

SEXOLOGÍA  
AÑO 2026. EDICIÓN ESPECIAL (ABRIL)  
ISSN 1316-2756



**CENTRO DE INVESTIGACIONES PSIQUIÁTRICAS, PSICOLÓGICAS Y  
SEXOLÓGICAS DE VENEZUELA**

SEXOLOGÍA  
AÑO 2026. EDICIÓN ESPECIAL (ABRIL)



**DIRECTOR  
SEXOLOGÍA**

Fernando Torres  
Doctor en Sexología Médica  
Hospital Universitario de Caracas  
CIPPSV

**COMITÉ EDITORIAL**

Fernando J. Bianco C, Luis Andrade, Rubén Hernández, Miguel Sira, Ender Boscán, Florangel Parodi, Gustavo Torres, César Bracho

**COMITÉ CIENTÍFICO**

Francisco Cabello Santamaría, Adriana Arcila, Lázaro Hernández, Luis Delgado, Lourdes Lobo, Elías Silva, Mónica Ortíz, Carlos Cotiz, Santiago Cedrés, Manuel Lucas, María Luisa de Aldana, José Luis Rodríguez Veracierta, Tania del Valle Mendoza, Johannny Ojeda Valbuena, Florencia Antonia Tiapa de Torres, Ligia Chavez Flores, Vicglady Pérez, Joel Torres, Mirian Zulay Sánchez de Díaz

**EDICIÓN EJECUTIVA**

Beatriz Bejarano

**PORTADA**

Arte: *La primavera - Sandro Boticelli-1480-Galería Uffizi*

**CENTRO DE INVESTIGACIONES PSIQUIÁTRICAS, PSICOLÓGICAS  
Y SEXOLÓGICAS DE VENEZUELA (CIPPSV)**

**PRESIDENTE:** Fernando J. Bianco C.

**CONSEJO DIRECTIVO**

**Director:** Eduardo Bianco C.

**Coordinador Académico:** Fernando Torres

**Coordinador de Investigación:** Vicglady Pérez

**Coordinador Asistencial:** Arbanys Galea

**Secretario:** Herman Bandez

La revista Sexología es una publicación anual con un número semestral, orientada a la difusión de los temas en el campo de la sexología y afines. Edición del Centro de Investigaciones Psiquiátricas, Psicológicas y Sexológicas de Venezuela (C.I.P.P.S.V), Instituto de Investigación y Posgrado  
[revistasexologia@gmail.com](mailto:revistasexologia@gmail.com) [www.cippsv.com .ve](http://www.cippsv.com.ve)

Depósito Legal p.p.199602DC2359

ISSN: 1316-2756



**CENTRO DE INVESTIGACIONES PSIQUIÁTRICAS,  
PSICOLÓGICAS Y SEXOLÓGICAS DE VENEZUELA**

**Doctorados, maestrías, especializaciones y diplomados**

**Preinscripciones abiertas permanentemente**

**Conoce nuestra oferta académica e intégrate a nuestra comunidad:**

**<https://cippsv.com.ve>**

**[info@cippsv.com.ve](mailto:info@cippsv.com.ve)**

**+58 412-226.00.22**

** [Posgrados Virtuales CIPPSV](#)**

** [cippsv\\_oficial\\_ve](#)**



**NORMAS PARA POSTULACIÓN DE ARTÍCULOS EN LA REVISTA SEXOLOGÍA**

Junio 2025

1. La extensión del artículo no superará las dieciocho (18) páginas tamaño carta, a 1,5 espacios, letra Arial 12 y márgenes estándar, en formato Word y resumen en español e inglés no mayor de 150 palabras. En la extensión mencionada se incluyen tablas, cuadros, gráficos y referencias.
2. El título debe escribirse todo en mayúsculas, en negritas, centrado.
3. El título no deberá incluir tiempo ni lugar de recolección de la data, si fuera el caso
4. El tiempo y lugar de recolección de la data deberá mencionarse una sola vez, al describir la población y la toma de la muestra, en el aparte Metodología.
5. Debajo del título, nombre del(los) autor(es), alineado a la izquierda, sin negritas y sin grado académico.
6. Debajo de cada autor, su correo electrónico.
7. Las citas y referencias bibliográficas en el área de salud deben ser hechas con apego a las normas de Vancouver. En las ciencias de la conducta, en formato APA.
8. La estructura del artículo deberá ajustarse al siguiente esquema: Resumen, Abstract, Introducción, Objetivos, Metodología, Resultados, Discusión, Conclusiones, Recomendaciones, Referencias.
9. En hoja aparte se anotarán los siguientes datos: título del artículo, nombre y apellido del autor o autores, grado académico, filiación institucional, número telefónico y correo electrónico.
10. Los artículos serán sometidos a arbitraje (revisión por pares) a fin de garantizar la calidad y validez de las investigaciones.
11. Los artículos aceptados serán publicados y quedarán como propiedad de la revista Sexología.
12. El o los autores aceptan los “cambios de forma” que la redacción de las revistas estime oportunos.
13. Si el Consejo Editorial considera alguna corrección al artículo, la misma deberá ser realizada por el autor de este, para lo cual dispondrá de dos semanas.
14. La dirección y redacción de las revistas no se hacen responsables de las ideas y opiniones expresadas por los autores en los artículos publicados.
15. No se aceptarán cambios en los manuscritos una vez admitidos para su publicación.
16. La dirección y redacción de las revistas no están obligadas a explicar las razones que las llevaron a lo no aceptación de un artículo para su publicación.
17. Enviar los artículos al correo electrónico de cada sede o núcleo del CIPPSV, de donde serán reenviados al correo [revistasexologia@gmail.com](mailto:revistasexologia@gmail.com) en la medida en que sean recibidos.

**GUIDELINES FOR THE SUBMISSION OF ARTICLES TO SEXOLOGÍA**

June 2025

1. Article length must not exceed eighteen (18) letter-sized pages, with 1.5 line spacing, Arial font size 12, and standard margins, in Word format. The abstract must be provided in both Spanish and English, not exceeding 150 words. The mentioned length includes tables, charts, graphs, and references.
2. The title must be written entirely in uppercase letters, bold, and centered.
3. The title should not include the time or place of data collection, if applicable.
4. The time and place of data collection should be mentioned only once, when describing the population and sample collection, in the Methodology section.
5. Below the title, the author(s)' name(s) should be aligned to the left, without bold and without academic degrees.
6. Below each author's name, their email address should be included.
7. Citations and bibliographic references in the health field must follow Vancouver style guidelines. In behavioral sciences, APA format should be used.
8. Article structure must follow this outline: Summary, Abstract, Introduction, Objectives, Methodology, Results, Discussion, Conclusions, Recommendations, References.
9. On a separate page, the following information must be provided: Article title, author(s)' full name(s), academic degree(s), institutional affiliation, telephone number, and email address.
10. Articles will be subject to peer review to ensure the quality and validity of the research.
11. Accepted articles will be published and become property of Sexología.
12. The author(s) agree to the "formatting changes" that the journal's editorial team deems appropriate.
13. If the Editorial Board requests any corrections to the article, these must be made by the author(s) within two weeks.
14. The editorial office and management of the journals are not responsible for the ideas and opinions expressed by the authors in the published articles.
15. No changes will be accepted in manuscripts once they have been approved for publication.
16. The editorial office and management of the journals are not obliged to explain the reasons for rejecting an article for publication.
17. Articles must be sent to the email address of each CIPPSV branch or center, from where they will be forwarded to [revistasexologia@gmail.com](mailto:revistasexologia@gmail.com) as they are received.

## ÍNDICE

Editorial

**Fernando J. Bianco C.**

**PÁG 7**

### **CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES EN LAS FASES DE PROGRAMACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DEL DESARROLLO DEL SEXO**

Tesis para optar al grado de Doctor en Sexología Médica

Fernando Torres

[fernandotorres1950@gmail.com](mailto:fernandotorres1950@gmail.com)

**Fernando Bianco – Tutor**

[fjbiancoc@gmail.com](mailto:fjbiancoc@gmail.com)

**PÁG.8**

**Calendario de eventos 2026**

**PÁG 132**

**Diagramación**

**Suscripción**

Beatriz Bejarano

Revista Psiquiatría y Conducta:  
Centro de Investigaciones Psiquiátricas, Psicológicas  
y Sexológicas  
de Venezuela Urb. San Bernardino, Av. Paramaconi,  
Torre Bianco, piso 1, Of. 1,  
Caracas 1011, Venezuela.  
Teléfonos: +58 (212) 551.30.55 552.89.22 [Info@cippsv.com](mailto:Info@cippsv.com)

## EDITORIAL

¡Estamos contentos! Nuestras revistas SEXOLOGÍA y PSIQUIATRIA y CONDUCTA se han estabilizado, ya salieron los primeros dos números de la segunda etapa y estamos finalizando los terceros, que corresponden al semestre Enero-Julio 2026, que serán publicados durante las Jornadas Aniversarias de los 50 años de la iniciación de los Programas de Postgrado del Centro de Investigaciones Psiquiátricas, Psicológicas y Sexológicas de Venezuela (CIPPSV), Instituto de Investigación y Postgrado fundado en 1975. Sus estudios de postgrado están autorizados por el Consejo Nacional de Universidades desde febrero de 1991.

Nuestro editor, el Dr. Fernando Torres Álvarez, propuso y fue aprobado, que se iniciaran dos ediciones especiales anuales de dichas revistas y fueran publicadas en los meses de abril y octubre de cada año. Las características de estas ediciones especiales son la publicación de las tesis doctorales de los egresados de los doctorados del CIPPSV, así como de otras propuestas de programas doctorales de otras instituciones.

En esta ocasión se publicarán las tesis doctorales de los doctores Raiza Esposito y Fernando Torres; progresivamente iremos publicando las tesis de todos los que han alcanzado el Título de Doctor expedido por el CIPPSV y de todos los que lo logren.

Todo profesor que esté en el movimiento de hacer crecer las ciencias debe escribir de forma continua y dejar sus hallazgos para que otros los confirmen y superen.

Seguimos marcando el camino para dejar huella y ejemplo para las generaciones venideras

**Dr. Fernando Bianco Colmenares**

**Escuela Bianco**

**Fundador**

## CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES EN LAS FASES DE PROGRAMACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DEL DESARROLLO DEL SEXO

Tesis para optar al grado de Doctor en Sexología Médica

Fernando Torres  
fernandotorres1950@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0003-9182-1401>

Fernando Bianco – Tutor  
fjbiancoc@gmail.com

### Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo sistematizar los signos, síntomas y síndromes de las alteraciones en el desarrollo del sexo (ADS) relacionados con sus fases de programación y diferenciación. Fue una investigación de modalidad cualitativa, de tipo documental, utilizando el método analítico – deductivo, así como un diseño de investigación bibliográfica. Los resultados indican que las muchas formas de presentación clínica y paraclínica de la mayoría de las ADS hacen que la evaluación inicial de un lactante con una posible alteración de este tipo deba incluir una historia clínica exhaustiva, un examen físico completo, ultrasonografía abdominal/pélvica, un cariotipo y FISH para SRY, así como estudios endocrinos de la secreción de esteroides adrenales y gonadales. Es crucial obtener un historial familiar completo, buscando casos previos de trastornos similares, muertes infantiles inexplicables y consanguinidad, además de evaluar la exposición prenatal a sustancias que puedan interferir con el desarrollo hormonal.

**Descriptores:** Desarrollo sexual, alteraciones del desarrollo sexual, afecciones congénitas, factores maternos y medioambientales.

## **Abstract**

The present work aimed to systematize the signs, symptoms, and syndromes of disorders of sex development (DSD) related to their programming and differentiation phases. It was a qualitative study of a documentary type, utilizing the analytical-deductive method, as well as a bibliographic research design. The results indicate that the various clinical and paraclinical presentations of most sexual development disorders (ADS) necessitate that the initial evaluation of an infant with a potential disorder of this type includes a comprehensive clinical history, a complete physical examination, abdominal/pelvic ultrasound, a karyotype analysis, and FISH for SRY, along with endocrine studies of adrenal and gonadal steroid secretion. It is crucial to obtain a thorough family history, looking for previous cases of similar disorders, unexplained infant deaths, and consanguinity, in addition to assessing prenatal exposure to substances that may interfere with hormonal development.

**Descriptors:** Sexual development, differences of sex development, congenital conditions, maternal and environmental factors.

## **Claves de abreviaturas utilizadas en el texto**

**ADS:** Alteración en el desarrollo sexual

**SIAC:** Síndrome de insensibilidad androgénica completa

**FLASSES:** Federación Latinoamericana de Sociedades de Sexología y Educación Sexual

**AMSM:** Asociación Mundial de Sexología Médica

**AIMS:** Academia Internacional de Sexología Médica

**CIPPSV:** Centro de Investigaciones Psiquiátricas, Psicológicas y Sexológicas de Venezuela

**SRY:** Región determinante del sexo en el cromosoma Y

**SOX9:** Gen relacionado con SRY de la caja HMG número 9, requerido para la diferenciación testicular y para reprimir los genes que inducen desarrollo ovárico

**INSL3:** Factor tres similar a la insulina

**FOXL2:** Factor de transcripción Forkhead 2

**WNT4:** Familia de sitios de integración MMTV tipo Wingless, miembro 4

**RSPO1:** R-espondina 1

**DHT:** Dihidrotestosterona

**MDS:** Manual Diagnóstico en Sexología

**LH:** Hormona luteinizante

**ST:** Síndrome de Turner

**SHOX:** Gen que contiene un homeobox de baja estatura en el cromosoma X

**Xq24:** Gen o marcador genético ubicado en el cromosoma X, en el brazo largo (q) del cromosoma, en el segmento 2 y en la banda 4.

**IFSF:** Índice de función sexual femenina

**IMC:** Índice de masa corporal

**SK:** Síndrome de Klinefelter

**FSH:** Hormona folículo estimulante

**VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad

**DLsNs:** Dentro de límites normales

**AMH:** Hormona antimülleriana

**TSH:** Hormona estimulante de la tiroides

**Beta hCG:** Fracción beta de gonadotrofina coriónica humana

**RM:** Resonancia magnética

**Array CGH:** Hibridación genómica comparativa

**FISH para SRY:** Hibridación fluorescente in situ del gen SRY

**SRT:** Síndrome de regresión testicular

**SHBG:** Globulina fijadora de hormonas sexuales

**Proteína StAR:** Proteína regulador aguda esteroideogénica

**DHT:** Dihidrotestosterona

**ACTH:** Hormona adrenocorticotrópica

**DHEAS:** Sulfato de dehidroepiandrosterona

**AMHR2:** Receptor tipo II de la hormona antimülleriana

**17-OHP:** 17-hidroxiprogesterona

**DHEA:** Dehidroepiandrosterona

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

## **INTRODUCCIÓN**

Uno de los momentos decisivos de la vida humana se produce en las primeras etapas del desarrollo, cuando los individuos emprenden el camino de ser varones o mujeres. Cómo se determina el sexo en los seres humanos ha sido durante mucho tiempo una fuente de fascinación, y cada embarazo, con su incertidumbre sobre el sexo del bebé, es un recordatorio de la misteriosa

complejidad del desarrollo del sexo. Comprender este proceso no sólo tiene importancia biológica, ya que permite descifrar los mecanismos de la reproducción y las diferencias de sexo en fisiología y medicina, sino también humana, al abordar nuestras propias percepciones de la masculinidad y la feminidad y atender afecciones de los órganos sexuales, a menudo marginadas (1).

El desarrollo del sexo incluye tanto la formación de las gónadas a partir del precursor bipotencial como la posterior diferenciación de los órganos reproductores resultante de las hormonas sexuales (2). Las alteraciones del desarrollo del sexo (ADS) se definen como "afecciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico", y abarcan una serie de fenotipos, como los genitales ambiguos, la insensibilidad a los andrógenos y un sexo gonadal y externo opuesto al sexo genético, situación que a veces se denomina inversión del sexo (3).

Las ADS están causados por variantes en la vía responsable de programar el desarrollo gonadal o por una alteración de la diferenciación del sexo debida a defectos en la producción o sensibilidad hormonal. El nacimiento de un niño con una ADS es extraordinariamente estresante para los padres porque conlleva una gran incertidumbre respecto al sexo y al desarrollo psicosexual del niño, incertidumbre que se ve aumentada por la dificultad que tienen los equipos médicos para dar rápidamente una explicación a la situación (1).

Cuando un paciente se presenta en una consulta con una malformación genital o un fenotipo que no coincide con el sexo cromosómico, la tendencia actual de la asistencia es que el médico busque información fenotípica adicional mediante pruebas metabólicas y endocrinas, estudios de imagen (incluidas ecografías y resonancias magnéticas) y análisis genéticos. Aunque ahora se conocen muchos genes implicados en la programación del sexo, sólo un número limitado está disponible para pruebas clínicas, y la secuencia de un solo gen puede costar hasta 1.500 dólares, dependiendo de la longitud y la complejidad

del objetivo. Por lo tanto, el estándar actual para el diagnóstico genético de las ADS se limita a la secuenciación de uno o dos genes elegidos como probables candidatos basándose en el fenotipo de la enfermedad. Debido a este estrecho margen y a la exclusión de genes desconocidos, un gran número de pacientes (quizás todavía la mayoría) no reciben un diagnóstico clínico molecular (1).

Muchas ADS se identifican en niños pequeños, por lo que el asesoramiento genético para futuras decisiones reproductivas es una parte importante de la atención que recibe la familia. Se ha observado que las familias que buscan activamente un diagnóstico genético experimentan un efecto catártico cuando se llega al mismo, porque sienten que por fin se ha explicado la base de la afección y que tienen un camino más claro a seguir, incluso cuando no se revelan opciones de tratamiento adicionales (4).

### **Planteamiento del problema**

La elaboración de un manual clínico, en este caso a través de su revisión y actualización, incluye una breve fundamentación teórica y la sistematización de casos clínicos, lo que contribuye a una atención clínica de mayor calidad. El rigor de este estudio de investigación, junto con su utilidad en el proceso de formación y apoyo a los médicos sexólogos, tiene como objetivo proporcionar los mejores procesos de atención para los consultantes. Este razonamiento dio como resultado el presente trabajo de investigación, en el cual se pretende exponer de manera organizada los signos, síntomas y síndromes de las alteraciones del desarrollo del sexo, tomando como punto de partida del Manual Diagnóstico en Sexología (5).

La diferenciación normal del sexo implica una secuencia de procesos relacionados que comienza con el sexo genético o cromosómico, establecido en el momento de la fecundación (6). A continuación se determina el sexo gonadal: dirigidas por el sexo genético, las gónadas indiferenciadas se diferencian en ovarios o testículos. A su vez, el sexo gonadal controla el entorno hormonal del embrión, que dirige el desarrollo de los genitales internos y externos. Los

procesos implicados en la diferenciación sexual del cerebro embrionario están menos claros, pero pueden implicar mecanismos similares a los que controlan la diferenciación de los genitales externos. Las influencias inductoras de las hormonas en el sistema nervioso central en desarrollo pueden determinar los patrones de secreción hormonal y comportamiento sexual en la edad adulta (7-11).

Los trastornos del desarrollo del sexo son afecciones congénitas caracterizadas por un desarrollo atípico del sexo cromosómico, gonadal o fenotípico, y lo fundamental es que se deben principalmente a anomalías en la cantidad o la acción de los andrógenos: exceso de andrógenos en las mujeres y escasez de andrógenos en los hombres (12). Hughes y col. utilizan la frase “anomalías del desarrollo del sexo” y sostienen que engloban un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y genital que definen la diferenciación del sexo (3). Su etiología es genética en su mayor proporción, aunque algunos casos pueden ser secundarios a factores maternos o medioambientales (13).

En el estado bipotencial, que persiste hasta las nueve semanas de gestación, los genitales externos consisten en un tubérculo genital, un seno urogenital y pliegues labioescrotales laterales. A diferencia de los genitales internos, en los que coexisten inicialmente ambos sistemas de ductos, Müller y Wolff, los genitales externos son primordios neutros capaces de convertirse en estructuras masculinas o femeninas, dependiendo de las señales de las hormonas esteroideas gonadales (14).

En el varón, las células de Leydig del testículo fetal empiezan a secretar testosterona a las ocho - nueve semanas de gestación, y la masculinización de los genitales externos comienza una semana después, aproximadamente a las 10 semanas. El tubérculo genital crece y forma el pene, los bordes del seno urogenital se fusionan para formar la uretra peneana y los pliegues labioescrotales se fusionan para formar el escroto. El proceso suele completarse

a las 12-14 semanas de gestación. A partir de entonces, el principal cambio se produce en el crecimiento y la longitud del pene (15).

En la hembra, y en los varones con defectos en la síntesis o acción de los andrógenos, el primordio genital externo no se masculiniza. El tubérculo genital sigue siendo pequeño y se convierte en el clítoris, los márgenes del seno urogenital permanecen separados y forman los labios menores, los pliegues labioescrotales forman los labios mayores y el seno urogenital se convierte en la parte inferior de la vagina y la uretra (14).

En las hembras, la exposición anormal a andrógenos entre las semanas 9 y 14 de gestación resultan en grados variables de masculinización, como hipertrofia del clítoris y fusión labial. En los varones, los genitales externos no se masculinizarán completamente si la acción androgénica es deficiente durante el mismo intervalo de tiempo crítico, dando lugar a un falo pequeño, hipospadias o defectos escrotales (14). En ambos sexos, ya que los genitales externos comparten un origen común, la ambigüedad genital es el resultado de anomalías en la acción de los andrógenos, en las mujeres por exceso y en los hombres por defecto (12).

Por otro lado, en la Teoría de la Variante Fisiológica aplicada al sexo y su función, elaborada por Bianco en 1974 (15), este autor propone la llamada “Lámina maestra en sexología”, la cual tiene dos componentes que se complementan: uno llamado “Proceso de desarrollo del sexo” y el otro, “Proceso de la función sexual”. El presente trabajo se propone sistematizar los signos, síntomas y síndromes asociados a las alteraciones del primero de estos procesos, con apego al esquema de clasificación del Manual Diagnóstico en Sexología, tercera edición (5), según el cual dicho proceso de desarrollo del sexo comprende tres fases: programación, diferenciación y expresión, en cada uno de los cuales puede haber alteraciones. La signología y sintomatología de las dos primeras constituyen el propósito del presente trabajo.

## **Objetivos de la investigación**

### **General:**

Estructurar los signos, síntomas y síndromes de las alteraciones en el desarrollo relacionados con las fases de programación y de diferenciación del sexo.

### **Específicos:**

- Explicar la patología de la diferenciación del sexo relacionada con la fase de programación.
- Explicar la patología de la diferenciación del sexo relacionada con la fase de diferenciación.
- Exponer de manera organizada los signos, síntomas y síndromes de las alteraciones del desarrollo del sexo relacionadas con la fase de programación.
- Exponer de manera organizada los signos, síntomas y síndromes de las alteraciones del desarrollo del sexo relacionadas con la fase de diferenciación.
- Organizar los criterios semiológicos relacionados con las alteraciones del desarrollo del sexo.

### **Justificación**

Estudios recientes en el campo de la sexología (16-18) sugieren la necesidad de profundizar científicamente en las alteraciones y patologías que se presentan durante el ejercicio efectivo de la práctica de la sexología clínica, de cara a la idealización de estudios analíticos y explicativos sobre la interrelación de diferentes formas de exposición para unificar los criterios semiológicos para ser aplicados en la consulta con los pacientes. De allí la importancia de evidenciar la conceptualización del sexo de un individuo, que viene determinado por un conglomerado de factores como el patrón cromosómico (XX frente a XY), la

naturaleza de las gónadas (ovario frente a testículo), el predominio de las hormonas sexuales circulantes (estrógenos frente a andrógenos), la anatomía topográfica de los genitales y los caracteres sexuales secundarios (19).

Por lo general, el aspecto genital y el fenotipo están influidos por las hormonas sexuales segregadas por las gónadas, que a su vez están programadas genéticamente por la disposición cromosómica (20). Por lo tanto, se presume la armonía entre los diversos determinantes del sexo, y los individuos se clasifican claramente en varones o hembras. El problema surge cuando hay discordancia entre los distintos factores. Por ejemplo, en el síndrome de insensibilidad androgénica completa (SIAC) el individuo es cromosómicamente un varón con 46, XY y tiene testículos bilaterales que segregan andrógenos; pero debido a la deficiencia de receptores, la testosterona circulante no consigue inducir fenotipo masculino. En consecuencia, el individuo tendrá externamente el aspecto de una mujer con mamas y pliegues labiales completamente desarrollados (21).

