

TEMA 1:

INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

ÍNDICE Definición y conceptos clave

1. Definición y conceptos clave
2. Bases embriológicas del desarrollo sexual normal
3. Epidemiología de los DSD
4. Clasificación actual de los DSD
 - 4.1. DSD cromosómicos
 - 4.2. DSD 46,XY
 - 4.3. DSD 46,XX
 - 4.4. Otras formas de DSD y síndromes asociados
5. Fisiopatología general de los DSD
6. Importancia del diagnóstico precoz: abordaje multidisciplinar
7. Rol de la cirugía pediátrica en el manejo de los DSD
8. Aspectos éticos y bioéticos en DSD
9. Perspectiva histórica y evolución conceptual
10. Bibliografía

1. DEFINICIÓN Y CONCEPTOS CLAVE EN LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

1.1. Definición

Los **Trastornos del Desarrollo Sexual (DSD)** comprenden un grupo heterogéneo de **condiciones congénitas** en las que existe una discrepancia o alteración entre:

- El **sexo cromosómico** (XX, XY u otras variantes cromosómicas sexuales como mosaicos o aneuploidías).
- El **desarrollo gonadal** (ovarios, testículos, gónadas disgenéticas, ovotestes).
- El **desarrollo fenotípico** de los **genitales externos, internos** o ambos.

Origen del término

El término DSD se introdujo en el **Consenso de Chicago (2006)**, con el objetivo de sustituir denominaciones antiguas (intersexualidad, pseudohermafroditismo o hermafroditismo verdadero) que, además de ser imprecisas desde un punto de vista médico, tienen **carga estigmatizante**.

Definición clave (Consensus Statement 2006)

"Condiciones congénitas en las que el desarrollo de las características sexuales cromosómicas, gonadales o anatómicas es atípico."

1.2. Conceptos clave

Diferenciación sexual

Es el proceso **biológico y molecular** que conduce a la formación de un fenotipo sexual masculino o femenino. Ocurre en **tres niveles principales**:

Nivel	Descripción	Momento
Genético	Determinado por el cariotipo (XX o XY) y la activación de genes clave como SRY	Fecundación
Gonadal	Formación de testículos u ovarios a partir de la gónada bipotencial	Semanas 6-8
Anatómico	Formación de genitales internos y externos acorde al perfil hormonal	Semanas 8-12

Sexo cromosómico, gonadal y fenotípico

- **Sexo cromosómico:** Determinado por la presencia de cromosomas sexuales (46,XX o 46,XY).
- **Sexo gonadal:** Presencia de ovarios o testículos, determinada por la activación genética adecuada.
- **Sexo fenotípico:** Configuración de los genitales externos e internos, influenciada por las hormonas producidas por las gónadas.

La **concordancia** entre estos tres niveles define el desarrollo sexual típico. Las discordancias entre estos niveles (por ejemplo, **cariotipo 46,XY con ovarios** o **cariotipo 46,XX con testículos**) definen muchos de los DSD.

Genitales ambiguos

Término clínico que describe genitales externos **cuya morfología no es claramente masculina ni femenina** al nacimiento. Es uno de los **signos clave** para la detección inicial de un DSD, especialmente en neonatos.

Características clave

- Clitoromegalia.
- Hipospadias severa.
- Escroto bífido o fusión labioscrotal.
- Seno urogenital persistente.

1.3. Evolución conceptual y perspectivas históricas

Era pre-genómica (antes de 1990)

La clasificación de estos pacientes se basaba exclusivamente en el **fenotipo genital**. Los términos como **pseudohermafroditismo masculino** y **pseudohermafroditismo femenino** fueron comunes, aunque imprecisos, ya que **mezclaban el sexo cromosómico con el gonadal y fenotípico**.

Ejemplo:

- **Pseudohermafroditismo femenino:** Paciente 46,XX con ovarios y genitales ambiguos.
- **Pseudohermafroditismo masculino:** Paciente 46,XY con testículos y genitales ambiguos.

Era molecular (1990-2006)

El desarrollo de **técnicas de biología molecular** permitió identificar mutaciones responsables de muchas alteraciones, como:

- **SRY** en determinación testicular.
- **WT1 y SOX9** en desarrollo gonadal.
- **CYP21A2** en hiperplasia suprarrenal congénita.

Esta era molecular permitió un cambio de paradigma: los **DSD** pasaron de ser una **anomalía anatómica** a ser considerados **errores en cascadas moleculares complejas**, muchas veces con **herencia mendeliana**.

Consenso de Chicago (2006)

Este consenso unificó las nomenclaturas y estableció las **bases actuales** para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinar.

Era actual (post-2020)

La integración de técnicas como:

- **Secuenciación masiva (NGS).**
- **Análisis de variaciones estructurales genómicas.**
- **Estudios de expresión génica (transcriptómica gonadal).**

Permiten un diagnóstico **etiológico** preciso en un número creciente de pacientes (aunque todavía hay un porcentaje de DSD de causa desconocida).

2. BASES EMBRIOLÓGICAS DEL DESARROLLO SEXUAL NORMAL

El desarrollo sexual humano es un proceso complejo que se inicia desde el momento mismo de la concepción y que culmina en el nacimiento con la configuración del sexo fenotípico. Este proceso implica la integración precisa de señales genéticas, factores hormonales y mecanismos celulares, cuya alteración en cualquiera de sus fases puede dar lugar a trastornos del desarrollo sexual (DSD). Para entender adecuadamente la fisiopatología de estos trastornos, es imprescindible conocer la secuencia normal de la diferenciación sexual y los puntos críticos en los que puede producirse un error.

