

Recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica en el abordaje inicial de los pacientes con desarrollo sexual diferente

Recommendation of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology in the initial approach to patients with different sexual development

María de la Luz Ruiz Reyes,¹ Matheus Alves Alvares,² Samantha Gabriela Ceballos Cisneros,³ Mariana Costanzo,⁴ Silvia Chahín Ferreyra,⁵ Graciela del Rey,^{6,7,8} María de la Luz Domínguez Carrillo,⁹ Gabriela Paula Finkielstain,^{6,7,8} Ruth Martina Gallardo,¹⁰ Gabriela Guercio,^{4,6} Gil Guerra-Junior,¹¹ Saira Elesva Guadarrama Zenteno,¹ María del Carmen Malosetti,¹² Patricia Guadalupe Medina Bravo,¹³ Darío Jorge Mario Molina Díaz,¹³ José Ángel Vázquez Alvarado,¹⁴ Alicia Belgorosky^{4,6} Raúl Calzada-León¹

Resumen

La sospecha en el diagnóstico de desarrollo sexual diferente (DSD) representa un desafío para neonatólogos y pediatras. Estos pacientes deben ser remitidos lo antes posible para ser estudiados por un equipo multidisciplinario de especialistas con experiencia en estos casos. Con el objetivo de mejorar la calidad de la atención médica en pacientes con DSD, la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, hace esta recomendación para los médicos de primer contacto que son los que inicialmente la deben sospechar.

PALABRAS CLAVE: Desarrollo sexual diferente, genitales atípicos, crisis adrenal, asignación de género, equipo multidisciplinario

Summary

A suspected diagnosis of a patient with different sexual development (DSD) represents a challenge for neonatologists and pediatricians. These patients should be referred as soon as possible to be studied by a multidisciplinary team of specialists with experience in these cases. With the aim of improving the quality of medical care in patients with DSD, the Latin American Society of Pediatric Endocrinology, developed this recommendation for first contact doctors who are the ones who should initially suspect it.

KEYWORDS: Differences in sexual development, atypical genitalia, adrenal crisis, gender assignment, multidisciplinary team.

¹ Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

² Departamento de Endocrinología Hospital Infantil Sabará, Sao Paulo, Brasil

³ Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México, México.

⁴ Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría Garrahan, Buenos Aires, Argentina

⁵ Servicio de Endocrinología, Hospital San José, Bogotá, Colombia

⁶ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

⁷ División de Endocrinología, Hospital General de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

⁸ Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE).

⁹ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Gineco-Pediatría UMAE48, León, Guanajuato.

¹⁰ Servicio de Endocrinología, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, España

¹¹ Grupo Interdisciplinario de Estudios en Determinación y Diferenciación Sexual. Facultad de Ciencias Médicas y Hospital Clínico Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP) Brasil

¹² Servicio de Endocrinología, Hospital del Niño de San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

¹³ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

¹⁴ Servicio de Endocrinología, Unidad Médica San Gerardo. Nuevo Laredo, Tamaulipas, México.

Correspondencia

María de la Luz Ruiz Reyes
luceroruiz15@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Ruiz Reyes ML, Alves Alvares M, Ceballos Cisneros SG, Costanzo M, Chahín Ferreyra S, del Rey G, Domínguez Carrillo ML, Finkielstain GP, Gallardo RM, Guercio G, Guerra-Junior G, Guadarrama Zenteno SE, Malosetti MC, Medina Bravo PG, Molina Díaz DJM, Vázquez Alvarado JA, Belgorosky A, Calzada-León R. Recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica en el abordaje inicial de los pacientes con desarrollo sexual diferente. Acta Pediatr Mex. 2024;45 (Supl 4): S50-S67. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2954>

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con desarrollo sexual diferente (DSD) constituyen una urgencia diagnóstica en el momento en que son detectados. Debido a su complejidad, requieren ser evaluados inmediatamente por un equipo multidisciplinario con experiencia en estos casos, en un tercer nivel de atención.

La sospecha de este diagnóstico suele establecerse por el médico general, el neonatólogo o el pediatra, y son ellos los que inicialmente deben informar a los padres de esta condición, lo que representa todo un desafío.

Con el propósito de mejorar la atención en los pacientes con DSD y evitar decisiones médicas que puedan afectar la calidad de su vida a corto y largo plazo, se presentan las siguientes recomendaciones, dirigidas particularmente a los profesionales de la salud con escasa experiencia en el manejo clínico de DSD, en el que se exponen los siguientes temas:

1. Aspectos básicos del desarrollo sexual.
2. ¿Cómo sospechar DSD en las diferentes edades?
3. ¿Cómo se debe informar a los padres o tutores sobre el diagnóstico DSD? Nomenclatura para referirse al paciente.
4. ¿Por qué evitar la asignación civil y religiosa?
5. Abordaje inicial por el pediatra y/o el neonatólogo
6. ¿Qué estudios son urgentes de realizar en un neonato con DSD?
7. ¿En quién sospechar que existe crisis adrenal?

8. Tratamiento inicial y de mantenimiento de la crisis adrenal aguda
9. Evitar intervenciones quirúrgicas no urgentes
10. Referencia a el equipo interdisciplinario para su manejo

1. ASPECTOS BÁSICOS DEL DESARROLLO SEXUAL

El desarrollo sexual es un proceso secuencial complejo y estrictamente controlado: primero ocurre la determinación sexual, evento inicial en función de los cromosomas sexuales (XX o XY) que guía a la gónada indiferenciada bipotencial a desarrollarse como testículo u ovario; segundo, la diferenciación sexual, cuando la gónada se ha desarrollado y se induce la diferenciación de los órganos genitales internos y externos produciendo el fenotipo sexual.¹ Estos procesos ocurren de manera muy precisa, en ventanas de tiempo muy sensibles y son regulados por vías mutuamente antagónicas para dar lugar al desarrollo normal de testículos u ovarios. Cualquier desviación o interrupción de este delicado equilibrio puede dar lugar a condiciones congénitas conocidas como desórdenes o diferencias en el desarrollo sexual (DSD) existiendo una discrepancia entre el sexo cromosómico, gonadal y fenotípico; e incluye un rango de fenotipos gonadales que van desde ambigüedad genital o testículos no descendidos hasta disgenesia gonadal completa y falla total en la formación testicular en sujetos con cariotipo XY o formación de testículos en un contexto cromosómico XX.² (**Figura 1**)

Algunos de los errores congénitos que afectan la función de las distintas enzimas involucradas en la esteroidogénesis pueden presentar compromiso concomitante en la síntesis de mineralocorticoides y/o glucocorticoides. El compromiso esteroidogénico puede presentarse con genitales atípicos en individuos con

