

Salud sexual y reproductiva en pacientes con hiperplasia adrenal congénita asignadas como femeninas

The Reproductive Future of Female-Assigned Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia

Tania M. Espinosa Reyes^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6979-1291>

Daymí Cruz Leyva² <https://orcid.org/0000-0001-7486-9620>

Adriana Agramonte Machado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8536-9250>

Greter Vera Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4632-8389>

Emma Domínguez Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

¹Instituto de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

²Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: tania.espinosa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Si bien en la mujer con hiperplasia adrenal congénita la consecución de una función gonadal y fertilidad normales requiere de una adhesión estricta al tratamiento sustitutivo, no siempre esto es suficiente y, desde la adolescencia, aparece algún grado de hiperandrogenismo ovárico que influye de manera negativa.

Objetivos: Describir algunos aspectos relacionados con la sexualidad, la salud sexual y reproductiva en pacientes con hiperplasia adrenal congénita asignadas como femeninas.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal y observacional, que incluyó todas las pacientes con diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita asignadas como femeninas, que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Endocrinología durante el periodo 2000-2019. Exploró aspectos demográficos, historia familiar y aspectos relacionados con la salud sexual y reproductiva.

Resultados: La muestra quedó constituida por 47 pacientes, con una media de edad actual de 14,76 ± 7,04 años y una edad promedio de inicio del tratamiento de 5,9 años. Se comprobó un predominio

de las formas clínicas clásicas en 25 pacientes (53,19 %), y 22 (46,80 %) formas no clásicas. Presentaron algún grado de virilización genital 22 pacientes, de este grupo 14 (68,1%) habían recibido cirugía genital, 5(10,6 %) clitoroplastia con una media de edad $2,8 \pm 0,8$ años y 9 (19,1 %) combinado con vaginoplastia. De las 36 pacientes en edad reproductiva, 11 (37,9 %) refirieron haber iniciado relaciones sexuales a los $17,8 \pm 3,9$ años, como promedio.

Conclusiones: Es importante considerar que la subfertilidad de las mujeres con hiperplasia adrenal congénita tiene su origen desde los años peripuberales, por lo que debe ser de interés permanente del endocrinólogo pediatra para mejorar su futuro reproductivo.

Palabras clave: fertilidad; salud sexual; salud reproductiva; hiperplasia suprarrenal congénita.

ABSTRACT

Introduction: Although in women with congenital adrenal hyperplasia, the achievement of normal gonadal function and fertility requires strict adherence to substitution treatment, this is not always sufficient and some degree of ovarian hyperandrogenism appears with a negative effect, which is evident since adolescence.

Objective: To characterize some factors related to sexual and reproductive health in patients with congenital adrenal hyperplasia and assigned as female.

Methods: A cross-sectional and observational-descriptive study was carried out, including all female-assigned patients with a diagnosis of congenital adrenal hyperplasia and who were treated at the Institute of Endocrinology from 2000 to 2019. The study explored demographic aspects, family history, as well as aspects related to sexual and reproductive health

Results: The sample was made up of 47 patients, with current mean age of 14.76 ± 7.04 years and average age for starting treatment of 5.9 years. Predominance of classic clinical forms was verified in 25 patients (53.19 %), while 22 patients (46.80 %) presented nonclassical forms. Some degree of genital virilization manifested in 22 patients; of this group, 13 (59.1 %) had received genital surgery, four (8.5 %) received clitoroplasty at mean age of 2.8 ± 0.8 years, and nine (19, 1 %) received an approach combined with vaginoplasty. Of the 36 patients at reproductive age, 11 (37.9 %) reported having started sexual intercourse relations at an average age of 17.8 ± 3.9 years old.

Conclusions: It is important to consider that subfertility of women with congenital adrenal hyperplasia starts in the peripubertal years, a reason why it should be of permanent interest to the pediatric endocrinologist in order to improve their reproductive future.

Keywords: fertility; sexual health; reproductive health; congenital suprarenal hyperplasia.

Recibido: 29/07/2019

Aceptado: 25/03/2020

Introducción

El abordaje de los problemas de la función reproductiva en la hiperplasia adrenal congénita (HSC) varía según el sexo, ya que la mujer presenta disminución de la fertilidad y disfunción gonadal con más frecuencia que el varón.^(1,2,3,4,5,6)

La causa más frecuente de baja fertilidad en las mujeres con HSC es el pobre control de la afección. Con un reemplazo adecuado de glucocorticoides y mineralocorticoides la mayoría de las mujeres con HSC logran gestación. Sin embargo, algunos elementos como retraso en el diagnóstico, inicio del reemplazo esteroideo después de los nueve años de edad, la exposición crónica a niveles elevados de andrógenos, el hiperandrogenismo ovárico y complicaciones relacionadas con la cirugía, unido a otros aspectos psicológicos, son factores que contribuyen a una baja fertilidad a pesar de una adhesión estricta al tratamiento sustitutivo.^(7,8)

