

La guía consenso 2018: debate de los aspectos controvertidos

Belén Roldán Martín

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva causada en aproximadamente un 95% de los casos por mutaciones en *CYP21A2*, el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa (P450c21).

Después de la publicación en 2010 de la Guía de Práctica Clínica de la *Endocrine Society* sobre HSC por déficit de 21-hidroxilasa se han producido cambios en el manejo de la enfermedad que han llevado a su actualización en 2018^{1,2}. La metodología utilizada en ambas versiones se ha basado en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) que permite establecer recomendaciones y sugerencias basadas en la calidad de la evidencia (alta o baja) y la fuerza de la recomendación (fuerte o no). A lo largo del texto, los autores han introducido además consejos y propuestas derivadas de su experiencia en un intento de dar cobertura a temas controvertidos.

La guía de 2018 se articula en 10 epígrafes, siendo los aspectos revisados los citados a continuación:

1. Cribado neonatal

Los métodos de cribado deben ser mejorados y utilizar la edad gestacional, además del peso al nacimiento, para interpretar los puntos de corte. La cro-

matografía líquida-espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS) ha de ser utilizada como prueba del segundo escalón del cribado. La determinación de los niveles séricos de 17-hidroxiprogesterona continúa siendo el estándar para la confirmación del diagnóstico y se aconseja la realización de un test de ACTH en algunos casos. Se revisa la utilidad de la determinación de los niveles de 21-deoxicortisol para la identificación de portadores y la monitorización del tratamiento.

2. Tratamiento prenatal de la HSC

El tratamiento con dexametasona durante la gestación es motivo de preocupación por los datos obtenidos en estudios en humanos y animales. No existe un registro internacional sobre resultados a largo plazo en los sujetos tratados. Aun cuando el diagnóstico prenatal no invasivo del sexo fetal se realiza de forma habitual, se ha publicado un solo estudio para validar la realización del genotipado de HSC y su uso no está disponible de forma rutinaria. La guía incluye protocolos detallados para el manejo de las mujeres adultas, especialmente para las embarazadas.

3. Diagnóstico de la HSC

No se han modificado los criterios para el diagnóstico de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa. En los pacientes con valores límites de 17-hidroxiprogesterona se recomienda realizar un perfil suprarrenal completo (17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnolona, dehidroepiandrosterona y androstenediona, determinados mediante LC-MS/MS) tras estimulación con ACTH para así diferenciar el déficit de

Correspondencia:

Belén Roldán Martín
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá
Madrid

21-hidroxilasa de otros defectos enzimáticos, y utilizar ratios de los metabolitos así como su determinación en orina cuando sea necesario. Se sugiere realizar el genotipado de los pacientes con HSC cuando los resultados del test de ACTH no sean concluyentes (p. ej. en pacientes en tratamiento con glucocorticoides) o cuando se quiera realizar consejo genético.

4. Tratamiento de la HSC forma clásica

Se sugiere la utilización de dosis menores de corticoides para el tratamiento de las situaciones de estrés o cirugía menor.

5. Tratamiento de la HSC forma no clásica

Se sugiere tratar con glucocorticoides a los niños diagnosticados a edades muy tempranas y con una rápida progresión de la pubarquia o la edad ósea y a las adolescentes con signos de hiperandrogenismo. Se puede dar la opción de suspender el tratamiento cuando los pacientes alcancen la talla final.

En mujeres adultas con hiperandrogenismo o infertilidad se sugiere el tratamiento con glucocorticoides, aunque este tratamiento aislado no es suficiente para el control del hirsutismo.

6. Manejo a largo plazo de los pacientes con HSC

Se destaca la importancia de realizar una transición adecuada de los pacientes a los servicios de adultos, de dar un consejo genético de acuerdo con la probabilidad de transmitir un alelo grave, de establecer un adecuado consejo sobre fertilidad y utilizar glucocorticoides que no atraviesen la placenta en las mujeres en la etapa previa a una gestación, y de realizar el seguimiento a largo plazo de posibles comorbilidades y complicaciones asociadas a la HSC y su tratamiento. Recomiendan que se apliquen las guías convencionales utilizadas en población general para monitorizar el riesgo cardiovascular en los pacientes con HSC en edad pediátrica y adulta³.