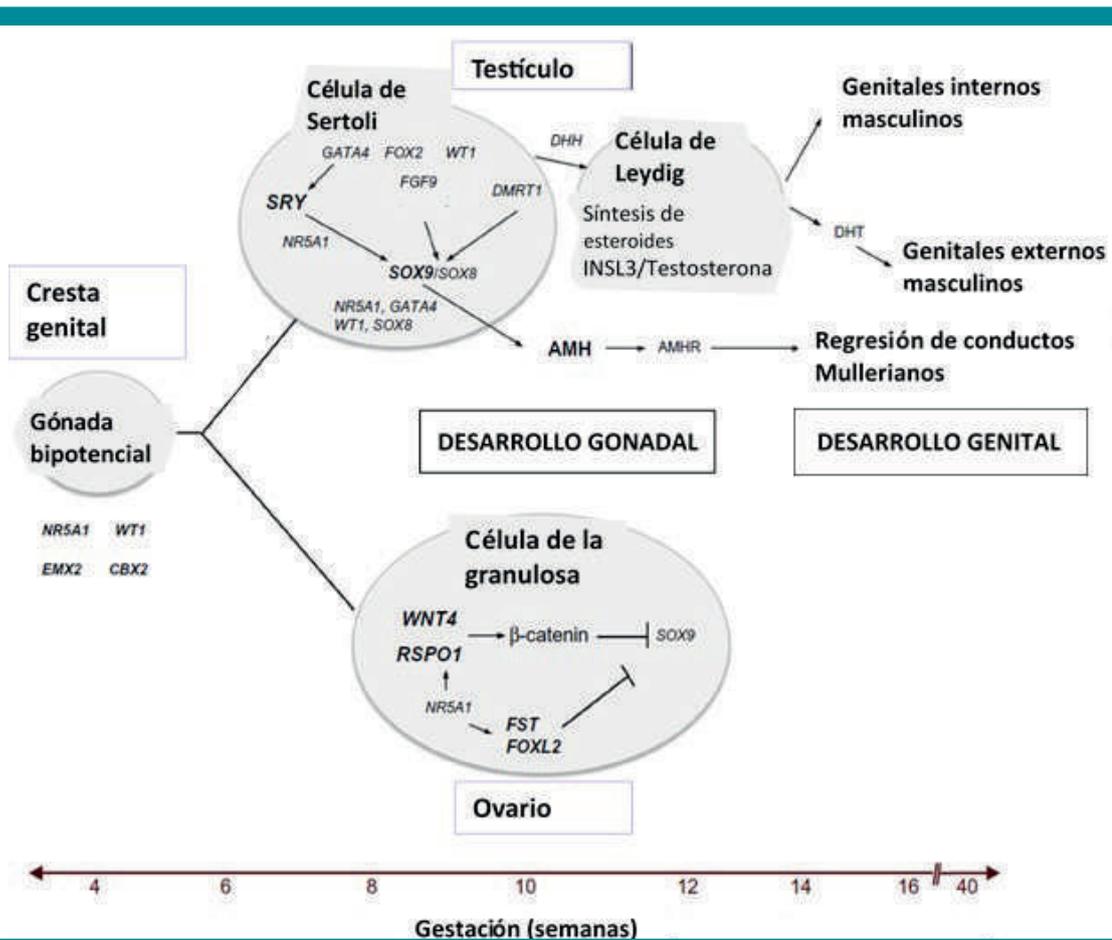


Figura 1. Principales eventos genéticos involucrados en la determinación y diferenciación sexual. (Adaptado de Kyriakou A 2015 ²).

cariotipo 46,XY por insuficiente secreción de testosterona y en individuos con cariotipo 46,XX por exceso de productos intermedios con actividad androgénica.³⁻⁵

Durante la embriogénesis en los humanos, el primordio adreno-gonadal surge de la cresta urogenital y se desarrolla aproximadamente 4 semanas después de la fertilización. Se compone del pronefros, que dará lugar al primordio adrenal; el mesonefros, precursor del primordio gonadal y el metanefros, que dará lugar al sistema urinario. Hasta el comienzo de la determinación sexual, no existen diferencias morfológicas entre gónadas XX y XY, la gónada en desarrollo se mantiene

como bipotencial hasta alrededor de 41 días post concepción (dpc).⁶

El gen SRY es el regulador de la determinación sexual. En el embrión XY, la expresión de SRY ocurre a los 42 dpc y dirige la diferenciación de las células pre-Sertoli. Las células somáticas por fuera de los cordones se diferencian a células de Leydig fetales e inician la producción de testosterona bajo estímulo de la gonadotropina coriónica placentaria, necesaria para la diferenciación de los gonoductos y los genitales externos, y la proteína INSL3 (insulin-like 3) que participa del descenso testicular.⁷ En ausencia de SRY, la gónada indiferenciada sigue la vía de diferenciación ovárica.



La diferenciación de las células germinales depende del nicho que las rodea, por lo que, según el destino de las células de soporte, se inicia una cascada que culmina en la formación de la gónada completamente funcional.⁸

El proceso de desarrollo ovárico es más lento que el testicular siendo histológicamente identificable sólo a partir de la 11ª semana de gestación. Tempranamente, los gonocitos maduran a ovogonias y comienzan la meiosis intra-útero, la cual se detiene en la fase de diplotene de la profase de la primera división. Los principales pasos en el desarrollo de los folículos ováricos son la diferenciación de las células de la granulosa, la formación de los folículos y la compartimentalización de las células somáticas. La actividad endocrina es mínima durante la vida fetal, dado que los estrógenos no son necesarios para la diferenciación de los genitales externos ni internos.

2. ¿COMO SOSPECHAR DSD EN LAS DIFERENTES EDADES?

Las diferencias en el desarrollo sexual pueden detectarse en las distintas etapas de la vida y ciertas características en la exploración física pueden orientar al médico de primer contacto para sospecharlas.

La presentación más frecuente es en el periodo neonatal. La frecuencia de los hallazgos genitales que merecen una evaluación minuciosa se estima entre 1:2000/1:5000 recién nacidos.^{9,10} En este periodo, los pacientes con DSD, además de tener riesgos que comprometen la vida: crisis de insuficiencia adrenal en la hiperplasia suprarrenal congénita, insuficiencia hipofisaria, obstrucción del tracto urinario, etc., o llevar a asignaciones incorrectas de sexo al nacer, constituyendo una emergencia médica y legal con el consecuente impacto familiar y social.^{11,12}

A continuación, se describen algunos hallazgos que deben hacer sospechar DSD y requieren una evaluación más profunda.^{9,13}

2.1 En el periodo neonatal:

Historia familiar de DSD, que se refiere a la presencia de otros familiares afectados, mujeres en la familia con amenorrea primaria, ausencia completa de desarrollo puberal en miembros de la familia, historia de muertes neonatales sospechosas de insuficiencia adrenal. (**cuadro 1**)

Clara ambigüedad en el aspecto genital, por ejemplo, las extrofias de cloaca.

Genitales con apariencia femenina en los que se evidencia hipertrofia de clítoris, fusión en sentido posteroanterior, parcial o completa de labios menores y/o mayores o masa palpable a nivel inguinal o labial.