Desde la fecundación, el sexo cromosómico queda determinado por la dotación de los cromosomas sexuales aportados por cada progenitor. Un cigoto 46,XX se desarrollará en condiciones normales como una hembra y un cigoto 46,XY como un varón. Sin embargo, la diferenciación sexual no es un proceso automático dependiente exclusivamente de la dotación cromosómica, sino que requiere la activación secuencial de **cascadas moleculares** específicas, especialmente en el embrión 46,XY, donde el desarrollo testicular depende de la **expresión coordinada y temporalmente precisa de genes clave**.

El primer evento crítico ocurre entre la **semana 4 y 5 de gestación**, cuando surge la **cresta gonadal indiferenciada** a partir del mesodermo intermedio, adyacente al mesonefros. En este punto, la gónada es **bipotencial**, es decir, tiene la capacidad de diferenciarse hacia ovario o testículo dependiendo de las señales genéticas que reciba. La migración de las **células germinales primordiales**, que derivan del epiblasto y migran a través del alantoides y el mesenterio dorsal hasta la cresta gonadal, es indispensable para el

desarrollo normal de cualquier gónada. Sin la colonización por células germinales, la gónada se atrofia.

En embriones 46,XY, la **presencia del gen SRY** (Sex-determining Region of Y chromosome), ubicado en la región distal del brazo corto del cromosoma Y, es el desencadenante principal de la diferenciación testicular. La expresión de SRY en células somáticas de la gónada indiferenciada activa la **cascada pro-testicular**, cuyo eje central es la regulación positiva de **SOX9**, un factor de transcripción esencial para la organización de los cordones testiculares y la diferenciación de las **células de Sertoli**. Estas células de Sertoli son responsables de la producción de **hormona antimülleriana (AMH)**, sustancia clave para la **regresión de los conductos de Müller**, estructuras precursoras de las trompas de Falopio, útero y tercio superior de la vagina.

En paralelo, entre las semanas 7 y 8, el mesénquima intersticial de la gónada testicular se diferencia en **células de Leydig fetales**, que comienzan la producción de **testosterona**. Esta testosterona es indispensable para la **diferenciación y mantenimiento de los conductos de Wolff**, precursores de los epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales. Posteriormente, una fracción de esta testosterona es convertida a **dihidrotestosterona (DHT)** por acción de la **5 α -reductasa tipo 2**, expresada en el seno urogenital y los pliegues labioscrotales. La DHT es el principal andrógeno responsable de la **masculinización de los genitales externos**, incluyendo el desarrollo del pene y el cierre de los pliegues urogenitales para formar la uretra peneana.

En ausencia del cromosoma Y y, por tanto, de SRY, la gónada indiferenciada sigue un camino por defecto hacia la diferenciación ovárica. Este proceso es menos dependiente de señales inductoras específicas, aunque en los últimos años se ha identificado un papel clave de genes como **WNT4**, **RSPO1** y **FOXL2**, que promueven la diferenciación de las células somáticas en **células de la granulosa**, las cuales rodean a las células germinales formando los folículos primordiales. El mesénquima intersticial da lugar a las **células de la teca**, que serán responsables de la esteroidogénesis ovárica en etapas posteriores.

A diferencia del testículo fetal, el ovario embrionario es **funcionalmente inactivo** durante el desarrollo intrauterino y no produce hormonas esenciales para la diferenciación de los genitales internos y externos. Por tanto, la **diferenciación sexual femenina no depende de la acción de hormonas ováricas fetales**, sino de la **ausencia de señales testiculares**, permitiendo que los **conductos de Müller persistan** y den origen a las **trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina**. De manera simultánea, en ausencia de andrógenos fetales significativos, el **túber genital** se desarrolla como clítoris, los pliegues urogenitales como labios menores y los pliegues labioscrotales como labios mayores.

El periodo crítico para la **diferenciación genital externa** ocurre entre las semanas 8 y 12 de gestación, cuando la acción de la testosterona y la DHT determina la morfogénesis de los genitales masculinos. Si este proceso se ve alterado por una deficiencia en la producción de testosterona, una alteración en su metabolismo a DHT o una **insensibilidad**

androgénica, se producirán grados variables de **genitales ambiguos** o fenotipos genitales femeninos con testículos internos (como en el síndrome de insensibilidad a andrógenos completo, CAIS).

Un aspecto clave es que los **genitales externos masculinos requieren andrógenos para desarrollarse**, mientras que los **genitales femeninos no necesitan estímulos hormonales específicos**, lo que explica por qué la **feminización es el fenotipo por defecto** en la especie humana. En ausencia de gónadas o de producción hormonal gonadal, el fenotipo genital será **femenino rudimentario**.

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

El estudio epidemiológico de los **trastornos del desarrollo sexual (DSD)** se enfrenta a importantes dificultades, derivadas tanto de la **heterogeneidad clínica y etiológica** de estos procesos, como de la **variabilidad de los criterios diagnósticos** empleados históricamente. La introducción de un sistema de clasificación unificado tras el **Consenso de Chicago de 2006**, junto con la mejora en las técnicas diagnósticas (cariotipo, estudios hormonales, genética molecular y estudios de imagen), ha permitido obtener datos más fiables sobre la frecuencia global y específica de los diferentes tipos de DSD. No obstante, el **subregistro y la disparidad en el acceso a diagnóstico especializado** siguen condicionando que muchas de estas cifras sean estimaciones más que valores absolutos.

Prevalencia general

Se estima que la incidencia global de **DSD con relevancia clínica** es de aproximadamente **1 por cada 4.500 a 5.500 recién nacidos vivos**. Sin embargo, si se incluyen todas las alteraciones menores del desarrollo sexual —como hipospadias leves o criptorquidia aislada—, la prevalencia puede elevarse a **1 de cada 200 a 300 nacimientos masculinos**. Esto refleja que los DSD abarcan desde **alteraciones graves**, como la **disgenesia gonadal completa**, hasta condiciones de **menor repercusión funcional**, como **hipospadias distales o criptorquidia aislada**, cuya relación con defectos del desarrollo sexual sigue siendo debatida.

