

**SEXU-GARAPEN DESBERDINA DUTEN ADINGABEEN ETA BERAIEN
FAMILIEK BIZI IZANDAKO PROZESU KLINIKO-ASISTENTZIALAREN
IKERKETA EUSKADIN**

**ESTUDIO DEL PROCESO CLÍNICO-ASISTENCIAL VIVIDO POR MENORES
CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE Y SUS FAMILIAS EN EUSKADI**

Egilea / Autora; **Nerea González Temprano.**

Urtea / Año: **2021.**

Ko-zuzendaritza / Co-dirección:

**Ignacio Díez López – Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía de
la UPV/EHU.**

**Jone Miren Hernández García – Programa de Doctorado de Estudios
Feministas y de Género de la UPV/EHU.**

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Parte-hartzaileak / Con la colaboración de:



AURKIBIDEA - ÍNDICE

I- EUSKARAZKO ATALA:

1. SARRERA.....	9.orr.
1.1. IKERKETA EREMUA	
1.2. ARRAZOTIAK eta MOTIBAZIOAK	
1.3. GAIAREN EGOERA eta MARKO TEORIKOA	
2. HELBURUAK.....	79.orr.
3. HIPOTESIAK.....	81.orr.
4. MATERIALA eta METODOA.....	83.orr.
4.1. ESPARRU AMANKOMUNA	
4.2. DATU BILKETA	
4.3. SARRERA IRIZPIDEAK	
4.4. BAZTERTZEKO IRIZPIDEAK	
4.5. AZTERTUTAKO ALDAGAIK	
4.6. METODOLOGIA	

II- SECCIÓN en CASTELLANO:

1. INTRODUCCIÓN	pág.91
1.1. ÁMBITO GENERAL	
1.2. JUSTIFICACIÓN y MOTIVACIONES	
1.3. ESTADO DE LA CUESTIÓN y MARCO TEÓRICO	
2. OBJETIVOS.....	pág.163
3. HIPÓTESIS.....	pág.165
4. MATERIAL y MÉTODO.....	pág.167
4.1. MARCO COMÚN	
4.2. RECOGIDA DE DATOS	
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
4.5. VARIABLES ANALIZADAS	
4.6. METODOLOGÍA	

5. RESULTADOS.....	pág.173
6. DISCUSIÓN.....	pág.201
7. CONCLUSIONES.....	pág.221
8. CONSIDERACIONES FUTURAS.....	pág.227

III-BESTELAKOAK:

9. JARDUEREN DOKUMENTUA/DOCUMENTO DE ACTIVIDADES.....	231.orr.
10. DOKUMENTAZIOA eta ERANSKINAK/DOCUMENTACIÓN y ANEXOS.....	237.orr.
11. IRUDI eta TAULEN AURKIBIDEA/ ÍNDICE DE FIGURAS y TABLAS.....	269.orr.
12. BIBLIOGRAFÍA.....	275.orr.
13. ESKERRAK/AGRADECIMIENTOS.....	295.orr.

I- EUSKARAZKO ATALA



1.- SARRERA

1.1.- IKERKETA EREMUA

Azterlanaren testuingurua Euskal Autonomia Erkidegoa (EAE) da. Ereku geografiko horren barruan, ikerketa ospital barruko ingurunean kokatzen da, eta bertan parte hartzen dute Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Kirurgia Pediatrikoko eta Endokrinologia Pediatrikoko Zerbitzuek eta Arabako Unibertsitate Ospitaleko eta Basurto Ospitaleko Endokrinologia Pediatrikoko Zerbitzuek.

Aipaturiko zerbitzuak ikerketa-proiektu baten parte dira, beste bi erakunderen parte-hartzearekin batera: EHUko Ikasketa Feministen eta Genero Ikasketen Doktorego Eskola eta Biodonostia Ikerketa Institutua.

Ikerketaren parte diren EAEko Endokrinologia Pediatrikoko Zerbitzuren baten diagnostikaturiko adingabeak dira azterlanaren xede. Beti ere beraien sexu-garapen desberdina 2006an argitaratutako nazioarteko adostasun-agirian sartzen diren diagnostikoetan oinarriturik.

1.2.- ARRAZIOAK eta MOTIBAZIOAK

Intersexualitate gisa bildutako entidadeak edo sexu-gaparen desberdina (SGD) dakartenak (*DSD: Disorders of Sex Development* ingelesezko akronimoa edo *Intersex* hitz anglosaxoia ere aipatzen dira) nabarmen aldatu dira, bai maila klinikoan, baita ikuspegi sozialean ere, genero-ikuspegi inklusiboari eta aniztasunaren alde egiten duen ikuspegiari esker.

Intersexualitateei buruzko Nazioarteko Akordioa argitaratu zenetik gure inguruko jardueraprotokolo berrienak finkatu arte, asko dira gure eguneroko praktika klinikoan eman diren aldaketa teoriko-kontzeptualak eta asistentzialak. Izan ere, lan hau egiteko arrazoietakoa bat da gertatutako aldaketa teorikoak biltzea, gure pazienteei egungo gizarte-errealitatearekin bat datorren laguntza eskaini ahal izateko.

Garrantzitsua da hobekuntza-proposamen horiek osasun-sistema publikoaren barruan kokatzea. Osakidetzaren Osasun Plan Estrategikoaren printzipioen artean, osasunaren sustapena eta prebentzioa ezartzen dira, laguntza soziosanitarioko programak txertatuz, informazio-mailak hobetzea, arreta pertsonalizatzea eta haren kalitatea sustatuz. Gainera, Euskal Osasun

Zerbitzuaren eginkizunen artean, honako hauek nabarmentzen dira: osasun-zientzietan irakastea, dibulgazio eta ikerketa-jarduerak sustatuz, eta ezagutza espezializatuen prestakuntza eta eguneratzea. Bat gatoz gure osasun-sistemaren oinarrizko zutabe gisa planteatutako helburu horiekin guztiekin, eta horiek lehen lerroa ekarri nahi ditugu gure ikerketan ere. Gainera, honi buruzko adostasun-agiri eta argitalpen guztiak bat datoz, SGD eragiten duten entidadeei diziplina anitzak kontutan hartuz heldu behar zaiola, ospitaleen arteko lantaldeekin, eta erabakiak adostutasunean hartzeko beharra dagoela, bai adingabe horien hazkunde-prozesuarekin batera doazen mediku espezialistekin, bai haien familia eta ingurukoekin ere. Hori dela eta, hainbat zentro sartu nahi izan dira ikerketa-lanean, zentro anitzeko izaera eta senideen zein pazienteen balorazioak kontutan hartuz.

Amaitzeko, garrantzitsua iruditzen zait hezkuntza eta gizarte-mailan gertatzen ari den aldaketa nabarmentzea. Nire ustez, osasun-sistemak jakin behar du oso garrantzitsua dela genero-teoriak eta gizarte-kolektiboek Intersexualitateei buruz egiten dituzten aldarrikapenak biltzea. Ikuspegi hori ezinbestekoa da pertsona horiei jaiotzen direnetik behar duten laguntza eta hazten ari diren bitartean behar duten informazioa emateko, eta, horrela, haien osasunari buruzko erabakiak kontzienteki hartzen saiatzeko.

1.3.- GAIAREN EGOERA eta MARKO TEORIKOA

Ihes puntua Artean erabiltzen den kontzeptu bat da, zuzen paralelo guztien proiektzioak espazioko norabide jakin batean elkartzen diren toki jakin bat izendatzeko. Horri esker, marrazkiari perspektiba eman dakiok, ikuspuntu jakin batetik.¹

Intersexualitateen/SGDen ibilbide historikoan, bi errealitate daude modu paralelo batetan eratuta, elkarren arteko loturarik gabe, entidade horiek jatorritik oso desberdin planteatzeko bi era. Alde batetik, ikuspegi teorikoa esparru medikotik garatuta izango genuke, eta, bestetik, hurbilketa teoria kritiko sozial eta genero-teoriatik. Gainera, entidade hauen inguruko erabakiak arautzen saiatzen diren legeak garatu dira, sozietate zientifikoen, elkarten eta erakunde sozio-politikoaren posizionamenduarekin batera.

¹ Egileak: Julián Pérez Porto eta Ana Gardey. Argitaratua: 2013. Eguneratua: 2015.
Definizioa: Definición de punto de fuga (<https://definicion.de/punto-de-fuga/>)

Entidade horiei heltzeko eta haiengana hurbiltzeko modu horiek, aldaketak izan dituzte eta denboran zehar eboluzionatu dute, ibilbide historiko independente bat marraztuz, marrazkien lehen planoko lerro paraleloen antzera. Baina lerro paralelo guztiak puntu komun batean batzen dira etorkizunera proiektatzen baditugu. Hori da gaiaren gakoa: entidade horiek puntu mediko-sozial batetik proiektatuko dituen konbergentzia aurkitzea, gai hori esparru indibidual batetik landu ahal izateko (premiak kasuz-kasu ebaluatuz), baina baita esparru globaletik ere (eguneratua eta egungo aldaketa sozio-kulturekin bat datorrena). Izan ere, ezin da ahaztu, ikuspegi historikoari esker uler daitekeela jakintza, kokatzen den garai historiko-kulturalaren mende dagoela, eta une bakoitzean legitimatutako erakundeek definitu dituztela normaltasuna eta horri ihes egiten dizkieten ezaugarriak (1).

Gaur egun, konbergentzia-esparru amankomun hori gauzatzeko baldintza egokiak ematen dira. Ezagutza medikoak eta gizarte eta genero-teoria kritikoak ibilbide historiko garrantzitsua egin dute, eta zenbait puntutan jarrerak hurbiltzen joan dira; izan ere, medikuntza eta gizarte-zientziak ezin dira ezikusiarena eginez garatu, baizik eta bateratuta, gure adingabeei laguntza integrala eman ahal izateko, legedi egokituaren laguntzarekin.

Illo horretan, azken hamarkadan emandako pausoak bereziki pozgarriak dira. Lehenik eta behin, egiaztatu dugu sistema patriarkalak gure bizitzako esparru guztietan zeharkatzen gaituela, eta osasun-arloa ez da salbuespena. Gizartea eta medikuntza-komunitatea horretaz jabetzen joan dira. Bilakaera horren ondorioz, bi aldaketa handi gertatu dira, eta, horiei esker, inplikaturako aldeek partekatutako etorkizun amankomun batean pentsa dezakegu. Hasteko, nabarmentzekoa da Intersexualitate/SGDen protokolizazioa. Mugarri hori Chicagoko 2006ko nazioarteko adostasunetik (2) abiatzen da, eta elkarte zientifikoek tokian-toki duten posizionamendu eta jarduteko giden sorrera bultzatu du (3,4). Beste alde batetik, feminismoaren laugarren olatua deritzona dugu, besteak beste, teoria feministen hedapena eragin duena. Horiek azpimarratzen dute zeharkako ikuspegi plural bat aplikatu behar dela, kontzeptuak errotik zalantzan jartzen dituen, bai arazoen bai konponbideen "locus" a dena. Horren erakusgarri dira sexua zalantzan jartzen duten argitalpen ugariak, generoarekin parekatuz (5) eta feminitatearen/gizentasunaren eraikuntza kolokan jarriz (6). Gainera, nabarmendu behar da SGD gisa bildutako entidadeen planteamenduan bategite-puntu bat aurkitzeko ahalegin hori beste ikertzaile batzuek (7), paziente-taldeek (8) eta mugimendu sozio-politikoek (9) planteatu dutela, eta, beraz, ikuspegi komun hori errealitate bihurtzeko gero eta hurbilago dagoen proiektu gisa aurkezten da.

Helburu horrekin, lan honetan ibilbide historiko bat osatu nahi izan dut, proposamen eta posizionamendu desberdinen errebaso kontzeptual bat, haien ibilbidea zehaztuz eta gaur egungo ikuspegia txertatuz. Gainera, etorkizunera begira, pertsona horien bizi-kalitatea hobetzera bideratutako ezaugarriak azpimarratuko dira, ez gure gizartean integratzeko, baizik eta gure gizarteren mugak zabaltzeko eta leku inklusiboagoa bihurtzeko, haren ezaugarri den aniztasuna aitortuz.

Gaur egungo planteamenduetatik urrun dagoen ibilbide historiko zabalegi batean gal ez gaitezen, ikerketa-lan honen esparru teorikoak Chicagoko adostasun-agirian (2) izango du abiapuntua; izan ere, entidade hauentzako nazioarteko lehen adostasun-agiri medikoa da, eta ikuspegi genetikoan oinarrituta, ezaugarri genetikoaren, hormonalen eta gorputz zein genitalen sailkapen zehatz bat proposatzen eta biltzen saiatu zen. Sailkapen hau garrantzitsua da batez ere entidade bakoitza izendatzeko, izendatzen ez dena ez delako existitzen, eta orokortasunean Intersexualitateak biltzeko.

Ondoren, tokiko elkarte zientifikoek lantaldeak eratu dituzte adostasun-agiri hori zabaltzeko eta eguneroko praktika klinikora egokitu ahal izateko, betiere testuinguru sozio-kultural bakoitzaren jarraibide espezifikoetara egokitua. Gure kasuan, horren emaitza ikus daiteke 2011n argitaratutako Endokrinologia Pediatrikoko Espainiako Elkartearen (SEEP) SGDen gida-klinikoan (10) eta 2020ko urtarrileko eguneratze berrienean (4), edo Espainiako Pediatria Elkarteak (AEP) 2019an argitaratutako protokoloan (3); gainera, badaude gida-kliniko espezifikoak Jaiotzetiko Giltzurungaineko Hiperplasia (JGH) duten kasuentzako bideratuak, Endokrinologia Pediatrikoko Europako Elkarteena (ESPE) 2010ean argitaratuta (11) eta 2018an eguneratuta (12). Gainera, gizarte eta genero-kritikaren esparruko lantalde asko daude non bereziki azpimarratzen den ibilbide-orri amankomun baten garrantzia, Gregori Flor, García Dauder edo Fernández Garridoren ikerketa-taldeek berriki argitaratu dituzten ikerketa-lanak esate baterako (7, 13, 14, 15). Jarraian, bilaketa bibliografiko eguneratu bat egin ondoren garrantzitsutzat jo ditugun puntu espezifikoak aurkeztuko ditugu hainbat ataletan. Kasu honetan, nabarmendu nahi den helburu nagusia, ibilbide teoriko-kontzeptual bat egitea da, planteamendu medikoak eta teoria kritiko-sozialaren berezko ideiak jasoz, xehetasunetan edo kronologian galdu gabe.

1. Definizioa. Epidemiologia. Nomenklatura.
2. Sexu garapena. Intersexualitate/SGD-en sailkapena.
3. Jaiotzetiko Giltzurungaineko Hiperplasia (JGH).
4. Posizionamendu etikoa. Erregistroak.
5. Hasierako lanketa diagnostiko-terapeutikoa.
6. Gaiztotze gonadala. Biopsia gonadala. Gonadektomia.
7. Kirurgia genitala. Genitaleen funtzionaltasuna eta sexualitatea.
8. Epe luzera. Bizi-kalitatea.
9. Hautzarotik helduarora.
10. Gizarte eta genero teoria kritikoa.

1.- DEFINIZIOA. EPIDEMIOLOGIA. NOMENKLATURA

Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) definizioaren arabera, SGD/Intersexualitateak sexu kromosomikoaren, gonadalaren eta anatomikoaren arteko sortzetiko desadostasuna dakarten entidadeak dira. Beraz, errealitate biologiko baten aurrean gaude.

Entidade horien erregistroan egon den ezegonkortasuna dela eta, haien intzidentziak aldakortasun handia erakusten du, nahiz eta kalkulatzen den 1/2000 jaioberriak (4,10) Intersexualitate/SGD motaren bat duela. Nazio Batuen arabera, prebalentzia %1,7koa izango litzateke mundu mailan. 1/4500 jaioberriak baino ez dira, anbigutasun genitalarekin edo ezaugarri morfologiko ez-erabakigarriekin etiketatuta daudenak, anatomia genital femenino edo maskulino normatiboaren arabera.

Duela gutxi arte, "Hermafroditas", "Intersexos", "Ambigüedad sexual" edo "Estados intersexuales" bezalako terminoak erabiltzen ziren. Historikoki konnotazio gutxiesgarriz beteta egon diren izendapenak. Chicagoko adostasun-agiriaren ondoren (2), entidade horiek guztiak sailkapen bateratu batean biltzen saiatu ziren, izendapena, erregistroa eta analisisia erraztuko zituen nomenklatura amankomun bat ahalbidetzeko, SGD edo DSD akronimoak proposatuz. Bestalde, "Intersexual" hitzak ahalduntzeko tresna gisa balio izan die talde eta erakunde sozio-politiko jakin batzuei, hala nola LGTBI taldeei, non "I" letra sartzeak "Intersexual" hitza identitate-harrotasun elementu gisa birjabetzea planteatzen duen, gutxiespen-iturri gisa izan beharrean. Horrek

komunitate eta kontzientzia politiko sentimendua sortu du, nahasmendu edo anomalia bezalako kontzeptuei uko eginez eta Intersex izaera edo identitatea bezalako beste batzuk aldarrikatuz.

Horrelako entidadeak ulertu ahal izateko, sexualizazio-prozesuarekin lotutako zenbait termino argitu behar dira (16):

- Sexu-kromosomikoa: ernaketaren unean ezartzen da. Kariotipoan gonosomen banaketa numerikoan datza.
- Sexu-gonadala: daukagun gonadari dagokio (obulutegia, barrabila, obotestea). Bere garapena umetoki barruko (UB) 8.astean hasten da.
- Sexu-genitala: barneko zein kanpoko genitalen ezaugarri morfologikoak eta histologikoak biltzen dira. Organogenesi genitala UB-ko 9.astean hasten da. Kanpoko genitalen esplorazio fisikoa edo jaioaurreko esplorazio ekografikoa da gaur egun sexu sozio-legala zehazten duena jaioberrietan, hasierako desadostasunik hautematen ez den kasuetan.
- Sexu-soziala: kontzeptu horren barruan egongo litzateke *genero-identitatea*, desberdintasun anatomikoaren eraikuntza sozial sinbolikoa, hau da, gizabanakoa nola identifikatzen den: gizona, emakumea, intersexuala, transexuala, bigeneroa, demigeneroa, ageneroa, genero jariakorra, hirugarren sexuko pertsonak sentitzen diren... Gaur egun, errealitate batzuk ez dira oso ikusgarriak arlo honetan, baina ezagutzea komeni da. Gainera, aurreko atalarekin lotuta legoke hartutako *genero-rola*, hau da, gizartearen baitan onartutako gizontasunaren edo feminitatearen barruan lotu ohi diren etiketak, *genero-adierazpena* deitu dena: pertsona maskulinoak, femeninoak, genero androginoa...
- Legezko sexua edo sexu-juridikoa: erregistro zibilean izen-emateak zehazten du, jaiotza-ziurtagiriaren arabera.
- Sexu-desira: kontzeptu desberdina da, sexu-orientazio indibidualari egiten baitio erreferentzia, hau da, zer sexurekiko erakarpen afektibo-sexuala sentitzen duen pertsona batek. Adierazpen horrek aniztasun handia biltzen du: homosexuala, bisexuala, heterosexuala, asexuala, pansexuala... eta ez du zuzeneko loturarik aurrez deskribatutako atalekin.

Azkenik, nabarmentzekoa da genero-identitatea, genero-adierazpena edo sexu-desioa bezalako kontzeptuek ez dutela zertan egonkorrak izan behar. Horiek gure bizitzan zehar alda daitezke,

historikoki estatiko eta baztertzaila gisa deskribatu diren bizi-kontzeptu eta prozesuei mugikortasun-ezaugarria emanaz.

2.- SEXU GARAPENA. INTERSEXUALITATE/SGD-en SAILKAPENA

Sexu-kromosomikoa ernalketaren unean zehazten da. Gonosomak definituta daudenean, fetuaren bizitzan zehar eta pubertarorarte gonada eta genitalen desberdintze-prozesua gertatzen da (17), baita adin helduetan ere aldaketak somatzen dira, bizi izandako bizi-egoeren arabera, hala nola haurdunaldian edo puerperioan izandako aldaketak, elikatze-ohituragatik edo kirol-jardueragatik...

Ernaldu ondorengo lehen 6 asteetan, mesonefrosak gonada bipotentzial eta bereizi-gabea eratzen du. UB-ko 5.asteetan, bi gonadetara iristen dira hozi-zelula nagusiak, gonada-garapenerako ezinbestekoak direnak. Mesonefrosetik, hodi mesonefrikiko edo Wolfferen hodia eta hodi paramesonefrikiko edo Mullerren hodia ere eratzen dira. Era berean, sinu urogenital (SUG) amankomuna garatzen da, non bi hodiak itsasoratzen diren, maskuri fetalaz gain. Alboetan, toledura ezpain-eskrotalak eta uretralak daude, eta, goikaldean, tuberkulu genitala. UB-ko 7.asteetik aurrera, sexu-bereizketa ematen da; horretarako, alde aurretik, gonada-bereizketa egokia behar da, genitalen garapenarekin jarraitzeko.

Prozesu horrek guztiak transkripzio-faktore desberdinen parte-hartze aktiboa behar du, eta faktore horiek gene askoren bidez kodetzen dira. Izan ere, erabat bereizteko beharrezkoak diren proteinen jautsian inplikaturako 40 gene baino gehiago deskribatu dira (17,18):

EMX2, LHX9, NR5A1, WT1, -KTS, CBX2 transkripzio-faktoreak funtsezkoak dira bereizi-gabeko gonada bipotentziala garatzeko.

NR5A1, SIX1, SIX4, WT1, IGF1R, INSR, CBX2, JMJD1A, GADD45G, MAP3K4P, P38P, GATA4, ZFPM2/FOG2 geneak SRY genearen aktibazioan inplikaturako geneak dira. Era berean, SRY genea aktibatzeak SOX9 genea eta FGF9 genea aktibatzea dakar, faktore erabakigarriak baitira Sertoli barrabil-zelulak garatzeko. Gainera, barrabil-bereizketa erregulatzeko beste gene batzuk ere badaude, hala nola SOX8, SOX10, FGFR2, AMH, VNN1, CYP26B1, DHH, PGDS, CBLN4 eta DMTR1.

Obario-bereizketa ere prozesu aktiboa da, RSPO1, FOXL2, WNT4 eta CTNNB1/ β katena geneen inplikazioarekin, SRY genearen aktibaziorik ezaren eraginez eta SOX9 eta FGF9 adierazpena inhibituz.

Jarraian, bereizketa-jauzian beharrezkoak diren gene eta faktore batzuk zehazten dira (4,18,19):

SF1-faktore esteroidogenikoa1, WNT4-Wingless type4 eta WT1-Wilms tumor supresor 1 geneak gandor-urogenitalean adierazten dira eta gonaden, giltzurrunen eta kortex-adrenalaren eraketan parte hartzen dute.

SF1 genea (9p13 kromosoma) funtsezkoa da esteroide gonadal eta adrenalaren biosintesisirako eta hipotalamoaren bentral-nukleoaren garapenerako. Gene hori garatu-gabeko gonadan adierazten da, baina obariorantz garatuz gero, adierazpen hori ezabatu egiten da, eta gonada barrabila izango bada, berriz, adierazten jarraitzen da.

WT1 geneak (11p13 kromosoma) garatu-gabeko gonada eta giltzurrunak garatzeko beharrezkoa den transkripzio-faktore bat kodetzen du. Gene horrek SRY genearen transkripzioa aktibatzen du, eta hori funtsezkoa da barrabilerantz bereizteko.

WNT4 genea: obarioan ez adierazteak barrabilerantzko garatzea eragiten du. Era berean, barrabileko-parenkiman gehiegi adierazteak obario-ehunerantz garatzea eragiten du. XX pazienteetan gene horren kopia bakar batek alterazioak eragiten ditu egitura mullerianoetan, giltzurrun-alterazioak eta gehiegizko androgeno mailak.

