

Guía para el manejo de los trastornos del desarrollo sexual en la infancia, Medellín 2020-2021

PATIÑO OSORIO ELIZABETH¹, HERNÁNDEZ VARGAS EVELYN DAYANA², BEDOYA CARVAJAL ÓSCAR AUGUSTO³.

Recibido para publicación: 03-08-2021. Versión corregida: 24-01-2024. Aprobado para publicación: 18-03-2024

Modelo de citación:

Patiño Osorio E, Hernández Vargas ED, Bedoya Carvajal OA. Guía para el manejo de los trastornos del desarrollo sexual en la infancia, Medellín 2020-2021. Arch Med (Manizales). 2024;24(1). <https://doi.org/10.30554/archmed.24.1.4316.2024>

Resumen

Objetivo: dar a conocer una guía local para el manejo de los trastornos del desarrollo sexual en la infancia. Los trastornos del desarrollo sexual son las situaciones en las que un recién nacido presenta incoherencia congénita entre el desarrollo cromosómico, gonadal y/o genital. **Materiales y métodos:** se adaptó la 'Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual / desarrollo sexual diferente' de la Asociación Española de Pediatría publicada en 2018, según los lineamientos de la Guía de Adopción-Adaptación de Guías del Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud en Colombia, 2017. Se utilizó el sistema GRADE para la calificación global de la evidencia y se evaluó esta guía con la herramienta AGREE II-Global Rating Scale (AGREE II-GRS). A través del método Delphi se hizo un consenso con expertos nacionales quienes aportaron sus opiniones acerca del diagnóstico, manejo y seguimiento de estos trastornos. **Resultados:** se elaboró una guía con 16 recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del desarrollo sexual en la infancia. **Conclusiones:** el manejo de los trastornos del desarrollo sexual en la infancia requiere de la participación de un grupo interdisciplinar que, de acuerdo con las recomendaciones a la luz del conocimiento actual, garanticen avanzar y mejorar en las tecnologías tanto para su diagnóstico, sus diversas terapéuticas y el seguimiento que implica su complejidad.

Palabras clave: trastorno del desarrollo sexual; genitales ambiguos; hiperplasia suprarrenal congénita; guía de práctica clínica; equipo multidisciplinario (Fuente: DeCS, BIREME).

- 1 Residente tercer año de pediatría, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia. elizabeth.patino.9583@miremington.edu.co <https://orcid.org/0000-0002-2240-4749>
- 2 Residente tercer año de Pediatría, Corporación universitaria Remington. Medellín, Colombia. evelyn.hernandez.7857@miremington.edu.co <https://orcid.org/0000-0001-7554-0050>
- 3 MSc Salud Pública. Docente e investigador, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia. oscar.bedoya01@uniremington.edu.co <https://orcid.org/0000-0001-6343-8702>

Guide for the management of disorders of sexual development in childhood, Medellín 2020-2021

Abstract

Objective: To present a local guide for the management of disorders of sexual development in childhood. Disorders of sexual development are situations in which a newborn has congenital incoherence between chromosomal, gonadal and / or genital development. **Materials and methods:** The Guide for action on anomalies of sexual differentiation / different sexual development of the Spanish Pediatric Association published in 2018 was adapted, according to the guidelines of the Guide for Adoption-Adaptation of Guides of the Ministry of Health and Social Protection and the Institute of Technological Evaluation in Health in Colombia 2017. The GRADE system was used for the global qualification of the evidence and this guide was evaluated with the AGREE II-Global Rating Scale (AGREE II-GRS) tool. Through the Delphi method, a consensus was made with national experts who contributed their opinions about the diagnosis, management and follow-up of these disorders, which were included. **Results:** A guide was developed with 16 evidence-based recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of sexually transmitted diseases in childhood. **Conclusions:** The management of sexually transmitted diseases in childhood requires the participation of an interdisciplinary group that, in accordance with the recommendations in the light of current knowledge, guarantees to advance and improve technologies for both its diagnosis, as well as for its various therapies and the follow-up that implies the complexity of these disorders.

Keywords: Disorder of sex development; ambiguous genitalia; congenital adrenal hyperplasia; clinical practice guideline; multidisciplinary team (Fuente: DeCS, BIREME).

Introducción

Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) son las circunstancias en las que un recién nacido presenta incoherencia congénita entre el sexo cromosómico, gonadal y/o genital [1,2]including genital ambiguity, in the newborn. Seminars in Perinatology 41 (2017), including genital ambiguity, in the newborn. Seminars in Perinatology 41 (2017) situación que constituye una emergencia médica, tras la cual un equipo multidisciplinario debe intervenir, ya que se ve comprometida la salud y la vida del infante [3-6]XX male. Los TDS incluyen las anomalías o categorías antes existentes: pseudohermafroditismo femenino, pseudohermafroditismo masculino y trastornos del sexo cromosómico [7].

La diferenciación sexual está regulada por un complejo proceso que parte de la determinación del sexo cromosómico en la fecundación, seguido de la diferenciación del sexo gonadal en la cresta gonadal indiferenciada; para el sexo femenino como ovario, y para el masculino como testículo y, finalmente, la formación del sexo fenotípico. Cada etapa ocurre en periodos críticos de la vida fetal, y si no sigue el proceso biológico natural se obtendrán los TDS [7]. La prevalencia de los TDS es de 1 por cada 1.000 a 7.000 nacidos vivos, de estos, solo el 0.1% al 0.2% requerirán cirugía correctiva en algún momento de la vida. Los neonatos con los TDS graves son menos comunes, y hasta un 60% pueden tener un diagnóstico prenatal [1-7]including genital ambiguity, in the newborn. Seminars in Perinatology 41 (2017).

