

TEMA 10:

ACTUALIZACIÓN Y FUTURO EN EL MANEJO DE LOS DSD

1. Nuevas técnicas quirúrgicas en el manejo de los DSD

Evolución conceptual: de la cirugía precoz a la cirugía adaptada al desarrollo

El enfoque quirúrgico en los DSD ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, pasando de un modelo **intervencionista precoz**, basado en la corrección anatómica temprana, a un modelo **más conservador y flexible**, que prioriza la función a largo plazo, la preservación de la sensibilidad y la participación activa del paciente en las decisiones quirúrgicas.

Este cambio conceptual ha dado paso a nuevas **estrategias técnicas**, muchas de ellas aún en desarrollo, que buscan optimizar el resultado funcional, reducir el número de reintervenciones y, en lo posible, preservar estructuras anatómicas clave para la identidad y la función sexual futura.

Técnicas reconstructivas genitales avanzadas

1. Clitoroplastias preservadoras de nervios

La reducción clitorídea en pacientes con **hiperplasia suprarrenal congénita** (HSC) ha sido históricamente una de las técnicas más controvertidas. Los abordajes actuales buscan:

- **Resección mínima de tejido cavernoso.**
- Preservación máxima de los **paquetes neurovasculares dorsales.**
- Técnicas de **reposicionamiento clitorídeo** que respeten la anatomía eréctil.

El objetivo no es solo mejorar la estética genital, sino **mantener la sensibilidad erógena** y favorecer una función sexual satisfactoria en la adultez.

2. Vaginoplastia laparoscópica con peritoneo

En pacientes con **agenesia vaginal parcial o total**, especialmente en 46,XY con disgenesia gonadal o en 46,XX con malformaciones müllerianas severas, la creación de una **neovagina** con colgajo peritoneal laparoscópico ha demostrado:

- Buena **elasticidad**.
- Menor riesgo de **estenosis**.
- Integración anatómica y funcional favorable.

Esta técnica, inspirada en procedimientos oncológicos ginecológicos, está ganando relevancia en adolescentes que prefieren una reconstrucción quirúrgica frente a la dilatación progresiva.

3. Uretroplastias con injertos de mucosa bucal en hipospadias complejas

La experiencia acumulada en urología reconstructiva ha consolidado el uso de **injertos de mucosa oral** (bucal o lingual) para la reconstrucción uretral en:

- Hipospadias penoscrotales o perineales severas.
- Uretroplastias de rescate tras múltiples cirugías fallidas.
- Casos con placas uretrales displásicas.

El epitelio oral, por su **excelente vascularización y resistencia a la retracción**, es actualmente el **material de elección** en muchos centros de referencia.

Preservación gonadal y técnicas de reimplantación

En pacientes con **disgenesia gonadal** parcial o con riesgo tumoral intermedio, se está explorando la posibilidad de:

- Realizar **gonadectomías parciales**, preservando tejido viable.
- Criopreservar tejido testicular u ovárico para potenciales **autotrasplantes** en el futuro.
- En pacientes con mutaciones específicas, como **WT1** o **NR5A1**, evaluar la función hormonal residual antes de decidir la extirpación total.

Cirugía mínimamente invasiva en diagnóstico y rescate

El uso de la **cirugía laparoscópica** no solo se ha consolidado en la evaluación inicial de gónadas, sino que en muchos centros es la técnica de elección para:

- **Reposicionamiento gonadal.**
- **Gonadectomías profilácticas.**
- **Revisión de neovaginas estenosadas.**

La laparoscopia ofrece:

- Mejor visualización de gónadas intraabdominales.
- Menor morbilidad posoperatoria.
- Mejores resultados estéticos.

2. Medicina personalizada, terapias génicas y avances en investigación

El futuro de los DSD: hacia un modelo molecular y personalizado

La revolución genómica está transformando el abordaje de los **trastornos del desarrollo sexual**. Cada vez es más evidente que el **cariotipo convencional** (46,XX o 46,XY) es solo la punta del iceberg, y que detrás de cada **fenotipo genital atípico** hay una compleja interacción de:

- **Genes reguladores del desarrollo gonadal.**
- **Factores epigenéticos.**
- **Microdeleciones y variantes funcionales.**

La **medicina personalizada**, basada en el **perfil molecular individual**, permitirá:

- Identificar **marcadores pronósticos** de desarrollo gonadal y función hormonal.
- Predecir el **riesgo tumoral gonadal** con mayor precisión.
- Personalizar la **terapia hormonal**, adaptándola a la sensibilidad androgénica o estrogénica individual.
- Desarrollar esquemas quirúrgicos individualizados, según el patrón anatómico y genético específico.