DAX1 genea (Xp21 kromosoman): beharrezkoa da garapen gonadal maskulino eta femeninorako. Kopia bakarra badago, barrabil-parenkimarako bereizketa egingo da; aldiz, XY pazienteetan gene hori gain-adierazteak barrabileko bereizketan kalteak dakar.

SOX9 (7q24.3-25.1): SRY geneak aktibatzen du eta funtsezkoa da barrabil-garapen goiztiarrerako. Gene honek PGD2 (Prostaglandina D2) eta FGF9 geneen adierazpena sustatzen du. Aldi berean, bi hauek berrelikadura-positiboa eragiten dute, SOX9 genearen adierazpena mantenduz, Sertoli-zelulen faktore erabakigarria.

RSPO1 geneak proteina hori kodifikatzen du, SOX9 ezabatzeko funtsezkoa dena, obario-bereizketa aktibatuz. Saguetan bere aldaketak, XX fetuetan obotesteen sorrera eragiten du.

Forkhead family 2 (Fox L2) transkripzio-faktorea: jaio aurreko, jaio ondoko eta helduaroko moduan adierazten da. Granulosa-zelulen bereizketa eta obulu-folikuluaren garapena sustatzen ditu.

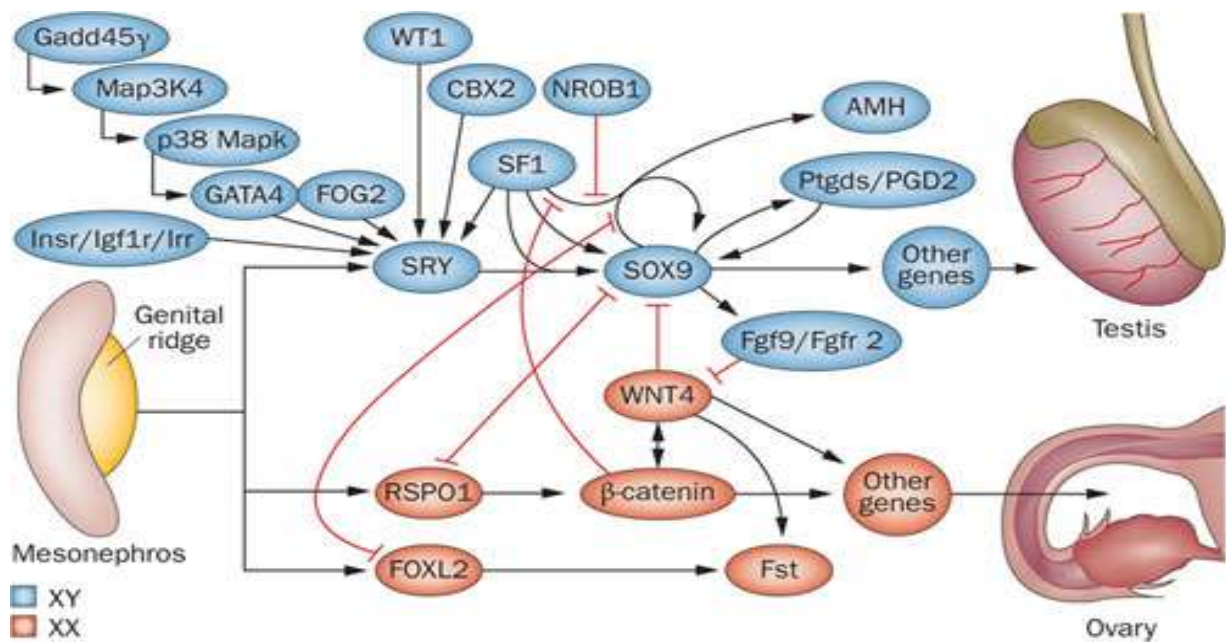
SRY genea (Yp11.3): barrabilen garapenaren gene erabakigarria da. Horiek aktibatze hainbat gene behar dira, lehen aipatu dugun bezala. Gainera, bere adierazpenak SOX9aren aktibazioa baldintzatzen du, barrabilen faktore erabakigarria.

Barrabilen Faktore Erabakigarria (BFE edo FDT erdaraz): SRY geneak kodetutako proteina, barrabil-ehunerantz diferentziazio gonadala bideratzeko beharrezkoa dena.

Hormona anti-mullerianoa (HAM): Sertoli barrabil-zelulek jariatua. Mulleriar-hodien erregresioa eragiten duena.

Fetu-garaiko testosterona: Leydig barrabil-zelulek sortua UB-ko 8.astetik aurrera. Wolffien hodiak gizonezkoen barne-genitaletara desberdintzea eragiten du.

Dihidrotestosterona (DHT): 5 α 2.motako entzima periferikoa testosterona DHTan bihurtzeaz arduratzen da, eta hori funtsezkoa izango da kanpoko genital maskulinoak garatzeko.



1. Irudia - Sexu-garapenean inplikaturiko geneak eta transkripzio-faktoreak. Iturria: 20.erreferentzia.

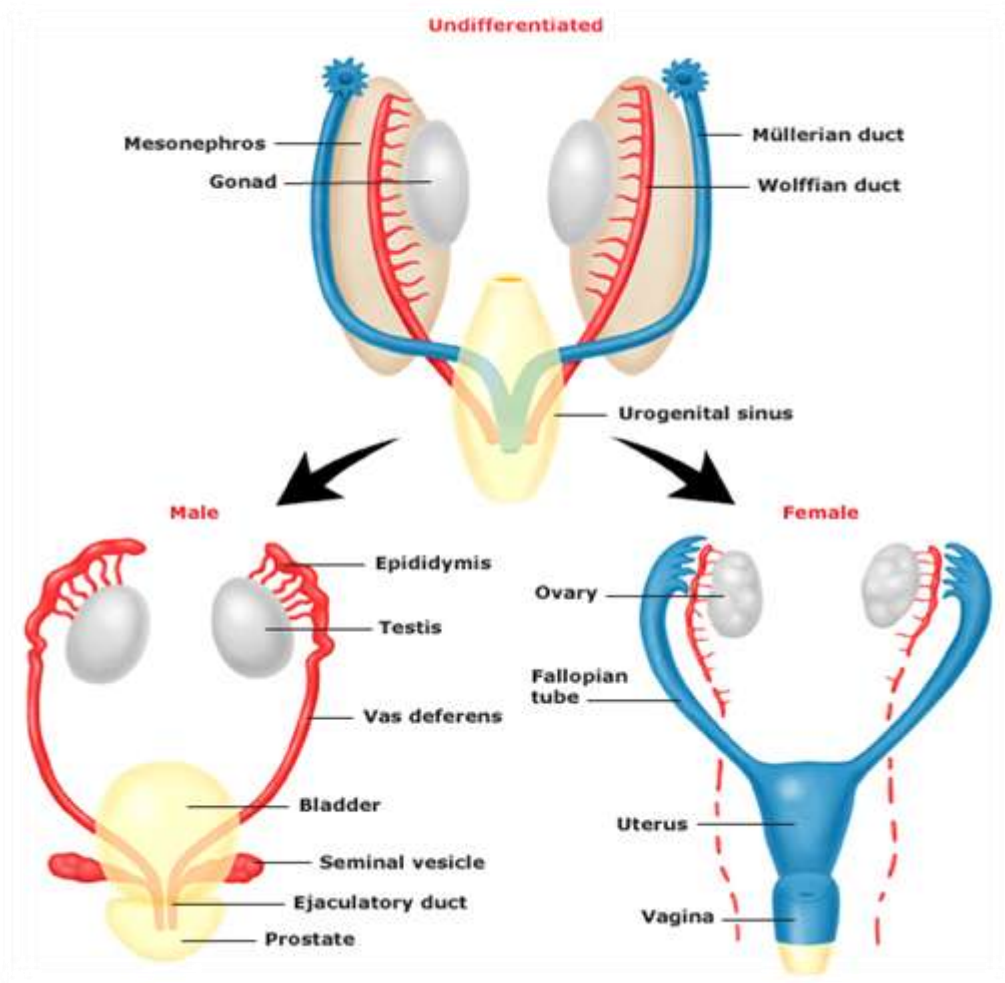
Gonada bereizketa garaian, genitalen garapena jarraitzen zaio, gonaden sintesi hormonalarekin batera. HAM ezean, Mullerren hodiak garatzen dira, Falopio tronpak sortuko dituena, umetokia eta baginako goiko 1/3a. Bestalde, HAM eraginpean, Mullerren hodia desagertzen da, hidatide de Morgagni izeneko aztarna bat utziz barrabil-mailan eta Wolffien hodia epididimo, hodi deferente eta hazi-besikularantz garatzea ahalbidetuz.

Fetuaren barrabilak sabelean garatzen dira, eta, ondoren, eskroto-poltsan behin-betiko kokapena lortu arte jaitsiera-prozesu bat ematen da. Jeitsiera hori, Hutsonen teoriaren arabera (20), bi fasetan gertatzen da:

1.- Sabel-barruko fasea: dagoeneko bereizitako barrabilak sabel-barrutik zehar mugitzen dira, UB-ko 15.asteen sabel-barneko iztai-zulo sakonaren ondoan kokatu arte. Egoera horretan 10-12 aste gehiago egongo dira, eta fase hori UB-ko 28.asterarte luzatuko da. Fase hau 3.motako intsulinarekin antzeko hormona arautzen du (INSL-3), bederatzigarren astetik Leydig-zelulek jariatuta, RXFP2 hartzailearen mailan jarduten du eta gubernaculum testis delakoaren garapena eragiten du. Androgenoek, dirudenez, paper txikia dute fase honetan, estimulu hormonal androgenikoarekiko independentea dela uste dena, soilik goiko lotailu suspensorioaren erregresioan inplikatua baitago. HOXA 10 eta HOXA 11 geneak ere inplikatuta daude jeitsiera fase honetan.

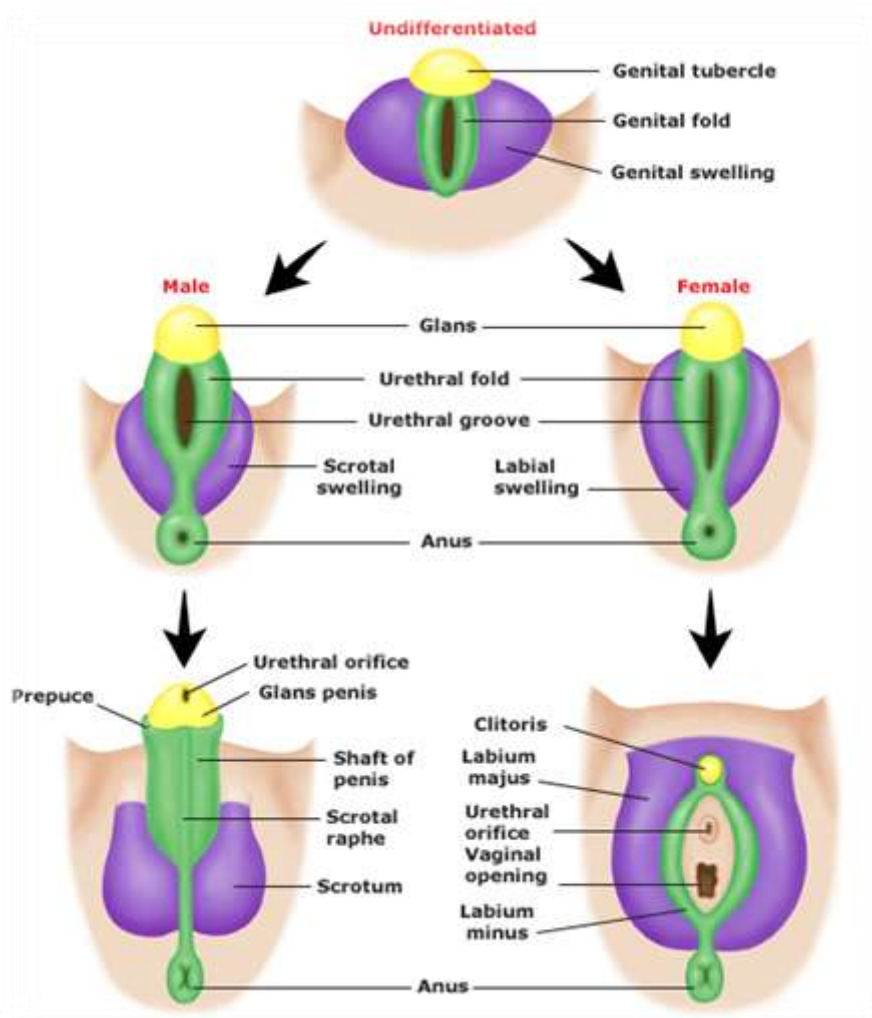
2.- Fase inguino-eskrotala edo jeitsiera perineala: haurdunaldiaren 28.asteretik aurrera, iztai-kanalaren sarreran dagoen barrabilak eskrotora arteko jeitsiera bete behar du, gubernaculum testis gidari. Fase hau UB-ko 35.astearen amaieran osatzen da eta oso androgeno-mendekoa da, baina beste faktore anatomiko batzuk ere badaude erlazionatuta, hala nola: azaleko edo kanpoko iztai-zuloaren diametroa, gubernaculum testis-aren eskroto-finkapen egokia, odol-hodi gonadalen luzera egokia... Hormona luteinizatzaileak (LH), Leydig-zeluletan duen ekintzaren bidez, testosteronaren eta INSL-3-ren sintesia eragiten du.

Ohikoa da barrabilen jaitsiera jaiotzaren ondorengo lehen urtean betetzea. Edoskitzaileen artean, %2,7-5,9ko barrabilen-jeitsiera arazoaren intzidentzia dago; haur goiztiarretan, berriz, 10 aldiz ohikoagoa da, eta bizitzako 1. go. urtea bete ondoren, %1,2-1,8ra jaisten da.



2. Irudia – Barne genitalen garapena. Iturria: Embriología Médica. Langman. 4. Erreferentzia.

Kanpoko genitalei dagokienez, DHTaren presentziari esker SUG amankomuna bereizi egiten da eskrotoa, uretra peneanoa eta zakila sortuz. Tuberkulu genitaletik glandea garatuko da. Tolesdura genitalak bitan zatitzen dira: goiko aldeko uretra-tolesduren bategiteagatik uretra sortuko da eta uzki-tolesdura distaletatik uzkia eta hestezuzena osatuko dira. Uretrako tolesturen itxiera edo fusio hau, proximaletik distalera gertatzen da, eta haurdunaldiaren laugarren hilabeterako amaituta dago. Honela, zenbat eta lehenago eten prozesua, orduan eta hipospadias proximalago bat sortuko da, prozesua garapenaren amaieran eteten bada, aldiz, meatoa glandetik hurbilago egongo da. Aldiz, SUG komuna DHTren eraginik gabe garatzen bada, baginaren 2/3 distalak sortuko ditu. Bat egin beharrean, tolesdura-genitalek ezpain-txikiak sortzen dituzte eta gandar genitaletatik ezpain-nagusiak sortzen dira. Tuberkulu genitaletik klitoria garatzen da eta uretra ez da elongatzen, baizik eta klitoriaren eta bagina-sarreraren erdian mantentzen da.



3. Irudia – Kanpo-genitalen garapena. Iturria: Embriología Médica. Langman. 4 erreferentzia.

Nerabezaroan, barrabilek jariaturiko testosteronarengatik edo estrogeno obarikoaren areagotzearekin, genitalen garapenaren azken faseari hasiera ematen zaio, bigarren mailako karaktereak maila genital eta extragenitalean garatuz. Hala nola: ilearen banaketa eta kantitatea areagotzea, gorputz-formaren aldaketak, ahotsean eta genitalen morfologian dauden moldaketak...

Azkenik, ohitura edo bizi-prozesu desberdinek eragiten diote azken gorputz-garapenari. Hona hemen horren adibide batzuk: gure gantz-banaketa eta muskulu-garapena modelatzea elikadura ohitura edo ariketa fisikoaren bitartez, depilazioa edo bizarra moztea bezalako ohitura estetikoak gorputzeko ilearen banaketa aldatzen digutenak... eta gorputzean eraldaketak eragiten dituzten beste hainbat egoera. Garapenaren azken puntu honek, aldi berean, genero-adierazpenaren eta sinesmen sozio-kulturalen eragina du, norbanakoaren garapenari eragin sozial argia emanez.

Kariotipoan oinarrituta, gaur egun indarrean dagoen SGD/Intersexualitateen sailkapena aurkezten da jarraian (2 – 4,21):

SGD XX:

XX kariotipoa duten pertsonak dira, baina gizon-garapeneko bereizgarriren batekin jaiotzen direnak, barneko/kanpoko genitaletan edo gonada-mailan. Talde honetan, gehiegizko androgenoengatiko jatorria dutenak eta garapen obarikoaren anomaliak bereiz ditzakegu.

Gehiegizko androgenoengatiko zergatien artean, JGHa da ohikoena alde handiarekin, 1/14.000-18.000 JB intzidentziarekin. Kasuen %95ean, JGHa 6p21.3 kromosoman kokatutako CYP21A2 genearen mutazio batek eragiten du, 21-hidroksilasa defizita eraginda. Entidade honen aldaera kliniko guztiak bere atal espezifikoa azalduko dira.

Gehiegizko androgenikoa duten beste DSD XX zergati batzuk honako hauek dira:

- Amarengan sortutako tumore-birilizatzaileak: Luteoma adibidez, tekaren luteinizazio hiperplasiko onbera dakarrena.
- Haurdunaldian zehar, amak androgeno exogenoak hartzea.
- Aromatasa plazentarioaren eta fetalaren eskasia: entzima horrek estrogeno bilakatzen ditu aromatizazio prozesuaren bitartez, amaren eta fetuaren jatorrizko androgenoak. Bere defizitak birilizazioa ere eragiten du, baina iragankorra, erditzearen ondoren desagertzen baita.

- Androgenoak jariatzen dituzten fetuen tumoreak edo neoplasia plazentarioak.

Hauek dira garapen obarikoaren nahasmenduak eragiten dituzten SGD XX kasuak:

- Disgenesia Gonadal 46XX
- SGD oboestikular 46XX
- Barrabil-garapen 46XX kariotipoarekin edo SGD testikularra: SRY+arekin, SOX9aren bikoizketa edo RSPO1 mutazioekin erlazionatuta dagoena.

Bestelakoak: I eta II-MURCS motako Rokitansky-Hauser Sindromea (HOXA13 genea), umetoki-anomaliak adibidez MODY 5ean gertatzen direnak, bagina-atresia, sinekia bulbarra...

SGD XY:

Emakumeen garapeneko berezko ezaugarriak dituzten kanpoko edo barruko genitalak dituzten XY kariotipoa duten pertsonak dira, adrogenoen ezohizko sintesi edo eraginagatik edo barrabil garapenen anomaliengatik. Ondoren zergatiak zehaztuko ditugu:

Barrabil garapenaren nahasmenduak:

- Disgenesia gonadal osoa edo partziala: garapen testikularra aldatzeagatik. Entidade horren barruan aipamen berezia merezi dute, besteak beste: Swyer sindromea, SRY generik ez izateagatik, eta Denis-Drash/Fraser sindromea, WT1 genearen inplikazioarekin.
- Erregresio testikularren sindromea: hau da, haurdunaldian unerren batean eratu dira barrabilak, baina gerora, etapa goiztiar batean, galdu egin dira. Kanpoko genitalak femeninoak dira. Mulleriar hodiak izan ditzakete, baina atrofikoak dira, HAMEk ez baitu nahikoa eragin.
- Barrabil ebaneszenteen sindromea: aurrekoarekiko aldea da barrabilen galera berandu gertatzen dela, eta, beraz, kanpoko genitalak birilizatuta egongo direla. Ez dago mulleriar egiturarik, HAMEk bere eragina egin baitu.
- SGD obotestikular 46XY

Androgenoen sintesi anomaloa: barrabilen diferentziazio gonadala osoa da, baina androgenoak ez dira espero diren mailetan sintetizatzen.

- Defizit entzimatikoa testosteronaren biosintesian: gene desberdinetako mutazioak dira, eta alterazioak eragiten dituzte testosteronaren biosintesian edota beste hormona esteroide batzuen biosintesian, adibidez, giltzurrungaineko hormonetan. Testosteronaren maila baxua izango da (horrek maskulinizazio osoa eragozten du), eta metabolito aitzindariak altu egongo dira. Azpi-mota horren barruan daude:
 - JGH lipoidea (StAR proteinaren defizitagatik)
 - Desmolasa-kolesterolaren defizita (CYP11A1)
 - JGH 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasaren defizitagatik (HDS3B2)
 - JGH 17 α -hidroxilasa/17-20 lipasaren defizitagatik (CYP17A1)
 - P450 oxidorreduktasaren defizita (POR)

- B5 zitokromoaren defizita (CYB5)
- 17 β hidroxiesteroide deshidrogenasaren defizita (HDS17B3)
- 2.motako 5 α -erreduktasaren defizita (SRD5A2)

- LH hartzailen akatsak: Leydig zelulen aplasia/hipoplasiagatik edo LH anomaloaren sintesiagatik. Kasu honetan, testosterona gutxitua egongo da, eta LH altu. Aurreko kasuan bezala, barneko genitalak maskulinoak izango dira, baina kanpoko genitalen itxura aldakorra izan daiteke.

- Smith-Lemli-Opitz sindromea: 7-deshidrokolesterol erreduktasaren defizitagatik (DHCR7).

Androgenoen ezohiko eragina:

- 5 α erreduktasaren defizita: aurretik esan bezala, entzima horrek testosterona DHTan bihurtzen du. Horrela, barneko genitalak maskulinoak izango dira (testosteronak eragina baitu), baina kanpoko genitalak ez dira birilizatuko, DHTren efektua faltan baitago. Pubertaroan, bigarren mailako ezaugarri sexualak agertuko dira, testosteronaren areagotzeagatik.

- Androgenoekiko sentikortasunik eza (SIA erdaraz ezaguna): SGD XYren zergatirik ohikoena da. Kasu honetan gonada barrabilerantz bereizita dago eta androgenoak behar bezala sintetizatzen dira, baina arazoa hartzaille androgenikoetan dago. X kromosoman (Xq11-q12) kokatutako hartzaille androgenikoaren genean amaren (kasuen %70) edo de novo mutazioen (%30) ondorio izan daiteke, 900 mutazio ezberdin baino gehiago deskribatu dira, aldaera fenotipikoekin korrelazioa daukatenak (22).

Hiru azpi-motatan banatzen dira, hartzaille androgenikoen akats-mailaren arabera: horrela, kasu osoak izango genituzke (erdaraz CAIS akronimoarekin ezaguna), ohikoenak izango liratekeenak 1:20.000-1:99.000 (23) prebalentziarekin, kanpo-genital femeninoekin eta barne-genitalik gabe, HAMen eraginez, baginako azken herena izan ezik eta barrabil garatuak; Kasu partzialak (PAIS) 1:130.000 prebalentzia estimatuarekin eta fenotipo aldakorrarekin (genital anbiguoak, kanpoko itxura femeninoa, edo ezaugarri maskulinoekin, adibidez hipospadias bat, baino beti ere barrabil parenkimaren presentzian) eta azkenik, ingelesez "Mild AIS" edo MAIS deitu dutena, kanpoko genital maskulinoekin, baina pubertaroan, bigarren mailako karaktererik ez dutenak edo ginekomastia edo antzutasuna pairatzen dutenak. Kennedyren sindromea izeneko muskulu-atrofia bulbo-bizkarrezur bati lotutako kasuak baita ere deskribatu dira (24).