La afectación del área sexual en estas pacientes ha sido reportada en estudios realizados, declaraciones de sociedades, redes, grupos de apoyo y expertos en el tema. La mayoría de los reportes coinciden que esta afectación es resultado, en gran medida, de las intervenciones quirúrgicas de reconstrucción genital. Se mencionan entre los daños posibles: reducción de la sensibilidad genital, irritación y dolor crónico, disminución del potencial orgásmico y del placer genital, insatisfacción con la nueva apariencia genital y problemas psicológicos y emocionales.^(9,10,11,12,13)

Winiewski y otros⁽¹⁴⁾ evaluaron mujeres con HSC: el grupo de las ‘perdedoras de sal’ reportó peor función genital y juzgó más desfavorablemente las cirugías de reconstrucción genital. *Dittman* y otros⁽¹⁵⁾ hallaron que las mujeres con HSC tuvieron menos probabilidad de alcanzar el orgasmo con masturbación o con el coito, eran menos activas sexualmente y revelaron intereses homosexuales más fuertes en comparación con el grupo control.

Agramonte y otros,⁽¹⁶⁾ en un estudio realizado en Cuba, encontraron que de 20 pacientes con trastornos del desarrollo sexual, la mayoría (83,3 %) consideró haber recibido educación sexual. Solo el 44,4 % refirió contar con condiciones de privacidad necesarias para tener intimidad sexual, lo cual influía de manera negativa en su sexualidad. Al momento del reclutamiento, 10 de las participantes con asignación femenina no tenían relación de pareja y optaban por la abstinencia sexual. Como dato relevante, se encontró que 10 participantes, todas mujeres, no habían tenido relación sexual (coito) en sus vidas, representando el 55,5 % del total de la muestra.⁽¹⁶⁾ De los participantes, cinco refirieron afectación de la sexualidad debido al propio estado físico y la imposibilidad de tener relaciones coitales vaginales, siete señalaron que se debía a la propia condición congénita, cinco a no tener una relación de pareja.⁽¹⁶⁾ Los autores concluyeron que la sexualidad era vivida con limitaciones o estaba ausente en una proporción significativa de los sujetos. La función sexual estaba dañada como resultado de las cirugías implementadas, con consecuencias muy adversas y traumáticas para la salud y sexualidad en general y, específicamente, para la salud sexual y potencialmente la reproductiva.^(11,16)

Si bien en la última década se han incrementado los estudios de corte psicosexual y psicosocial, básicamente han estado centrados en aspectos de la sexualidad como la orientación sexual, el género y la identidad de género. Otros aspectos relacionados con la salud sexual y salud reproductiva como métodos de anticoncepción, infecciones de transmisión sexual y métodos de planificación familiar han sido muy escasamente abordados.

En Cuba, la investigación sobre estos temas es casi nula, por lo que el presente estudio se propone describir algunos aspectos relacionados con la sexualidad, la salud sexual y reproductiva en pacientes asignadas femeninas con HSC por déficit de 21-hidroxilasa (21-OHD). La determinación de factores relacionados con la entidad puede enriquecer el protocolo de atención de estas pacientes y favorecer una atención más integral y efectiva con mejores resultados a largo plazo.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal que incluyó a todas las pacientes con sexo social femenino y diagnóstico de HSC, atendidas en consultas de endocrinología pediátrica del Instituto de Endocrinología, durante el periodo comprendido entre el 2000 y el 2019. Se estableció como criterio de exclusión aquellas personas que tenían limitaciones para la comprensión y la

comunicación general, que imposibilitara responder los instrumentos seleccionados, pero esta situación no se presentó en ninguno de los casos.

Teniendo en cuenta que las pacientes fueron atendidas en la consulta de manera trimestral, como está establecido por protocolo, allí se les realizaba la evaluación clínica y bioquímica. Para darle salida al objetivo se tuvo en cuenta la edad actual al momento del estudio, la procedencia urbana o rural. El nivel de escolaridad: que se operacionalizó de acuerdo al nivel escolar vencido: primaria, secundaria, preuniversitario o universitario. La ocupación principal en aquellos que se correspondía se clasificó en: estudiante, obrera, sin vínculo laboral, ama de casa, trabajadora por cuenta propia, agricultora, técnica o profesional. El estado civil se clasificó como: soltera, casada o unión consensual. Además, se consideraron los antecedentes patológicos familiares de HSC, síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), infertilidad, abortos espontáneos o muertes neonatales en familiares de primera o segunda línea. Se describieron las formas clínicas correspondientes según la presentación.

