la deficiencia de 21-hidroxilasa, afecta aproximadamente a 1:15 000 nacidos vivos. Una deficiencia de 21-hidroxilasa da como resultado una deficiencia de glucocorticoides y un aumento en la secreción de adrenocorticotropina hipofisaria (ACTH), lo que lleva a un exceso de andrógenos suprarrenales e hiperplasia suprarrenal (1,2,4-8).

En el estudio de adultos con hiperplasia suprarrenal congénita (CaHASE) del Reino Unido, 203 adultos con CAH eran significativamente más bajos y tenían un índice de masa corporal (IMC) más alto en comparación con los datos de la encuesta de salud. En un estudio sueco, basado en códigos de enfermedades, 360 adultos con HAC tenían un riesgo aproximadamente cuatro veces mayor de tener trastornos cardiovasculares y metabólicos que los controles emparejados (8). En un estudio transversal de los Institutos Nacionales de Salud y de cohorte francesa, la prevalencia de obesidad fue común, con un rango de 35% a 44%, aunque los dos últimos estudios no compararon el riesgo metabólico de los pacientes con el de controles sanos (10). En un estudio multicéntrico europeo, 226 adultos tenían un mayor riesgo de hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular, pero no de diabetes tipo 2 (11). Un metaanálisis reciente que incluyó a niños y adultos con HAC demostró que estos pacientes tenían una alta prevalencia de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares (8,12).

Las pruebas de detección neonatales basadas en hormonas para la forma clásica comenzaron en 1977 en Alaska y ahora se implementan en los 50 estados de los Estados Unidos y en más de 40 países. Según los datos de millones de recién nacidos examinados en todo el mundo, la HAC clásica ocurre en 1 de cada 10 000 a 1 de cada 20 000 nacidos vivos (5). La forma no clásica fue identificada por primera vez en 1957 por el bioquímico francés Jacques Decourt y sus colegas, y dos décadas más tarde, los estudios de familiares de pacientes con HAC clásica revelaron que algunas personas con HAC bioquímica y genética no clásica son asintomáticas y no requieren terapia. La forma no clásica es común en todo el mundo, con una prevalencia estimada que varía de 1 caso por 200 personas a 1 caso por 1000 personas (1,7).

Las terapias de reemplazo de glucocorticoides (GC) y mineralocorticoides (MC) son los pilares del tratamiento. Según la declaración de consenso pediátrica, el reemplazo recomendado de GC para niños es con 10-15 mg/m²/día de hidrocortisona dividida en 3 dosis diarias. No existe

tal consenso para el manejo de adultos. Si un paciente tiene un buen control durante la adolescencia tomando hidrocortisona, podría continuar con este régimen. Sin embargo, se puede agregar una cantidad mínima de GC de acción prolongada si no se logra un control adecuado con hidrocortisona sola. Un metanálisis de la estatura adulta en la forma clásica encontró que la terapia con mineralocorticoides durante la infancia se asoció con un resultado de estatura más alta en comparación con aquellos que no recibieron terapia con mineralocorticoides (13).

Todos los pacientes con HAC clásica deben recibir fludrocortisona en el momento del diagnóstico y durante los primeros años de vida. Se recomienda el uso de fludrocortisona en la forma simple virilizante y permite el manejo con dosis menores de GC. Posteriormente, se debe evaluar individualmente la necesidad de continuar con el tratamiento de MC.

Los regímenes de glucocorticoides utilizados en adultos varían. Un estudio transversal prospectivo en adultos del Reino Unido de 17 centros ($n=203$) y un estudio transversal en EE.UU ($n=244$) destacan la amplia variación en la práctica clínica (14). Aproximadamente un tercio de los adultos reciben hidrocortisona y el resto recibe glucocorticoides de acción prolongada (prednisolona, prednisona, dexametasona o una combinación).

CONCLUSIONES

La hiperplasia adrenal congénita es un grupo de enfermedades raras que pueden provocar una alta morbilidad y mortalidad si no se diagnostican ni se tratan. La identificación de biomarcadores suprarrenales alternativos ha proporcionado información sobre el origen y la síntesis de la producción de esteroides y tiene el potencial de alterar el tratamiento de la enfermedad. Décadas de progreso en la comprensión de la genética y la fisiopatología de las diversas formas de hiperplasia adrenal congénita han llevado a una explosión reciente en la investigación de terapias nuevas y mejoradas que prometen mejorar los resultados de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Momodu I, Lee B, Singh G. Hiperplasia suprarrenal congénita. [Actualizado el 12 de mayo de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/>. 2022.
2. Riepe F, Sippell W. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. Vol.8(4):349-63. doi: 10.1007/s11154-007-9053-1. PMID: 17885806. 2007.
3. Claahsen-van der Grinten et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. Vol.43(1):91-159. doi: 10.1210/edrev/bnab016. PMID: 33961029; PMCID: PMC8755999. 2022.
4. Choi J, Kim G, Yoo H. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. Vol.21(1):1-6. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.1. 2016.

5. Mallappa A, Merke D. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. Vol.18(6):337-352. doi: 10.1038/s41574-022-00655-w. PMID: 35411073; PMCID: PMC8999997. 2022.
6. Yau M, Khattab A, Poppas D, Ghizzoni L, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia: Unresolved Issues. *Front Horm Res*. Vol.46:184-95. doi: 10.1159/000443919. PMID: 27211889. 2016.
7. Auchus R. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol*. Vol.408:190-7. doi: 10.1016/j.mce.2015.01.039. PMID: 25643980. 2015.
8. Sharma R, Seth A. Congenital adrenal hyperplasia: issues in diagnosis and treatment in children. *Indian J Pediatr*. Vol.81(2):178-85. doi: 10.1007/s12098-013-1280-8. PMID: 24254335. 2014.
9. Lim et al. Long-Term Health Outcomes of Korean Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 12;12:761258. doi: 10.3389/fendo.2021.761258. PMID: 34712205; PMCID: PMC8547732. 2021.
10. Auer M, Krumbholz A, Bidlingmaier M. Steroid 17-Hydroxyprogesterone in Hair Is a Potential Long-Term Biomarker of Androgen Control in Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Neuroendocrinology*. 2020;110(11-12):938-949. doi: 10.1159/000504672.. 2020.
11. Juniarto et al. Correlation between androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in the saliva and plasma of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Singapore Med J*. 2011 Nov;52(11):810-3. PMID: 22173250. 2011.
12. Ambroziak et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults. *Endokrynol Pol*. Vol.61(1):142-55. PMID: 20205117. 2010.
13. Trapp C, Oberfield S. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroids*. Vol.77(4):342-6. doi: 10.1016/j.steroids.2011.12.009. PMID: 22186144; PMCID: PMC3638754. 2012.
14. Ng S, Stepien K, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 19;3(3):CD012517. doi: 10.1002/14651858.CD012517.pub2. PMID: 32190901; PMCID: PMC7081382. 2020.