Genitales con apariencia masculina que presentan criptorquidia bilateral, micropene, hipospadias perineal aislada o hipospadias leve/

Cuadro 1. Sospecha de DSD en el periodo neonatal

Clara afección en el aspecto genital
<p>Genitales con apariencia masculina con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micropene • Hipospadias severa • Criptorquidia unilateral en combinación de los anteriores • Criptorquidia bilateral
<p>Genitales con apariencia femenina con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fusión en sentido posteroanterior, parcial o completa de labios menores y/o mayores • Masa inguinal o labial "hérnia" • Labios mayores rugosos e hiperpigmentados • Clitoromegalia • Combinación de los anteriores
<ul style="list-style-type: none"> • Genitales no concordantes con cariotipo gestacional

moderada con testículos no descendidos.

2.2 **Las presentaciones tardías** pueden deberse a:

- Falta de reconocimiento de genitales atípicos en el neonato.

- **En ambos sexos:**

-Ausencia completa de desarrollo (falta de cambios puberales a los 13 años en las mujeres o 14 años en los varones).

-Infertilidad.

-Tumores gonadales de células germinales asociados a gónadas disgenéticas.

-Comorbilidades asociadas sugerentes de DSD (cardiopatías, síndrome nefrótico cortico resistente en niñas, etc.).

- **En las mujeres:**^{14,15}

-Hernia o masa ínguino-labial.

-Clitoromegalia.

-Amenorrea primaria: ausencia de menarca a los 15 años o después de 3 años de haber iniciado Telarca.

-Amenorrea secundaria: ausencia de menstruación por un periodo > a 90 días en mujeres con ciclos previos conservados.

-Virilización (hirsutismo, clitoromegalia, alopecia androgénica, acné, cambios en la voz, crecimiento del cartílago cricoides, aumento de la masa muscular).

- **En los varones:**

-Criptorquidia bilateral (testículos no palpables).

-Disociación entre el volumen testicular y el de pene o falta de progresión del volumen testicular durante el desarrollo.

-Ginecomastia.

-Hematuria cíclica.

3. ¿CÓMO SE DEBE INFORMAR A LOS PADRES O TUTORES SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE? NOMENCLATURA PARA REFERIRSE AL PACIENTE

El nacimiento de un bebé es uno de los eventos más importantes, esperados y emocionantes en la vida de los padres, y la revelación del sexo es crucial debido a que impacta en el sexo de crianza y en el desarrollo de la identidad; sin embargo, en los pacientes que nacen con DSD y presentan variantes anatómicas en sus genitales, se sugiere evitar la asignación de sexo.

En el contacto inicial con la familia de un recién nacido con sospecha de DSD, la comunicación es fundamental, ya que las primeras impresiones dejan marcas que perduran a lo largo de la vida en los individuos y en sus familias.

Anteriormente, estos casos, se nominaban como “ambigüedad genital” o “intersexo”, lo que era muy confuso y algunos padres podrían asumir que tenía ambos sexos. Desde el consenso del 2006, se recomienda evitar estas expresiones y términos peyorativos o mensajes ambiguos.^{4,16}

Es fundamental que el personal de primer contacto se refiera hacia el paciente cómo su bebé, sin emplear los artículos “él” o “la” antes esta palabra y evitar decir “su hijo” o “su hija”, “el niño” o “la niña”.

Se deberá informar a los padres que, en ese momento, no es posible determinar el sexo de su bebé, y que requiere evaluación y estudios por médicos especialistas de un equipo multidisciplinario con experiencia en estos casos.

Se sugiere, describir las diferencias anatómicas, con términos neutrales o embrionarios, ya que decir pene, clítoris, escroto, testículos, ovario, vagina o labios, denotan asignación de sexo y causan confusión. Se propone, por lo tanto, evitar artículos como “él” o “la” y preferentemente decir “su” o “sus” y nombrar a las estructuras como se indica en la **Figura 2**.¹⁷

Para evitar interferir con el vínculo entre los padres y el recién nacido, fantasías o ilusiones hacia una rápida y posiblemente equivocada asignación, conflictos legales, prejuicio y discriminación social, es recomendable en estos pacientes:

1. Posponer la asignación de nombre que oriente a cualquier sexo.

2. Evitar la inscripción en el Registro Civil,¹⁸ para generar el acta de nacimiento, el certificado, la inscripción o la partida de nacimiento. A menos que sea completamente necesario tramitarlo para otorgar la atención al menor, ya que para la reasignación legal se requiere un proceso determinado, específico para cada país y en algunos casos hasta un juicio civil, que en ocasiones se retrasa y es obstaculizado por desconocimiento e incomprensión del tema por las autoridades jurídicas.
3. Evitar registro o ritual religioso,¹⁷ (bautismo, sacramento, consagración), según la creencia de la familia, ya que debe realizarse una vez que se estudie y asigne el sexo del paciente para evitar cambios.
4. Evitar procedimientos quirúrgicos no urgentes, así como la circuncisión antes de confirmar la asignación del paciente.



Figura 2. Término sugerido de las estructuras genitales según su localización

5. Evitar el uso de ropa y/o accesorios sugestivos de asignación social femenina o masculina (horadar las orejas o colocación de aretes).

Como se mencionó previamente, los pacientes con DSD, suelen detectarse generalmente desde el nacimiento,¹⁸ sin embargo, existe un grupo de pacientes que se diagnostican o se hacen evidentes en etapas posteriores de la vida. En esta situación nos enfrentamos ante pacientes ya registrados civilmente y con un rol de crianza e identidad de género establecidos, por lo que es fundamental que los médicos de primer contacto revelen el diagnóstico de DSD inicialmente solo a los padres, sin la presencia del menor, al cual el equipo médico se deberá dirigir en todo momento con el nombre ya asignado, respetando la identidad adoptada, sin realizar prejuicios o suposiciones. Es imprescindible manejarse con respeto y empatía, utilizando términos adecuados y derivar de manera inmediata al menor.¹⁹

El médico tratante en ningún momento debe buscar el protagonismo de la situación, debe abstenerse a realizar la asignación de género, aun cuando los familiares y otros profesionales soliciten recomendaciones. Se deben evitar etiquetas o falsos diagnósticos como “tiene ambos sexos”, “es hermafrodita”, “es pseudohermafrodita”, “es una quimera”, “tiene quimerismo”, “es parte hombre y parte mujer”, “tiene ambigüedad de genitales”, “es una variante y cuando crezca se va a quitar” o “parece más masculino o femenino” o viceversa.

La función principal del equipo de atención médica de primer contacto es detectar al paciente con diferencias anatómicas en los genitales e informar el posible diagnóstico de DSD a los padres de manera clara y utilizando los términos adecuados, con el objetivo de que ellos, comprendan que requiere ser evaluado en un tercer nivel de atención por un equipo multidisciplina-

rio, el cual con base a la anatomía, características clínicas, funcionalidad, producción hormonal y potencial de fertilidad, realizará un diagnóstico específico e individual y determinará el mejor enfoque de tratamiento.

4. ¿POR QUÉ EVITAR LA ASIGNACIÓN CIVIL Y RELIGIOSA?

Si bien, los consensos internacionales, recomiendan la asignación de un sexo en todo recién nacido, en los pacientes con DSD detectados en el periodo neonatal, se recomienda evitar la asignación de sexo hasta que el paciente sea evaluado por un equipo interdisciplinario con experiencia.