Se precisaron las características de los genitales externos al nacer y se clasificó según los estadios de *Prader* en apariencia femenina, masculina o atípica (Fig. 1). Sobre las intervenciones quirúrgicas, el tipo (clitorectomía, vaginoplastia, gonadectomía u otras), la edad al momento de la cirugía y si hubo alguna complicación posquirúrgica.

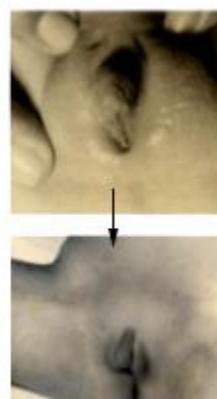
Grado I: Hipertrofia de clítoris

Grado II: Hipertrofia de clítoris y fusión posterior de labios mayores

Grado III: Los conductos uretral y vaginal terminan en un conducto común que es el llamado seno o conducto urogenital que se abre al exterior

Grado IV: El conducto urogenital se abre en la base de un clítoris hipertrófico, los labios mayores se fusionan formando un escroto que está vacío

Grado V: El conducto urogenital se prolonga hasta la punta del clítoris, que está muy hipertrófico, y se transforma en una uretra peneana



Fuente: L. Soriano Guillén MVdCP. Pediatr Integral. Hiperplasia suprarrenal congénita. Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. 200711(7):604.

Fig. 1 - Estadios de Prader.

En las adolescentes y adultas se exploró sobre algunos aspectos relacionados con la salud sexual⁽¹⁷⁾ y reproductiva:⁽¹⁸⁾ se precisó la edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, si habían padecido en algún momento de infecciones de transmisión sexual,^(17,18) el uso de métodos anticonceptivos y el tipo (métodos de barrera, dispositivos intrauterinos, hormonales o la combinación de varios), número de embarazos, partos, abortos provocados o espontáneos, o historia de infertilidad, definida como la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular.

En cuanto a determinaciones hormonales, para evaluar el grado de control se tuvieron en cuenta los valores de testosterona total, de los cuales se realizó el promedio de los últimos 5 años.⁽¹⁹⁾ Además, se realizó ultrasonografía ginecológica buscando características de genitales internos y, especialmente, signos de morfología de ovarios poliquísticos (MOP): 12 o más folículos que midan entre 2-9 mm o volumen ovárico mayor a 10 cm³, según el consenso de expertos.⁽²⁰⁾

Para la presentación de los resultados se determinaron distribuciones de frecuencia de las variables cualitativas (número y porcentaje), y media y desviación estándar (o mediana y rango, según corresponda) de las cuantitativas.

Se exploró la asociación entre las variables cuantitativas relacionadas con la HAC (edad al diagnóstico, edad de inicio del tratamiento, tiempo de evolución, dosis diaria de esteroide y dosis de esteroide según superficie corporal utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Se compararon los valores promedio de los valores de testosterona según formas clínicas; utilizando Kruskal-Wallis. En todos los casos se consideró un nivel de significación estadístico de 0,05.

En esta investigación la fuente de información fundamental fueron los datos recogidos de la historia clínica como documento oficial utilizado en la atención médica a estos pacientes. Estas personas solo concurren a los procedimientos y los complementarios que se establecen en el protocolo de atención, lo que incluye la historia clínica, elaborada en la consulta médica con toda la privacidad y el respeto que corresponde; las determinaciones de sangre ya especificadas y un ultrasonido ginecológico. Se elaboró un consentimiento informado para la lectura y firma de las niñas, adolescentes y adultas y padres o tutores de niñas y adolescentes previo a los procedimientos. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación del Instituto Nacional de Endocrinología.

Resultados

La muestra quedó constituida por 47 pacientes, entre 3 y 32 años, con un promedio de $14,76 \pm 7,04$ años. Predominó la procedencia urbana en 38 pacientes, para un 80,8 %. La distribución por grupos de edades se presenta en la figura 2.



Fig. 2 - Distribución de la muestra según grupos de edades.

Según escolaridad, 7 (17,9 %) cursaban la enseñanza primaria, 6 (15,4 %) la secundaria, 14 (35,9 %) el preuniversitario, 6 (15,4 %) estudiaban un técnico medio e igual número, la universidad. Del grupo de estudio, ocho pacientes no habían alcanzado la edad escolar.

Cuando se indagó sobre la ocupación actual, 28 (71,8 %) eran estudiantes, 8 (20,5 %) ocupaban plazas técnico-profesionales, 2 (7,1 %) eran amas de casa y 1 (3,6 %) refirió ser trabajadora por cuenta propia.