Distribución por categorías principales

Dentro de los DSD propiamente dichos (excluyendo malformaciones genitales menores), la distribución según los datos de registros internacionales y revisiones sistemáticas es aproximadamente la siguiente:

Grupo de DSD	Prevalencia estimada
Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	1:14.000 nacidos vivos (variable por etnia)

Grupo de DSD	Prevalencia estimada
Síndrome de insensibilidad a andrógenos (AIS)	1:20.000-1:99.000 nacidos XY
Disgenesia gonadal 46,XY	1:10.000-1:15.000 nacidos
Disgenesia gonadal mixta 45,X/46,XY	1:15.000-1:20.000 nacidos
Ovotesticular DSD	1:100.000 nacidos
Síndrome de Klinefelter (47,XXY)	1:600 nacidos vivos varones
Síndrome de Turner (45,X)	1:2.500 nacidas vivas mujeres
DSD testicular 46,XX	1:20.000 nacidos

Diferencias geográficas y étnicas

La frecuencia de algunos DSD varía significativamente según la población estudiada, lo que refleja factores genéticos y posiblemente ambientales:

- La **hiperplasia suprarrenal congénita** por deficiencia de **21-hidroxilasa** es especialmente prevalente en grupos étnicos como **yemenitas judíos, inuit de Groenlandia y ciertas poblaciones europeas**, con frecuencias superiores a **1 por cada 3.000 nacidos vivos**.
- La **insensibilidad a andrógenos** parece más frecuente en ciertas poblaciones insulares donde se ha documentado el fenómeno de "pseudohermafrditismo a los 12 años", en el que niños con deficiencia de **5 α -reductasa** presentan virilización espontánea en la pubertad.

Proporción por sexo

Entre los DSD diagnosticados en la etapa neonatal o en la primera infancia, existe una **cierta predominancia de pacientes con cariotipo 46,XY**, lo que refleja la mayor vulnerabilidad del proceso de **diferenciación testicular y genital masculino**, que depende de una cascada hormonal más compleja que el desarrollo femenino. Sin embargo, en estudios que incluyen **DSD diagnosticados en la pubertad o en edad adulta (infertilidad, amenorrea primaria)**, el equilibrio se ajusta, reflejando la alta frecuencia de **disgenesia gonadal 46,XX** y de alteraciones ováricas incluidas en el espectro de los DSD.

Edad al diagnóstico

La **edad al diagnóstico** de un DSD varía enormemente dependiendo de la gravedad de la anomalía y de la etapa en la que interfiere en el desarrollo sexual:

- **Periodo neonatal:** Diagnóstico habitual en genitales ambiguos, DSD 46,XY severos y formas clásicas de HSC.
- **Infancia:** Casos con **criptorquidia persistente** o cuadros leves de hipospadias que, tras evaluaciones adicionales, revelan alteraciones gonadales o hormonales.

- **Pubertad:** Alteraciones en el desarrollo puberal (ausencia de caracteres sexuales secundarios, amenorrea primaria, ginecomastia) llevan al diagnóstico de **disgenesias gonadales, insensibilidad parcial a andrógenos** y algunos **mosaicismos**.
- **Edad adulta:** En algunos casos, el diagnóstico de DSD se realiza en el contexto de estudios de infertilidad.

Impacto de los programas de cribado neonatal

En los países donde existe **cribado neonatal** para hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) basado en la detección de **17-hidroxiprogesterona**, se ha observado un incremento significativo en la detección precoz de casos que, en ausencia de cribado, hubieran debutado en el contexto de **crisis suprarrenal neonatal** o con **genitales ambiguos** sin diagnóstico etiológico claro.

4. CLASIFICACIÓN EXHAUSTIVA DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

La **clasificación de los Trastornos del Desarrollo Sexual (DSD)** es uno de los aspectos más complejos y dinámicos en el campo de la endocrinología pediátrica, la genética clínica y la cirugía pediátrica. Debido a la enorme heterogeneidad etiológica de estas condiciones, el abordaje clasificatorio ha evolucionado desde sistemas fenotípicos simplistas hasta complejas categorías que integran **criterios cromosómicos, genéticos, gonadales, hormonales y anatómicos**. Para el cirujano pediátrico, que suele ser el primer especialista en evaluar a los neonatos con genitales ambiguos, es fundamental entender la **multidimensionalidad** de estas alteraciones, dado que el abordaje quirúrgico y el plan de seguimiento a largo plazo dependen de una comprensión exhaustiva de la etiología subyacente.

Los tres grandes grupos: clasificación por cariotipo

El **Consenso de Chicago (2006)** estableció como base general la **clasificación por cariotipo**, dividiendo los DSD en tres grandes grupos:

- **DSD con cariotipo 46,XX**, donde existe un desarrollo gonadal femenino o la presencia de ovarios, pero con una discordancia fenotípica, generalmente por virilización de origen adrenal o exposición a andrógenos.
- **DSD con cariotipo 46,XY**, en los que el desarrollo testicular puede ser anómalo o la producción o acción hormonal alterada, resultando en genitales ambiguos o fenotípicamente femeninos.

- **DSD con alteraciones cromosómicas sexuales (aneuploidías o mosaicismos)**, donde el número o la estructura de los cromosomas sexuales es atípico, con una enorme variabilidad fenotípica.

Esta clasificación general es útil para **orientar los estudios iniciales**, pero resulta insuficiente para comprender la fisiopatología específica de cada entidad. Por ello, desde el punto de vista **clínico y quirúrgico**, es esencial recurrir a una **clasificación etiopatogénica más detallada**, basada en la fase concreta del desarrollo sexual afectada.