La discordancia entre los distintos factores que intervienen en el desarrollo del sexo conduce a una gran variedad y complejidad de situaciones colectivamente conocidas como alteraciones en el desarrollo del sexo, que de forma individual han recibido diversos nombres. En un intento por darle uniformidad a la nomenclatura de tales alteraciones, en 2005 se organizó en Chicago una conferencia de consenso para unificar los puntos de vista de las distintas partes interesadas (3). El cambio de paradigma de la conferencia fue el énfasis en la asignación del sexo basada en criterios genéticos y moleculares en lugar de en la función gonadal. Antiguos términos como hermafroditismo, intersexualidad y sexo ambiguo se descartaron en favor de la nueva nomenclatura propuesta "trastornos del desarrollo sexual". Por desgracia, incluso después de casi dos décadas de consenso, las controversias se niegan a desaparecer (22).

Esa búsqueda de uniformidad en la nomenclatura, entre otros propósitos, condujo a la publicación del *Manual diagnóstico de las enfermedades en Sexología* en 1988 (23). Hoy va por su tercera edición, publicada en 2014 (5). A partir de aquel entonces dicho manual no sólo ha recorrido un largo camino de revisiones, actualizaciones y ediciones, sino que también se ha convertido en documento oficial de la “Federación latinoamericana de sociedades de sexología y educación sexual” (FLASSES), de la “Asociación mundial de sexología médica” (AMSM) y de la “Academia internacional de sexología médica” (AISM). Además, es una herramienta que permite una comunicación objetiva, fluida y coherente, comprensible para todos a escala mundial; presenta una definición y conceptualización del campo de la Sexología clara y operativa; define Alteración en Sexología en un todo y de acuerdo con la definición del campo; establece la alteración en el funcionamiento como criterio de enfermedad, y clasifica las distintas alteraciones del área de la Sexología clínica, ubicándolas a nivel del “Proceso del desarrollo del sexo” o a nivel del “Proceso de la función sexual” (5).

Las recomendaciones de las organizaciones antes mencionadas en cuanto a la permanente discusión, revisión y actualización del manual, así como el propósito del mismo de describir cada entidad nosológica codificada con el objetivo de unificar los criterios semiológicos (signos, síntomas y síndromes), justifican la realización de la presente investigación, que además aporta un elemento básico para la planificación de investigaciones clínicas que podrían ser replicadas en cualquier parte del mundo. Además, el trabajo reúne en un solo texto los criterios semiológicos de un gran número de entidades nosológicas, usualmente dispersos en incontables publicaciones, difíciles de abarcar. Aunado a lo anterior, cabe mencionar cuánto facilitará la labor de los estudiantes del CIPPSV y de otras instituciones cuyo quehacer académico, clínico y de investigación los lleva a tratar con los pacientes portadores de estas patologías. Por último, el presente trabajo se inscribe en las líneas de investigación del programa doctoral del CIPPSV.

### **Antecedentes de la Investigación**

Las ADS se han documentado a lo largo de la historia de la humanidad con fascinación. Sanadores de todas las culturas se han esforzado por explicar, y más tarde corregir con cirugía, las manifestaciones físicas de las ADS, las cuales fueron retratadas en la mitología, las leyendas y el arte de los antiguos griegos, romanos, sumerios, babilonios y egipcios. Las técnicas de genioplastias feminizantes datan de la época de Celso en tiempos de Cristo. La terapia operatoria aceptable para los fenotipos femeninos de ADS llegó en los siglos XIX y XX. Los procedimientos masculinizantes, intrínsecamente más complejos que las genioplastias feminizantes, eran inicialmente variaciones de procedimientos para formas graves de hipospadias. En la actualidad, la mayoría de los procedimientos de reconstrucción total del pene utilizan técnicas reconstructivas y microvasculares inventadas en el siglo XX (24).

Por otro lado, cuando la anatomía expresa una variante entre macho y hembra, las sociedades han considerado necesario nombrar de otras formas a ese cuerpo que no es anatómicamente inteligible. En sociedades premodernas, las lecturas sobre las variantes sexuales eran comúnmente creadas y recreadas por los mitos y el folclore, y en muchos casos estas lecturas adquirieron carácter de arquetipo (25). De manera que lo no-macho y lo no-hembra eran entendidos como portentos, prodigios de la naturaleza, o simplemente como monstruos; desechos de la humanidad. Con la modernidad sin embargo, la lógica y la razón buscaron suplantar explicaciones sobrenaturales de la corporeidad anormal. La "Ciencia de los monstruos", la teratología, permitió establecer, validar y estabilizar un cuerpo de conocimientos para clasificar y explicar estas variantes (26). De manera que el "Hermafrodita" del imaginario premoderno fue resignificado por la ciencia y la medicina con subcategorías como "hermafroditismo verdadero", "hermafroditismo esporádico" y "pseudo-hermafroditismo (masculino) (femenino)" (27).

Las anteriores categorías de orden clínico cimentaron a su vez los criterios médicos para asignar sexo a la criatura que no cumplía con los criterios

anatómicos de lo que debe ser un macho o una hembra. Goldschmidt (28) propuso aplicar la categoría "intersex" a las variantes sexuales y se le acredita ser el primero en integrar los campos de la genética, el desarrollo, y la evolución (29). Lo que resulta novedoso de la propuesta de Goldsmichdt es su "Ley de tiempo de la intersexualidad", donde establece que la cantidad total de tiempo que un organismo invierte en un programa de desarrollo (bien sea para devenir en macho o en hembra), es lo que determina su fenotipo sexual final. Por tanto, de acuerdo a su propuesta original, las variantes sexuales eran conceptualizadas como expresiones inherentes a los procesos de desarrollo normal que sólo diferían del macho típico o la hembra típica en su escala temporal. La medicina contemporánea sin embargo, sostiene que las variantes sexuales son producto de programas de desarrollo defectuosos, desordenados, incompletos, patológicos y anormales bien sea por etiología genética o por etiología idiopática (26).

Por otro lado, Colombo (30) muestra atisbos de la nomenclatura médica que se implementaría a finales del siglo XIX para clasificar las variantes anatómicas de sexo. Él utiliza las categorías: "andrógino", "hermafrodita", "hermafrodita varón", y "hermafrodita hembra". El consenso médico eventualmente acordó la utilización de las categorías generales de "hermafroditismo puro", "pseudo-hermafroditismo masculino", y "pseudo-hermafroditismo femenino" (27). Pero la tarea de clasificar las variantes sexuales dentro de un marco biomédico es equívoca porque se adscribe fundamentalmente a la lógica aristotélica de la teleología en donde un organismo es clasificado de acuerdo a su finalidad. De acuerdo a esta lógica: un macho es macho por poseer un complemento cromosómico de 46,XY que permite la diferenciación de la gónada indiferente en testículo que a su vez permite la producción de la hormona testosterona, que hace posible la diferenciación del cuerpo en estructuras pélvicas y genitales típicas de macho, lo que accede a la diferenciación sexual del cerebro y permite la formación de identidad de género de varón, pues la finalidad de estos

programas biológicos de desarrollo es asegurar la reproducción de la especie (26).

En el inicio del siglo XXI, la Academia Americana de Pediatría de los Estados Unidos propuso el algoritmo clínico para la clasificación sexual de los neonatos intersexuales (31). Seis años más tarde, un grupo de expertos en el tema se reunió en la ciudad de Chicago y propuso un nuevo sistema de clasificación de las variantes sexuales basado en la genética molecular y también que el término "intersexualidad" ya no sea utilizado en el contexto clínico. A este esfuerzo de resignificar y reclasificar la intersexualidad se le conoce como "Consenso de Chicago" (3).

### **Bases teóricas**

Las ADS engloban un grupo de enfermedades congénitas asociadas a un desarrollo atípico de las estructuras genitales internas y externas. Estas afecciones pueden estar asociadas a variaciones en los genes, la programación del desarrollo y las hormonas. Los individuos afectados pueden ser reconocidos al nacer debido a la ambigüedad de los genitales externos. Otros pueden presentarse más tarde con virilización postnatal, retraso/ausencia de la pubertad o infertilidad. La frecuencia estimada de la ambigüedad genital es de 1:2000-1:4500 (33). Según el Registro Central Citogenético Danés, la prevalencia de mujeres XY es de 6,4 por 100.000 nacidas vivas. En este registro, la prevalencia de insensibilidad a los andrógenos fue de 4,1 por 100.000 nacidos vivos, con un promedio de edad de diagnóstico de 7,5 años. La prevalencia de disgenesia gonadal XY fue de 1,5 por cada 100.000 mujeres nacidas vivas, con un promedio de edad de diagnóstico de 17 años (24). La incidencia de la ADS varía según los grupos étnicos, siendo mayor en la población del sur de África.

El desarrollo sexualmente dimórfico de los tractos reproductores está influido por múltiples factores. El desarrollo sexual normal depende de la orquestación sinérgica de factores activadores y represores que interactúan siguiendo un patrón espaciotemporal preciso (34). La determinación del sexo se

rige por los cromosomas sexuales. El gen SRY (*Sex Determining Region on the Y chromosome*), situado en el brazo corto del cromosoma Y, es el interruptor binario que inicia el programa de desarrollo de los varones (35).

Las crestas urogenitales se desarrollan a las cuatro-seis semanas de gestación como excrescencias del epitelio celómico. Posteriormente, las mismas se convierten en los riñones, las cortezas suprarrenales, las gónadas y los tractos reproductores. El SRY funciona como factor de transcripción para desencadenar la trayectoria de desarrollo que dirige la diferenciación de la gónada bipotencial hacia un testículo durante la 6ª semana de gestación. El SRY induce la expresión de SOX9, el cual activa y mantiene la vía de diferenciación gonadal masculina. Con la diferenciación de las células de Sertoli, el testículo en desarrollo se organiza en dos compartimentos; uno formado por los cordones testiculares, que son agregados de células germinales rodeadas por células de Sertoli y por las células mioides peritubulares. El otro compartimento es el intersticio testicular, que contiene las células de Leydig y la vasculatura testicular (36).

Inicialmente, se desarrollan tanto los conductos de Wolff como los de Müller. Los conductos de Wolff se originan como conductos excretorios del mesonefros. La testosterona, segregada por las células de Leydig fetales, estabiliza los conductos de Wolff y da lugar al desarrollo del epidídimo, los conductos deferentes, el conducto eyaculador y la vesícula seminal. Otra hormona secretada por el testículo, el factor tres similar a la insulina (INSL3), media el descenso testicular desde la ubicación perinéfrica original a través del abdomen. La testosterona promueve el descenso testicular hacia el escroto. El descenso testicular suele completarse a las 32 semanas de gestación. Las células de Sertoli secretan la hormona antimülleriana (AMH), que induce la regresión de los conductos de Müller (36).

La diferenciación ovárica se produce ligeramente más tarde que la testicular. En ausencia de SRY en el feto femenino, los factores de transcripción específicos del ovario, el factor de transcripción Forkhead 2 (FOXL2), la familia

de sitios de integración MMTV tipo Wingless, miembro 4 (WNT4), R-espondina 1 (RSPO1), y la vía  $\beta$ -catenina activada, inician y mantienen la diferenciación ovárica. En ausencia de testosterona y dihidrotestosterona (DHT), las estructuras genitales externas se desarrollan en clítoris, vagina y labios. Tanto la uretra como la vagina se abren al perineo (37).

En los tejidos diana periféricos, la testosterona se convierte en DHT, la cual promueve la fusión de los pliegues uretrales para formar el cuerpo esponjoso y la uretra del pene. También promueve el desarrollo del tubérculo genital en los cuerpos cavernosos del pene y la fusión de los pliegues labioescrotales para formar el escroto (36).

Las discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y genital que definen la diferenciación sexual antes descrita, conduce a un amplio espectro de anomalías del desarrollo del sexo, de cuya clasificación se ocupa el *Manual diagnóstico en sexología* (5), la cual detallaremos a continuación, al menos en lo referente a las alteraciones en el proceso de desarrollo del sexo.

El mencionado manual clasifica los diagnósticos en sexología en tres grandes grupos:

- A. En el proceso de desarrollo del sexo
- B. En el proceso de la función sexual
- C. Otros diagnósticos o condiciones en sexología

#### **A. DIAGNÓSTICOS EN EL PROCESO DE DESARROLLO DEL SEXO**

Código	En la fase de programación del sexo
MDS A01	45, X0 Síndrome de Turner y sus variantes
MDS A02	47, XXY Síndrome de Klinefelter y sus variantes

	En la fase de diferenciación del sexo
	46, XY ADS
	<b>Alteraciones en el desarrollo gonadal (testicular)</b>
MDS A03	Disgenesia gonadal completa (Síndrome de Swyer)
MDS A04	Disgenesia gonadal parcial
MDS A05	Regresión gonadal
MDS A06	Ovotesticular ADS
	<b>Alteraciones en la síntesis de andrógenos o en su efecto</b>
MDS A07	Alteración en la biosíntesis de los andrógenos
MDS A08	Alteración en la acción de los andrógenos
MDS A08.1	Síndrome de insensibilidad androgénica completa (SIAC)
MDS A08.2	Síndrome de insensibilidad androgénica parcial (SIAP)
MDS A09	Alteración en el receptor LH (hormona luteinizante)
MDS A10	Alteración de la hormona antimülleriana o de su receptor
	46, XX ADS
	<b>Alteraciones en el desarrollo gonadal (ovárico)</b>
MDS A11	Ovotesticular ADS
MDS A12	Testicular ADS: SRY+, dup SOX9

MDS A13	Disgenesia gonadal
	<b>Alteraciones por exceso de andrógenos</b>
MDS A14	Alteración por exceso de andrógenos fetales
MDS A15	Alteración por exceso de andrógenos feto-placentarios
MDS A16	Alteración por exceso de andrógenos maternos (Luteoma, andrógenos exógenos)
MDS A17	Otros diagnósticos en la fase de diferenciación del sexo
	<b>En la fase de expresión del sexo</b>
MDS A18	Especificar
	<b>Otros diagnósticos en el proceso de desarrollo del sexo</b>
MDS A19	Especificar

### **Perspectiva ontológica**

La ontología, según Lakatos (38), se refiere al estudio de las entidades que existen en el mundo y a la naturaleza de esas entidades. Propuso que la ontología debe ser entendida en el contexto de las teorías científicas y su evolución. La ontología también se relaciona con la capacidad de las teorías científicas para ser falsadas. Lakatos argumentó que una teoría debe ser capaz de hacer predicciones que puedan ser comprobadas. Así, la ontología se convierte en una herramienta para evaluar la validez de las teorías científicas al considerar las entidades que estas teorías afirman que existen; no es simplemente una descripción de lo que existe, sino que debe considerar cómo las teorías científicas reflejan o distorsionan la realidad. Esto implica un análisis

crítico de las entidades que las teorías científicas postulan y su correspondencia con el mundo real.

El marco ontológico de la presente investigación sobre las alteraciones en el desarrollo del sexo puede estructurarse en torno a varios conceptos clave que abordan la naturaleza de la realidad en el contexto de la diferenciación del sexo y las condiciones asociadas. Se centra en la programación del sexo, que se establece en el momento de la fecundación y se desarrolla a través de procesos biológicos complejos. Esto implica una ontología que considera el sexo como un fenómeno que no sólo es biológico (influenciado por factores genéticos y hormonales) si no también ambiental.

Las ADS son definidas como afecciones congénitas que resultan en un desarrollo atípico del sexo cromosómico, gonadal o fenotípico. Esta categoría ontológica sugiere que el desarrollo del sexo puede ser visto como un espectro, donde las variaciones y anomalías son parte de la naturaleza humana, más que excepciones.

El marco ontológico también debe considerar la interacción de múltiples factores que influyen en el desarrollo del sexo, incluyendo la genética, la endocrinología y el ambiente. Este enfoque reconoce que tal desarrollo no es un proceso lineal, sino que involucra interacciones complejas que pueden dar lugar a diversas manifestaciones fenotípicas.

Además de los aspectos biológicos, el trabajo aborda cómo las percepciones sociales de la masculinidad y la feminidad influyen en la comprensión de las ADS. Esto introduce una dimensión ontológica que considera la construcción social de la identidad sexual, sugiriendo que la misma y las expectativas sociales juegan un papel crucial en la forma en que se experimentan y se manejan estas condiciones.

Finalmente, el marco ontológico debe incluir consideraciones éticas, las cuales son fundamentales para garantizar el bienestar del paciente, respetar su

autonomía y promover una atención integral y respetuosa. Se deben tomar en cuenta la confidencialidad, el consentimiento informado, la no discriminación y el enfoque holístico del paciente, incluyendo sus aspectos físicos, psicológicos y sociales.

Consideraciones éticas específicas (39):

- Consentimiento informado: Es crucial obtener el consentimiento informado del paciente y/o de sus padres o representantes legales, explicando el proceso diagnóstico, los posibles resultados y las implicaciones del diagnóstico.
- Confidencialidad: La información del paciente debe ser tratada con la máxima confidencialidad y solo compartida con personas directamente involucradas en su cuidado, con su consentimiento.
- No discriminación: Es importante evitar cualquier tipo de discriminación o estigma hacia el paciente debido a sus características sexuales o genéticas.
- Enfoque holístico: El abordaje del paciente debe ser holístico, considerando sus necesidades físicas, psicológicas, sociales y emocionales.
- Asesoramiento genético: En caso de que se requiera, el paciente y sus padres deben recibir asesoramiento genético adecuado para comprender los resultados de las pruebas y las posibles implicaciones.
- Participación del paciente: En la medida de lo posible, el paciente debe participar en la toma de decisiones sobre su propio cuerpo y su futuro.
- Protección de la infancia: En el caso de pacientes menores, es fundamental proteger sus derechos y asegurar su bienestar, evitando intervenciones médicas no necesarias o irreversibles sin su consentimiento y el de sus padres.
- Justificación de la necesidad de pruebas: Las pruebas diagnósticas deben ser justificadas y necesarias, evitando el uso excesivo o innecesario de pruebas genéticas o de imagen.

- Colaboración interdisciplinaria: El diagnóstico de las ADS requiere una colaboración interdisciplinaria entre diferentes especialistas, como endocrinólogos, genetistas, psicólogos, cirujanos, pediatras, urólogos, etc.
- Privacidad: Se debe garantizar la privacidad del paciente durante todo el proceso diagnóstico y tratamiento.
- Consideración de las creencias culturales y religiosas: Es importante tener en cuenta las creencias culturales y religiosas del paciente y su familia, pero sin que esto interfiera con el bienestar y los derechos del paciente.
- Respeto a la diversidad: Se debe respetar la diversidad de sexo y las posibles diferencias en la identidad sexual del paciente.
- Educación y sensibilización: Es importante promover la educación y sensibilización sobre las ADS en la comunidad, para reducir el estigma y fomentar la aceptación.

En conclusión, el marco ontológico de la investigación sobre las alteraciones en el desarrollo del sexo se construye sobre la intersección de la biología, la genética, la endocrinología, la sociología y la ética. Este enfoque multidimensional permite una comprensión más rica y matizada de las complejidades involucradas en el desarrollo del sexo humano y sus alteraciones.

### **Perspectiva epistemológica**

Según Cazau (40) un epistemólogo estudia qué hacen los científicos para estudiar la realidad y qué los diferencia de los no científicos, cómo y por qué construyen sus teorías sobre el mundo, qué métodos utilizan, cómo intentan probar sus hipótesis, qué características especiales tiene el lenguaje científico, qué razonamientos emplean y en qué medida la investigación se ve influenciada por las cosmovisiones de cada época y por determinantes políticas, económicas, etc. El epistemólogo estudia las herramientas del científico, sus métodos, su lógica, entre otros aspectos.

La presente investigación se justifica epistemológicamente por varios motivos:

Busca unificar la nomenclatura y criterios semiológicos (signos, síntomas y síndromes) de las alteraciones del desarrollo del sexo, siguiendo las recomendaciones de organizaciones como FLASSES, AMSM y AISM.

Reúne en un solo texto criterios semiológicos dispersos en múltiples publicaciones, facilitando su acceso y aplicación en investigaciones clínicas replicables a escala mundial.

Aporta un elemento básico para la planificación de investigaciones clínicas, contribuyendo al desarrollo del conocimiento en el campo.

Se inscribe en las líneas de investigación del programa doctoral del CIPPSV, lo que sugiere que aborda cuestiones epistemológicas relevantes para el avance del conocimiento en el área.

Desde una perspectiva epistemológica, la investigación busca unificar y sistematizar conocimientos en un campo específico, siguiendo marcos teóricos establecidos, para facilitar su aplicación en investigaciones futuras y el desarrollo de la disciplina. Esto se alinea con objetivos epistemológicos fundamentales como la validación, organización y difusión del conocimiento científico.

La investigación sobre las ADS utiliza una variedad de métodos epistemológicos que permiten abordar la complejidad de estas condiciones, entre ellos:

1. Métodos clínicos y diagnósticos, los cuales implican la evaluación directa de pacientes que presentan malformaciones genitales o fenotipos que no coinciden con el sexo cromosómico, para lo que se utilizan:

- Pruebas metabólicas y endocrinas: Para evaluar la producción y acción de hormonas sexuales.
- Estudios de imagen: Incluyendo ecografías y resonancias magnéticas, que ayudan a visualizar la anatomía interna y detectar anomalías.

- Análisis genéticos: Se realizan pruebas para identificar variantes genéticas que puedan estar asociadas con las ADS. Sin embargo, el acceso a pruebas genéticas puede ser limitado, lo que afecta la capacidad de diagnóstico.

2. Enfoque teórico: La investigación se basa en teorías establecidas, como la Teoría de la Variante Fisiológica (15), que proporciona un marco conceptual para entender el desarrollo del sexo y sus alteraciones. Este enfoque teórico permite:

- Clasificación y sistematización: Organizar los signos y síntomas asociados a las ADS en función de las fases de programación, diferenciación y expresión del sexo.

- Desarrollo de nomenclatura: La investigación busca unificar la terminología y criterios semiológicos, facilitando la comunicación entre profesionales y la comprensión de las condiciones.

3. Métodos de investigación cualitativa: La investigación puede incluir métodos cualitativos para comprender las experiencias de las familias afectadas por ADS. Esto podría involucrar análisis de contenido: Evaluar la literatura existente y las narrativas sobre ADS para identificar patrones y temas comunes.

4. Enfoque interdisciplinario: El estudio de las ADS se beneficia de un enfoque interdisciplinario que integra conocimientos de diversas áreas, como Genética, para entender las bases genéticas de las alteraciones; Endocrinología, para investigar la influencia de las hormonas en el desarrollo sexual; Psicología, para abordar el impacto emocional y psicológico de las ADS en los individuos y sus familias.

5. Investigación basada en evidencia: Esto implica la recopilación y análisis de datos empíricos para validar teorías y prácticas clínicas. Esto incluye revisión sistemática de la literatura para identificar y evaluar estudios previos sobre ADS, lo que ayuda a construir un cuerpo de conocimientos sólido.

Los métodos epistemológicos utilizados para estudiar las alteraciones del desarrollo del sexo son diversos y abarcan enfoques clínicos, teóricos, cualitativos, interdisciplinarios y basados en evidencia. Estos métodos permiten una comprensión más completa de las complejidades involucradas en las ADS y contribuyen al desarrollo de prácticas clínicas más efectivas.

#### Naturaleza y tipo de investigación

Una investigación de modalidad cualitativa, de tipo documental, utilizando el método analítico – deductivo, así como un diseño de investigación bibliográfica más el empleo de técnicas como la observación documental y el análisis crítico, sumado al uso de instrumentos como la ficha bibliográfica y la textual, parecen ser el camino más adecuado para dar respuesta a los objetivos del presente trabajo de investigación.

#### Procedimiento de la investigación

A. La primera pregunta a responder en el presente trabajo fue ¿Qué investigar? Luego de revisar diversas posibilidades, fue escogido el tema general “Signos y síntomas de las enfermedades en Sexología”, pero dada su amplitud, y luego de un acercamiento a la información sobre el mismo, se procedió a establecer su delimitación y alcance, de donde surgió un tópico mucho más concreto y manejable, “Signos, síntomas y síndromes de las alteraciones en las fases de programación y diferenciación del desarrollo del sexo”.

B. Luego, dado que hay muchas formas de aproximarse a la realidad de forma científica, la segunda pregunta que surgió fue ¿Cómo investigar?, y fue la misma naturaleza del tema a tratar lo que llevó a considerar la investigación documental, que ya hemos definido en párrafos anteriores, como la mejor opción.

C. A continuación, siguiendo a Rivera Aguilera (41), establecimos el siguiente esquema de trabajo para la revisión bibliográfica:

- I.- Escribir en una frase el tema a investigar.
- II.- Identificar las palabras claves de contenido de la frase.

III.- Seleccionar las fuentes de información (bases de datos bibliográficas, Internet, bibliotecas, personas expertas, etc.)

IV.- Buscar en las diferentes fuentes seleccionadas utilizando las palabras claves. Expertos y colegas pueden ser también fuente de información sobre materiales para la investigación bibliográfica.