En la muestra estudiada ninguna paciente refirió estar casada, de las 23 pacientes ≥ 16 años, 4 (17,4 %) de ellas refirió mantener una unión consensual, el resto estaba soltera al momento de la investigación, aunque 6 de este último grupo mantenía relaciones sexuales con una pareja estable. El hirsutismo fue el antecedente familiar de primera línea más relevante (25,5 %), seguido de infertilidad (12,8 %), HSC (10,6 %), abortos espontáneos (6,4 %), presencia de genitales atípicos al momento del nacimiento (4,3 %), un familiar refirió una muerte neonatal de etiología no precisada y solo en una familia se constató historia de consanguinidad.

La apariencia genital que presentaron al nacer se observa en la tabla 1, donde el 46,8 % tuvo algún grado de virilización de los genitales externos, con un predominio de la hipertrofia de clítoris 8

(36,4 %), seguido del Prader V (27,3 %). El 23,4% del total de las pacientes tuvo una crisis genital completa en la etapa de recién nacido.

Tabla 1 - Apariencia de genitales externos en etapa de recién nacido

Femenina	Grados de virilización de Prader Atípica (22)				
	I	II	III	IV	V
25 (53,19 %)	8 (36,4 %)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)	2 (8,3 %)	6 (27,3 %)

Cirugías de reconstrucción genital

De las pacientes estudiadas, solo 13 (27,5 %) refirieron intervenciones quirúrgicas que involucraron el área genital, a 4 (8,5 %) de ellas le habían realizado clitoroplastia en la primera infancia (entre los 3-6 años), con una media de edad $2,8 \pm 0,8$ años; a 9 (19,1 %) le habían practicado clitorectomía parcial más vaginoplastia; esta última entre los 12-24 años, a una edad promedio de $20,0 \pm 4,1$ años. En ninguno de los casos se reportaron complicaciones. Del total de pacientes operadas, 8 (61,5 %) correspondieron con formas clásicas perdedoras de sal y el resto 5 (38,5 %) a virilizante simple.

Salud sexual y reproductiva

Este acápite se exploró solo en las pacientes adolescentes, es decir, a partir de los 10 años, que correspondió con 36 en el grupo estudiado. De ellas, solo refirieron haber tenido relaciones sexuales 11 (37,9%). La edad de la primera relación sexual estuvo como promedio en $17,8 \pm 3,9$ años y el número de parejas sexuales referido estuvo entre una y cuatro.

En las pacientes estudiadas no se encontró el antecedente de infecciones de transmisión sexual. En relación con el uso de métodos anticonceptivos se constató que todas las que habían iniciado relaciones coitales utilizaban el condón como método de barrera y 6 (20,7 %) lo asociaban con tabletas anticonceptivas orales (ACO). Solo una paciente refirió embarazo, que terminó en aborto provocado por decisión personal. En ninguna de las pacientes se recogió el antecedente de infertilidad. Se pudo evidenciar que mientras más temprano se realizó el diagnóstico de las pacientes, más tardío fue el inicio de sus relaciones sexuales ($-0,693, * p = 0,039$).

Tabla 2 - Aspectos de la salud sexual y reproductiva en mujeres que habían iniciado relaciones coitales

N.º participante	Edad actual	Edad de 1.ª relación sexual	No. parejas sexuales	Uso de métodos anticonceptivos	Gestaciones /partos/ abortos
2	32	20	1	Condón	-
9	26	24	2	Condón	-
26	19	16	2	ACO + condón	-
27	16	16	1	ACO + condón	-
28	23	18	4	ACO + condón	-
33	23	20	2	Condón	-
35	18	16	1	Condón	-
41	24	13	2	ACO + condón	-
42	15	15	2	ACO + condón	-
44	16	16	1	ACO + condón	-
47	24	16	3	Condón	1/0/1

Los valores medios de testosterona estuvieron dentro de parámetros normales en la muestra total y según las formas clínicas de presentación: en la forma perdedora de sal $3,23 \pm 3,5$ nmol/l, en la virilizante simple $1,19 \pm 1,4$ nmol/l y en la forma no clásica fue $2,26 \pm 2,0$ nmol/l, sin diferencias desde el punto de vista estadístico ($p = 0,140$).

Ultrasonografía ginecológica

Se realizó ultrasonografía ginecológica vía abdominal a todas las pacientes estudiadas y se comprobó que 26 pacientes (55,3 %) tenía morfología de ovarios poliquísticos. Los resultados en porcentajes, según formas clínicas se observan en la figura 3.