En 2006 el consorcio sobre el manejo de los desórdenes del desarrollo sexual, ISNA, publica las Guías Clínicas para el Manejo de los TDS en la infancia, con el fin de ayudar a los profesionales a realizar un adecuado tratamiento a los niños, involucrando sus familias, buscando minimizar el potencial daño a los pacientes y reducir el grado de responsabilidad de los profesionales; su enfoque 'centrado en el paciente', propone un escenario ideal que involucra un equipo multidisciplinario, bien estructurado, capacitado y apoyado institucionalmente [8,9].

En el contexto latinoamericano se han realizado publicaciones enfocadas en el manejo quirúrgico correctivo del paciente [10,11] y en el manejo de la disforia de género, no propiamente para el manejo médico/clínico de los niños con genitales ambiguos [12-16]. En Colombia no se conocen estudios sobre la incidencia, prevalencia o manejo de los niños con los TDS, hecho reconocido por la Escuela de Estudios de Género de la Universidad Nacional, en 2013, donde advierten que: "tanto la invisibilidad de los estados intersexuales, como la inexistencia de herramientas de registro de información, dificultan el conocimiento sobre la situación de estas personas" [14]. En la Guía de Práctica Clínica para la Detección de Anomalías Congénitas en el Recién Nacido, del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), Colombia 2013, ante la presencia de genitales ambiguos, sugiere descartar errores innatos del metabolismo (EIM) y refieren que estos hallazgos están más allá del alcance de esa guía [15].

De acuerdo entonces con los principios de Yogyakarta en 2007, esta guía garantiza el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental, y vela porque no se obliguen los niños a ninguna forma de tratamiento, procedimiento o exámenes médicos o psicológicos, ni a permanecer en un centro médico para imponer una identidad de género sin el consentimiento pleno, libre e informado de

ese menor, hasta alcanzar una edad y madurez biopsicosocial que así lo permita, considerando 'el interés superior del niño', lo que se reafirma en 2017 en su actualización 'Principios de Yogyakarta más 10', al incorporar nuevos atributos y reconocer fundamentales la integridad física, la verdad y los derechos legales de los niños [16,17], a su vez, UNICEF Colombia garantiza la protección de los mismos [18].

Materiales y métodos

1. Selección de la guía a adaptar

Con base en los lineamientos estipulados en la Guía de Adopción-Adaptación de Guías del Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2017 [19], se realizó la búsqueda y selección de la guía en:

1.1. Repositorios institucionales de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud y Protección Social [20] y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas [21].

1.2. Páginas web oficiales de organismos desarrolladores, compiladores y bases de datos de guías de práctica clínica que sugiere la Guía de Adopción-Adaptación de Guías del Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2017 [19].

1.3. A las guías que arrojó el resultado de la búsqueda se les realizó una tamización primaria respondiendo a:

- ¿Se aborda el tema o tópico que se priorizó para la guía de práctica clínica (GPC)?
- ¿En el título o resumen se menciona qué es una GPC o se proponen recomendaciones basadas en la evidencia?

Se respondió afirmativamente a estas dos preguntas en la guía de actuación de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD) de la Asociación Española de Pediatría 2018 [22] y, posteriormente a esta guía, se le realizó

Artículo de Investigación

<https://doi.org/10.30554/archmed.23.2.4578.2023>

una tamización secundaria cumpliendo con los siguientes parámetros:

- Los alcances y objetivos de la guía están incluidos en la guía evaluada.
- Se trata de una GPC basada en la evidencia.
- La búsqueda de la evidencia primaria se realizó en, al menos, dos bases de datos y es replicable.
- El proceso de desarrollo involucró un grupo desarrollador.

- Establecieron recomendaciones.
- Fecha de la última búsqueda (últimos cinco años).
- Utilizó GRADE para calificación global de la evidencia.

Finalmente, se evaluó la calidad de la guía con la herramienta AGREE II-Global Rating Scale (AGREE II-GRS) [23] por el grupo desarrollador y se respondieron a siete preguntas, coincidiendo los tres autores en la calificación más alta, ratificando la guía a adaptar.

Tabla 1. Herramienta AGREE II.

AGREE II-Global Rating Scale (AGREE II-GRS) Instrument							
Instructions: For each item, please choose the response on the 7 point scale which best characterizes the clinical practice guideline.							
Item	Description	Lowest Quality (1)	(2)	(3)	(4)	(5)	Highest Quality (7)
1. Rate the overall quality of the guideline development methods	Consider: Were the appropriate stakeholders involved in the development of the guideline? Was the evidentiary base developed systematically? Were recommendations consistent with the literature?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Rate the overall quality of the guideline presentation	Consider: Was the guideline well organized? Were the recommendations easy to find?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Rate the completeness of reporting.	Consider: Was the guideline development process transparent and reproducible? How complete was the information to inform decision making?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Rate the overall quality of the guideline recommendations	Consider: Are the recommendations clinically sound? Are the recommendations appropriate for the intended patients?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Rate the overall quality of the guideline.		☐	☐	☐	☐	☐	☐

General Questions: Overall Guideline Assessment							
Instructions: For each item, please choose the response on the 7 point scale which best characterizes the clinical practice guideline.							
Item	Strongly Disagree (1)	Disagree (2)	Disagree Slightly (3)	Neither Agree or Disagree (4)	Agree Slightly (5)	Agree (6)	Strongly Agree (7)
1. I would recommend this guideline for use in practice.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. I would make use of a guideline of this quality in my professional decisions.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Fuente: tomado de Brouwers et al. [23].