Alteraciones de la determinación gonadal

Las **alteraciones en la determinación gonadal** son aquellas en las que la gónada indiferenciada no sigue el proceso esperado hacia ovario o testículo, debido a defectos primarios en los genes que regulan la cascada de diferenciación. Son entidades **muy graves**, pues afectan directamente al desarrollo gonadal y a su capacidad para producir hormonas sexuales.

La **disgenesia gonadal completa 46,XY**, por ejemplo, suele deberse a mutaciones en el gen **SRY**, en genes clave como **SOX9**, o en factores regulatorios como **NR5A1** y **WT1**. Estos pacientes pueden nacer con **genitales externos femeninos o ambiguos**, pero sin desarrollo ovárico normal, ya que las gónadas son bandas fibrosas ("gonadal streaks"). El **riesgo de gonadoblastoma** es elevado, sobre todo en presencia de remanentes testiculares disgenéticos, por lo que suele recomendarse la **gonadectomía profiláctica**.

En el otro extremo, encontramos el **DSD testicular 46,XX**, en el que embriones con cariotipo femenino desarrollan **testículos**. Esta situación, derivada frecuentemente de la **translocación de SRY** a un cromosoma X, ilustra cómo una mínima alteración genética puede invertir completamente el programa de desarrollo gonadal.

Alteraciones en la diferenciación gonadal mixta

La **disgenesia gonadal mixta** es característica de los **mosaicismos 45,X/46,XY**, en los que la presencia de líneas celulares discordantes da lugar a un **desarrollo gonadal asimétrico**. Estos pacientes pueden tener un **testículo rudimentario de un lado y una gónada streak del otro**, con un **fenotipo genital muy variable**, desde masculino con criptorquidia hasta genitales ambiguos con fusión labioscrotal parcial. El riesgo de transformación tumoral de las gónadas disgenéticas es elevado, lo que justifica la **exploración quirúrgica temprana** y la resección de las gónadas no funcionales.

Alteraciones de la biosíntesis y acción hormonal

Un amplio grupo de DSD se debe a defectos en la **síntesis o acción de las hormonas sexuales**, principalmente **andrógenos**, responsables de la virilización de los genitales externos. En este grupo destacan las **enzimopatías de la esteroidogénesis** y los **defectos del receptor androgénico**.

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

La **HSC** es la causa más frecuente de genitales ambiguos en neonatas 46,XX. La **deficiencia de 21-hidroxilasa** conduce a la acumulación de precursores androgénicos, provocando **virilización prenatal**. En el momento del nacimiento, estos pacientes pueden presentar **clitoromegalia**, **fusión labioscrotal** y un **seno urogenital común**, con ovarios y útero normales. El diagnóstico precoz es clave, tanto para **evitar crisis suprarrenal**, como para definir el momento y el alcance de la **reconstrucción quirúrgica**.

Deficiencia de 5 α -reductasa tipo 2

En neonatos 46,XY con mutaciones en el gen **SRD5A2**, la incapacidad para convertir testosterona en **dihidrotestosterona (DHT)** resulta en un **fallo parcial de la masculinización**. Estos pacientes pueden nacer con **micropene**, **hipospadias escrotal** y **testículos no descendidos**, pero experimentan cierta virilización espontánea en la pubertad. La decisión quirúrgica de **feminización o virilización** suele posponerse hasta tener mayor claridad sobre la **identidad de género**.

Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos (AIS)

El **AIS completo (CAIS)** es uno de los DSD más paradigmáticos. Pacientes con cariotipo **46,XY** desarrollan **genitales externos femeninos normales**, debido a la inactividad completa del receptor androgénico. Sin embargo, carecen de útero (por acción de AMH) y tienen **testículos intraabdominales**. En estos casos, la **gonadectomía postpuberal** suele recomendarse para evitar riesgo tumoral, y la reconstrucción vaginal puede ser necesaria en algunos casos.

Otras formas específicas de DSD

Persistencia de conductos de Müller

En varones 46,XY con mutaciones en **AMH** o su receptor, la **regresión mulleriana no ocurre**, y coexisten testículos con útero y trompas. El diagnóstico suele ser quirúrgico al identificar un **útero en exploraciones por criptorquidia**.

Ovotesticular DSD

En esta rara condición, los pacientes presentan **tejido ovárico y testicular simultáneo**. Los genitales son **altamente ambiguos** y el cariotipo puede ser **46,XX, 46,XY o mosaico**. El manejo quirúrgico implica **biopsia gonadal bilateral**, resección de tejido testicular o disgenético si el género de crianza es femenino y reconstrucción urogenital.

5. FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

La fisiopatología de los **Trastornos del Desarrollo Sexual (DSD)** es extraordinariamente compleja, ya que involucra una cascada de procesos biológicos interdependientes que van desde la determinación cromosómica en el momento de la fecundación, pasando por la diferenciación gonadal, hasta la formación y maduración de los genitales internos y externos. Cualquier interferencia, insuficiencia o alteración genética, hormonal o ambiental en estos pasos puede producir **discordancias entre el sexo cromosómico, gonadal y fenotípico**.

5.1. Fisiopatología de la determinación gonadal

La determinación gonadal es el primer evento crítico que define el desarrollo sexual. En un embrión **46,XY**, el gen **SRY** desencadena una serie de eventos moleculares que culminan en la formación de testículos funcionales. **SRY**, al activarse en la **gónada bipotencial**, estimula la expresión de **SOX9**, un factor maestro que inicia la reorganización de las células somáticas en **células de Sertoli**, responsables de la organización de los **cordones testiculares** y de la producción de **hormona antimülleriana (AMH)**.

