



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"

210

Nº 058 -2015-INSN-DG

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 30 de Enero del 2015

Visto el Expediente con Registro Nº 18397-2014 y el Memorando Nº 1779-DG-INSN-2014, de fecha 17 de Diciembre del año 2014; por el cual se hace llegar la Guía de Práctica Clínica de "Diagnóstico y Tratamiento de las Anomalías de Diferenciación Sexual" remitido por el Departamento de Investigación Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente; y solicita la elaboración de la Resolución Directoral correspondiente;

CONSIDERANDO:

Que, la Ley Nº 26842 - Ley General de Salud, establece que la protección de la salud es de interés público y por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, el Artículo 31º del Decreto Supremo Nº 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657 "Ley del Ministerio de Salud", establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados, lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de servicios especializados de Salud;

Que, mediante la R.M. Nº 422-2005/MINSA fue aprobada la NTS Nº 027-MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", establece el marco normativo para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica en el Sector Salud;

Que, con Memorando Nº 2074-OGC-INSN-2014, la Directora de la Oficina de Gestión de la Calidad, hace llegar a la Dirección General del INSN la Guía de Práctica Clínica de "Diagnóstico y Tratamiento de las Anomalías de Diferenciación Sexual" la cual ha sido elaborada por el Equipo Técnico Médico del Servicio de Endocrinología y cuenta con opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente y de la Oficina de Gestión de la Calidad, para su opinión y aprobación con Resolución Directoral; y

Que, en uso de las atribuciones conferidas en el Manual de Organización y Funciones aprobada por Resolución Directoral Nº 041-DG-INSN-2011; y

Con la Visación de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente, la Jefatura del Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Medicina Pediátrica, la Oficina de Gestión de la Calidad y la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño;

De conformidad con lo dispuesto por las Resoluciones Ministeriales Nºs 167-2004 y 826-2005/MINSA y Leyes Nºs 26842 y 26657;

SE RESUELVE:

Artículo Primero.- Aprobar la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de las Anomalías de Diferenciación Sexual" que consta de 20 folios (XX) del Departamento de Investigación Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente, del Instituto Nacional de Salud del Niño; -----

EZTG/DFO/KGG/shy.



www.isn.gov.pe

Av. Brasil 600
Breña. Lima, Perú
Telf.: (511) 330-0066





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

I. FINALIDAD

Brindar recomendaciones, elaboradas de manera sistemática, para orientar a médicos neonatólogos, endocrinólogos pediatras, genetistas, psicólogos, urólogos y ginecólogos pediátricos en la toma de decisiones informadas para la atención de los niños con Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS) seleccionando las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas. La guía clínica está dirigida a lograr el mayor bienestar del paciente y sus familias.

II. OBJETIVOS

- ✓ Destacar la importancia del enfoque multidisciplinario de esta patología.
- ✓ Difundir la nueva nomenclatura y los conceptos actuales.
- ✓ Promover un manejo orientado hacia el bienestar psicológico del paciente y su familia.
- ✓ Disminuir la incertidumbre en la práctica clínica de las ADS.
- ✓ Desarrollar estándares de calidad asistencial.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Institutos especializados pediátricos de alta capacidad resolutive, nivel III-2 con servicios neonatología, UCI pediátrica, endocrinología pediátrica, genética, urología pediátrica, ginecología pediátrica y psicología con experiencia en el manejo de esta patología.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Los diagnósticos de uso corriente en la práctica médica como *sexo ambiguo*, genitales ambiguos, *intersexo*, *sexo indeterminado*, *reversión sexual*, *hermafroditismo* y *pseudohermafroditismo*, son considerados peyorativos por los pacientes y crean confusión entre los padres y los profesionales. Por ello, debido a la necesidad de mejoras en las guías de manejo médico-quirúrgico y ante el pedido de los familiares y los grupos de defensa de los pacientes demandando un nuevo enfoque, es que se organizó el Consenso Internacional 2006 (conformado por expertos de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins ESPE/LWPES). El resultado fue un documento que señala el manejo de estas patologías desde el nacimiento hasta la adultez. También se propone una nueva nomenclatura y clasificación que comienza por denominar a este grupo de patologías: "Disorders of Sexual Development", nombre que ha sido adaptado a nuestro idioma por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica como: Anomalías de la Diferenciación Sexual, ver tabla 1.^{1,2,3}

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10:

- (Q56) Sexo indeterminado y pseudohermafroditismo
 - (Q56.0) Hermafroditismo, no clasificado en otra parte
 - (Q56.1) Pseudohermafroditismo masculino, no clasificado en otra parte
 - (Q56.2) Pseudohermafroditismo femenino, no clasificado en otra parte
 - (Q56.3) Pseudohermafroditismo, no especificado
 - (Q56.4) Sexo indeterminado, sin otra especificación



www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lnan@lnan.gob.pe





Tabla 1
ADS: NOMENCLATURA SEGÚN EL CONSENSO ESPE/LWPES 2006

ANTERIOR	NUEVA
Intersexo	Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS)
Pseudohermafroditismo masculino	ADS 46,XY
Pseudohermafroditismo femenino	ADS 46,XX
Hermafroditismo verdadero	ADS con ovotesticular
Varón XX o reversión sexual XX	ADS 46,XX testicular
Reversión sexual XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

1

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

Las ADS son un conjunto amplio de patologías congénitas caracterizadas por un desarrollo atípico del sexo genético, gonadal o fenotípico, que se producen por la alteración de alguna de las fases primordiales del desarrollo sexual normal. Algunas ADS se hacen evidentes en la morfología de los genitales externos del neonato y otras se manifiestan en etapas posteriores de la vida.^{3,4}

5.2 ETIOLOGÍA: es muy variada, a continuación se presenta la etiología, en tres grupos de patologías según la literatura actual:

- A. ADS con alteraciones de los cromosomas sexuales (tabla 2)
- B. ADS con cariotipo 46,XY (tabla 3)
- C. ADS con cariotipo 46,XX (tabla 4)

Tabla 2
ADS CON ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

47,XXY	Síndrome de Klinefelter y sus variantes
45,X	Síndrome de Turner y sus variantes
45,X/46,XY	Disgenesia gonadal mixta
46,XX/46,XY	Quimerismo



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Carmen E. Martínez E.
Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

Reg. N° 0330

www.isn.gob.pe

Av. Brasil 600
Brefia, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 18401
Insns@isn.gob.pe



2



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

Tabla 3
ADS CON CARIOTIPO 46,XY

A. ANOMALÍAS DE DESARROLLO TESTICULAR:

1. Disgenesia testicular completa (Síndrome de Swyer) o parcial (*alteraciones génicas: SRY, SOX₉, SF₁, WT₁, DHH, etc.*)
2. Quimera ovotesticular 46,XY
3. Regresión testicular

B. TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS O ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS:

1. Trastornos de la síntesis de los andrógenos:
 - a. Mutaciones del gen LH beta (LH anómala)
 - b. Mutaciones del gen del receptor de LH (LHCGR, aplasia o hipoplasia de las células de Leydig)
 - c. Déficits enzimáticos:
 - Que afectan a las suprarrenales y los testículos:
 - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (mutación del gen de la 7dehidrocolesterol desmolasa)
 - Mutaciones del gen StAR
 - Mutaciones del gen 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
 - Mutaciones del gen P450 reductasa (gen *POR*)
 - Mutaciones del gen 17-α-hidroxilasa (gen *CYP₁₇*)
 - Que afectan sólo a los testículos:
 - Déficit de 5-α-reductasa (gen *SRD_{5A2}*)
2. Trastornos de la acción de los andrógenos:
 - a. Síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA) parcial o completo (E34.5)
 - b. Latrogenia materna o contaminantes ambientales: drogas (estrógenos en la gestación) () y disruptores endocrinos (en estudio, p.ej. ftalatos).