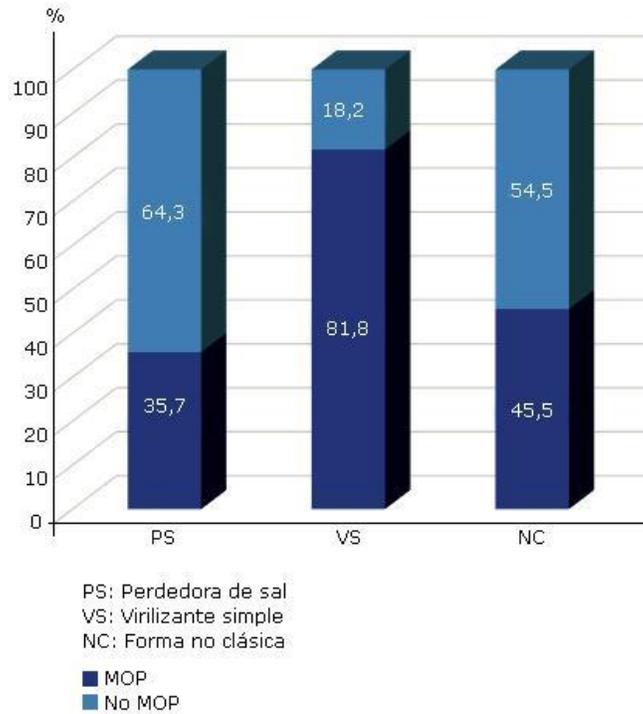


Fig. 3 - Morfología ultrasonográfica de ovarios poliquísticos (MOP).

Discusión

La hiperplasia adrenal congénita constituye una de las enfermedades que se identifica como una causa potencial de alteraciones de la fertilidad a largo plazo.⁽²¹⁾

El estudio de la función gonadal, la salud sexual y reproductiva en pacientes con HSC asignadas como femeninas ha sido motivo de investigación en las últimas décadas, numerosos autores se han dedicado a esta temática. La identificación desde la infancia de los factores que se relacionan con la menor fertilidad es un tema de vital importancia.^(21,22,23)

El origen de la infertilidad en pacientes con HSC es considerado multifactorial. Se incluyen la presencia de genitales atípicos y las complicaciones derivadas de esta condición, la excesiva secreción de andrógenos, la coexistencia de SOP y factores psicológicos.^(2,4,24,25,26)

La historia familiar y al interrogatorio de estas pacientes permitieron identificar elementos de interés en relación con su salud reproductiva. En el grupo estudiado se encontraron antecedentes familiares de infertilidad, HSC, hirsutismo y abortos espontáneos, entre otros. Es conocido que estos elementos pudieran relacionarse con la posibilidad de portadores de las mutaciones genéticas,

que, de presentarse en doble dotación, se trataría de casos no diagnosticados.⁽²⁷⁾ Especialmente cuando se trata de formas no severas de déficit enzimático, es posible que sus diagnósticos sean tardíos o casuales.

Las cirugías de reconstrucción genital forman parte de los pilares del tratamiento en esta afección.⁽²⁸⁾ Las edades consideradas ideales o recomendadas han sido tema de controversia en la comunidad científica y entre los activistas miembros de sociedades de intersexuales.⁽¹²⁾ En la última década se han producido cambios importantes en los paradigmas de atención y con ello, se han modificado las recomendaciones de intervenciones quirúrgicas en sentido de posponer en aquellos casos que no peligre la vida de las pacientes y brindar la oportunidad de la toma de decisiones por parte del paciente.⁽¹⁰⁾

Un punto a favor de la reconstrucción temprana es aliviar la ansiedad de los padres y ayudar en la construcción de un rol de mujer para la paciente desde el nacimiento.⁽²⁸⁾ Sin embargo, algunos estudios informan que habría pacientes con disconformidad de su sexo asignado, por lo que algunos autores sugieren que estos procedimientos deberían ser retrasados hasta que la paciente tenga una identidad sexual definida.^(29,30)

En general, en pacientes asignadas femeninas, se prefiere que la clitoroplastia se realice en forma precoz, para así proporcionar una identidad propia desde una edad temprana, primero en los padres y más tarde en la paciente. Además, la reconstrucción del clítoris, según cirujanos y urólogos, es técnicamente más sencilla a esta edad.^(31,32,33)

En cuanto a la vaginoplastia, se plantean criterios variables que consideran los diferentes grados de virilización y la longitud del seno urogenital (SUG). Así, para pacientes con SUG corto (< 1 cm) la clitoroplastia y la vaginoplastia se sugiere realizar en una sola etapa quirúrgica, realizando un corte posterior, tipo *cut-back* con el que se obtienen muy buenos resultados finales.⁽²⁵⁾

En pacientes con un mayor grado de virilización (*Prader 3*), o longitud del seno > 1,3-2 cm), los abordajes han incluido realizar una movilización parcial del seno asociado a un colgajo de *Fortunoff*.⁽²⁵⁾ En estos casos el seguimiento ha mostrado que hay una mejor evolución en pacientes en quienes el procedimiento fue realizado en un segundo tiempo quirúrgico, frente a otros en edades más tempranas.