Cuando hay **mutaciones o deleciones en SRY**, o cuando el cromosoma Y está ausente o estructuralmente alterado, la gónada indiferenciada **no activa el programa testicular**. En su lugar, la ausencia de señales pro-testiculares permite la activación de genes **pro-ováricos**, como **WNT4, RSPO1 y FOXL2**, conduciendo a la formación de ovarios o gónadas disgenéticas. Estas gónadas son incapaces de producir andrógenos y AMH en niveles normales, lo que condiciona la **persistencia de los conductos de Müller** y el desarrollo de genitales internos femeninos.

Cuando el proceso de determinación gonadal es incompleto o parcial, como ocurre en la **disgenesia gonadal parcial 46,XY**, se generan situaciones intermedias, donde coexisten estructuras testiculares disgenéticas con algún grado de producción hormonal, generando genitales ambiguos. La **disgenesia gonadal mixta (45,X/46,XY)** es un ejemplo extremo de este proceso asincrónico y defectuoso.

5.2. Fisiopatología de la diferenciación hormonal

En el caso de un testículo fetal funcional, la **células de Leydig** comienzan a producir **testosterona** a partir de la semana 8 de gestación. Esta testosterona es responsable de la maduración y mantenimiento de los **conductos de Wolff**, precursores de epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales. Sin testosterona, estos conductos involucionan.

La testosterona circulante también alcanza los **genitales externos**, donde es convertida a **dihidrotestosterona (DHT)** por la acción de la **5 α -reductasa tipo 2**, una enzima clave en los tejidos periféricos. La DHT es **mucho más potente que la testosterona** y es esencial para la **masculinización de los genitales externos**, incluyendo el desarrollo del pene y el cierre de los pliegues urogenitales para formar la uretra peneana.

Cuando existen mutaciones en **SRD5A2** (gen de la 5 α -reductasa tipo 2), la conversión de testosterona a DHT es deficiente, lo que resulta en **genitales ambiguos**: micropene, hipospadias escrotal y fusión incompleta de los pliegues labioscrotales. Estos pacientes suelen tener una **virilización parcial espontánea en la pubertad**, cuando el incremento de testosterona libre consigue cierto efecto directo sobre los tejidos.

En la **insensibilidad a andrógenos (AIS)**, el problema es diferente. En este caso, el **receptor androgénico (AR)** es disfuncional o está ausente, impidiendo la respuesta de los tejidos diana a la testosterona y DHT. En el **AIS completo (CAIS)**, la insensibilidad es total, y el resultado es un fenotipo femenino completo, con testículos intraabdominales y ausencia de útero (debido a la AMH). En el **AIS parcial (PAIS)**, la respuesta androgénica es incompleta, produciendo genitales ambiguos de diverso grado.

5.3. Fisiopatología de la virilización prenatal en fetos 46,XX

En los fetos con **cariotipo 46,XX**, el desarrollo ovárico es el resultado por defecto de la ausencia de SRY y la activación de genes ováricos como **WNT4** y **FOXL2**. El ovario fetal no produce cantidades significativas de andrógenos, por lo que la formación de genitales externos femeninos ocurre en ausencia de estímulo hormonal activo.

Cuando hay **exposición prenatal a andrógenos**, ya sea por producción endógena excesiva o por exposición exógena, los genitales femeninos en desarrollo pueden **virilizarse** en distintos grados. La causa más frecuente es la **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** por **deficiencia de 21-hidroxilasa (CYP21A2)**, que provoca un aumento en la producción de andrógenos suprarrenales. Esto produce **clitoromegalia, fusión labioscrotal y persistencia de un seno urogenital común**, con **ovarios y útero normales**.

Otras causas incluyen:

- **Tumores virilizantes maternos** (luteomas).
- **Administración de andrógenos o progestágenos virilizantes durante la gestación.**
- **Deficiencia de aromatasa fetal**, que impide la conversión placentaria de andrógenos a estrógenos.

5.4. Fisiopatología de la diferenciación interna discordante

En individuos 46,XY con alteraciones gonadales severas (disgenesia gonadal completa o parcial), la ausencia de producción testicular de AMH y testosterona provoca la **persistencia de conductos de Müller** (útero, trompas) y la involución de los **conductos de Wolff**. En estas situaciones, es frecuente encontrar **testículos disgenéticos intraabdominales** junto a un útero rudimentario, en un contexto de genitales externos ambiguos o femeninos.

El **síndrome de persistencia de conductos de Müller (PMDS)** es una condición específica en la que, por mutaciones en el gen de la **AMH** o en su receptor **AMHR2**, los conductos de Müller persisten a pesar de la presencia de testículos funcionales. En estos pacientes, típicamente 46,XY con genitales externos masculinos o ambiguos, puede encontrarse un **útero rudimentario** durante una cirugía de descenso testicular.

5.5. Bases fisiopatológicas del riesgo tumoral gonadal

En los DSD con **disgenesia gonadal**, especialmente en individuos **46,XY** o con **mosaicismos 45,X/46,XY**, la presencia de células germinales aberrantes y microambientes gonadales anormales favorece la aparición de **gonadoblastoma**, precursor común de **disgerminoma** y otros tumores malignos germinales.

El riesgo tumoral es particularmente elevado en:

- **Disgenesia gonadal completa 46,XY.**
- **Disgenesia gonadal mixta.**
- **Ovotesticular DSD con componente testicular displásico.**
- **Síndrome de insensibilidad a andrógenos con testículos intraabdominales.**

La **biopsia gonadal temprana** en estos pacientes no solo permite confirmar el tipo de gónada, sino también **valorar displasia intratubular** o **células germinales premalignas**, permitiendo decisiones precoces sobre **gonadectomía profiláctica**.

6. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

El diagnóstico precoz de los **Desarrollos Sexuales Diversos (DSD)** es fundamental para evitar complicaciones médicas graves, optimizar el abordaje quirúrgico y preservar la salud física y psicosocial del paciente. La presentación clínica de un DSD puede ir desde genitales ambiguos evidentes al nacimiento, hasta cuadros sutiles detectados en la pubertad o incluso en la edad adulta por infertilidad. Esta variabilidad fenotípica obliga a un **alto índice de sospecha** y a la aplicación de **algoritmos diagnósticos estructurados**, especialmente en el periodo neonatal.

En neonatos con genitales ambiguos, la primera prioridad es descartar condiciones con **riesgo vital**, como la **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** con pérdida salina, que puede derivar rápidamente en **crisis adrenal neonatal**. En estos casos, el **cribado neonatal** y la medición urgente de **17-hidroxiprogesterona** son esenciales.

Desde un punto de vista organizativo, el manejo de los DSD debe ser coordinado por **equipos multidisciplinares especializados** en centros de referencia. Estos equipos deben incluir, al menos:

- **Cirujanos pediátricos** con experiencia en reconstrucción genital y cirugía conservadora gonadal.
- **Endocrinólogos pediátricos**, responsables de la evaluación hormonal y el tratamiento sustitutivo.
- **Genetistas clínicos**, para la caracterización cromosómica y molecular.
- **Radiólogos pediátricos**, expertos en evaluación ecográfica y resonancia de estructuras genitales y gonadales.
- **Psicólogos y psiquiatras infantiles**, que acompañen a las familias en el proceso de adaptación y proporcionen soporte a largo plazo.
- **Expertos en bioética**, esenciales en la evaluación de decisiones complejas, como la indicación de cirugías irreversibles o decisiones de asignación de género.

Este modelo de **atención multidisciplinar** no solo mejora los resultados clínicos, sino que garantiza el respeto por los **derechos de los pacientes** y su participación progresiva en las decisiones médicas, especialmente en DSD de presentación tardía.

7. ROL DE LA CIRUGÍA PEDIÁTRICA EN EL MANEJO DE LOS DSD

El cirujano pediátrico es un actor clave en el manejo de los DSD, especialmente en la fase inicial del diagnóstico y en la planificación quirúrgica a medio y largo plazo. Su intervención es fundamental en varios momentos críticos:

- **Exploración diagnóstica inicial**, incluyendo la **laparoscopia exploradora** o laparotomía en neonatos con genitales ambiguos y hallazgos ecográficos poco concluyentes.
- **Biopsia gonadal**, imprescindible para caracterizar el tipo de gónada, valorar el riesgo tumoral y guiar decisiones terapéuticas posteriores.
- **Gonadectomía profiláctica**, indicada en pacientes con alto riesgo de malignización gonadal, como en la **disgenesia gonadal mixta** o la **disgenesia gonadal completa 46,XY**.
- **Reconstrucción genital**, adaptada a cada caso según el fenotipo inicial, la función urinaria y sexual esperada, y las decisiones consensuadas con el equipo multidisciplinar y la familia. Entre los procedimientos más frecuentes están:
 - **Clitoroplastia de reducción** en casos de virilización severa en 46,XX (actualmente en desuso).
 - **Vaginoplastia** para corrección de seno urogenital común.
 - **Corrección de hipospadias severas** y construcción de neouretra en pacientes con hipospadias perineoescrotales.
 - **Orquidopexia** o resección de gónadas disgenéticas.

En la actualidad, la cirugía de **normalización genital precoz**, realizada de forma sistemática en las primeras etapas de vida, ha sido objeto de una fuerte **revisión crítica** desde la perspectiva de los **derechos de los pacientes**. Existe un consenso creciente en torno a la necesidad de:

- Limitar las **cirugías irreversibles** en la infancia a aquellos casos en que exista una indicación **clínica clara** (obstrucción urinaria, dolor, riesgo tumoral).
- Asegurar que la **identidad de género futura** se respete y se considere en la toma de decisiones quirúrgicas.
- Potenciar **técnicas quirúrgicas conservadoras**, especialmente en estructuras con potencial funcional futuro (clítoris, cuerpo cavernoso, vagina).

La cirugía en DSD es, por tanto, una especialidad quirúrgica **altamente compleja**, no solo desde el punto de vista técnico, sino también ético y psicosocial. Requiere **formación especializada**, experiencia acumulada y un enfoque basado en la **toma de decisiones compartida**, equilibrando criterios anatómicos, funcionales y bioéticos.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y BIOÉTICOS EN EL MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

La atención de los pacientes con **Trastornos del Desarrollo Sexual (DSD)** plantea importantes **dilemas éticos y bioéticos**, que han adquirido especial relevancia en las últimas décadas, impulsados por las reivindicaciones de asociaciones de pacientes, la evolución de los **derechos humanos**, y la creciente comprensión de la diversidad sexual y de género desde una perspectiva científica y social.

8.1. De la "normalización" a la autonomía progresiva

Históricamente, el abordaje de los DSD, especialmente en neonatos con **genitales ambiguos**, estuvo dominado por el **modelo de normalización genital precoz**, en el cual el equipo médico, sin participación significativa de la persona afectada (por ser un lactante) y con una implicación variable de las familias, tomaba decisiones quirúrgicas irreversibles destinadas a crear una apariencia genital "normativa" acorde al **sexo de crianza** elegido por el equipo. Este enfoque, basado en la creencia de que una anatomía genital atípica genera **angustia psicológica inevitable**, ha sido fuertemente cuestionado.

Las experiencias de pacientes adultos sometidos a cirugías genitales irreversibles en la infancia, muchas veces sin información ni consentimiento adecuados, han puesto de manifiesto el **alto coste psicológico, funcional y sexual** de estas intervenciones, especialmente cuando el **sexo de crianza** asignado quirúrgicamente no coincide con la identidad de género desarrollada posteriormente. Estos testimonios y estudios longitudinales han impulsado un cambio de paradigma hacia un enfoque basado en el **respeto a la autonomía progresiva** de la persona con DSD.

