



Recibido: 22 de octubre de 2010

Aceptado: 14 de diciembre de 2010

Hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y síndrome de ovarios poliquísticos. Igual fenotipo diferente origen y destino

Ana Paola Sánchez-Serrano,* Salvador Espino y Sosa,† Aurora Ramírez-Torres§

* Adscrita a la Coordinación de Infertilidad.

† Adscrito al Departamento de Tococirugía y Urgencias.

§ Adscrita al Departamento de Endocrinología.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

RESUMEN

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío (HSCIT) es una deficiencia parcial de la actividad de la 21-hidroxilasa que se traduce en cuadros clínicos variables, dependiendo del grado de afectación enzimática. Puede cursar con oligoanovulación, hiperandrogenismo e infertilidad, siendo indistinguible clínicamente del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). **Objetivo:** Describir la frecuencia de HSCIT en el Instituto Nacional de Perinatología de acuerdo a niveles elevados de 17 alfa hidroxiprogesterona (17OHP) y analizar las diferencias clínicas y bioquímicas de estas pacientes de aquéllas con SOP. **Material y métodos:** Se revisaron las cuantificaciones de 17OHP de junio de 2003 a junio de 2008, se analizaron los expedientes de aquellas pacientes con niveles mayores a 4.0 ng/mL y se identificaron a las pacientes con HSCIT comparándolas con las pacientes con SOP. Se utilizó estadística descriptiva, prueba t de Student, U de Mann-Whitney y chi cuadrada. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$. **Resultados:** Se seleccionaron 147 pacientes para el análisis, se diagnosticó HSCIT en 22 (14.9%) y SOP en 43 (29.2%), se encontró diferencia entre ambos grupos en la presencia de hirsutismo e hipertrofia de clítoris. Se encontraron niveles más elevados de testosterona libre, total, androstenediona y 17OHP y más disminuidos de cortisol. Al ser diagnosticadas y tratadas correctamente, las pacientes con HSCIT presentaron más embarazos que las pacientes con SOP ($p = 0.024$). **Conclusiones:** La frecuencia de HSCIT en las pacientes que acuden al Servicio de Infertilidad es de 14.9% y al tratarse adecuadamente pueden presentar ciclos ovulatorios y embarazo.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad.

ABSTRACT

The most frequent late onset congenital adrenal hyperplasia (LOCAH) form is the 21-hydroxylase enzyme deficiency with a variable clinical presentation depending on the degree of the enzymatic deficiency. Women with this condition can suffer from gonadal dysfunction including amenorrhea, anovulation, infertility and hyperandrogenism similar to those patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Objective:** To describe and analyze the LOCAH prevalence at the National Institute of Perinatology according to the high levels of 17 alpha-hydroxiprogesterone (17OHP) and the clinical and biochemical differences of these patients of those with PCOS. **Methods:** We reviewed clinical files from patients with high serum 17 alpha-hydroxiprogesterone (> 4.0 ng/mL) from June 2003 to June 2008, we identified those with LOCAH and compare them with patients PCOS patients. We used descriptive statistics, t Student test, U of Mann-Whitney and chi Square test considering significant differences when p was below 0.05. **Results:** We selected 147 patients for the analysis. LOCAH was diagnosed in 22 (14.9%) and PCOS in 43 (29.2%), the groups differ in the presence of hirsutism and clitoris hypertrophy. After diagnosis and accurate treatment, patients with LOCAH, presented more successful pregnancies than PCOS group. **Conclusions:** The LOCAH prevalence among this group of patients who came from the infertility service is 14.9%. LOCAH patients differ clinically, by lab tests and clinical response to treatment sooner and with better results (ovulation and pregnancy) than PCOS patients.

Key words: Late onset congenital adrenal hyperplasia, polycystic ovarian syndrome, infertility.

INTRODUCCIÓN

En 1979, New y colaboradores¹ describieron una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa. Este tipo de HSC puede presentarse sin manifestaciones clínicas durante la infancia y con sintomatología variable que inicia en el periodo peripuberal. La deficiencia de 21-hidroxilasa es la responsable del 90 al 95% de todos los casos de HSC.² Los niveles disminuidos de cortisol producen incrementos de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) hipofisiaria, lo que da como resultado la hiperplasia de la glándula, con la consiguiente acumulación de los precursores inmediatos de la 21-hidroxilación: progesterona y 17 alfa hidroxiprogesterona (17OHP) y el desvío de estos precursores hacia la síntesis de andrógenos: sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenediona y testosterona.