7. Cirugía reparadora de la anatomía funcional en pacientes con HSC

A lo largo del tiempo, se han incorporado más decisiones compartidas entre los padres, pacientes, cirujanos, endocrinólogos y servicios de salud mental. Se favorece la creación de grupos de apoyo. Se defiende que la HSC no debe igualarse en su tratamiento y guías clínicas con otros trastornos de la

diferenciación sexual, sean 46,XX o XY. El objetivo ha de ser conservar la funcionalidad de la anatomía y la fertilidad⁴.

8. Terapias experimentales y direcciones futuras

Se revisan nuevas formas para mejorar la liberación de los glucocorticoides, tratamientos con antagonistas de andrógenos (flutamida) o inhibidores de la aromatasa (testolactona) e inhibidores de la síntesis (acetato de abiraterona). También se hace referencia a la revisión y metaanálisis sobre talla final que acompaña a la guía publicada en 2010 y se proponen mejoras en la dosificación de los glucocorticoides y mineralocorticoides, así como la necesidad de realizar estudios prospectivos sobre el uso de la hormona de crecimiento y otros fármacos para promover el crecimiento en pacientes con una talla inferior a -2.25 DE⁵. Se revisan los resultados publicados sobre otros fármacos que se han utilizado asociados con la terapia convencional como el NBI-77860 (antagonista selectivo del receptor tipo 1 de la CRH), mitotano (adrenolítico potencialmente teratogénico) y ATR-101 (que comparte mecanismo de acción con el mitotano). Se contraindica la realización de una adrenalectomía bilateral en los pacientes con HSC. Se proponen vías para mejorar la calidad de vida (QOL) de los pacientes con HSC.

9. Salud mental

Se da una gran importancia al seguimiento y mejora de la salud mental de los pacientes y sus familias.

10. Objetivos para la investigación en un futuro

Se destaca la importancia de encontrar, para el cribado neonatal, otros metabolitos además de la 17-hidroxiprogesterona, en determinación aislada o combinada y pruebas genéticas para mejorar la sensibilidad y especificidad de los programas. Se enfatiza la creación de registros nacionales e internacionales y la realización de estudios de seguimiento a largo plazo de los neonatos tratados prenatalmente.

También es necesario demostrar la utilidad de los paneles de esteroides suprarrenales para el diagnóstico de la HSC.

Se requiere la optimización de los tratamientos a través de ensayos prospectivos, definir la utilidad de los nuevos biomarcadores, sobre todo el 21-deoxicortisol, en la monitorización del tratamiento.

Es necesario profundizar en temas relacionados con la fertilidad de las mujeres con HSC formas clásicas y no clásicas, en el manejo a largo plazo de los pacientes, en la cirugía (indicaciones, técnicas y tiempos para su realización).

En relación con salud mental, es preciso desarrollar y validar las herramientas para evaluar la QOL de los pacientes (y sus familias) para facilitar el asesoramiento futuro.

Finalmente, la guía de 2018 se completa con la publicación de dos revisiones sistemáticas y metaanálisis encargados por el comité redactor: el primero, sobre morbilidad cardiaca y metabólica asociada a HSC, y el segundo para determinar si (y cuándo) los clínicos deberían realizar una cirugía genital^{3,4}.

La revisión sobre morbilidad cardiovascular y cardiaca resume 20 estudios observacionales y demuestra un aumento pequeño, pero significativo, de la presión sistólica y diastólica, de la insulinorresistencia, y del grosor de la íntima carotídea en pacientes con HSC en comparación con la población sin HSC³. La calidad de la evidencia fue baja por el tipo de estudios incluidos, el riesgo de sesgo y la heterogeneidad. Los estudios además mostraron una mayor prevalencia de hipertensión, hiperlipidemia y diabetes tipo 2 en adultos con HSC en que en el grupo control.

La revisión sobre la cirugía reconstructiva en las mujeres con HSC y genitales ambiguos recoge 29 estudios observacionales que incluyen pacientes en las que se realizó la cirugía a una edad media de 3 años⁴. Se evalúan las técnicas quirúrgicas utilizadas, el nivel de satisfacción de pacientes y cirujanos, y el resultado funcional. La calidad de la evidencia fue baja y con alto riesgo de sesgo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

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;95:4133-60.
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase defi-
- ciency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:4043-88.
3. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, Murad MH. Cardiovascular and metabolic outcomes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4097-103.
4. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4089-96.
5. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4161-72.