2. Obtención de la información por el grupo de expertos

2.1 Se invitó a un grupo de profesionales y titulados universitarios involucrados en la atención de niños con los TDS, cuya experiencia fuera mayor a cinco años en el ejercicio profesional, y/o vinculados a entidades de carácter social o de salud, públicas y/o privadas, donde se prestan servicios a la población objeto de la guía.

Se seleccionaron aquellos profesionales con coeficiente de competencia de expertos (K) [24], que superaron un nivel medio (≥ 5). Este coeficiente resulta de la fórmula:

$K = K_c + K_a / 2$, donde K_c : coeficiente de conocimiento y K_a : coeficiente de argumentación.

Para calcular K_c el participante se autoevalúa en una escala de 0 a 10, según el grado de conocimiento o información general que tiene sobre los TDS en la infancia (0 = conocimiento nulo, 10 = conocimiento pleno). (Tabla 2).

Tabla 2. Escala de autoevaluación.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Conocimientos de los TDS en la infancia											

El valor marcado se multiplicó por 0,1 obteniendo así el valor K_c .

Para obtener el valor K_a cada experto evaluó, en uno de los tres niveles (alto, medio o bajo), el grado de influencia para la argumentación de sus conocimientos según sus fuentes, sumando su respectivo valor de acuerdo a la Tabla 3:

La sumatoria de los puntajes indica el valor K_a , qué aplicándose a la fórmula para el cálculo de K, se interpreta así:

- K entre $0,8 < y < 1,0$ = coeficiente de competencia alto.
- K entre $0,5 < y < 0,8$ = coeficiente de competencia medio.
- $K < 0,5$ = coeficiente de competencia bajo.

Se incluyeron 19 profesionales con los siguientes perfiles: pediatras, pediatras neonatólogos, cirujanos infantiles, médica sexóloga, endocrinólogas pediatras, médico genetista, psiquiatra infantil, psicóloga, trabajadora social, perinatólogo y jefes de enfermería.

3. Redacción de la guía

Se elaboró un documento de acuerdo a la 'Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el SGSSS', de julio de 2014, realizada en conjunto con la Fundación Santafé de Bogotá [25].

Resultados

Preguntas y evidencia

Tabla 3. Patrón de factores para el cálculo del coeficiente de argumentación (K_a) [24]

Fuentes de argumentación	Grado de influencia de fuentes de argumentación		
	Alto	Medio	Bajo
Análisis teóricos realizados por usted sobre el tema en cuestión	0,3	0,2	0,1
Experiencia obtenida	0,5	0,4	0,2
Trabajos de autores nacionales	0,05	0,05	0,05
Trabajos de autores extranjeros	0,05	0,05	0,05
Su conocimiento sobre el estado del tema en el extranjero	0,05	0,05	0,05
Su intuición	0,05	0,05	0,05
Total	1	0,8	0,5

Definición

1. ¿Cómo se definen los TDS en la infancia?

Los TDS son las condiciones en las que un individuo presenta una incoherencia congénita entre el desarrollo cromosómico, gonadal y/o genital [1,2], situación que constituye una emergencia médica al nacimiento, tras la cual un equipo multidisciplinario debe intervenir, ya que podría estar comprometida la salud y vida del infante [3-6].

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

Clasificación

2. ¿Cómo se clasifican los TDS en la infancia?

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte.
Se recomienda clasificar los niños con TDS según la Conferencia de Consenso Internacional sobre Intersexualidad. 2006 [27], aún vigente.

Epidemiología

3. ¿Cuál es la incidencia de los TDS en la infancia?

Las series de casos reportan los TDS al nacimiento en 1 de cada 1.000 a 7.000 nacidos vivos, o en 1-2% de los nacimientos en el mundo (1-7). En el 2018 se estimó una prevalencia de 0.018% (una de cada 5,555 personas). El cariotipo 46,XX es el más común, siendo alrededor de 65-90% [28].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto

Tabla 4. Clasificación de los trastornos del desarrollo sexual

Cromosoma sexual	46,XY	46,XX
45,X (síndrome de Turner y variantes).	Desórdenes del desarrollo gonadal (testicular): (1) disgenesia gonadal completa (Síndrome de Swyer). (2) disgenesia gonadal parcial. (3) regresión gonadal. (4) TDS ovotesticular.	Desórdenes del desarrollo gonadal (ovárico): (1) TDS ovotesticular (ejemplo: translocación SRY, mutación RSPO1). (2) TDS testicular (ejemplo: SRY, dupSOX9). (3) disgenesia gonadal, FOP.
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes).	Desórdenes de la síntesis o acción de andrógenos: (1) defecto en la biosíntesis de andrógenos (ejemplo: deficiencia de 17β-HSD III, deficiencia de 5αRD2, mutaciones StAR). (2) defecto en la acción de andrógenos (CAIS, PAIS). (3) defecto en receptor de hormona luteinizante (hipoplasia de células de Leydig). (4) desórdenes de la AMH y en el receptor de la AMH.	Exceso de andrógenos: (1) fetal (ejemplo: deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 11-hidroxilasa). (2) fetal-placentario (deficiencia en la aromatasa, deficiencia de POR). (3) materno (luteoma).
45X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, ovotesticular).		
46,XX/46XY (quimérico, ovotesticular).		

Fuente: elaboración a partir de Lee PA, et al. [32].