C. TRASTORNOS DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA: déficit o resistencia

D. MALFORMACIONES UROGENITALES DE ETIOLOGÍA NO HORMONAL

1. Síndromes malformativos con alteraciones urogenitales (Robinow, Aarskog, pie-mano-genital, anomalías cloacales)
2. Hipospadias aislada
3. Criptorquidia
4. Afalia



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Reg. N° 0330

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
Insn@insn.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

Tabla 4
ADS CON CARIOTIPO 46,XX

A. TRASTORNOS DEL DESARROLLO OVARICO:

1. Disgenesia gonadal
2. Quimera ovotesticular 46,XX
3. Desarrollo testicular con cariotipo 46,XX (SRY^+ , duplicación del gen $SOX9$)

B. EXCESO DE ANDRÓGENOS:

• De origen fetal:

1. Hiperplasia suprarrenal congénita por: (CIE 10: E25.0)
 - Deficiencia de 21 hidroxilasa
 - Deficiencia de 11- β -hidroxilasa
 - Deficiencia de 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
2. Tumores fetales productores de andrógenos
3. Mutaciones de los receptores de glucocorticoides

• De origen materno:

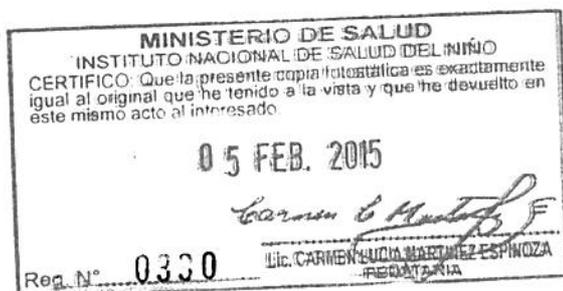
1. Tumores maternos virilizantes (luteoma, tumor de Krukenberg)
2. Hiperplasia suprarrenal materna mal controlada
3. Fármacos (andrógenos)

C. MALFORMACIONES UROGENITALES DE ETIOLOGÍA NO HORMONAL:

- Anomalías cloacales (asociaciones sindrómicas)
- Agenesia o hipoplasia vaginal y/o uterina (síndrome de Rokitansky, asociación MURCS), (MODY5 con diabetes mellitus y poliquistosis renal)
- Atresia vaginal
- Fusión de labios

1,2,3

La determinación precisa de la etiología de una ADS prepara a los médicos especialistas, a los pacientes y a los familiares para los acontecimientos por venir, tales como la posibilidad de una crisis suprarrenal, gonadoblastoma, la asignación del género y la posibilidad de tener un siguiente hijo o hija afectada. Sin embargo, a veces no es posible conocer la causa exacta de la ADS. Un enfoque ilustrativo de los diferentes estadios de la diferenciación sexual normal se encuentra en: http://www.aisia.org/document/web/girl_and_boy/www.sickkids.ca/childphysiology/cpwp/genital/genitaldevelopment.htm. Un ejemplo de orientación para los profesionales se encuentra en: <http://www.hopkinschildrens.org/intersex/> como "Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sexual Development" y para los padres como "Handbook for Parents" (en idioma inglés).^{2,3}



www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1820
lnan@lnn.gob.pe



4



5.3 FISIOPATOLOGÍA:

Diferenciación Sexual Masculina: puede describirse como un proceso de dos etapas:

- 1) formación de los testículos a partir de una gónada primitiva (determinación sexual) y
- 2) diferenciación de genitales internos y externos por acción de hormonas secretadas por los testículos fetales (diferenciación sexual).

En las primeras etapas de la *determinación* sexual, el embrión desarrolla dos gónadas bipotenciales tanto en el varón como en la mujer, mediante la expresión de los genes DAX_1 y WNT_1 . Es necesaria la dosificación precisa de estos genes ya que su sobreexpresión altera la formación normal del testículo, produciendo una ADS con reversión sexual femenina. El desarrollo testicular a partir de la gónada bipotencial se inicia alrededor de la sexta semana de gestación con la activación del gen SRY que se encuentra en el cromosoma Y (Yp11.3). Esto provoca la liberación del factor de transcripción SRY , que activa la formación testicular con la participación de varios genes (WT_1 , CBX_2 (M_{33}), SF_1 , $GATA_4$ / FOG_2 , SOX_9). El gen SOX_9 , localizado en 7q24.3-25.1, es esencial para las primeras etapas del desarrollo de los testículos. Otros genes como PGD_2 , FGF_9 , $DMRT_1$, $ATRX$ y DHH y varios genes autosómicos también están involucrados. Por ende, cualquier alteración en este complejo sistema genético puede provocar una ADS (p. ej. mutaciones).

Una vez formados los testículos se inicia la *diferenciación* sexual masculina en la cual las células de Sertoli producen la hormona antimülleriana (AMH) y las células de Leydig producen testosterona. Previamente, el embrión ha formado los conductos de Wolff (masculinos) y los conductos de Muller (femeninos). La AMH induce la regresión de los conductos de Muller, mientras que la testosterona actúa sobre el receptor androgénico en los conductos de Wolff, produciendo la formación del epidídimo, conductos deferentes y las vesículas seminales. Estos procesos se producen de manera ipsilateral por acción paracrina y autocrina. Esto se ha demostrado en embriones de animales de laboratorio, cuando se extrae el testículo de un lado, se forman estructuras müllerianas en ese mismo lado, mientras que en el opuesto se forman estructuras masculinas normales. Por otro lado, las células de Leydig producen además el factor 3 similar a la insulina (insulin-like factor 3 o INSL 3 o factor similar a la relaxina) que ocasiona el descenso de los testículos al escroto. La testosterona es transformada mediante la acción de la enzima 5- α -reductasa a su forma activa dihidrotestosterona (DHT), ésta actúa sobre los receptores androgénicos de la próstata y de los genitales externos produciendo su masculinización. En esta fase, las ADS se pueden deber a diferentes factores como déficits enzimáticos que bloquean la síntesis de testosterona, deficiencia de la AMH, deficiente actividad de la 5 α -reductasa o alteraciones de los receptores androgénicos (síndrome de insensibilidad a andrógenos o SIA).

Diferenciación Sexual Femenina: En ausencia del gen SRY , las células de soporte precursoras de la gónada bipotencial se diferencian como células de la granulosa, iniciándose la formación de los ovarios. En esta primera etapa interviene el gen DAX_1 , el cual, como hemos visto debe expresarse de manera precisa. En la gónada XX predomina el gen WNT_4 que es fundamental para la formación de los ovarios ya que mediante su señalización es que se activa la b-catenina, la cual silencia los genes masculinizantes SOX_9 y FGF_9 . Se inicia entonces la esteroidogénesis ovárica y el desarrollo de los conductos de Muller. El gen WNT_4 juega un rol crítico la determinación del sistema reproductor femenino y también en la formación de los riñones, las glándulas suprarrenales, hipófisis, y tejidos mamarios. La ausencia del WNT_4 conduce al desarrollo de un tejido similar al testículo dentro del ovario, produciendo una ADS con reversión sexual masculina. Otro gen esencial en la determinación sexual femenina es el gen $RSPO_1$, que es responsable de la proteína $RSPO_1$, que también suprime al gen SOX_9 . La pérdida de la función de este gen por mutaciones provoca una ADS con la formación de ovotestes en el feto XX. Es así como los genes WNT_4 , $RSPO_1$, y la b-catenina tienen actividades pro-ováricas y anti-testiculares en la vida embrionaria temprana. Por otro lado, el gen $FOXL_2$ parece tener acciones similares después del nacimiento. Está implicado en acciones como la diferenciación de células de la granulosa, el desarrollo del folículo y el funcionamiento del ovario durante la vida





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

fértil. Los conductos de Müller dan lugar a las trompas de Falopio, el útero y de los dos tercios superiores de la vagina. En la mujer, el tubérculo genital se convierte en el clítoris, los pliegues labioescrotales en los labios mayores, y los pliegues uretrales se convierten en los labios menores.