8.2. Consentimiento informado y toma de decisiones compartida

Actualmente, se promueve un modelo de **toma de decisiones compartida**, en el que:

- Los padres o tutores legales, debidamente informados, participan activamente en las decisiones.
- El equipo multidisciplinar aporta información técnica objetiva sobre diagnóstico, pronóstico y opciones de manejo.
- Siempre que sea posible, se posterga la **cirugía genital irreversible** hasta que la persona con DSD pueda **expresar su identidad de género** y participar directamente en la toma de decisiones.
- En casos donde exista una **indicación médica clara** para la cirugía temprana (obstrucción urinaria, dolor, riesgo tumoral elevado), se aplican los mismos estándares de consentimiento informado reforzado.

La cirugía genital por **razones puramente estéticas o psicosociales** en la infancia se considera actualmente de **indicación controvertida** y, en muchos casos, se recomienda aplazarla hasta que el paciente pueda expresar su propio deseo.

8.3. Derecho a la identidad y libre desarrollo de la personalidad

El derecho de las personas con DSD a definir su **identidad de género** y su **proyecto de vida** ha sido reconocido en múltiples foros internacionales, desde la **ONU** hasta asociaciones médicas y bioéticas. Esto implica:

- Evitar medidas médicas o quirúrgicas que **condicionen irreversiblemente** la identidad futura.
- Garantizar un **acceso adecuado a la información** sobre su diagnóstico y las decisiones tomadas en la infancia.
- Respetar el derecho a la **redefinición de la identidad de género**, si así lo desea la persona afectada.

El cirujano pediátrico juega un papel clave en este aspecto, ya que muchas de las decisiones más trascendentes —como la **extirpación de gónadas, o vaginoplastias reconstructivas complejas**— dependen de la **indicación quirúrgica inicial**. En ese sentido, el cirujano debe actuar no solo como técnico, sino también como **garante de derechos**, asegurando que sus intervenciones respeten los principios éticos de **beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia**.

8.4. Equilibrio entre riesgo oncológico y función gonadal

Uno de los dilemas bioéticos más frecuentes en el manejo de los DSD es el equilibrio entre el **riesgo tumoral gonadal** (especialmente elevado en ciertas disgenesias gonadales 46,XY o en disgenesia gonadal mixta) y el **derecho a preservar el potencial reproductivo y hormonal**. En pacientes asintomáticos, pero con gónadas disgenéticas de alto riesgo, la **gonadectomía profiláctica** puede ser razonable desde el punto de vista oncológico, pero conlleva:

- La **pérdida irreversible de cualquier potencial reproductivo** (en algunos casos con posible recuperación de gametos si se preservan antes de la cirugía).
- La necesidad de **terapia hormonal sustitutiva de por vida**.
- Posibles **impactos psicológicos** derivados de la esterilización inducida.

Por lo tanto, la **indicación de gonadectomía profiláctica** debe ser individualizada y explicada en términos claros y comprensibles, permitiendo que las familias y, en la medida de lo posible, el propio paciente, participen activamente en la decisión.

8.5. Perspectiva de derechos humanos y diversidad

En el contexto actual, los DSD no deben ser vistos como simples **anomalías médicas**, sino como **expresiones naturales de la diversidad biológica**. En este marco, el objetivo del equipo médico no es "corregir" la diversidad, sino **acompañar y apoyar el desarrollo saludable e integral** de cada persona, con especial atención a:

- **Evitar la patologización de la diversidad corporal o de género.**
- **Garantizar el acceso a atención médica especializada, respetuosa y basada en evidencia.**
- **Promover la inclusión social y la visibilización de las personas con DSD.**

En este sentido, el cirujano pediátrico especializado en DSD debe ser un profesional técnicamente competente, pero también un profesional éticamente reflexivo, capaz de entender el impacto a largo plazo de sus decisiones quirúrgicas y de actuar en sintonía con los derechos de sus pacientes.

9. PERSPECTIVA HISTÓRICA Y EVOLUCIÓN CONCEPTUAL DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

El abordaje médico y quirúrgico de las personas con **Trastornos del Desarrollo Sexual (DSD)** ha atravesado una profunda transformación en las últimas décadas, reflejando cambios no solo en el conocimiento científico, sino también en la **conciencia social** y en la comprensión de la **diversidad sexual** desde una perspectiva biológica, ética y de derechos humanos.

9.1. La era de la intersexualidad y el modelo patologizante

Durante gran parte del siglo XX, las personas nacidas con **genitales ambiguos** o con discordancias entre **sexo cromosómico, gonadal y fenotípico** eran clasificadas bajo el término general de **intersexuales**, sin una diferenciación etiológica clara. El enfoque médico predominante era el de la **corrección anatómica precoz**, bajo la premisa de que los genitales "atípicos" causaban **un daño psicológico inevitable** tanto al paciente como a su familia.

Esta perspectiva estaba anclada en la idea binaria de que el **sexo anatómico** debía alinearse estrictamente con uno de los dos géneros socialmente aceptados: masculino o femenino. En consecuencia, el manejo quirúrgico consistía en **reasignar anatómicamente** al neonato al sexo considerado más viable según la apariencia genital inicial, muchas veces **sin estudios genéticos, hormonales o gonadales completos**, y sin participación informada de los padres.

Cirugías de **feminización genital**, como la **clitoroplastia de reducción** y la **vaginoplastia constructiva**, eran frecuentes en neonatos con genitales ambiguos, incluso en presencia de gónadas testiculares. En paralelo, neonatos con **micropene severo** eran reasignados al género femenino bajo la creencia de que un **pene funcional** era esencial para el desarrollo de una identidad masculina.