El neonatólogo o pediatra que atiende el caso tiene que informar a los padres sobre la posibilidad de retrasar la asignación civil mediante el Acta o Partida de Nacimiento (AoPN), y/o del registro religioso, y analizar con el apoyo de Trabajo Social, Psicología y los abogados del Centro de Atención, las condiciones, características y limitaciones legales que existen, así como los usos y costumbres de su comunidad.

Asignación Civil o Legal: En la mayoría de los países de Latinoamérica al realizar el registro civil y generar el AoPN, debe quedar establecido el género binario (masculino o femenino), sin posibilidades de omitirlo ni de tener otra opción para denominar el género.

En cada caso se pueden presentar una de las siguientes alternativas:

1. **Es posible diferir el AoPN hasta que se haya terminado de estudiar el caso.** Se debe confirmar cuanto tiempo se pueden retrasar estos trámites mediante la asesoría de las autoridades legales del Centro de Atención.



2. **No es posible diferir el AoPN, pues sin este documento no se puede acceder a la atención de Salud que se requiere.** De ser así, se deben realizar estos trámites a la brevedad.

3. **El registro civil y el AoPN ya se han realizado.** En estas condiciones, se debe tener en cuenta que es posible cambiar posteriormente el AoPN de acuerdo con lo señalado en las siguientes disposiciones internacionales, pero de aplicación obligatoria en todos los países:

- Los artículos 8, 12 y 19 de la Convención sobre los Derechos del Niño adoptada por la ONU. El rango jurídico que se le otorga puede ser supraconstitucional (se antepone a la ley suprema y existe en Bolivia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Honduras, Guatemala y Paraguay) o legal (de igual primacía que el texto constitucional y existe en Argentina, Chile, Colombia, Cuba, México, Nicaragua, Panamá, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela).²⁰
- El apartado 3 de los Principios de Yogyakarta, que señala que la identidad de género constituye un aspecto fundamental de la dignidad, la autodeterminación y la libertad.²¹
- La Convención Americana sobre Derechos Humanos (también llamada “Pacto de San José”), establece que los Estados se comprometen a respetar los derechos y libertades reconocidos en ella y a garantizar su libre y pleno ejercicio a toda persona que esté sujeta a su jurisdicción, sin discriminación alguna por motivos de sexo (entre otros aspectos). La Corte Interamericana de Derechos Humanos es la institución judicial autónoma que vigila la aplicación e interpretación del Pacto de San José.²²

- La Comisión Interamericana de Derechos Humanos, órgano de la OEA creada para promover la observancia y la defensa de los derechos humanos y servir como órgano consultivo de la Organización en esta materia. Son parte de la Convención: Argentina, Barbados, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominica, Ecuador, El Salvador, Granada, Guatemala, Haití, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Surinam y Uruguay.²³

Aunque los procedimientos pueden ser diferentes entre un País y otro, la modificación del AoPN es un trámite que se puede realizar a petición de la persona interesada, o de su tutor o quien ejerza la patria potestad, mediante una solicitud por escrito en la que exprese la necesidad de modificar los datos personales del AoPN primigenia (apoyada por un informe médico), a fin de expedir un nuevo registro que concuerde con el género que le corresponde al paciente.

4.1 Asignación o Registro Religioso:

En relación con el registro y las ceremonias y procedimientos propios de cada religión, es indispensable hablar con los padres y determinar a qué religión pertenecen y/o en qué religión se hará el registro de su bebé. (**Cuadro 2**) Por ejemplo, entre los cristianos no católicos, aunque se practica el bautismo, no existe un registro por escrito de este evento. La Iglesia ortodoxa y las Iglesias protestantes reformadas, bautizan bebés por ablución (derramamiento de agua sobre la cabeza), en tanto que los bautistas, los evangélicos, la Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días, los Testigos de Jehová y la Iglesia Adventista del séptimo día, lo realizan por inmersión. Los únicos que mantienen el bautismo infantil son los luteranos, los calvinistas, los presbiterianos, los anglicanos, los metodistas, la iglesia morava, la Iglesia Unida de Cristo, la

Cuadro 2. Características de las distintas religiones

RELIGIÓN	PROFESION DE FE	EDAD	CIRCUNCISIÓN
Católica	SI. Bautismo*	Recién nacido	NO
Ortodoxa	SI	Recién nacido	NO
Protestante reformada	SI	Recién nacido	NO
Luteranos	SI	Recién nacido	NO
Calvinistas	SI	Recién nacido	NO
Presbiteriana	SI	Recién nacido	NO
Anglicana	SI	Recién nacido	NO
Metodista	SI	Recién nacido	NO
Morava	SI	Recién nacido	NO
Iglesia unida de Jesucristo	SI	Recién nacido	NO
Iglesia del Nazareno	SI	Recién nacido	NO
Iglesia de la comunidad metropolitana	SI	Recién nacido	NO
Judíos		8 días de vida	SI, Brit Milah**
	Sí, Bar Mitzvá	Pubertad	
Mahometanos	Sí, Shahada***	Recién nacido	Sí****
		Pubertad	Otras sectas
Bautista	SI	Adultos	NO
Evangelista	SI	Adultos	NO
Jesucristo de los últimos días	SI	Adultos	NO
Testigos de Jehová	SI	Adultos	NO
Adventista del séptimo día	SI	Adultos	NO
Algunos grupos culturales africanos	NO	Pubertad	SI
Hindúes	NO		NO
Budistas	NO		NO

* La religión católica es la única que lleva registro permanente por escrito. La modificación de género en el Acta o Fe de Bautismo requiere solicitud a la Arquidiócesis o incluso Dispensa Papal

** El *Brit Milah* se lleva a cabo en la mañana del 8° día de vida y no se posterga ni aún en Shabat o Yom Kipur. Si se explica al mohel, éste puede no hacer circuncisión completa sino solo un pequeño corte para mostrar la sangre depositada en el paño

*** Se recita en ambos oídos del recién nacido.

**** La circuncisión no está establecida en el Corán, pero se considera una sunna (tradición del Profeta). Sólo la escuela shafíí la considera preceptiva. En el chiismo la circuncisión se realiza al nacimiento, en otras sectas después de los 7 años, pero siempre antes de la pubertad



Iglesia del Nazareno y la Iglesia de la Comunidad Metropolitana, las demás hacen el bautismo de adultos.

En la religión católica existe la denominada “Fe o Certificado de Bautismo” que es un acta que emite la iglesia, que queda registrada a perpetuidad en los libros de la casa pastoral o en la Arquidiócesis, y que es avalada por la firma del sacerdote y sello de la casa parroquial. Cambiar el género de la Fe o Certificado de Bautismo, requirió durante mucho tiempo dispensa papal, y había que someter el caso al juicio de un Tribunal especial, localizado en Roma, y que podía, desde llevar un tiempo prolongado, hasta negarse. En la actualidad se están implementando procesos que se pueden solicitar en la Arquidiócesis correspondiente de algunos países, por lo que siempre conviene solicitar la opinión de un ministro bien informado antes de tomar una decisión.