Las ADS con cariotipo 46,XX se pueden producir por alteraciones cromosómicas, genéticas, malformaciones anatómicas, exposición intraútero a andrógenos ingeridos o producidos por la madre, o producidos por el feto como en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Siendo la causa más frecuente de esta última la *deficiencia de la 21-hidroxilasa*, que produce virilización de los genitales externos femeninos de grado variable. Se han identificado varias mutaciones genéticas relacionadas a sus diferentes presentaciones clínicas, la forma *Clásica*: que tiene dos variedades: la perdedora de sal (que es una emergencia neonatal pues produce un grave desequilibrio hidroelectrolítico por déficit de cortisol y aldosterona) y la forma virilizante simple, mientras que la forma *No Clásica o tardía* es más leve.^{4,5}

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las ADS tienen una frecuencia muy variable dependiendo del tipo de patología, pero en conjunto afectan a menos de cinco de cada 10,000 habitantes lo cual las coloca dentro de la clasificación de enfermedades raras según los criterios de la Unión Europea. La OMS tiene otro criterio para enfermedad rara o huérfana que es aquella que tiene una frecuencia menor de 6.5-10 por 10,000, lo cual para algunos expertos es muy alta. Individualmente, la frecuencia de algunas ADS es mayor a la de las enfermedades raras como la criptorquidia (2.4% de varones nacidos vivos), la hipospadias (0.4-8.2:1,000 varones nacidos vivos), el síndrome de Klinefelter 1:500-1,000 hombres nacidos vivos y el Síndrome de Turner (1:2,500 mujeres nacidas vivas). Otras ADS relativamente frecuentes son el síndrome insensibilidad a andrógenos (1:20,000 en su forma completa), y la hiperplasia suprarrenal congénita (1:14,200 nacidos vivos). En cambio, muy raras son la afalia, quimerismo, tumores maternos virilizantes y otras.^{3,6}

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

5.5.1 MEDIO AMBIENTE

Ciertos contaminantes ambientales se encuentran en estudio por ser posibles factores de riesgo de ADS, ya que actuarían como disruptores endocrinos que alteran la síntesis de gonadotrofinas y esteroides. Entre ellos se encuentran los fitoestrógenos (genisteína), ftalatos, dioxinas, y bisfenoles (liberados en la producción de compuestos clorados como plástico PVC y pesticidas clorados), etc. En cuanto a los medicamentos, el uso del dietilestilbestrol fue un claro ejemplo de iatrogenia y se ha encontrado relación entre el uso de ácido valproico y el fungizida usado en agricultura vinclozolina y la hipospadias.^{7,8,9}

5.5.2 ESTILOS DE VIDA

El uso de esteroides anabólicos y la exposición a disruptores endocrinos pueden producir una ADS en el recién nacido. También la consanguinidad se relaciona a un mayor riesgo de transmisión de enfermedades genéticas como la hiperplasia suprarrenal congénita.^{4,7,9}

5.5.3 FACTORES HEREDITARIOS

Se han mencionado en la etiología (sección V.5.2) que las mutaciones genéticas causan algunos tipos de ADS. Un ejemplo es el de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), la cual dependiendo del defecto enzimático puede producir virilización en las niñas o deficiente masculinización en los niños afectados. Esta es una enfermedad autosómica recesiva



www.isn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
Insn@isn.gob.pe





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

bastante estudiada mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Se han identificado más de 14 mutaciones puntuales responsables de la HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa. El gen afectado es el CYP21A2, ubicado en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA. El Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) con la colaboración del Sapporo City Institute of Public Health de Japón realizó el estudio de las mutaciones más frecuentes en el Perú y fueron las siguientes: deleción, nt656G, I172N, P30L, R356W y Q318X.⁶ Las posibilidades de los hijos de padres portadores son por cada embarazo: 1:4 que presente la enfermedad, 2:4 que sea portador sano y 1:4 que no sea portador ni que presente la enfermedad.¹⁰

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS:

6.1 CUADRO CLINICO:

6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Son muy variables, depende de la etiología de la ADS. Algunas veces los signos y síntomas son evidentes en los recién nacidos con ambigüedad sexual o síndromes dismórficos y en otros casos se hacen evidentes más tardíamente, en la adolescencia. En la siguiente tabla se presentan estos dos grupos de enfermedades.

Tabla 5
FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LAS ADS

TEMPRANAS	<ul style="list-style-type: none"> - Ambigüedad sexual en el neonato - Aparentemente varón sin testículos - Tumorações inguinales en una "niña" - Probable Hipospadia - Clitoromegalia aislada
TARDÍAS	<ul style="list-style-type: none"> - Virilización de una mujer en la pubertad - Retardo puberal en la mujer - Amenorrea primaria - Ginecomastia - Infertilidad masculina

EXAMEN CLÍNICO: en caso de ambigüedad sexual se deben evaluar:

- Rasgos dismórficos: diversos síndromes cromosómicos y no cromosómicos (génicos) presentan anomalías genitales entre sus características.
- Hiperpigmentación de la piel, especialmente genitales y areolas mamarias.
- Estado de hidratación.
- Genitales externos:
 - Simetría
 - Forma y tamaño del falo
 - Posición del meato urinario y orificio vaginal (presencia de seno urogenital)



www.len.gob.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lnsn@len.gob.pe



- Presencia y posición de gónadas
- Rugosidad de los pliegues labio escrotales
- Fusión de labios menores¹¹

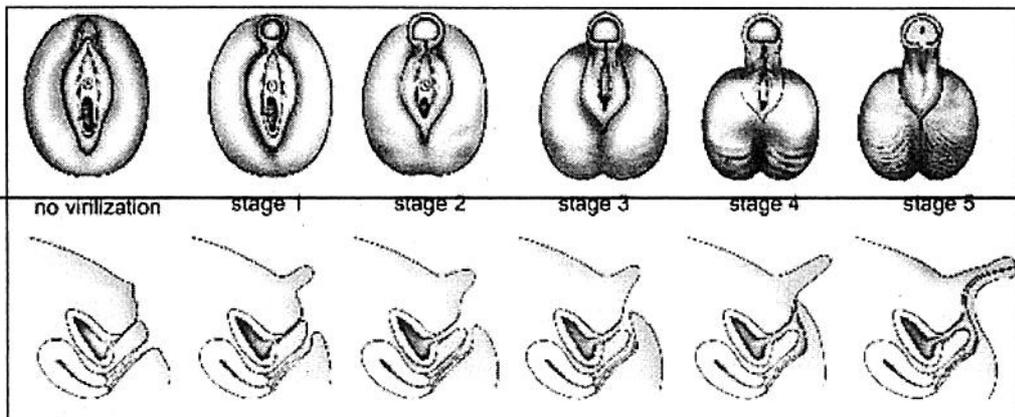
CLASIFICACIÓN DE PRADER PARA LA AMBIGÜEDAD SEXUAL: es una herramienta clínica importante para describir el grado de virilización de los genitales externos. Inicialmente Prader la desarrolló para las niñas con HSC, pero se utiliza también en niños deficientemente masculinizados (p. ej. en PAIS, deficiencia de 5α reductasa):

Tabla 5
CLASIFICACIÓN DE PRADER PARA AMBIGÜEDAD SEXUAL

Estadio	Descripción
Femenino normal	
I	Hipertrofia del clítoris
II	Hipertrofia del clítoris, orificios uretral y vaginal presentes pero muy cercanos.
III	Hipertrofia del clítoris, seno urogenital (uretra y vagina desembocan en un orificio perineal común).
IV	Clítoris peneano, hipospadias perineoescrotal, fusión completa de labios mayores
V	Completa virilización, (genitales de apariencia masculina normal) testículos no palpables
Masculino normal	

Prader A. Der Genital befund beim pseudohermaphroditism feminus des kongenitalen adrenogenitalen syndromes. Helv Paed Acta. 1954;9:231-247¹²

Gráfico 1
CLASIFICACIÓN DE PRADER



Emerick JE, Kemp S, Percival C, Larson NS. 5-Alpha-Reductase Deficiency Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/924291-clinical#a0217>¹³

Endocrinología
SIMPAMP



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

De otro lado, para los grados de masculinización en individuos XY se puede usar la clasificación de Quigley et al.⁽¹⁵⁾, el cual considera los siguientes grados:

Grado 1: fenotipo masculino, infertilidad por azoospermia (resistencia a andrógenos mínimo o síndrome de Kennedy)

Grado 2: Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos parcial con fenotipo masculino: hipospadias

Grado 3: Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos parcial con fenotipo masculino, pene pequeño, hipospadias perineo-escrotal, escroto bífido

Grado 4: Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos parcial con fenotipo ambiguo, pene similar a falo, pliegues labiales - escrotales y orificio perineal único