V.- Evaluar los resultados de búsqueda (artículos, sitios web, libros, imágenes, etc.) y anotar (o guardar en la computadora o memoria) los datos que describan los materiales (autor, título, año de publicación, liga web, etc.) que estén relacionados con la investigación: casos similares, teorías, ejemplos, directorio de expertos, etc. El almacenamiento debe hacerse de forma ordenada y completa. Estos resultados de búsqueda cuidadosamente seleccionados y registrados se convirtieron en las referencias bibliográficas.

VI.- Vaciar en fichas (papel o en computadora) la bibliografía y las ideas principales, modelos, conceptos, etc. que cada autor incluido en la bibliografía expone en sus textos, impresos o digitales.

D. Elaboración del cronograma de trabajo.

E. Redacción del trabajo de grado.

F. Presentación y explicación de los hallazgos de la investigación, que surgen del análisis y las reflexiones sobre el tema propuesto. Los hallazgos se presentan en el formato de cuadro de verificación.

G. Elaboración de conclusiones y recomendaciones, lo cual se realizó después de completar las etapas previamente mencionadas, y surgieron a partir del proceso de investigación mismo.

H. Elaboración de referencias bibliográficas de acuerdo a las normas de Vancouver

## Resultados

### **MDS A01 - 45, XO - Síndrome de Turner y sus variantes. Signos, síntomas y síndromes**

El síndrome de Turner (ST) es una entidad frecuente originada por la pérdida parcial o total de un cromosoma X. Aunque alrededor de 50% de los casos portan cariotipo 45, XO, también se han descrito mosaicismos 45, XO/46, XX; 45, XO/47, XXX; 45, XO/46, X, +anillo; 45, XO/46, XY, y otros. Se ha propuesto que durante la meiosis, uno de los gametos pudo haber perdido su cromosoma sexual, o que esta pérdida pudo ocurrir durante el período embrionario. Afecta a 25-50/100 000 mujeres y puede afectar a múltiples órganos a cualquier edad. Los pediatras han de conocer esta entidad para realizar un diagnóstico y seguimiento temprano y derivación al especialista, principalmente ante casos de talla baja o trastornos en el desarrollo de la pubertad. Un diagnóstico precoz puede condicionar y optimizar el tratamiento de la talla baja de estas pacientes y su repercusión psicosocial en etapa adulta (42).

El hipogonadismo hipergonadotrópico y la disgenesia ovárica son algunos de los rasgos más consistentes en el ST y afecta hasta 95% de las mujeres con esta condición. Durante décadas, un diagnóstico de ST equivalía a una vida con infertilidad (43), puesto que la mayoría de las niñas y mujeres con este síndrome sufren insuficiencia ovárica prematura durante la infancia o la adolescencia temprana, antes de una maduración puberal suficiente. La menarquia espontánea sólo está presente en el 4-12% de las mujeres 45, XO, aunque es más frecuente entre los cariotipos mosaico (28%-45%) (44). Sólo una minoría continúa teniendo sangrados menstruales regulares en la edad adulta (3-9%, dependiendo del cariotipo) (45).

Aunque se han publicado informes de embarazos espontáneos en mujeres con ST 45, XO y mosaico con una incidencia de entre 2 y 7 % (46), la donación de ovocitos ha sido anteriormente y sigue siendo la opción más utilizada en mujeres con ST. Resulta en menos abortos espontáneos en comparación con los embarazos utilizando ovocitos propios (47), y la tasa de embarazo clínico es del

30 al 46 %, dependiendo del método (fresco/congelado) y, por lo tanto, similar a las tasas correspondientes entre los receptores de ovocitos eucariotas (48). Sin embargo hasta 35% de estas mujeres que reciben donación de ovocitos desarrollan trastornos hipertensivos (49).

También se ha realizado criopreservación de tejido ovárico en pacientes con ST, especialmente en aquellas con mosaicismo 45, XO/46, XX y reserva folicular demostrada, aunque sigue siendo un procedimiento experimental y restringido a centros especializados y bajo protocolos de investigación (50,51).

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Noonan, la disgenesia gonadal 46, XX, la

46, XY y la talla baja asociada a SHOX, así como una deleción única del brazo largo del cromosoma X ubicada en secuencias posteriores de Xq24 (52).

Los signos y síntomas del síndrome de Turner y sus variantes son los siguientes (53-106):

<b>MUSCULOESQUELÉTICOS</b>			
Talla baja		Escoliosis	
Hipocrecimiento primer año		Cifosis	
Retraso en edad ósea		Genu valgo	
Cuello corto		Micrognatia	
Desproporción segmento superior/segmento inferior		Paladar ojival	
Cúbitos valgus		Mamilas hipoplásicas y muy separadas	
Metacarpianos cortos		Tórax ancho, pectus excavatum	
Deformidad de Madelung		Luxación congénita de cadera	
<b>OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA</b>			

Pterigium colli		Displasia de las uñas grave	
Implantación baja de cabello		Dermatoglifos característicos	
Edema de manos y pies		Anomalías del pabellón auricular (rotación)	
<b>DEFECTOS DE CÉLULAS GEMINALES</b>			
Fallo gonadal		Gonadoblastoma	
Infertilidad			
<b>CARDIOVASCULARES</b>			
Anomalías en válvula Aórtica (bicúspide)		Ductus arterioso persistente	
Estenosis de válvula pulmonar		Defectos del septo ventricular	
Elongación de arco Aórtico transverso		Defectos del septo auricular	
Coartación de Aorta		Anomalías del sistema venoso sistémico (persistencia de Vena Cava Superior izquierda)	
Disección aórtica		Anomalías del sistema venoso pulmonar	
Dilatación de la raíz aórtica			
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>			
<b>RENALES</b>			
Riñón en herradura		Riñón ectópico	
Sistemas colectores dobles		Riñón multiquístico	
Hidronefrosis		Hipoplasia renal	
Aplasia renal		Agenesia renal	

<b>ANOMALÍAS OCULARES</b>			
Ametropía (miopía, hipermetropía, astigmatismo)		Tumor ocular	
Estrabismo		Queratocono	
Ambliopía		Cataratas	
Ptosis		Glaucoma	
Epicanto		Uveitis	
Daltonismo			
<b>DEFECTOS DE AUDICIÓN</b>			
Otitis media recurrente		Colesteatoma	
Hipoacusia neurosensorial		Perforación del tímpano	
Hipoacusia de conducción		Retracción del tímpano	
<b>ALTERACIONES CUTÁNEAS</b>			
Nevi múltiples pigmentados		Psoriasis	
Hemangioma		Dermatitis atópica	
Vitiligo		Dermatitis seborréica	
Alopecia		Eczema	
<b>AUTOINMUNES</b>			
Tiroiditis de Hashimoto		Alopecia areata	
Enfermedad celíaca		Artritis reumatoide juvenil	
Enfermedad inflamatoria intestinal		Hipertiroidismo	
Diabetes tipo I		Enfermedad de Graves	
<b>HIPOTIROIDISMO</b>			
<b>ALTERACIONES HEPÁTICAS</b>			
Transaminasas elevadas		Cirrosis/Fibrosis	
Hígado graso		Tumor	
Hepatitis			

<b>INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS</b>		<b>DIÁBETES MELLITUS TIPO II</b>	
<b>SÍNDROME METABÓLICO</b>			
<b>CARIOTIPO 45XO; 45, XO/46XX</b>			
En linfocitos en sangre		En mucosa bucal	
En fibroblastos de piel		En epitelio vesical en orina	
<b>SALUD MENTAL</b>			
Dificultad en la comunicación social		Depresión	
Espectro autista		Ansiedad	
Déficit de atención con hiperactividad			

En lo que se refiere a la función sexual, Ros et al (107) reportaron 50% de mujeres con algún tipo de actividad sexual (sin especificar cuál) en un grupo de 26 pacientes entre 27,4 y 45,1 años con ST. Todas estaban recibiendo terapia de remplazo hormonal para el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y el mantenimiento de la feminización. Usando el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF), encontraron que la fase de la respuesta sexual más afectada es la excitación, comparado con el grupo control. En consecuencia, su evaluación general de la función sexual podría considerarse satisfactoria. Por otro lado, tener una pareja regular se asoció con una mayor frecuencia de función sexual entre las pacientes con este síndrome. Además, el grado de dismorfología y las comorbilidades no tuvieron un impacto estadísticamente significativo en las puntuaciones del IFSF.

En estas pacientes, la edad del primer beso o cita, así como la primera función sexual, se asocian con la edad de inicio de la pubertad, aunque ninguna de las dos se asocia con la afectación cardíaca, el tipo de pubertad (espontánea o inducida), las características dismórficas, la estatura adulta o el IMC. 30% de ellas ha tenido su primera función sexual en pareja a la edad de 20 años, en

comparación con 85% de las mujeres de la población general en Francia a la misma edad (108). Por otro lado, los cambios en los principios de identidad y de expresión fenotípica (109) no representan un problema clínico en estas pacientes (110). En cuanto al factor administrador del estímulo sexual (15), en la revisión realizada se encontró un solo caso de lesbianismo, reportado por Fishbain y Vilasuso en 1980 (111).

### **MDS A02 - 47, XXY - Síndrome de Klinefelter y sus variantes. Signos, síntomas y síndromes**

El síndrome de Klinefelter (SK) es el trastorno cromosómico más común en los hombres y la causa más común de hipogonadismo masculino. Afecta aproximadamente a uno de cada 600 hombres; sin embargo, la mayoría permanece sin diagnosticar. Clásicamente se define por el cariotipo 47, XXY, pero existen variantes (p. ej. mosaicos; 48, XXXY; 49, XXXXY). Resulta de la no disyunción del cromosoma X, ya sea en meiosis o mitosis. Cuando ocurre en la mitosis posterior a la fertilización, puede ocurrir una forma de mosaico (46, XY/47, XXY) que representa aproximadamente 10% de los casos (98,112).

No existen directrices firmes para el diagnóstico, pero la mayoría coincide en que los estigmas cardinales incluyen testículos pequeños en casi todos los SK, hipogonadismo hipergonadotrópico, ginecomastia, dificultades de aprendizaje e infertilidad. Sin embargo la presentación clínica de los varones XXY puede parecer en muchos casos similar a la de los varones XY, por lo que es difícil hacer un diagnóstico de SK sin cariotipo (98).

La paternidad natural con este síndrome es posible, pero casi exclusivamente en la forma en mosaico o en la forma más leve de la enfermedad (113). La paternidad biológica en casos de hombres con cariotipo XXY puro es ahora posible mediante reproducción asistida en conjunto con la obtención de esperma testicular. Los datos parecen mostrar que la obtención testicular realizada antes de los 30 años tiene un peor pronóstico para la recuperación

positiva de espermatozoides (114). Fedder (115) refiere haber realizado este procedimiento en 93 hombres con SK y haber obtenido espermatozoides testiculares en 42% de ellos, y sostiene que dado que los espermatozoides en hombres con este síndrome provienen de líneas celulares con un número normal de cromosomas, los niños nacidos de estos padres suelen tener un cariotipo normal y ser sanos.

El diagnóstico diferencial del SK incluye las siguientes condiciones (116):

1.- Otras causas congénitas de hipogonadismo hipergonadotrópico: Mutaciones del receptor de FSH o LH, disgenesia gonadal pura, síndrome de insensibilidad a los andrógenos

2.- Causas adquiridas de hipogonadismo hipergonadotrópico: Orquitis viral, radioterapia o quimioterapia testicular, traumatismo testicular, infección por VIH, cirrosis hepática.

3.-Otras alteraciones cromosómicas: Mosaicismo 47, XXY/46, XY, variantes como 48, XXXY o 49, XXXXY

4.-Trastornos del desarrollo sexual: Hipogonadismo hipogonadotrópico, defectos de la síntesis o acción de andrógenos

Los signos y síntomas asociados al SK en la niñez y adolescencia son los siguientes (96,112,117-137):

<b>CARACTERÍSTICAS SOMÁTICAS</b>			
Pectum excavatum		Paladar hendido	
Pectum carinatum		Hernia inguinal	
Ateración del 5 <sup>to</sup> metacarpiano		Pie plano con pronación del tobillo	
Ateración del 5 <sup>to</sup> metatarsiano		Pie plano con genu valgum	
Escoliosis		Pie cavo varo	
Cifosis		Hipoplasia mediofacial	

Espalda angosta		Perímetro cefálico bajo	
Tono muscular disminuido		Costillas anómalas	
Sacralización de vértebras lumbares		Clinodactilia	
Talla alta a expensas de miembros inferiores			
<b>ASPECTOS NEUROCOGNITIVOS</b>			
<b>Deterioro en el área verbal</b>			
Retraso en el desarrollo temprano del lenguaje		Dificultades en la producción de sintaxis	
Dificultades de aprendizaje en lectura y ortografía		Dificultades en las claves no semánticas del lenguaje hablado	
<b>Otros problemas cognitivos</b>			
<b>DETERIORO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS</b>			
Atención		Deterioro de la memoria verbal	
Memoria de trabajo		Deterioro de la memoria no verbal	
Flexibilidad cognitiva		CI en rango normal bajo	
Iniciación de tareas		Fluidez	
Inhibición			
<b>Afectación de dominios motores</b>			
Destreza		Habilidades grafomotoras	
Coordinación			
<b>Trastornos de conducta</b>			
Dificultades en las relaciones con sus hermanos		Dificultades en las relaciones con sus pares	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Rasgos esquizotípicos		Enfermedades del espectro autista	

Esquizofrenia		Disminución de la atención social	
Trastornos psicóticos		Disminución de las habilidades empáticas	
Trastornos depresivos		Dificultades en la interpretación de las expresiones faciales	
Trastornos de ansiedad		Dificultades de comunicación social	
Déficit de atención/hiperactividad			
<b>GENITALES Y MAMAS</b>			
Testículos prepuberales de tamaño normal		Testículos pequeños en el adolescente	
Criptorquidia		Varicocele	
Ginecomastia en la adolescencia		Pene pequeño en el niño	
<b>MALIGNIDAD</b>			
Tumor de células germinales en el mediastino en la adolescencia			
<b>PARACLÍNICOS</b>			
LDL colesterol elevado		Inhibina B baja o indetectable en la adolescencia	
Resistencia a la insulina		FSH normal hasta la pubertad	
Síndrome metabólico		FSH elevada en la adolescencia	
Hormona antimülleriana e inhibina B normales en niños		LH elevada en la adolescencia	
Hormona antimülleriana baja o indetectable en la adolescencia		Testosterona sérica por debajo de 300 ng/d	

<b>TRASTORNOS CARDIOVASCULARES EN LA ADOLESCENCIA</b>			
Enfermedad vascular periférica		Éstasis venoso	
Enfermedad tromboembólica		Úlceras recurrentes en las piernas	
<b>CARIOTIPO</b>			
47XXY		Mosaicismo	

Los signos y síntomas asociados al SK en el adulto son los siguientes  
(96,112,117-137):

<b>CARACTERÍSTICAS SOMÁTICAS</b>			
Hábito eunocoide		Talla alta	
Ginecomastia		Testículos pequeños (volumen testicular < 6 ml)	
Vello facial disminuido		Disminución del vello púbico	
Adiposidad abdominal		Genitales externos de aspecto normal	
<b>PARACLÍNICOS</b>			
LH elevado		FSH elevado	
Testosterona baja o normal-baja		Inhibina B baja o indetectable	
Hormona antimülleriana baja o indetectable		Prolactina elevada	
<b>ALTERACIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA A LA INSULINA</b>			

Diabetes tipo II		Dislipidemia	
Hígado graso			
<b>SÍNDROME METABÓLICO</b>			
Circunferencia abdominal > 102 cm		Dislipidemia	
Niveles elevados de glucosa en sangre en ayuno		Hipertensión arterial	
<b>OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS</b>			
Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	
Osteopenia		Osteoporosis	
Intolerancia a los carbohidratos			
<b>TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS</b>			
Rasgos esquizotípicos		Enfermedades del espectro autista	
Esquizofrenia		Disminución de la atención social	
Trastornos psicóticos		Disminución de las habilidades empáticas	
Trastornos depresivos		Dificultades en la interpretación de las expresiones faciales	
Trastornos de ansiedad		Dificultades de comunicación social	
Déficit de atención/hiperactividad			
<b>ALTERACIONES SEXUALES Y REPRODUCTIVAS</b>			
Disminución del deseo sexual		Aumento del deseo sexual	
Disfunción eréctil		Eyacuación precoz	

Eyaculación retardada		Infertilidad	
Azoospermia			
<b>TRASTORNOS CARDIOVASCULARES</b>			
Prolapso de válvula mitral		Enfermedad vascular periférica	
Enfermedad tromboembólica		Éstasis venoso	
Úlceras recurrentes en las piernas			
<b>MALIGNIDAD</b>			
Cáncer de mama		Tumor de células gonadales:	
		Mediastino	
		Cerebro	
		Próstata	
		Médula espinal	
<b>ENFERMEDADES AUTOINMUNES</b>			
Lupus eritematoso sistémico		Otra colagenopatía	

En cuanto a la función sexual, Corona et al. (138) encontraron una prevalencia de 22,7% de disfunción eréctil severa (una erección no suficiente para la penetración en más de 75% de los casos), en pacientes con SK; 60,9% con deseo sexual hipoactivo; 9,5% con eyaculación precoz y 9,5% eyaculación retardada. Sin embargo, ajustando por edad, en un modelo de regresión logística múltiple, sólo se continuó observando un mayor riesgo de deseo sexual hipoactivo. La frecuencia de ejercicio y autoejercicio de la función sexual no fue significativamente diferente, mientras que si lo fue la reducción en el volumen del eyaculado, en comparación con el grupo control.

Por otro lado, El Bardisi et al. (139) reportaron que la incidencia de disfunción eréctil fue 18,9%, similar al grupo control, y la de eyaculación precoz fue 22,6%, significativamente menor que los controles de la misma edad. El deseo sexual hipoactivo fue significativamente menor en los pacientes con SK que en los controles normales (54,7% vs 17,3%,  $p = 0,001$ ). Este síndrome es una condición que presenta una variabilidad en su presentación. A pesar de tener una mayor probabilidad de tener un deseo sexual reducido, los pacientes pueden tener una función eréctil normal comparable a la de individuos de la misma edad. Tienden a tener una incidencia más baja de eyaculación precoz.

#### ALTERACIONES EN EL DESARROLLO GONADAL (TESTICULAR)

##### **MDS A03 - Disgenesia gonadal completa (Síndrome de Swyer). Signos, síntomas y síndromes.**

El síndrome de Swyer es una condición infrecuente asociada a una disgenesia gonadal completa y se observa en pacientes fenotípicamente femeninas con cariotipo 46,XY (140,141). Se produce debido a una mutación en el gen SRY presente en el cromosoma Y que ayuda a la diferenciación testicular (142). Por lo tanto, estas pacientes muestran la ausencia de estructuras wolffianas. Debido a la ausencia de la hormona antimülleriana liberada por los testículos, puede haber grados variables de desarrollo de las estructuras müllerianas. Las gónadas son no funcionantes, disgenésicas o en cintilla (140). Estas pacientes suelen presentar amenorrea primaria o retraso de la pubertad con un fenotipo externo femenino normal, lo que dificulta el diagnóstico sólo sobre la base de la exploración clínica. La incidencia exacta se desconoce; ha sido estimada en 1 de cada 80.000 nacimientos y 1,5 de cada 100.000 mujeres nacidas vivas (21,143).

Estas mujeres generalmente presentan vagina y trompas de Falopio normales, junto con útero hipoplásico y gónadas en estría. La incapacidad de las gónadas para funcionar como ovarios normales generalmente conduce a hipogonadismo hipergonadotrópico e infertilidad. En estos casos la donación de ovocitos es un método de fertilización eficaz. Esto permite lograr el embarazo y,

en casos hereditarios, evita transmitir la condición a la descendencia (144). Entre 1989 y 2022 se documentaron un total de 41 embarazos que resultaron en partos en esta población, resultando en 40 nacidos vivos y un mortinato (145).

Los principales diagnósticos diferenciales para el síndrome de Swyer incluyen: Hiperplasia suprarrenal congénita, insensibilidad a los andrógenos, disgenesia gonadal parcial y ST (146).

Los signos, síntomas y síndromes de la disgenesia gonadal completa son los siguientes (140-142,147,148):

<b>FENOTIPO Y GENITALES EXTERNOS</b>		
Femenino		Femenino con clitoromegalia
<b>AMENORREA PRIMARIA</b>		
<b>RETRASO PUBERAL</b>		
Si		No
<b>ESTADIOS DE TANNER</b>		
Mamas:		Vello púbico:
Grado I		Grado I
Grado II		Grado II
Grado III		Grado III
Grado IV		Grado IV
<b>VELLO AXILAR</b>		
Normal		Ausente
Escaso		
<b>GENITALES INTERNOS</b>		
Vagina de longitud normal		Ovario derecho con tejido fibroso, sin folículos

Útero hipoplásico	Ovario izquierdo ausente o en cintilla
Trompas presentes	Ovario izquierdo con tejido fibroso, sin folículos
Ovario derecho ausente o en cintilla	Testículos ausentes
<b>PERFIL HORMONAL</b>	
FSH elevado	LH elevado
Estradiol por debajo de lo normal	Testosterona en rango normal femenino
Prolactina DLsNs	AMH por debajo de lo normal
TSH DLs Ns	Beta hCG
<b>CARIOTIPO 46XY</b>	
<b>TALLA ALTA</b>	
<b>MALIGNIDAD</b>	
Gonadoblastoma	Disgerminoma
Teratoma inmaduro	Tumor del saco vitelino
Coriocarcinoma	

Desde el punto de vista sexo-sexual, las mujeres con disgenesia gonadal completa muestran una función sexual satisfactoria en general, con una mediana de 1 a 2 funciones sexuales satisfactorias por semana, sin diferencias significativas con los controles de la misma edad; y aunque la vagina puede ser significativamente más corta en comparación con los controles, muestran una buena sensibilidad táctil genital en general (149).

Al menos cuatro quintos de las personas con ADS 46, XY se identifican como heterosexuales (150). En la misma revisión, estos autores encontraron que las personas con disgenesia gonadal completa reportaban significativamente menos experiencias sexuales, en solitario y en pareja, que las mujeres del grupo control, así como alta frecuencia orgásmica (no la comparan con los controles).

### **MDS A04 - Disgenesia gonadal parcial 46, XY. Signos, síntomas y síndromes.**

La disgenesia gonadal parcial 46, XY es una alteración del desarrollo sexual asociado con anomalías en el desarrollo gonadal que resulta en ambigüedad genital de grado variable que va desde clitoromegalia en el fenotipo femenino al fenotipo masculino absoluto en un paciente con cariotipo 46, XY. Se asocia con anomalías en la función tanto de las células de Leydig como de Sertoli. Estos pacientes tienen gónadas disgenesias con elementos testiculares con producción de esperma reducida o nula. Las estructuras mahlerianas, incluyendo útero y trompas de Falopio, pueden o no estar presentes en estos casos (151).

Con base en el seguimiento a largo plazo de 10 pacientes con disgenesia gonadal parcial 46, XY criados como varones, Ribeiro de Andrade et al. (152) concluyeron que aquellos con al menos un testículo en la región labioescrotal tienen un buen pronóstico para el crecimiento y el desarrollo puberal espontáneo, pero no para la fertilidad espontánea. La mayoría presentó un volumen testicular bajo; todos presentaron oligozoospermia grave y baja motilidad, y dos presentaron también una viscosidad seminal anormal.

La disgenesia gonadal parcial es una alteración del desarrollo sexual poco frecuente, cuya prevalencia exacta no se conoce con precisión, y debe hacerse diagnóstico diferencial con la disgenesia gonadal mixta y con el ST (153).