En la religión judía, la ceremonia del *brit milah* se lleva a cabo temprano en la mañana del octavo día de vida, y salvo peligro para el recién nacido, no se posterga ni aun por caer en *Shabat* o *Yom Kipur*. Es uno de los preceptos de la halajá más arraigados entre los judíos, cumplido tanto por observantes como seculares. Si bien no hay un registro, cuando existe un falo es posible que se realice la circuncisión. Por ello, cuando existe duda del género, se puede hablar con el *mohel*, quien podrá no realizar la circuncisión completa sino solo un pequeño corte para mostrar la sangre depositada en el paño.

Entre los musulmanes, el texto de la Shahadah se recita suavemente en los oídos izquierdo y derecho del bebé, pero no existe un registro por escrito ni permanente. También se practica la circuncisión, y aunque el procedimiento no se menciona explícitamente en el Corán, se trata de una tradición establecida directamente por el profeta Mahoma, por lo que su práctica se

considera una sunna (tradición del profeta) y es muy importante. Solo una de las cuatro escuelas sunníes, la shafií, la considera preceptiva, pero para el resto de los musulmanes no es obligatoria. La edad a la que se debe practicar la circuncisión varía. En el chiismo tiene lugar en el mismo momento del nacimiento. Sin embargo, en otras sectas se espera hasta los siete años o más, pero siempre antes de la pubertad.

Ciertos grupos culturales africanos realizan la circuncisión a partir de la pubertad. Los hindúes y los budistas, ni llevan registro por escrito ni practican la circuncisión.

Debe considerarse que, desde la etapa neonatal, pero acentuándose de manera muy importante desde la infancia hasta la edad adulta, existe discriminación de género en algunas sectas religiosas y en comunidades de indígenas, por lo es imprescindible platicar con los padres al respecto.

5. ABORDAJE INICIAL POR EL PEDIATRA Y O EL NEONATÓLOGO

Recibir a un recién nacido con DSD representa un enorme desafío para el neonatólogo o pediatra, tanto en el manejo de la información con la familia, como en el abordaje inicial del neonato.^{4,9,11-13}

Si bien la evaluación y estabilización inicial estarán en manos del neonatólogo o el pediatra que recibe al bebé, las estrategias de estudio de DSD, deben ser llevadas solo por un equipo interdisciplinario con experiencia, por la complejidad del abordaje en estos casos, así que, si el paciente se encuentra estable, debe de referirse a la brevedad a un tercer nivel de atención que cuente con dicho equipo. En las primeras horas de vida, más allá del reconocimiento de los hallazgos sugestivos de DSD, es importante que el pediatra o neonatólogo evalúe la existencia de asociaciones que puedan poner en riesgo la vida: insuficiencia adrenal, insuficiencia hipofisaria, obstrucción del tracto

urinario etc.

Durante esta etapa es fundamental el apoyo psicosocial brindado por el equipo de Salud Mental. Inicialmente se debe realizar una anamnesis detallada, un examen físico minucioso general y genital.

En la anamnesis se deberán indagar la existencia de consanguinidad o la pertenencia a grupos endogámicos que aumentan la probabilidad de condiciones autosómicas recesivas. También es importante conocer si existen otros miembros de la familia con DSD o hallazgos sugestivos. Los antecedentes del embarazo, la ingesta de medicamentos o exposición a tóxicos, también deben ser considerados.

En el examen físico general se prestará atención al estado general del recién nacido, la presencia de dismorfias, defectos de línea media, pigmentación de piel y mucosas (hiperpigmentación, ictericia) y estado de hidratación. El examen genital debe incluir la inspección de las características del tubérculo genital (medidas de longitud y grosor), posición y función del meato urinario, presencia de orificio vaginal, distancia anogenital, fusión y/o apariencia de los pliegues labio-escrotales y la palpación gonadal (localización y características). Todos los hallazgos deben quedar registrados en la historia clínica del paciente.

En el abordaje inicial el neonatólogo o pediatra de un recién nacido con DSD, los aspectos principales a considerar son:

1. **Un bebé con genitales completa o parcialmente virilizados y SIN GÓNADAS PALPABLES**, nos obliga a descartar con premura, el diagnóstico de **hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 α -hidroxilasa (HSC)**, sobre todo la variedad perdedora de sal, por la morbimortalidad y riesgo de muerte neonatal por crisis adrenal asociada a la falta de diagnóstico temprano.

2. Evaluar el estado general del niño, descartando alteraciones asociadas (gastrointestinales, renales, urinarias, cardiovasculares, etc.).
3. Evaluar el medio interno, glucemia y natriemias por la posibilidad de deficiencias hormonales (insuficiencia adrenal o hipofisarias).
4. Consultar a un equipo interdisciplinario experimentado y referirlo a la brevedad a un centro de tercer Nivel en cuanto el paciente se encuentre estable.
5. Cuando esto sea posible, evitar asignación legal y religiosa.

6. ¿EN QUIÉN SOSPECHAR QUE EXISTE CRISIS ADRENAL?

La crisis adrenal en los pacientes con HSC suele presentarse entre la segunda y tercera semana de vida, debido a que:

- a) A partir del nacimiento, se pierde el factor protector de la unidad materno-placentaria.²⁴
- b) Las glándulas adrenales deben pasar del estado funcional "fetal", a la adquisición de la función "madura" en las primeras dos semanas de vida extrauterina.²⁵
- c) El grado de déficit de mineralocorticoides y/o de glucocorticoides es muy variable ya que 65-75% de los pacientes son heterocigotos compuestos; es decir, tienen diferentes mutaciones en cada alelo.

La crisis adrenal, en estos casos, se presenta cuando no se ha iniciado un tratamiento sustitutivo adecuado porque:²⁶

- a) No existe en el país un programa de tamiz o pesquisa neonatal que cubra a todos los recién nacidos.

- b) El tamiz neonatal dio un resultado falso, porque se realizó en un momento inadecuado, ya que los resultados son más confiables si se realiza entre el 3er y 5º día de vida.
- c) El tamiz neonatal produjo en resultado falso negativo porque la madre recibió dosis altas de esteroides al final de la gestación, por ejemplo, para acelerar la maduración pulmonar del feto. Otras causas de falsos negativos son una función adrenal inmadura en niños nacidos pretérmino y formas leves de deficiencia de 21-hidroxilasa.²⁷
- d) Se desconocen los resultados del tamiz neonatal y
 - Los varones afectados presentan un fenotipo genital con signos de virilización que pueden pasar desapercibidos (pene grande y testículos pequeños) asociado a hiperpigmentación de areolas y genitales.
 - En una mujer la virilización fue tan severa que fue identificada erróneamente con sexo masculino, a pesar de no tener gónadas palpables, y presentar hiperpigmentación de areolas y genitales.
- e) En varones o mujeres (sin diagnóstico de HSC o incluso con diagnóstico de HSC, pero en quienes no se administra dosis de estrés), que presentan un proceso infeccioso (gastrointestinal o de vías aéreas superiores), existe una enfermedad grave o son sometidos a cirugía.