SIA diagnostikatu daiteke jaioaurreko garaian kariotipoaren eta ekografiako genitalen arteko desadostasunagatik, esplorazio fisikoaren bidez jaioberrian, edo iztai-hernia baten kirurgian ustekabeko aurkikuntza baten ondorio izan daiteke, emakumezkoaren gonadak barrabileko itxura makroskopikoa duelako, baita epididimoa eta deferentea ikusi daiteke ere. Iztai-herniaren intzidentzia %1,1ekoa da CAIS kasuetan, eta barrabilen gehiengoa iztai-mailan kokatuta dago (kasuen %70eraino), Hutsonen teoria berretsiz; izan ere, barrabil-jaitsieraren lehen fasea eragin androgenikoarekiko independentea da (25). Aurkikuntza honen aurrean, gonada herniatua sabelaldeko barrunbera bueltatzea da egokiena. Autore batzuek, halaber, iztai-zulo sakonean orkidopexia egitea gomendatzen dute, kokapen zehatza jakin ahal izateko. Kasu horietan, kontraindikaturatuta dago gonadektomia goiztiarra, eta ez da gomendatzen barrabil biopsiarik egitea. Pubertaroa ohiko adinean ematen da eta androgenoen aromatizazio periferikoari esker osatzen da, bularreko garapena eta gantz birbanaketa osoa lortuz, baina aluko eta besapeko ilerik gabe, ezaugarri horiek pubertako osagai androgenikoaren menpekoak baitira. Garai honetan, amenorrea primarioa nabarmentzen da, zeinu kliniko honen diagnostiko diferentzialean entitate hori sartzera behartzen gaituena. Gainera, Y kromosomaren presentziagatik (growth-controlling gene "GCY"), azken altuera handiagoa da biztanleria orokorraren emakumezkoen batzbesteko neurriekin alderatuta. Hartzaile androgenikoen eskasia hezur-zeluletan ere gertatzen da (osteoklastoak, osteoblastoak, osteozitoak, kondrozitoak), eta, beraz, hezur-mineralizazioaren dentsitatea aldatuta dago, osteoporosia izateko arriskuarekin, gonadektomiaren ondoren areagotzen dena; beraz, D bitamina bidezko tratamendua, kaltzio-gehiagarriak eta kasu batzuetan bisfosfonatoak gomendatzen dira. Intsulinarek erresistentzia eta obesitaterako joera ere paziente horiekin erlazionatu dira, ebidentzia argirik gabe. Azkenik, gonadektomiari lotutako edo lotu gabeko terapia hormonal ordezkatzailak (ahotiko/transdermiko estrogenoen edo testosteronaren bidez) aldizkako jarraipen endokrinologikoa eskatzen du, bularreko minbizia, tronboenbolismoa, patologia koronarioa eta dementsia edo Parkinson bezalako asaldura kognitiboak izateko arriskua handitzearekin lotu baita (26).

Akatsa HAMen sintesian, askapenean edo ekintzan: kasu honetan barneko zein kanpoko genitalak maskulinoak izango dira, baina muller-hodietatik datozen egiturak egongo dira (tronpa, umetokia eta baginaren zati bat), hauek sabel barruan kokatu daitezkeelarik edo saku herniario baten barnean egon daitezkeelarik.

Beste batzuk: sindrome polimalformatiboak, hala nola Aarskog edo Robonowko sd., hipospadias isolatuak, kriptorkidia, sortzetiko hipogonadotropo hipogonadismoa.

SGD KROMOSOMIKOAK:

- Disgenesia gonadal mixtoa: SGDen bigarren zergati ohikoena da (JGHren atzetik). Kariotipo ohikoena 45XO/46XY da. Anomalia asimetriko bat da, hau da, alde batean gutxi garatutako barrabil bat eta Wolff hodiaren mendeko egiturak aurki ditzakegu, eta bestean, berriz, obulutegi-zintatxo bat, egitura mullerianoekin.
- DSD obotestikularra: mosaiko 46XX/46XY. Y kromosoma (SRY+ genea) bertan dago. Bi gonada funtzionalak dituzten pertsonak dira. Aldakortasun handia dago kanpoko/barruko genitalen egiturei dagokienez. Gonadak izan daitezke obulutegia (ohikoagoa ezker aldean), barrabilak (ohikoagoa eskuinaldean, iztai-aldean edo eskrotoan) edo obotestea (lateralitatea ezin zehaztuz).

Bestelakoak: Klinefelter sindromea (47 XXY), Turner sindromea (45XO eta mosaikoak), 47XYY.

46 XX SGD

Gehiegizko androgenoengatiko zergatiak:

- Jaiotzetiko Giltzurungaineko Hiperplasia (21 hidroxilasaren defizita eta bestelakoak)
- Androgeno jariatzaileak diren amarengan sorturiko tumoreak edota fetoplazentarioak
- Haurdunaldian zehar, amak androgeno exogenoak hartzea
- Aromatasa plazentarioa eta fetalaren defizita

Garapen obarikoaren nahasmenduak:

- Disgenesia Gonadal 46XX
- SGD obotestikular 46XX
- SGD testikular 46XX

46 XY SGD

Barrabil garapenaren nahasmenduak:

- Disgenesia gonadal osoa eta partziala
- Erregresio testikularren sindromea
- Barrabil ebaneszenteen sindromea
- SGD obotestikular 46XY

Androgenoen sintesi anomaloa:

- Defizit entzimatikoa testosteronaren biosintesian
- LH hartzaileen akatsak
- Smith-Lemli-Opitz sindromea.

Androgenoen ezohiko eragina:

- Androgenoekiko sentikortasunik eza osoa/partziala (CAIS/PAIS)
- 5 α - erreduktasaren defizita

HAMren sintesia, askapena edo ekintzaren akatsa

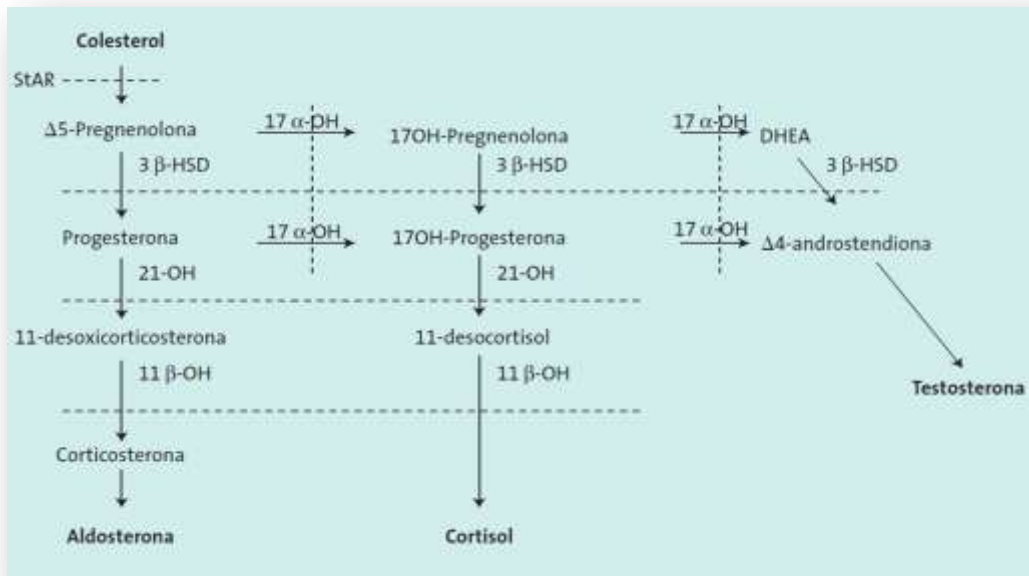
SGD kromosomikoak

- Disgenesia gonadal mixtoa: 45XO/46XY
 - DSD obotestikularra: 46XX/46XY
 - 45 XO eta mosaikoak (Turner sindromea)
- 47 XXY eta mosaikoak (Klinefelter sindromea)
- 47 XYY

1.go Taula: gaur egungo SGD/Intersexualitateen sailkapena - Iturria: 3. eta 21.erreferentziak.

3.- JAIOTZETIKO GILTZURRUNGAINEN HIPERPLASIA

JGHak, kasu gehienetan, garapen sexual desberdina dakar, eta horregatik dago aurreko atalean aipatutako SGD sailkapenaren barruan. JGHak giltzurrungaineko guruinek sorturiko kortisolaren esteroidogenesiaren nahasmen hereditario guztiak biltzen ditu, komunean dutelarik bere herentzia autosomiko errezesiboa eta kortisolaren biosintesian akats entzimatikoa. Kortisolaren defizitak, atzeraelikadura negatiboaren bidez, hormona adrenokortikotropoaren (ACTH) ekoizpena handitzen du, eta horrek, aldi berean, giltzurrungaineko guruinaren azalaren hiperplasia eragiten du, ondorioz, blokeoaren aurreko esteroideak eta testosterona igotzen direlarik (27).



4. Irudia – Giltzurrungaineko guruinaren esteroideen biosintesia. Iturria: 27.erreferentzia.

Bere intzidentzia 1:14.000-18.000 JBetakoa da (12), mutazio ohikoena CYP21A2 genean dagoena izanik, 21-hidroxilasa defizita sortuz.

3.1.- Forma Klinikoak:

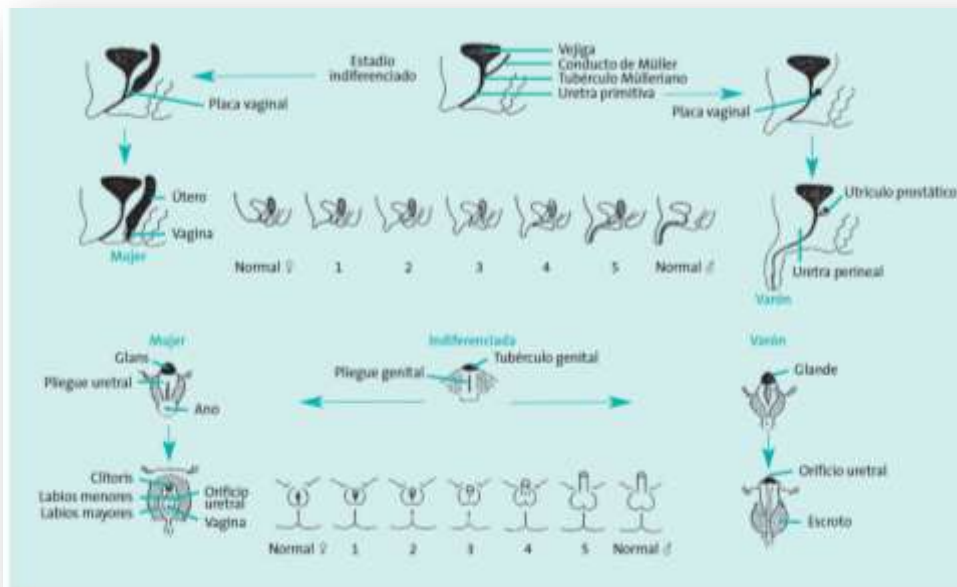
Defizit entzimatiakoaren arabera, bost forma kliniko deskribatu dira: 21-hidroxilasaren defizita, 11β-hidroxilasaren defizita, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasaren defizita, 17α-hidroxilasaren defizita eta JGH lipoidea proteina StAR-ren gutxiegitasunagatik.

21-hidroxilasaren gutxiegitasuna da forma entzimatikorik ohikoena, SGD kasuen %95 suposatzen duena (11,12,27). Aldosterona eta kortisol eskasia dakar, eta 17-hidroxi-progesterona (17-OHP) eta testosterona mailak igotzen dira; horrela, giltzurrungaineko gutxiegitasuna eta hiperandrogenismoa eragiten du kasuen %75ean (11,12,28).

Hiru forma kliniko daude: forma klasikoa gatz-galerarik gabekoa edo forma birilizatzaile sinplea (KBS), forma klasikoa gatz-galerarekin (KGG) eta forma ez-klasikoa (EK). Forma klasikoa aurkezten duten edoskitzaileen %75 inguruk gatz-galera pairatzen dute, eta %25ek forma birilizatzaile sinplea (27).

KBS formak dituzten pertsonen artean, adierazpen kliniko nagusiak garapen sexual desberdina izango litzateke, androgenoen gorakadaren ondorioz. Jaiotzerakoan XY kariotipoetan, kanpoko genital maskulino normokonformatuak, makrogenitosomia arina edo eskrotoaren

hiperpigmentazio melanikoa antzeman daitezke. Gainera, pubertate goiztiarra izan dezakete, maila androgeniko altuengatik. XX kariotipoetan, berriz, jaioaurretiko hiperandrogenismoak kanpo-genitalen birilizazio-maila aldakorra eragiten du. Kanpo-genitalen birilizazio-maila deskribatzeko gehien erabiltzen den eskala Praderren sailkapena da. Azterketa fisikoan oinarritzen da eta bost mota deskribatzen dira. Falopioren tronpak, umetokia eta obulutegiek ez dute aldaketarik pairatzen. Gainera, pubarkia goiztiarra, hirsutismoa, oligoa/amenorrea, obario polikistikoak, aknea edo burusoiltasuna ere ekar ditzake.



5. Irudia – Praderren sailkapena. Iturria: 27. erreferentzia.

KGG forma klinikoan, aldosterona eta kortisol defizit totala dago, ura eta sodioa atxikitze eta potasioa irazteko ezintasunarekin, eta, beraz, jaioberri garaian, giltzurrungaineko krisi akutu gisa plazaratzen da. Sintomak eta zeinuak hasieran ez dira oso espezifikoak (gorakoak, beherakoa, poliuria, hiporexia, pisu-galera progresiboa, letargia, deshidratazioa, azidosi metabolikoa, alterazio hidroeletrolitikoak: hiponatremia, hiperpotasemia, hipokloremia) hipotentsio eta shock hipobolemikora iritsi arte (29). Beraz, larrialdi medikoa da. Horregatik, garaiz diagnostikatu behar da, mineralokortikoideekin eta glukokortikoideekin behar den tratamendua modu goiztiarrean egokitzeko. Gatz-galera izan daiteke JGHren adierazpen bakarra XY kariotipoetan; beraz, diagnostikoa kontuan hartzen ez bada, giltzurrungaineko krisi larri gisa debutatu dezake, hilkortasun oso handiarekin, %10 inguru (11,28). KGG formen %10ek Ehlers-Danlos sindromearen

hiperlaxotasun tipikoa aurkezten dute, Tenascin-X haplogutxiegitasunagatik, TNXB geneak kodetua, CYP21A2 geneari gainjarrita dagoena (12).

Forma EKak agerpen berantiarreko hiperandrogenismoa du, nerabezaroan. Klinika ohikoena honako hau izaten da: pubarkia goiztiarra, hazkuntzaren eta hezur-adinaren azelerazioa, klitoriaren hipertrofia moderatua, hilerokoaren irregulartasunak, hirsutismoa, obario polikistikoa, aknea, burusoiltasuna, oligospermiak eragindako antzutasuna... nahiz eta forma kriptikoak edo ez-sintomatikoak ere badauden.

Gainera, epe luzera lotutako patologien artean, honako hauek nabarmentzen dira:

Azken altuera baxua da, hezur-epifisiak behar baino lehen ixten direlako edo azken neurria aldakorra izan daiteke forma EKetan, hazkundearen eta hezur-adinaren azelerazioaren ondorioz (27). Glukokortikoideen eta mineralokortikoideen dosifikazioan hobekuntzak proposatzen dira hazkunde-garaian zehar, baita hazkunde-hormona eta GnRH agonisten erabilerari buruzko azterketa prospektiboak egitearen beharra ere, azken neurria -2.25 DE baino txikiagoa espero den pazienteen hazkundera sustatzeko (12,30,31).

Arrisku kardiobaskular-metabolikoa handitzea, faktore desberdinei lotuta: hipertentsioa, dislipemia edo intsulinarekiko erresistentzia (32). Presio arterial sistoliko eta diastolikoaren igoera txiki baten ondorioz, intsulinarekiko erresistentzia eta karotidaren intimaren lodieraren handitzeagatik, minimoa baina estatistikoki esanguratsua. Gainera, haurren artean, %50ean gehiegizko pisua eta %25ean obesitatea deskribatzen dira. Hala ere, azken adostasun-agirian (12), ez da gomendatzen bihotzeko ohiko ebaluaziorik, ez eta ebaluazio metabolikorik ere JGH duten helduen kasuan, baizik eta bizi-aholku osasuntsu bat, sindrome metabolikoa prebenitzeko, biztanleria orokorraren kasuan bezala.

Ez dago osteopeniaren ebidentziarik haurtzaroan, baina helduetan osteopeniaren prebalentzia areagotua eta osteoporosiaren gehikuntza apala deskribatzen dira, glukokortikoideen gehiegizko tratamenduari lotuta. Helduetan, glukokortikoide-aldi luzeen hartze-historia edo haustura ez-traumatikoen aurrekariak dituzten pazienteei hezur-dentsitometria bidez baloratzea gomendatzen da (12).

Giltzurungaineko masak (JGH duten helduen %4ean agertu daitezkeenak) onberak dira gehienak, ez dago ebidentziarik giltzurungaineko guruinentzako irudi-teknikak aldiro egitea gomendatzeko.

Tratamendu medikoaren kontrola hobetzeko alde bietako adrenalektomia ez dago gomendatuta, funtzio galeraren ondorioz krisi adrenal izateko arriskua dagoelako (11,12). Giltzurrungaineko neoplasia gaizto baieztatuaren kasuetan baino ez dago gomendatuta, eta beti ere alde bakarrekoa.

Ugalkortasunean eragina izan dezake, JGH duten gizonengan, gonadotropinen galeragatik, barrabilen huts-egitea edo TARTen (Testicular Adrenal Rest Tumors) agerpenarekin lotuta. Azken horien arrazoia da, giltzurrungaineko ehun ektopikoa dagoela tubulu seminiferoak konprimitzen dituen eta espermatogenesisia eragozten duena. Pubertarotik aurrera, aldi barrabilen ekografia egitea gomendatzen da (1-2 urterik behin); izan ere, haurtzaroko intzidentzia %21-28koa da, baina 10 urtetik aurrera igotzen doa, %94ra helduz helduaroan. Garaiz detektatuz gero, oligoa/azoospermia ekidin daiteke, glukokortikoideen bidezko tratamendua areagotuz desagertzen baitira. JGH duten emakumeetan ez da ekografia pelbikorik gomendatzen ohiko azterketa ginekologikoetatik kanpo. Hala ere, anatomia genitalaren azterketa fisikoa eta balorazio ginekologikoa egitea gomendatzen da hilerokoaren irregulartasunak edo baginako estenosia duten kasuetan (12).

3.2.- Diagnostikoa:

Bi metodo diagnostiko osagarri ditugu, hormonal eta genetikoak. JGHa 21-hidroxilasa defizitagatik baieztatzeke metodoa odolean 17-OHP maila plasmatico altuak frogatzean oinarritzen da (11,12,27). Maila basalak goizeko 8:00ak baino lehen neur daitezke, edo ACTH bidezko estimulazio-test baten ondoren, zalantzazko kasuetan. Jaioberrietan, proba positiboa da bizitzako lehen 48 orduetan 20 ng/mL baino maila seriko basal handiagoak lortzen direnean. Gatz-galera duten formetan, 17-OHP kontzentrazioa oso handia izaten da, oro har 1.000ng/mL arte heldu daitezkeenak. Errenina zifra handiak agerian geratzen dira, aldosterona/renina erlazioa murriztuz eta sodio-maila serikoak <110 mEq/l eta potasio-mailak >10 mEq/l izanik. Gatz-galerarik gabeko formetan, odoleko 17-OHP basalaren mailen igoera >100ng/mL-koa izaten da. Odoleko 17-OHP basalaren erreferentziako balio diagnostikoak >100 ng/mL dira haurtzarotik aurrera.

Hain ohikoak ez diren forma klinikoak diagnostikoak profil hormonal osoa eskatzen du. 11 β -hidroxilasaren defizitean, 11-desoxikortisol eta 11-desoxikortikosteronaren maila plasmaticoak, basalak edo ACTHren estimulazio-testaren ondoren, igo direla ikusten da. 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasaren defizitari dagokionez, aipatzekoa da, Δ 5-esteroideen metaketa, bereziki 17OH-pregnenolona eta DHEA delakoarena. 17 α -hidroxilasaren defizitean, blokeoaren ondorengo esteroide guztien jaitsiera nabarmentzen da, pregnenolona, progesterona, desoxikortikosterona

eta kostikosteronaren igoerarekin. Azkenik, JGH lipoideoan, zorigaitzoko amaiera duen defizit larria da, akatsa StAR proteinari baitagokio, funtsezkoa kolesterola mitokondria barrura garraiatzeko, eta, beraz, giltzurrungaineko esteroide guztiei eragiten diena, ACTH estimulazio-test negatiboarekin eta ACTH zein errenina maila basal oso altuekin.

3.3.- Jaioberrien behaketa-programa:

Jaioberrien gaixotasun metabolikoen mundu mailako baheketa-programak 60ko hamarkadan hasi ziren, fenilzetonuria programa aitzindaria zela. Gaur egun, 2014ko urriaren 31ko BOEn argitaratutako SSI/2065/2014 aginduaren bidez, zazpi entidade gehiago daude jaioberrien baheketaren oinarritzko programa komunean sartuta: sortzetiko hipotiroidismoa, fenilzetonuria, fibrosi kistikoa, kate ertaineko azil-CoA deshidrogenasaren urritasuna (MCADD), kate luzeko 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasaren urritasuna (LCHADD), I. motako azidemia glutarikoa (GA-I) eta zelula falziformeen gaixotasuna (33).

Espainiako Estatuko Osasun, Gizarte Zerbitzu eta Berdintasun Ministerioak 2014an argitaratutako txostenaren arabera (34), jaioberrietan 21-OHPren baheketa gomendagarria da, B gomendio-mailarekin eta II ebidentzia-mailarekin. Horrez gain, 1981etik Europako Kontseiluko adituen batzorde batek eta Endokrinologia Pediatrikoko Europako Elkarteak (11,12) ere hala gomendatzen dute.

Probaren espezifikotasuna handitzeko, gomendagarria da haurdunaldiaren adinera eta jaiotzaren pisura egokitzea (30), horrela, probaren balio prediktibo positiboa %16ra arte igoz. Gainera, azken adostasun-agirian (12) iradokitzen dute screening proba errepikatzea jaiosteko 2. eta 4.asteren buruan. Jaioberrien baheketa-proban positiboa den paziente oro baloratu behar du endokrinologia pediatrikoko ekipoak.

JGH kasuen behaketa-programaren oinarria, alde batetik, jaioberrien heriotza goiztiarra saihesteko aukeran datza, bizitzako lehen asteetan KGG formak eragindako giltzurrungaineko krisiaren ondorioz (%10 inguruko hilkortasuna duena), eta krisi horretatik bizirik dirautenen ondorioak saihestea. Horrela, diagnostiko goiztiarraren bitartez, hiponatremia maila txikiagoak lortu dira, ospitaleratze-egunak eta horrek dakarren morbiditate murriztuz. Bestalde, diagnostiko goiztiarrak bere genotipoaren arabera sexu-esleipena ahalbidetzen du, nahiz eta hasierako miaketa fisikoa ez datorren bat kariotipoarekin, kanpoko genitalen birilizazio-maila

handiagatik. Gainera, KBS formak diagnostikatzea ahalbidetzen du (batez ere kasu zailenetan, adibidez, XY kariotipoetan), baita zenbait EK formak ere (11,12,27).

Kanarietako Osasun Zerbitzuak 2013an argitaratutako kostu-onura txosten baten arabera (35), KGG formetarako sentsibilitate klinikoa %85ekoa da, behaketa-programarik gabe. Sentsibilitate-analisiak adierazten du JGHren baheketa-programa kostu-eraginkorra izateko probabilitatea handia dela, %80tik gorakoa. Txosten horretan, detekzio preklinikoan oinarritutako gatz-galera duten kasuen behaketa gomendatzen dute. Programa eraginkorra izan dadin, orpoaren proba bizitzako 7-8.eguna baino lehen egitea gomendatzen dute, eta, positiboa bada, diagnostikoa lagin seriko batekin berrestea, 17OHP detektatzeko. JGH duten jaioberriak baheketa-programa batean sartzea kostu-eraginkorra izango litzateke baldin eta ordaindu daitekeen 30.000€/irabazitako bizitza-urte bakoitzeko eta Osasun Sistema Nazionalerako 7.900€ inguruko gastu gehigarria eragingo luke bizitzako urte bakoitzeko. Lehen urteko aurrekontua 1,53€/jaioberrikoa da eta ezarpenaren hamargarren urtean 1,63€-tara iristen da. Hala ere, argitaratutako ebidentzia zientifikoak ez du ahalbidetzen behaketa-programaren eragina eta praktika klinikoaren hobekuntzarekin lortu dena bereiztea, eta ez da aurkitu behaketa-programak morbiditatean duen eragin onuragarria babesten duen ebidentzia zuzenik.