Los signos, síntomas y síndromes de la disgenesia gonadal parcial son los siguientes (151,154-159):

<b>FENOTIPO</b>			
Varón con virilización incompleta		Varón con fenotipo normal	
Femenino con fenotipo turneriano			
<b>ESTADIOS DE TANNER</b>			
<b>Mamas:</b>		<b>Vello púbico:</b>	
Estadio I		Estadio I	
Estadio II		Estadio II	
Estadio III		Estadio III	
Estadio IV		Estadio IV	
<b>HIRSUTISMO</b>			
<b>GENITALES EXTERNOS</b>			
Femeninos con clitoromegalia		Femeninos sin clitoromegalia	
Masculinos sin hipospadia		Masculinos con hipospadia	
Ambiguos			
<b>HIPOSPADIA</b>			
Distal		Proximal	
Perineal			
<b>AMENORREA PRIMARIA</b>			
<b>ULTRASONIDO PÉLVICO PARA EVALUAR DERIVADOS MULLERIANOS</b>		<b>RM PÉLVICA PARA EVALUAR DERIVADOS MULLERIANOS</b>	
Trompas de Falopio		Trompas de Falopio	
Útero		Útero	
Vagina		Vagina	

<b>ULTRASONIDO PÉLVICO PARA EVALUAR DERIVADOS DE LOS DUCTOS DE WOLFF</b>	<b>RM PÉLVICA PARA EVALUAR DERIVADOS DE LOS DUCTOS DE WOLFF</b>
Epidídimos	Epidídimos
Conductos deferentes	Conductos deferentes
Vesículas seminales	Vesículas seminales
<b>UBICACIÓN DE LAS GÓNADAS</b>	
Abdomen	Región inguinal
Escroto	
<b>HISTOLOGÍA GONADAL</b>	
Testículos disgenésicos bilaterales	Una gónada en cintilla y la contralateral disgenésica
Testículos de apariencia normal	
<b>PERFIL HORMONAL</b>	
<b>LH Y FSH:</b>	
Elevados en la infancia	Cercanos a lo normal en la etapa prepuberal
Elevados en el adolescente y adulto	
Testosterona y hormona antimülleriana bajas	Progesterona
Estradiol	Androstenediona
Cortisol	Dehidroepiandrosterona
Hormona adrenocorticotropa	17-hidroxiprogesterona
<b>ANÁLISIS CROMOSÓMICO</b>	
<b>Cariotipo:</b>	
46XY	45X/46XY
45X/47XYY	

<b>Array CGH (hibridación genómica comparativa)</b>			
Normal		Alterado	
<b>FISH para SRY (hibridación fluorescente in situ del gen SRY)</b>			
Normal		Alterado	
<b>TESTOSTERONA SIN AUMENTO O CON ELEVACIÓN MÍNIMA EN LA PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON hCG</b>			
<b>MALIGNIDAD</b>			
Disgerminoma		Gonadoblastoma	
Teratoma inmaduro		Tumor del saco vitelino	
Coriocarcinoma			

En cuanto al patrón sexual, Szarras-Czapnik et al (160) encontraron que los 10 pacientes criados como varones tenían identidad masculina y expresión fenotípica acorde a la misma; los 10 tenían sueños y fantasías de contenido sexual. Siete habían tenido coito vaginal satisfactorio. Los otros tres evitaban el coito por su pobre imagen corporal asociada a baja estatura, pene pequeño y la apariencia de sus genitales. De las nueve pacientes criadas como niñas, siete tenían identidad femenina. Las otras dos tenían expresión fenotípica masculina, y aunque no se aceptaban a sí mismas como mujeres, no tenían interés en reasignación sexual. La mayoría de las mujeres informaron una ausencia de fantasías sexuales, deseo y receptividad a la función sexual. Expresaron un interés limitado en la función sexual debido a la falta de deseo. Ninguna reportó una preferencia sexual bisexual u homosexual. Ninguna de las mujeres había tenido ejercicio de la función sexual.

### MDS A05 - Regresión gonadal 46, XY. Signos, síntomas y síndromes

El síndrome de regresión testicular (SRT) es una condición debida a la posterior atrofia y desaparición en la vida fetal de un testículo inicialmente normal (161). La presencia de estructuras del cordón espermático es evidencia de la presencia del testículo en la vida intrauterina temprana. Anatómicamente se caracteriza por un cordón espermático rudimentario con ausencia de tejido testicular macroscópicamente identificable. Esta ausencia de un testículo en un varón 46, XY por lo demás normal suele ser unilateral, y se cree que es consecuencia de una torsión o infarto intrauterino o perinatal (162). Cuando la regresión ocurre en la etapa embrionaria, se ha considerado parte del espectro clínico de disgenesia gonadal parcial 46, XY (163). La prevalencia es de 3 a 20% de los casos previamente diagnosticados como criptorquidia (164).

Heksch (165) sostiene que en estos pacientes, con hipogonadismo hipergonadotrópico, elevada tasa de micropenes, ausencia de testículo en el escroto y retardo puberal, la infertilidad es universal.

Los principales diagnósticos diferenciales de la regresión gonadal incluyen la disgenesia gonadal completa y parcial XY, la alteración en el desarrollo del sexo ovotesticular, la alteración en la biosíntesis de los andrógenos, la insensibilidad androgénica completa y parcial, la persistencia de los conductos de Müller y la deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa (166).

Los signos, síntomas y síndromes en la regresión gonadal 46, XY son los siguientes (161-163, 167-174):

FENOTIPO	
Masculino con un testículo no palpable	Masculino con ningún testículo palpable

SEXOLOGÍA  
AÑO 2026. EDICIÓN ESPECIAL (ABRIL)

Masculino con micropene		Masculino con persistencia de derivados mullerianos	
Femenino con genitales externos normales		Femenino con fusión de pliegues genitales	
Genitales ambiguos		Mamas Tanner I o II	
Vello púbico Tanner I o II			
<b>AMENORREA PRIMARIA</b>		<b>RETARDO PUBERAL</b>	
<b>ANOMALÍAS CRANEOFACIALES</b>			
Cresta nasal ancha		Lóbulos de las orejas grandes	
Paladar hendido			
<b>OTRAS ANOMALÍAS</b>			
Marcado reflujo ureteral bilateral		Dedos cortos	
Clinodactilia bilateral del quinto dedo			
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>			
Otros miembros de la familia con disgenesia o regresión gonadal			
<b>LABORATORIO</b>			
FSH		LH	
Estradiol		Testosterona	
Prolactina		Hormona antimülleriana	
Electrolitos séricos		Proteinuria	
<b>ANÁLISIS CROMOSÓMICO</b>			
Cariotipo 46XY			

<b>FISH para SRY (hibridación fluorescente in situ del gen SRY)</b>			
Normal		Alterado	
<b>Array CGH (hibridación genómica comparativa)</b>			
Normal		Alterado	
<b>TESTOSTERONA SIN AUMENTO O CON ELEVACIÓN MÍNIMA EN LA PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON hCG</b>			
<b>ULTRASONIDO PÉLVICO PARA EVALUAR DERIVADOS MULLERIANOS</b>		<b>RM PARA EVALUAR DERIVADOS MULLERIANOS</b>	
Trompas		Trompas	
Útero		Útero	
Vagina		Vagina	
<b>OBSERVACIÓN LAPAROSCÓPICA DE VASOS ESPERMÁTICOS CON EXTREMOS CIEGOS DENTRO DEL RETROPERITONEO</b>		<b>OBSERVACIÓN LAPAROSCÓPICA DE VASOS Y CONDUCTOS ESPERMÁTICOS DEFERENTES SALIENDO DE UN ANILLO INGUINAL INTERNO CERRADO</b>	
<b>FIBROSIS, CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA Y DEPÓSITO DE HEMOSIDERINA EN ASOCIACIÓN CON ESTRUCTURAS</b>			

<b>TESTICULARES/PARATESTICULARES IDENTIFICABLES</b>			
---	--	--	--

En relación con el patrón sexo-sexual, aunque en la revisión realizada no se encontró ningún trabajo relacionado específicamente con pacientes con regresión gonadal 46, XY, el estudio de Schönbucher et al (175) sobre personas con ADS 46, XY encontró que 76,1% de ellas se autodefinía como heterosexual (87,6% en el grupo control); y tenían menos probabilidades de tener una relación de pareja.

En comparación con las mujeres del grupo control, con más frecuencia informaban que creían que estaban sin pareja debido a sus características físicas atípicas y a sus dificultades para comprometerse en una relación. No hubo diferencias significativas con respecto a la duración de la relación actual, la experiencia de la masturbación, la edad de la primera masturbación y el número de relaciones y parejas sexuales anteriores. Sin embargo, significativamente más pacientes del grupo en estudio nunca habían tenido una pareja sexual, una relación seria, o un orgasmo, y las mujeres habían tenido una sexarquia más tardía, todo lo cual atribuían a la anatomía atípica de sus genitales.

Las diferencias grupales con respecto a disfunciones sexuales fueron significativas en cuanto a "miedo al contacto sexual", "problemas de excitación sexual" y "dificultades para iniciar el contacto sexual".

#### **MDS A06 - Ovotesticular ADS. Signos, síntomas y síndromes.**

La alteración ovotesticular del desarrollo sexual se caracteriza por la presencia de tejido testicular con túbulos seminíferos bien desarrollados y tejido ovárico con folículos primordiales en el mismo individuo. Estos tejidos pueden coexistir en la misma gónada (ovotestis) o de forma independiente (el ovario por un lado y el testículo por el otro). La incidencia es rara y representa casi de 3 a 10% de los casos de ADS (176). Los genitales externos muestran fenotipos variables, desde un hombre normal hasta una mujer normal. Sin embargo, los genitales ambiguos son la manifestación más común; se observa en 90% de los

casos (177). La alteración es descrita aquí, aunque sólo 7% de las alteraciones ovotesticulares tienen cariotipo 46, XY. La mayoría de los pacientes son 46, XX, y 10-40% tiene mosaicismo, por lo que este trastorno también puede ser descrito entre las alteraciones del desarrollo sexual 46, XX (178).

La etiopatogenia de la alteración ovotesticular del desarrollo del sexo involucra factores genéticos y hormonales complejos que conducen a una diferenciación atípica durante el desarrollo embrionario (179). La expresión de genes "pro-testículo" como SOX9 y NR5A1 o la regulación negativa de genes pro-ováricos (RSPO1, WNT4 y NR2F2) se han implicado en OT-ADS 46, XX. También se pueden encontrar translocaciones que involucran al SRY, el principal desencadenante de la diferenciación testicular (180).

Los conductos de Müller y de Wolff suelen desarrollarse en función del tejido gonadal adyacente, lo que da lugar a una mezcla de genitales internos femeninos y masculinos. La presencia de tejido ovárico y testicular conduce a una producción hormonal variable, con la presencia tanto de estrógeno como de testosterona. Los altos niveles de estrógeno del tejido ovárico pueden inhibir la espermatogénesis en el tejido testicular, lo que lleva a un pobre desarrollo de las células germinales y a la esclerosis tubular con el tiempo. También puede ocurrir hiperplasia de las células de Leydig a medida que envejece el individuo, lo que altera aún más el medio hormonal normal (179).

Se ha reportado una paternidad exitosa después de la extracción de espermatozoides testiculares de un hombre con ADS ovotesticular (181). Frente a esta probabilidad extrema de infertilidad, está el riesgo de tumores gonadales (tanto gonadoblastomas como disgerminomas), que se ha informado que ocurren en 2–3% de los pacientes con ADS ovotesticular que tienen un cromosoma Y (182).

Los signos, síntomas y síndromes de Ovotesticular ADS son los siguientes (178,183-190):

<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>			
Ovotesticular ADS		Otra ADS	
<b>HERNIA INGUINAL</b>			
Ausente		Derecha	
Izquierda		Bilateral	
<b>GINECOMASTIA EN LA ADOLESCENCIA</b>			
Ausente		Presente	
<b>MASA EN ABDOMEN INFERIOR (ADULTOS):</b>			
Ausente		Presente	
<b>ESTADIO DE PRADER</b>			
0		I	
II		III	
IV		V	
VI			
<b>SEXO ASIGNADO AL NACER</b>			
Hembra		Varón	
Ninguno			
<b>HIPOSPADIA</b>			
Distal		Medial	
Proximal		Perineal	
<b>PALPACIÓN DEL ESCROTO</b>			
Dos gónadas palpables		Ninguna gónada palpable	
Una sola gónada palpable		Nódulo duro adyacente a una gónada	
Gónadas de textura asimétrica bipolar			

SEXOLOGÍA  
AÑO 2026. EDICIÓN ESPECIAL (ABRIL)

<b>ULTRASONIDO PÉLVICO PARA EVALUAR REMANENTES MULLERIANOS</b>			
Trompas		Útero	
Vagina			
<b>RM PARA EVALUAR REMANENTES MULLERIANOS</b>			
Trompas		Útero	
Vagina			
<b>PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON hCG</b>			
Aumento de testosterona		Sin aumento o con elevación mínima de testosterona	
<b>CARIOTIPO</b>			
46, XX		46, XY	
46, XX/46, XY		46, XX/47, XXY	
Otro			
<b>LABORATORIO</b>			
LH		FSH	
Testosterona		Hormona antimülleriana	
Inhibina B		17- hidroxiprogesterona	
androstenediona		SHBG	
<b>HALLAZGO CISTOSCÓPICO</b>			
Presencia de seno urogenital		Ubicación y longitud de seno urogenital	
Distancia del cuello vesical al introito vaginal		Presencia de orificio cervical	

<b>GÓNADAS</b>			
Ovotesti		Ovario	
Testículo			
<b>UBICACIÓN DE LAS GÓNADAS</b>			
Escroto		Conducto inguinal	
Cavidad abdominal			
<b>MALIGNIDAD</b>			
Disgerminoma		Gonadoblastoma	

Desde el punto de vista de la fertilidad, se debe tener en cuenta que el componente ovárico de la gónada tiende a tener una histología relativamente normal, mientras que el componente testicular es más frecuentemente disgenésico, con células germinales limitadas y raramente espermatozoides (191). Schultz et al (192) señalaron que mientras que se han reportado embarazos espontáneos en 11 mujeres con trastorno ovotesticular, la paternidad exitosa sólo se ha descrito en un varón, con técnica de reproducción asistida (181).

La elección del sexo de crianza en pacientes con esta alteración del desarrollo sexual es difícil. La decisión final debe tomarla el propio paciente, pero la opinión de las familias también es un factor importante, especialmente cuando el diagnóstico es precoz y el paciente no puede dar el consentimiento a procedimientos médicos o quirúrgicos. Las tendencias más recientes sugieren posponer la cirugía para implicar al paciente en la decisión. El bienestar del niño es el objetivo de la terapia (193).

Las tasas de transexualidad en pacientes con alteración ovotesticular son desconocidas. Un estudio sudafricano que analizó 64 pacientes con este trastorno, con dos tercios asignados como hombres, informó condición trans en 8 pacientes que fueron asignados primero como mujeres; 5 de estos se

sometieron a reasignación de sexo (194). En una pequeña cohorte brasileña de 20 pacientes, de manera similar con dos tercios de los pacientes asignados como hombres al nacer, tres de las siete mujeres fueron reasignadas al sexo masculino (195). Aunque cohortes tan pequeñas impiden sacar conclusiones claras con respecto a esta expresión fenotípica en esta población, son un recordatorio de la complejidad que hay detrás de la asignación del sexo de crianza en estos pacientes (180).

## ALTERACIONES EN LA SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS O EN SU EFECTO

### **MDS A07 - Alteración en la biosíntesis de los andrógenos. Signos, síntomas y síndromes.**

La alteración en la síntesis de los andrógenos suele ser consecuencia de la deficiencia en la acción de algunas de las enzimas involucradas en su proceso sintético. Todos son raros, pero cada uno es una causa reconocida de ADS 46, XY. En conjunto, representan menos de 5% de los casos. La alteración en la síntesis de los andrógenos suele afectar la virilización de los genitales externos en mayor medida que los genitales internos. Hasta ahora han sido identificadas seis de estas alteraciones (196):

- Deficiencia de esteroide 5 $\alpha$ -reductasa
- Deficiencia de 17 $\alpha$ -hidroxilasa
- Deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Deficiencia de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Deficiencia de oxidoreductasa P450
- Deficiencia de la proteína StAR (proteína regulador aguda esteroidogénica)

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el síndrome de insensibilidad androgénica parcial y completa, disgenesia gonadal y con el ST en su forma de mosaicismo.

En conjunto, la alteración en la síntesis de los andrógenos puede presentar el siguiente agregado de signos, síntomas y síndromes (196, 197-209):

<b>FENOTIPO</b>			
Genitales femeninos presentes		Mamas estadio de Tanner I o II	
Vello púbico estadio de Tanner I o II		Fusión de pliegues labioescrotales incompleta	
Presencia de seno urogenital		Clitoromegalia	
Falo de tamaño medio entre pene y clítoris		Presencia de cuerda que une el falo al periné	
Hipospadía perineal		Micrognatia	
Masa muscular normal		Vello corporal escaso	
Barba escasa o ausente		Hipertelorismo	
Amenorrea primaria		Virilización en la pubertad	
Reasignación de género luego de la pubertad		Voz grave	
Erección y eyaculación presentes		Hipertensión	
Hiperplasia suprarrenal bilateral			
<b>GENITALES INTERNOS</b>			
<b>Desembocadura de derivados wolffianos</b>			
Uretra		Vagina	
Periné			
<b>Ultrasonido abdómino-pélvico para evaluar derivados mullerianos y wolffianos</b>			
Útero, trompas y vagina visibles		Epidídimos, conductos deferentes y eyaculadores y vesículas seminales visibles	

SEXOLOGÍA  
AÑO 2026. EDICIÓN ESPECIAL (ABRIL)

<b>RM para evaluar derivados mullerianos y wolffianos</b>			
Útero, trompas y vagina visibles		Epidídimos, conductos deferentes y eyaculadores y vesículas seminales visibles	
Abertura urogenital cerrada de forma incompleta, que asemeja una vagina poco profunda		Próstata pequeña	
<b>Gónadas</b>			
No identificables		En cavidad abdominal	
Conductos inguinales		Labios mayores	
Bolsas escrotales			
<b>PARACLÍNICOS</b>			
<b>Laboratorio</b>			
Cariotipo 46, XY		Testosterona DLsNs	
Hormona antimülleriana DLsNs		Relación testosterona/DHT muy elevada luego de estimulación con hCG	
Relación androsterona/etiocolanona en orina por debajo de lo normal		LH y FSH elevados	
Hipokalemia		Hiperglicemia	
Creatinina, fósforo, magnesio, sodio, cloro calcio DLsNs		Potasio en orina de 24 horas aumentado	
Cortisol disminuido		ACTH aumentado	
LH y FSH aumentado		DHEAS y estradiol disminuidos	

Aldosterona disminuida		Baja actividad de renina en plasma	
Espermatozoides de configuración y motilidad normales			
<b>Densitometría</b>			
Densidad mineral ósea DLsNs		Osteopenia	
Osteoporosis			
<b>MARCADORES TUMORALES POSITIVOS</b>			
Ninguno		Alfafetoproteína	
Beta hCG		Otro	
<b>OTROS</b>			
<b>Sexo asignado al nacer</b>			
Ninguno		Varón	
Hembra			

Cohen-Kettenis (210) reportó una incidencia de 63% de transexualidad en pacientes con deficiencia de  $5\alpha$ -reductasa y de 64% en pacientes con deficiencia de  $17\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa criados como mujeres. En su metanálisis, Babu et al (211) encontraron 54% de transexualidad en estas pacientes criadas como mujeres. La mayoría de los recién nacidos con estas afecciones tienen genitales externos femeninos al nacer, aunque algunos bebés pueden presentar genitales ambiguos. La mayoría de los lactantes afectados son asignados al sexo femenino y criados como niñas. Pero a menudo se virilizarán en la pubertad con profundización de la voz, crecimiento del falo, rugosidad/hiperpigmentación del escroto y descenso de los testículos intraabdominales. Sobre la base del alto porcentaje de sujetos informados que solicitan reasignación de sexo de mujer a hombre después de la pubertad, junto con el potencial de paternidad, se recomienda una asignación de sexo masculino, a pesar de la apariencia externa feminizada en ellos durante la infancia (212,213).

En casos leves de defectos parciales, existe la posibilidad de espermatogénesis, y algunos pacientes pueden lograr fertilidad espontánea o mediante técnicas de reproducción asistida como TESE (extracción de espermatozoides testiculares) combinada con ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides). En los casos severos, como la deficiencia enzimática completa, la infertilidad es la norma (214).

**MDS A08 - Alteración en la acción de los andrógenos. Signos, síntomas y síndromes.**

**MDS A08.1 - Síndrome de insensibilidad androgénica completa (SIAC)**

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos se debe a la resistencia completa a la acción de los andrógenos, lo que determina un fenotipo femenino en personas con cariotipo 46,XY y testículos funcionales. El SIAC es causado por mutaciones inactivadoras en el gen del receptor de andrógenos. Se presenta principalmente como amenorrea primaria en una adolescente o como una hernia inguinal/labial bilateral que contiene testículos en niños prepúberes (215). Su prevalencia se estima en un caso por cada 20.000 a 64.000 recién nacidos varones con cariotipo 46, XY (216). El diagnóstico diferencial debe hacerse con la alteración en la biosíntesis de los andrógenos y con la disgenesia gonadal completa.

Los signos y síntomas en el SIAC son los siguientes (215,217-222):

Amenorrea primaria		Desarrollo mamario DLsNs	
Tejido adiposo de distribución femenina		Vello púbico y axilar ausente o escaso	
Antecedentes familiares de insensibilidad androgénica		Densidad mineral ósea disminuida	
<b>AUSENCIA DE DERIVADOS MULLERIANOS</b>			
Trompas		Útero	
Parte superior de vagina			

<b>AUSENCIA DE DERIVADOS WOLFFIANOS</b>			
Epidídimos		Conductos deferentes	
Vesículas seminales		Conductos eyaculadores	
<b>UBICACIÓN DE LOS TESTÍCULOS</b>			
Abdomen		Conductos inguinales	
Labios mayores			
<b>LABORATORIO</b>			
Cariotipo 46, XY		LH y Testosterona elevada	
FSH DLsNs		Estradiol normal o ligeramente elevado en pctes pospuberales	
<b>MALIGNIDAD</b>			
Disgerminoma		Gonadoblastoma	
Teratoma		Otro	

### **MDS A08.2 - Síndrome de insensibilidad androgénica parcial (SIAP)**

El síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos es una forma de trastorno del desarrollo sexual. Es causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de andrógenos, las cuales resultan en genitales internos masculinos con genitales externos virilizados en forma incompleta, que pueden ser malinterpretados como femeninos. La identificación de sexo puede resultar difícil en las primeras etapas de la infancia, lo que a menudo se aclara en la adolescencia con la ayuda de investigaciones hormonales y genéticas (223). La prevalencia del SIAP en individuos con cariotipo 46, XY no está claramente definida en la población general, pero se estima entre dos y cinco por cada 100.000 nacimientos vivos (224), y sus diagnósticos diferenciales incluyen principalmente defectos en la síntesis o acción de andrógenos y la disgenesia gonadal parcial.

Histológicamente, la mayoría de los túbulos seminíferos no muestran espermatogénesis, pero una pequeña minoría puede exhibir espermatogénesis completa (225). Casi todos los hombres con SIAP se consideran estériles y se les recomienda considerar la adopción o el uso de esperma de donante (214).

Los signos, síntomas y síndromes del SIAP son los siguientes (223,226-229):

Genitales externos parcialmente virilizados	Ginecomastia en la pubertad
Hipospadia proximal	Micropene
Vagina ciega	Presencia de próstata
<b>LABORATORIO</b>	
Cariotipo 46, XY	LH y Testosterona elevada
FSH DLsNs	Estradiol normal o ligeramente elevado en ptes pospuberales
<b>UBICACIÓN DE LOS TESTÍCULOS</b>	
Pelvis	Conductos inguinales
Labios mayores	Bolsas escrotales
<b>PRESENCIA DE DERIVADOS WOLFFIANOS</b>	
Epidídimos	Conductos deferentes
Vesículas seminales	Conductos eyaculadores

En lo que se refiere a la identidad sexual, no existe controversia respecto a criar como niñas a la persona 46, XY con insensibilidad androgénica completa, por cuanto la prevalencia de transexualidad reportada en este grupo varía entre cero a muy baja, similar a la población general (230,211). Cuando la insensibilidad a los andrógenos es parcial, los niños al nacer son asignados hembra o varón, dependiendo del grado de masculinización. En este grupo la

transexualidad es muy variable. Mazur (230) encontró una prevalencia de 20% - 40% de esta condición, indistintamente si fueron asignados hembras o varones al nacer, en tanto Babu et al (211) reportaron 12% en aquellos casos criados como hembras y 25% en los criados como varones.

En el grupo de 11 pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos, Fliegner et al (231) encontraron cuatro que habían recibido tratamiento para neovagina, 10 habían tenido función sexual con orgasmo incluido, nueve tenían autoejercicio de la función sexual, y una sola se definía como homosexual.

**MDS A09 - Alteración en el receptor LH (hormona luteinizante). Signos, síntomas y síndromes.**

La hipoplasia de células de Leydig, que describe la ausencia de células de Leydig maduras en los testículos, es un raro trastorno 46, XY autosómico recesivo del desarrollo del sexo causado por mutaciones inactivadoras en el receptor de LH/hCG (232). La producción de testosterona por las células de Leydig testiculares es estimulada por la hCG durante la vida fetal y por la LH después del nacimiento. En consecuencia, una disminución en el número o en la función de las células de Leydig resulta en la reducción en la producción de testosterona fetal y en consecuencia, en la falla de la diferenciación sexual masculina normal (233), La prevalencia específica en la población 46, XY no está claramente definida (234). El diagnóstico diferencial debe hacerse con la disgenesia gonadal completa o parcial, con algunas variantes del síndrome de Klinefelter que cursan con cariotipo 46, XY; y con las alteraciones en la biosíntesis o acción de los andrógenos (235).

