

CONFLICTOS ÉTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICAConsideraciones sobre el tratamiento prenatal en  
Hiperplasia Suprarrenal Congénita

## Considerations about Congenital Adrenal Hyperplasia

Isolina Riaño Galán<sup>1</sup>, María Chueca Guindulain<sup>2</sup><sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. AGC Pediatría. HUCA. Oviedo<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Navarra. Pamplona**Resumen**

El tratamiento prenatal con dexametasona en mujeres con riesgo de tener niñas afectas de hiperplasia suprarrenal congénita sigue planteando controversias. Se revisa el estado actual de la cuestión, con un análisis de los datos acerca de eficacia y seguridad para la madre y para el feto, así como los valores implicados y posibles conflictos éticos.

*Palabras clave:* hiperplasia suprarrenal congénita, tratamiento prenatal, ética

**Abstract**

Prenatal treatment with dexamethasone in women at risk of having affected children of CAH continues to raise controversy. The current state of the issue, with an analysis of data on efficacy and safety for the mother and the fetus, as well as the values involved and potential ethical conflict is reviewed.

*Key Words:* congenital adrenal hyperplasia, prenatal treatment, ethics

**Introducción**

El tratamiento prenatal con dexametasona a mujeres con riesgo de tener niñas afectas de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) forma clásica, se inició en Francia a finales de los setenta por el grupo liderado por la Dra. M. Forest<sup>(1)</sup> y en la siguiente década por el de la Dra. M. New en EEUU. El obje-

tivo del tratamiento es reducir la virilización de los genitales externos en las niñas afectas de HSC. Su eficacia es alta y también parece segura para la madre y el feto. No obstante, a pesar del tiempo transcurrido, existen controversias aún sin resolver en especial en relación a la exposición a altas dosis de corticoides a fetos sanos y los posibles efectos en la función cognitiva y metabólica a largo plazo. La disponibilidad de métodos de diagnóstico prenatal más precoces y no invasivos podría minimizar estos problemas<sup>(2)</sup>.

**Tratamiento prenatal: análisis de los hechos**

La organogénesis de los genitales comienza hacia la novena semana de gestación. El exceso de producción fetal de andrógenos debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa o de 11 beta hidroxilasa previo a la novena semana de gestación provoca virilización de los genitales femeninos. Por ello, para el feto con riesgo de HSC, el tratamiento con dexametasona debe ser iniciado precozmente, antes de la novena semana de gestación.

La dexametasona no se metaboliza por la placenta y pasa al feto, donde suprime la producción fetal de andrógenos. La dosis empleada es muy superior a la fisiológica. No se han comunicado estudios con dosis de dexametasona más bajas y se desconoce el porqué del empleo de dosis tan altas.

El objetivo principal del tratamiento es reducir la virilización de genitales externos y de ese modo evitar la cirugía feminizante en niñas afectas de HSC clásica y los efectos secundarios de dichas técnicas. Otro objetivo secundario sería disminuir el estrés emocional que provoca en los padres el nacimiento de una niña con genitales ambiguos. Además, otro beneficio potencial sería reducir la

**Correspondencia:**

Isolina Riaño Galán  
Endocrinología Pediátrica  
AGC Pediatría. HUCA, Oviedo

impregnación del cerebro fetal femenino por la exposición a los andrógenos. Este efecto resulta difícil de medir y no existen estudios de seguimiento que lo corroboren.

**Eficacia:** Si el tratamiento se inicia antes de la 7ª semana de gestación, y el cumplimiento es adecuado, resulta eficaz para disminuir la virilización de mujeres afectas (una de cada 8) con una tasa de éxito alrededor del 80-85%. El grupo francés indica que el tratamiento prenatal es eficaz para reducir o incluso eliminar la virilización en las niñas afectas de HSC clásica con unas tasas de éxito mayores del 80% <sup>(3)</sup>. El grupo americano aporta un seguimiento de 532 gestaciones con riesgo de un feto afecto de HSC, de las cuales 281 iniciaron tratamiento prenatal <sup>(4)</sup>.