EAEn, gaur egun, jaioberrien behaketa-programan en da JGHa sartzen. Gure jaioberriei orpotik odol lagin bat ateratzen zaie bizitzaren 2.egunean, baina aztertu beharreko patologien artean ez dago JGHa.

3.4.- Diagnostiko genetikoa:

21-hidroxilasa defizitaren erantzule den geneari CYP21A2 deitzen zaio, eta HLA konplexuaren III.eskualdearen barruan dago, 6p21.3 kromosomaren beso laburrean. 100 mutazio baino gehiago daude deskribatuta, baina forma kliniko guztiak CYP21A2 geneko anomalia bati lotuta daude, eta horrek paziente guztien diagnostiko genetikoa ahalbidetzen du. Gaur egun, genearen zuzeneko analisia egin daiteke, non mutazioen azterketa egiten den PCR bidezko anplifikazioaren bitartez (28). Ezarpenaren-aurreko diagnostikoa (DGP deritzona) eta mutazioen-eramaileen azterketa genetikoa ahalbidetuz.

Paziente gehienak heterozigoto konposatuak dira, hau da, mutazio geniko desberdinak dituzte alelo bakoitzean, eta larritasun gutxien duen mutazioak zehazten du gaixotasunaren larritasuna (27). Korrelazio genotipo-fenotipo oso bizia dago, zeinu klinikoaren larritasuna entzima-defizitaren

mailatik eta P450c21 zitokromoaren jardueratik eratortzen baita zuzenean, CYP21A2 genearen afektazio molekular motak zehazten duena (11,27). Horregatik da hain garrantzitsua azterketa genetikoa. Hain ohikoak ez diren forma klinikoetan, honako geneak aztertu behar dira: CYP11B1 (8q21-22) 11 β -hidroxilasaren defiziterako, 3 β -HSD II.motako genea (1p3) 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa formarentzako, CYP17 genea (10q23.1) 17 α -hidroxilasa defiziterako eta StAR gene kodifikatzailea (811.2) JGH lipoideoaren diagnostikorako.

JGH duten pazienteen genotipaketa egitea gomendatzen da ACTH testaren emaitzak eztabaidagarriak direnean (adibidez, glukokortikoideen tratamenduan dauden pazienteengan) edo aholku genetikorako (12,30).

Klasikoa gatz-galerarekin KGG	Klasiko Birilizante Sinplea KBS	Ez-Klasikoa EK
Delekzioa	Ile172Asn	Val281Leu
Konbertsioa		Pro30Leu
Exoi 3 del8pb		Pro453Ser
306insT		
Mutazio hirukoitza		
6.exoian		
Gln318Stop		
Arg356Trp		
Introio 2G		

2. Taula - CYP21A2 genearen mutazio ohikoenen erlazio genotipo-fenotipikoa. Iturria: 27 erreferentzia.

3.5.- Tratamendua:

Hasierako egonkortzea: funtsezkoena jaioberriaren hasierako egonkortzea da. Gatz-galera duten formek arriskuan jar dezakete pazientearen bizitza, krisi adrenalaren eta alterazio hidroeletrolitikoaren ondorioz. Horiek, bizitzako lehen 3 asteetan eman ohi dira, eta horrelako pazienteek pairatu dezaketen larrialdi mediko bakarra da.

Tratamendu hormonalak: glukokortikoideak (hidrokortisona) eta mineralokortikoideak (9 α -fluorhidrokortisona) ematean oinarritzen da, gatz-galera ematen den kasuetan.

Forma klasikoetan ez da gomendatzen estres-dosirik ematea glukokortikoide-gehigarriekin, kirurgia txikietan, gaixotasun arinetan, estres emozionala eragin ditzaketen egoeren aurrean edo kirola egiteko (12). Edoskitzaileetan NaCl eta fludrokortisona gehigarriak erabil daitezke, batez ere bizitzako lehen urtean.

Forma ez-klasikoetan, gomendagarria da glukokortikoideekin tratatzea oso adin goiztiarretan, pubarkiaren edo hezur-adinaren progresio azkarra duten kasuetan eta hiperandrogenismo edo antzutasun zeinuak aurkezten dituzten nerabe zein helduak. Tratamendua eteteko aukera eman daiteke pazienteek azken altuera lortzen dutenean eta sintomarik gabeko kasuei tratamendurik ez jartzea gomendatzen da (30).

Haurtzaroan zehar tratamendua monitorizatzeko, lehen 3 hilabeteetan zaintza estua egitea gomendatzen da, eta, ondoren, 3-4 hilean behin azterketak egitea. Monitorizazio hormonalaz gain 17OHP, testosterona, Δ 4-androstendiona, ACTH eta erreninarekin, baita ere kontrolatu behar dira: pisua, hazkunde-abiadura, tentsio arteriala eta esplorazio fisikoa, urteroko hezur-adinarekin batera 2 urte bete ostean (11,12). Helduaroan, urtean behin berrikustea gomendatzen da, monitorizazio hormonalarekin, jario endogeno adrenalaren erabat ezabatzen ez dela ziurtatzeko.

Sexuaren esleipena: jaioberriaren sexuaren esleipena bat etor daiteke edo ez adingabe horrek aurrerago hartuko duen genero-identitatearekin. JGHdun pertsonetan sentitutako generoaren eta esleitutakoaren artean %4,5-5,6 kasuetan ez datoz bat (4), batez ere 46XX JGH oso kasu birilizatuetan. Gainera, jaiotzean ume horien kanpo-genitalen esplorazioak ez digu beti argitzen sexu genital femeninoa edo maskulinoa den, kasu batzuetan anbigutasun genital maila bat baitago. Horregatik, gaur egun erabaki hori atzeratu egiten da entidadearen azterketa hormonalak eta genetikoak osatu arte (36–38), horri buruzko datu gehiago izateko, eta batzuetan, pertsona hazi eta sentitutako generoaren arabera identifikatu arte ere itxaron daiteke.

Aholkularitza psikologikoa: ume zein familientzat beharrezkoa da. Hazkunde-prozesuan dauden adingabe horiei arreta berezia eskaintzea gomendatzen da. Helduaroan ikusi da paziente horiek arrisku handiagoa dutela gizarte orokorrarekin alderatura, nahasmendu psikiatriko (OR: 1,5), buruaz beste egiteko (OR: 2,3) edo alkohol-abusua (OR: 1,9-2,8) pairatzeko (12).

Tratamendu kirurgikoa: familiei aukera kirurgiko guztien berri eman behar zaie, kirurgia goiztiarra/atzeratua edota kirurgia ez egiteko aukera baita ere planteatuz, adingabeak kontzienteki erabaki arte (12,37,38).

Genitoplastia feminizatzailea Prader III-V (2,11) kasuetarako gordetzen da, non seno-urogenitala agerikoa den. Familia/adingabeak kirurgia aukeratzen duen kasuetan gomendatzen da (39): seno-urogenitalaren mobilizazio osoa, baginoplastia eta soilik klitoroplastia babes neuro-baskularrarekin kasu nabarmenetan eta beti ere familiarekin adostuta. Nabarmendu behar da klitoromegalia hobetu egiten dela tratamendu medikoarekin, eta familiari jakinarazi behar zaiola sentikortasuna murrizteko aukera badagoela. Ez dago adin egokiena eta gomendatutako teknika kirurgikoa zehazten duen ebidentzia zientifikorik. SUG laburretarako, horren erabateko mobilizazioa iradokitzen da lehentasunezko teknika gisa. SUG luzeetarako, kirurgia goiztiarra onuragarria izan daiteke, SUGren kanal komuna baginaren aurreko planoan sortzeko erabili daitekeelako. Ez da gomendatzen dilataziorik hilekoa izan aurretik.

46XX JGHa duten pazienteetan, Prader V kasuetan, eztabaidan dago sexuaren esleipenean. Ugalkortasuna emakumeen genitalekin bakarrik da posible. Sexu maskulinoa esleituz gero eta genital maskulinoak aukeratuz gero, pubertaroaren aurretik umetokia eta obulutegiak erauzteko aukera iradokitzen da, genero-disforia, hidrometrokolposa eta gernu-infekzio errepikakorrak saihesteko. Kasu horietan obarioen kontserbazioa edo babes familiarrekin/pazientearekin adostu beharko litzateke.

Prozedura mota hauekin erlazionaturiko konplikazioak baimen-kirurgikoan azalduta agertu behar dira, sinatu eta adostasuna eman aurretik; horien artean, honako hauek nabarmentzen dira: bagina-estenosia (kasuen %27ra arte deskribatuta dagoena) sarritan nerabezaroan kirurgia-moldaketak edo dilatazioak behar dituztenak, ezpainenak eta bagina-barneko orbainak, arazoak sexu-funtzionaltasunean bai eta klitoriaren zein sentikortasun orokorraren alterazioak ere, fistula uretro-baginala, gernu-inkontinentzia... Argitalpen berrienen meta-analisi batean nabarmentzen da ebakuntza jasan duten JGH kasuen %48k sexu-harreman erosoak dituztela eta %71,8 pozik daudela lortutako emaitza kirurgikoarekin (40).

3.6.- Jaioaurretiko diagnostikoa eta tratamendua:

Fase esperimentalean dagoen tratamendu bat da, hala katalogatzen dute orain arte argitaratutako adostasun-agiriek (11,12,27); gainera, gomendatzen dute terapia hori jarraitu nahi duten

emakume haurdunei Institutional Review Boards-ek onartutako zentroetara bideratzea, egiteke dauden arrisku-onura azterketak egin ahal izateko.

Jaiourreko tratamenduaren helburua fetuaren giltzurrungaineko androgenoen ekoizpena geldiaraztea da, kanpoko genitalen birilizazioa murrizteko JGHdun 46 XX fetuen kasuetan, horrela geroko balizko kirurgia saihesteko eta garuneko androgenizazio hipotetiko murrizteko, hau da, ustez androgenoek fetu-garaian garunean sortutako efektua ekiditeko. Argi utzi behar da tratamendu horrek ez duela aldatzen jaio ondoren ordeztoko terapia hormonalaren beharra, ez eta alterazio hidroeletrolitikoak edo JGH izaerari lotutako beste alterazio batzuk izateko arriskua ere.

Aldez aurretik JGHdun seme-alaba bat izan duten emakume haurdunei soilik ematen zaie aukera hori, beti ere hurrengo haurdunaldia esperma berarekin lortu bada. Horrela, emakume horrek JGHdun fetua izateko $\frac{1}{4}$ ko aukera izango du, baina nola tratamenduak birilizazio genitala bakarrik 46XX fetuen kasuetan saihesten duenez, azkenean fetuen $\frac{1}{8}$ izango dira tratamendu honen onuradun.

Tratamendua dexametasona amari ematean datza. Kortikoide hau erabiltzen da, beste batzuk ez bezala, ez baitu inaktibatzen 11β -HSD2 plazentarioak, eta fetura azkar iristen da. FDAk (Food and Drug Administration erakundeak) honela sailkatzen du haurdunaldian zeharreko segurtasuna: ezarri gabea. Ez dago tratamendu estandarizatuaren dosirik, ezta iraupenik ere, baina estatu-mailako adostasun protokoloan (24) 20mg/kg/eguneko 3 dosi proposatzen dira, haurdunaldiaren 6. eta 7.asteak baino lehen hasita beti ere. Administrazioak oso goiztiarra izan behar du, garapen gonadala eta genitala oso goiztiarra delako.

Hain esku-hartze goiztiarra denez, 46XX eta XY fetuak tratatzen dira, nahiz eta azken horiek ez duten tratamenduaren onurarik izango. Hasieran, haurdunaldiko 10-12.asteen beilositate-korionikoen biopsia egiten zen edo amniozentesi bidezko ikerketa 12-14.asteen inguruan, horrela, 46XY kariotipodun kasuen tratamendua saihesteko (27). Gaur egun, gomendioa da (12) azterketa genetiko bat egitea amaren odol periferikoaren bitartez, Y kromosomaren presentzia baztertzeke terapia hasi aurretik (deskribatutako zehaztasuna %99koa da), horrela, soilik 46XX kariotipoa duten emakume haurdunak sartzeko.

Beste muga bat dexametasonaren fetu-mailako ekintza ziurra ez jakitea da. Jakina da fetuaren kortisol-mailak txikiak direla epe goiztiarrean, igo egiten dutela amaren mailen %10era iritsi arte

haurdunaldiaren erdian, eta gora egiten duela 3.hiruhilekoan. Beraz, ezin da aurreikusi fetu-mailan dexametasona suprafisiologikoen kontzentrazio hain goiztiarrek dituzten ondorioak.

Fetuaren kontrako efektuen artean honako hauek deskribatuta daude: abortua, fetuaren malformazioak (hala nola aho-ezpain arraildura, aho-aurpegi kleft-a, entzefalopatia), alterazio neuro-psikologikoak, pisu txikiko jaioberriak eta horrek ekarri dezakeen arrisku kardio-baskular potentziala, asma eta baldintza atopikoak... Amari dagokionez, honako hauek deskribatu dira: pisu-irabazia, gosea areagotzea, ildaskak edo estriak agertzea, edema, distres gastrikoa, hipertentsioa, haurdunaldiko diabetesa...

Argitalpenak urriak dira, 2010ean egindako azken azterketa sistematikoak tratatutako 325 fetuetan Prader estadioan -2.33ko aldea erakutsi zuen (41). Argitalpen berriagoek emaitza aldakorrak aurkezten dituzte, emakumezkoen ezaugarriak dituzten jaioberrien kanpo-genitalak lortuz tratatutako kasuen %25etik %70era (12).

Jaioaurreko tratamenduaz gain, inplantazio aurreko diagnostiko-kasu isolatuak ere argitaratu dira, DGP teknikak erabilita, hau da, enbrioien genotipazioaren ondoren, gurasoek zuten JGH motari zegokion mutaziorik gabe ezarri direnak (42). Azken argitalpenetan, jaioaurreko diagnostikorako eta tratamendurako gaur egun egon daitezkeen aukera guztiak zehaztu dira (40). Aldiz, terapia horiek etikoki zalantzan jartzen dituzten argitalpen ugari daude SGD orokorretarako eta baita bereziki JGH kasuetan ere (44,45).

4.- POSIZIONAMENDU ETIKOAK. ERREGISTROAK.

4.1.- Posizionamendu etikoak:

Argitalpen askotan, elkarte zientifiko bakoitzak bere jarrera edo hurbilketa teorikoa azaltzen du. Gainera, pazienteen elkarteek eta beste erakunde sozial eta politiko batzuek ere argi utzi dute euren jarrera. Jarraian, jarrera hauetako batzuk zehazten dira:

- Espainiako Pediatria Elkarte (AEP) Endokrinologia Pediatrikoko Espainiako Elkartearekin batera (SEEP) (46): diziplina anitzeko aditu talde batek egindako dokumentua da (lehen mailako arretako pediatriak, endokrino pediatriak, haur-psihiatriak, AEP eta SEEP etika-batzordeak, juristak). Haurtzaroko eta nerabezaroko genero-aniztasunari buruzko ikuspegi positiboa eman nahi du, prozesuaren despatologizazioa sustatuz. Ebidentzia zientifiko eskasaren aurrean, diziplina anitzeko

taldeek adingabe horiei laguntzeko funtsezko euskarri gisa planteatzen dute, bereziki azpimarratuz diskriminazio eta sufrimendu-esperientziak identifikatzearen garrantzia, estigmatizazioa saihestuz. Funtsezko oinarri gisa aipatzen dituzte lehen mailako arretako pediatrik osasun-sistemara sartzeko ate gisa eta arrisku-egoerak garaiz identifikatzeko balorazio psikologikoaren arduradunak. Gainera, aniztasun positiboaren alde egiten dute, argi utziz identitatea pertsonak berak eraikitzen duela eta, gaur egun, maskulinitatearen edo feminitatearen eraketa, prozesu baten emaitza gisa ulertzen dela, zeina familia, gizarte eta kultura ingurunearekin elkarreaginean gauzatzen dena. Horregatik, nortasunaren garapen askearen printzipioek lehentasuna izan behar dute, bizi-proiektua sentitutako generoaren arabera garatzeko prozesua oztopatu gabe. Zuhurtzia eta errespetua eskatzen dute, genero-identitatea eraikitzea prozesu bat delako eta bikaintasun profesionala pertsona horiei laguntza egokia ematea delako.

- European Society of Paediatric Urology (ESPU) (47): hasiera baten, pazienteei eta familiei laguntzeko diziplina anitzeko taldeen beharra azpimarratzen dute, eta, gainera, holako entidadeek historian zehar eragin duten isiltasunaren, lotsaren eta estigmatizazioaren kontrako jarrera azaleratzen dute, paziente bakoitzarentzako banakako aukerei buruzko elkarrizketa irekia proposatuz eta informazio hori pazienteen elkarteekin laguntzarekin zabalduz. *Intersexualitate*a bezalako terminoak erabiltzearen aurka daude, argudiatuz paziente gehienek nahiago dutela beren entidadearen izen etiologiko espezifikoa erabiltzea. Gainera, *desberdintasun* hitza azpimarratzen dute, *nahasmen* edo *gaixotasun* hitzen ordez, eta alternatiba gisa proposatzen dute: *garapen genital atipikoa*. Era berean, ez daude ados Europako Kontseiluak (Parliamentary Assembly of The Council of Europe (PACE), 2017an) argitaratutakoarekin, hau da, larrialdietako ebakuntza kirurgikoak soilik egitearen jarraibideak, eta jarrera horren alde azaltzen dute OMEK (Osasun Mundu Erakundeak) osasuna ez duela gaixotasunik eza soilik definitzen, baizik eta pertsona bakoitzaren eremu fisikoa, mentala eta soziala barne hartzen duen kontzeptu zabal gisa. Gainera, azpimarratzen dute familiek adingabe horien interes onenaren arabera jarduten dutela, eta haien ordezkari eta erabakiak errespetatu behar direla, betiere modu informatuan hartu badira. Azkenik, nabarmentzen dute tratamenduek, gizarteak bezala, aurreratu egin direla eta oraingo gomendioak ezin direla iraganeko iritzi eta emaitzetan oinarritu.

- European Association of Urology (EAU) (48): Kontseilu Europarraren eta Giza Eskubideen Batzordearen pertsona intersexualei buruz 2015ean argitaratutako jarrerari emandako erantzunean, lau puntutan oinarritzen dira. Lehenengoa, LGBT (lesbiana, gay, transexual eta bisexualen) eskubideen aldeko elkarteek, SGD duten pertsonen eskubideez hitz egiteko duten

zilegitasuna zalantzan jartzea da. Uste dute talde horiek ez dutela lan koordinaturik egiten SGD duten pazienteen familiekin, haien asistentzia medikoa hobetzeko ez eta familiei laguntzarik emateko. Intersex aktibistek gizarteak genero-aniztasunarekiko duen ikuspuntuari buruz duten kezka partekatzen baduten arren, uste dute sexu-orientazioa genero-disforiarekin nahasteak entitate hauek gizarte-mailan ulertaraztea zailtzen duela. Bigarrenik, familia eta paziente-taldeak ez daudela ordezkaturik uste dute. Alde batetik, hobekuntzen geldotasuna eta 2006ko adostasunetik deskribatutako ikuspegi eguneratuaren inplementazio erratikoa nabarmentzen dute; horren ondorioz, paziente eta familiek ez dituzte beren beharrak eta egungo laguntza klinikoan duten posizionamendua ikusten. Bestalde, *intersexual* hitzaren erabilera zalantzan jartzen dute, eta azpimarratzen dute paziente gehienek entidadearen izen espezifikoak eta talde gisa erabiltzea nahiago dutela: *garapen sexual desberdina* edo *garapen sexualaren aldaerak*. Azkenik, esperientzia egiaztatua duten zentroak bermatzea eta pazienteen-ordezkaritza taldeak sortzea azpimarratzen dute.

- Tokiko posizionamenduak: pazienteentzako zein familientzako hainbat gida eta liburuxka argitaratu dira (49), horietako batzuk JGH kasuetarako espezifikoak (50), tokiko erakundeen gomendioak biltzen dituztenak, hainbat elkarte edo mugimendu sozio-politikoek argitaratutakoak (intersex aktibistak, LGBTI mugimenduak), paziente-taldeak sortutakoak... Atal honetan, Bartzelonan egindako herritarren bilketa eta ikerketa-lana nabarmendu nahi nuke. 2016an txosten bat argitaratu zen (51), eta bertan, paziente SGD/Intersexualen, familien, ekintzaile edo aktibisten, elkarteetako kideen, erakundeen eta hainbat eremutako osasun-profesionalen esperientziak eta lekukotasunak jaso ziren. Txostenean, SGD duten pertsonen oro har aurre egin behar dieten eskaera eta arazo nagusiak zehazten dira bai eta entidade bakoitzari espezifiko dagozkienak ere, SGD duten adingabeen familienak eta osasun-profesionalen trabak barne. Ondorengo bloke batean, erantzunak bilatzen dira eta aldaketa estrategiko zehatzak proposatzen dira hainbat mailatan: estigmatiarekin eta sekretismoarekin amaitzeko proposamenak, osasun-arreta hobetzeko puntu zehatzak, osasun-profesionalen artean prestakuntza eta sentsibilizazioa sustatzea, aniztasunean hezteko erreferente positiboekin, ikuspegi psiko-soziala txertatzea, asoziazionismoa sustatzea, administrazio eta tramite burokratikoak erraztea... Bereziki azpimarratzen da eskaera asko komunak direla, nahiz eta entidade desberdinez osaturiko talde heterogeneo bat izan, eta eskaera hauek ekintza politiko bateratuak behar dituztela.

4.2.- Erregistroak:

Datu medikoen erregistroek profesionalen arteko lankidetzaz ahalbidetzen dute, bai eta pazienteena eta gizarte-erakundeena ere, ezagutza epidemiologikoa, klinikoa, diagnostikoa eta terapeutikoa hobetzeko helburuarekin. Diziplina-anitzeko profesionalen taldeek ez dute lortzen SGDen kasuen %40-50ean zergati zehatza ezagutzea, batez ere 46XY kariotipoetan; horregatik, garrantzitsua da erregistro bateratuak sortzea, datuak lantzeko modua hobetzeko (52).

Sexu garapen desberdina duten pertsonen buruzko informazio medikoaren nazioarteko erregistro bat dago (*I-DSD Registry*) (53), jaioaurretiko giltzurrungaineko hiperplasiarako modulu espezifiko bat duena (*I-CAH Registry*). Erregistro horiek Gaixotasun Endokrino Arraroen Europako Erregistroen esparruaren parte dira (*EuRECa*: European Registries for Rare Endocrine Conditions), eta Gaixotasun Endokrino Arraroen Europako Sarearen (*Endo-ERN*: European Reference Network for Rare Endocrine Conditions) zerbitzura daude. *I-DSD Registry* delakoak Glasgow-en du egoitza, eta DSD Scottish Registry gisa hasi zen. 2006-2008 urteetan zabaldu zen European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) eta DSD Lan Taldearen (*DSD Working Group*) laguntza estrategikoarekin, *Euro-DSD Registry* (54) bihurtzeko, eta, ondoren, *International DSD Registry* izena hartu zuen 2012.urtean. *I-DSD Registry* delakoa Erresuma Batuko *National Research Ethics Service*ek onartu zuen. 2013tik aurrera, Europako 22 herrialdeko taldeek (horien artean Espainiako Estatua) osatutako *Horizon 2020 Programako COST (European Cooperation in Science and Technology)* "*DSD-net: A systematic elucidation on Differences of Sex Development*" proiektuan parte hartu zuen (49).