Los pacientes con hipoplasia de células de Leydig presentan diversos grados de defectos en la espermatogénesis, desde azoospermia hasta una espermatogénesis normal. La fertilidad se puede lograr mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) para aumentar el tamaño testicular, los niveles circulantes de testosterona y la inducción de la

espermatogénesis, seguida de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (236).

Los signos, síntomas y síndromes en la alteración en el receptor LH son los siguientes (12,232,233,236):

Amenorrea primaria		Genitales externos femeninos	
Genitales ambiguos		Hipospadia	
Micropene		Ausencia de desarrollo mamario	
Vello púbico y axilar de apariencia normal		Vagina ciega y corta	
Ausencia de derivados mullerianos		Vello púbico escaso o ausente	
<b>UBICACIÓN DE LOS TESTÍCULOS</b>			
Abdomen-pelvis		Conductos inguinales	
Labios mayores			
<b>PARACLÍNICOS</b>			
<b>Laboratorio</b>			
Cariotipo 46, XY		Niveles de testosterona muy bajos	
Testosterona sin cambio con la estimulación con hCG		LH y FSH elevados	
<b>Histología testicular</b>			
Túbulos con paredes engrosadas, focalmente desorganizados		Células de Leydig inmaduras	
Tejido testicular fibrótico			

En lo que se refiere al patrón sexo-sexual vinculado a la alteración del receptor LH, la búsqueda realizada en Google Scholar, Medline, Elsevier y

Cochrane Library no arrojó ningún resultado, excepto por una breve mención hecha por D'Alberton et al. (237), de un paciente de un grupo de 43 personas con alteraciones en el desarrollo sexual, sólo para decir que era heterosexual.

**MDS A10 - Alteración de la hormona antimülleriana o de su receptor.  
Signos, síntomas y síndromes.**

La hormona antimülleriana (AMH) es una de las dos hormonas testiculares involucradas en el desarrollo de los genitales masculinos durante la vida fetal. Al diferenciarse los testículos, la AMH es segregada por las células de Sertoli e interactúa con su receptor específico tipo II (AMHR2) en los conductos de Müller, induciendo su regresión. En el feto femenino, la falta de AMH permite que los conductos müllerianos formen las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. Los defectos en la vía de la AMH son la etiología subyacente de un subgrupo de trastornos del desarrollo sexual en pacientes 46, XY. La afección se conoce como síndrome del conducto mülleriano persistente, caracterizado por la existencia de útero y trompas de Falopio en un varón con genitales externos normalmente virilizados (238).

La incidencia de este síndrome no ha sido determinada con precisión. Se considera un trastorno muy raro, aunque desde su descripción inicial se han publicado detalles de más de 250 casos en la literatura (239). Los diagnósticos diferenciales del síndrome de persistencia de los conductos müllerianos incluyen varias condiciones que pueden presentar síntomas similares, especialmente en varones con cariotipo 46, XY y características de virilización normal, entre ellas criptorquidia aislada, hernia inguinal, disgenesia gonadal, la alteración en la biosíntesis y acción de los andrógenos, y los tumores testiculares (240).

Histológicamente, en este síndrome los testículos son normales, pero el epidídimo no parece completamente típico y el útero y los conductos deferentes desembocan en la uretra prostática cerca uno del otro. Los varones pueden ser fértiles si las estructuras derivadas de los conductos de Müller no han comprometido la integridad de los conductos deferentes y la orquidopexia se

realizó de manera oportuna (típicamente antes de un año de edad), previniendo una hipoplasia significativa de células germinales. Por lo tanto, es posible que la infertilidad reportada en estos casos tenga más que ver con las anomalías estructurales causadas por los remanentes müllerianos o podría ser el resultado de criptorquidia a largo plazo o daño causado al conducto deferente durante la orquidopexia (187,241).

Los signos, síntomas y síndromes de la alteración de la hormona antimülleriana o de su receptor son los siguientes (238,239):

Genitales externos con virilización normal	Presencia de útero y trompas de Falopio
Criptorquidia uni o bilateral con testículos situados en posición ovárica	Hernia inguinal
Ectopia testicular transversal: ambos testículos descienden al mismo hemiescrotó, junto con los derivados müllerianos	Hernia úteroinguinal: un testículo llega al canal inguinal, junto con el útero y una trompa de Falopio; el otro testículo permanece en el abdomen
Adulto con hemospermia	Adulto con hematuria
Adulto con infertilidad	Hormona antimülleriana en sangre baja o indetectable
Hormona antimülleriana en sangre DLsNs	Cariotipo 46, XY
<b>DEGENERACIÓN MALIGNA</b>	
<b>Cáncer testicular</b>	
Seminoma	Coriocarcinoma
Gonadoblastoma	Tumor del saco vitelino

La búsqueda realizada sobre el patrón sexo-sexual de estos pacientes no arrojó ningún resultado.

#### ALTERACIONES EN EL DESARROLLO GONADAL (OVÁRICO)

##### **MDS A11 - Ovotesticular ADS. Signos, síntomas y síndromes.**

La alteración ovotesticular del desarrollo del sexo es una ADS infrecuente en la cual un individuo generalmente presenta ambigüedad genital, aunque no siempre, así como tejido ovárico y testicular en una sola gónada o en gónadas separadas. Dos tercios de ellos presentan cariotipo 46, XX. Los estudios moleculares han demostrado que alrededor de 90% de las personas con esta ADS son SRY negativos (242).

Los individuos criados como mujeres tienen potencial de fertilidad si los genitales internos son adecuados, y todo el tejido testicular y de Wolff debe ser resecado para maximizar este potencial (243). Hasta la fecha, se han reportado 12 embarazos (todos con descendencia masculina) en mujeres con DSD ovotesticular (192).

Los signos, síntomas y síndromes asociados a esta ADS fueron descritos en AO6.

##### **MDS A12 - Testicular ADS: SRY+, dup SOX9. Signos, síntomas y síndromes.**

El síndrome del varón XX es un trastorno muy infrecuente que aparece en 1:20.000-25.000 de los recién nacidos varones. Desde el consenso de Chicago pasó a denominarse 46, XX testicular ADS (4).

Los pacientes con 46, XX testicular ADS pueden clasificarse a nivel molecular según la presencia o ausencia del gen SRY. 90% de ellos lo tienen, habitualmente localizado en un cromosoma X paterno como resultado de una translocación de dicho gen del cromosoma Y al cromosoma X durante la meiosis de los cromosomas sexuales paternos (244).

En pacientes en los que no se detecta el gen SRY (10%), se ha descrito una duplicación del locus que contiene el gen SOX9 o deleciones o reorganizaciones en regiones reguladoras que dan lugar a sobreexpresión del SOX9 (244).

En la revisión de 37 trabajos que incluyó 64 pacientes adultos con síndrome del varón XX, Terribile et al (245) encontraron que el tamaño del pene fue normal en 81,2% de los casos, la función eréctil normal estuvo presente en 90% y el deseo sexual se conservó en 100% de los pacientes. También reportaron que los hombres 46, XX generalmente descubren su patología debido a la infertilidad. Suelen tener fenotipos masculinos normales, testículos pequeños, azoospermia e hipogonadismo hipergonadotrópico.

La biopsia testicular suele revelar una disminución del tamaño y número de túbulos seminíferos, fibrosis peritubular, ausencia de células germinales e hiperplasia de células de Leydig. Por consiguiente, estos hallazgos indican infertilidad permanente en estos individuos (246). El semen de donante es la única opción para el embarazo en estos casos (214).

El diagnóstico diferencial del síndrome del varón XX incluye otras causas de hipogonadismo hipergonadotrópico como SK (47,XXY), otras variantes del SK como 48,XXXXY o 49,XXXXXY, mosaicismos como 46,XY/47,XXY; causas de hipogonadismo hipogonadotrófico como deficiencia de gonadotropinas (LH, FSH) por alteraciones hipotalámicas o hipofisarias, síndrome de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotrófico con anosmia), y otras causas de infertilidad masculina como varicocele, criptorquidia, infecciones genitourinarias, exposición a toxinas o radiación y trastornos genéticos como mutaciones en el receptor de FSH o LH (247).

Los signos, síntomas y síndromes del varón XX (testicular ADS: SRY+, dup SOX9) son los siguientes (244,248):

<b>FENOTIPO</b>			
Genitales con fenotipo masculino		Genitales con masculinización incompleta	
Testículos en la pelvis		Testículos en conductos inguinales	
Testículos en bolsas escrotales		Testículos de tamaño disminuido	
Presencia de ovotestis		Hipospadia	
Ginecomastia		Ausencia de derivados mullerianos	
Escroto bífido		Tamaño del pene DLsNs	
Vello púbico de distribución femenina		Vello facial escaso o ausente	
<b>PARACLÍNICOS</b>			
Cariotipo 46, XX		Gen SRY en un cromosoma X	
Azoospermia		LH y FSH elevados	
Testosterona normal o disminuida		Testosterona elevada en respuesta a estimulación con hCG en prepúberes	
Testosterona sin cambio o ligeramente elevada en respuesta a estimulación con hCG en adultos		AMH normal bajo	
17-OH progesterona DLsNs		DHEA-S DLsNs	

### **MDS A13 - Disgenesia gonadal. Signos, síntomas y síndromes.**

El remplazo del ovario por tejido fibroso representa la etapa final de un proceso de degeneración gonadal inducido por causas genéticas o ambientales (249). La principal característica de la disgenesia gonadal femenina es la falla

ovárica primaria con gónadas en cintilla. Comúnmente es causada por una aberración de un cromosoma X, aunque también se ha descrito en personas con 46, XX (250). El desarrollo de disgenesia gonadal comienza temprano, durante la fertilización o poco después, en etapas tempranas del desarrollo embrionario o fetal (251).

En cuanto a fertilidad, los estudios histopatológicos confirman la ausencia de células germinales en la mayoría de las gónadas estriadas o disgenéticas, y no se han reportado casos de fertilidad espontánea (252).

Debe realizarse diagnóstico diferencial con otras causas de amenorrea: embarazo, síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, lesiones hipotalámicas o pituitarias, hiperprolactinemia, enfermedades sistémicas, ejercicio extremo, pobre ingesta calórica y enfermedades tiroideas (253).

Los signos, síntomas y síndromes en la disgenesia gonadal son los siguientes (250,251,253):

Amenorrea primaria		Amenorrea secundaria antes de los 20 años	
Sin amenorrea		Antecedentes familiares de hipogonadismo hipergonadotrópico	
Antecedentes familiares de matrimonio entre parientes consanguíneos		Retardo puberal	
<b>PARACLÍNICOS</b>			
Cariotipo 46, XX		LH y FSH elevada	
Bajos niveles de estradiol y testosterona		Dos valores de FSH > 40 mUI/mL y estradiol sérico < 50 ng/mL con una diferencia entre 30 a 45 días	

Hormona antimülleriana inferior a 1 ng/ml		Ultrasonido o resonancia: ovarios en banda o hipoplásicos	
---	--	--	--

Desde el punto de vista de la función sexual, Engberg et al (149) reportaron que las mujeres con disgenesia gonadal XX mostraron una respuesta sexual globalmente satisfactoria en comparación con un grupo control femenino no afectado y emparejado por edad, con una mediana de 1 a 2 episodios sexuales satisfactorios por semana tanto entre las pacientes como entre los controles, dependiendo de la pareja disponible. El ancho del clítoris también era significativamente más pequeño en estas pacientes en comparación con los controles. Sin embargo, los resultados mostraron una buena sensibilidad al tacto genital en general, sin diferencias significativas entre los grupos. Por otro lado Babu (211) encontró que la condición trans en esta población es similar a la reportada en la población general.

#### ALTERACIONES POR EXCESO DE ANDRÓGENOS

##### **MDS A14 - Alteración por exceso de andrógenos fetales. Signos, síntomas y síndromes.**

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) virilizante es un trastorno genético causado por defectos enzimáticos en la biosíntesis de cortisol suprarrenal. Más de 90% de los casos se deben a una deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. La fisiopatología se relaciona principalmente con la disminución en la producción de cortisol, que estimula un aumento compensatorio en la secreción pituitaria de la ACTH, que causa hiperplasia suprarrenal. Los niveles elevados de hormonas esteroideas proximales al bloqueo enzimático buscan una vía metabólica alternativa, lo que resulta en una mayor producción de andrógenos (12).

Los datos derivados de los programas de detección neonatal de la forma clásica de esta patología indican que la prevalencia varía ampliamente con la

etnicidad. Mientras la prevalencia global es aproximadamente 1 en 15.000 nacidos vivos (254), en la población china es 1 en 28.000 (255), en los caucásicos varía de 1 en 5.000 a 1 en 23.000 (255,256), mientras que en los esquimales Yupik es de 1 en 280 (257). En Estados Unidos la prevalencia es menor en afroamericanos (1 en 42.000) que en caucásicos (1 en 15.500) (258). Aproximadamente 2/3 sufre la forma perdedora de sal, y 1/3 la forma virilizante simple de este trastorno.

Todas las formas de hiperplasia suprarrenal congénita, incluida la deficiencia de 21-hidroxilasa, se transmiten como trastornos autosómicos recesivos. Los humanos tenemos dos genes CYP21A; uno es un pseudogén no funcional (CYP21A1), que codifica una forma inactiva de la enzima, y el otro es el gen activo (CYP21A2). Ambos se encuentran en el brazo corto del cromosoma seis. El paso de material genético durante la meiosis del gen A1 al A2 produce mutaciones que dan por resultado una enzima defectuosa, con poca o ninguna actividad (259,260).

Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas graves y moderadas en función del grado de afectación enzimática. En las formas graves o clásicas (pérdida salina y virilizante simple), el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal; en las formas moderadas o no clásicas (sintomática y críptica), también llamadas de aparición tardía, el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta. El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros trastornos de la esteroidogénesis: progesterona, 17-hidroxipregnenolona, 11-desoxicortisol, DHEA, desoxicorticosterona (189).

Los signos, síntomas y síndromes de la forma clásica pérdida salina son los siguientes (189,261):

<b>EN LA SEGUNDA O TERCERA SEMANA DE VIDA:</b>			
Vómitos		Deshidratación	
Hipoglicemia		Hiponatremia	
Hiperpotasemia		Acidosis	
Ausencia de ganancia ponderal		Hipotensión	
Varones con genitales externos normales, hiperpigmentados			
<b>NIÑAS 46, XX CON AMBIGÜEDAD GENITAL:</b>			
Apariencia casi masculina, con uretra peneana		Clitoromegalia mínima	
Labios mayores rugosos		Seno urogenital (separación incompleta de uretra y vagina)	
Fusión labioescrotal			
<b>PARACLÍNICOS:</b>			
17-hidroxiprogesterona basal por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida*		ACTH elevada	
Androstenediona elevada		Testosterona elevada	
Renina plasmática elevada		Relación aldosterona/renina descendida	

\*Se pueden generar falsos positivos cuando la muestra de sangre total se obtiene en las primeras 24 horas de vida. Los signos, síntomas y síndromes en niños con las formas virilizante simple y de aparición tardía son los siguientes (261):

<b>Características clínicas</b>	
En las hembras	
Presencia de vello púbico antes de los 8 años	Presencia de vello axilar antes de los 8 años
Sudoración apocrina antes de los 8 años	Clitoromegalia
En los varones	
Presencia de vello púbico antes de los 9 años	Presencia de vello axilar antes de los 9 años
Sudoración apocrina antes de los 9 años	Talla elevada para la edad
Velocidad de crecimiento lineal acelerada	Maduración esquelética avanzada*
Agrandamiento fálico con testículos de tamaño prepuberal	
Paraclínicos	
17-hidroxiprogesterona elevada**	Androstenediona elevada**
Testosterona elevada**	Niveles de renina elevados

\* Determinada por Rx de mano izquierda

\*\* Muestra tomada temprano en la mañana

Los signos, síntomas y síndromes en adolescentes y adultos con la forma de aparición tardía son los siguientes (189,261):

<b>Cuadro clínico</b>	
Hembras	
Hirsutismo	Menstruaciones irregulares en tiempo o cantidad
Oligomenorrea	Anovulación crónica

Acné	Calvicie
Infertilidad	
Varones	
Asintomáticos	Acné
Oligospermia	Infertilidad
Antecedentes familiares de alteración por exceso de andrógenos	
Paraclínicos	
17-OHP por encima de 10 ng/ml*	Test de ACTH +: elevación de los niveles de 17-OHP por encima de 10-20 ng/ml

\*Niveles por debajo de 2 ng/ml descartan la enfermedad.

NOTA: Los síntomas anteriores, así como la resistencia a la insulina, obesidad, morfología del ovario poliquístico y los índices elevados de LH/FSH pueden estar presentes también en mujeres con SOP.

Las mujeres con HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa pueden ser fértiles (262), aunque tienen tasas de embarazo más bajas en comparación con los controles de la misma edad (263). En las formas "virilizantes simples" se han reportado tasas de nacidos vivos del 33-50%. La probabilidad de fertilidad es significativamente menor en aquellos con la variedad "con pérdida de sal" en quienes se han informado tasas de nacidos vivos del 0-10%. En las formas no clásicas de HSC debido a deficiencias enzimáticas parciales, las tasas de nacidos vivos son más altas (63-90%) que en las clásicas y son similares a los controles emparejados por edad (264). Además, existen importantes factores psicosociales que inciden en la fertilidad en personas con esta condición, como la falta de una relación estable o una reducción en el número de personas que buscan un embarazo en comparación con la población general (263).

En cuanto al sexo y su patrón de expresión fenotípico, Zucker et al (265) encontraron en su grupo de 31 mujeres con HSC más comportamientos de rol de sexo cruzado y menos comodidad con su sentido de "feminidad" durante la infancia, en comparación con los controles. Los dos grupos no diferían en el grado de transexualidad en la adultez. Las mujeres con HSC y los controles no diferían en su estado de relación (casadas/o en convivencia vs. solteras/o). Las mujeres con HSC tenían tasas más bajas de fantasías heterosexuales exclusivas y menos experiencias sexuales con hombres que los controles; sin embargo, las mujeres con HSC no tenían más experiencias sexuales con mujeres que los controles. Las comparaciones entre las pacientes con la forma perdedora de sal y la forma virilizante simple revelaron varias diferencias: las primeras eran menos propensas a ser asignadas al sexo femenino al nacer, recordaron más comportamientos de rol de sexo cruzado durante la infancia, eran menos propensas a estar casadas o en convivencia, y tenían tasas más bajas de experiencias sexuales con hombres.

Por otro lado, Dessens et al (266) realizaron una revisión en la que encontraron que 94,8% de 250 pacientes criadas como mujeres desarrollaron más tarde una identidad sexual como niñas y mujeres y no se sintieron como del otro sexo. Pero 5,2% tuvieron serios problemas con su identidad sexual. Este porcentaje es más alto que la prevalencia de transexuales de mujer a hombre en la población general de mujeres cromosómicamente femeninas. Entre los criados como hombres, se informaron problemas serios de identidad sexual en 12.1% de 33 pacientes. A partir de estas observaciones, concluimos que la asignación del sexo femenino como política general para pacientes 46, XX con HSC parece justificada, incluso en recién nacidos 46, XX severamente masculinizados (estadio de Prader IV o V).

### **MDS A15 - Alteración por exceso de andrógenos feto-placentarios. Signos, síntomas y síndromes.**

Dos deficiencias enzimáticas raras asociadas con el exceso de andrógenos: la deficiencia de aromatasa y deficiencia de oxidorreductasa P450, son distintas

de las que causan formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita porque involucran tanto las suprarrenales fetales como la placenta (12).

La enzima aromatasa (también denominada P450arom y CYP19A1) cataliza la conversión de los andrógenos androstenediona, testosterona, 16 $\alpha$ -hidroxi DHEA a estrógenos aromáticos estrona, estradiol y estriol respectivamente, y está activa en las gónadas, la placenta, el cerebro y el tejido adiposo. Su deficiencia es un raro trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gene CYP19A1 (267). Como consecuencia, ocurre la acumulación de andrógenos fetales al no ser éstos convertidos en estrógenos en la placenta, resultando en el siguiente cuadro clínico (267):

<b>En las madres</b>			
Bajo nivel de estrógenos		Hirsutismo en la segunda mitad del embarazo y se resuelve después del parto	
<b>En las hembras afectadas</b>			
Genitales ambiguos al nacer			
<b>En la pubertad</b>			
Hiperandrogenismo		Ausencia de desarrollo mamario	
Amenorrea primaria		Hipogonadismo hipergonadotrópico	
Ovarios poliquísticos		Excepcionalmente, grados variables de desarrollo mamario	

Aunque la oxidorreductasa P450 no es una enzima esteroideogénica *per se*, no obstante, afecta varias vías esteroideogénicas y ahora su deficiencia se reconoce como una causa tanto de 46, XX ADS (virilización femenina) como de

46, XY ADS (virilización masculina incompleta) (268), dando como resultado (268-270):

<b>CUADRO CLÍNICO:</b>	
Pctes asintomáticos, aun con madres virilizadas durante el embarazo	Recién nacidas con genitales externos virilizados
Adolescente con amenorrea primaria	Adolescente con ovarios poliquísticos
Adulta con amenorrea primaria	Adulta con ovarios poliquísticos
<b>Síndrome de Antley-Bixler:</b>	
Craneosinostosis	Hipoplasia de la parte media de la cara
Atresia o estenosis de coanas	Sinostosis radiohumeral
Sinostosis radiocubital	Arqueamiento femoral
Fractura femoral	Contracturas articulares
<b>PARACLÍNICOS:</b>	
17-OHP elevada	Respuesta de 17-OHP exagerada en el test de ACTH
DHEA/DHEA-S baja	Androstenediona baja
Cortisol normal o casi normal	Cortisol no aumenta normalmente con el test de ACTH

La prevalencia del exceso de andrógenos de origen feto-placentario es desconocida debido a los pocos casos reportados (271).

En cuanto a la deficiencia de oxidorreductasa, Ildkowiak et al. (272) sostienen que al momento de la concepción, cada hermano de un individuo afectado tiene 25% de probabilidad de estar afectado, 50% de probabilidad de ser un portador asintomático y 25% de probabilidad de no estar afectado y no ser portador.

La búsqueda en cuanto al sexo y su patrón de expresión fenotípica no produjo ningún resultado.

**MDS A16 - Alteración por exceso de andrógenos maternos (Luteoma, andrógenos exógenos). Signos, síntomas y síndromes.**

El hiperandrogenismo gestacional materno es otra causa, aunque muy poco común, de virilización fetal, y puede resultar de la ingesta materna de andrógenos o fármacos con acciones androgénicas o por exceso de producción materna de andrógenos (12).

Un luteoma es un tumor benigno del ovario durante el embarazo, que a menudo pasa desapercibido. La mayoría de los casos han informado luteomas como quistes pequeños y/o no virilizantes que regresan en el período posparto. El exceso de producción de andrógenos es evidente en un tercio de todos los luteomas, lo que corresponde a la virilización en 25% a 35% de las madres. El feto femenino se verá afectado por virilización en dos tercios de las madres virilizadas. Se desconoce la implicación a largo plazo de la exposición a andrógenos secundaria a los luteomas en el embarazo en la salud materna y fetal, y se requiere más investigación (273). Aunque se han reportado menos de 200 casos en la literatura, se sabe que 66% de los casos corresponden a multíparas (274).

En fetos 46, XX con función ovárica y suprarrenal normal, puede producirse virilización debido a la exposición a andrógenos maternos o progestinas androgénicas sintéticas. La enzima aromatasa producida por la placenta convierte los andrógenos en estrógenos, pero altas concentraciones de andrógenos maternos pueden exceder la actividad de la aromatasa placentaria y

causar virilización fetal. Se han informado efectos adversos, como la virilización en niñas, en estudios de caso después de la exposición a progestinas en el primer trimestre (275).

El Diagnóstico diferencial debe ser hecho con todas las causas de virilización de recién nacidas femeninas (276).

Los signos, síntomas y síndromes de la Alteración del desarrollo sexual por exceso de andrógenos maternos son los siguientes (12,273,276,277):

<b>CUADRO CLÍNICO</b>			
Embarazada con signos de virilización:			
Hirsutismo		Calvicie en región temporal	
Clitoromegalia		Voz grave	
Ante recién nacidas con signos de virilización, indagar si embarazada consumió:			
Danazol		Alguna progestina	
Andrógenos		Otros	
Signos en RN			
Genitales ambiguos (Prader II-III)			
<b>PARACLÍNICOS</b>			
<b>En la embarazada:</b>			
Testosterona elevada		Androstenediona elevada	
Ultrasonido pélvico para buscar masa en ovario, uni o bilateral.			
<b>En la RN:</b>			
Cariotipo 46, XX		Testosterona elevada	

17-hidroxiprogesterona DLs Ns			
-------------------------------	--	--	--

## DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Discusión

La evaluación inicial de un lactante con genitales ambiguos debe incluir una historia clínica exhaustiva, un examen físico completo, ultrasonografía abdominal/pélvica, un cariotipo y FISH para SRY, así como estudios endocrinos de la secreción de esteroides adrenales y gonadales.