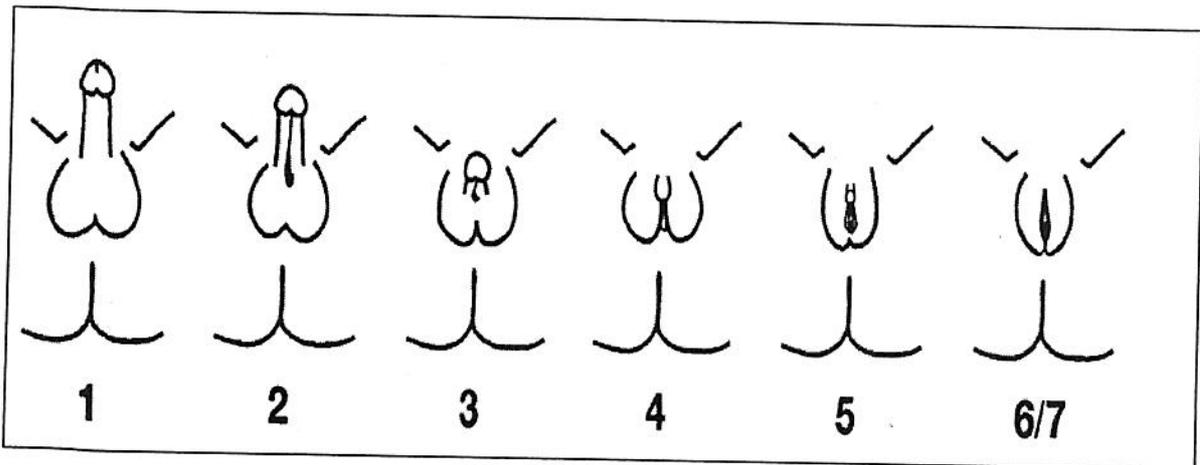
Grado 5: Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos parcial con fenotipo femenino: orificio uretral y vaginal separado, acción androgénica fetal mínima, clitoromegalia

Grado 6: Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos completo con fenotipo femenino genitales tipo femenino, no androgenización fetal. Desarrollo androgénico en la pubertad.

Grado 7: Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos completo con fenotipo femenino y ausencia de vello púbico y axilar después de la pubertad

Los grados 6 y 7 no se distinguen en la etapa prepuberal.

Grafico 2
Clasificación de Quigley



A continuación se describe los cuadros clínicos más resaltantes reunidas en los tres grupos según la nueva clasificación (descrita en la sección 5.2):

A. ADS CON ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

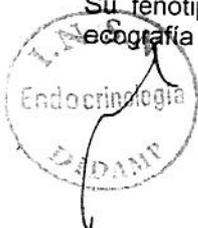
B. ADS CON CARIOTIPO 46,XY

C. ADS CON CARIOTIPO 46XX

A. ADS CON ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

A.1. CARIOTIPO 45,X - SÍNDROME DE TURNER Y VARIANTES (MOSAICOS, p. ej. 45,X/46,XX):

Su fenotipo es femenino y puede ser reconocido desde el período perinatal e incluso con ecografía antes del nacimiento. Presentan facies con ojos de inclinación hacia abajo con



www.isn.gob.pe

Av. Brasil 600

Breña, Lima, 5 Perú

Central (511) 3300066

Fax (511) 425 - 1840

insn@isn.gob.pe

9





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

hipertelorismo, cuello ancho y corto con pterigium colli, implantación baja y en picos del cuero cabelludo en la nuca, orejas bajas, edema transitorio del dorso de manos y pies, tórax ancho en escudo, con aumento de la distancia intermamaria (hipertelotismo), y pectum excavatum, 4to y 5º metacarpianos y metatarsianos cortos; posteriormente talla baja e hipogonadismo. Un 20% de los casos padecen una cardiopatía congénita, y el 80% de las mismas corresponde a coartación de aorta. Algunos fenotipos tienen tallas en los límites percentilares inferiores.

A.2. CARIOTIPO 47,XXY y VARIANTES: el fenotipo suele ser masculino normal y ser detectado en la pubertad donde se presenta hipogonadismo, talla grande por el crecimiento marcado de los huesos largos. Al nacimiento pueden presentar criptorquidia uni o bilateral, hipospadias, micropene y escroto hipoplásico.

A.3. MOSAICO 45,X/46,XY; DISGENESIAS GONADALES MIXTAS: el fenotipo es similar al síndrome de Turner pero el aspecto de los genitales puede ser variable, pudiendo presentar virilización parcial o genitales ambiguos, hasta fenotipo femenino o masculino. A veces hay asimetría presentando un testículo con grados variables de disgenesia en un lado y una gónada fibrosa en el otro.

A.4. MOSAICO 46,XX/46XY; QUIMERA OVOTESTICULAR: (antes llamado hermafroditismo verdadero) es un cuadro heterogéneo de doble diferenciación sexual en el cual el cariotipo puede ser 46,XX (con material SRY en el cromosoma X), 46,XY (con delección del brazo corto del cromosoma Y o mutación del gen SRY) o 46XX,46,XY (quimera por doble fertilización o fusión de dos huevos). El fenotipo es variable, no siempre se encuentran estructuras gonadales bien diferenciadas de ambos sexos.

B. ADS CON CARIOTIPO 46,XY: en la tabla 3 se muestran sus múltiples etiologías, las cuales se agrupan en cuatro grupos:

1. Anomalías en la diferenciación sexual del testículo.
2. Anomalías en la síntesis o acción de los andrógenos.
3. Anomalías de síntesis o acción de la hormona antimulleriana.
4. Malformaciones urogenitales de etiología no hormonal

A continuación se describen las características clínicas de cada grupo.

B.1. ANOMALÍAS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL TESTÍCULO: La disgenesia gonadal XY, también conocida como Síndrome de Swyer, en su forma *pura* o *completa* se caracteriza por presentar fenotipo totalmente femenino al nacimiento y genotipo XY, masculino ("mujer XY"). Generalmente son diagnosticados en la pubertad, por no presentar características sexuales secundarias y amenorrea primaria. Presentan estructuras mullerianas normales y un riesgo incrementado de padecer un tumor gonadal. Sin embargo, los individuos con disgenesia gonadal XY *parcial* presentan genitales ambiguos, una mezcla de estructuras de Müller y Wolff y gónadas disgenéticas, que suelen ser túbulos seminíferos desorganizados mezclados con estroma ovárico. En el 15-30% de los pacientes de disgenesia gonadal XY completa se han detectado anomalías en el gen SRY. Hasta ahora se han reportado más de 60 mutaciones en este gen, especialmente en el dominio HMG. La mayoría de mutaciones son específicas de cada individuo.

La quimera ovotesticular XY es un cuadro de fenotipo y genotipo variable en el cual puede haber una delección del brazo corto del cromosoma Y o una mutación del gen SRY que impide la masculinización completa del varón. El fenotipo es variable, los individuos pueden presentar hipospadia leve o severa (pene escrotal) con o sin incurvación peneana, testículos disgenésicos, desarrollo variable de estructuras mullerianas desde su ausencia hasta la presencia de útero y



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.
www.insn.gob.pe
0 5 FEB. 2015
0330
Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA
FEDATARIA

10
Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
insn@insn.gob.pe





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

trompas completamente desarrollados. Existen muchos fenotipos intermedios y pueden presentar oligo o azospermia. A veces el cariotipo es 46,XX/46,XY.

El síndrome de regresión testicular o agenesia gonadal XY es una enfermedad muy rara que abarca una variedad de anomalías genitales resultantes de la regresión del desarrollo testicular entre las semanas 8 y 14 de gestación. El fenotipo de los pacientes varía en función del tiempo y la extensión de la regresión testicular fetal. Varía desde el fenotipo femenino hasta el fenotipo masculino con anorquia. Si la regresión testicular fetal se produce temprano entre las 8-10 semanas de gestación, los pacientes pueden tener genitales externos femeninos con o sin ambigüedad, con ausencia de gónadas, útero hipoplásico y conductos genitales rudimentarios. En cambio si la regresión de los testículos es posterior, entre las semanas 12-14, resulta en un fenotipo masculino con anorquia o una gónada estriada (testículos rudimentarios). Existen fenotipos intermedios con ambigüedad sexual asociada con grados variables de conducto genital y seno urogenital con gónadas ausentes o estriadas. La causa de este síndrome es desconocida. Se ha reportado relación con consanguinidad de los padres por lo que se sospecha que existan mutaciones de herencia autosómica recesiva de genes implicados en el desarrollo gonadal (diferentes al gen SRY).