Gainera, Estatu mailan *DSD-HSC Espainiako Erregistroa* daukagu (4), zeina Madrilgo Carlos III.a Osasun Institutuaren (ISCIII) Gaixotasun Arraroen Erregistroan integratuta baitago (55).

Erregistro guztiek bete behar dituzte bioetikako giden baldintza etikoak, ezinbesteko elementuen artean honako hauek nabarmentzen direnean: pazientearen baimen informatua edo, paziente pediatrikoen kasuan, gurasoen edo legezko tutorearen baimen informatua, erregistratutako pertsonaren nortasunaren anonimotasuna eta segurtasun informatikoari eusten zaiola bermatzea. Horretarako, estatuko zein nazioarteko erregistrorako, SEEP-ek beharrezko dokumentazio guztia egin zuen, pazientearen adinari egokitutako informazio-orriekin batera.

5.- HASIERAKO LANKETA DIAGNOSTIKO-TERAPEUTIKOA.

Aldez aurretik aipatutako SGD entidateen kasu baten hasierako lanketa jaioberri garaian, pubertaroan edo adin berantiarretan gerta daiteke, beti ere susmo kliniko batekin hasten da. Zenbait zeinu horrelako entidateak susmatzera eraman behar gaituzte (4,37):

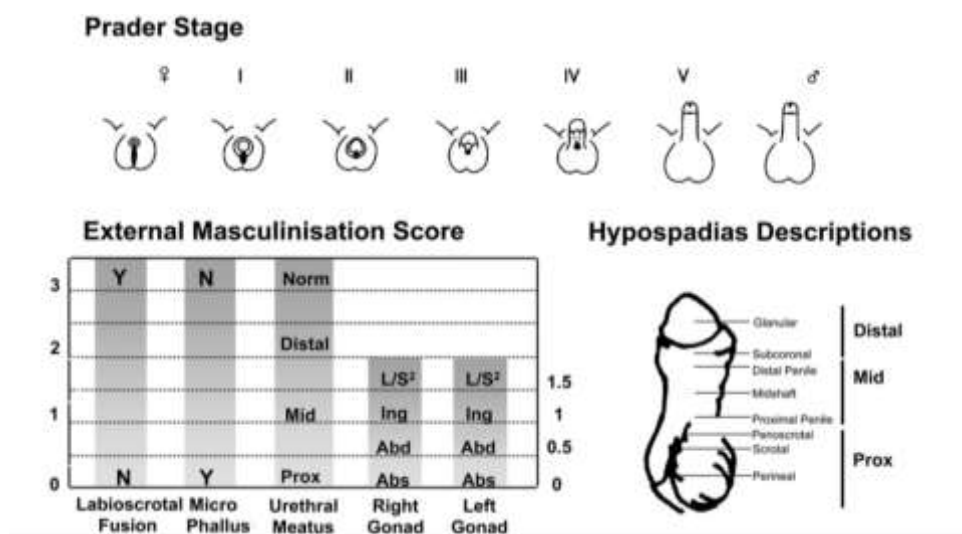
- SGD/Intersexualitate baten familia-aurrekariak.
- Jaioberrien screening positiboa JGHrentzat.
- Kromosomopatiak gonosomen kopuruan kariotipo fetalean edo amaren kariotipo periferikoan, adibidez ugalkortasun-azterketetan.
- Fetu-kariotipoaren eta jaiotzako miaketa genitalaren arteko desadostasuna.
- Genitalen anbiguotasuna: aurkikuntza hau ez da ohikoa, soilik 1/4500-5000 JBetan ikusten dira benetako genital anbiguoak. Ohikoena da 1/300 jaiotzetan anomaliak hautematea kanpo genitalen garapenean; horien %75ak hipospadias kasu isolatuak dira, eta gehienek ez dute SGD entidaderen batekin loturarik (36).
- Gizonezkoen kanpo-genitalak, honako ezaugarriekin: epispadias, hipospadias proximalak, mikropene, alde biko kriptorkidia, hipospadias distalak eta alde bakarreko kriptorkidia. Kontuan hartu beharreko datuak dira ikerketa batean argitaratutakoaren arabera (56). Azterlan horretan, kanpoko genital maskulinoetan anomaliak egotea eta alterazio kromosomikoak izatearekin alderatu ziren: emaitzetan nabarmentzen da kriptorkidien %3k, hipospadiasen %7k eta kriptorkidia duten hipospadiasen %12,5ek soilik aurkezten dituztela anomalia kromosomikoak. Beraz, aurkikuntza horien aurrean zuhurtzia gomendatzen da.
- Kanpoko genital femeninoak, honako ezaugarriekin: epispadias, iztai/ezpain handien mailan masa baten agerpena, klitoriaren hipertrofia, ezpain-fusioa, sinu urogenital amankomuna.
- Amenorea primarioa 14 urtetik aurrera, garapen puberalik gabe.
- Birilizazio-zeinuak emakumezkoengan (hirsutismoa...) edo feminizazio-zeinuak gizonezkoengan (ginekomastia...)
- Pubertaro goiztiarra edo berantiarra.

Zentzuzko susmo baten aurrean, lehen mailako profesional sanitarioek, kasu gehienetan pediatrek edo endokrinologo pediatrikoek, kasua diziplina-anitzeko talde batekin komentatzeko aukera izan beharko lukete, horrelako entidateen azterketari modu ordenatu eta adostuan heldu ahal izateko. Argitalpen gehienetan, familia edota pazienteari ibilbide diagnostiko eta terapeutiko osoan lagunduko dioten diziplina-anitzeko taldeen beharra azpimarratzen da, ez bakarrik osasungintza-

mailan, baita maila psiko-sozialean ere, pazienteei laguntzeko elkarte eta taldeen parte-hartzearekin. Argitalpen horietako askotan (35) diziplina-anitzeko talde horien ezinbesteko osagaiak zehazten dira, eta gero eta garrantzi handiagoa ematen zaio laguntza psikologiko goiztiarrari (57), bai familientzat, baita pazienteentzat ere, hasierako emozioak ezagutu eta onartzen lagun baitezakete eta etorkizuneko kezkei erantzuteko aukera baimenduz.

Prozesu diagnostikoaren lehen lerroa, arrisku edo larrialdi medikoa suposatu dezaketen egoerak detektatzean datza. Horretarako, historia kliniko zehatz batekin hasiko gara: jaiotza-inguruko aurrekariak, hala nola haurdunaldian amak androgenoekiko/antiandrogenoekiko edo beste farmako batzuekiko duen esposizio posible bat, haurdunaldian amaren birilizazio iragankorraren zeinuak, odolkidetasun historia, familia-aurrekariak: hipospadias, ernalezintasuna, amenorrea, menopausia goiztiarra, abortuak, azaldu gabeko haurren heriotzak...

Jarraian, miaketa fisiko zehatza egin beharko da, arreta berezia jarriz kanpoko genitalen ikuskapenean, gonaden haztapenean iztai-mailatik eskroto edo aluararte... Hainbat eskala deskribatu dira genitalen maskulinizazio/birilizazio maila kategorizatu ahal izateko. Klasikoa eta erabiliena, batez ere 46XX kariotipoetan, Praderren eskala da. Beste eskala batzuk ere baditugu, hala nola EMS (External Masculinization Score) eta IMS (Internal Masculinization Score) (54). Azken hauek lehen aukera edo alternatiba gisa planteatzen dira 46XY kariotipoen kasuetan (8).



6. Irudia – Kanpo-genitalen sailkapenerako eskala desberdinak: Praderren Estadioak; EMS (External Masculinization Score); Hipospadias motaren sailkapena meatoaren kokapenean arabera. Iturria: 36.erreferentzia.

Alarma zeinuen artean garrantzitsuenetako bat, diagnostiko goiztiarra behar duena luzerako ondorio eta hilkortasunagatik, giltzurrungaineko gutxiegitasun-krisi baten zeinuak dira, eragindako

gatz-galeraren ondoriozkoak, hala nola: gorakoak, beherakoa, letargia, koma... Beraz, hasierako azterketa-metodoen artean ezinbestekotzat jotzen dira: pisu-galeraren ehunekoa, deshidratazio-maila, tentsio arteriala, bihotz-maiztasuna, gluzemia, ikerizia, etab.

Azterketa osagarriak proposatzeko orduan, gaur egun ditugun proba diagnostikoak askotarikoak direnez, lehen mailako eta bigarren mailako probetan banatu dira, ikerketa prozesua susmatzen ari garen SGD motaren arabera orientatu ahal izateko, aurkikuntzen araberako algoritmo diagnostikoak proposatuz (4).

Hauek dira lehen mailako probak:

- Odol-analitika, ionograma eta gasometriarekin.
- Kariotipoa odol periferikoan eta SRYaren azterketa, gonada ez-haztagarrien kasuan eta barrabil-hondarrak egon daitezkeenean.
- Hormonen azterketa bizitzako 48 orduetik aurrera, honako hauek barne: 17-OHP, DHEA, progesterona, 17-OH-pregnenolona eta 11-desoxikortisola. Testosterona eta bere aitzindariak, FSH eta LH, bizitzako 36 ordu bete baino lehen (amaren HCGaren estimulazioagatik) eta 15-90.egunen tartean sortzen den minipubertateagatik. Kortisol eta ACTH basalak. HAM eta Inhibina B, Sertoliren zelulen funtzioa baloratzeko, barrabil-garapen nahasmenen adierazleak.
- Esteroide suprarrenalen eta gonadalen metabolitoak gernuan.
- Sabeleko ekografia: barne-genitalak, gonadak (iztai-mailan esploratzea gomendatuz), giltzurrungaineko guruinen itxura hausnartzeko.

Bigarren mailako miaketan artean, honako hauek nabarmentzen dira:

- β HCG test laburra: Leydig zelulen erantzunaren bidez barrabil-funtzioa baloratzeko.
- ACTH testa: testosterona eskasia eta ACTH basalaren balio altuak dituen XY kariotipoetan gomendatuta.
- Irudi-azterketa zabaldua: RMN, genitografia, uretrografia retrogradoa, zistoskopia, baginoskopia. Horietako batzuek anestesia orokorra/sedazioa behar dute, pazientearen adinaren arabera.
- Laparoscopia arakatzaila.

- Biopsia gonadala.
- Azterketa molekularra: gene hautagaien artean CYP21A2, DAX1, SOX9 nabarmentzen dira, baita genoma osoaren sekuentziazioa ere (21). Hala ere, kasuen %20an baino ez da iristen diagnostiko molekular espezifikora (37).

Bigarren mailako probak planteatu aurretik, komenigarria litzateke familiekin hitz-egitea, hasierako ikerketa batetik eratorritako aurkikuntza guztien berri emateko, familia bakoitzaren jarrera pertsonala ulertzeko ingurune sozialaren, sinesmen eta uste pertsonalen arabera, jarrera irekia eta koordinatua erakutsiz baldin eta adingabeak hasierako prozesu diagnostiko honetan iritzia emateko aukera badu (36). Horretarako, SGD eta baita JGH kasu zehatzetarako gidak daude, bereziki familiei zuzendutakoak (49,50). Konpresio eta lankidetzeta-esparru horretatik jarraitu behar da azterketa, proba inbaditzaileagoak planteatu ahal izateko, hala nola bigarren mailakoak edo erabaki konplexuagoak, sexu esleipena, tratamendu medikoa edo kirurgiko aukerak, adibidez.

Sexu esleipena erabaki konplexua da. Familiak edota umeak berak dira erabaki behar dutenak, betiere diziplina-anitzeko taldeak aholkatuta eta eskura duten informazio guztiarekin. Orientazio diagnostikoa ezarri ondoren, aukera terapeutiko posibleak komentatuko dira, erabakiak informatuta eta kontzienteki har ditzaten. Nazioarteko adostasuna ezarri zenetik eta duela gutxi eguneratu ondoren (2,4), sexu esleipenari buruzko zenbait gomendio zehazten dira, entidade motaren arabera:

Sexu-kromosomen alterazioen ondoriozko SGDak:

- **45X0 eta mosaikoak edo Turner Sindromea:** *emakumezkoa*
- **47XXY edo Klinefelter Sindromea:** *gizonezkoa*
- **45X0/46XY edo Disgenesia gonadal mistoa:** *emakumezkoa edo gizonezkoa*
- **46XX/46XY o SGD Obotestikularra:** *emakumezkoa edo gizonezkoa*

SGD 46XX kariotipoarekin:

- **JGH kasuak 21-hidroxilasa urritasunagatik:** *emakumezkoa*. Genero-disforia kasuak ezohikoak dira sexu femeninoa esleitzen denean. Estimazioen arabera, kontrako sexuarekin identifikatzen

direnak kasuen %4,5-5,6 dira, eta jaioaurreko androgenoekiko esposizioarekin lotzen da (4). Jaiotzean birilizazio-maila handiagoa duten JGH kasuetan agertzen dira. Birilizazio-maila handiagoa duten kasu horietako batzuetan, zalantzan jartzen da gizonezko sexu-esleitzea egokiagoa ote den.

- **SGD 46XX Obotestikularra:** *emakumezkoa* edo *gizonezkoa*. Paziente horiek gonada funtzionalak eta bi sexuetako barne-genitalak dituzte.

- **SGD Testikularra:** *gizonezkoa*.

SGD 46XY kariotipoarekin: zalantza gehien sortzen dituztenak dira. Erabaki hori epe luzeko emaitzen gaur egungo ezagutzetan oinarritu behar da, soilik patologia ezagunenetan eta diagnostiko molekularra dutenetan baino ez daude eskuragarri.

Chicagoko 2006ko adostasun-agirian gomendatu zen gizonezko sexu-esleipena SGD 46XY guztiei, barrabil-funtzioa dutelako eta haurdunaldian zeharreko androgenoekiko esposizioagatik, baina espero daitekeen garapen psikosexualari buruzko ziurgabetasun maila kontuan hartuta, ebakuntza kirurgikoak pazienteak heldutasunerarte atzeratzea baita ere aukeren artean dago. Hona hemen ebidentzia eguneratuaren araberrako gomendioak (4):

- **Androgenoekiko sentikortasunik ezaren sindromea, forma osoa (CAIS):** *emakumezkoa* esleitzea gomendatzen da. Gomendio hori honako arrazoi hauetan oinarritzen da: garapen psikosexual femeninoa dute, genero-disforia salbuespenezkoa da eta ez dute kirurgia genitalik behar. Hala ere, ordezkotratamendu hormonalak behar dute pubertaroan gonadektomia eginez gero.

- **Disgenesia Gonadal Osoa (Swyer-en sindromea):** *emakumezkoa* esleitzea gomendatzen da. Arrazoi hauengatik: garapen psikosexual femeninoa dute, haurdunaldia lortu dezakete obulu emaileen bitartez eta ez dute genitoplastia feminizatzailerik behar. Ordezko tratamendu hormonalak behar dute pubertaroan, eta arrisku handia dute gonaden gaiztotzea pairatzeko; beraz, zintatxo-gonadalak kentzea gomendatzen da, edozein motako sexu-esleipena izanda ere.

- **5 α -erreduktasaren defizita:** *gizonezkoa* gomendatzen da, nahiz eta kanpoko genitalak "ia" femeninoak izan. Lehen, jaiotzean genital oso feminizatuak izateagatik emakumezko sexu-esleipena egiten zen, baino genero-disforia pazienteen %56-63k pairatzen zuten. Gizonezkoa esleitzeko arrazoiak honako hauek dira: identitate maskulinoa izateko probabilitate handiagoa dute, ugalkortasuna posible da; nahiz eta genitoplastia maskulinizatzaileen emaitza pobreak izan,

ehun genitalak erantzun egiten die androgenoei (DHT). Barrabilak ez baldin badira erauzten, ez da beharrezkoa pubertaroan ordezeko tratamendu hormonalik.

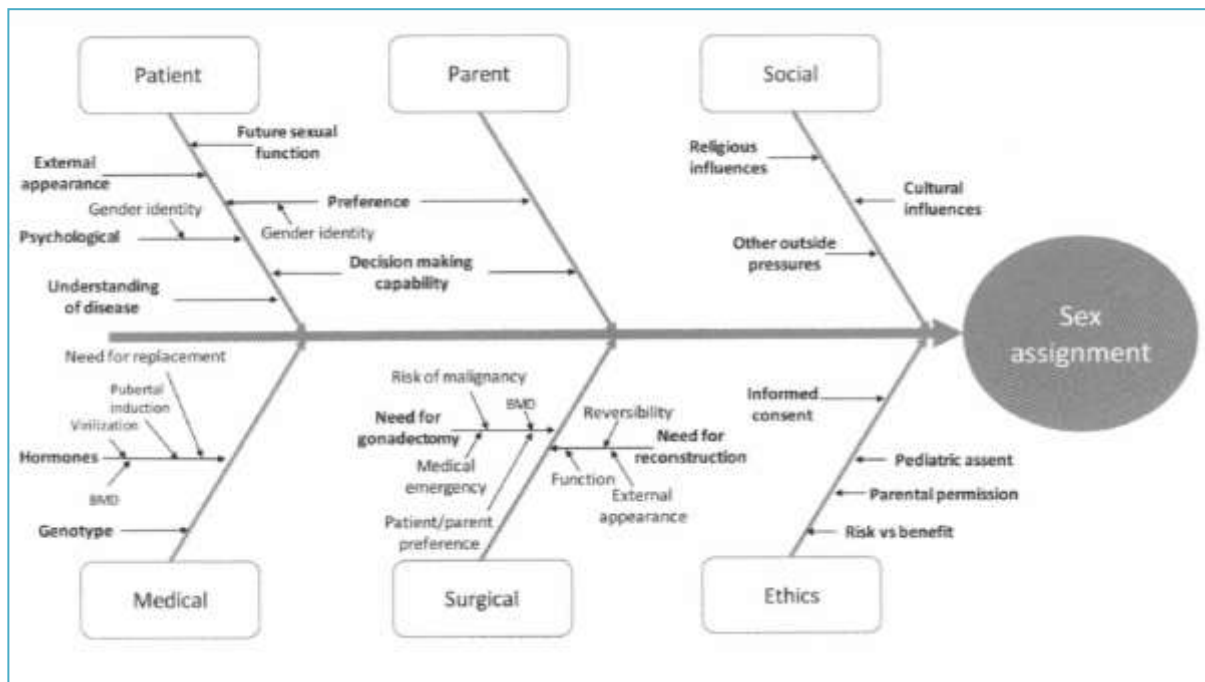
- **17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasaren urritasuna:** *gizonezkoen* sexuari esleitzea gomendatzen da, nahiz eta kanpoko genitalak "ia" femeninoak izan; hala ere, oso kasu gutxitan izan daiteke egokia *emakumezkoen* sexuari esleitzea. Kontuan izan behar da, jaiotzean genital oso feminizatuak izateagatik iraganean emakumezkoa esleitzen zirenean, pubertaroko genero-identitatea gizonezkoa zela kasuen %39-64an. Era berean, genero-identitate maskulinoa 5/12 jaiotzean emakumezko esleitu zitzaientan ikusi da. Gainera, gizonezkoa esleitzeko arrazoen artean honako hauek nabarmentzen dira: ugalkortasun-kasuak ez dira argitaratu; hozi-zeluletako tumoreak pairatzeko arrisku ertaina dute; barrabilak erauzten ez badira, pubertaroan ordezeko tratamendu hormonalak ez dute behar, baina barrabilen ebaluazio erregularra beharrezkoa da.

- **Leydig zelulen Hipoplasia (LH hartzailen disfuntzioa):** oro har, *emakumezkoen* sexua esleitzea gomendatzen da.

- **Forma partzialak (Androgenoekiko Erresistentzia Partziala (PAIS), Androgenoen sintesiaren akats partzialak (5αR eta 17β HSD-3), LHren hartzailaren disfuntzio partziala eta Disgenesia Gonadal Partziala):** jaiotzean genital anbiguoak antzematen dira. Genero-identitatea aurreikustea zaila da forma partzial gehienetan. 5αR eta 17β HSD-3 kasuetan, gizonezkoa esleitzea gomendatzen da. Bestelako kausetan gomendioak norbanakoak izan behar dira, paziente bakoitzaren ezaugarri pertsonalak kontutan harturik. Kasuak-kasu, kontutan hartu beharko litzateke: %23k ez daudela gustura esleitutako generoarekin, antzeko genero-disforia maiztasunak lortu direla sexu femeninoari edo maskulinoari esleitutako pazienteen artean; ez dugu diagnostiko etiologiko zehaztua duten entidade bakoitzaren epe-luzeko genero-disforiaren azterketarik; entidade hauek gehienentzat ugalkortasuna ez da oso probablea, esleitutako sexua edozein izanda ere. PAIS kasuetan, ugalkortasuna posiblea da barrabilak erauzten ez badira. Ugalkortasuna ere posible da Disgenesia Gonadal Partzialean (DGP), obulu emaileen bitartez umetoki garatua baldin badaukate; kontuan izan behar da hozi-zeluletako tumoreak garatzeko arrisku ertaina dutela barrabilak mantentzen badira.

Gomendio hauek indarrean jarraitzen duten arren, 2020ko azken berrikuspenean (4), gainera, tratamenduak eta esku-hartzeak atzeratzeko aukera aipatzen da, pazienteak erabakietan parte har dezan, eta aukera horren funtsezko arrazoiak azaltzen dira:

- Sexu-esleipenak akats itzulezinen maiztasun ukaezina du. Pazientea identifikatzea eta erabaki honetan laguntza psikologiko egokiarekin parte hartzeko aukera ematea, egokiena litzateke.
- Ebakuntza kirurgikoek albo-ondorioak eta konplikazioak dituzte, eta ezin dira gutxietsi.
- Ebidentzia zientifiko gutxi dago genital atipikoekin hezia izateak psikologikoki dakarrenari buruz.
- Teknika kirurgikoetan eta tratamendu medikoetan aurrera egiteak, emaitza kosmetiko zein funtzional hobeak lortzea ahalbidetuko luke.

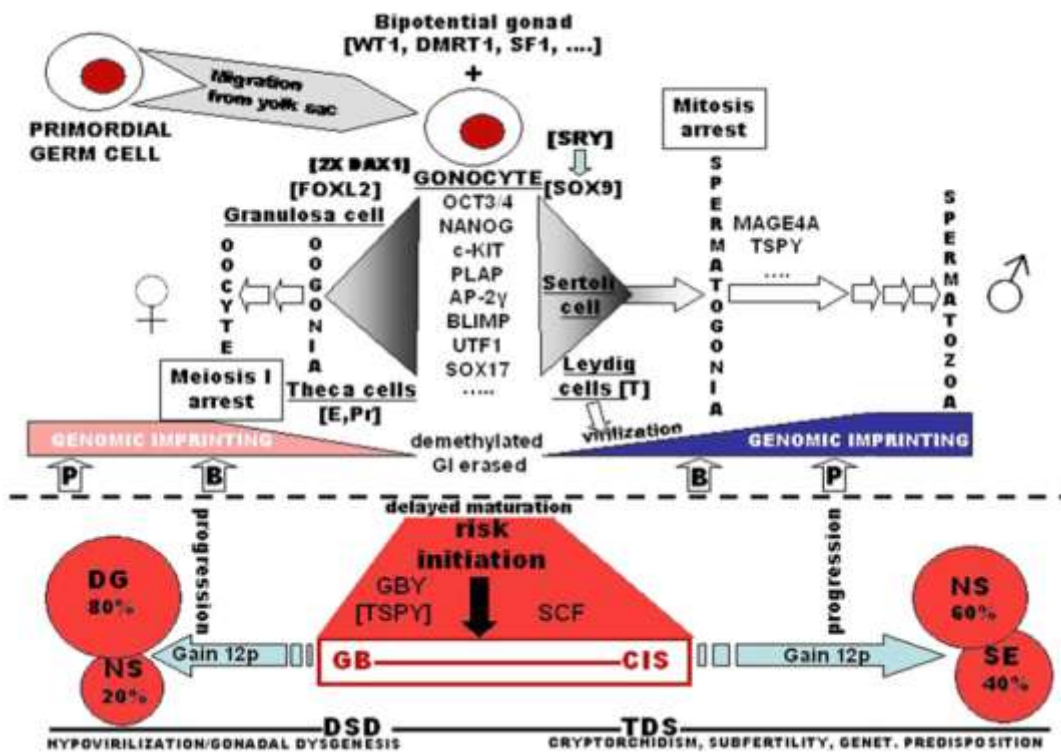


7. Irudia – Sexu-esleipenean eragina duten faktoreak. Iturria: 75.erreferentzia.

6.- GAIZTOTZE GONADALA. BIOPSIA GONADALA. GONADEKTOMIA.