Se presentan tres formas clínicas de HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa: la forma clásica que se subdivide en perdedora de sal o virilizante simple y la forma de inicio tardío o no clásica, cada una con distintas manifestaciones clínicas y niveles hormonales, dependiendo del grado de deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa.³⁻⁵

La HSC de inicio tardío se presenta con una deficiencia parcial de la actividad de la 21-hidroxilasa, por lo que el cuadro clínico es extremadamente variable y puede incluir, en la infancia: pubertad precoz, acné, crecimiento acelerado, edad ósea avanzada y pubarca precoz.¹ En mujeres adultas se puede presentar como disfunción ovárica con anomalías menstruales, amenorrea, anovulación, oligomenorrea e infertilidad. Estas irregularidades se deben tanto al exceso de andrógenos como a la conversión periférica de los andrógenos suprarrenales elevados a estrógenos que interfieren con la secreción gonadotrópica.⁶

El hiperandrogenismo clínico y bioquímico y la anovulación característicos de la HSCIT la hacen indistinguible del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).⁷ La diferencia radica en la fuente de la hipersecreción de andrógenos: de origen ovárico en el SOP y predominantemente suprarrenal en la HSCIT. El diagnóstico diferencial adecuado entre HSCIT y SOP permite indicar el tratamiento correcto para cada patología con la consecuente mejoría sintomática del hiperandrogenismo y la anovulación.^{8,9}

Es importante considerar que la prevalencia de la HSCIT varía de acuerdo a la población estudiada y es difícil de establecer debido a que algunas pacientes cursan asintomáticas o con manifestaciones leves que frecuentemente son confundidas o no diagnosticadas. Zerah y colaboradores¹⁰ realizaron un estudio de portadores del gen para HSCIT en la ciudad de Nueva York y estimaron una frecuencia de 1:100, estableciendo así la HSCIT como la enfermedad autosómica recesiva más común, incluso más frecuente que la enfermedad de células falciformes, Tay-Sachs, fibrosis quística y fenilcetonuria; en México desconocemos la frecuencia de esta variedad de HSC.

Escobar Morreale y colaboradores publicaron en 2008 un estudio de la prevalencia de HSCIT realizado en Madrid, España¹¹ y reportan una prevalencia de 2.2% de HSCIT corroborada por análisis de genotipo demostrando las mutaciones en el gen 21-hidroxilasa en seis de 270 pacientes con hirsutismo. El presente trabajo describe las características de pacientes con HSCIT en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) y analiza las diferencias clínicas y bioquímicas de la HSCIT con el SOP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal.

Se obtuvieron los datos de las pacientes con niveles basales de 17OHP por arriba de 4.0 ng/mL¹ en un periodo de cinco años: 1º de junio de 2003 al 1º de junio de 2008 y se revisaron todos los expedientes en archivo clínico. Se capturaron los datos y se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 15. Algunas de las pacientes con niveles elevados de 17OHP a quienes se les descartó HSCIT por determinaciones normales posteriores, fueron diagnosticadas como SOP y este grupo de pacientes conformó el grupo comparativo de SOP versus HSCIT. Para el análisis de los resultados, se eliminaron 14 casos debido a que la muestra de sangre fue tomada a la mitad de la segunda fase del ciclo menstrual (día 21 a 23 del ciclo) y siete pacientes se eliminaron por no encontrarse toda la información necesaria. Se analizaron 147 expedientes.

¹ Límite superior de lo normal en nuestro laboratorio (IC 95%).

Se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas de la población estudiada, prueba t de Student para comparar las diferencias de las medias entre las variables continuas con distribución normal y U de Mann-Whitney para las variables continuas con distribución no normal. Chi cuadrada para las variables dicotómicas nominales. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$ y todas las pruebas se consideraron bilaterales. Por tratarse de un estudio observacional, serie de casos, no requirió aprobación del Comité de Ética.

RESULTADOS

Se incluyeron 147 pacientes que ingresaron a la institución que es de tercer nivel de atención. El motivo de ingreso de la mayoría fue infertilidad primaria o secundaria (*Figura 1*). El 3% de las pacientes que ingresaron con embarazo tenían diagnóstico de HSCIT realizado desde antes de embarazarse.