La crisis adrenal se debe a:^{24, 26}

1. En la forma perdedora de sal, la falta de mineralocorticoides produce una disminución rápida de los niveles de sodio y un aumento progresivo de los de potasio en sangre, porque la eliminación renal del

primero está aumentada, y la del segundo disminuida. Esta situación se ve agravada por uno o varios de los siguientes: a) en la etapa neonatal existe una menor tasa de filtración glomerular, b) los túbulos renales son inmaduros y presentan resistencia relativa a la aldosterona, y c) porque el contenido de sodio en la leche materna, pero sobre todo en las leches maternizadas, es bajo.²⁸

2. Tanto en la forma perdedora de sal como en la no perdedora de sal, la falta de síntesis de cortisol ocasiona problemas en la regulación del metabolismo de glucosa, produciendo hipoglucemia moderada a severa, sobre todo si el ayuno se prolonga más de 3 o 4 horas.

Por lo tanto, se debe sospechar que existe una

Cuadro 3. Sospecha de crisis adrenal

CAUSA	MANIFESTACIONES
Hiponatremia <133 mEq/L o mmol/L	Irritabilidad, letargo, rechazo al alimento, náuseas, vómito, mareo, debilidad muscular, succión débil, fatiga al alimentarse, falta de aumento de peso, hipotensión, deshidratación hipovolémica, choque
Hiperkalemia >6 mEq/L o mmol/L	Debilidad muscular Taquicardia, arritmias ECG: T acuminadas y angostas, PR prolongado, disminución de amplitud o ausencia de P, acortamiento de QT, ensanchamiento QRS.
Hipoglucemia ** <40 mg/dl	Irritabilidad, letargo, debilidad, mareos, náusea, vómito, diaforesis, dolor abdominal, crisis convulsivas
Acidosis metabólica pH <7.35 HCO ₃ <18mEq/L	Somnolencia, cansancio, hipotonía, deshidratación, taquicardia, retraso en el llenado capilar, taquipnea, rechazo al alimento, náuseas, vómitos, respiración irregular o de Kussmaul, disminución del volumen urinario
* En recién nacidos prematuros el valor de corte es >6.5 mEq/L o mmol/L	
** La disfunción de la médula adrenal puede causar hipoglucemia	

crisis adrenal en las siguientes situaciones que se describen en el **cuadro 3**.

7. ¿QUÉ ESTUDIOS SON URGENTES DE REALIZAR EN UN NEONATO CON DSD?

En un recién nacido con DSD es urgente sospechar el diagnóstico de probable HSC y descartar crisis suprarrenal, por lo que antes de trasladar al paciente se sugiere determinar:

- **Sodio sérico:** Hiponatremia se define como valores inferiores a 133 mEq/L o mmol/L.
- **Potasio Sérico:** Hiperkalemia se define como valores superiores a 6 mEq/L o mmol/L. En recién nacidos prematuros el valor de corte es 6.5mEq/L o mmol/L. Si existe Hiperkalemia se debe realizar un electrocardiograma.
- **Glucosa sérica:** Hipoglucemia se define como una concentración de glucosa en suero menor a 40 mg/dl.
- **Gasometría venosa:** Acidosis metabólica se define como pH menor a 7.35 y bicarbonato inferior a 18 mEq /L.²⁹

Si se confirma crisis adrenal: hiponatremia, hiperkalemia, hipoglucemia y acidosis metabólica, se debe iniciar tratamiento de manera inmediata y sin esperar resultados confirmatorios.

Idealmente, antes de la administración de hidrocortisona, se recomienda obtener una muestra de sangre en un tubo rojo, centrifugarla y congelar el plasma, para posteriormente, trasladarla congelada, a una Unidad donde pueda ser procesada a fin de confirmar o descartar el diagnóstico de HSC.^{30,31}

Es importante ponerse en contacto de inmediato (teléfono o medios electrónicos) con un servicio especializado con experiencia, para consensuar las decisiones medicas a adoptar, hasta que el paciente

se encuentre estable y pueda ser trasladado a un tercer nivel de atención para su estudio integral.

8. TRATAMIENTO INICIAL Y DE MANTENIMIENTO DE CRISIS ADRENAL AGUDA

LA INSUFICIENCIA ADRENAL ES UNA CONDICIÓN CRÍTICA, POTENCIALMENTE MORTAL QUE REQUIERE TRATAMIENTO URGENTE

1- Se debe corregir la hipovolemia, administrando solución fisiológica 0.9% a 20ml/kg en bolo y posteriormente de acuerdo con el estado de deshidratación.

2- Administrar glucocorticoide: hidrocortisona a 100 mg/m² IV o IM (corresponden aproximadamente a 25 mg para un paciente de 3 a 10 kg, 50 mg para 30 kg y 100mg para más de 30 kg de peso corporal). La primera dosis en bolo IV o IM y posteriormente 100 mg/m² IV dividida cada seis horas o en infusión continua. Si no se dispone, puede utilizarse dexametasona parenteral, sin embargo, se debe tener en cuenta que, a diferencia de la hidrocortisona, la dosis supra fisiológica de dexametasona no tiene acción mineralocorticoide.

3- Si se detecta hipoglucemia, se debe administrar solución glucosada al 10% 2ml/kg/dosis y posteriormente a requerimientos.

Con el tratamiento indicado, se espera una corrección progresiva hidroelectrolítica, sin necesidad de aporte adicional de electrolitos

4- Una vez que el paciente esté estable, administrar dosis de mantenimiento con hidrocortisona a dosis 20-30 mg/m² dividido en cuatro veces al día, en las primeras 24-48 horas

5- Posteriormente, pasar la dosis de hidrocortisona vía oral a 10-15mg/m²/día, repartida en tres tomas diarias y en caso de no tener hidrocortisona vía

oral, para la dosis de mantenimiento, se puede indicar prednisona o prednisolona de 2.5 a 4mg/m²/día, dividida en 2 tomas. Si el paciente presentó hiponatremia y/o hiperkalemia, es probable que la producción de mineralocorticoides se encuentre afectada, y en estas condiciones, es conveniente añadir fludrocortisona 0.1 mg/día cada 24 horas, vía oral.²⁴

6- Es necesario educar al paciente y a su familia acerca de la necesidad de administrar el tratamiento de reemplazo de forma permanente, así como de realizar el incremento de la dosis de mantenimiento (habitualmente duplicar), en los momentos de estrés, fiebre, enfermedad intercurrente, cirugías o procedimientos médicos que requieran anestesia general para prevenir crisis adrenal.

7- En caso de cirugía se recomienda administrar una dosis de hidrocortisona 50-100 mg IM o IV una hora antes del procedimiento; posteriormente, hidrocortisona 60 mg/m² en infusión endovenosa continua durante el mismo y por cada 6 horas de la cirugía, cuando retome tolerancia oral, suministrar el doble de la dosis habitual por 24-48 horas y luego continuar con el esquema habitual de tratamiento.