SGD entidadeeekin lotutako tumoreak II.motako hozi-zeluletako neoplasiak (HZN) dira, hau da, haien jatorria enbrionarioa da eta hozi-zelulen heltze-prozesuan izandako alterazioaren ondorio dira. Zelula primordialak UB-ko 5-6. astean sortzen dira eta honako biomarkatzaile hauek dituzte ezaugarri: OCT3/4, c-KIT (KITLG), PLAP, fosfatasa alkalinoa... HZN bat garatzeko suszeptibilitatea duten geneen artean nabarmentzen dira (59): KITLG, SPRY4, DMRT1, BAK1, TERT, ATF7IP, TGFBR3, BMP7 y LRRC50. Ondoren, hainbat faktorek esku-hartzen duten migrazio-prozesua hasten da, besteak beste: BLIMP1, SOX17, SCF, SCF... eta, azkenik, gonada-desberdintzapen prozesua

gertatzen da obulutegirantz (FOXL2, RSPO1, WNT4/ β katena... faktoreen parte-hartzearekin) edo barrabilerantz (SRY, SOX9, NR5A1, ZFP2... faktoreek aktibatuta). Azken fase horretan, enbrioi-fasean dauden faktoreen adierazpena galtzen joaten da (hala nola, OCT3/4, fosfatasa alkalinoa...), eta desberdintutako-parenkima faktoreekin ordezkatzen dira (MAGE-4A, adibidez), nahiz eta enbrioi-faseko faktore horiek gonada helduetan agertzen jarrai dezaketen lehen hilabeteetan, baita bizitzako lehen urtean ere. Heltze-prozesu hori gelditzeak/aldatzeak SGD entidadeei lotutako neoplasia enbrionarioak sortzen ditu, II. motako hozi-zeluletako neoplasien taldearen barruan sailkatuta daudenak (60).



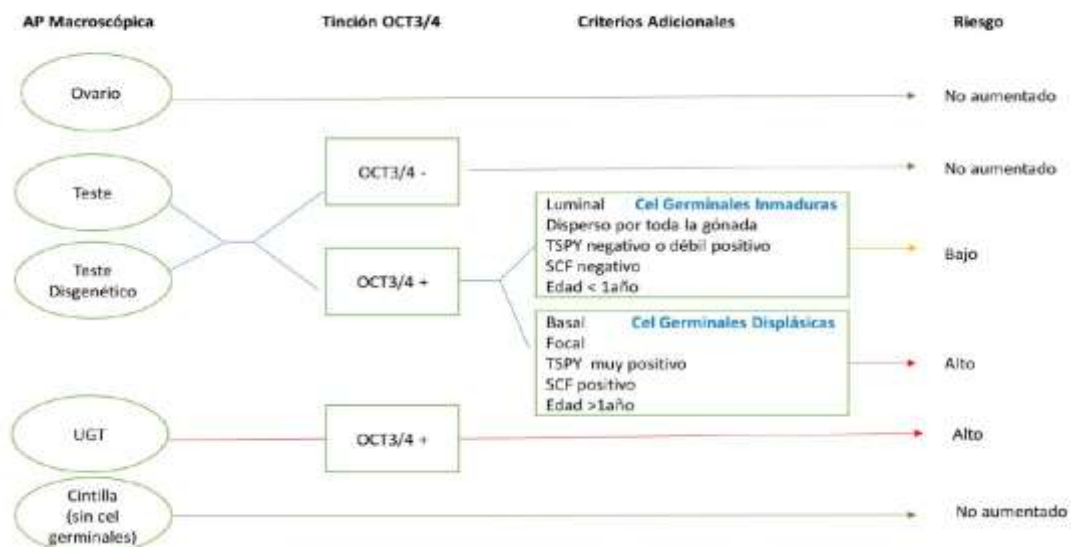
8. Irudia – Gonaden desberdintzapen-prozesuaren eskema (irudiaren goiko zatian) y II.motako HZNen patogenesisia (irudiaren beheko zatian). Iturria: 60.erreferentzia.

Bere forma inbaditzailea Seminoma litzateke kaltetutako gonada barrabil bat denean, eta Disgerminoma obulutegi baten gainean garatzen denean. II.motako HZNaren aitzindaria In situ kartzinoma (ISK) edo HZN intratubularra da, Neoplasia testikular intratubularra (NIT) ere deitua barrabilen gainean denean edo Gonadoblastoma (GB) parenkima obarikoaren gainean agertzean. Arazorik handiena da ISK/GB histologikoki bereizezina dela gonozitoek 6-12 hilabete bete aurretik izaten duten heldutasunik ezarekin; horregatik, gomendagarria da biopsia gonadalak urte bat bete arte atzeratzea.

HZN motako barrabiletako tumoreen bizi-arriskua %0,4koa da, eta biziraupena 10 urteetara %95ekoa. HZN motako obario tumoreen kasuan, berriz, bizi-arriskua %0,07koa da, eta biziraupena 5 urteetara %95ekoa. Biak kimioterapiarekiko sentikorrak dira, baina badira tratamenduari lotutako arriskuak, hala nola: gaixotasun kardio-baskularra, sindrome metabolikoa, antzutasuna edo ordezeko tratamendu hormonalaren beharra (61).

Badira faktore batzuk hozi-zelula pregaiztoak eta heltze-atzerapena duten zelulak bereizten lagun diezaguketenak, hala nola: Octamer Binding Transcription Factor 3/4 (OCT3/4) bezalako proteinen adierazpena (59), enbrioietako hozi-zelulen potentzial aniztasunean eta biziraupenean inplikaturako proteina; edo Stem Cell Factor (SCF) bezalako faktorearen hautemate immunohistokimikoan (IHK) (63).

Horrela, arriskua biopsia gonadalaren emaitzen arabera sailka daiteke (4):

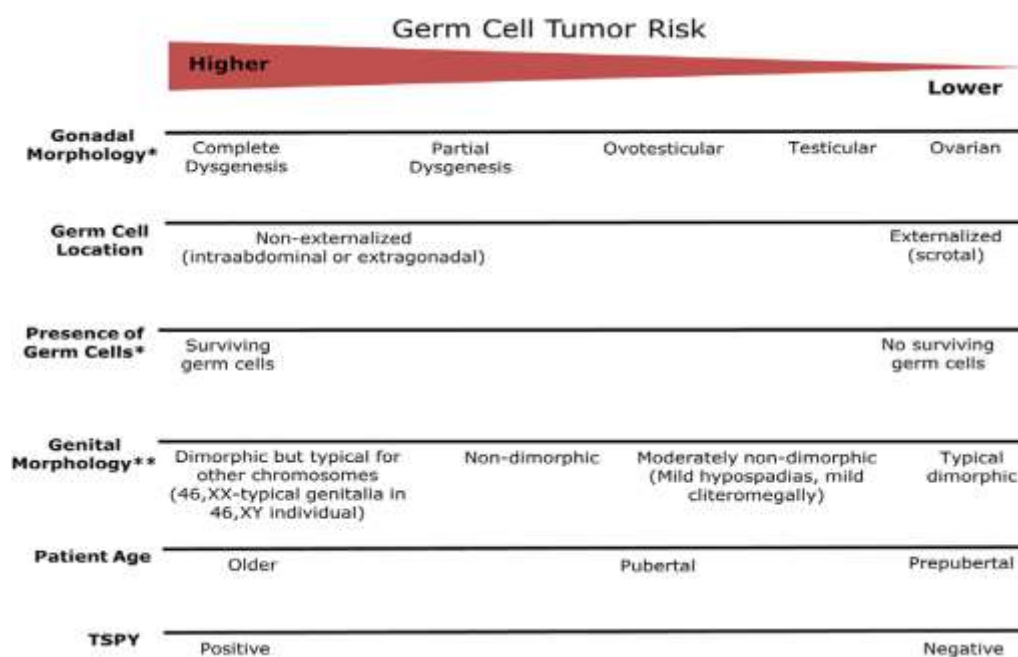


9. Irudia – Arrisku neoplasikoaren sailkapena. Iturria: 4.erreferentzia.

Gaiztotze-arrisku faktoreen artean, honako hauek nabarmentzen dira (61):

- Adina: zenbat eta adin handiagoa, orduan eta arrisku altuagoa.
- Gonadaren ezaugarriak: kokapen anatomikoa (eskrotala, iztai-mailan edo sabel-barnean) eta heltze-fasea (bereizi gabea, obulutegia, barrabila edo obotestea). Tumore-arriskua txikiagoa da gonada zenbat eta helduagoa izan eta haren kokapena zenbat eta baxuagoa izan, kriptorkidismoari lotutako gaiztotze-arrisku erlatiboa 2,9koa dela deskribatu da (55).

- Disgenesiarene edo displasia gonadalaren maila (fokala, difusoa...).
- Y material kromosomikoaren presentzia, GBY eskualdea eta TSPY genea (Testicular Specific Protein Y linked region) egotea.
- Testosteronaren maila hormonal edo birilizazio genitalaren gradua, horrela, arrisku handiagoa deskribatu da PAIS kasuetan CAISetan baino, ISK/GBtik HZNra eraldatzeko testosterona maila nahikoak behar direlako.
- Eragina duten biomarkatzaile IHK-koak (57): OCT3/4, SCF, KITLG, miR-371a-3p edo miR-302/367, MAP3K1...
- Ingurumenaren eragina, prozesu hauek guztiak faktore anitzekoak baitira.



10. Irudia- HZN bat pairatzeko arriskuarekin erlazionaturiko parametroak. Iturria: 61.erreferentzia.

*Morfologia gonadala eta zelula germinalen presentzia: biopsia gonadal bitartez edo gonadektomiaren ondoren zehazturiko parametroak. **Morfologia genitalak ez du korrelazio zuzenik arrisku neoplasikoarekin.

Arrisku-faktore batzuk definituta badaude ere, ez dira jarduera-estandar unibertsalak deskribatu, baina gomendagarria da sabel-barruko gonada disgenetikoen erauzketa, haien ugalkortasun potentziala eta funtzio-hormonal ahalmena kontuan hartuta, pazienteari edota familiari azaldu beharko baitzaio erabaki bat hartu ahal izateko. Gaur egun, ezin da zehaztu arrisku neoplasiko

pertsonala, baina gomendio orokor batzuk eman daitezke familiek/pazienteek erabaki informatu bat hartu dezaten (61).

SGD entidadearen arabera, gomendio batzuk proposatzen dira gonadektomia profilaktiko bat proposatzeko (4,65). Hona hemen, laburbilduta:

Turner sindromean (45XO eta mosaikoak), gaiztotze-arriskua Y kromosomako materiala egotearekin lotzen da (GBY eskualdea edota 45 TSPYren presentzia), kasuen %12,2an ematen dena (66). Horietan, BG garatzeko arriskua %12-40koa da (67); are gehiago, badaude oso garai goiztiarretan deskribatu diren kasuak ere, 5 hilabete baino ez dituztenak adibidez (68). Gainera, argitalpen batzuetan (69) EMS eskalaren bidez erlazionatzen dute fenotipo genitala arrisku neoplasikoarekin; izan ere, anbiguotasun genitala dagoenean, arrisku hori %52raino igo daiteke, eta, aldiz, minimoa izan daiteke, %2 ingurukoa, fenotipo genital femeninoa dagoenean. Baita ere, IHK-ko teknika espezifikoko erabiltzeko gomendioak daude, hala nola, OCT4aren zehaztapena (70), kasu bakoitzean banakako arrisku-neoplasikoa ebaluatu ahal izateko. Kontuan izan behar da %42rainoko berezko pubertaroa deskribatu dela, eta, beraz, kontuan hartu beharko litzateke funtziontasun-gonadala (71). Gainera, ugalkortasuna babesteko aukera dago, eta, beraz, beste ikerketa batzuek, gonadektomiaren ordeztu beste aukera batzuk proposatzen dituzte kasu zehatzetan (72).

45XO/46XY Disgenesia gonadal mixtoan, sexu maskulinoa esleitzen bada, badirudi Sertoli zelulen funtzioa Leydig zelulena baino kaltetuagoa dagoela, haur gehienei pubertate garapena izateko aukera emanez. Paziente hauen kasuan, 6 hilabeteren buruan orkidopexia goiztiarra egitea proposatzen da; izan ere, ISK/GB kasuak deskribatu dira oso adin txikietan disgenesia gonadala dagoenean. Horregatik guztiagatik, zuhurra dirudi biopsia gonadal baten aukera proposatzea eta gonadektomia gomendatzea neoplasia pregaizto/gaizto bat dagoela baieztatzen den kasuetan. Alde bakarreko ISK kasuetan, erradioterapia aukera ere kontuan hartu da, Leydig zelulen funtzionaltasuna babesteko (73). Gainera, zuhurra dirudi, pubertaro ostean biopsia gonadala planteatzea; izan ere, seminomen intzidentzia handitu egiten da 25-35 urte bitartean, baina ez da gomendatzen biopsia seriatuak eta errepikatuak egitea helduaroan. Aldiz, sexu femeninoa esleitzuz gero, ez da ekoizpen estrogenikorik egiaztatu, baina bai pubertaroan ekoizpen androgeniko posible bat. Gaiztotze-arriskua dagoenez eta ugalkortasuna ez dagoenez, haurtzaroan gonadektomia egitea proposatzen da. Genero-identitateari buruzko zalantzak izanez gero, beti atzeratu daiteke gonadektomia (73).

Klinefelter sindromean (47XXY eta mosaikoak), HZN mediastinikoen %8ko arriskua deskribatu da. HZN motako tumore extra-gonadalak hozi-zelulen migrazioaren huts egiteagatik sortzen dira. Kasu horietan nabarmendu daitezkeen markatzaile genetikoak hipometilazioa eta 12p anplifikazioa dira (61).

SGD Obotestikularrean (46XX/46XY; 46XX edo 46XY kariotipoak) gaiztotze-arriskua zalantzazkoa dela uste da, %2,6-3 tartekoa. Arrisku-neoplasikoa gonada-bereizketaren mailaren eta Y materialaren presentziaren arabera da; horrela, arriskua txikiagoa izango da 46XX kariotipodun SGD Obotestikularrean. Argitalpen batzuetan (4) gonadektomia goiztiarra gomendatzen da. Beste batzuetan (73), aldiz, pazientearekin adostutako erabaki bat gomendatzen da, haren genero-identitatea zehaztu ondoren.

JGH kasuak CYP21A2 funtzio galeragatik, kasu hauetan ez dago GB arriskurik. Gonadektomia salbuespen gisa egin daiteke, baldin eta sexu maskulinoa esleitzen bada JGH 46XX kasuetan birilizazio maila altuenetan. HZN kasu isolatuak argitaratu dira JGHen beste forma arraroago batzuetan, hala nola 17 α -hidroxilasaren defizitean, non %6,7ko gaiztotze-arriskua deskribatu den, gonadektomia egin ondoren baieztatuta (74).

46XY kariotipodun barrabil nahasmenen artean, **Disgenesia gonadal osoa eta partzialean** (4) Swyer sindromea daukagu SRY generik ez dagoelako, eta Denis-Drash/Fraser sindromea WT1 genearen inplikazioarekin. Sexu femeninoa esleitzen bada, gonadektomia goiztiarra gomendatzen da, lesio pregaiztoak eta tumore inbaditzaileak garatu ditzaketelako, baita pubertaro-aurreko adinean ere. Gainera, gonada erabat disgenetikoa denez, ez da estrogenorik sintetizatuko. Aitzitik, nahiz eta disgenetikoak izan, gonada horiek testosterona sortu dezakete eta pubertaroan nolabaiteko birilizazioa ahalbidetu; beraz, sexu maskulinoaren esleipenetan gonadektomia atzeratzeko aukera planteatu daiteke. Hala eta guztiz ere, paziente horiengan tumore inbaditzaile bat garatzeko arriskua kontuan hartu behar da, hormona-ekoizpen posiblearen onurarekin alderatuta. 46XY **SRY genearen mutazioetan** DG osoa edo partziala kasuetan, tumore gonadalen garapena aldakorra da aurkezturiko paziente serieen arabera, %20-52,5 bitartekoa. Kasu horietan, ikertzaile batzuek birilizazio gutxiko kasuetan, biopsia gonadal bat egitea proposatzen dute azterketa IHKa gauzatu ahal izateko nerabegarora heldu baino lehen, ISK/GB presentzia baztertzeko. **MAP3K1 mutazioen kasuetan**, disgenesia gonadalen %13-18 izango liratekeenak, mutazio horrek barrabil garapenaren aldeko faktoreen (SOX9/FGF9) eta obulutegien aldeko garapen faktoreen (WNT4/ β katena) arteko desoreka sortuko luke, degenerazio gaiztoa gauzatu (61).

Androgenoen sintesiaren nahasmenduak (4): sexu femeninoa esleituz gero, birilizazioa izan dezakete pubertaroan, eta, beraz, gonadektomia prepuberala gomendatzen da. Genero maskulinoari esleitutakoetan, gaiztotze-arriskua ezezaguna da, seguruenik txikia, barrabilen garapena osatu egin delako. Zenbait faktorek, hala nola, kriptorkidiak, hozi-zelulen heltze-atzerapenaren gradu aldakorrek eta beste faktore ezezagun batzuek, arrisku handiagoa eragin dezakete. Kasu zehatzetan badaude HZN inbaditzaileak deskribatuta, adibidez, **HSD17B3ren defizitean (17-zetoreduktasa)** arriskua handia da, %28koa. Barrabilak mantentzen badira, eskrotorarte jeistea gomendatzen da, eta haien bilakaera zorrotz kontrolatu behar da. Aldiz, **5 α -erreduktasa defizitean** eta **Leydig zelulen aplasia/hipoplasian** arriskua txikia edo ezezaguna da, nahiz eta seminoma kasuren bat deskribatu den.

Androgogenoekiko sentikortasunik ezaren sindromean: gaiztotze-arriskua desberdina da forma partzial eta osoen artean, %0,8-22 bitartekoa (75).

Alde batetik, forma partzialetan (PAIS) arriskua handiagoa da, benetako arriskua zein den ez dakigun arren; barrabilak eskrotoan badaude, gaiztotze-arriskua txikiagoa da, eta, horregatik, orkidopexia goiztiarra gomendatzen da bizitzako lehen urtean. Kasu hauetan, biopsia gonadal goiztiarraren indikazioa ez dago argi, gaiztotzea berandu gertatzen delako (73). Genero femeninoarekin identifikatzen bada, birilizazioa izan dezake pubertaroan. Gomendagarria da pubertaroaren aurreko gonadektomia edo entidadearen diagnostiko zehatza lortzen denean, gaiztotzeko arriskua ekiditeko.

Bestalde, Androgenoekiko sentikortasunik ezaren sindrome osoan (CAIS delakoan) hartzailearen hondar-jarduerarik gabeko kasuetan, tumore gaiztoen tasa baxua da, %1 baino gutxiagokoa (59), hiru arrazoiengatik: barrabilek garapen osoa dute disgenesiarik gabe, estimulu androgenikorik ez dute eta barrabilen hozi-zelulen apoptosi zelularren maila handia delako; hori dela eta, CAIS kasuetan neoplasia gaiztoen arriskua %0,8an balioetsi da (23), nahiz eta artikulu batzuetan zifra altuagoak aurkeztu izana, %1,5etik (76) %14-16rarte heldutasunean (77). Gehienak seminomak dira eta pubertaro ostean eman ohi dira, adin ohikoena 30 urtetik gora izanik. Gainera, kalkulatzen da ISKen %50ek 5 urtetan egiten dutela aurrera HZN inbaditzaile bilakatuz (78), eta biziraupena %100ekoa dela I.estadioko HZNN kasuan, orkiektomiaren ondoren (79). Horregatik guztiagatik, zentzuzkoa dirudi kasu horietan gonadektomia atzeratzea, pertsona horrek genero-identitate egonkorra duela eta erabakia kontzienteki eta informatuta har dezakeela egiaztatu arte. Oro har, gonadektomia profilaktiko postpuberala gomendatzen da. Gainera, pubertaro ondorengo garaiararte gonadak mantentzen badira, berezko feminizazioa gertatuko da nerabezaroan

(androgenoen aromatizazioaren bidez), estrogeno exogenoen beharrik gabe, eta bularraren garapena eta hezurren mineralizazioa behar bezala optimizatzea lortuko da.

Kalkuluen arabera, CAIS duten pertsonen %15ek ere erabakitzen dute pubertaroa igaro ondoren gonadektomia ez egitea (76), arrazoi hauetan oinarrituta: hormona endogenoen onurak mantentzea, iraupen luzeko tratamendu hormonal ordezkatzailaren ondorio kaltegarriak saihestuz; ugalkortasun potentziala (urria bada ere, hozi-zelulak badaude ere, gehienetan ez baitago espermatogenesi ebidentziarik); gonadektomiaren ondoriozko konplikazio posibleak saihesteko eta dagoen gaiztotze-tasa baxuagatik. Paziente horientzat hainbat zaintza eta jarraipen protokoloak proposatu dira (80,81), baina oraindik ere gaur egun ez dago adostasunik, iruditeknika batek ere ez baitu lortu lesio pre-gaiztoak antzematea (81). Gonadak haztagarriak diren kasuetan, pubertarotik aurrera auto-esplorazioa hilero egitea gomendatzen da (59,65), eta susmoa izanez gero, azterketa ekografiarekin osatzea. Egile batzuek (79) miaketa fisikoa eta urtero/bi urterik behin ekografia egitea iradokitzen dute iztai-mailan dauden gonadak kontrolatzeko pubertarotik hasita, eta EMN sabel-barneko gonaden kasuetarako gordetzea. Laparoskopia diagnostikoa eta biopsia planteatu dira zalantzazko kasuetan ere (82).

Tumore-markatzaile serikoak ez dira baliagarriak lesio pre-gaiztoen detekzio goiztiarrerako, nahiz eta markatzaile batzuk, besteak beste, β -HCG eta LDHa, igota antzeman diren seminoma duten pazienteen kasu batzuetan, β -HCG altua estadio aurreratuko seminomen %15-20etan, eta LDHa seminomen %40-60an, hain zuzen ere (83). Eiakulaturiko hazian zelula neoplasikoak aurkitu dira, OCT3/4 edo AP2- γ biomarkatzaileekin eta AFP edo β HCG bezalako proteinak igota antzeman dira HZN gaiztoen kasuetan, baino ez ISK/BG pre-gaiztoetan. Bestalde, mikro-RNA espezifikokoak ikertzen ari dira serumenean, hala nola miR-371-3 eta miR-302 klusterrak. Teknika hauek gaur egun ikerketa prozesuan daude, eta mugak dituzte; izan ere, eiakulazioa pubertaroan gertatzen da, eta ISK/GBren detekzio goiztiarrerako sentikortasuna ez dago zehaztuta, baina etorkizunean aurrerapauso bat suposatu dezakete (59,73).

Amaitzeko, kontuan izan behar da biopsia gonadalak ere, metodo diagnostiko gisa, bere mugak dituela (65); izan ere, lortutako lagina ez da beti parenkima gonadal osoaren adierazgarria, eta, gainera, ISK/GBren eta heldugabetasun gonadalaren arteko bereizketa anatomopatologikoa eta IHKa zaila da kasu batzuetan. Negatibo faltsuen %0,5-10 zenbatesten dira helduaroan hartutako biopsia gonadaletan, eta eraginkortasuna handitzeko, bi eremu desberdin eta gutxienez 3x3mm-ko ehun zatiak biopsiatzea proposatzen da (73). Hala eta guztiz ere, ez dago ebidentziarik biopsia gonadala detekzio goiztiarrerako metodo gisa edo neoplasia gaiztoaren kasuetan biziraupena

hobetzeko metodo gisa balio duenik (64), nahiz eta ikerketa batzuek norbanakoaren gaiztotze-arriskuaren estadiatze-metodo gisa proposatzen duten (83).