Manifestaciones clínicas

4. ¿Cuáles son los signos y síntomas más comunes asociados a los TDS en la infancia?

- Rasgos dismórficos (síndromes cromosómicos y no cromosómicos con anomalías genitales).
- Hiperpigmentación de la piel (de genitales y areolas mamarias).
- Deshidratación.

Para evaluar la ambigüedad genital, esta se determina con el examen físico genitourinario:

- Simetría.
- Forma y tamaño del pene.
- Ubicación del meato urinario.
- Presencia y posición de gónadas (en canal inguinal, abdominal, etc.).
- Rugosidad de pliegues labio-escrotales [29].

Para evaluar los genitales masculinos se buscará:

- Hipospadias proximal (escrotal).
- Micropene.
- Criptorquidia bilateral.
- Atrofia testicular y/o hipospadias distal o medio, junto con criptorquidia unilateral.

Para los genitales femeninos se buscará:

- Masa en región inguinal/labios mayores, hipertrofia de clítoris y fusión labial posterior [22]

En recién nacidos normales el pene mide en promedio 4.0 cm, mínimo 2.5 cm, y su diámetro es superior a 0.9 cm, el tamaño del clítoris no debe superar 1 cm, con un diámetro inferior a 0.6 cm. La clasificación de Prader es de utilidad en la descripción de los hallazgos al examen físico de los genitales [29]:

Hiperplasia suprarrenal congénita.
Manifestaciones clínicas. Escala de Prader



Tomado de Orjuela C. (director Sección Urología Pediátrica, Sociedad Colombiana de Urología). Clasificación XX, XY.

Figura 1. Escala de Prader.

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

Diagnóstico

5. ¿Qué procedimientos, pruebas y/o paraclínicos solicitar en sospecha de los TDS en la infancia? [22].

a. Anamnesis y exploración física

Antecedentes personales:

- Consanguinidad.
- Exposición prenatal a andrógenos, antian-drógenos u otros fármacos.
- Virilización materna en el embarazo.

Antecedentes familiares:

- Hipospadias, infertilidad, amenorrea o menopausia precoz, pérdida salina o muertes infantiles inexplicadas.

Exploración física:

- Valorar el grado de virilización/masculinización: escala de Prader.
- Palpación de gónadas a lo largo del trayecto inguinal (desde el pliegue labio-escrotal hasta el abdomen).
- Evaluar hidratación y presión arterial.
- Presencia de ictericia persistente con episodios recurrentes de hipoglucemia para sospechar hipopituitarismo con deficiencia de GH y cortisol, además de gonadotropinas.

b. Exploraciones complementarias

- Estudios básicos de la función renal, función tiroidea, electrolitos séricos, glicemia y gasometría arterial o venosa.
- Cariotipo.

Permite incluir al paciente en uno de los tres grandes apartados de la clasificación de los TDS. Puede ampliarse el estudio con la detección de marcadores Y (SRY) y X (DX1) mediante FISH.

- Estudio hormonal a partir de las 48 horas de vida. (Tabla 5)
- Otras pruebas complementarias.

Cuando la etiología no es clara o como parte de la ampliación del estudio. (Tabla 6)

- Estudio molecular:

Si el cariotipo es 46,XX o 46,XY, se deben descartar causas monogénicas, en cuyo caso se debe analizar el gen candidato. Existen diversas técnicas moleculares para buscar alteraciones moleculares (Tabla 7).

Por último, cuando no existe un claro gen candidato y/o el/los paneles de genes proporcionan resultados normales, o para detectar nuevos genes candidatos, se analizará el exoma completo (whole exome sequencing [WES]) o el genoma completo [29].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

Tabla 5. Pruebas para determinar los TDS.

17-hidroxiprogesterona.	Cribado de HSC por déficit de 21-hidroxilasa, causa más frecuente de TDS 46,XX. Debe determinarse en todos los recién nacidos con criptorquidia bilateral o genitales ambiguos.
Deshidroepiandrosterona (DHEA), progesterona y, si es posible, 17-hidroxipregnenolona y 11-desoxicortisol.	Permiten diagnosticar otros tipos menos comunes de HSC y otras enzimopatías.
Testosterona, FSH y LH.	En pacientes con TDS 46,XY, en el primer año de la vida, antes de las 36 horas de vida y durante la minipubertad, entre los 15 y los 90 días de vida (tiempo ampliable hasta los 6 meses de edad). En esta segunda muestra se determinarán también las gonadotropinas LH y FSH.
Cortisol y ACTH basales.	En sospecha de panhipopituitarismo y enzimopatías que afectan la esteroidogénesis suprarrenal.
Hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B.	Función de células de Sertoli.
Esteroides en orina.	La medición en orina posterior al posible déficit enzimático permite demostrar el déficit de forma más específica y sensible que con esteroides en sangre.

Tabla 6. Pruebas complementarias para los TDS.

Prueba de estímulo con β -hCG (test corto de β -hCG).	Funcionalidad del testículo con la respuesta de las células de Leydig sintetizando testosterona, así como sus precursores y el metabolito dihidrotestosterona.
Test de ACTH.	(Según protocolo de cada laboratorio).

Tabla 7. Técnicas para buscar alteraciones moleculares.