8- Para procedimientos quirúrgicos menores bastará con duplicar la dosis oral habitual de tratamiento por 24 horas.

La crisis adrenal puede ser desencadenada por diversas causas, siendo las principales:

a) Estado de salud grave, infección aguda, o estrés mayor en un paciente no diagnosticado anteriormente.

b) Vómitos persistentes que impidan la administración oral o absorción de glucocorticoide en un paciente ya diagnosticado.

c) No aumentar la dosis de reemplazo, durante el curso de una enfermedad intercurrente o procedimiento quirúrgico.

d) Suspensión del tratamiento crónico con corticoides en forma brusca, tengan o no tengan una enfermedad concomitante.

Es conveniente que los pacientes lleven una pulsera o chapa indicando su diagnóstico y la posibilidad de crisis adrenal. Además, se debe dar una nota del servicio médico con el diagnóstico y las indicaciones en emergencias.

En los pacientes que reciben corticoides en forma prolongada y estén en condiciones de suspender el tratamiento se debe realizar un descenso progresivo de la dosis bajo control clínico. La recuperación completa del eje en los pacientes con función adrenal normal puede tardar de 6 a 12 meses después de haber suspendido el glucocorticoide, por lo que, ante la eventualidad de un procedimiento mayor, se sugiere indicar el suministro de una dosis para estrés previo al mismo.^{24,26}

9. EVITAR INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS NO URGENTES

En las últimas décadas, el enfoque y el tratamiento integral de los pacientes con DSD se han nutrido de las perspectivas y percepciones de los pacientes y de los grupos de apoyo.^{32,33}

La atención quirúrgica de los pacientes con DSD es uno de los principales retos y aún, se está debatiendo las recomendaciones sobre la oportunidad y el momento adecuado para realizar los procedimientos quirúrgicos.

Debe tenerse en consideración que:^{32,34-41}

a) Las cirugías genitales no son un requisito para la asignación civil ni religiosa.

- b) Cada caso se debe evaluar en forma específica, y debe tener en consideración la opinión de los padres y de ser posible, la del paciente, así como sus características biológicas, psicológicas, sociales, culturales, etc. Finalmente, se deberá establecer la necesidad y/o la conveniencia de realizarla, el tipo de cirugía y el momento adecuado para llevarla a cabo.
- c) Es muy importante considerar que, en un paciente con diagnóstico establecido de DSD, los médicos del primer nivel de atención deben evitar la realización de cualquier procedimiento quirúrgico no urgente y/o irreversible, y que la decisión de cualquier cirugía, es responsabilidad exclusiva del equipo multidisciplinario del hospital de tercer nivel en el que está estudiando y manejando el caso.
- d) En pacientes con fenotipo femenino o masculino, sin diagnóstico establecido de DSD, que presentan hernia inguinal unilateral o bilateral, estamos obligados a considerar la posibilidad de que la "hernia" sea una gónada, por lo tanto, no se debe realizar ningún procedimiento no urgente, por lo que es preciso diferir la cirugía.
- e) Lo mismo es aplicable para pacientes con fenotipo femenino que presentan una masa palpable unilateral o bilateral a nivel inguinal o de labios mayores.
- f) También, se debe utilizar este concepto en sujetos con fenotipo masculino, criptorquidia bilateral y/o hipospadias, y en aquellos con criptorquidia unilateral, en los que se encuentran estructuras müllerianas (trompas, útero) al intentar realizar la orquidopexia.
- g) Si la hernia se encuentra encarcelada o estrangulada, y por lo tanto la cirugía es urgente, hay que advertir al cirujano que no debe, por ningún motivo, remover ninguna estructura

sugestiva de gónada, trompas y/o útero, que no esté comprometida, ya que repercutiría de forma irreversible en la capacidad reproductiva, además de limitar o incluso anular, la posibilidad de estudiar la función gonadal en el centro de tercer nivel de atención. Esto también es aplicable en casos de abdomen agudo y de cualquier otra condición que determine la necesidad de realizar una cirugía en forma inmediata.

10. REFERENCIA AL EQUIPO INTERDISCIPLINARIO PARA SU MANEJO

Los pacientes con DSD requieren la evaluación por varios especialistas de un equipo interdisciplinario, involucrado en los diversos aspectos implicados en el diagnóstico y tratamiento de esta situación.^{42,43}

En este equipo se requiere de subespecialistas con experiencia en estos casos en los que se incluyen pediatras, endocrinólogos pediatras, urólogos pediatras, genetistas clínicos y moleculares, psicólogos, psiquiatras, asesores genéticos y trabajadores sociales, entre otros.^{42,44}

El objetivo fundamental del equipo interdisciplinario es poder discutir en conjunto a cada paciente de manera individual para evitar decisiones médicas que puedan afectar la calidad de vida del paciente con DSD a largo plazo.

Es función del equipo interdisciplinario, definir las estrategias diagnósticas y terapéuticas que cada paciente requiere.

La función de algunos de los especialistas es la siguiente:

1. Endocrinólogo pediatra: Establece el diagnóstico de DSD, evalúa la función gonadal, los posibles desequilibrios hormonales, así como la posibilidad de tratamiento hormonal adecuado para cada caso.^{42, 44}

2. Genetista: Realiza pruebas genéticas para identificar cualquier alteración genética o mutación que pueda estar asociada.⁴¹ Acuerda con el grupo interdisciplinario la estrategia a nivel molecular para dilucidar el diagnóstico con la mayor precisión posible.⁴⁴
3. Urólogo: Evalúa el desarrollo y funcionamiento de los órganos sexuales, lleva a cabo cirugías para corregir cualquier malformación o anomalía.⁴³
4. Psicólogo/Psiquiatra: Brinda apoyo emocional, realiza evaluaciones psicológicas y ofrecer terapia para ayudar al paciente y su familia a comprender y adaptarse a su condición de vida.^{43, 45}
5. Trabajo Social: cumple un papel fundamental para comprender el entorno familiar y social, tanto en el abordaje inicial del paciente con DSD como en su acompañamiento en las diferentes etapas de su crecimiento y desarrollo.

Se debe referir al especialista en cuanto se detecten manifestaciones atípicas de los genitales externos o internos en un paciente, así como si existen preocupaciones o dudas sobre su género.⁴⁶

Solo el equipo interdisciplinario determinará las estrategias necesarias en el estudio de cada paciente con DSD para su diagnóstico, las cuales, pueden variar según las necesidades individuales del paciente, la disponibilidad de métodos y equipos, la experiencia del personal, los costos económicos y su situación específica. Sin embargo, en un bebé con genitales parcial o totalmente virilizados y sin gónadas palpables, se recomienda solicitar con urgencia los estudios que permitan realizar o descartar el diagnóstico de crisis adrenal secundaria a hiperplasia suprarrenal congénita, ya que la falta de la sustitución hormonal inmediata compromete la vida del paciente.