B.2. ANOMALÍAS EN LA SÍNTESIS O ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS: Existen diversas enfermedades que afectan la síntesis o la acción de los andrógenos en los varones, como las mutaciones genéticas que producen déficits enzimáticos de la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales y/o en los testículos. Entre ellas, el déficit de la 5-α-reductasa que es la enzima que trasforma la testosterona en su forma activa: dihidrotestosterona. También hay mutaciones en los genes que codifican la producción de LH o sus receptores produciendo hipoplasia o aplasia testicular. Todas las anteriores producen diversos grados de ADS masculina (ver tabla 3).

El síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA) que antes era conocido como *síndrome de feminización testicular*, tiene dos variantes, la forma completa (SIAC) y la incompleta o parcial (SIAP), por sus siglas en inglés se conocen también como como CAIS y PAIS respectivamente (*complete/partial androgen insensitivity syndrome*). El SIA se caracteriza por una deficiente afinidad del receptor de andrógenos para ligarse, debida generalmente a una mutación genética de dicho receptor. La forma completa (SIAC) no desarrolla ninguna característica externa masculina, tiene fenotipo femenino completo llegando a la pubertad con desarrollo mamario, vello púbico y axilar (escaso) pero con amenorrea primaria. Al estudiarse las causas de esta última se detecta la ausencia de útero y cariotipo masculino 46,XY con presencia de gónadas. Se debe proceder a la extirpación de estas por el riesgo de malignidad. Por otro lado, la forma incompleta (SIAP) tiene una forma de presentación muy variada dependiendo del grado de sensibilidad del receptor androgénico, pudiendo presentar hipospadía, fusión completa o parcial de labios mayores y criptorquidia. Se debe tomar en cuenta que si es criado como niña, los testículos pueden producir cierto grado de virilización durante la pubertad. Las formas incompletas se detectan más temprano debido a la ambigüedad sexual (16).

B.3. ANOMALÍAS DE LA SÍNTESIS O ACCIÓN DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA: el *síndrome del conducto mulleriano persistente* consiste en la presencia de útero, rezagos de los conductos de Muller y frecuentemente criptorquidia en el varón. Esta es una enfermedad autosómica recesiva producida por una mutación en el gen *AMH* de la hormona antimulleriana o en el gen *AMHR* del receptor que impide la regresión completa de los conductos de Muller en el embrión. Una vez diagnosticado se recomienda la orquidopexia, la exéresis del útero para prevenir malignidad y la separación de las estructuras mullerianas del conducto deferente para mejorar las probabilidades de fertilidad.

B.4. MALFORMACIONES UROGENITALES DE ETIOLOGÍA NO HORMONAL: en este grupo se encuentran la *criptorquidia* y la *hipospadía aislada* que son observadas con frecuencia y por otro lado, enfermedades raras como las anomalías cloacales, los síndromes de Robinow, Aarskog y síndrome pie-mano-genital. El síndrome de Robinow se caracteriza por nanismo, "facies fetal"



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

www.isn.gov.pe

Reg. N° 0330 Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA FEDATARIA

Av. Brasil 600 11
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
insn@isn.gov.pe.





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

(con cara pequeña, hipertelorismo, ojos prominentes, puente nasal aplanado) micropene, a veces criptorquidia e hipospadias y segmentación vertebral. El síndrome de Aarskog o facio-dígito-genital presenta múltiples alteraciones entre ellas criptorquidia con escroto en forma de chal (que rodea al pene). El síndrome pie-mano – genital presenta entre varias malformaciones, hipospadia. Finalmente la afalia es la agenesia completa del pene con testículos funcionantes.

C. ADS CON CARIOTIPO 46XX: la causa más frecuente de virilización en las niñas (>90%) es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21 hidroxilasa en su variedad clásica (perdedora de sal y virilizante simple); la variedad no clásica generalmente tiene fenotipo femenino normal. Las pacientes de la variedad clásica presentan diversos estadios de virilización según la clasificación de Prader. Es frecuente observar *clitoromegalia, seno urogenital, escrotalización de los labios mayores, fusión de labios menores e hiperpigmentación generalizada*. A partir de la segunda semana de vida la variedad perdedora de sal puede presentar una crisis suprarrenal con descompensación hidroelectrolítica severa por la deficiencia de aldosterona y cortisol. De no ser tratada oportunamente puede ser letal. Con frecuencia a estas pacientes se les asigna erróneamente el sexo masculino al nacer. Otras formas menos frecuentes de HSC son la deficiencia de 11-β-hidroxilasa que en las niñas también produce virilización pero con hipertensión arterial y la deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa que no produce virilización pero sí puede producir una crisis suprarrenal grave. Para mayor información se recomienda revisar la guía de Práctica Clínica de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita de este Instituto. Las otras causas de ambigüedad sexual en las niñas son poco frecuentes pero se ven en la consulta de endocrinología pediátrica, tales como las anomalías cloacales, fusión de labios menores, tumores fetales o maternos virilizantes y el síndrome de Rokitansky (*Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser*) que consiste en la aplasia mulleriana y vaginal con ovarios funcionantes y amenorrea primaria. La asociación MURCS es una variante del síndrome de Rokitansky en la cual hay aplasia mulleriana y renal con displasia cervicotorácica por alteración en los somites correspondientes (MURCS viene de Muller, Renal Cervicotoracic Somites).

Los pacientes con ADS son más susceptibles a problemas psicológicos y a comportamientos atípicos del rol de género, tanto en la infancia, adolescencia y la adultez. Los niños con ambigüedad sexual pueden experimentar ansiedad, "bullying" y depresión, por su físico o por falta de identificación con el género asignado. En la sección 6.4.2 (Terapéutica) se señalarán las pautas para asignación de género y el manejo de los problemas psicológicos.^{1,2,3,4}

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

Como se menciona en la sección anterior, la variedad de presentación de las ADS es muy amplia. Pudiendo detectarse más tempranamente cuando la ambigüedad sexual es evidente desde la etapa neonatal como es en el caso de la HSC con virilización en las niñas y el SIAP en los varones, o ante la presencia de criptorquidia o hipospadia. Por otro lado, otras enfermedades son diagnosticadas tardíamente en la pubertad por amenorrea primaria como en la SIAC o por retardo puberal.

6.1.3 GRÁFICOS, DIAGRAMAS, FOTOGRAFÍAS:

Síndrome de Turner



Síndrome de Klinefelter



MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
 CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Reg. N° 0330

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
 FEDATARIA

www.isn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
Isn@isn.gob.pe





PERÚ

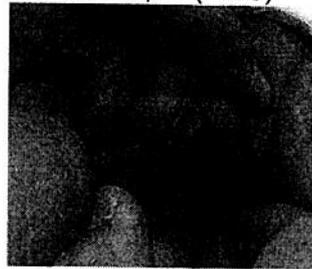
Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

ADS 46,XY (CAIS)



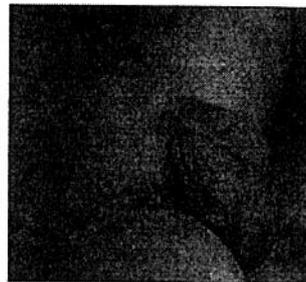
ADS 46,XY (PAIS)



ADS 46,XX (HSC)



ADS 46,XY (afalia)



6.2 DIAGNOSTICO:

6.2.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Según la literatura revisada, existen diversos algoritmos diagnósticos para las ADS pero debido a la gran variedad de cuadros clínicos y a las diferencias en la disponibilidad de exámenes auxiliares de cada establecimiento de salud, *no existe un algoritmo diagnóstico que pueda aplicarse a todos los casos*. El diagnóstico de las ADS con cariotipo 46,XX es en la gran mayoría de los casos la hiperplasia suprarrenal congénita; pero en el caso de las ADS con cariotipo 46,XY el diagnóstico es más complicado por la variedad de patologías posibles, incluso aproximadamente un 50% de casos queda sin diagnóstico definitivo. Para un diagnóstico y manejo óptimos de las ADS se requiere la intervención de un equipo multidisciplinario compuesto por:

- ✓ endocrinología pediátrica
- ✓ genética
- ✓ ginecología pediátrica
- ✓ psicología
- ✓ servicio social
- ✓ urología pediátrica
- ✓ otros (dependiendo del caso, p.ej. intensivistas neonatales en HSC perdedora de sal descompensada)

Ante una ADS, en primer lugar se debe revisar el cuadro clínico, los antecedentes personales y familiares. En segundo lugar, realizar los exámenes bioquímicos y de imágenes correspondientes, al mismo tiempo que se realizan estudios genéticos como el cariotipo el cual demora varios días. El método de hibridación fluorescente in situ (FISH por sus siglas en inglés, fluorescence in-situ hybridization) detecta rápidamente la presencia del gen masculino SRY. En tercer lugar, realizar pruebas dinámicas hormonales según el caso. Se debe tener en cuenta que la *asignación de un género* debe hacerse una vez que se ha evaluado el caso con todas las herramientas de juicio disponibles y se recomienda la interacción entre los



www.lsn.gob.pe

Av. Brasil 600 13
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lsn@lsn.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

integrantes del equipo multidisciplinario y los padres. En la sección 6.3 se describirán los métodos de diagnóstico.^{1,2,3}

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la complejidad de las diversas etiologías de las ADS, muchas veces es difícil o toma algún tiempo establecer el diagnóstico diferencial. Los signos de ambigüedad sexual pueden ser muy similares en una niña virilizada con los de un niño deficientemente virilizado, motivo por el cual los exámenes auxiliares y la interacción del equipo multidisciplinario son vitales para llegar a un diagnóstico definitivo. Algunos ejemplos: un recién nacido aparentemente varón con falo normal y criptorquidia bilateral puede ser en realidad una niña virilizada con HSC clásica; o una recién nacida con genitales externos femeninos y "hernias" inguinales puede ser en realidad un varón con SIAC y criptorquidia bilateral.

6.3 EXAMENES AUXILIARES:

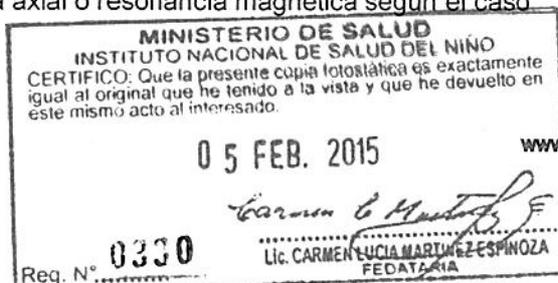
6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Los exámenes de laboratorio, imágenes y complementarios serán solicitados según los hallazgos clínicos y la sospecha diagnóstica de cada caso.

- A. Determinación de 17-hidroxiprogesterona (opcionalmente 11 desoxicortisol androstenediona y DHEAS): en plasma a partir del cuarto día de vida en caso de sospecha de una niña con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa o 11 β -hidroxilasa.
- B. Prueba de estimulación de gonadotropina coriónica humana (hCG): se usa para determinar la presencia de testículos funcionantes o al menos tejido testicular en casos de criptorquidia bilateral, SIAC, SIAP, disgenesia gonadal y en otras ADS. Se debe realizar a partir de la 4ta semana de vida, cuando las células de Leydig están más activas. Hay varios protocolos, el más frecuente consiste en aplicar 1,500 U de hCG IM por tres días consecutivos, se toman muestras de testosterona antes y 24 horas después de la última dosis. Una elevación de al menos el doble de la basal indica presencia de tejido testicular. También se utiliza para evaluar la deficiencia de 5 α -reductasa realizando la determinación de Dihidrotestosterona (DHT).
- C. Prueba de estimulación con ACTH: es de utilidad para evaluar la esteroidogénesis suprarrenal y testicular.
- D. Determinación de testosterona
- E. Determinación de gonadotropinas
- F. Determinación de hormona antimulleriana
- G. Determinación de electrolitos
- H. Examen completo de orina

6.3.2 DE IMÁGENES:

- A. Ecografía: abdómino-pélvica o testicular. Se busca la presencia de estructuras mullerianas o de testículos según sea el caso y debe ser realizada por personal con experiencia.
- B. Genitografía: importante para evaluar la anatomía del seno urogenital en la evaluación prequirúrgica. La genitografía con cateterismo vesical determina el nivel de la implantación del conducto vaginal en la uretra.
- C. Tomografía axial o resonancia magnética según el caso



Av. Brasil 600
Breña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
Isn@isn.gob.pe

14





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

6.3.3 DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS:

- A. Cromatina sexual: nos indica la presencia del corpúsculo de Barr, confirmando el sexo femenino, pero tiene una alta frecuencia de falsos positivos, especialmente en los primeros 10 días de vida.
- B. Cariotipo: analiza de manera precisa los autosomas y los cromosomas sexuales, demora 15 días o más.
- C. FISH: es un método rápido y preciso para determinar la presencia de secuencias génicas del cromosoma Y (gen SRY), demora 24-48 horas.
- D. PCR: método utilizado para estudiar las mutaciones genéticas puntuales.
- E. Biopsia de gónadas
- F. Laparoscopia o Laparotomía exploratoria.^{1,2,3,14}

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Las ADS provocan angustia en los padres, particularmente si la anatomía genital es atípica. Siempre se debe atender con prontitud y tacto las preocupaciones de los padres en el área psicosocial, si es posible con ayuda de profesionales de salud mental con experiencia en estos casos. Se debe tener especial cuidado en no empeorar la incertidumbre de los padres evitando que el personal de salud se comunique con ellos como que el paciente "parece" o "puede ser" de uno u otro sexo. Es mejor indicarles que se están realizando los estudios necesarios para determinar el sexo y que se les comunicará oportunamente, mientras tanto deben posponer la asignación de género.

6.4.2 TERAPÉUTICA

En el anexo 1 se presenta un protocolo general de manejo desarrollado por Hughes y colaboradores.² En él se muestran los pasos que debe seguir el equipo multidisciplinario ante un paciente con sospecha de una ADS, incluyendo la interacción con los familiares. La terapéutica se ha dividido en tres partes, tratamiento médico, psicológico y quirúrgico.

- A. TRATAMIENTO MÉDICO: está indicado para frenar la virilización por andrógenos suprarrenales (p. ej. en las pacientes con HSC), así como para estimular la masculinización (p. ej. en pacientes con SIAP) o para estimular la feminización (p. ej. en pacientes con SIAC o en pacientes con síndrome de Turner). En la HSC clásica (virilizante simple y perdedora de sal) se utiliza hidrocortisona v.o. (10-15mg/m²/día dividida en 2-3 dosis), al cual se le suma fludrocortisona (25-100ug/día) en los pacientes perdedores de sal (acción similar a la aldosterona). La hidrocortisona reduce la síntesis de ACTH por feedback negativo, disminuyendo la secreción de andrógenos. El tratamiento es de por vida. Los corticoides de acción más prolongada están indicados cuando la paciente está próxima a alcanzar la ~~talla final en sustitución de la hidrocortisona. Por su tiempo de acción más prolongado y potencia~~ suprimen mejor la secreción de ACTH. Se puede administrar dexametasona 0.25-0.50 mg/día en una dosis diaria o prednisona 5mg/m²/día o mejor prednisolona 2-4mg/m²/día en dos dosis diarias. El manejo intensivo de la descompensación hidroelectrolítica por HSC perdedora de sal está descrito en la Guía de Práctica Clínica de HSC de este Instituto. En casos de micropene (p.ej. SIAP), en preescolares y escolares se usa enantato de testosterona 50-75 mg/m² en tres pequeñas dosis i.m. mensuales o una dosis total de 25mg Si hay disponibilidad se puede usar los preparados transdermales locales, monitoreando la edad ósea.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

0330

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

Reg. N°

www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600 15
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1849
insn@insn.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

La terapia de sustitución hormonal se inicia en la edad puberal en los casos de déficit hormonal o alteraciones de los receptores. Los objetivos son imitar la maduración puberal normal con el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, producir el estirón puberal, mejorar la densidad mineral ósea y fomentar la maduración psicosexual. En los pacientes varones o criados como varones se utilizan dosis progresivas i.m. de ésteres de testosterona de depósito o undecanoato de testosterona vía oral o preparaciones transdermales. Algunos pacientes con SIAP necesitarán dosis suprafisiológicas para lograr los efectos deseados. En las pacientes mujeres o criadas como mujeres se inician los estrógenos progresivamente (p. ej. 0.5-1-2mg/día de valerianato de estradiol v.o.) por espacio de 6 meses a dos años para luego en las pacientes que tienen útero, iniciar el tratamiento cíclico con estrógeno/progestágeno. No hay evidencia que estos preparados sean beneficiosos en aquellas pacientes que no presentan útero. La edad de inicio es variable, dependiendo de la patología, edad ósea y potencial de crecimiento. Tratamientos muy tempranos corren el riesgo de producir aceleración de la maduración ósea con término prematuro del crecimiento. Por otro lado, tratamientos de inicio tardío aumentan el riesgo de osteopenia (p. ej. en las pacientes turnerianas).