Detección de variaciones patogénicas en la secuencia de un gen.	Técnica clásica de secuenciación tipo Sanger cuando existe un claro gen candidato (CYP21A2 en déficit de 21-hidroxilasa o AR en insensibilidad a los andrógenos, etc.). Se utilizan técnicas de secuenciación masiva (NGS) para secuenciación simultánea de un número variable de genes; se puede acelerar, con un menor costo, la posibilidad de detectar la causa genética.
Detección de alteraciones en la cantidad génica.	Algunas formas de los TDS son debidas a alteraciones en el número de copias de algunos genes (aumento y deleciones de alelos o de locus cromosómicos). Detección con técnicas, como MLPA o array-CGH.

6. ¿Cuáles son las pruebas imagenológicas en el estudio de los niños con los TDS?

Tabla 8. Pruebas imagenológicas para el estudio de los TDS en niños.

Ecografía abdominal.	Presencia de gónadas, útero y/o vagina. La identificación de estas estructuras, sobre todo de las gónadas, no siempre es fácil, por lo que su no detección no siempre significa ausencia de las mismas.
----------------------	---

Si la etiología continúa incierta, se debe recurrir a otras imágenes y/o intervenciones:

Tabla 9. Otras pruebas imagenológicas para la detección de los TDS en niños.

Estudio ampliado de imagen indicado por el cirujano/urólogo.	Genitografía, uretrografía retrógrada o cistoscopia/vaginoscopia. La IRM está indicada como alternativa a la laparoscopia cuando no se visualizan gónadas en la ecografía.
Visualización laparoscópica con biopsia gonadal.	Para diagnóstico de disgenesia testicular en el varón XY [29].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

7. ¿Cuáles son las indicaciones para hospitalizar un recién nacido con sospecha de los TDS?

- Todo recién nacido con ambigüedad genital.
- Recién nacido con deshidratación, alteraciones electrolíticas o de la función renal.
- Pacientes con vómito persistente.

- Pacientes con fracaso en el manejo ambulatorio.

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

8. ¿Cuál es la importancia de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en niños con los TDS?

Al nacimiento las formas clínicas graves de HSC se manifiestan con déficit de cortisol y aldosterona que llevan a la pérdida salina potencialmente mortal [30]. El aumento de andrógenos causa virilización y ambigüedad de los genitales externos en femeninas. La escala de Prader describe el grado de virilización. Si ante la presencia de ambigüedad genital no se descarta y trata una HSC, como resultado se provocará una aceleración de la maduración ósea, cierre precoz de las epífisis, pseudopubertad precoz y talla baja adulta. En formas menos graves de HSC en la infancia tardía, adolescencia o edad adulta, pueden aparecer signos de androgenización: pubarquia prematura, aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, hirsutismo, acné severo y oligomenorrea; sin déficit de aldosterona, estos signos y síntomas pueden pasar desapercibidos, con un elevado número de diagnósticos tardíos [22].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

9. ¿Cuál es el tratamiento para la HSC, la crisis suprarrenal y suplencia hormonal sexual en el recién nacido con HSC?

Tratamiento médico:

- Casos con déficit adrenal (glucocorticoideo y/o mineralocorticoideo) requieren terapia sustitutiva inmediata con hidrocortisona.
- Crisis suprarrenal: tratamiento urgente para recién nacidos con crisis suprarrenal, entidad rara incluso en países donde se realiza la tamización neonatal de HSC (secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa).
- Los objetivos iniciales del tratamiento son corregir la hipotensión y deshidratación, revertir trastornos hidroelectrolíticos y de la glucosa, y corregir el déficit de cortisol.
- Administrar bolo intravenoso (IV) de 10 a 20 ml/kg de SSN (0,9%) o dextrosa al 5% en SSN. No utilizar solución salina hipotónica, porque puede empeorar la hiponatremia; al igual que dextrosa al 5% sin adición de SSN.
- Si se presenta hipoglucemia se debe administrar bolo IV de 5 a 10 ml/kg de dextrosa al 10% (0,5 a 1 g/kg) o de 2 a 4 ml/kg de dextrosa al 25% lentamente de 2 a 3 ml/min (dosis única máxima de 25 g de dextrosa).
- La hipercalemia mejora rápido por la potente acción mineralocorticoide de la hidrocortisona. En raras ocasiones se necesitará glucosa e insulina para controlarla.
- Se debe obtener una muestra de sangre para medir las hormonas esteroideas (la más importante, 17-OHP para evaluar la deficiencia de 21-hidroxilasa), luego administrar dosis de estrés de hidrocortisona de 50 a 100 mg/m² bolo IV (la dosis neonatal típica es de 25 mg), seguida de hidrocortisona en dosis de 50 a 100 mg/m² IV por día en cuatro dosis, y continuar estas dosis de estrés hasta que el paciente esté estable y se alimente normalmente.
- Durante el tratamiento con dosis de estrés de hidrocortisona el reemplazo de mineralocorticoides es innecesario. Si

se confirma deficiencia clásica de 21-hidroxilasa, los lactantes deben recibir glucocorticoides y mineralocorticoides, y suplementos de sal.

- Si no se confirma deficiencia de 21-hidroxilasa se deberá indagar más para encontrar la causa de la insuficiencia suprarrenal, incluyendo causas poco frecuentes de HSC.