CONCLUSIÓN

En esta recomendación sobre el abordaje básico de los pacientes con genitales atípicos, se otorgan las herramientas necesarias, para facilitar un adecuado manejo inicial del equipo de salud en Latinoamérica, previo a su referencia a un equipo multidisciplinario. Es trascendental remarcar que las recomendaciones que se describen, están enfocadas a evitar, decisiones medicas erróneas que podrían afectar al paciente tanto en la niñez como durante la adolescencia y en la vida adulta, así como también repercutir en su entorno familiar.

REFERENCIAS

1. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(5):771-788. doi:10.1111/cen.12857
2. Kyriakou A, Lucas-Herald A, McGowan R, Tobias E, Ahmed F. Disorders of sex development: advances in genetic diagnosis and challenges in management. *Advances in Genomics and Genetics*. 2015;5:165-177
3. Hiort O, Ahmed SF. Understanding differences and disorders of sex development. Foreword. *Endocr Dev*. 2014;27:VII-VIII.
4. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus Statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006 Jul;91(7):554-563
5. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global DSD Update Consortium Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80
6. Park SY, Jameson JL. Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation. *Endocrinology*. 2005 Mar;146(3):1035-1042
7. Jordan BK, Vilain E. SRY and the genetics of sex determination. *Adv Exp Med Biol*. 2002 511:1-13; discussion 13-14
8. Kim Y, Capel B. Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: a new perspective on an old problem. *Dev Dyn*. 2006 Sep;235(9):2292-2300
9. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(6):818-840
10. Rodie ME, Ali SR, Jayasena A, Alenazi NR, McMillan M,

- Cox K, et al. Scottish DSD Network & the Scottish Paediatric Endocrine Group. A Nationwide Study of the Prevalence and Initial Management of Atypical Genitalia in the Newborn in Scotland. *Sex Dev* 2022;16(1):11-18
11. Bailez M, Costanzo M, Guercio G, Ongaro L, Belgorosky A. Desarrollo sexual diferente. Programa Nacional de Actualización Pediátrica a distancia (PRONAP). 1ª Edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría. Módulo 1, 2018;17-24
 12. Costanzo M, Belgorosky A, Guercio G. Desarrollo sexual diferente: clasificación y estudio. *Endocrinología Pediátrica*. Hernán García Francisca Grob Alejandro Martínez editores. Ediciones Universidad Católica de Chile. 2023;437-446
 13. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;24(2):197-218
 14. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-1618
 15. Lord M, Sahni M. Secondary Amenorrhoea. 2022 Jul 18. Treasure Island (FL): In StatPearls Publishing; 2024 Jan
 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431055>
 17. Guercio G, Costanzo M, Berensztein E, Bailez Marcela, Lopez JC. Anomalías de la diferenciación sexual (DSD): enfoque pediátrico; Fundación Hospital de Pediatría Garrahan; Medicina Infantil. 17;2; 6-2010:190-201
 18. Mark Sperling. *Sperling Pediatric Endocrinology*, Elsevier, 5th Edition. July 2020,123-174
 19. Calzada-León R, del Castillo AV, Cuevas AJ. Ambigüedad de genitales: Abordaje inicial del paciente. *Acta Pediatr Mex*. 2000; 21(3):76-81
 20. Mieszczyk J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):541-547
 21. Convención de los Derechos del Niño. <https://www.unicef.org/es/convencion-derechos-nino>
 22. Principios de Yogyakarta <https://yogyakartaprinciples.org/principles-sp/>
 23. Convención Americana sobre los Derechos Humanos.
 24. <https://www.oas.org/es/cidh/mandato/documentosbasicos/introduccion-documentos-basicos.pdf>
 25. Comisión Interamericana de los Derechos Humanos. <https://www.corteidh.or.cr>
 26. Bizzarri C, Capaldo D, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 13; 14:1133376.
 27. Pignatti E, du Toit T, Flück CE. Development and function of the fetal adrenal. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023; Feb 24(1):5-21
 28. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 2022;43(1):91-159.
 29. Pode-Shakked N, Blau A, Pode-Shakked B, Tiosano D, Weintrob N, Eyal O, et al. Combined gestational age- and birth weight-adjusted cut-offs for newborn screening of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3172-3180
 30. Villeneuve P-M, Bagshaw SM. Assessment of urine biochemistry. En: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: capítulo 55
 31. Kamel KS, Halperin ML. Interpretation of electrolyte and acid-base parameters in blood and urine. En: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020: capítulo 24.
 32. Forclaza MV, Morattob E, Pennisic A, Falcoc S, Olsenc E, Rodríguez P, Papaziana R, Bergadá I. Niveles de cortisol en la saliva y séricos en recién nacidos. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):262-266
 33. Kopacek C, Prado MJ, Silva CMD, De Castro SM, Beltrão LA, Vargas PR, et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious Congenital Adrenal Hyperplasia Detected after a public screening program implementation. *J Pediatr*. 2019;95:282-290
 34. Leon NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):560-574
 35. Ravetllat, I. Igual de diferentes: la identidad de género de niñas, niños y adolescentes en Chile. *Leus et Praxis*. 2018;24(1):397-436
 36. Carmona MJ. XXY, La gran decisión de ser intersexual. *J Med Mov* 2020;16(1):25-28.
 37. Agramonte MA. Intersexualidad y estigma social. *Revista de Sexología y Sociedad de Cuba*. 2008;14(36):18-23.
 38. Bernal JS. Estados intersexuales en menores de edad: los principios de autonomía y Beneficencia. *Revista Derecho*. 2011;36:87-125.
 39. Harris RM, Chan YM. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. *Current Opinion of Endocrinology Diabetes & Obesity*. 2019;26:49-53.
 40. Greenberg JA. Legal, ethical, and human rights considerations for physicians treating children with atypical or ambiguous genitalia. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(4):252-255
 41. Weidler EM, Grimsby G, Garvey EM, Zwayne N, Chawla R, Hernandez J, et al. Evolving indications for surgical intervention in Patients with Differences/Disorders of sex development: Implications of Deferred Reconstruction. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(3):150929
 42. Sandberg DE, Gardner M, Callens N, Mazur T; DSD-TRN Psychosocial Workgroup, the DSD-TRN Advocacy Advi-



- sory Network, and Accord Alliance. Interdisciplinary care in disorders/differences of sex development (DSD): The psychosocial component of the DSD-Translational research network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Jun;175(2):279-292
43. Diamond M, Garland J. Evidence regarding cosmetic and medically unnecessary surgery on infants. *J Pediatr Urol.* 2014 Feb;10(1):2-6
 44. .
 45. Sandberg DE, Gardner M, Callens N, Mazur T. Interdisciplinary care in disorders/differences of sex development (DSD): The psychosocial component of the DSD—Translational research network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Jun 1;175(2):279–292
 46. 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? Vol. 12, *Journal of Pediatric Urology.* Elsevier Ltd; 2016. p. 139-149
 47. Conway GS. Disorders of sex development (DSD): an overview of recent scientific advances. *Psychol Sex.* 2014 Jan;5(1):28–33
 48. Słowikowska-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 Nov 1;108(5):822-831
 49. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, Robevska G, Ohnesorg T, Hewitt J, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol.* 2016(17);243:1-21