Es crucial obtener un historial familiar completo, buscando casos previos de trastornos similares, muertes infantiles inexplicables y consanguinidad, además de evaluar la exposición prenatal a sustancias que puedan interferir con el desarrollo hormonal.

Un examen físico cuidadoso no puede establecer un diagnóstico, pero puede proporcionar pistas útiles. Se debe tener en cuenta la presencia o ausencia de rasgos dismórficos u otras anomalías, ya que el hallazgo generalmente excluye la mayoría de las formas de HSC y sugiere un patrón más amplio de malformaciones característico de una trisomía (trisomía 21, 18 o 13) o un síndrome específico. La hiperpigmentación sugiere altos niveles de ACTH como en la HSC. Un examen sistemático de los genitales debe responder a cada una de las siguientes preguntas:

### ¿Son palpables las gónadas?

La palpación de las regiones genital e inguinal es un pilar en la evaluación física. La presencia de gónadas en la ingle o el escroto es altamente sugestiva de testículos. La asimetría gonadal o genital debe alertar sobre posibles trastornos del desarrollo sexual, como la disgenesia gonadal. La ausencia de gónadas palpables plantea la posibilidad de una localización abdominal, pero exige una evaluación exhaustiva para descartar patologías como el síndrome de hiperplasia suprarrenal virilizante.

### **¿Cuál es la longitud y el diámetro del pene?**

Un examen cuidadoso del pene puede ayudar a diferenciar entre un pene y un clítoris. Mientras que el pene tiene un frenillo ventral medio, el clítoris tiene dos pliegues que se extienden desde sus aspectos laterales hasta los labios menores. El falo debe medirse desde el pubis (comprimiendo cualquier grasa suprapúbica) hasta la punta del glande (excluyendo cualquier exceso de prepucio) después de estirar hasta el punto de resistencia; el diámetro debe medirse en el punto medio. Las mediciones deben compararse con las normas establecidas, que se ajustan según la edad gestacional. En un lactante a término, la longitud normal del pene es de 2,5 cm o más y el diámetro normal es de 0,9 cm o más (278). En neonatos normales, la longitud del clítoris oscila entre 2 y 6 mm y las mediciones superiores a 9 mm son inusuales (279,280). El micropene que no va acompañado de hipospadias puede ser causado por una disminución de la producción de testosterona in útero o por deficiencia de hormona del crecimiento o gonadotropina. El clitoromegalia resultante de la exposición a andrógenos puede ser causada por exposición materna a andrógenos, HSC u ADS ovotesticular.

### **¿Cuál es la posición del meato uretral?**

La hipospadias se caracteriza por una malformación de la uretra que puede localizarse en cualquier punto de la superficie ventral del falo o del perineo. La asociación con el acordonamiento (curvatura ventral del falo resultante de una uretra acortada) es habitual. La presencia de una única abertura basal plantea un desafío diagnóstico, ya que puede corresponder a diferentes entidades. El estudio radiológico y la endoscopia son herramientas indispensables para establecer el diagnóstico preciso y planificar el tratamiento (12).

### **¿Los pliegues labioscrotales están fusionados?**

Los hallazgos pueden variar en gran medida, desde labios mayores no fusionados en una mujer normal, hasta distintos niveles de fusión posterior, un

escroto bífido, o un escroto masculino completamente fusionado que parece normal. La relación ano-genital se determina midiendo la distancia desde el ano hasta la horquilla vulvar y dividiéndola por la distancia desde el ano hasta la base del clítoris (281). Un resultado mayor a 0.5 sugiere virilización y un cierto grado de fusión labioscrotal. Una vez conocido el cariotipo, se puede evaluar con mayor precisión el grado de virilización al compararlo con estándares de género establecidos (282), lo que facilita una documentación más objetiva del fenotipo genital.

### **Imagenología de estructuras internas**

El objetivo de los estudios de imagenología es evaluar la ubicación y el estado de las gónadas, los riñones, las glándulas suprarrenales y la pelvis, así como las regiones inguinal, perineal y anal. La ultrasonografía ha sido el método principal para visualizar los órganos internos, ya que es no invasiva y no requiere sedación ni el uso de radiación o material de contraste. Aunque la ultrasonografía depende del evaluador y de la calidad del dispositivo, aún se recomienda su uso para algunas evaluaciones (283). Puede ser útil para detectar gónadas inguinales, la presencia de ovarios y útero, anomalías en las glándulas suprarrenales y los riñones (284). La ultrasonografía presenta una sensibilidad de 76% para detectar testículos en el canal inguinal, con una especificidad de 100%. No obstante, este método no es confiable para identificar testículos que se encuentren en el abdomen (283,285) o gónadas en forma de banda (286).

La RM se considera el método de imagenología preferido para evaluar las estructuras müllerianas (287). Esta técnica también se recomienda para detectar anomalías en el tracto urinario, pero no es confiable para la evaluación de testículos intraabdominales o gónadas en forma de banda (283). La resonancia magnética identifica testículos ectópicos extra abdominales con una sensibilidad de 86% y una especificidad de 79%. Sin embargo, la resonancia magnética convencional puede confundir los ganglios linfáticos con tejido testicular viable, lo que resulta en una tasa de falsos positivos de 14% (288). Antes de la pubertad,

confirmar la agenesia uterina puede ser difícil, ya que las imágenes de resonancia magnética pueden pasar por alto fácilmente el útero en este grupo de edad debido a su pequeño tamaño (289).

### **Laboratorio, evaluación inicial:**

La evaluación inicial de laboratorio debe incluir lo siguiente (12):

-Cariotipo, para determinar el sexo cromosómico.

-FISH, para determinar la presencia o no de SRY.

-Medidas de secreción de esteroides suprarrenales y gonadales, que incluyen:

- 17-OHP: excluye rápidamente la hiperplasia suprarrenal congénita debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa, una causa común de genitales ambiguos que puede ser potencialmente mortal.

- Electrolitos: deben medirse de inmediato y monitorearse al menos a diario hasta que se pueda excluir la pérdida de sal.

- ACTH, cortisol, DHEA, 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona y 11-desoxicortisol: identifican causas menos comunes de HSC causadas por deficiencias enzimáticas que no son la deficiencia de 21-hidroxilasa

### **Pruebas citogenéticas**

Caracterizar las alteraciones cromosómicas y/o moleculares y analizar su contribución a los fenotipos de los pacientes con ADS podría mejorar el entendimiento de las causas de estas condiciones clínicas, ayudando así a mejorar las técnicas de diagnóstico para permitir tratamientos específicos y optimizar la asesoría a los pacientes y sus familias (290). Cada paciente con ambigüedad de los genitales externos requiere pruebas citogenéticas. El cariotipo con bandas G proporciona el complemento cromosómico completo y detecta la presencia de dos o más poblaciones celulares en el paciente, como

mosaicismo y quimerismo (291). Una vez realizado el cariotipo, se sugiere realizar FISH o PCR con marcadores específicos para los cromosomas X, ya que estas pruebas proporcionan resultados más rápidos que el cariotipo con bandas G y ayudan a guiar de inmediato estudios adicionales. Además, FISH y PCR detectan mosaicismo de bajo nivel, que afecta a menos de 10% de las células analizadas. El análisis FISH de 200 células en interface detecta mosaicismo tan bajo como 2% con 95% de confianza (292). Las pruebas basadas en PCR identifican mosaicismo de bajo nivel en pacientes con ST y ADS testicular XX. Actualmente, se prefiere la PCR de fluorescencia cuantitativa sobre FISH (293).

### **Endoscopia y laparoscopia**

La endoscopia y la laparoscopia se utilizan para la evaluación de las alteraciones del desarrollo sexual y las intervenciones terapéuticas. La endoscopia (uretra-cistoscopia, vaginoscopia) es especialmente útil cuando se planifica la cirugía vaginal o uretral. También es valiosa para la evaluación de complicaciones. La laparoscopia se utiliza para identificar los conductos sexuales y las gónadas y para realizar cirugía abdominal y pélvica mínimamente invasiva (294). La video endoscopia puede proporcionar datos específicos sobre la longitud del seno urogenital, las estructuras müllerianas asociadas y las ubicaciones relativas de la uretra y el esfínter (286). Las indicaciones para la endoscopia en pacientes con ADS incluyen malformación urogenital compleja, hiperplasia suprarrenal congénita e hipospadias complejas (294).

La laparoscopia facilita la inspección de las estructuras intraperitoneales y la identificación de las gónadas, los conductos sexuales y los ligamentos de suspensión (295); adicionalmente podría dirigir el manejo de las gónadas y la decisión de extirparlas, reubicarlas o tomar una biopsia. El criptorquidismo, la disgenesia gonadal parcial, completa o mixta, la insensibilidad a los andrógenos y las ADS ovotesticulares son afecciones para las cuales se sugiere el examen por laparoscopia y es muy informativo para guiar el manejo clínico (294).

## Asignación de sexo

La asignación de sexo de un recién nacido con genitales atípicos es muy compleja y especialmente desafiante para los bebés con un cariotipo 46, XY y genitales masculinos poco desarrollados (286). Tal asignación es una decisión compleja y crítica. Son los padres, asesorados por un equipo multidisciplinario (pediatras endocrinólogos, cirujanos, urólogos pediátricos, ginecólogos, neonatólogos, genetistas, psicólogos, asistentes sociales, etc.) los que tomarán esta decisión. Es fundamental que se realice en centros de referencia con experiencia en el manejo de ADS/DSD, teniendo en cuenta, entre otros, factores culturales y religiosos de los distintos colectivos, y las implicaciones de esta decisión en la vida adulta de las personas (transexualidad, gonadectomía, insatisfacción con la apariencia de los genitales, etc.) (13).

Durante décadas, la asignación de sexo se basó en la hipótesis de la neutralidad sexual al nacer y en que los genes y los andrógenos no eran importantes, sólo el sexo de crianza; el entorno y el instinto conducían a la diferenciación psicosexual. En consecuencia, la asignación de sexo en los bebés con ADS dependía en gran medida de consideraciones quirúrgicas con un sesgo hacia la genitoplastia femenina. Sin embargo, un creciente cuerpo de datos enfatizó el papel de las hormonas y los genes—la naturaleza—en el control del comportamiento sexual. La exposición prenatal del cerebro a andrógenos, el papel de los genes en los cromosomas sexuales (Y y X) y la expresión diferencial en los autosomas (sexo del cerebro/mente) son ahora reconocidos como factores importantes en la identidad sexual (296).

En la actualidad, los criterios vigentes de asignación de sexo se fundamentan en 1) los resultados psicosexuales en adultos con diagnóstico etiológico, 2) la fertilidad potencial, 3) las opciones quirúrgicas y 4) la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en pubertad (13).

## Conclusiones

El núcleo de la evaluación de un paciente con ADS radica en reconocer que cada niño con una de estas alteraciones tiene la posibilidad de adaptarse bien a la sociedad y convertirse en un miembro funcional. Los principios básicos que deben seguirse en la evaluación incluyen:

- ① Evitar la asignación de sexo antes de la evaluación por parte de un equipo multidisciplinario.
- ② Realizar la evaluación y gestión a largo plazo en un centro con experiencia en el manejo de este tipo de alteraciones.
- ③ Todos los casos de ADS deben recibir una asignación de sexo.
- ④ La comunicación con el niño y su familia es esencial, fomentando su participación en la toma de decisiones.
- ⑤ Se debe respetar y valorar la opinión del niño y su familia.

## Recomendaciones

Para el diagnóstico y manejo de pacientes con ADS, Mendonca (297) hace las siguientes recomendaciones:

- Contar con un equipo multidisciplinario capacitado y recursos para el diagnóstico de laboratorio.
- Determinar el diagnóstico etiológico lo antes posible.
- Nunca asignar el sexo social de un niño con genitales atípicos por parte del médico; buscar siempre la asistencia del equipo y evaluar cuidadosamente los pros y los contras de la asignación de sexo masculino o femenino.
- Explicar la situación a los padres de la manera más simple posible y corregir cualquier malentendido sobre la información que los padres hayan obtenido de Internet u otras fuentes.

- Mostrar serenidad y seguridad al asesorar a la familia sobre el diagnóstico y desarrollo del niño.
- La cirugía reconstructiva genital y la extirpación de gónadas deben ser realizadas por cirujanos capacitados y experimentados en el momento adecuado, después de que el paciente y su familia hayan tomado la decisión.
- Respetar el deseo de los padres respecto a la asignación de sexo, incluso si no coincide con la opinión del médico, y posponer la cirugía reconstructiva en pacientes tratados tardíamente si hay dudas sobre la identidad sexual.

## Referencias

1. Baxter RM, Vilain E. Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14:371-92. [doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153417](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153417)
2. Arboleda VA, Vilain E. Disorders of sex development. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 367-93.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2(3):148-62. [doi: 10.1016/j.jpuro.2006.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.03.004).
4. Arboleda VA, Lee H, Sánchez FJ, Délot EC, Sandberg DE, et al. Targeted massively parallel sequencing provides comprehensive genetic diagnosis for patients with disorders of sex development. *Clin Genet.* 2013;83(1):35-43. [doi: 10.1111/cge.12014](https://doi.org/10.1111/cge.12014).

5. Bianco F, editor. Manual diagnóstico en sexología. MDS III. 3.a ed. Caracas: Centro de Investigaciones Psiquiátricas, Psicológicas y Sexológicas de Venezuela; 2014.
6. Jost A. Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1970;259(119-30). <https://doi.org/10.1098/rstb.1970.0052>.
7. Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46, XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46, XY androgen-insensitivity syndrome compared. *Psychoneuroendocrinology.* 1984;9(4):405-14.
8. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 1987;316(4):178-82 [https://doi: 10.1056/NEJM198701223160403](https://doi:10.1056/NEJM198701223160403)
9. Dittmann RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology.* 1992;17(2-3):153-70. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(82\)90055-5](https://doi.org/10.1016/0306-4530(82)90055-5)
10. Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP, Knorr D. Partnership and sexuality in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. First results of a cross-sectional quality-of-life evaluation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;45(1-3):123-6. [doi:10.1016/0960-0760\(93\)90080-H](https://doi:10.1016/0960-0760(93)90080-H)
11. Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima A, Shimshi M, et al. Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 1996;30(4):319. [doi: 10.1006/hbeh.1996.0048](https://doi:10.1006/hbeh.1996.0048)

12. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
13. Audí Parera L, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. Protoc Diagnos Trat Pediatr. 2019; 1:1-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.001>
14. Sadler TW. Langman embriología médica. 14.a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
15. Bianco F. Sexología funcional básica, un enfoque psico-fisiológico. Caracas: Centro de Investigaciones Psiquiátricas, Psicológicas y Sexológicas de Venezuela; 1974.
16. Reed MA. Female sexual dysfunction. Clin Plast Surg. 2022;49(4):495-504. doi: [10.1016/j.cps.2022.06.009](https://doi.org/10.1016/j.cps.2022.06.009)
17. Nappi RE, Tiranini L, Martini E, Bosoni D, Righi A, Cucinella L. Medical treatment of female sexual dysfunction. Urol Clin North Am. 2022;49(2):299-307. DOI: [10.1016/j.cps.2022.06.009](https://doi.org/10.1016/j.cps.2022.06.009)
18. Christmas MM, Reed S. Sexual dysfunction after menopause: Guidelines for assessment and management. Obstet Gynecol Clin North Am. 2024;51(2):341-64. Doi : [10.1016/j.ogc.2024.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2024.02.007).
19. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. Clin Perinatol. 2015;42(2):395-412. doi: [10.1016/j.clp.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.02.010).

20. Eid W, Biason-Lauber A. Why boys will be boys and girls will be girls: Human sex development and its defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(4):365-79. doi: [10.1002/bdrc.21143](https://doi.org/10.1002/bdrc.21143).
21. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, and clinical presentation of female 46, XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4532-40. doi: [10.1210/jc.2016-2248](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2248).
22. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: Perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80. Doi : [10.1016/j.ogc.2024.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2024.02.007).
23. Bianco F. Manual diagnóstico de las enfermedades en sexología. Caracas: Ediciones CIPV; 1988.
24. Buyukunal C, Zeller KA, Emre S, Nakayama DK. The history of surgery in disorders of sexual development. *J Pediatr Surg*. 2021;56(2):429-33.
25. Izzi M. Diccionario ilustrado de los monstruos. Angeles, diablos, ogros, dragones, sirenas y otras criaturas del imaginario. De Olaneta JJ, editor. Barcelona: Alejandría; 2000.
26. Rivera JC. Lecciones médicas sobre la variante sexual: los hermafroditas del siglo XVI y los intersexuales del siglo XXI. *Cuicuilco*. 2011;18(52).
27. Dreger AD. Hermaphrodites and the medical invention of sex. Cambridge: Harvard University Press; 1998.
28. Goldschmidt R. Intersexuality and the endocrine aspect of sex. *Endocrinology*. 1917;1(4):433-56. doi: [10.1210/endo-1-4-433](https://doi.org/10.1210/endo-1-4-433).

29. Dietrich MR. Richard Goldschmidt: hopeful monsters and other 'heresies'. *Nat Rev Genet.* 2003;4(1):68-74.
30. Colombo R. Realdi Columbi Cremonensis, in almo gymnasio Romano anatomici celeberrimi, de re anatomica libri XV. Venecia: Nicolo Bevilaqua; 1559.
31. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics, Section on Endocrinology, Section on Urology. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics.* 2000;106(1):138-42. doi: [10.1210/endo-1-4-433](https://doi.org/10.1210/endo-1-4-433).
32. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA, et al. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management: International Intersex Consensus Conference. *Pediatrics.* 2006;118(2):753-7.
33. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, et al. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):351-65.
34. Biason-Lauber A. Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(2):163-86. doi: [10.1016/j.beem.2009.12.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.12.002).
35. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature.* 1991;351(6322):117-21.
36. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 48:90-102. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005).
37. Biason-Lauber A. WNT4, RSPO1, and FOXL2 in sex development. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):387-95.

38. Musgrave A. Lakatos's Philosophy of Science. In: Musgrave A, editor. The philosophy of Imre Lakatos. Cambridge: Cambridge University Press; 1981. p. 1-30.
39. Donoso-Sanz MDLA. Aspectos éticos en el abordaje médico de menores con diferencias en el desarrollo sexual. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2016;7(2):27-31. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016. Nov.380.
40. Cazau P. Evolución de las relaciones entre la epistemología y la metodología de la investigación. Paradigmas. 2011; 3:109-26.
41. Rivera Aguilera AB. Investigación bibliográfica. In: Crispín Bernardo ML, editor. Aprendizaje autónomo: orientaciones para la docencia. Ciudad de México: Universidad Iberoamericana; 2011. p. 123-35.
42. Barreda Bonis AC, González Casado I. Síndrome de Turner. Protoc Diagnos Terap Pediatr. 2019; 1:267-83.
43. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: Four challenges across the lifespan. Am J Med Genet A. 2005;139A (2):57-66. doi: 10.1002/ajmg.a.30964.
44. Negreiros LP, Bolina ER, Guimarães MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27(9-10):845-9.
45. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G; Italian Study Group for Turner's Syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(6):1810-3. doi: 10.1210/jcem.82.6.4013.

46. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-70. doi: [10.1530/EJE-17-0430](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430).
47. Bryman I, Sylven L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2507-10. doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.02.040](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.040).
48. Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod.* 1999;14(3):532-5.
49. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, Pinborg A, Bergh C, Aittomäki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: A Nordic cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1598-609. doi: [10.1093/humrep/det059](https://doi.org/10.1093/humrep/det059).
50. Dunlop CE, Jack SA, Telfer EE, Zahra S, Anderson RA. Clinical pregnancy in Turner syndrome following re-implantation of cryopreserved ovarian cortex. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(10):2385-90. doi:[10.1007/s10815-023-02905-w](https://doi.org/10.1007/s10815-023-02905-w).
51. Schleedoorn MJ, Mulder BH, Braat DDM, Beerendonk CCM, Peek R, Nelen WLDM, et al. International consensus: ovarian tissue cryopreservation in young Turner syndrome patients: outcomes of an ethical Delphi study including 55 experts from 16 different countries. *Hum Reprod.* 2020;35(5):1061-72. doi:[10.1093/humrep/deaa007](https://doi.org/10.1093/humrep/deaa007).
52. 12th European conference on rare diseases and orphan products. 15-16 May 2024 [Internet]. [citado 2026 Ene 6]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/881>

53. Polychronakos C, Letarte J, Collu R, Ducharme JR. Carbohydrate intolerance in children and adolescents with Turner syndrome. *J Pediatr.* 1980;96(6):1009-14. [doi:10.1016/s0022-3476\(80\)80627-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80627-5).
54. Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Castronovo G, Tacconi M, Rugarli R, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr.* 1988;148(1):64-8. [doi:10.1007/BF00441818](https://doi.org/10.1007/BF00441818).
55. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC 3rd. Textbook of pediatrics. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992. p. 1460.
56. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335(23):1749-54.
57. Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(1):54. [doi:10.1038/ng0597-54](https://doi.org/10.1038/ng0597-54).
58. Stenberg AE, Nylen O, Windh M, et al. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear Res.* 1998;124:85-90. [doi:10.1016/s0378-5955\(98\)00113-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00113-0).
59. Zulian F, Schumacher HR, Calore A. Juvenile arthritis in Turner's syndrome: a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(4):489-94.
60. Wihlborg CE, Babyn PS, Schneider R. The association between Turner's syndrome and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol.* 1999;29(8):676-81. [doi:10.1007/s002470050674](https://doi.org/10.1007/s002470050674).
61. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome [Internet]. UpToDate; [citado 2026 Ene 6]. Disponible

en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome>

62. Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000;137(4):455-9. [doi:10.1067/mpd.2000.107390](https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107390).
63. Bilge H, Kayserili H, Emre S, Nayir A, et al. Frecuencia de malformaciones renales en síndrome de Turner: análisis de 82 niños turcos. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(12):1111-4. [doi:10.1007/BF01835623](https://doi.org/10.1007/BF01835623).
64. Hultcrantz M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(2):253-7. [doi:10.1080/00016480310001097](https://doi.org/10.1080/00016480310001097).
65. Sybert V, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1227-38. [doi:10.1056/NEJMra030360](https://doi.org/10.1056/NEJMra030360).
66. Dhooge IJM, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otologic disease in Turner syndrome. *Otol Neurotol.* 2005;26(2):145-50. [doi:10.1097/01.mao.0000151845.52104.2c](https://doi.org/10.1097/01.mao.0000151845.52104.2c).
67. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB, Crowe B, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr.* 2005;147(4):499-507. [doi:10.1016/j.jpeds.2005.04.069](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.069).
68. Völkl TMK, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dörr HG, Singer H. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome—the Erlangen experience. *Clin Cardiol.* 2005;28(2):88-92. [doi:10.1002/clc.4960280209](https://doi.org/10.1002/clc.4960280209).

69. Collin J. An introduction to Turner syndrome. *Paediatr Nurs.* 2006;18(10):38-43. doi:10.7748/paed.18.10.38.s23.
70. Rappold G, Blum W. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007;44(5):306-13. doi:10.1136/jmg.2006.046581.
71. Bergamaschi R, Bergonzoni C, Mazzanti L, et al. Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(9):779-83. doi:10.1007/BF03349257.
72. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):239-46. doi:10.1016/S1470-2045(08)70023-7.
73. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull.* 2008; 86:77-93. doi:10.1093/bmb/ldn024.
74. Couceiro Ganzo JA, Pérez Cobeta R, Fuster Siebert M, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Síndrome de Turner y alteraciones cardiovasculares. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(3):11-7. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/44-3-11.pdf>
75. Hall JE, Richter GT, Choo DI. Surgical management of otologic disease in pediatric patients with Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(1):57-65. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.09.022.
76. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1487-95. doi:10.1210/jc.2009-0926.

77. Verver EJ, Freriks K, Thomeer HG, Huygen PL, Pennings RJ, Alfen-van der Velden AA, et al. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. *Hear Res.* 2011;275(1-2):81-8. doi: [10.1016/j.heares.2010.12.007](https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.12.007).
78. Copelli SB. Síndrome de Turner: el riesgo de tumores gonadales en pacientes con secuencias del cromosoma Y. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2012;49(4):217-21.
79. Gómez Rubín de Célix MC, Oliver J, González A, et al. Anomalías del drenaje venoso sistémico y pulmonar en pacientes con síndrome de Turner y valvulopatía aórtica y/o afectación aórtica. *Rev Esp Cardiol.* 2012 [Internet]. [citado 2026 Ene 6]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec-2012-el-1-sesion-cardiologia-pediatrica-cardiopatias-congenitas-64-anomalias-del-drenaje-venoso-sistmico-841>
80. Akyürek N, Atabek ME. Type 1 diabetes mellitus associated with Turner syndrome. *Eur J Gen Med.* 2015;12(4):364-6.
81. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner syndrome and celiac disease: a case-control study. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152232. doi: [10.1542/peds.2015-2232](https://doi.org/10.1542/peds.2015-2232).
82. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. doi: [10.1530/EJE-17-0430](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430).