**Seguridad de la madre:** El tratamiento con dexametasona en la madre gestante se asocia a un riesgo moderado y manejable como la aparición de obesidad, estrías, hipertensión y diabetes gestacional entre otros, propio del hipercortisolismo a que se le somete, sin que se hayan comunicado riesgos graves <sup>(5)</sup>.

**Seguridad para el feto:** La FDA clasifica la dexametasona como un fármaco de categoría C. Esto significa que los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar su uso en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales. Los recién nacidos tratados prenatalmente tiene menor peso al nacer, pero dentro de rangos normales. No se encontraron estudios acerca de los posibles efectos metabólicos a largo plazo en los niños expuestos a dexametasona durante el embarazo y los datos sobre los patrones de crecimiento de estos niños son escasos <sup>(6)</sup>. Algunos estudios han alertado sobre el posible efecto en la función cognitiva postnatal <sup>(6, 7)</sup>. Los niños sin HSC que recibieron tratamiento prenatal tenían peor memoria verbal y mayor ansiedad. En el seguimiento no tuvieron problemas de conducta ni psicopatología <sup>(8)</sup>.

### **Análisis de los valores en conflicto**

El tratamiento prenatal con dexametasona resulta eficaz y bastante seguro para las niñas afectas con HSC clásica. Sin embargo, ello supone tratar a varones que no lo precisan y a niñas no enfermas (en total 7 de cada 8), hasta que se realiza la confirmación diagnóstica. Esto ocurre hacia la 10-12 semana de gestación si se realiza biopsia de vellosidades coriales, y entre la 16 y la 20 semana de gestación por amniocentesis. Ambas, además, son técnicas invasivas y no están exentas de riesgo.

Es decir, se está sometiendo a un riesgo a siete fetos sanos para beneficiar a un enfermo aplicándoles un tratamiento innecesario, y con posibles efectos adversos, durante 6-12 semanas hasta que se confirme el sexo masculino o la afectación del embrión. El hallazgo de problemas en el desarrollo cognitivo de estos niños sanos levanta la voz de alarma sobre la aplicación de esta terapia en la práctica clínica. Se desconocen los efectos físicos, metabólicos, endocrinos y neuropsicológicos a largo plazo.

¿Es ético someter a un tratamiento innecesario a siete fetos sanos, exponiéndoles a un riesgo superior al mínimo para beneficiar a uno enfermo? Los detractores del tratamiento señalan además que dicho beneficio va dirigido a una mejora estética, con gran complejidad emocional sin duda, pero no supone salvarle la vida o mejorar su capacidad intelectual. El conflicto de valores es evidente y ha llevado a que el grupo sueco haya optado por una moratoria de este tratamiento por considerarlo no justificable desde el punto de vista ético, hasta disponer de mayor evidencia <sup>(9)</sup>.

Incluso en el caso de los fetos afectados de HSC clásica se plantean interrogantes acerca de la dosis de dexametasona empleada, que es 60 veces superior a la dosis de mantenimiento <sup>(10)</sup>, desde antes de la 7ª semana de gestación, hasta el final de la gestación. Su seguridad es controvertida y necesita evaluarse cuidadosamente para evitar ser maleficientes.

Actualmente el diagnóstico prenatal sólo se obtiene a través de métodos invasivos, que no está exento de efectos secundarios indeseables, muy ligados a la experiencia de quien lo realice. Además, en muchos países en desarrollo no existe ni siquiera la posibilidad de diagnóstico prenatal, y parece difícil lograr el acceso a métodos no invasivos por el coste, tal y como señala la Dra. New, lo cual plantea un problema de justicia <sup>(2)</sup>.

La falta de correlación genotipo/fenotipo es otro factor que aumenta la incertidumbre sobre la indicación del tratamiento puesto que el diagnóstico de una mutación determinada no nos asegura una afectación clínica del sujeto <sup>(11)</sup>.