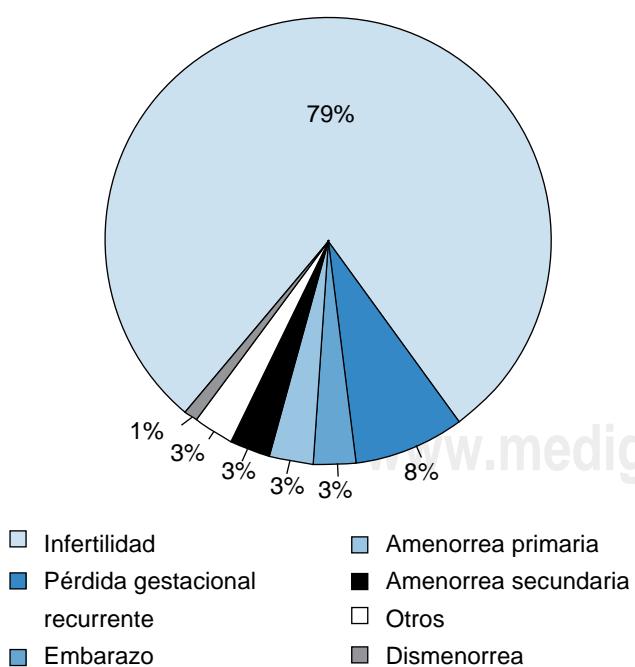


Figura 1. Motivo de ingreso de un grupo de pacientes con niveles elevados de 17 alfa hidroxiprogesterona.

La edad al momento del ingreso fue de 15 a 37 años, con una media de 28.74 (DE 4.5). La talla mínima fue de 1.40 m, máxima de 1.70 m, media de 1.54 m (DE 0.0615). El peso fue de 41.8 kg a 114.7 kg con una media de 64.01 kg (DE 12.0). El índice de masa corporal fue de 18.22 kg/m² de superficie corporal (SC) a 41 kg/m² SC con una media de 26.8 kg/m² SC (DE 4.68). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas entre las pacientes con diagnóstico de SOP y aquéllas con diagnóstico de HSCIT.

De las 147 pacientes con niveles elevados de 17OHP se diagnosticó HSCIT en 17 (11.6%); a cinco pacientes (3.4%) que ingresaron embarazadas se les había diagnosticado HSCIT previo a su ingreso al Instituto, dando un total de 22 (14.9%) pacientes con diagnóstico de HSCIT basados en niveles de 17OHP, andrógenos y características clínicas. En 29 (19.7%) pacientes, se descartó el diagnóstico de HSCIT, 43 (29.2%) fueron diagnosticadas y manejadas como SOP, basando el diagnóstico en los criterios de Rotterdam.⁴ El resto de las pacientes analizadas (53, 36%) no fueron diagnosticadas ni tratadas como SOP o como HSCIT por distintas razones: embarazo, baja del Instituto o porque no regresaron a consulta.

De las 22 pacientes con diagnóstico de HSCIT, 21 recibieron dexametasona, misma que se cambió por prednisona en seis casos durante el embarazo; a nueve pacientes se les manejó metformina. De las 43 pacientes que se diagnosticaron como SOP, 37 recibieron tratamiento médico: drospirenona con etinil estradiol o ciproterona con etinil estradiol y metformina.

Al realizarse una comparación entre el grupo de las pacientes con HSCIT y SOP, se encontró lo consignado en la *figura 1* y los *cuadros I y II*. Clínicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de hirsutismo y en la hipertrofia de clítoris; no se observaron diferencias en los ciclos menstruales ni en la presencia de acné (*Cuadro I*).

En cuanto a la diferencia de medias entre ambos grupos (*Cuadro II*), se observa que en las pacientes con HSCIT son mayores los niveles de 17OHP ($p < 0.0001$), androstenediona ($p = 0.001$), testosterona libre ($p < 0.0001$) y testosterona total ($p = 0.026$), son menores los niveles de cortisol ($p = 0.010$) y no hay diferencias en el resto de los parámetros.