Medicamentos y dosificación: la terapia con glucocorticoides debe iniciarse en los recién nacidos con:

- HSC confirmada: administrar hidrocortisona en dosis iniciales estándar y continuar indefinidamente, ajustando la dosis con base en un control regular, además, tratar con mineralocorticoides y suplementos de NaCl.
- Sospecha de HSC (lactante con detección neonatal positiva o genitales ambiguos): después de obtener la muestra de sangre para confirmar el diagnóstico se deben iniciar con suplementos de hidrocortisona, fludrocortisona y NaCl a dosis iniciales estándar. Continuar hasta confirmar o excluir el diagnóstico de HSC.
- Dosis inicial para recién nacidos en ausencia de crisis suprarrenal:
 1. Hidrocortisona 20 a 30 mg/m² día, dividida tres veces al día (2,5 mg tres veces al día), con reducción rápida de la dosis al alcanzar niveles hormonales objetivo.
 2. Fludrocortisona 100 mcg una o dos veces al día.
 3. Cloruro de sodio, 1 a 2 gr o 17 a 34 mEq/día (2 a 4 mEq/kg/día), dividido en varias tomas.
- Dosis más altas de hidrocortisona (50 mg/m²/día) indicadas para reducir inicialmente las hormonas suprarrenales marcadamente elevadas, se deben reducir muy rápidamente cuando se alcanzan los niveles hor-

monales objetivo. Dosis de hidrocortisona mayores a 20 mg/m²/día, en la infancia se asocian con la supresión del crecimiento y estatura adulta baja.

- Monitoreo y ajuste de dosis: las pruebas de laboratorio de seguimiento (17-OHP sérico, androstenediona, actividad de renina plasmática y electrolitos) se deben realizar de 10 a 14 días después de comenzar el tratamiento y, según los resultados, se debe guiar el ajuste de las dosis de glucocorticoides y mineralocorticoides con dosis suficientes de glucocorticoides para asegurar la supresión de andrógenos suprarrenales, pero no excesivas que puedan afectar el crecimiento, y dosis suficientes de mineralocorticoides para mantener líquidos y electrolitos normales, pero no excesivas que induzcan a hipertensión o hipocalemia, y/o contribuyan al deterioro del crecimiento.
- Estos medicamentos se ajustan en función de la toma de muestras de sangre seriadas y control de presión arterial al menos una vez al mes durante los primeros tres meses de vida, cada tres meses durante los dos primeros años, y cada tres a seis meses a partir de esta edad. Los suplementos de NaCl se necesitan en el primer año y se suspenden cuando el niño comience la alimentación complementaria.
- La terapia sustitutiva con esteroides sexuales no está indicada en el recién nacido. [22]

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

10. ¿Cuáles son las indicaciones para el egreso hospitalario de los recién nacidos con TDS?

- ✓ Neonatos sin factores de riesgo y estables clínicamente, pacientes con diagnóstico claro y en quienes se puede dar seguimiento ambulatorio por el grupo multidisciplinario [22].

- ✓ Si se confirma HSC que afecta el crecimiento y el desarrollo normal de un niño y que pone en peligro la vida, tiene que recibir tratamiento antes de su egreso, y se puede egresar con plan de tratamiento y control ambulatorio estricto [31].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

11. ¿Cuándo evaluar el recién nacido con TDS ambulatoriamente luego de su egreso, y qué paraclínicos solicitar?

Se debe valorar a las 48 y 72 horas de su egreso con los estudios indicados para realizar ambulatoriamente la recomendación 5, o si no se han completado estos para ajustar el manejo o si empeora la condición clínica [31].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

12. ¿Cuándo evaluar al lactante, preescolar, escolar y adolescente por consulta externa, y qué paraclínicos solicitar?

La evaluación en edades más avanzadas de la etapa neonatal supone un inadecuado abordaje al nacimiento o presentación de manifestaciones clínicas tardías, por tanto, una vez se detecten alteraciones relacionadas con los TDS en cualquier edad pediátrica, el profesional deberá dirigir al paciente y su familia al grupo interdisciplinario, así como solicitar las pruebas pertinentes (recomendaciones 5 y 6) de acuerdo a su sospecha diagnóstica, y decidirá también si hay una situación clínica de urgencia para internar o no [22].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Medio, Grado de recomendación Fuerte

13. ¿Cuál es el tratamiento médico/farmacológico en el contexto ambulatorio para la población pediátrica con los TDS?

Es importante, para iniciar el tratamiento médico/farmacológico, el diagnóstico de cer-

teza, especialmente si los TDS se asocian al déficit adrenal de glucocorticoides. El esquema recomendado es el siguiente:

Terapia sustitutiva con glucocorticoides. Respecto a la terapia sustitutiva con esteroides sexuales para inducir la pubertad, no existe un acuerdo generalizado acerca del momento para su inicio, aunque algunos grupos destacan la necesidad de iniciar el tratamiento mediante dosis bajas y continuar con el aumento progresivo del mismo, de acuerdo con la edad del inicio y las dosis recibidas en los primeros años. Se acepta inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en niñas y 12 años en niños, e incrementarlo lentamente [22]. Iniciar hidrocortisona en dosis de crisis salina y luego fijar la dosis a 15 mg/m²/día, acompañado de fludrocortisona 0,1 mg/día.

Tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales durante la pubertad. Se debe tratar con andrógenos el niño prepuberal para estimular el crecimiento del pene en los diferentes síndromes asociados, como síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos, deficiencia de 5-alfa-reductasa, deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, disgenesia gonadal 46,XX, disgenesia gonadal completa 46,XY, disgenesia gonadal parcial 46,XY y síndrome de persistencia de los conductos müllerianos [22].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

14. ¿Cuándo y qué intervención quirúrgica está indicada en los niños con TDS?