### **¿Quién debe decidir?**

Todas estas cuestiones deben plantearse en el consejo genético, explicando de forma cuidadosa los riesgos y beneficios. Otra cuestión ética de gran calado es la falta de autonomía de los que pueden sufrir las consecuencias de la decisión, tanto en el sentido de tratamiento de los sanos como de no tratamiento de los afectados. Hasta disponer de ma-

por evidencia, la decisión acerca de este tratamiento debe basarse en los valores y preferencias de los padres. Los profesionales que administran dicho tratamiento deben esforzarse en transmitir a los padres la información disponible, sin sesgos para influenciar la decisión en un sentido u otro, aprendiendo a manejar la incertidumbre actual para obtener un consentimiento informado válido. Además, es fundamental llevar a cabo un seguimiento a largo plazo de todos los niños expuestos al tratamiento, tanto los sanos como los afectados.

Parece imprescindible seleccionar mejor la población a tratar para evitar tratamientos innecesarios<sup>(12)</sup>. En este sentido la posibilidad de análisis del SRY en la cuarta o quinta semana de gestación parece prometedor, evitando al menos tratar a varones<sup>(13)</sup>. Recientemente, la posibilidad de detección de ADN fetal libre de células en el plasma materno hacia la octava semana de gestación permitirá hacer el diagnóstico de genética molecular de los casos afectados de manera más precoz y no invasiva, evitando en parte los problemas expuestos<sup>(14)</sup>.

Dada la incertidumbre actual y huyendo de posiciones extremas (no tratamiento *versus* ofertar el tratamiento sin más) parece que lo más prudente es que el tratamiento prenatal con dexametasona a mujeres en riesgo de tener niñas afectas de HSC no forme parte de la práctica clínica, sino que sea considerado experimental y por tanto realizado como parte de ensayos clínicos bien diseñados y con todos los requisitos científicos y éticos.

## Situación en España

No existen datos sobre la actuación en España en relación a este tratamiento prenatal. Por ello, el grupo de ética de la SEEP realizó en 2015 una encuesta online a los 248 endocrinólogos pediatras de la SEEP sobre el tratamiento prenatal de la (HSC) en España, que fue presentado en el 54<sup>th</sup> Meeting de la European Society for Paediatric Endocrinology<sup>(15)</sup>. Nuestro objetivo fue conocer y analizar la práctica clínica y la experiencia de los diferentes endocrinólogos pediátricos. Todos los miembros de la SEEP recibieron una encuesta *online* diseñada para analizar el proceso de información a las mujeres afectas, el tratamiento prenatal, el seguimiento de los niños tratados y los problemas éticos que plantea esta actuación.

Respondieron el 20% de los encuestados, 49 endocrinólogos que trabajan distribuidos por toda la geografía nacional, mayoritariamente en hospitales terciarios o centros de referencia para HSC (64%), controlando el 41% de ellos más de 6 pacientes con HSC. El 68% refieren que han informado sobre el tratamiento prenatal, haciéndolo en profundidad

el 67% de ellos, principalmente los que trabajan en centros de referencia (100%) y hospitales terciarios (76%); la mayoría (93%) se centraron en la eficacia del tratamiento, 89% en los riesgos para el feto afecto, 93% sobre los riesgos para los fetos sanos; y 78% en los riesgos maternos. En la mitad de los casos la información la daba el endocrinólogo o el endocrino pediatra, celebrándose en el 38% de casos una reunión conjunta con otros especialistas (ginecólogos, genetistas). Se suministraba información verbal, escrita y con un documento de consentimiento informado en el 35% de los casos. Al 54% de los pediatras endocrinos les han consultado en alguna ocasión sobre este tratamiento.

Un tercio contestan que el tratamiento se realiza en su hospital, antes de la octava semana de gestación.

En un 40 % de los casos tratados se realiza un seguimiento, siguiendo un protocolo en el 70% de los casos.

56% de los endocrinos pediatras refieren que no prescriben el tratamiento señalando los siguientes motivos: pocos pacientes (28%), lo consideran experimental (20%), remiten los pacientes a otros centros (24%), los riesgos superan a los beneficios (16%) o no tienen suficiente experiencia (12%).

El 70% de los que respondieron consideran que este tratamiento debe mantenerse experimental, y hacerse dentro de ensayos clínicos controlados para que se puedan evaluar los riesgos y beneficios.

Respecto a los problemas éticos que plantea este tratamiento, al 52% de los encuestados les preocupa especialmente que se están tratando embriones sanos con riesgo indeterminado, y al 21% la afectación de la función cognitiva de fetos afectados.