Las técnicas a emplear, la experticia del cirujano y la posibilidad de tratamiento hormonal sustitutivo que reafirme los caracteres sexuales secundarios son elementos importantes a considerar⁽³⁴⁾ Por otra parte, el consentimiento informado, la relación médico-paciente de tipo colaborativa

han ganado un espacio relevante en la toma de decisiones relativas a la cirugía. En las pacientes estudiadas, las edades de realización de las cirugías se correspondieron con las últimas guías de consenso y los resultados quirúrgicos fueron favorables, lo cual se reafirmó posteriormente, con el frenado de la circulación de altos niveles de andrógenos.

En relación con la salud sexual y reproductiva, llamó la atención que menos del 40 % (entre adolescentes y adultas) habían tenido su primera relación sexual, lo que contrasta con otras poblaciones, donde se describe una tendencia al descenso en la edad de la iniciación sexual. En los países africanos, más del 50 % de los adolescentes ya tiene relaciones sexuales. En Europa, el 12 % de los adolescentes entre 14-15 años ya ha tenido su primer contacto sexual. En Cuba, en estudio realizado por *Santana* y otros en adolescentes de Ciudad de la Habana se encontró que el 71,3 % de los 1675 encuestados ya tenían relaciones sexuales y la edad promedio de inicio fue 14,3 años.⁽³⁵⁾

Las razones por las cuales en nuestro grupo se obtuvieron estos resultados serán motivo de una próxima investigación de corte cualitativo con la participación directa de psicólogos.

La utilización del condón como método anticonceptivo es de alta aceptación en la población general y la combinación con ACO resulta el esquema recomendado para la anticoncepción en la adolescencia.⁽³⁶⁾ Es importante considerar que el grupo de pacientes estudiadas llevan seguimiento en una institución especializada y recibe orientaciones de un personal médico calificado. Ambos elementos contribuyen de manera favorable en una cultura mayor sobre anticoncepción, lo que puede explicar que todas las pacientes utilizaran condón como método de barrera.⁽³⁷⁾

Morán C y otros⁽³⁸⁾ HSC en referencia a la infertilidad como signo clínico presente con alta frecuencia en mujeres con HAC. En la muestra que se presenta, a pesar de tener en su composición mujeres adultas jóvenes en edad fértil, hasta el momento de culminación del estudio no se recogió el deseo de procrear en ninguna de ellas y, como ya se ha dicho, todas empleaban anticoncepción. Esta es la razón por la que no se puede afirmar o negar la presencia de esta condición en las pacientes estudiadas.

Es importante tener en cuenta el tema de la maternidad postergada que emerge como característica de las sociedades en desarrollo; donde la mujer busca el desarrollo profesional y el crecimiento personal antes de asumir una gestación. En Suiza, por ejemplo, la edad de la mujer en su primer parto se incrementó de 25-30,1 años, de 1969-2006. En EE. UU. comenzó a observarse de forma más atenuada a partir de la década de los setenta del siglo XX, concomitando con la introducción de la anticoncepción hormonal segura y efectiva. Antes de esta etapa, solo el 4,1 % de las mujeres

tenían su primer hijo después de los 30 años, a partir del segundo quinquenio de esa década este porcentaje se incrementó a 21,2 %, lo que era más llamativo, en las mujeres con mayor nivel educacional.⁽³⁹⁾

En Chile se observan resultados similares, solo que, además se relacionan con el estatus marital.⁽⁴⁰⁾

En Cuba existe un fenómeno peculiar, aunque es un país en vías desarrollo sus estadísticas de salud relacionadas con el embarazo en la mujer de edad avanzada son similares a países desarrollados.⁽⁴¹⁾

Schwitzgebel y otros⁽⁴²⁾ describieron cuatro casos de embarazos en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica, las cuales fueron tratadas desde el nacimiento con corticoides. En nuestra muestra se recoge el antecedente de un embarazo que culminó en un aborto provocado en una paciente adolescente diagnosticada con HSC NC. Es importante mencionar que existen estudios en la literatura que reportan embarazos espontáneos al tratar adecuadamente a las pacientes con HSC NC.^(43,44)

Stikkelbroeck y otros⁽⁴⁵⁾ indican que existe una reducción en la fertilidad de las pacientes con esta enfermedad en su formas clásicas, debido a múltiples factores: hiperandrogenismo, retraso en el desarrollo psicosexual, cirugía genital unido a la disminución del deseo maternal.