La asignación del género en los pacientes con ADS debe realizarse luego de una exhaustiva evaluación que tenga en cuenta el diagnóstico, las características de los genitales, las opciones quirúrgicas, la necesidad de terapia hormonal de reemplazo de por vida, la fertilidad y la opinión de los padres, respetando sus tradiciones culturales. Se recomienda la toma de decisiones en junta médica del equipo multidisciplinario. La asignación de género y todo procedimiento debe contar con el consentimiento informado de los padres a quienes previamente se les han dado las explicaciones correspondientes, quedando constancia de ello. Toda información importante debe ser compartida con los padres.

- B. TRATAMIENTO PSICOLÓGICO: la identidad de género se desarrolla antes de los tres años pero se desconoce la edad mínima en que puede ser evaluada de manera confiable. La idea generalizada de que los 18 meses es la edad máxima para la asignación sexual debe ser tomada con cautela y esta decisión debe darse después de una revisión exhaustiva. El psicólogo del equipo multidisciplinario debe tener experiencia en el manejo de los problemas de adaptación psicosocial de la familia y el paciente. La participación de este profesional es importante en la toma de decisiones compartidas tales como la asignación o reasignación de género, edad de la cirugía y edad de inicio del tratamiento de reemplazo hormonal así como información al propio paciente sobre su ADS en el momento apropiado según la edad y nivel de preparación. La consejería también es importante en los pacientes adolescentes cuando inician las relaciones de pareja.
- C. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: los testículos de los pacientes con SIAC y SIAP criados como mujeres deben ser sometidos a orquiectomía para prevenir la malignidad (gonadoblastoma) en la adolescencia y en la adultez. La edad mínima en que se ha reportado malignidad es de 14 años, por lo que se recomienda realizar esta cirugía antes de la edad puberal o al diagnóstico en edades posteriores. En casos de SIAP sin asignación de sexo se puede plantear la posibilidad de direccionar al sexo masculino según sea el caso. En pacientes con *disgenesia gonadal mixta* (DGM) criadas como mujeres que presentan gónadas (cintillas gonadales) y material del cromosoma Y, se debe realizar gonadectomía en la infancia temprana debido al riesgo de malignidad. En pacientes con DGM criados como varones con presencia de cintillas gonadales, se recomienda extirparlas en la infancia temprana. En aquellos pacientes varones con DGM y criptorquidia, se requiere orquidopexia y puede ser recomendable la biopsia en la pubertad. Generalmente, la gónada más disgenética debe ser eliminada. Se debe tener en cuenta que un resultado de biopsia negativo no descarta totalmente la presencia de malignidad, por lo que deben realizarse ecografías de las gónadas regularmente. Por otro lado, la biopsia tiene un riesgo potencial de dañar un testículo que pueda ser necesario preservar para estimular la espermatogénesis in-vitro en el futuro.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

0330

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

Reg. N°.....

www.lsn.gob.pe

Av. Brasil 600 16
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lsn@lsn.gob.pe.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

La genitoplastia debe realizarse solo cuando se tiene el diagnóstico preciso del tipo de ADS y se ha asignado un género considerando el resultado sexual que se obtendrá en la etapa post puberal. De no tener la certeza suficiente, se debe posponer la genitoplastia hasta tenerla, pues esta incluye procedimientos irreversibles como la reducción del falo y la castración en pacientes criados como mujeres y en la resección de tejidos útero-vaginales en pacientes criados como varones. Cuando es necesaria la vaginoplastia, se puede aprovechar la abundante vascularidad e inervación de la piel de la zona labio-escrotal y del prepucio. La clitoroplastia puede afectar el paquete vasculo-nervioso con pérdida de la sensibilidad y la capacidad eréctil del clítoris. *En general, se debe dar más importancia a la funcionalidad que a la estética y se debe contar con cirujanos con experiencia en este tipo de cirugías.* La faloplastia puede incluir la corrección de la hipospadia, reconstrucción uretral y corrección del pene incurvado. Todos estos procedimientos pueden requerir de más de una intervención quirúrgica.

Actualmente, se está considerando la potencial fertilidad de los pacientes con ADS. Los pacientes con ovotestes son potencialmente fértiles a partir del tejido ovárico. En estos casos, la separación de la parte testicular de la ovárica puede ser muy difícil. De ser factible, se debe realizar en edad temprana. En los casos de utrículo sintomático, este se puede remover quirúrgicamente por vía laparoscópica para aumentar la posibilidad de preservar la continuidad del conducto deferente.^{1,2,3}

6.4.3 EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO:

- **EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO:** muchos pacientes con ADS requieren medicación "de por vida", siendo este el caso de los pacientes con HSC clásica quienes requieren hidrocortisona y los perdedores de sal: fludrocortisona; los pacientes criados como mujeres con SIAC requieren estrógenos y aquellos pacientes con regresión testicular y SIAP criados como varones requieren testosterona desde la adolescencia. Estos tratamientos hormonales de reemplazo son necesarios para el bienestar de los pacientes pero en la HSC perdedora de sal el tratamiento es vital para la supervivencia. Pero estos no están exentos del riesgo de algunos efectos secundarios, especialmente cuando no están bien dosificados. La sobredosis de hidrocortisona produce el síndrome de Cushing iatrogénico con retardo del crecimiento; los estrógenos aumentan el riesgo de trombosis, flebitis, ganancia de peso, cáncer de mama y problemas hepáticos; por otro lado el uso prolongado la testosterona puede producir ginecomastia, maduración ósea acelerada, hepatopatías, retención de sodio y edema.
- **EFECTOS ADVERSOS PSICOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO:** Algunos adolescentes y adultos pueden presentar *disforia de género* (insatisfacción con el sexo asignado). Esta afecta aproximadamente al 25% de los pacientes con PAIS, independientemente a que estos hayan sido criados como niñas o niños. La disforia se presenta en menor proporción en otras ADS, solo en el 10% de pacientes de sexo femenino con HSC virilizante y en los SIAC, criados como mujeres. Si el niño o adolescente presenta este desorden de manera significativa, el equipo multidisciplinario debe evaluar meticulosamente el caso y tomarse el tiempo necesario para conocer el sentir del paciente. De persistir el deseo de cambiar de género, se le debe brindar el apoyo profesional médico-quirúrgico y psicológico necesario. Muchos pacientes con ADS han reportado gran malestar y humillación al ser sometidos a repetidos exámenes físicos por médicos y estudiantes con fines didácticos, así como por el abuso de la fotografía médica.
- **EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:** las pacientes de sexo femenino virilizadas sometidas a reparación quirúrgica de sus genitales mediante clitoroplastia y vaginoplastia pueden presentar efectos adversos. La clitoroplastia puede provocar disminución de la sensibilidad genital, disminución del tejido del clítoris y problemas cosméticos; por otro lado la vaginoplastia puede producir cicatrización del introito que puede requerir más cirugías correctivas. Los resultados de la cirugía del varón poco masculinizado con falo, dependerá del grado de hipospadias y de la cantidad de tejido eréctil. Se debe tener



www.lsn.gob.pe

Av. Brasil 600 17
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lsn@lsn.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

cuidado de no generar expectativas irreales de los resultados de la cirugía en los pacientes y sus padres. ^{1,2}

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA: los signos de descompensación de un neonato con sexo ambiguo (ADS con cariotipo 46XX), por HSC perdedora de sal debida a deficiencia de 21-hidroxilasa son:

- Nauseas, vómitos y diarrea desde la segunda semana de vida.
- Problemas de alimentación.
- Signos de deshidratación con hiponatremia e hiperkalemia.