Aunque el índice de respuesta fue muy bajo, la encuesta nos permite extraer las siguientes reflexiones: los endocrinólogos pediátricos españoles no tenían apenas experiencia en el tema, aunque si estaban informados. La mayoría consideran este tratamiento como experimental, pero hay centros en los que se realiza como práctica habitual, sin existir siempre un protocolo de seguimiento de los pacientes tratados.

## Posicionamiento de las Sociedades Científicas

Varias sociedades científicas han reflexionado sobre la eficacia, seguridad y ética del tratamiento prenatal en la HSC. En el año 2000, la Academia Americana de Pediatría<sup>(16)</sup> señaló que solo debería

ofrecerse este tratamiento a pacientes que han comprendido bien los posibles riesgos y beneficios y que están dispuestos a un control estrecho durante la gestación y a un seguimiento a largo plazo de todos los que han sido tratados prenatalmente. Dos años más tarde un posicionamiento de la ESPE/LWPES insistía en la necesidad de que este tratamiento fuese llevado a cabo por equipos especializados siguiendo protocolos nacionales o internacionales, con aprobación de los comités de ética y de investigación en centros de referencia. Remarcaba la necesidad de obtener consentimiento informado, así como seguimiento prospectivo de los niños tratados con dexametasona prenatalmente tengan HSC o no. La Endocrine Society en 2010 <sup>(17)</sup> en su guía de práctica clínica postula que el tratamiento prenatal debe considerarse experimental, y no estándar. Propugnan que debe hacerse dentro de protocolos aprobados por comités de ética en centros de referencia capaces de recoger datos de un número suficiente de pacientes y donde se pueda hacer un seguimiento de todos los niños tratados (afectos o no) para evaluar los resultados a largo plazo, y establecer más claramente los riesgos/beneficios del tratamiento, tiempos de tratamiento y dosis más exactas.

### Consideraciones finales

En el momento actual, el tratamiento prenatal con dexametasona debe ser considerado experimental y por tanto debería ser realizado dentro de ensayos clínicos que permitan por una parte avanzar en el conocimiento acerca de los riesgos y beneficios, así como las pautas más recomendables y por otra evitar hacer daño sometiendo a un riesgo, aún desconocido, a pacientes sanos. Son de gran interés los avances en el diagnóstico prenatal con métodos no invasivos, así como una mejor selección de la población a tratar.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

1. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr*. 1984; 105: 799-803.
2. Yau M, Khattab A, Poppas D, Ghizzoni L, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia: unresolved issues. *Horm Res* 2016; 46: 184-95.
3. Forest MG, Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families. *Endocrinologist* 2003; 13: 252-9.
4. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A et al. Extensive personal experience: prenatal diagnosis for congenital adrenal hiperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-7.
5. Fernandez-Balsells MM, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Elnour NA, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol*. 2010; 73: 436-44.
6. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm F, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 542-8.
7. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New M. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167:103-10.
8. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm F, Ritzen EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 309-16.
9. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen M, Lajic S. Prenatal dexametason treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1881-3.
10. Witchel SF, Miller WL. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia-not standard of care. *J Genet Counsel* 2012; 21: 615-24.
11. New MI, Abraham M, Gonzales B, Domic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1507 families with congenital adrenal hiperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 2611-6.
12. Ezquieta B, Suarez J, Rodríguez A, Lopez-Siguero JP, Acedo A. Controversias en el trata-

- miento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. No tratar un feto femenino afecto. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (Suppl 1):236-7. <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Apr.234>.
13. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hiperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1180-8.
  14. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hiperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 96: E1022-30.
  15. Chueca-Guindulain M, Riaño-Galán I, Blarduni-Cardón E, Borrás Pérez MV, Castro-Feijóo L, Díez-López I et al. Ethical group of Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Prenatal treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH): A survey of Paediatric Endocrinologist. (54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Barcelona, Spain, October 1-3, 2015). *Horm Res Paediatr* 2015;84(Suppl1):330-331.
  16. Frías J, Levine LS, Oberfield SE, Pang S, Silverstein J, et al. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. *Pediatrics* 2000; 106: 1511-8.
  17. 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; 95: 4133-60.