Azken gomendio gisa, genital femeninoak eta HZN bat dituzten paziente guztiei kariotipoa egin behar zaie, eta 46XX izanez gero, TSPY eskualdearen presentzia baloratu beharko litzateke (4,61).

Ondorengo tauletan, degenerazio neoplasikoaren probabilitatea SGD motaren arabera azaltzen da, hainbat argitalpenetan:

(LC.Pyle, 2017) Lifetime risk of GCNIS/GB in various DSD types

DSD type	% lifetime GCNIS/GB risk
TSPY positive with <i>WT1</i> Mutations (Frasier and Denys-Drash syndromes)	40-60
TSPY positive gonadal dysgenesis	12-40
PAIS	15-20
CAIS	0.8-15
Ovotesticular DSD	2.6

3. Taula. Iturria: 61.erreferentzia.

Type 2 germ cell tumor risk and recommendations for management in disorders of sexual development. (A Abaci, 2015)

Risk group	DSD	Tumor risk, %	Management
High	Gonadal dysgenesis ^a , (Y+) ^b , intraabdominal gonad	15-35	Gonadectomy ^c
	Frasier syndrome	60	Gonadectomy ^c
	Denys-Drash syndrome (Y+) ^b	40	Gonadectomy ^c
	Partial androgen insensitivity syndrome (non-scrotal gonad)	50	Gonadectomy ^c
Intermediate	Turner syndrome (Y+) ^b	12	Gonadectomy ^c
	17-β OH-steroid dehydrogenase type 3 deficiency	15-28	Monitor/gonadectomy?
	Partial androgen insensitivity syndrome (scrotal gonad)	Unknown	Biopsy ^d and irradiation
	Gonadal dysgenesis (Y+) ^b	Unknown	Biopsy ^d and irradiation
Low	Complete androgen insensitivity syndrome (scrotal gonad)	0.8-2	Biopsy ^d and ???
	Ovotesticular DSD	2.6-3	Removal of testicular tissue?
No (?)	5α-reductase deficiency	?	Unresolved
	Leydig cell hypoplasia	?	Unresolved

^aGonadal dysgenesis (including not further specified, 46XY, 45X/46XY, mixed, partial, complete). ^bGBY region positive, including the TSPY gene. ^cAt the time of diagnosis. ^dAt puberty, allowing investigation of at least 30 seminiferous tubules, with diagnosis preferably based on OCT3/4 immunohistochemistry. DSD, disorders of sex development.

4. Taula. Iturria: 65.erreferentzia.

Riesgo de tumor gonadal en las ADS/DSD (Audi Parera L, 2012)			
Grupo de riesgo	Diagnóstico	Riesgo (%)	Recomendación
Alto	DG ^a (Y+) ^b con gónadas intra-abdominales	15-35	Gonadectomía ^c
	PAIS ^d (testes no escrotales)	50	Gonadectomía ^c
	Anomalia WT-1 fenotipo Frasier	60	Gonadectomía ^c
	Anomalia WT-1 fenotipo Denis-Drash (Y+) ^b	40	Gonadectomía ^c
Intermedio	Síndrome de Turner (Y+)	12	Gonadectomía ^c
	Déficit 17-cetoreductasa (HSD17B3)	28	Control
	DG ^a (Y+) ^b con gónadas escrotales	Desconocido	Biopsia ^e
	PAIS ^d (testes escrotales)	Desconocido	Biopsia ^e
Bajo	CAIS ^f	0.8-2.0	Biopsia ^e ^{si no gonadectomía en pubertad}
	ADS ovotesticular	3	Extirpación de teste
	Síndrome de Turner (Y-) ^g	1	Ninguna
Nulo (?)	Déficit de 5-alfa-reductasa (SRD5A2)	0	No resuelta
	Hipoplasia de células de Leydig (LHCGR)	0	No resuelta

^aDG: disgenesia gonadal (incluye las formas mixtas, parciales y completas y los cariotipos 46,XY y 45X/46,XY).
^bY+: región GBY positiva incluyendo el gen TSPY.
^cGonadectomía: en el momento del diagnóstico.
^dPAIS: resistencia parcial a los andrógenos (mutaciones gen AR).
^eBiopsia: en edad puberal, con análisis de por lo menos 30 túbulos seminíferos y tinción con OCT3/4.
^fCAIS: resistencia completa a los andrógenos (mutaciones gen AR).
^gY-: negatividad detección mediante PCR de secuencias del cromosoma Y, en especial de la región GBY.

5. Taula. Iturria: 4.erreferentzia.

7.- KIRURGIA GENITALA. GENITALEEN FUNTZIONALITASUNA eta SEXUALITATEA.

Genitalen kirurgiak aldaketa itzulezinak dakartza pertsonen fenotipoan, eta, beraz, jarduera kirurgikoan adostasuna lortzea gomendatzen da, bai familiarekin, diziplina-anitzeko saioan dauden osasun-profesionalen artean, baita, ahal den neurrian, paziente berarekin ere (4).

Planteatutako kirurgiek helburu hauek lortu nahi dituzte (39):

- 1- Anatomia eta funtzionaltasun genitala bermatzea
- 2- Sexu-harremanak erraztea
- 3- Etorkizunean ugalketa posible bat ahalbidetzea
- 4- Gerta daitezkeen konplikazio urologikoak saihestea (genu-infekzioak, inkontinentzia...)
- 5- Baginako/umetokiko barrunbean fluido-metaketa saihestea

6- Anatomia atipikoak eragin ditzakeen estigmatizazioa eta asaldura psikologikoak saihestea

7- Minbizi gonadalaren intzidentzia murriztea

Teknika kirurgiko ugari daude kanpo-genitalak birmoldatzeko, bai fenotipo maskulinoa bai femeninoa lortzeko. Gizonezkoranzko birmoldaketa-kirurgiak hipospadiasen kirurgiaren printzipioetan oinarritzen dira, eta honako helburu hauek dituzte: kordee bentrala kentzea edo makurdura ekiditea, erekzio ez-mingarriak eta zuzenak lortzeko; neouretra bat sortzea meato glandarrarekin, arku-mikzional on bat lortzeko, maskuriaren hustutze osoa ahalbidetzen duena presio gutxirekin, maskuri-disfuntzioa ekiditeko eta eiakulazioa aurreranzko norabidean ahalbidetzeko; eta azkenik, emaitza estetiko egoki bat lortzea prepuzio zein eskroto mailan, azal-errettrakzioak saihesteko. Prozedura horiek denbora kirurgiko bakarrean egin daitezke, edo ondoz-ondoko hainbat ebakuntza seriatuetan. Gainera, aurreko atalean aipatu dugun bezala, orkidopexia egokia izango litzateke gaiztotze-arriskua murrizteko, sabeletik kanpo dauden gonada haztagarriak lortuz.

Emakumezkoranzko birmoldaketa genitalaren barruan, honako helburu hauek lortu beharko lirateke: bagina-sarrera perineo-mailara jeistea, zabala hilerokoa bermatzeko modukoa, baginatik sarketa posible bat ahalbidetzeko eta etorkizunean gerta litekeen erditze baginal bat kontutan hartuta; ezpain txiki eta handi makroskopikoki egokiak, ahalik eta ehun erogeno gehiena mantenduz; estimulazio klitorianoa ez-mingarria lortzea eta introito baginala eta meatoa bereiztea, gernu-infekzioak, inkontinentzia eta gernu isurketa intrabaginala ekiditeko.

Horretarako, honako teknika kirurgiko hauek nabarmentzen dira:

- Tuberkulu genitalaren gaineko ebakuntzak (4): tuberkulu genitala osorik utz daiteke edo murriztu. Murrizketa, gorputz kabernosen erauzketa partzialaren bidez egiten da, inerbazio eta baskularizazioa preserbatuz (84,85). Egile batzuk, gorputz kabernosoak erabat kontserbatzen saiatu dira, ezpain handien barruan lurperatuz baginaren irtetearen inguruan (86). Erauzketaren ondoren, klitoria, berriz ere, gorputz kabernosen oinarriari lotzen da eta soberan dagoen azal perinealaren mukosa bertikalki banatzen da ezpain txikiak sortzeko. Ebakuntza hau nahiko konplexua da, sentikortasun klitoroideoarentzat kaltegarria izan daitekeena eta itzulezina, beraz, gaur egungo joera atzeratzen saiatzea da. Prozedura atzeratzearen aldeko argudio gehiago dira, lehenik eta behin, ez dagoela adostasunik klitoriaren

tamaina funtzionalari buruz, eta, bigarrenik, ebakuntza honen ondorioei buruzko ebidentzia nahikoa duen epe-luzeko azterketarik ere ez dagoela (4).

- Ezpain-eskrotoaren arteko fusioa irekitzea, erdiko lerroa moztuta ezpain nagusiak bereizteko; horri esker, azaleko plastia bat egin dezakegu klitoriaren inguruan.

- Sinu urogenitalari dagokionez, oso garrantzitsua da uretra proximalaren eta kanal komunaren luzera, espektro zabal bat dagoelarik: baginak uretrarekin bat egin dezake perineotik gertu (kanal amankomun laburra sortuz), edo uretra proximalean egin dezake bat (kanal amankomun luzea). Horren arabera, aukera kirurgiko desberdinak daude:

- Passerni-Glazel-en atzeko plastia perineala edo introitoplastia (87).

- SUGren mobilizazio partziala edo osoa (TUM edo PUM teknikak) (88–90): abordatze perineal baten bidez, SUGaren jaitsiera lortzen da bloke amankomun bat balitz (uretra aurreko bagina-hormatik bereizi gabe); mobilizazio osoaren kasuan lotailu pubouretrala ebakiz edo mobilizazio partziala bada, mantenduz.

- Baginako jaitsiera laparoskopikoki lagundua (91–93).

- ASTRA teknika (Anterior Sagittal Transanorrectal Approach), perineoaren aurrekaldetik hasita eta ondestea zeharkatuz, SUG luzeen kasuetarako (94–96).

- Neobagina bat sortzea heste-lodia, azal perineal edo ahoko mukosaren bitartez... baginoplastia egiteko gehien erabiltzen den elementuetako bat sigma da, bide laparoskopikotik edo baita robotikotik ere egin daitekeena.

- Introitoaren edo baginaren amaierako herenaren dilatazio progresiboak.

- Trakzio bidezko baginako elongazio-sistemak, hala nola, Vechietti teknika laparoskopikoa edo Davydov (97,98), Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) sindromearen kasuetan ere erabiltzen direnak.

Gai horri buruzko hainbat alderdi eztabaidagarri daude, baina gaur egun oraindik ez dago adostasunik ezarrita, horri buruzko ebidentzia zientifikorik ez dagoelako (99,100).

Lehenik eta behin, "Timing kirurgikoa" daukagu, hau da, zer adinetan gomendatuko litzatekeen horrelako kirurgiak planteatzea. Hipospadias nabarien kasuan, kirurgia 2 urte bete baino lehen (18

hilabete inguru) proposatzearen gomendio orokorra ezartzen da, gernu-kontinentearen prozesu fenotipikoki behin-betikoak diren genitalekin egin dadin. Genitoplastia feminizatzaileen kasuan, adin optimoa eztabaidagarriagoa da; izan ere, kirurgia goiztiarren herenak ukituak edo prozedura berriak behar ditu pubertaroan.

Beste puntu eztabaidagarri bat da ea justifikatuta dagoen kirurgia goiztiarrerako indikazio gomendioa, helburu estetiko funtzionala baino gehiago duen kirurgia berreraikitzailea den kasuetan. Kasu horietan, berreraikuntza goiztiarraren aldeko argitalpenek honako arrazoi hauengatik justifikatzen dute:

- Inkestan parte hartu duten emakume helduek nahiago dituzte kirurgia goiztiarrak, kirurgia genital hori egiteko adin egokiari dagokionez galdetuta (101).
- Genital atipikoak dituzten banakoek genero-disforia izateko aukera; horrela, esku-hartzea justifikatuko da, etorkizunean estigma eta afekzio psikologikoa saihestu ahal izateko. Egonkortasun psikologikoaren eta fenotipo genitalaren arteko harreman zuzen hori ezin izan da frogatu, gorputza eta, bereziki, itxura genitala onartzeko prozesuan eragina duten faktore ugari baitaude, hala nola arau soziokulturalak, erlijioso-ideologikoak, harreman sexual-afektiboak, ingurune sozio-familiarra...
- Familiak nahiago du genero indibidualez jabetu aurretik genitalen berreraikuntza egin, diagnostiko-prozesuaren familia-bizipen traumatikoa saihesteko eta prozesu horri lotutako familia-antsietatea arintzeko (102).
- Familiek adingabeari buruz erabakitzeko duten eskubidea, etorkizuneko ongizate fisiko zein mentala zainduz, pediatriako pazientearen ongintza-printzipioari jarraikiz.
- Badirudi odol-galera txikiagoa dagoela goiz egindako kirurgietan.
- Ehunen orbaintze hobea adin txikietan ama-jatorriko estimulazio estrogenikoaren ondorioz egindako kirurgietan (102).

Kirurgia goiztiarraren aurkakoak pazientearen ez-kaltetze eta autonomia printzipioetan oinarritzen dira; izan ere, adingabeak ezin du kontzienteki parte hartu erabakiak hartzerako orduan (103):

- Inplikaturako pertsonak modu informatuan eta kontzientean parte-hartzearen alde egiten dute, eta, beraz, ume eta haren senideei laguntza psikologikoa eskaini ondoren, heldutasuna

erakusten duten adingabeei ebakuntzen aukera eskaintzea gomendatzen dute, erabakiak kontzienteki hartzeko prozesu bat baimenduz.

- Beste talde batzuek (104) kirurgia goiztiarrak mutilazioa edo tratu-txar modura ikusten dituzte, pertsonaren baimen espliziturik ez izateagatik eta sentsibilitatean eta genitalen funtzionaltasunean eragin negatiboa izateagatik.

- Nabarmentzen dute helduaroko disfuntzio sexuala ez dela soilik SGD entidade beragatik ematen, baizik eta kirurgiek eragindako konplikazio eta ondorio psikologikoengatik ere (105). Hainbat azterlanetan aurkezten diren kirurgia genitalen osteko asegabetasunari dagozkion portzentaiak ezin dira gutxietsi, %47rainokoak genitoplastia feminizatzaileen ostean (106) eta %57rainokoak maskulinizatzaileen ostean (107), sexu-harremanetan eragindako arazoez gain (dispareunia, sexu-desio falta...), pubertaoran/heldutasunean %28rainoko ber-ebakuntzen behar-izanarekin batera (102). Argitalpen berriagoetan (108), ehuneko horiek txikiagoak dira: %36 genitoplastia maskulinizatzaileetan eta %12,5 feminizatzaileen ostean.

- Ez dago frogatuta kirurgia goiztiarraren eta asebetetze handiagoaren arteko erlazioa; ezta teknika kirurgiko idealik ere; izan ere, atzera begirako ikerlanetan, urteetan zehar erabilitako hainbat teknika desberdin aztertu dira eta ez da zuzeneko loturarik ikusi banakako asebetetzearekin (106).

- Gainera, azpimarratzen dute, ongizate psikologikoa askotan ukitua dagoela bizi izandako asistentzia-prozesuaren ondorioz, prozesu kirurgiko errepikakor eta hazkunde-prozesu medikalizatuaren ondorioz.

- Baita garuneko garapenean kalte potentziala ere, 3 urte bete baino lehen egindako sedazio edo anestesia orokorreko prozedurengatikoa (109).

Azkenik, aipamen berezia egin beharko litzateke adostasuna lortu duten bi puntuei. Lehen, sintomarik gabeko muller-gorpuzkien erauzketa saihestea izango litzateke, degenerazio gaiztoa anekdotikoa baita. Kirurgia kasu sintomatikoetan soilik planteatuko litzateke, hala nola, disuria, gernu-infekzio errepikakorrak edo urolitiasiak eragiten dituztenean (99). Bestalde, pediatria-garaiko baginako dilatazioak eta miaketa genital errepikatuak saihestea (bai kontsultan, bai sedazio edo anestesia bidezko prozeduren bitartez), pazientearentzat hain inbaditzailea ez den asistentzia-prozesu bat lortuz.

Azken argitalpenetan (107), kirurgia-indikazioaren egokitasuna gatazka etiko gisa planteatzen da. Pazientearen autonomiaren eta kalte ez egitearen printzipioak erdigunean jarrita. Helburu nagusia izango litzateke informazioan oinarritutako eta lagundutako prozesu baten ostean erabakiak hartzea, etorkizuneko aniztasuna kontuan hartuta. Horrela, oreka lortzen da ongizate printzipioaren (non familiak adingabearen oreka psiko-sozialaren zaintzaile diren) eta autodeterminazio-eskubidearen artean.

8.- EPE LUZERA. BIZI-KALITATEA.

Aurreko ataletan aipatu den bezala, SGD entidade bakoitzak garapen espezifikoak dakar eta asaldura entzimatikoaren edo haren garapen bereizgarriaren ondoriozko patologia edo arrisku batzuk partekatzen ditu.

Literaturan intersexualitate/SGD baldintza ohikoenei lotutako patologia edo arriskuak deskribatu dira (110). Hona hemen garrantzitsuenak:

Jaiotzetiko giltzurrungaineko hiperplasia (JGH):

- Hiperandrogenismo egoeraren ondoriozko pubertaro goiztiarra.
- Azken altuera aldakorra: hezur-epifisiak behar baino lehen ixteagatik azken altuera baxua izatearekin lotzen da, gehiegizko androgenikoagatik edo azken altueran eragin aldakorra, hazkundearen eta hezur-adinaren azelerazioagatik forma ez-klasikoetan (27). Glukokortikoideen eta mineralokortikoideen dosifikazioan hobekuntzak proposatzen dira hazkunde garaian zehar, bai eta hazkunde-hormona eta GnRH agonisten erabilerari buruzko azterketa prospektiboak egiteko beharra ere, azken neurria -2.25 DS baino txikiagoa espero den pazienteengan hazkundera sustatzeko (31).
- Patologia kardio-baskularra eta metabolikoa izateko arriskua: obesitatearekin lotuta (OR: 11,3), intsulina erresistentziarekin edo diabetesarekin (OR: 4), hipertentsioarekin (OR: 4,1), zainetako tronboenbolismoarekin (OR: 5), tirotoxikosiarekin (OR: 3,5), hipotiroidismoarekin (OR: 2,3); arrisku kardio-baskularra pairatzeko ratio globala 3,9 izanda (32,110). Forma ez-klasikoetan arriskua handiagoa litzateke, hiperandrogenismoagatik (108). Beste azterlan batzuetan nabarmentzen da, goranzko joera dagoela arrisku kardio-baskularreko faktoreetan, baina ez dagoela benetako

arrisku igoera globala (109). Hala, azken adostasun-agirian (12), ez da gomendatzen bihotzeko ohiko ebaluaziorik, ez eta ebaluazio metabolikorik ere JGH duten helduentzat, baizik eta bizi-aholku osasuntsu orokor bat, sindrome metabolikoa prebenitzeko, populazio orokorrean bezala.

- Osteopenia eta hezur-mineralizazioaren alterazioak: JGHren %70ek hezur-dentsitate gutxiegitasuna dute 30 urtetik aurrera, ez hainbeste oinarrizko entidadeak eraginda, baizik eta epe luzerako tratamendu hormonal ordezkatzailaren ondorioengatik (113). Helduetan, glukokortikoide-aldi luzeen hartze-historia edo haustura ez-traumatikoen aurrekariak dituzten pazienteei hezur-dentsitometria bidezko balorazioa gomendatzen da (12).

- Arazo urologikoak: ikerketa-lan batzuen arabera, larrialdi mikzionala, gernu-maskuria husteko arazoak, enuresia edo inkontinentzia bezalako arazoentzako intzidentzia areagotuta dago; beste batzuetan, ordea, ondorioztatu da genitoplastia feminizatzailea ebakuntzaren ostean SGD duten pazienteek, kontrolekin alderatuta, gernu-inkontinentzia arazoak izateko probabilitate bera dutela (114), berriz, murriztu egiten dena gernu-infekzio arriskuaren probabilitatea litzateke kirurgiaren ondoren. ICIQ-SF galdetegiarekin (115), flujometria eta mikzio-osteko ekografia bezalako frogekin jarraipena egitea gomendatzen da, epe luzera egon daitezkeen arazo mikzional eta urologikoak baloratzeko.

- Sexualitatea: kasuen ehuneko handi batean du eragina, %46rarte ez egoki moduan deskribatzen delarik (116); ratio okerragoekin forma ez-klasikoetan, desio, lubrikazioari, orgasmoari eta asebetetzeari erreparatuta (51). Gainera, klitoriaren gaineko kirurgien %39a anorgasmiarekin lotuta daude, bai eta sentsibilitate klitoriarra tenperaturaren eta bibrazioaren gutxitzearekin ere. Beste kasu batzuetan, sexualitatea bagina-luzera eskasia edo genitoplastien osteko bagina-introitoaren estenosiarekin eragindua egon daiteke, azken honen maiztasuna kasuen %30-40a izanda (116).

- Identitatea: gehienak emakumezko bezala identifikatzen dira, nahiz eta JGHen %5 inguru ez dagoen ados esleitutako generoarekin (4).

- Ugalkortasuna: ugalkortasunak eragina izan dezake JGH duten gizonezkoengan supresio gonadotropoengatik, barrabil gutxiegitasunengatik edo TART (Testicular Adrenal Rest Tumors) delakoaren presentziarekin. Azken horien arrazoia giltzurrungaineko ehun ektopikoa barrabilen mailan dagoela da, tubulu seminiferoak konprimatzen dituen eta espermatogenesisia eragozten duena. Aldiroko barrabil-ekografia gomendatzen da pubertarotik aurrera (1-2 urterik behin); izan ere, haurtzaroko intzidentzia %21-28koa delako, baina 10 urtetik aurrera igotzen doa %94 izan

arte heldutasunean. Garaiz detektatuz gero, oligo/azoospermia prebeni daiteke, glukokortikoideen bidezko tratamendua areagotuz desagertzen baitira (12). JGH duten emakumezkoetan ez da ekografia pelbikorik gomendatzen ohiko azterketa ginekologikoetatik kanpo. Hala ere, anatomia genitalaren miaketa fisikoa eta balorazio ginekologikoa gomendatzen da hilekoaren irregulartasunen edo introitoaren estenosiaren aurrean (12). Berezko haurduntze-tasa %33-60koa da, ordezko tratamendu hormonal egokiarekin. Tasa hori handitzeko obulutegi-estimulazio hormonal batez balia daitezke. Haurdunaldia monitorizatu egin behar da, gerta daitekeen gutxiegitasun adrenalai saihesteko. Zesarea bidezko erditze-tasa handiagoa da biztanleria orokorraren kasuan baino (% 67-72koa), baginako estenosiari lotuta.

Androgenoekiko sentikortasunik eza:

- Patologia kardio-baskularra eta metabolikoa izateko arriskua: arrisku globala handitua dago, gonadektomiarekin lotuta egon ala ez.
- Osteopenia eta hezur-mineralizazioaren alterazioak: hezur-dentsitatea gutxiegitasun bat dute, Y kromosomaren presentziari lotuta eta gonadektomiaren ondoren nabariagoa dena. Beraz, gonadektomia jasaten duten CAIS kasuek hezur-dentsitatearen murrizketa handiagoa dute. Bestalde, PAIS kasuetan hezur-dentsitatea biztanleria orokorraren parekoa da (113).
- Sexualitatea: bagina-luzera nahikorik ez izateagatik edo bagina-sarrera estua izateagatik sarketa bezalako sexu-praktikekin arazoak deskribatzen dira, bai eta aurretiko kirurgiekin lotutako sentikortasun genitalaren alterazioak ere.
- Identitatea: CAIS duten paziente gehienak, emakumezko bezala identifikatzen dira. PAIS kasuen artean, %33k ez du bat egiten esleitutako genero identitatearekin.
- Ugalkortasuna: gonadektomiaren ondoren hozi-zelulen azterketan, ikusten da zelula horiek murriztu egin direla adina igo ahala (117). Haurdunaldi-aukera esperimentalak dago umetoki-transplantearekin.
- Beste batzuk: artikuluren batean (23) deskribatzen dute bularreko minbiziaren, miokardioko infartu akutuaren arrisku igoera minimoa, aho-bidezko antisorgailuekin tratamenduan dauden emakumeen antzeko arrisku igoera. Gainera, demenzia, asaldura kognitiboak eta Parkinson gaixotasunaren areagotzea deskribatuta dago.