83. Allybocus ZA, Wang C, Shi H, Wu Q. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric*. 2018;21(6):536-41. [doi:10.1080/13697137.2018.1501674](https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1501674).
84. Jiménez-Madrid JH, Indira-Roncancio. Síndrome de Turner mixoploide: aberración estructural del cromosoma Y su correlación con los dermatoglifos. *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86(2):117-23. [doi: 10.1016/j.gomx.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.gomx.2017.12.001).
85. Pereira dos Reis P, Fortes Monteiro de Castro R, Costa Vieira R, de Paula Guimarães Baía C. Síndrome de Turner y enfermedad inflamatoria intestinal: informe de caso. *J Pharmacy Pharmacol*. 2018;6(2):139-52. [doi:10.17265/2328-2150/2018/02.004](https://doi.org/10.17265/2328-2150/2018/02.004).
86. Davis SM, Geffner ME. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):52-8. [doi:10.1002/ajmg.c.31678](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31678).
87. De Sanctis V, Khater D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Biomed*. 2019;90(3-S):341-4. [doi:10.23750/abm.v90i3.8737](https://doi.org/10.23750/abm.v90i3.8737).
88. Echeverría M, Belén A. Hipoplasia renal en el síndrome de Turner. *Rev Cient EPOCH*. 2019 [Internet]. [citado 2026 Ene 6]. Disponible en: <http://dspace.esepoch.edu.ec/handle/123456789/18729>.
89. Gravholt C, Viuff M, Brun S, Stochholm K, Andersen N. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):601-14. [doi:10.1038/s41574-019-0224-4](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4).
90. Harsch IA, Heß T, Konturek PC. Severe metabolic syndrome and primary amenorrhea as main pathophysiological features in a subtype of Turner syndrome (46, X, del (X) Q 21). *Wiad Lek*. 2019;72(1):124-8.

91. Kubba H, McAllister K, Hunter K, Mason A. Annual hearing screening in girls with Turner syndrome: results from the first three years in Glasgow. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;120:152-6. doi: [10.1016/j.ijporl.2019.02.025](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.025).
92. Thunström S, Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C. Side differences in the degree of mosaicism of the buccal mucosa in Turner syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(10):e00938. doi:[10.1002/mgg3.938](https://doi.org/10.1002/mgg3.938).
93. Wójcik M, Ruszała A, Januś D, et al. Alteraciones bioquímicas hepáticas en pacientes adolescentes con síndrome de Turner. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(4):395-9. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0271.
94. Morris LA, Tishelman AC, Kremen J, Ross RA. Depression in Turner syndrome: a systematic review. *Arch Sex Behav.* 2020;49(2):769-86. doi:[10.1007/s10508-019-01549-1](https://doi.org/10.1007/s10508-019-01549-1).
95. Farooqui A, Alhazmi A, Haque S, Kamal MA, Beg MA. Network-based analysis of key regulatory genes implicated in Type 2 Diabetes Mellitus and Recurrent Miscarriages in Turner Syndrome. *Sci Rep.* 2021;11(1):10662. doi:[10.1038/s41598-021-90171-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-90171-0).
96. Gupta M, Zubiari F, Gupta N. Turner Syndrome and the risks of clinical depression in adolescence. *Cureus.* 2021;13(11):e19204. doi:[10.7759/cureus.19204](https://doi.org/10.7759/cureus.19204).
97. Alexandrou E, Corathers S, Gutmark-Little I, Backeljauw PF, Shankar RK. Improving anxiety screening in patients with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(1):68-75. doi:[10.1159/000524169](https://doi.org/10.1159/000524169).
98. Finozzi R, Álvarez C. Síndrome de Turner. *Arch Pediatr Urug.* 2022;93(1):69-75. doi:[10.31134/ap.93.1.17](https://doi.org/10.31134/ap.93.1.17).

99. Guseinova RM, Prosvirina AA, Korchagina MO. Thyrotoxicosis in a patient with Turner syndrome: radioactive iodine therapy. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2022;68(6):49-58. [doi:10.14341/probl13132](https://doi.org/10.14341/probl13132).
100. Huang J, Taranum Basith SS, Patel S, Ying GS, Binenbaum G, Forbes BJ. Ocular findings in pediatric Turner syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(4):450-3. [doi:10.1080/13816810.2022.2089524](https://doi.org/10.1080/13816810.2022.2089524).
101. Moshirfar M, Parsons MT, Lau CK, Chartrand NA, Ronquillo YC, Hoopes PC. Turner Syndrome: Ocular manifestations and considerations for corneal refractive surgery. *J Clin Med*. 2022;11(22):6853. [doi:10.3390/jcm11226853](https://doi.org/10.3390/jcm11226853).
102. Pavlicek J, Soucek O, Vrtel R, Kozakova H. Karyotyping of lymphocytes and epithelial cells of distinct embryonic origin does not help to predict the Turner syndrome features. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(5):465-75. [doi:10.1159/000525823](https://doi.org/10.1159/000525823).
103. Singh I, Noel G, Barker JM, et al. Hepatic abnormalities in youth with Turner syndrome. *Liver Int*. 2022;42(10):2237-46. [doi:10.1111/liv.15358](https://doi.org/10.1111/liv.15358).
104. Wolstencroft J, Mandy W, Skuse D. Mental health and neurodevelopment in children and adolescents with Turner syndrome. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221133635. [doi:10.1177/17455057221133635](https://doi.org/10.1177/17455057221133635).
105. Ching AS, Zhang X, Furuya KN, et al. Turner syndrome may be associated with hepatic adenoma. *Am J Med Genet A*. 2023;191(10):2578-84. [doi:10.1002/ajmg.a.63341](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63341).
106. Naessén S, Eliasson M, Berntorp K, et al. Autoimmune disease in Turner syndrome in Sweden: an up to 25 years' controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(2):e602-11. [doi:10.1210/clinem/dgad525](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad525).

107. Ros C, Alobid I, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C. Turner's syndrome and other forms of congenital hypogonadism impair quality of life and sexual function. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):484.e1-6. [doi:10.1016/j.ajog.2013.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.011).
108. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome—influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2972-9. [doi:10.1210/jc.2005-2652](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2652).
109. Bianco Colmenares FJ. Teoría de la variante fisiológica aplicada al sexo y su función. 3rd ed. Caracas: Editor; 2017.
110. Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, Roehle R, Thyen U, Bouvattier C, et al. Gender dysphoria and gender change in disorders of sex development/intersex conditions: results from the dsd-LIFE study. *J Sex Med.* 2018;15(5):777-85. [doi:10.1016/j.jsxm.2018.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.02.021).
111. Fishbain DA, Vilasuso A. Exclusive adult lesbianism associated with Turner's syndrome mosaicism. *Arch Sex Behav.* 1980;9(4):349-53. [doi:10.1007/BF01541360](https://doi.org/10.1007/BF01541360).
112. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):20-30. [doi:10.1210/jc.2012-2382](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382).
113. Netter FH. The Netter collection of medical illustrations: reproductive system. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
114. Plotton I, Renault L, Lapoirie M, Sanlaville D, Ecochard R, Giscard d'Estaing S, et al. Fertility in men with Klinefelter's syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022;83(3):172-6. [doi:10.1016/j.ando.2022.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.02.001)

115. Fedder J, Skakkebaek A, Jensen CFS, Gravholt CH. Fertility treatment of men with Klinefelter syndrome [Article in Danish]. Ugeskr Laeger. 2025;187(12):V10240694. doi:10.61409/V10240694.
116. National Center for Advancing Translational Sciences. Klinefelter syndrome [Internet]. Genetic and Rare Diseases Information Center; [citado 2026 Ene 6]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec-2012-el-1-sesion-cardiologia-pediatria-cardiopatas-congenitas-64-anomalias-del-drenaje-venoso-sistemico-841>
117. Haka-Ikse K, Stewart DA, Cripps MH. Early development of children with sex chromosome aberrations. Pediatrics. 1978;62(5):761-6.
118. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. Pediatr Res. 1985;19(1):82-6. <https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec-2012-el-1-sesion-cardiologia-pediatria-cardiopatas-congenitas-64-anomalias-del-drenaje-venoso-sistemico-841> Salbenblatt JA, Meyers DC, Bender BG, Linden MG, Robinson A. Gross and fine motor development in 47,XXY and 47,XYY males. Pediatrics. 1987;80(2):240-4.
119. Graham JM Jr, Bashir AS, Stark RE, Silbert A, Walzer S. Oral and written language abilities of XXY boys: implications for anticipatory guidance. Pediatrics. 1988;81(4):795-806.
120. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. Arch Dis Child. 1999;80(2):192-5. doi:10.1136/adc.80.2.192.
122. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):888-91. doi:10.1210/jc.2002-021379.

123. Fales CL, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Geschwind DH, Swerdloff RS, Gonzalo IG. Working memory and relational reasoning in Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(7):839-46. doi:10.1017/S1355617703960036.
124. Temple CM, Sanfilippo PM. Executive skills in Klinefelter's syndrome. *Neuropsychologia.* 2003;41(11):1547-59. doi:10.1016/S0028-3932(03)00061-7.
125. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jürgensen D, Jørgensen N, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3410-8. doi:10.1210/jc.2004-2257.
126. DeLisi LE, Maurizio AM, Svetina C, Ardekani B, Szulc K, Nierenberg J, et al. Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;135B(1):15-23. doi:10.1002/ajmg.b.30163.
127. Aszpis S, Gottlieb S, Knoblovits P, Pacenza N, Pasqualini T, Rey R, et al. Síndrome de Klinefelter: viejos y nuevos conceptos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2006;43(1):22-39. Disponible en: [https://raem.org.ar/articulos\\_raem/sindrome-de-klinefelter-viejos-y-nuevos-conceptos/](https://raem.org.ar/articulos_raem/sindrome-de-klinefelter-viejos-y-nuevos-conceptos/)
128. Van Rijn S, Aleman A, Swaab H, Krijn T, Vingerhoets G, Kahn R. What it is said versus how it is said: comprehension of affective prosody in men with Klinefelter (47,XXY) syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13(6):1065-70. doi:10.1017/S1355617707071044.

129. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(6):708-19. doi:10.1002/ajmg.a.32232.
130. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, et al. Síndrome de Klinefelter en las distintas edades: experiencia multicéntrica. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2010;47(4):29-39. Disponible en: <https://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v47n4/v47n4a05.pdf>.
131. Aksglaede L, Christiansen P, Sørensen K, Boas M, Linneberg A, Main KM, et al. Serum concentrations of anti-Müllerian hormone (AMH) in 95 patients with Klinefelter syndrome with or without cryptorchidism. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):839-45. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02148.x.
132. Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):866-70. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x.
133. Bishop DV, Jacobs PA, Lachlan K, et al. Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Arch Dis Child*. 2011;96(10):954-9. doi:10.1136/adc.2009.179747.
134. Lee NR, Wallace GL, Clasen LS, Lenroot RK, Blumenthal JD, Giedd JN, et al. Executive function in young males with Klinefelter (XXY) syndrome with and without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(3):522-30. doi:10.1017/S1355617711000312.
135. Seth A, Rajpal S, Penn RL. Klinefelter's syndrome and venous thrombosis. *Am J Med Sci*. 2013;346(2):164-5. doi:10.1097/MAJ.0b013e31828318cd.
136. Salzano A, Arcopinto M, Marra AM, et al. Management of endocrine disease: Klinefelter syndrome, cardiovascular system and thromboembolic disease.

- Review of literature and clinical perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(1):R27-40. [doi:10.1530/EJE-15-1025](https://doi.org/10.1530/EJE-15-1025).
137. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(2):123-34. [doi:10.1007/s40618-016-0541-6](https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6).
138. Corona G, Petrone L, Paggi F, Lotti F, Boddi V, Fisher AD, et al. Sexual dysfunction in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl.* 2010;33(4):574-80. [doi:10.1111/j.1365-2605.2009.00986.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.00986.x).
139. El Bardisi H, Majzoub A, Al Said S, Alnawasra H, Dabbous Z, Arafa M. Sexual dysfunction in Klinefelter's syndrome patients. *Andrologia.* 2017;49(6):e12670. [doi:10.1111/and.12670](https://doi.org/10.1111/and.12670).
140. Korkmaz H, Özkaya M, Akarsu E. Swyer syndrome: a case report. *Turk J Endocrinol Metab.* 2014;18(2):42-5. [doi:10.4274/tjem.2365](https://doi.org/10.4274/tjem.2365).
141. Chand MT, Turner S, Solomon LA, Jay A, Rabah R, Misra VK. A case of 45,X/46,XY mosaicism presenting as Swyer syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(5):577-80. [doi:10.1016/j.jpag.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2020.06.008).
142. Mayur P, Parikshaa G, Anil B, Shalini G, Arvind R. 'Size does matter': prophylactic gonadectomy in a case of Swyer syndrome. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(4):283-6. [doi:10.1016/j.jogoh.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.009).
143. Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG.* 2008;115(6):737-41. [doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01703.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01703.x).
144. Urban A, Knap-Wielgus W, Grymowicz M, Smolarczyk R. Two successful pregnancies after in vitro fertilization with oocyte donation in a patient with

- Swyer syndrome: a case report. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(3):158-61.  
[doi:10.5114/pm.2021.109361](https://doi.org/10.5114/pm.2021.109361).
145. Krygere L, Bartasiene R, Kozlovskaja-Gumbriene A, Drejeriene E. Infertility management in a patient with Swyer syndrome: a case report. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(5):1689-95. [doi:10.1007/s10815-025-03442-4](https://doi.org/10.1007/s10815-025-03442-4).
146. Sánchez Bermejo JM, Alvarez Cuenca JH, Otoro Campo W, et al. Síndrome de Swyer-James: lo que el radiólogo debe saber. *Seram*. 2021;1(1):1-10. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4233>.
147. Cherukuri S, Jajoo SS, Dewani D, Andela M. The mysteries of primary amenorrhea: Swyer syndrome. *Cureus*. 2022;14(8):e28170. [doi:10.7759/cureus.28170](https://doi.org/10.7759/cureus.28170)
148. Pathak S, Raj G, et al. Late presentation of Swyer syndrome: a case report. *Radiol Case Rep*. 2023;18(9):3295-3298. [doi: 10.1016/j.radcr.2023.06.061](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.06.061)
149. Engberg H, Strandqvist A, Berg E, Nordenskjöld A, Nordenström A, Frisén L, Hirschberg AL. Sexual function in women with differences of sex development or premature loss of gonadal function. *J Sex Med*. 2022;19(2):249-256. [doi: 10.1016/j.jsxm.2021.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.11.003)
150. Schonbucher V, Schweizer K, Richter-Appelt H. Sexual quality of life of individuals with disorders of sex development and a 46,XY karyotype: a review of international research. *J Sex Marital Ther*. 2010;36(3):193-215. [doi:10.1080/00926231003719574](https://doi.org/10.1080/00926231003719574)
151. Kulathilake DT, Jayasundara C. A germ cell tumor in a patient with Swyer syndrome with ambiguous genitalia. *BMC Res Notes*. 2015; 8:747. [doi:10.1186/s13104-015-1688-5](https://doi.org/10.1186/s13104-015-1688-5)

152. Ribeiro de Andrade JG, Marques-de-Faria AP, Fabbri HC, Palandi de Mello M, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. Long-term follow-up of patients with 46,XY partial gonadal dysgenesis reared as males. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:480724. doi:10.1155/2014/480724
153. Xu K, Su N, Zhang H, Zhu J, Cheng X. A case report of 46,XY partial gonadal dysgenesis caused by a novel mutation in the sex-determining region gene. *Transl Pediatr.* 2020;9(6):867-872. doi:10.21037/tp-20-414
154. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(4):670-674. doi:10.1210/jcem-40-4-670
155. Ross JL, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Developmental changes in neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(2):288-293. doi:10.1210/jcem-57-2-288
156. Crone J, Amann G, et al. Management of 46,XY partial gonadal dysgenesis—revisited. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(12):462-467. doi:10.1007/BF03040328
156. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP. Disorders of sex development: update on the genetic background, terminology, and risk for the development of germ cell tumors. *World J Pediatr.* 2009;5(2):93-102. doi:10.1007/s12519-009-0020-7
157. McCann-Crosby B, Mansouri R, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014(1):4. doi:10.1186/1687-9856-2014-4

158. Lin R, Liu N, et al. Rupture and hemorrhage of a seminoma mixed with yolk sac tumors in 46XY partial gonadal dysgenesis: a case report and literature review. *BMC Surg.* 2021;21(1):307. doi:[10.1186/s12893-021-01302-3](https://doi.org/10.1186/s12893-021-01302-3)
159. Szarras-Czapnik M, Lew-Starowicz Z, Zucker KJ. A psychosexual follow-up study of patients with mixed or partial gonadal dysgenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007;20(6):333-338. doi: [10.1016/j.jpag.2007.03.096](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2007.03.096)
160. Hegarty PK, Mushtaq I, Sebire NJ. Natural history of testicular regression syndrome and consequences for clinical management. *J Pediatr Urol.* 2007;3(3):206-208. doi: [10.1016/j.jpuro.2006.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.08.007)
161. Selby DM. Sexual maldevelopment syndromes. In: Stocker JT, Dehner LP, eds. *Pediatric Pathology*. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co; 1992:117-159.
162. Berkovitz GD. Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(6):375-383. doi:[10.1097/00005792-199111000-00001](https://doi.org/10.1097/00005792-199111000-00001)
163. Vinhas C de F, Felipe-Silva A, Rocha RFC da. Testicular Regression Syndrome: a case report. *Autops Case Rep.* 2012;2(4):65-68. doi:[10.4322/acr.2012.036](https://doi.org/10.4322/acr.2012.036)
164. Heksch RA, Ruiz BL, Boull CJ, Zderic SA, Elder JS. Testicular Regression Syndrome: practice variation in diagnosis and management. *J Urol.* 2019;202(2):396-401. doi: [10.1016/j.juro.2019.02.169](https://doi.org/10.1016/j.juro.2019.02.169)
166. Domenice S, Batista RL, Arnhold IJP, Sircili MH, Costa EMF, Mendonca BB. 46,XY Differences of Sexual Development. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2022. Available from: <https://www.endotext.org/>

167. Josso N, Briard ML. Embryonic testicular regression syndrome: variable phenotypic expression in siblings. *J Pediatr.* 1980;97(2):200-204. [doi:10.1016/s0022-3476\(80\)80474-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80474-4)
168. Marcantonio SM, Fechner PY, et al. Embryonic Testicular Regression Sequence: A Part of the Clinical Spectrum of 46,XY Gonadal Dysgenesis. *Am J Med Genet.* 1994;49(1):1-5. [doi:10.1002/ajmg.1320490102](https://doi.org/10.1002/ajmg.1320490102)
169. Rattanachaiyanont M, Phophong P, Techatraisak K, Charoenpanich P, Jitpraphai P. Embryonic testicular regression syndrome: a case report. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(5):506-510.
170. Calogero AE, Garofalo MR, Barone N, De Palma A, Vicari E, Romeo R, Tumino S, D'Agata R. Spontaneous regression over time of the germinal epithelium in a Y chromosome-microdeleted patient: case report. *Hum Reprod.* 2001;16(9):1845-1848. [doi:10.1093/humrep/16.9.1845](https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1845)
171. Van Savage JG. Avoidance of inguinal incision in laparoscopically confirmed vanishing testis syndrome. *J Urol.* 2001;166(4):1421-1424. [doi:10.1097/00005392-200110000-00060](https://doi.org/10.1097/00005392-200110000-00060)
172. Law H, Mushtaq I, Wingrove K, Malone M, Sebire NJ. Histopathological features of testicular regression syndrome: relation to patient age and implications for management. *Fetal Pediatr Pathol.* 2006;25(2):119-129. [doi:10.1080/15513810600788806](https://doi.org/10.1080/15513810600788806)
173. Hunter JD, Pierce S, Calikoglu AS, Howell JO. Embryonic testicular regression syndrome presenting as primary amenorrhea: a case report and review of disorders of sexual development. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(4):e59-e62. [doi: 10.1016/j.jpag.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.03.006)

174. Hunter JD, Pierce S, Calikoglu AS, Howell JO. Embryonic testicular regression syndrome presenting as primary amenorrhea: a case report and review of disorders of sexual development. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(4):e59-e62. doi: [10.1016/j.jpag.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.03.006)
175. Schönbacher V, Schweizer K, Rustige L, Schützmann K, Brunner F, Richter-Appelt H. Sexual Quality of Life of Individuals with 46,XY Disorders of Sex Development. *J Sex Med.* 2012;9(12):3154-3170. doi:[10.1111/j.1743-6109.2009.01639.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01639.x)
176. Krstic ZD, Smoljanic Z, Vukanic D, Varinac D, Janjic G. True hermaphroditism: 10 years' experience. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(8):580-583. doi:[10.1007/s003830000415](https://doi.org/10.1007/s003830000415)
177. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Galifer RB. Ambiguous genitalia in the newborn. *Semin Reprod Med.* 2002;20(3):181-188. doi:[10.1055/s-2002-35382](https://doi.org/10.1055/s-2002-35382)
178. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr.* 1994;153(1):2-10. doi:[10.1007/BF02000779](https://doi.org/10.1007/BF02000779)
179. Syryn H, Van De Vijver K, Cools M. Ovotesticular Difference of Sex Development: Genetic Background, Histological Features, and Clinical Management. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(2):180-189. doi:[10.1159/000519323](https://doi.org/10.1159/000519323)
180. Moreno T, Ribeiro S, Rodrigues P. Gender dysphoria in a patient with ovotesticular disorder of sex development. *JCEM Case Rep.* 2023;2(1):luad159. doi:[10.1210/jcemcr/luad159](https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad159)

181. Sugawara N, Kimura Y, Araki Y. A successful second delivery outcome using refrozen thawed testicular sperm from an infertile male true hermaphrodite with a 46,XX/46,XY karyotype: case report. *Hum Cell.* 2012;25(2):96-99. [doi:10.1007/s13577-012-0054-3](https://doi.org/10.1007/s13577-012-0054-3)
182. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006;27(5):468-484. [doi:10.1210/er.2006-0005](https://doi.org/10.1210/er.2006-0005)
183. Gallegos AJ, Guizar E, Armendares S, Cortes Gallegos V, Cervantes C, Bedolla N, et al. Familial true hermaphroditism in three siblings: plasma hormonal profile and in vitro steroid biosynthesis in gonadal structures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(4):653-660. [doi:10.1210/jcem-42-4-653](https://doi.org/10.1210/jcem-42-4-653)
184. Bhansali A, Mahadevan S, Singh R, Rao KL, Garewal G. True hermaphroditism: clinical profile and management of six patients from North India. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(4):348-350. [doi:10.1080/01443610600613433](https://doi.org/10.1080/01443610600613433)
185. Martínez L, Burgos L, et al. Mesa redonda: Estados intersexuales. Actitud quirúrgica y calendario. *An Pediatr (Barc).* 2006;64(Suppl 2):49-52.
186. Ceylan K, Algun E, Gunes M, Gonulalan H. True hermaphroditism presenting as an inguinal hernia. *Int Braz J Urol.* 2007;33(1):72-73. [doi:10.1590/s1677-55382007000100011](https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000100011)
187. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Mullerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E1084-E1089. [doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11184.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11184.x)

188. Mao Y, Chen S, et al. Evaluation and treatment for ovotesticular disorder of sex development (OT-DSD) - experience based on a Chinese series. *BMC Urol.* 2017;17(1):21. [doi:10.1186/s12894-017-0212-8](https://doi.org/10.1186/s12894-017-0212-8)
189. Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hiperplasia suprarrenal congénita. Protocolo diagnóstico y terapéutico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2019;1:141-156.
190. De Jesus Escano MR, Mejia Sang ME, Reyes-Mugica M, et al. Ovotesticular Disorder of Sex Development: Approach and Management of an Index Case in the Dominican Republic. *Cureus.* 2021;13(10):e18512. [doi:10.7759/cureus.18512](https://doi.org/10.7759/cureus.18512)
191. Van Batavia JP, Kolon TF. Fertility in disorders of sex development: a review. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):418-425. [doi:10.1016/j.jpurol.2016.09.015](https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.09.015)
192. Schultz BAH, Roberts S, Rodgers A, Ataya K. Pregnancy in true hermaphrodites and all male offspring to date. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):534-536.
193. Scarpa MG, Lesma A, Di Grazia M, Rigamonti W. Ovotesticular differences of sex development: male or female? Case series. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):66. [doi:10.1186/s13052-019-0660-8](https://doi.org/10.1186/s13052-019-0660-8)
194. Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, Wiersma R. The spectrum of ovotesticular disorders of sex development in South Africa: a single-centre experience. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(5):307-314. [doi:10.1159/000466693](https://doi.org/10.1159/000466693)
195. Sircili MHP, Denes FT, Costa EMF, Machado MG, Inacio M, Silva RB, Srouji M, Mendonca BB, Domenice S. Long-term followup of a large cohort