Edición génica y terapias avanzadas

Aunque aún en fase preclínica, los avances en **edición génica** (CRISPR-Cas9 y tecnologías relacionadas) abren perspectivas interesantes para el futuro manejo de algunos **DSD monogénicos**, como:

- **Deficiencia de 21-hidroxilasa (CYP21A2).**
- **Insensibilidad parcial a andrógenos (PAIS).**
- **Mutaciones en SRY o SOX9** asociadas a disgenesia gonadal.

En modelos animales, la corrección de mutaciones específicas ha permitido restaurar parcialmente la función gonadal o adrenal. Sin embargo, su aplicación clínica requiere garantizar:

- **Eficacia** en tejidos gonadales o suprarrenales.
- **Seguridad** en términos de edición off-target.
- **Aspectos éticos**, especialmente en edición germinal.

Biobancos y registros moleculares internacionales

La creación de **biobancos específicos de DSD**, con muestras de tejido gonadal, suero y ADN de pacientes de todas las edades, está permitiendo:

- **Identificación de nuevos genes implicados** en la diferenciación sexual.
- Desarrollo de **modelos celulares y organoides gonadales**, que simulan el desarrollo testicular u ovárico in vitro.
- Estudios de **resistencia hormonal personalizada**, identificando variantes que modulan la respuesta a andrógenos o estrógenos.

Redes como **I-DSD** (International DSD Registry) o la **Red Europea ERN eUROGEN** están centralizando esta información, facilitando la investigación multicéntrica y la generación de **evidencia real**.

Hormonoterapia de precisión

En pacientes con variantes de **insensibilidad parcial a andrógenos (PAIS)** o **deficiencia de 17β-HSD**, se está avanzando hacia esquemas de hormonoterapia adaptada:

- Uso de **moduladores selectivos del receptor androgénico (SARMs)** en pacientes con sensibilidad parcial.
- Combinación de **andrógenos no aromatizables** y bloqueadores específicos.
- Protocolos de **inducción puberal personalizada** según el perfil de mutaciones y la respuesta gonadal residual.

Conclusión

El futuro en el manejo de los **DSD** se dirige hacia un modelo **híbrido**, donde la **cirugía reconstructiva especializada** convivirá con un enfoque de **medicina de precisión**, basado

en el perfil molecular, el riesgo funcional y las preferencias individuales de cada paciente y su familia. La integración de:

- **Cirugía reconstructiva mínimamente invasiva.**
- **Diagnóstico genómico avanzado.**
- **Terapias génicas personalizadas.**
- **Seguimiento psicosocial longitudinal.**

permitirá optimizar los resultados médicos y psicosociales, respetando al máximo la **diversidad corporal** y asegurando el respeto a los derechos y la dignidad de cada paciente con DSD.

Autores: C. Tordable Ojeda, D. Cabezalí Barbancho

BIBLIOGRAFÍA

1. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. **Nat Rev Endocrinol**. 2018;14(7):415-29.
2. Mouriquand PDE, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HFL, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? **J Pediatr Urol**. 2016;12(3):139-49.
3. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, 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.
4. Cools M, Simmonds M, Elford S, Gorter J, Ahmed SF, DSDnet. Information and communication in disorders of sex development (DSD): A multidisciplinary perspective. **J Pediatr Urol**. 2018;14(5):462-9.

5. Rey RA, Grinspon RP. Normal Male Sexual Differentiation and Aetiology of Disorders of Sex Development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2011;25(2):221-38.
6. Bashamboo A, McElreavey K. Mechanism of sex determination in humans: insights from disorders of sex development. **Sex Dev.** 2014;8(5):250-8.
7. O'Sullivan O, Boulanger C, Montoya R, Boggs C, Warne G. Consensus recommendations for the management of disorders of sex development in infancy. **Pediatrics.** 2018;142(6):e20181459.
8. Ernst LM, Bongiovanni AM, Lovell MA, Morotti RA. Sex development disorders and the role of pathology in understanding their genetic and environmental determinants. **Adv Anat Pathol.** 2019;26(5):281-96.
9. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. **Pediatrics.** 2014;134(3):e710-5.
10. Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M, DeBeaufort C, Schoenle EJ. Oligogenic origin of isolated gonadal dysgenesis: sex-determining factors in humans. **Am J Hum Genet.** 2009;84(5):624-9.