La familia, en conjunto con el equipo multidisciplinar, no deben apresurarse a tomar decisiones en cuanto al manejo quirúrgico para la asignación de sexo, pues solo hasta que el niño tenga la capacidad mental plena y libre para participar en la toma de estas decisio-

nes de forma activa y consciente, se pueden planear y realizar estos procedimientos, con el acompañamiento de psiquiatría y psicología. Importante resaltar que, si es necesario practicar una cirugía en edades tempranas, deben evitarse procedimientos mutilantes o irreversibles [22]. Las intervenciones quirúrgicas que pueden realizarse según la edad y el género a reafirmar son:

- La vaginoplastia.
- Las mamoplastias.
- Resección de restos müllerianos.
- La orquidopexia.
- La gonadectomía profiláctica (individualizarse teniendo en consideración los riesgos/beneficios de la misma).
- La criopreservación de gametos.

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

15. ¿Cuándo remitir al grupo multidisciplinario?

Los pacientes con los TDS al momento del diagnóstico y máxime si no tienen un diagnóstico de certeza, deben ser derivados al equipo multidisciplinar respectivo para establecer un diagnóstico oportuno y un plan de tratamiento adecuado, considerando que no solamente cursan con una alteración física sino también, en muchos casos, biopsicosocial, permitiendo así un proceso más tranquilo y fácil de asimilar por el paciente y su familia y/o cuidadores. Por tanto, los entes de salud deben conformar y fomentar la creación y sostenimiento de estos grupos [22].

Recomendación clínica

Nivel de evidencia Alto, Grado de recomendación Fuerte

Es fundamental que estos pacientes estén incluidos en el tratamiento de un equipo multidisciplinar, ya que se desconoce la causa de los TDS en un 40-50% de los casos, principalmente en aquellos con cariotipo 46,XY [22].

16. Recomendaciones al personal de salud.

En caso de participar en la atención del parto de un recién nacido con los TDS, y de acuerdo con el Consortium on the Management of Disorders of Sex Development, Intersex Society of North America 2006 [27], se recomienda:

- Propiciar un ambiente agradable donde se puedan felicitar a los nuevos padres, hablar tranquilamente y en términos sencillos de los hallazgos del examen físico que hacen sospechar de un trastorno en el desarrollo sexual, sus opciones de tratamiento, la necesidad e importancia de realizar estudios tanto de laboratorio como imagenológicos, además, la necesidad de la intervención de un grupo interdisciplinar de expertos, no solo con el fin de poder asignar un sexo al recién nacido, sino de velar por su salud y la salud mental del grupo familiar mientras se realizan todas estas intervenciones, considerando los posibles retrasos en ayudas diagnósticas y tratamientos específicos, siempre bajo la vigilancia y observación del grupo tratante.
- Procurar las mejores maneras para que los padres y/o la familia no se sientan avergonzados, estigmatizados o demasiado obsesionados con la apariencia genital, evitar el uso de terminología estigmatizadora, exposición frecuente del recién nacido, toma de fotografías, 'desfile de batas blancas' y exámenes genitales repetitivos.
- Respetar a los padres al abordar sus preocupaciones y angustia de modo empático, honesta y directa, si los padres necesitan atención de salud mental, se debe ayudar a obtenerla.
- Siempre hablar con la verdad a la familia y responder las preguntas con prontitud y honestidad.

Recomendación clínica

Grado de recomendación Fuerte

Discusión

Luego de la búsqueda exhaustiva en la literatura médica de guías para el manejo de los TDS en la infancia, se encuentra una carencia y/o falta de profundidad en las mismas, evidenciando la ausencia de un enfoque claro, que incluya el abordaje y el manejo integral tanto para los recién nacidos como para la generalidad de la población pediátrica con los TDS. Aunque la incidencia y prevalencia de estos trastornos es muy baja, dadas las importantes implicaciones para la salud y el desarrollo físico y mental de los niños y sus familias, es imprescindible contar con una guía con la mejor y más actualizada evidencia disponible, donde los profesionales encuentren de primera mano las recomendaciones para el manejo de cada caso en particular.

Conclusiones

La conformación de grupos de diferentes profesionales para el manejo de los TDS en la infancia, de acuerdo con las recomendaciones y a la luz del conocimiento actual, son fundamentales para el avance y progreso de los métodos diagnósticos y terapéuticos, que propenden inicialmente por la resolución de situaciones urgentes que pongan en peligro la vida de los recién nacidos, en el peor de los casos con crisis adrenal secundaria a una HSC, así mismo, estos conocimientos son clave para el tratamiento y seguimiento a largo plazo de los niños con los TDS, y sus familias, llevándolos al alcance de un adecuado crecimiento y desarrollo físico y mental.

Conflictos de interés: Los autores declararon no tener conflicto de intereses ni con la institución autora de la guía a adaptar ni con los profesionales participantes en la adaptación de la misma.

Fuentes de financiación: Todo el proceso de adaptación de la guía, así como la participación del grupo de profesionales y la redacción del documento, fueron financiados con recursos propios.