Esta es una emergencia médica que debe tratarse oportunamente pues puede ser letal.

Un neonato con ambigüedad sexual se debe considerar como una potencial emergencia médica pues podría tratarse de una HSC perdedora de sal, por lo que ante estos casos se deben iniciar los estudios diagnósticos cuanto antes para prevenir una próxima descompensación hidroelectrolítica.

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA

Paciente compensado, habiendo informado a los padres de todos los detalles de la enfermedad del paciente y de la posible necesidad de futuros tratamientos médico-quirúrgicos y la importancia de continuar con controles especializados.

6.4.6 PRONÓSTICO

Según el caso. Dependiendo de la etiología, algunos pacientes necesitarán cirugía correctiva de la ambigüedad sexual o medicación de mantenimiento.

6.5 COMPLICACIONES

Las consecuencias y complicaciones de las ADS son múltiples dependiendo de su etiología, las cuales han sido tratadas a lo largo del capítulo VI, secciones 6.1 (Cuadro Clínico), 6.4.3 (Efectos Adversos del Tratamiento) y 6.4.4 (Signos de Alarma).

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA:

- **CRITERIOS DE REFERENCIA:**
 - Neonato con sospecha de ADS.
 - Neonato con ambigüedad sexual: Criptorquidea bilateral (testículos no palpables), micropene (longitud menor a 2.5 cm en recién nacido a término; un micropene sin hipospadía no es ambiguo pero puede ser un indicador de otros desordenes), hipospadía perineal con escroto bifido, Clitoromegalia (diámetro mayor a 5 mm o longitud mayor a 9 mm), fusión labial posterior, gonadas palpables en pliegues labioescrotales, hipospadía y gónada no palpable unilateral, genitales discordantes con cariotipo.
 - Pacientes con ADS que requieran evaluación del equipo multidisciplinario para definir el diagnóstico y la conducta a seguir.
 - Pacientes con ADS cuyas familias requieran de asistencia psicosocial.
 - Paciente con diagnóstico de HSC perdedora de sal descompensada, que presente una intorción o que vaya a ser sometido a intervención quirúrgica.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Carmen C. Martínez E.
Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA
FEDATARIA

Reg. N° 0330

www.isn.gob.pe

Av. Brasil 600 18
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
Insn@lnn.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

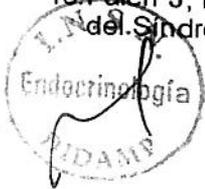
Instituto Nacional
de Salud del Niño

- CRITERIOS DE CONTRARREFERENCIA:
 - Paciente y su familia atendidos por el equipo multidisciplinario con estudio completo y plan de trabajo de controles especializados, medicación y/o cirugía según sea el caso.

6.7 FLUXOGRAMA: ver Anexo 1

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society & European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE/LWPES). Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 2006;118:e488 doi: 10.1542/peds.2006-0738
2. Hughes I, Nihoul Fékété C, Thomas B, Cohen Kettenis PT. Consequences or the ESPE/LWSPE guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sexual development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;21(3):351-65 doi:10.1016/j.beem.2007.06.003
3. Parera L, Bouthelier R, Castaño Gonzales L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J et al. Anomalías de la Diferenciación Sexual. *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Protoc diag ter pediatr* 2011;1:12 www.aeped.es/protocolos/
4. Intersex Society of North America. Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sexual Development 2006. <http://www.accordalliance.org/wp-content/uploads/2013/07/clinical.pdf>
5. Gönül Öçal. Current Concepts in Disorders of Sexual Development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011 September; 3(3): 105-14. doi: 10.4274/jcrpe.v3i3.22
6. Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 March; 61(3): 243-245. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02617.x
7. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEH-NIH). Endocrine Disruptors. En: <http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/> Agregar bibliografía reciente sobre disruptores endocrinos
8. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Prieto-Merino D, Fernández P et al; ECEMC Working Group. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf.* 2008;31(6):537-43.
9. Vilela ML, Willingham E, Buckley J, Liu BC, Agras K et al. Endocrine disruptors and hypospadias: role of genistein and the fungicide vinclozolin. *Urology* 2007 Sep;70(3):618-21.
10. Bahareh R, Nejat M, Mohammad-Taghi H, Mohammad-Taghi A. Molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in Iran: Focusing in CYP21A2 gene. *Iran J Pediatr* 2011;21(2):139-50
11. Céspedes C, Chahin S, Coll M. Trastornos de la diferenciación sexual: enfoque práctico. Curso Continuo de Actualización en Pediatría. Colombia. http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_7_vin_2/45-51%20Trastornos.pdf
12. Prader A. Der Genital befund beim pseudohermaphroditism feminus des kongenitalen adrenogenitalen syndromes. *Helv Paed Acta.* 1954;9:231-47
13. Emerick JE, Kemp S, Percival C, Larson NS. 5-Alpha-Reductase Deficiency Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/924291-clinical#a0217>
14. Galeano M, Dardanelli EP, Bailez M, Moguillansky S. Genitales ambiguos, utilidad de la genitografía en el diagnóstico y planteamiento quirúrgico. *Revista Argentina de Radiología* 2006;70(1):59-66
15. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *End Rev* 1995; 16: 271 – 321.
16. Falcón J, Mio F, Del Aguila C, Rojas MI, Lu R, Meza M y Núñez O. Características clínicas y hormonales del Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos. *Rev. Perú pediatr.* 61 (1) 2008



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Reg. N° 0330

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

www.lsn.gob.pe

19
Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lsn@lsn.gob.pe





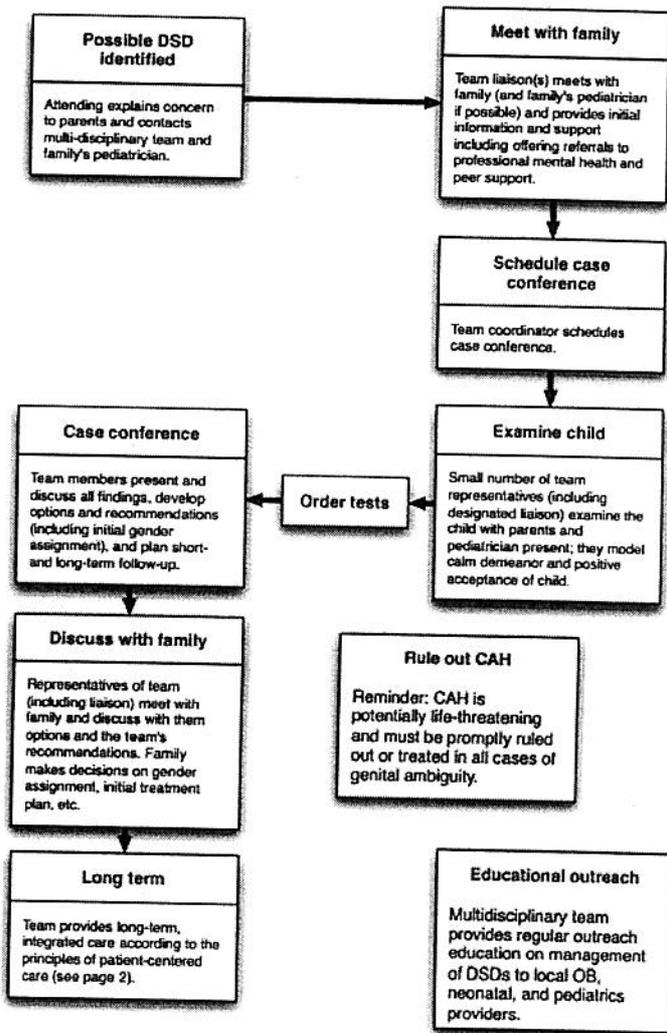
PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

Anexo 1 ADS: Protocolo general de manejo

TREATMENT PROTOCOLS FOR THE MANAGEMENT OF NEWBORNS WITH DSDs



Hughes I, Nihoul Fékété C, Thomas B, Cohen Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWSPE guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sexual development. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2007;21(3):351-65²

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. CARLOS DEL AGUILA VILLAR
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P. 18157 R.N.E. 7987

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

0330 *Carmen E. Martínez*

Reg. N°..... Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

www.isn.gov.pe

Av. Brasil 600 20
Breña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
Isn@isn.gov.pe