En la literatura se refleja, y lo apoya la evidencia, que en el 21OHD, el aumento de los niveles de andrógenos suprarrenales en las pacientes no tratadas o mal controladas puede alterar el inicio y/o la progresión de la pubertad, y en la edad adulta, determinar una disminución de la fertilidad. Aunque el tratamiento glucocorticoideo sea adecuado, las mujeres con HSC presentan una incidencia elevada de hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico, ovarios poliquísticos, que en la presente muestra se comprobó en un alto porcentaje todo lo cual produce irregularidades menstruales, anovulación crónica e infertilidad. Los índices de infertilidad se correlacionan con la severidad de las formas clínicas y las formas con pérdida salina muestran los índices más altos.^(46,47,48)

En estudio multicéntrico europeo conocido como *DSD-LIFE*, de las siglas del inglés *Disorders of sexual development*, en el cual se investigaron los resultados reproductivos en pacientes con diferentes DSD encontraron que el 15 % de las pacientes (28 de 221) con HSC concibieron de forma natural y el 2 % (4 de 221) a través de diferentes técnicas de reproducción asistida.⁽⁴⁸⁾ Este estudio ratifica la necesidad de atención a tan sensible tema.

Es importante considerar que la subfertilidad de las mujeres con HSC tiene su origen desde los años pre- y peripuberales. Los genitales atípicos, las cirugías de reconstrucción genital, el

hiperandrogenismo y la coexistencia de SOP fueron identificados en la muestra estudiada como algunos de estos elementos; por lo que debe ser de interés permanente del endocrinólogo pediatra para favorecer la consecución de ciclos ovulatorios regulares y la optimización de la fertilidad.

Referencias bibliográficas

1. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi M. Infertility and reproductive function in patients with congenital adrenal hyperplasia: pathophysiology, advances in management, and recent outcomes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015;44(4):705-22.
2. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017; 30(5):520-34.
3. Krone N, Wachter I, Stefanidou M, Roscher A, Schwarz P. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin. Endocrinol.* 2001;55(4):523-9.
4. Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014;58(2):144-52.
5. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(4):1391-6.
6. Hagenfeldt K, Janson P, Holmdahl G. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1607-13.
7. Kim JH, Choi JH, Kang E, Kim YM, Lee BH, Yoo HW. Long-term Consequences of Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classic 21-hydroxylase Deficiency in Adolescents and Adults. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017; 125(3):196-201.
8. Casteras A, Silva P De, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin. Endocrinol.* 2009;70(6):833-7.
9. Slijper FM. Clitoral surgery and sexual outcome in intersex conditions. *The Lancet.* 2003;361(12):1236-7.

10. Agramonte MA, Ledón L, Fabré RB, Espinosa RT, González FP, Carvajal MF, *et al.* Intersexualidad, necesidad del cambio en el paradigma de atención. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2010;21(3):307-22.
11. Agramonte MA, Ledón L, Fabré RB, Carvajal MF, Espinosa RT, González FP *et al.* Impacto sexual, psicosocial y quirúrgico de la cirugía genital en personas diagnosticadas de genitales ambiguos. *Boletín CNSCS.* 2011;(2). Disponible en: <https://articulos.sld.cu/boletincnscs/archives/48>
12. Dickens BM. Management of intersex newborns: Legal and ethical developments. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(2):255-9.
13. Nordenström A, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, *et al.* Sexual function and surgical outcome in women with CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinical perspective and patient's perception. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;85(8):3633-40.
14. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP. Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol.* 2004;171(6):497-501.
15. Dittman RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology.* 1992;17(2):153-70.
16. Agramonte Machado A, Espinosa Reyes T, Rodríguez Pérez M; Ledón Llanes L, González Fernández P, Carvajal Martínez F, *et al.* Psychosexual function of intersexed individuals with genital surgery: A Cuban study. En: Pereira H. *Coming-out for LGBT, Psychology in the current international scenario.* Lisboa. Editorial Henrique Pereira & Pedro Costa; 2013. p. 253-64.
17. Defining sexual health. World Health Organization. *Salud sexual.* 2020. [actualizado: 02/10/2020; acceso: 02/10/2020]. Disponible en: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual_health/sh_definitions/en/
18. World Health Organization. *Infecciones de transmisión sexual.* 2020. [actualizado: 02/10/2020; acceso: 02/10/2020]. Disponible en: https://www.who.int/topics/sexually_transmitted_infections/es/
19. Institute of Isotopes. *Testosterona RIA KIT.* Budapest: IZOTOP; 2010.
20. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibanez L, *et al.* The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 2015;83:376-89. DOI: [10.1159/000375530](https://doi.org/10.1159/000375530)

21. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2014;101(2):301-9.
22. Larissa G. Gomes, Tania A. Bacheга, Berenice B. Mendonca. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertility and Sterility.* 2019;111(1):7-12.
23. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1987;316(4):178-82.
24. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014;10(2):115-24.
25. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;408:190-7.
26. Zainuddin AA, Grover SR, Shamsuddin K, Mahdy AZ. Research on quality of life in female patients with congenital adrenal hyperplasia and issues in developing nations. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2013;26(6):296-304.
27. Nermoen I, Husebye ES, Myhre AG, Løvås K. Classical congenital adrenal hyperplasia. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017;137(7):540-3.
28. Forest MG, Castro FL. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 3.^a Ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 970-1005.
29. Gebara E, Fernández MA, Rojas E, Amina A, López MR. Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal en varones durante el período neonatal. ¿Es posible adelantarse a la emergencia metabólica? *Arch. Argent. Pediatr.* 2009;107(4):369-73.
30. Cardoso MIR, Sotelo CN. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico y tratamiento en 20 casos. *Rev. Mex. Pediatr.* 2007;74(6):251-6.
31. Braga L, Lorenzo AJ, Tatsuo ES, Silva IN, Pippi Salle JL. Prospective evaluation of feminizing genitoplasty using partial urogenital sinus mobilization for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Urol.* 2006;176:2199-2204.
32. Creighton SM. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. *BJU Int.* 2004;93(3):144.
33. 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. *The Lancet.* 2003;361(9252):1252-7.

34. Speiser PW, Arlt W, Richard J, Auchus RJ, Baskin SL, Conway SG, *et al.* An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88.
35. Santana Pérez F, Ovies Carballo G, Verdeja Valdés OI. Características de la primera relación sexual en adolescentes en Ciudad de la Habana. *Rev Cubana Salud Pública.* 2006 [acceso: 02/10/2020]; 32(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000300006&lng=es&nrm=iso
36. Peláez MJ. Anticoncepción en los adolescentes y adultos jóvenes. En: Peláez MJ. *Métodos anticonceptivos. Actualidad y perspectivas para el nuevo milenio.* La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2002. p. 54-83.
37. Rodríguez GG. La anticoncepción en Cuba, historia y perspectivas de los individuos. Algunos apuntes. *Rev Nov Pob.* 2017 [acceso: 02/10/2020]; 13(26):213-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-40782017000200017&lng=es&nrm=iso
38. Morán C, Azziz R, Carmina E. 21-Hydroxylase- deficient non clasical adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183(6):1468-74.
39. Montilva M. Postergación de la maternidad de mujeres profesionales jóvenes en dos metrópolis latinoamericanas. *Revista Internac Filosof Iberoameric Teor Soc.* 2008;13(41):69-79.
40. Fuentes A, Jesa C, Devoto L, Angarita B, Galleguillos A, Torres A, *et al.* Postergación de la maternidad en Chile: Una realidad oculta. *Rev. Med. Chile.* 2010;138:1240-5.
41. García AI, Alemán MM. Riesgos del embarazo en la edad avanzada. *Rev. Cubana Obstet. Ginecol.* 2013;39(2):120-7.
42. Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald P, Kaplan SL. Normal females' infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21- Hydroxylase deficiency. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:930-6.
43. Labartaa, E. Belloa, M. Ruiz-Echarrib, C. Ruedab, P. Martulc, E. Mayayoa, *et al.* Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An. Pediatr.* 2003;58(Supl 2):S12-S34.
44. Carvajal F, Montesinos T, Espinosa T, Navarrete CJ, Pérez GC. Forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita en la niñez y adolescencia. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2010;21(1):62-73.
45. Stikkelbroeck N, Hermus A, Braat D, Otten B. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase defficiency. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2003;58(4):275-84.

46. Kim JH, Choi JH, Kang E, Kim YM, Lee BH, Yoo HW. Long-term Consequences of Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classic 21-hydroxylase Deficiency in Adolescents and Adults. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*. 2017;125(3):196-201.
47. Jääskeläinen J, Hippeläinen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2000;79(8):687-92.
48. Sowikowska-Hilczer J, Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H, Reisch N, Bouvattier C, Thyen U, *et al*. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertil Steril*. 2017;108(5):822-31.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses que interfieran con la posible publicación del presente artículo.

Contribuciones de los autores

Tania Mayvel Espinosa Reyes: concibió la investigación, organizó la información, participó en la interpretación y discusión de los resultados, la redacción y la revisión final del manuscrito.

Daymí Cruz Leyva: participó de manera activa en la búsqueda bibliográfica, en el desarrollo de la parte clínica del estudio, la interpretación y discusión de resultados.

Greter Vera Pérez: realizó la exploración ginecológica y participó en la redacción del manuscrito.

Adriana Agramonte Machado: participó en la concepción de la investigación, el manejo psicológico de los temas relacionados con la salud sexual y reproductiva y en la elaboración del consentimiento informado.

Emma Domínguez Alonso: planeó, organizó y desarrolló el procesamiento estadístico de la investigación.