Referencias

1. Krishna KB, Houk CP, Lee PA. Pragmatic approach to intersex, including genital ambiguity, in the newborn. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(4):244-251. doi: 10.1053/j.semperi.2017.03.013.
2. Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(3):351-365. doi: 10.1016/j.beem.2007.06.003.
3. Vilain E. Anomalies of human sexual development: Clinical aspects and genetic analysis. *Novartis Found Symp*. 2002;244:43-53. PMID: 11990797.
4. Pipek RP. Molecular and cellular machinery of gonadal differentiation in mammals. *Int J Dev Biol*. 2010;54(5):779-786. doi: 10.1387/ijdb.092939rp.
5. Sax L. How common is intersex? a response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res*. 2002;39(3):174-178. doi: 10.1080/00224490209552139.
6. Kim KS, Kim J. Disorders of sex development. *Korean J Urol*. 2012;53(1):1-8. doi: 10.4111/kju.2012.53.1.1.
7. Díaz Hernández V, Merchant Larios H. Bases moleculares de la determinación sexual en mamíferos. *Cienc Ergo Sum*. 2008;15(3):287-296. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10415306>
8. Ahmed SF, Acherman JC, Arlt W, Balen A, Conwy G, Edwards Z, et al. Society for endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;(84):771-788. doi: 10.1111/cen.12857.
9. Frader J, Alderson P, Asch A, Aspinall C, Davis D, Dreger A, et al. Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(5):426-428. doi: 10.1001/archpedi.158.5.426.
10. Carrillo Soriano SG. Estados intersexuales. Genitales ambiguos. *MediSur*. 2005;3(5):54-58. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180019795010>
11. Alemán Ramírez R, Céspedes Durán L, Fernández Vaglio R, Herrera Rodríguez A, Sánchez Villalobos N, Solar Del Valle T, et al. Desórdenes del desarrollo sexual y cirugía correctiva. *Med Leg Costa Rica*. 2013;30(2):58-77. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152013000200008
12. Moreno-Pérez O, Esteva De Antonio I, Grupo de Identidad y Diferenciación sexual de la SEEN (gidseen). [Clinical practice guidelines for assessment and treatment of transsexualism. SEEN Identity and Sexual Differentiation Group (GIDSEEN)]. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(6):367-382. doi: 10.1016/j.endonu.2012.02.001.
13. El Salvador. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la atención integral en salud de la población LGBTI. 2016.
14. Alcaldía Mayor de Bogotá, Secretaría de Planeación. Diagnóstico de situación de personas intersexuales en Bogotá. 2013. Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=fmH7jgEACAAJ&hl=es&num=8>
15. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. 2013. Guía No. 03.
16. Dittrich BO. Yogyakarta principles: Applying existing human rights norms to sexual orientation and gender identity. *HIV/AIDS Policy Law Re*. 2008;13(2-3):92-93. PMID: 19297777.
17. Carpenter, M. Intersex human rights, sexual orientation, gender identity, sex characteristics and the Yogyakarta principles plus 10. *Cult Heal Sexual*. 23(4):516-532. doi: 10.1080/13691058.2020.1781262.
18. UNICEF, Colombia. Convención sobre los Derechos del Niño versión 2017. 2017. Disponible en: <https://www.unicef.org/colombia/informes/convencion-sobre-los-derechos-del-nino-2017>
19. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía metodológica Adopción - Adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. 2017. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnbpcajpcglclefindmkaj/https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_de_Adopcion_VF.pdf
20. Colombia Potencia de la Vida. Guías de Práctica Clínica [Internet]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscadador_gpc.aspx
21. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas - ACSC. Guías de Práctica Clínica [Internet]. Disponible en: <http://sociedadescientificas.com/>

22. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Urquí AC, Castaño González LA, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). *An Pediat.* 2018;89(5):315.e1-315.e19.
Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-pdf-S1695403318302893>
23. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The global rating scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(5):526-534.
doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.10.008.
24. Martínez Sariol E, Travieso Ramos CN, Sagaró del Campo NM, Urbina Laza CO, Martínez Ramírez I. Identification of the specific competences of the nursing professionals in the care to the severely ill neonate. *MEDISAN.* 2018;22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000200009
25. Carrasquilla G, Pulido-Álvarez AC, De la Hoz MJ, Alviar KM, Muñoz OM, Guerrero Carvajal R, et al. Colombia. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014. Ministerio de la Protección Social, Centro de Estudios e Investigación en Salud.
Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/303868288_Guia_Metodologica_para_la_elaboracion_de_Guias_de_Practica_Clinica_con_Evaluacion_Economica_en_el_Sistema_General_de_Seguridad_Social_en_Salud_Colombiano_Version_completa_final
26. Délot EC, Vilain E. Chapter 16 - Disorders of sex development. *Phys Pathophy Cli Manag.* 2019;365-393.e5.
Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479127000160>
27. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood. Consortium on the management of disorders of sex development. *Int Soc North Am.* 2006.
Available from: <https://dsdguidelines.org/htdocs/clinical/>
28. Kershenovic Sefchovich R, Landa Juárez SL, Tavera Hernández M, Gutiérrez Suárez R. Desorden de diferenciación sexual ovotesticular. *An Med.* 2018; 63(3):207-212. Disponible en:
<chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcgiclfndmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2018/bc183i.pdf>
29. Céspedes C, Chain S, Coll M. Trastornos de la diferenciación sexual: Enfoque práctico. *CCAP.* 2008;7(2). Disponible en: https://www.yumpu.com/es/document/read/15915276/trastornos-de-la-diferenciacion-sexual-enfoque-practico-sociedad-#google_vignette
30. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: An update in children. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes.* 2011;18(3):166–170. doi: 10.1097/MED.0b013e328346938c.
31. Bornstein SR, Allolio B, Arit W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
32. Lee PA, Houk CP, Ahmed F, Hughes A. Declaración de consenso sobre el manejo de desórdenes intersexuales. Conferencia de Consenso sobre Intersexo organizada por la Sociedad Pediátrica Endocrinológica Lawson Wilkins y la Sociedad Europea para la Endocrinología Pediátrica. *Pediatr.* 2006;118.
doi: 10.1016/S0188-9478(16)30078-0.