De junio de 2003 a febrero de 2007 se midieron niveles de testosterona libre con radioinmunoanálisis

encontrando: 12 de 15 pacientes (80%) con HSCIT con niveles elevados de testosterona libre (arriba de 2.6 pg/mL) y seis de 26 pacientes con SOP (23.07%) ($p = 0.0001$). De marzo de 2007 a junio de 2008 se midieron niveles de testosterona total, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógenos libres (IAL) con quimioluminiscencia. Se encontraron niveles elevados de testosterona total (arriba de 4.12 nmol/L) en tres de cinco (60%) de las pacientes con HSCIT y en tres de 13 de las pacientes con SOP (23.07%) ($p = 0.268$). En cuanto al IAL ninguna paciente HSCIT presentó niveles elevados (por arriba de 8.5%). Cinco de las 13 pacientes con SOP (38.46%) tenían IAL elevado ($p = 0.249$). Las SHBG estaban elevadas en una de cinco pacientes con HSCIT (20%) y en tres de 13 pacientes (23.07%) con SOP ($p = 0.701$) (*Cuadro III*).

De las 147 pacientes analizadas, cuatro ingresaron embarazadas y 43 lograron el embarazo estando en el INPer. De las pacientes con HSCIT, 11 (50%) de

las 22 lograron embarazo y de las pacientes con SOP nueve (20.9%) se embarazaron ($p = 0.024$) (*Cuadro I*).

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo de pacientes que consultaron principalmente por esterilidad se compararon las características clínicas y de laboratorio de pacientes diagnosticadas como HSCIT y SOP y se encontró un aumento significativo en la presencia de hirsutismo, hipertrofia de clítoris, niveles de testosterona libre y total, androstenediona y 17OHP en las pacientes con HSCIT y una disminución del cortisol, así como una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento, ya que las pacientes con HSCIT tratadas con dexametasona recuperaron con mayor facilidad la fertilidad.

De los diferentes tipos de hiperplasia suprarrenal congénita, el 90 a 95% son causados por la deficiencia

Cuadro I. Características clínicas de dos grupos de pacientes: con hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y síndrome de ovario poliquístico.

	HSCIT (%)	SOP (%)	p
Número de pacientes	22 (14.9)	43 (29.2)	
Ritmo menstrual regular	11 de 22 (50)	26 de 43 (60.4)	0.596
Hirsutismo	16 de 22 (72.7)	16 de 43 (32.7)	0.009
Acné	2 de 22 (9.1)	8 de 43 (18.6)	0.474
Hipertrofia de clítoris	3 de 22 (13.6)	0 de 43 (0)	0.035
Anovulación*	7 de 16 (43.8)	22 de 39 (56.4)	0.553
Embarazo	11 de 22 (50)	9 de 43 (20.9)	0.024

* Niveles de progesterona en el día 21 del ciclo menores de 4.0 ng/dL

HSCIT: hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío

SOP: síndrome de ovario poliquístico

en la 21-hidroxilasa o CYP21, que cataliza el paso de 17OHP a 11-desoxicortisol, precursor inmediato del cortisol. Debido a la deficiencia enzimática, los niveles elevados de 17OHP en una muestra tomada en la fase folicular del ciclo y durante las primeras horas de la mañana, son altamente sensibles para diagnosticar HSCIT;^{11,12} de hecho, se ha sugerido que un nivel basal por encima de 1.7 ng/dL de 17OHP tiene un 100% de sensibilidad y un 88.6% de especificidad para HSCIT.¹¹

Se analizó a todas las pacientes que presentaban niveles de 17OHP por arriba de 4.0 ng/mL. De 147 pacientes estudiadas, se encontraron 22 con diagnóstico de HSCIT, lo que refleja una frecuencia en nuestro grupo de 14.9% entre mujeres con niveles séricos de 17OHP elevados, mayor a la reportada por otros autores de acuerdo al grupo étnico.⁸⁻¹¹ Lo anterior puede explicarse porque nuestra frecuencia de enfermedad corresponde a la de un grupo de pacientes que acude al Instituto por infertilidad (79%), por pérdida gestacional recurrente o por amenorrea. Además, el diagnóstico fue únicamente sustentado en las características clínicas de hiperandrogenismo y las determinaciones de 17OHP; a ninguna de las pacientes diagnosticadas en el INPer se le realizó prueba de ACTH ni estudio genético por no estar disponible.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es, al igual que la HSCIT, una alteración endocrinológica caracterizada por hiperandrogenismo y disfunción ovárica. Hasta antes del año 2003, el SOP y la HSCIT podían sobreponerse, reportándose incluso la presencia de SOP en 36% de las mujeres con HSCIT.¹² A partir de los criterios de Rotterdam establecidos en el 2003,⁷ el diagnóstico de SOP debe excluir la presencia de HSCIT y otras patologías endocrinas. Sin embargo, existen muchas similitudes clínicas y bioquímicas entre las dos entidades porque ambas se caracterizan por hiperandrogenismo y disfunción ovárica; incluso hay autores que denominan la HSCIT como “el gran simulador” por su similitud con SOP.¹³