- of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol.* 2014;191(5 Suppl):1532-1536. doi: [10.1016/j.juro.2013.10.037](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.037)
196. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics.* 2006;118(2):e488-e500. doi:[10.1542/peds.2006-0738](https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738)
197. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974;186(4170):1213-1215. doi:[10.1126/science.186.4170.1213](https://doi.org/10.1126/science.186.4170.1213)
198. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2: decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med.* 1974;291(18):944-949. doi:[10.1056/NEJM197410312911806](https://doi.org/10.1056/NEJM197410312911806)
199. Gautier T, Peterson RE, et al. Male pseudohermaphroditism due to deficiency of steroid 5 $\alpha$ -reductase. *Am J Med.* 1977;62(2):170-191. doi:[10.1016/0002-9343\(77\)90313-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90313-8)
200. Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, Sturla E. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency. *Am J Med.* 1977;62(2):170-191. doi:[10.1016/0002-9343\(77\)90313-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90313-8)
201. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Sturla E. Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5 $\alpha$ -reductase deficiency. *N Engl J Med.* 1979;300(22):1233-1237. doi:[10.1056/NEJM197905313002201](https://doi.org/10.1056/NEJM197905313002201)

202. Rovner DR, Conn JW, Cohen EL, Berlinger FG, Kem DC, Gordon DL. 17 alpha-Hydroxylase deficiency: a combination of hydroxylation defect and reversible blockade in aldosterone biosynthesis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1979;90(3):490-504. [doi:10.1530/acta.0.0900490](https://doi.org/10.1530/acta.0.0900490)
203. Wilson JD, George FW, Griffin JE. The hormonal control of sexual development. *Science*. 1981;211(4488):1278-1284. [doi:10.1126/science.7010602](https://doi.org/10.1126/science.7010602)
204. Kater CE, Biglieri EG, Brust N, Chang B, Hirai J. The unique patterns of plasma aldosterone and 18-hydroxycorticosterone concentrations in the 17 alpha-hydroxylase deficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(2):295-302. [doi:10.1210/jcem-55-2-295](https://doi.org/10.1210/jcem-55-2-295)
205. Griffing GT, Wilson TE, Holbrook MM, Dale SL, Jackson TK, Ullrich I, Melby JC. Plasma and urinary 19-nor-deoxycorticosterone in 17 alpha-hydroxylase deficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(5):1011-1015. [doi:10.1210/jcem-59-5-1011](https://doi.org/10.1210/jcem-59-5-1011)
206. Odame I, Donaldson MD, Wallace AM, Cochran W, Smith PJ. Early diagnosis and management of 5 alpha-reductase deficiency. *Arch Dis Child*. 1992;67(6):720-723. [doi:10.1136/adc.67.6.720](https://doi.org/10.1136/adc.67.6.720)
207. Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev*. 1993;14(5):577-593. [doi:10.1210/edrv-14-5-577](https://doi.org/10.1210/edrv-14-5-577)
208. Liao Q, Shen R, Liao M, Ran C, Zhou L, Zhang Y, Peng G, Sun Z, Zheng H, Long M. An Asian case of combined 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to homozygous p.R96Q mutation: a case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:989447. [doi:10.3389/fendo.2022.989447](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.989447)

209. López-Solorzano LM, Córdova-Hernández GE, et al. Hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa/17,20-liasa: reporte de caso. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2022;9:91-97. [doi:10.24875/RME.21000056](https://doi.org/10.24875/RME.21000056)
210. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):399-410. [doi:10.1007/s10508-005-4339-4](https://doi.org/10.1007/s10508-005-4339-4)
211. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2021;17(1):39-47. [doi:10.1016/j.jpuro.2020.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.11.017)
212. Yang JH, Baskin LS, DiSandro M. Gender identity in disorders of sex development: review article. *Urology.* 2010;75(1):153-159. [doi:10.1016/j.urology.2009.08.284](https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.08.284)
213. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major dilemma. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(11):1207-1224. [doi:10.1007/s40618-016-0482-0](https://doi.org/10.1007/s40618-016-0482-0)
214. Foyouzi N, Sandberg DE. Fertilidad en trastornos del desarrollo sexual: Evidencia e incertidumbres. *Rev Med Reprod Ginecol Obstet.* 2019;4(1):015. [doi:10.24966/RMGO-2574/100015](https://doi.org/10.24966/RMGO-2574/100015)
215. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D'Elia S, Peroni DG, Meriggiola MC, Bertelloni S. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Bench to Bed. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1264. [doi:10.3390/ijms22031264](https://doi.org/10.3390/ijms22031264)

216. Gallardo-Durán KG, De la Fuente-Cortez BE, Villarreal-Benavides TC, García-Vielma C. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos: diagnóstico y manejo multidisciplinario. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(1):117-122. [doi:10.24875/RMIMSS.M23000157](https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M23000157)
217. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Defects in the Androgen Receptor Protein: Historical, Clinical, and Molecular Perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16(3):271-321. [doi:10.1210/edrv-16-3-271](https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-271)
218. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones (Athens).* 2008;7(3):217-229. [doi:10.14310/horm.2002.1201](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1201)
219. Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C, et al. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1876-1888. [doi:10.1210/jc.2009-2146](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2146)
220. Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet.* 2012;380(9836):1419-1428. [doi:10.1016/S0140-6736\(12\)60071-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60071-3)
221. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, et al. Androgen insensitivity syndrome: an overview. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):227-235. [doi:10.20945/2359-3997000000031](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000031)
222. Gulía C, Baldassarre S, Zangari A, Briganti V, Gigli S, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(12):3873-3887. [doi:10.26355/eurrev\\_201806\\_15272](https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15272)
223. Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S. 46,XY disorders of sex development due to impaired androgen production. *Best*

Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(2):243-262.  
[doi:10.1016/j.beem.2009.11.003](https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.11.003)

224. Manski D. Androgen insensitivity syndrome. En: Urology Textbook [Internet]. [citado 2026 Ene 7]. Disponible en: <https://www.urology-textbook.com/androgen-insensitivity.html>
225. Massin N, Bry H, Vija L, Maione L, Constancis E, et al. Healthy birth after testicular sperm recovery and intracytoplasmic sperm injection in a man azoospermico with mild androgen insensitivity syndrome caused by a mutation resulting in partial androgen receptor function loss. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(4):593-598. [doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04449.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04449.x)
226. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(1):17-23. [doi:10.1210/jcem.76.1.8421085](https://doi.org/10.1210/jcem.76.1.8421085)
227. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inácio M, Silva FA, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3241-3250. [doi:10.1210/jc.2002-021658](https://doi.org/10.1210/jc.2002-021658)
228. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(4):569-580. [doi: 10.1016/j.beem.2015.04.005](https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.005)
229. Sezgin T, İrfan Dönmez M, Dirican A, Güven A, Gürbüz F, Çakır ED. Partial androgen insensitivity syndrome in a 68-year-old patient. Endocr J. 2019;66(6):575-577. [doi:10.1507/endocrj.EJ18-0578](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0578)

230. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):411-421. [doi:10.1007/s10508-005-4341-x](https://doi.org/10.1007/s10508-005-4341-x)
231. Fliegner M, Krupp K, Brunner F, Rall K, Brucker SY, Briken P, Richter-Appelt H. Sexual life and sexual wellness in individuals with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome (MRKHS). *J Sex Med.* 2014;11(3):729-742. [doi:10.1111/jsm.12321](https://doi.org/10.1111/jsm.12321)
232. Kremer H, Kraaij R, Toledo SP, Post M, Fridman JB, Hayashida CY, et al. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat Genet.* 1995;9(2):160-164. [doi:10.1038/ng0295-160](https://doi.org/10.1038/ng0295-160)
233. Martens JW, Lumbroso S, Verhoef-Post M, Georget V, Richter-Unruh A, et al. Mutant luteinizing hormone receptors in a compound heterozygous patient with complete Leydig cell hypoplasia: abnormal processing causes signaling deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2506-2513. [doi:10.1210/jcem.87.6.8523](https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8523)
234. Rojas Martínez JA, Céspedes Salazar C. Síndromes de resistencia hormonal por patología de receptores: mecanismos moleculares y fenotipos clínicos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):37-49. [doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014](https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014). Feb.210
235. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics.* 2006;118(2):e488-e500. [doi:10.1542/peds.2006-0738](https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738)

236. Kossack N, Simoni M, Richter-Unruh A, Themmen APN, Gromoll J. Mutations in a novel, cryptic exon of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene cause male pseudohermaphroditism. *PLoS Med.* 2008;5(4):e88. doi: [10.1371/journal.pmed.0050088](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050088)
237. D'Alberon F, Assante MT, Foresti M, Balsamo A, Bertelloni S, et al. Quality of Life and Psychological Adjustment of Women Living with 46,XY Differences of Sex Development. *J Sex Med.* 2015;12(6):1440-1449. doi:[10.1111/jsm.12884](https://doi.org/10.1111/jsm.12884)
238. Brunello FG, Rey RA. AMH and AMHR2 involvement in congenital disorders of sex development. *Sex Dev.* 2022;16(2-3):138-146. doi:[10.1159/000518273](https://doi.org/10.1159/000518273)
239. Picard JY, Josso N. Persistent Müllerian duct syndrome: an update. *Reprod Fertil Dev.* 2019;31(7):1240. doi:[10.1071/RD17501](https://doi.org/10.1071/RD17501)
240. Orós-Millán ME, Muñoz-Calvo MT, Nishi MY, Bilharinho Mendonca B, Argente J. Síndrome de persistencia del conducto de Müller debido a mutación en el gen del receptor de la hormona antimülleriana (AMHR2). *An Pediatr (Barc).* 2017;86(2):94-95. doi: [10.1016/j.anpedi.2016.06.011](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.011)
241. Smith-Harrison LI, Patel MS, Smith RP, Schenkman NS. Persistent Mullerian duct structures presenting as hematuria in an adult: case report of robotic surgical removal and review of the literature. *Urol Ann.* 2015;7(4):544-546.
242. Ferrari MTM, Silva ESDN, Nishi MY, Batista RL, Mendonca BB, Domenice S. Testicular differentiation in 46,XX DSD: an overview of genetic causes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1385901. doi:[10.3389/fendo.2024.1385901](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1385901)

243. Diamond DA, Yu RN. Disorders of sexual development: etiology, evaluation, and medical management. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:3469-3497.
244. García-García-Doncel L, Márquez-Pardo R, Baena-Nieto G. Sospecha clínica de síndrome de Klinefelter y un curioso cariotipo. En: Reunión de Casos Clínicos "Carlos Santos". Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición; 2017.
245. Terribile M, Stizzo M, Manfredi C, Quattrone C, Bottone F, et al. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development (DSD): A Case Report and Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2019;55(7):371. [doi:10.3390/medicina55070371](https://doi.org/10.3390/medicina55070371)
246. de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. Hum Genet. 1981;58(2):105-116.
247. Sánchez Fuentes S, Amaya García MJ, Enciso Izquierdo FJ, Moyano Calvente SL. Síndrome del varón 46 XX. Endocrinol Nutr. 2012;59(4):276-278. [doi: 10.1016/j.endonu.2011.09.014](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.09.014)
248. Lee M, Ko M, et al. A Korean boy with 46,XX testicular disorder of sex development caused by SOX9 duplication. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014;19(2):108-112. [doi:10.6065/apem.2014.19.2.108](https://doi.org/10.6065/apem.2014.19.2.108)
249. Youlton R, Michels H, et al. Pure XX gonadal dysgenesis in identical twins. Clin Genet. 1982;21(4):262-265. [doi:10.1111/j.1399-0004.1982.tb00760.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1982.tb00760.x)
250. Aittomäki K. The genetics of XX gonadal dysgenesis. Am J Hum Genet. 1994;54(5):844-851.

251. Breehl L, Caban O. Genetics, Gonadal Dysgenesis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
252. Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, et al. Germ cell presence in disorders of sex development: implications for fertility potential and preservation. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 2):937-943. doi: [10.1016/j.juro.2016.08.108](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.108)
253. Lara M, Escalante C. Falla ovárica prematura. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2015;13(3):136-145.
254. Therrell BL Jr. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):15-30. doi:[10.1016/s0889-8529\(08\)70017-3](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(08)70017-3)
255. New MI, White PC. Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1995;9(3):525-554. doi:[10.1016/s0950-351x\(95\)80587-7](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(95)80587-7)
256. Cutfield WS, Webster D. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand. *J Pediatr*. 1995;126(1):118-121. doi:[10.1016/s0022-3476\(95\)70513-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70513-9)
257. Pang S, Murphey W, Levine LS, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(3):413-420. doi:[10.1210/jcem-55-3-413](https://doi.org/10.1210/jcem-55-3-413)
258. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):583-590. doi:[10.1542/peds.101.4.583](https://doi.org/10.1542/peds.101.4.583)

259. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(14):5111-5115. [doi:10.1073/pnas.83.14.5111](https://doi.org/10.1073/pnas.83.14.5111)
260. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(2):241-246. [doi:10.1210/jcem.78.2.8106606](https://doi.org/10.1210/jcem.78.2.8106606)
261. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):520-534. [doi: 10.1016/j.jpag.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001)
262. Kalra R, Cameron M, Stern C. Female fertility preservation in DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(4):101289. [doi: 10.1016/j.beem.2019.101289](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101289)
263. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1607-1613. [doi:10.1093/humrep/den118](https://doi.org/10.1093/humrep/den118)
264. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NMML, Sweep CGJ, et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(5):677-685. [doi:10.1515/JPEM.2006.19.5.677](https://doi.org/10.1515/JPEM.2006.19.5.677)
265. Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 1996;30(4):300-318. [doi:10.1006/hbeh.1996.0038](https://doi.org/10.1006/hbeh.1996.0038)
266. Dessens ABE, Slijper FME, Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):389-397. [doi:10.1007/s10508-005-4338-5](https://doi.org/10.1007/s10508-005-4338-5)

267. Meinhardt U, Mullis PE. The essential role of the aromatase/p450arom. *Semin Reprod Med.* 2002;20(3):277-284. doi:10.1055/s-2002-35374
268. Scott RR, Miller WL. Genetic and clinical features of p450 oxidoreductase deficiency. *Horm Res.* 2008;69(5):266-275. doi:10.1159/000114857
269. Fukami M, Hasegawa T, Horikawa R, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in three patients initially regarded as having 21-hydroxylase deficiency and/or aromatase deficiency: diagnostic value of urine steroid hormone analysis. *Pediatr Res.* 2006;59(2):276-280. doi:10.1203/01.pdr.0000195825.31504.28
270. Burkhard FZ, Parween S, Udhane SS, Spadarella S, Pandey AV, Flück CE. P450 oxidoreductase deficiency: analysis of mutations and polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):38-50. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.04.003
271. Carpio-Contreras MJ, Arguedas-López J, Rodríguez-Paredes C. Hiperandrogenismo gestacional. *Acta Académica.* 2019;64:1-10.
272. Idkowiak J, Cragun D, Hopkin RJ, Arlt W. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
273. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology.* 2017;158(2):199-212. doi:10.1210/en.2016-1801
274. Shang JH, Huang CX, Zheng Q, Feng JL, He K, Xie HN. Imaging features, clinical characteristics and neonatal outcomes of pregnancy luteoma: a case series and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(4):740-750. doi:10.1111/aogs.14672

275. Yavas Abalı Z, Guran T. Diagnosis and management of non-CAH 46,XX disorders/differences in sex development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15:1354759. [doi:10.3389/fendo.2024.1354759](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1354759)
276. Spitzer RF, Wherrett D, Chitayat D, et al. Maternal luteoma of pregnancy presenting with virilization of the female infant. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(10):835-840. [doi:10.1016/s1701-2163\(16\)32642-1](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)32642-1)
277. Shang JH, Huang CX, Zheng Q, Feng JL, He K, Xie HN. Imaging features, clinical characteristics and neonatal outcomes of pregnancy luteoma: a case series and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(4):740-750. [doi:10.1111/aogs.14672](https://doi.org/10.1111/aogs.14672)
278. Meyers-Seifer CH, Charest NJ. Diagnosis and management of patients with ambiguous genitalia. *Semin Perinatol*. 1992;16(5):332-339. [doi:10.1016/S0146-0005\(05\)80011-1](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(05)80011-1)
279. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral size in full-term infants. *Am J Perinatol*. 1989;6(4):453-454. [doi:10.1055/s-2007-999638](https://doi.org/10.1055/s-2007-999638)
280. Phillip M, De Boer C, Pilpel D, Karplus M, Sofer S. Clitoral and penile sizes of full-term newborns in two different ethnic groups. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9(2):175-179. [doi:10.1515/jpem.1996.9.2.175](https://doi.org/10.1515/jpem.1996.9.2.175)
281. Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, et al. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(1):39-44. [doi:10.1136/archdischild-2019-318090](https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318090)
282. Fava Spessoto LC, Avelino Silveira JS, Menacho Abularach A, et al. Rare case of complete androgen insensitivity syndrome. *Cureus*. 2024;16(2):e54550. [doi:10.7759/cureus.54550](https://doi.org/10.7759/cureus.54550)

283. Guerra-Junior G, Andrade KC, Barcelos IHK, Maciel-Guerra AT. Imaging techniques in the diagnostic journey of disorders of sex development. *Sex Dev.* 2018;12(1-3):95-99. doi:10.1159/000479453
284. Wherrett DK. Approach to the infant with a suspected disorder of sex development. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):983-999. doi:10.1016/j.pcl.2015.04.011
285. Press BH, Olawoyin O, Arlen AM, Silva CT, Weiss RM. Heresy - Is there a role for ultrasound in management of the non-palpable testicle? *J Pediatr Urol.* 2024;20(1):106-111. doi: 10.1016/j.jpuro.2023.08.032
286. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, 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. doi:10.1111/cen.14528
287. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Müllerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):616-622. doi:10.1002/uog.14825
288. Krishnaswami S, Fannesbeck C, Penson D, McPheeters ML. Magnetic resonance imaging for locating nonpalpable undescended testicles: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1908-e1916. doi:10.1542/peds.2013-0073
289. Michala L, Aslam N, Conway GS, Creighton SM. The clandestine uterus: or how the uterus escapes detection prior to puberty. *BJOG.* 2010;117(2):212-215. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02413.x

290. García-Acero M, Moreno-Niño O, Suárez-Obando F, et al. Disorders of sex development: genetic characterization of a patient cohort. *Mol Med Rep.* 2020;21(1):97-106. [doi:10.3892/mmr.2019.10819](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10819)
291. Alhomaidah D, McGowan R, Ahmed SF. The current state of diagnostic genetics for conditions affecting sex development. *Clin Genet.* 2017;91(2):157-162. [doi:10.1111/cge.12912](https://doi.org/10.1111/cge.12912)
292. Yatsenko SA, Witchel SF. Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: what clinicians need to know. *Semin Perinatol.* 2017;41(4):232-243. [doi: 10.1053/j.semperi.2017.03.016](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.03.016)
293. León NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):560-574. [doi:10.1016/S2213-8587\(18\)30339-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30339-5)
294. Tafazzoli K, Wunsch L, Bouteleux M, et al. Endoscopy and laparoscopy in disorders of sex development. *Sex Dev.* 2018;12(1-3):100-105. [doi:10.1159/000486871](https://doi.org/10.1159/000486871)
295. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(9):520-529. [doi:10.1038/nrendo.2014.108](https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.108)
296. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, et al. Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):339-350. [doi:10.1055/s-0032-1324717](https://doi.org/10.1055/s-0032-1324717)
297. Mendonca BB. Gender assignment in patients with disorder of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(6):511-514. [doi:10.1097/MED.000000000000115](https://doi.org/10.1097/MED.000000000000115)

CALENDARIO DE EVENTOS  
2026

- Enero**      **XII Jornadas Internacionales de Investigación en Sexología (SEIS-UAL)**  
31 de enero y 1 de febrero. **Almería, España.**
- Febrero**    **12th Cisef International Sexual Health Congress:** del 5 al 8 de febrero.  
**Chipre**
- ISSWSH Annual Meeting 2026** (Salud Sexual Femenina) 12 - 15 de febrero.  
Por confirmar.
- Positive Sexuality Conference 2026:** el 21 y 22 de febrero. De forma  
virtual.
- 27th World Meeting on Sexual Medicine (WMSM).** 25 - 28 de febrero.  
**Oporto, Portugal.**
- Erosxcon 2026:** 28 de febrero y 1 de marzo. **Santiago de Chile.**
- Mayo**        **18º Congreso de la Federación Europea de Sexología (EFS).** 28 - 30 de  
mayo. **Lisboa, Portugal.**
- Junio**        **AASECT Annual Conference (Educadores y Terapeutas).** 4 - 7 de junio.  
**San Juan, Puerto Rico.**
- 7th International Conference on Gender Studies and Sexuality.** 19 - 21  
de Junio. **Ámsterdam, Países Bajos.**
- Julio**        **CIPPSV. Celebración de los 50 años de los Estudios de Postgrado en**  
**Sexología. Medio Siglo de una experiencia creadora.** Julio 16 al 18.  
**Caracas – Venezuela.** [info@cippsv.com.ve](mailto:info@cippsv.com.ve)
- Septiembre** **I Congreso sobre Teoría Cognitivo Conductual y sus aplicaciones,**  
Septiembre 25 y 26. **Caracas - Venezuela.** [info@cippsv.com.ve](mailto:info@cippsv.com.ve)
- Octubre**    **6º Congreso Internacional Neuro-Eros:** del 7 al 9 de octubre. **Bogotá,**  
**Colombia.**
- XXIII CLASES. Evento Máximo de la FLASSES.** 28 al 30 de oct. Morelia,  
**Michoacán - México.** [veronicadpa@gmail.com](mailto:veronicadpa@gmail.com)



**CENTRO DE INVESTIGACIONES PSIQUIÁTRICAS,  
PSICOLÓGICAS Y SEXOLÓGICAS DE VENEZUELA**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

AUTORIZADO POR EL C.N.U.  
(G.O. N°, 34.678 DEL 19-3-91; RESOLUCIÓN N° 17 DEL 7-3-1991)

.....

**DOCTORADO:** SEXOLOGÍA MÉDICA  
**DOCTORADO:** CONSEJERÍA EN SEXOLOGÍA  
**DOCTORADO:** SALUD CONDUCTUAL  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS:** MENCIÓN SEXOLOGÍA MÉDICA  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS:** MENCIÓN ORIENTACIÓN EN SEXOLOGÍA  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS:** MENCIÓN ORIENTACIÓN DE LA CONDUCTA  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS:** MENCIÓN EDUCACIÓN PARA PADRES  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS:** MENCIÓN TERAPIA DE LA CONDUCTA  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS:** MENCIÓN PSICOPOLÍTICA  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS:** MENCIÓN RECURSOS HUMANOS  
**MAESTRÍA:** PLANIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EDUCACIÓN  
**MAESTRÍA:** SUPERVISIÓN Y GERENCIA DE LA EDUCACIÓN  
**ESPECIALIZACIÓN:** TERAPIA DE LA CONDUCTA INFANTIL  
**ESPECIALIZACIÓN:** PLANIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EDUCACIÓN  
**ESPECIALIZACIÓN:** SUPERVISIÓN Y GERENCIA DE LA EDUCACIÓN  
**ESPECIALIZACIÓN:** RECURSOS HUMANOS

.....

## **PREINSCRIPCIONES PERMANENTES**

### **Información**

#### **SEDE NACIONAL**

Urbanización San Bernardino, Avda. Paramaconi, Torre Bianco. Caracas 1011. Venezuela

+58.212 5513055; 552.89.22 (máster), 552.42.98 / 45.80

[www.cippsv.com.ve](http://www.cippsv.com.ve)

[info@cippsv.com.ve](mailto:info@cippsv.com.ve)

SEDE REGIONAL  
CARACAS

SEDE REGIONAL  
LARA

SEDE REGIONAL  
ZULIA

NÚCLEO REGIONAL  
ARAGUA

NÚCLEO REGIONAL  
ANZOATEGUI

NUCLEO REGIONAL  
TACHIRA

NÚCLEO REGIONAL  
MONAGAS

NÚCLEO REGIONAL  
SUCRE