9.2. Avances en genética y endocrinología: el enfoque etiológico

A partir de la segunda mitad del siglo XX, con el desarrollo de la **cariotipo convencional**, y posteriormente con el avance en la **genética molecular** y la **endocrinología pediátrica**, se comenzó a entender que los DSD no eran una entidad homogénea, sino un **conjunto de condiciones con bases genéticas, moleculares y hormonales específicas**.

El descubrimiento de genes clave, como **SRY** (1990), **SOX9**, **WT1** y los genes implicados en la **esteroidogénesis suprarrenal y gonadal**, permitió clasificar mejor cada caso, correlacionando el fenotipo con **mecanismos moleculares específicos**. Esto abrió la puerta a un enfoque **más científico y menos dogmático**, donde las decisiones médicas se basaban en **datos objetivos** y no solo en criterios estéticos.

9.3. El consenso de Chicago (2006) y la nueva terminología

El punto de inflexión conceptual se produjo en 2006 con la publicación del **Consensus Statement on Management of Intersex Disorders**, promovido por la **European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)** y la **Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)**. Este consenso:

- Eliminó los términos obsoletos como **pseudohermafroditismo** y **hermafroditismo verdadero**.
- Introdujo el término paraguas **DSD (Disorders of Sex Development)**.
- Clasificó los DSD en función del **cariotipo** (46,XX; 46,XY; alteraciones cromosómicas sexuales).
- Enfatizó la necesidad de un **abordaje multidisciplinar**.
- Subrayó la **importancia de la participación familiar** y de la toma de decisiones informada.

Este documento marcó el inicio de una nueva era en el manejo de los DSD, consolidando el cambio de un **modelo quirúrgico-correctivo**, centrado en la normalización anatómica, a un **modelo multidisciplinar**, centrado en la comprensión etiológica, el respeto a la autonomía progresiva y la personalización del tratamiento.

9.4. La era actual: diversidad, derechos y medicina basada en la evidencia

En la actualidad, el manejo de los DSD sigue evolucionando, incorporando los avances de la **genómica**, la **biología del desarrollo**, la **endocrinología molecular** y la **cirugía reconstructiva conservadora**. Paralelamente, el movimiento internacional por los **derechos de las personas con DSD** ha introducido debates bioéticos y legales sobre:

- La **legitimidad de la cirugía genital precoz no urgente**.
- El derecho de las personas con DSD a acceder a su historia clínica completa.
- La **protección legal contra prácticas médicas innecesarias o coercitivas**.

En muchos países, se han promulgado normativas que limitan o prohíben las cirugías de normalización genital en **neonatos y lactantes**, salvo en casos donde exista un **riesgo médico claro** (obstrucción urinaria, dolor, malignización gonadal). Esto refleja un cambio

profundo hacia el respeto a la **autonomía corporal** y el reconocimiento de la **diversidad corporal y sexual** como parte natural de la variabilidad humana.

Reflexión final

La evolución histórica de los DSD muestra un camino desde la **patologización y la cirugía correctiva precoz**, pasando por la **comprensión molecular y el enfoque etiológico**, hasta llegar a un **modelo centrado en el paciente**, donde la diversidad corporal es reconocida, y donde el cirujano pediátrico deja de ser un mero técnico reconstructivo para convertirse en un **facilitador de decisiones informadas y respetuosas**.

Autores: C. Tordable Ojeda, D. Cabezalí Barbancho

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. **Pediatrics**. 2006;118(2):e488-e500.
2. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2007;21(3):351-65.
3. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Simmonds M, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. **Nat Rev Endocrinol**. 2018;14(7):415-29.
4. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. 2018;103(11):4043-88.
5. Balsamo A, Baldazzi L, Menabò S, Cicognani A. Management of disorders of sex development in children: Current approaches and future directions. **Endocr Dev**. 2014;27:185-203.
6. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (DSD). **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2016;84(5):771-88.
7. Warne GL, Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. **Rev Endocr Metab Disord**. 2008;9(3):227-36.
8. Witchel SF. Disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. 2018;48:90-102.
9. Callens N, van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with disorders of sex development. **J Sex Res**. 2016;53(9):1045-57.
10. Bougnères P, Bouvattier C, Cartigny M, Leger J. Disorders of sex development: What about the parents? **Horm Res Paediatr**. 2017;88(5):358-368.
11. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2009;70(2):173-87.
12. Lin L, Achermann JC. Steroidogenic factor-1 (SF-1): development, function and pathology. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2004;18(3):265-72.
13. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2008;22(1):119-34.
14. Vilain E, Reue K. XX sex reversal. **Curr Opin Genet Dev**. 1999;9(3):333-8.
15. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of sexual development: current status and progress in the diagnostic approach. **Curr Urol**. 2019;13(3):169-178.
16. Wudy SA, Dorr HG, Solyom J, Schmitz G, Teller WM. Androgen metabolism in children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**. 1999;84(11):3587-94.
17. Fausto-Sterling A. Sexing the Body: Gender Politics and the Construction of Sexuality. New York: Basic Books; 2000.

18. Wisniewski AB, Mazur T. 46,XY DSD with female or ambiguous external genitalia at birth due to androgen insensitivity syndrome, 5 α -reductase-2 deficiency, or 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a review of quality of life outcomes. **Int J Pediatr Endocrinol**. 2009;2009:567430.
19. Holterhus PM, Hiort O. Ambiguous genitalia: current multidisciplinary approaches to the diagnosis and management of children with disorders of sex development. **Nat Clin Pract Urol**. 2007;4(6):291-300.
20. Thyen U, Lux A, Jürgensen M, Hiort O. Utilization of health care services and satisfaction with care in adults affected by disorders of sex development (DSD). **J Gen Intern Med**. 2014;29(Suppl 3):S752-9.