Tomando en cuenta que el SOP y la HSCIT son casi indistinguibles, de no ser por la elevación de la 17OHP, que es normal en la mayoría de los casos con SOP; en este trabajo se analizaron las diferencias entre estas dos endocrinopatías y el diagnóstico diferencial se basó en los niveles de 17OHP y en las diferencias en la respuesta al tratamiento establecido.

Los niveles de testosterona libre en las pacientes con HSCIT fueron significativamente más elevados que en las pacientes con SOP ($p < 0.0001$), lo que podría explicar la mayor frecuencia de hirsutismo en este grupo. También se observó una media mayor en

Cuadro II. Diferencias de medias en las determinaciones hormonales y de glucosa entre las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.

	Media HSCIT	Media SOP	p
Glucosa (mg/dL)	94.00	90.00	0.503+
Insulina (uU/mL)	16.00	18.00	0.697*
S-DHEA (ug/dL)	315.00	250.00	0.475*
17OHP (ng/mL)	41.00	6.00	< 0.0001*
Androstenediona (ng/mL)	7.00	4.00	0.001*
Testosterona libre (pg/mL)	4.89	1.89	< 0.0001*
Testosterona total (nmol/L)	36.10	7.43	0.026*
SHBG (nmol/L)	93.00	70.00	0.200*
IAL %	4.00	7.00	0.419+
Cortisol (μg/dL)	87.00	231.60	0.004+
Progesterona (ng/dL)	10.70	7.25	0.335*

+ t de Student

* U de Mann-Whitney

HSCIT: hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío

SOP: síndrome de ovario poliquístico

S-DHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

IAL: índice de andrógenos libres

Cuadro III. Comparación de los niveles séricos de andrógenos entre pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.

	HSCIT (%)	SOP (%)	p
Número de pacientes	22 (14.9)	43 (29.2)	
Testosterona libre >2.6 pg/mL	12 de 15 (80)	6 de 26 (23.07)	0.0001
Testosterona total > 4.12 nmol/L	3 de 5 (60)	3 de 13 (23.07)	0.268
SHBG > 71 nmol/L	1 de 5 (20)	3 de 13 (23.07)	0.701
IAL > 8.5%	0 de 5 (0)	5 de 13 (38.46)	0.249
S-DHEA elevado > 430 µg/dL	5 de 19 (26.31)	4 de 40 (10)	0.109
Androstenediona > 3.5 ng/mL	17 de 19 (89.5)	36 de 42 (85.7)	0.519

SHBG: globulina transportadora de andrógenos

HSCIT: hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío

SOP: síndrome de ovarios poliquísticos

S-DHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona

IAL: índice de andrógenos libres

los niveles de testosterona total en las pacientes con HSCIT ($p = 0.026$), pero no se observó diferencia en ambos grupos cuando se compararon las pacientes con niveles de testosterona total por arriba de 4.12 nmol/L. Los niveles de cortisol fueron menores en las pacientes con HSCIT ($p = 0.010$). La media de los niveles de androstenediona fue más elevada en las pacientes con HSCIT ($p = 0.001$) que con SOP; sin embargo, cuando se comparan ambos grupos tomando como punto de corte niveles de androstenediona por arriba de 3.5 ng/mL, no se observan diferencias significativas entre las pacientes con SOP y con HSCIT.

En cuanto a la función ovárica, en ambos grupos se reportaron irregularidades menstruales ($p = 0.596$) y anovulación ($p = 0.553$) con frecuencias similares. Las medias en la progesterona del día 21 a 23 no tuvieron diferencias entre ambos grupos ($p = 0.335$) (Cuadro I).

A pesar de que en la frecuencia de anovulación, previo al tratamiento con glucocorticoides de las

pacientes con HSCIT no existió diferencia entre el grupo de SOP y el de HSCIT ($p = 0.553$); el grupo de HSCIT tuvo mayor número de embarazos logrados en el INPer que las pacientes con SOP ($p = 0.024$). Es importante mencionar que 21 de las 22 pacientes con HSCIT recibieron tratamiento con glucocorticoides al ser diagnosticadas y existen estudios en la literatura que reportan embarazos espontáneos al tratar adecuadamente a las pacientes con HSCIT.¹² Stikkelbroeck y colaboradores,¹⁴ indican que existe una reducción en la fertilidad de las pacientes con HSC en su forma clásica y virilizante simple, debido a múltiples factores: hiperandrogenismo, retraso en el desarrollo psicossexual, cirugía genital, disminución del deseo maternal y otros factores psicosociales; sin embargo, cuando se trata de la forma no clásica los autores reportan que después del tratamiento con prednisona 14 de 22 mujeres (64%) lograron embarazo; de las ocho que no lograron embarazarse, siete tenían otros factores de

infertilidad asociados (factor masculino) y, por lo tanto, corrigieron la tasa de embarazo a 93%. Feldman¹⁵ reporta que de 20 pacientes con diagnóstico de HSCIT, 10 se embarazaron antes de iniciar el tratamiento, nueve después del tratamiento con hidrocortisona y una requirió citrato de clomifeno, reportándose una tasa de embarazo del 100%. Hagenfeldt¹⁶ concluye que la disminución de la fertilidad en las mujeres con HSC puede deberse también a factores psicosociales. Finalmente, Falhammar¹⁷ describe el caso de una mujer de 31 años que había sido sometida a varios ciclos de estimulación ovárica y fertilización *in vitro* sin éxito, hasta que finalmente se indicó corticosteroides y metformina, y logró embarazarse.

En el presente estudio se compararon las diferencias clínicas y bioquímicas de las pacientes con HSCIT y SOP; sin embargo, el número de pacientes incluidas en cada grupo es diferente (22 *versus* 43), lo que puede ocasionar sesgos al momento de realizar comparaciones.

CONCLUSIONES

En la evaluación inicial de una paciente que consulte por infertilidad, pérdida gestacional recurrente o amenorrea debe estudiarse la posibilidad de que se trate de HSCIT, ya que una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento adecuado mejora rápidamente los síntomas motivo de la consulta y hay un aumento franco en la tasa de embarazo.

Con este estudio se concluye que el adecuado diagnóstico y tratamiento de la HSCIT pueden mejorar los síntomas producidos por esta entidad: hirsutismo, anovulación e infertilidad, con un mejor pronóstico y mayores porcentajes de embarazo para las pacientes con HSCIT diagnosticadas y tratadas adecuadamente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos al Dr. Adalberto Parra Covarrubias por la revisión desinteresada del manuscrito.

REFERENCIAS

1. New MI, Lorenzen F, Pang S, Gunczler P, Dupont B, Levine LS. "Acquired" adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency is not the same genetic disorders as congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 356-9.
2. White P, Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 245-91.
3. Speiser P, Knochenhauer E, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes J, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Gen Metabol* 2000; 71: 527-34.
4. Azziz R, Hincapié LA, Knochenhauer E. Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassical congenital hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915-25.
5. New M. Infertility and androgen excess in nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Symposium on the ovary: regulation, dysfunction and treatment*, Marco Island, FL. 1996: 195-8.
6. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2008; 349: 776-88.
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
8. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-7.
9. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205-14.
10. Zerah M, Ueshiba H, Wood E, Speiser PW, Crawford C, McDonald T, Pareira J, Gruen D, New MI. Prevalence of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1662-7.
11. Escobar-Morreale H, Sanchon R, San Millán J. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 527-33.
12. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Sem Reprod Med* 2002; 20: 243-8.
13. Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Sem Reprod Med* 2003; 21: 295-300.
14. Stikkelbroeck N, Hermus A, Braat D, Otten B. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 275-84.
15. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 635-9.
16. Hagenfeldt K, Janson P, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén M, Thorén M, Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2004; 23: 1607-13.
17. Falhammar H, Thorén M, Hagenfeldt K. A 31-year old women with infertility and polycystic ovaries was diagnosed with non-classical congenital hyperplasia due to a novel mutation in CYP21 gene. *J Endocrin Invest* 2008; 31: 176-80.

Correspondencia:

Dra. Ana Paola Sánchez Serrano
Montes Urales Núm. 800, Lomas Virreyes,
Delegación Miguel Hidalgo 11000,
Teléfono: 5520 9900 ext. 360,
Nextel: 2587 5685,
E-mail: pavosanchez@yahoo.com.mx