Turner sindromea:

- Egiturazko anomalia kardiakoak: ohikoena aorta-balba bikuspidea da, eta, ondoren, aorta-koartazioa. Arrisku kardio-baskularren areagotzea, batez ere, lotuta dago aorta-estenosiaren mailarekin, %1-2ko arriskuarekin aorta-disekzio bat pairatzeko haurdunaldian, erditzean eta erditu-osteko garaian. %20k tratamendu farmakologikoa behar duen hipertentsioa garatzen dute.
- Giltzurruneko egiturazko anomaliak: lotutako giltzurrun anomaliak %30-40an agertzen dira, horien artean nabarmentzen dira, sistema duplexak edo ferra-giltzurruna. Giltzurrun-funtzio galera, gertu-infekzio errepikakorrek, buxadura edo maskuri-ureter errefluxua ekar dezakete, beste konplikazio batzuen artean.
- Amenorea primarioa eta/edo obulutegi-hutsegite goiztiarra: %30ek berezko pubertaro garapena izan dezakete, baina gehienek obulutegi-akats goiztiarra izango dute.
- Minbizi endometrialia izateko arrisku handiagoa helduaroan, biztanleria orokorrarekin alderatuta.
- Altuera baxua: pubertaroan hazkuntza-hormona eta estrogenoak erabiliz gero, azken neurria handitu daiteke 7cm batez-beste.
- Entzumen galera: haurtzaroko erdiko otitis akutuaren gertakari errepikakorrei lotu da, eta entzumen galera antzematen da helduen %60an.
- Gaixotasun autoinmuneak: %24an hipotiroidismoa, %2,5ean hipertiroidismoa, %4-6an gaixotasun zeliakoa eta jatorri autoinmuneke beste baldintza batzuk ere lotu dira, hala nola, 2.motako diabetes mellitusa, LDHren igoera, triglizeridoen edo entzima hepaticoen gehikuntza.
- Osteopenia eta hezur-mineralizazioaren alterazioak: hipogonadismoagatik osteoporosi goiztiarra. Osteopenia adin goiztiarretan, tratamendu estrogeniko goiztiarrekin hobetzen dena.
- Ugalkortasuna: berezko haurduntze-tasa txikia da, obodonazioa eta in vitro ernalketa behar dituzte. Haurdunaldi bitarteko ama hilkortasuna %2koa da aorta-disekzioagatik. Zesarearen ratio handiagoa, desproporzio zefalo-pelbikoagatik.

Bestalde, badira beste argitalpen batzuk (113), gehiago zentratzen direnak Intersexualitate/SGD entidateen plano genetikoan, asaldura genetiko espezifikoak klinika zehatzarekin lotuz, hala nola: GATA4 eta FOG2 mutazioak sortzetiko bihotz-akatsekin lotu dira; SOX9 mutazioak, asaldura

eskeletiko larriekin lotuak, adibidez, displasia kanpometikoa; WT1 mutazioak WAGR espektriko sindromikoarekin lotuta (Wilms tumorea, Aniridia, malformazio Genito-urinarioak eta "R" Atzerapen mentalari dagokiona) edo Denys-Drash sindromearekin baita ere; SF1 mutazioak hipo/aspleniarekin erlazionatu dira; FOXL2 y RSPO1 geneen mutazioek obulutegi eta begien garapenarekin lotura dute, blefarofimosis, ptosis edo epikantus... bezalako patologiak sortuz, baita azal alterazioekin ere, hala nola, hiperkeratosi palmo-plantarra edo zelula eskamosoen kartzinoma.

Azkenik, SGD entidade asko hainbat neuropatiekin ere erlazionatu dira: alterazio senso-motoreak, atzerapen mentala, gutxiegitasun kognitiboa edo memoriaren nahasmenduekin. Horrek oinarri genetiko heterogeneoa iradokitzen du.

Bizi-kalitatearen balorazioari dagokionez, balioztatutako galdetegiak daude, entidade hauekin lotutako hainbat alderdi baloratzeko aukera ematen digutenak. Horrela, genitoplastia maskulinizatzailearen osteko emaitza kirurgikoak balora ditzakegu HOPE, HOSE, PPS, SAGAS-M eskalen bitartez (118); aitzitik, ez dugu genitoplastia feminizatzaileko eskala estandarizaturik. Eskalak daude haurtzaroan altuera baxuko inplikazio psikologikoa baloratzeko, QoLISSY (119) esaterako; haurtzaroko alderdi psiko-emozionalei buruzko galdetegiak edo espezifikagoak, hala nola, depresioari edo antsietate egoerei buruzko galdetegiak helduentzako edo SGD entidadeei lotutako sexualitateari buruzko galdetegiak, adibidez, SexQoL galdetegi kualitatiboa (114). Era berean, erabaki medikoei buruz, osasunari buruzko bizi-kalitatea edo WHO bizi-kalitate indizea (120) bezalako galdetegi orokorrak badaude ere. SGD entidadeentzako egindako lehen galdetegia haurtzaro garaian (118), 2 eta 6 urte bitartekoetan egin zen eta beraien familiek emandako erantzunetan oinarritzen da. Azken honetan, hobetzeko dauden puntu batzuk azpimarratzen dira: prozesuan zehar laguntza psikologikoa eta erabakiak hartzean behar den komunikazio-maila. Helduaroan, DSD-Life proiektua (121) nabarmentzen da. Bertan, SGD duten pazienteek bizi-kalitate egokia dutela ikusi da, eta entidade horiei lotutako kronizidade bai fisiko zein mentalen garrantzia azpimarratzen da.

9.- HAURTZAROTIK HELDUARORA.

Helduarora trantsizio klinikoa, behin 14 urte beteta, honela definitzen da azken adostasun-agirian (4): "Nerabearen eta heldu gaztearen behar medikoak, psikologikoak eta hezkuntza/bokazionalak lantzeko prozesu deliberatu eta planifikatua, haur-unitateetatik helduen zerbitzuetara igarotzen den bitartean".

Prozesu horretan, inplikaturako zerbitzuak zabaldu egiten dira, helduen mediku-taldeak gehitzen baitira; gainera, pazienteak bere gain hartutako erantzukizun-aldaketa bat dago, erabateko autonomia irabaziz, eta horrekin guztiarekin batera, bizi aldaketa-prozesu bati lotuta, nerabezaroa, alegia. Bai azken adostasun-agirian (4), bai eta aurretiko azterlanetan ere (114), trantsizio-prozesu arrakastatsua lortzeko gako batzuk zehazten dira:

- Diziplina-anitzeko izaera: egungo prozesuan parte-hartu duten eta etorkizunean parte-hartuko duten hainbat mediku-talde bateratuz: lehen mailako arretako familia-medikua, pediatra, endokrinologia pediatrikoa eta helduena, kirurgia pediatrikoa eta urologia edo ginekologia zerbitzuak, psikologia klinikoa...
- Erabakitzeko erantzukizun osoa pazienteari eskualdatzea, familia bere erabaki medikoetatik baztertuz.
- Txosten zehaztua sortzea bere historia klinikoari, garapen-prozesuari eta bizi izandako ibilbide kliniko-asistentzialari buruzko xehetasunekin. Arreta berezia jarriz pazientearekin hitz-egindako puntuetan, jasotako informazio diagnostikoari, pronostikoari, albo-ondorioei eta aukerazko tratamenduei dagokienez.
- Trantsizio pertsonalerako protokolo bat garatzea, pazienteak eta familia tartean sartuz, idatziz jasota gera dadin, une egokiena adostuz. Kontuan hartu beharreko hainbat faktoreren mende dago, hala nola: pazientearen heldutasun eta osasun-egoera, bizipen kliniko-asistentziala, erantzukizun eta autosufizientzia-gaitasuna, helduen zerbitzu hartzailaren gaitasuna, tratamenduarekiko atxikidura egokia duen egonkortasun klinikoko garaia...
- Pazientearen autosufizientziari buruzko mailaz-mailako prestakuntza eta hezkuntza programa bat antolatzea.

- Pertsona bat izendatzea prozesu hori koordinatzeko eta pazientea helduen zerbitzuekiko lotura kudeatzeko.

Azkenik, jarraian, trantsizio egokia bermatzeko ebaluatu beharko liratekeen helburuen hainbat zerrenda deskribatzen dira. Alde batetik, pazienteak berak bereganatutako trebetasunei buruzkoak:

Listado de comprobación para decidir si un paciente con ADS/DSD está preparado para el alta al servicio de adultos (adaptado de McCracken 2015):
Habilidades relacionadas con los cuidados de salud:
<ul style="list-style-type: none"> • Puedo explicar mi DSD a médicos no familiarizados con mi enfermedad • Sé encontrar información online sobre mi condición, y sé cómo contactar con grupos de apoyo en caso de desearlo • Tengo un calendario organizado de mis citas de revisión • Llevo encima una placa informativa sobre mis necesidades médicas (cuando sea aplicable) • Puedo identificar los efectos secundarios de las medicaciones que tomo • Puedo identificar las complicaciones derivadas de mi DSD y prevenirlas • Sé qué síntomas puedo tener en caso de necesitar atención médica urgente y dónde buscarla • Sé cómo afecta/ha afectado mi DSD a mi desarrollo puberal, mi función sexual y mi fertilidad • He recibido consejo genético acerca de mi condición y conozco el riesgo de que la herede mi descendencia • Llevo un calendario de reglas (cuando sea aplicable) • Tengo nociones de planificación familiar y sé cómo acceder a anticonceptivos (cuando sea aplicable) • Conozco el riesgo de cáncer asociado a mi condición, y cómo debe vigilarse su aparición (cuando sea aplicable) • Realizo periódicamente autoexamen de mamas (cuando sea aplicable) • Realizo periódicamente autoexamen de testículos (cuando sea aplicable)
Habilidades relacionadas con el historial clínico:
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué es una DSD? ¿En qué consiste tu DSD? • ¿Qué medicaciones tomas en la actualidad? • ¿La tomas correctamente? ¿Qué ocurre si tomas más o menos medicación de la indicada? • ¿Cuándo se te diagnosticó tu DSD? • ¿Te han operado alguna vez? ¿Si es así, qué operaciones y cuándo? • ¿Tienes una copia de tus informes? Si no, ¿sabes cómo conseguirla? • ¿Puedes tener hijos? ¿Si no espontáneamente, hay alguna manera de que puedas tener hijos con ayuda de técnicas de reproducción asistida?

6.Taula – Helduen zerbitzuetarako deribazioa bermatzeko ongizate zerrenda. Iturria: 4.erreferentzia.

Eta beste aldetik, SGD/Intersexualitate espezifikoa oinarrituriko zerrendak (4):

Particularidades del proceso de transición en pacientes con síndrome de Turner (Rubin, 2008; Frenks, 2011)
Evaluación de riesgo cardiovascular:
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del IMC, TA, composición corporal, glucemia basal, HbA1c y perfil lipídico. Continuar monitorizando de manera anual en la etapa adulta. • Consejos de estilo de vida para prevenir obesidad.
Anomalías cardiovasculares:
<ul style="list-style-type: none"> • Continuar revisiones cardiológicas periódicas en pacientes con cardiopatía. • Reevaluación cardiológica mediante resonancia magnética cardíaca y aórtica antes de la transferencia. • Control ecocardiográfico cada 5-10 años en pacientes sin cardiopatía. • En caso de gestación seguimiento cardiológico para prevención de ruptura aórtica.
Salud ósea:
<ul style="list-style-type: none"> • Densitometría ósea previa a la transferencia al servicio de adultos • Recomendaciones sobre terapia sustitutiva, ingesta de calcio y vitamina D, y realización de ejercicio.
Autoinmunidad:
<ul style="list-style-type: none"> • Continuar realizando perfil tiroideo anual, cribado de enfermedad celíaca cada 2 años.
Miscelánea:
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación audiológica previa a la transferencia. • Perfil hepático anual en la etapa adulta.

7. Taula - Helduen zerbitzurako trantsizio-irizpideak Turner sindromean. Iturria: 4.erreferentzia.

Particularidades del proceso de transición en pacientes con síndrome de Klinefelter (Tomado de Gies 2014 y Aksglaede 2013)
Evaluación psicológica y psiquiátrica: <ul style="list-style-type: none"> • Detección de necesidades a monitorizar en la etapa adulta.
Función gonadal: <ul style="list-style-type: none"> • Determinación de gonadotropinas y testosterona. Si no está en tratamiento con testosterona, continuar monitorizando testosterona anualmente y valorar iniciar tratamiento si síntomas de hipoandrogenismo y valores de testosterona bajos-en límites inferiores de la normalidad. • Antes de iniciar tratamiento, valorar deseo de criopreservación de esperma. • Ofrecer realización de espermograma para evaluar posibilidades reproductivas. • En pacientes en tratamiento con testosterona, monitorización clínica, de glucemia, hematocrito y perfil hepático. • Evaluación y tratamiento de la ginecomastia.
Evaluación de riesgo cardiovascular: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del IMC, TA, composición corporal, glucemia basal, HbA1c y perfil lipídico. Continuar monitorizando de manera anual en la etapa adulta. • Consejos de estilo de vida para prevenir obesidad.
Salud ósea: <ul style="list-style-type: none"> • Densitometría ósea previa a la transferencia al servicio de adultos • Recomendaciones sobre terapia sustitutiva, ingesta de calcio y vitamina D, y realización de ejercicio.
Miscelánea: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de varicosidades: cirugía precoz de varices y tratamiento agresivo y precoz de úlceras dado el riesgo aumentado de trombosis profunda y tromboembolismo. • Informar acerca del riesgo aumentado de cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón. Examen clínico regular de axilas y mamas para detección precoz de cáncer de mama. • Seguimiento regular por dentista. • Perfil tiroideo anual.

8. Taula - Helduen zerbitzurako trantsizio-irizpideak Klinefelter sindromean. Iturria: 4.erreferentzia.

Particularidades del proceso de transición en pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita (Auchus, 2015; Hughes, 2004)
Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> • Ecografía pélvica para evaluar la anatomía genitales internos. • Evaluar función ovárica. • Evaluar función sexual. • Evaluar resultados cosméticos de los genitales externos.
Varones: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación ecográfica para descartar tumores testiculares. • Ofrecer evaluar espermatogénesis.
Ambos: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del IMC y la composición corporal, buscar signos de sobre/intratamiento. • Evaluar cumplimiento del tratamiento. • Ajuste de dosis glucocorticoides y mineralocorticoides. Valorar instaurar nuevos regímenes de tratamiento con corticoides de diferente vida media que la hidrocortisona como prednisona o dexametasona, solos o en combinación. • Considerar densitometría ósea para valorar densidad mineral ósea (en particular si signos cushingoides o supresión crónica de 17OHP y andrógenos). • Repasar genotipo y actualizar consejo genético.

9. Taula - Helduen zerbitzurako trantsizio-irizpideak JGHdun pazienteentzako. Iturria: 4.erreferentzia.

10.- GIZARTE ETA GENERO TEORIA KRITIKOA.

Teoria feministaren barruan nabarmendu beharreko alderdi bat kategoria dikotomikoak edo aurkako binomioak birkonfiguratzeko eskaria izan da, hala nola: sexua/generoa, gizona/emakumea, feminitatea/maskulinitatea, homosexualitatea/heterosexualitatea eta natura/kultura.

Hain zuzen ere, atal honetan, binomio horiek historian zehar zalantzan jarri dituzten planteamenduetako batzuk azalduko ditugu.

Sexua eta generoaren bereizketa XIX.mendearen amaieran eta XX.mendearen hasieran hasi zen. Coral Herreraren arabera (122), genero kategoriak nortasunaren eraikuntza izaera sozial eta kulturala azterketa zientifikoan sartzea esan nahi izan zuen. Horrek eztabaida piztu zuen subjektuaren eraikuntza. Subjektu politiko bat, Araceli Gonzalezek azaltzen duen bezala (120), bere existentziarekin politizatu eta hierarkizatu egiten duena, gorputzari garrantzia emanaz, *bioboterearen* kontzeptua sortuz, gorputzetik munduan eragiteko gaitasuna. Gorputza, Foucaultek azaltzen duen bezala (141), sozialki eta politikoki prozesatua izan da, aldi berean erresistentzia mugimenduen motorra izanik.

Genealogia feministaren barruan, Simone de Beauvoir (124) eta Margaret Mead (125) funtsezkoak izan ziren genero kategoriaren sorreran. Lehen pentsalariaren esaldi ezagunenarekin, *emakumea ez da jaiotzen, egin egiten da*; bereizten ziren *sexu* izeneko gizatasun biologikoak eta *genero* deituriko bereganatutako giza ezaugarriak. Bereizketa horrek zalantzan jarri zuen emakumeek arrazoi sozio-kulturalengatik pairatzen zuten gutxiagotasunaren eta diskriminazio sozial zein politikoaren posizioa, desberdintasun horiek naturaren ondorio izatearen ideia baztertuz. Generoa honela definitu zen: emakumearen gutxiagotasuna iraunarazteko sozialki sortutako desberdintasuna, generoa eraikuntza sozial gisa. Horregatik, garai hartako borroka feminista askok genero sozialaren teoria horrekin bat egin zuten, emakumeen bizitza publiko eta eskubide politikoaren lorpena aldarrikatuz. Garai honetakoak, feminismoaren bigarren olatua deitua, Emma Goldman (Lituania), Clara Zetkin (Alemania), Allexandra Kollontai (Errusia), Flora Tristan (Frantzia) edo estatu mailan Clara Campoamor edo Carmen de Burgos bezalako pentsalari ezagunak dira. Guztiek eta beste askok ere, uste zuten emakumeentzako eskubide politikorik gabe ezin zela demokraziarik egon.

XX.mendearen bigarren erdian, pentsamendu feminista sendotu zen, hirugarren olatuari hasiera emanaz. Garai horretakoak dira emakumeen giza eskubideen garaipena eta *patriarkatua* izeneko

zapalkuntza eta gutxiesteko sistemaren definizioa, zeinak, sistema kapitalistarekin batera, oinarri biologikorik gabeko genero-ezaugarrietan oinarrituta, hau da, kulturalki ezarritako desberdintasunak eta bidegabekeriak betikotzen dituena. Testuinguru horretan nabarmentzen dira, besteak beste, Betty Friedan (AEB), Marcela Lagarde (Mexiko) edo Kate Millet (AEB), esaldi enblematikoak utziz, hala nola, *pertsonala dena politikoa da*. Estatu mailan, Celia Amorós eta Amelia Valcarcel aipa daitezke, besteak beste. Guztiek dute izendatzaile komun gisa, ordezkaritza publikoa, eskubide sozio-politikoaren aldarrikapena eta hierarkizazio sozialaren jatorria errotik zalantzan jartzea. Garai horretan, hainbat borroka nabarmendu izan ziren: emakumea hezkuntzan eta soldatapeko lan-munduan murgiltzea, hezkidetza-eredua, dibortzioaren despenalizazioa, ugalketa-eskubideak hainbat herrialdetan abortuaren lege aldaketekin, sexu-eskubideak eta maitasun librearen kontzeptua...

Gainera, feminismoa beste borrokekin bateratu eta aberasten joan da, ekofeminismoa, lesbofeminismo, feminismo internazionalista, arrazializatua eta ziberfeminismoranzko begirada zabalduz... Beste aldarrikapenen gehikuntza honek feminismoaz ez hitz-egitea eragin zuen; aitzitik, *feminismoak* hitza pluralean erabiltzea gailenduz, sistema patriarkalak erabiltzen dituen testuinguru politiko-sozial osoa eta zapalkuntza-sistema desberdinak azpimarratzeko, emakume auto-izendatutako pertsonengan. Hori bai, esperientzia lehen planoan jarriz praktika politiko gisa, *esperientziaren politika*. *Ahalduntzea* denboran zehar kontsolidatutako beste kontzeptu bat izan da, Mertxe Fernándezek honela definitzen duena: emakumeak beren mendekotasun sozialeko egoeraz jabetzeko prozesua, nondik egoera desafiatzeko, aurrera egiteko eta erabakitze gaitasuna zabaltzeko antolatzen eta mobilizatzen diren, bai eremu pertsonalean bai sozialean, esperientzia eta praktika berriak eguneroko bizitzan txertatuz (129). Mari Luz Estebanek gaineratzen du, *emakumeen ahalduntze soziala beti gorputzetik eman dela eta izango dela, edo ez da izango*; gorputza modu indibidualean, sozialki eta politikoki planteatzen baitu (129).

Biztanleriaren erdiarentzat eskubide sozial eta politikoak aldarrikapen testuinguru horretan, sexuaren izendapena, Anne Fausto-Sterlingek kontatzen duen bezala (126), zientziaren esku geratu zen. Medikuntza, nortasuna definitzeko autoritate eskudun bezala onartua izan zen, eta legelariak, nortasun bakoitzari zegozkien eskubide zibil eta sozialak ematen zizkioten.

XVIII.mendearen amaieran Teratologia hasi zenetik eta XIX.mendean Endokrinologiaren garapenarekin, *hermafroditismo* mota ezberdinak sailkatzen hasi ziren, garai hartan, garapen eta desberdintzapen sexualaren prozesu desberdina zuten pertsonak izendatzeko erabiltzen zena,

osatugabea edo anomalo bezala sailkatuz. Garai horretararte, intersexualitatea mitologiarekin erlazionatu zen, jainkoen munduarekin, baina, azkenean, plano zoragarritik aldendu zen, eta zientzia bere ordenamenduaz arduratuko zen (127). Horrela, gorputz patologikoen eta sendagarrien lehen sailkapena egiten da. Baina arazoa izan zen nola sailkatu pertsona intersexualak mugitzen ziren gris koloreko tarte hori, eta nola diseinatu egiazkotzat har zitekeen nortasun bat esleitzeko modua.

Horrela, hasiera batean, genero-ezaugarri nabariak nortasunaren faktore erabakigarri nagusi bihurtu ziren. Gorputzez ari gara, hau da, miaketa fisikoaren bidez hautematen diren ezaugarri anatomikoez. Garai horretatik bi kontzeptu nabarmendu daitezke: lehenik eta behin, *genitalitatea* sexuaren esleipenaren faktore nagusi gisa, betiere ugalketarekin edo harreman heteronormatiboekin lotuta, eta bestetik, *sortzetiko sexuaren* kontzeptua, biologikoki aurrez ezarria, ezaugarri fisiko-anatomikoei egotz dakiekeena. Mari Luz Estebanek eta Jone Miren Hernandezek deskribatzen duten bezala (128, 129), gorputza elkargune psikologikoa eta soziala da, egitura eta ekintza-korapilo bat, bizipenaren, desioaren, gogoetaren, erresistentziaren, erantzule eta gizarte-aldaketen tokia, hainbat bidegurutze ekonomiko, politiko, sexual, estetiko eta intelektualetan. Gorputza izaki biologiko gisa ikusten da, baina baita entitate kontziente, esperientziadun, jardule eta interpretatzaile gisa ere (129). Gainera, mugimendu sozial batean dauden gorputz politikoek, pertsona ulertzeko, munduarekin elkarreragiteko eta errealitatea aldatzeko modu desberdinak dituzte (129). Horregatik guztiagatik, giza nortasuna dikotomia baztertzailen bidez aurkezteko modu sinplista hori laster jarriko litzateke zalantzan (126).

Antolamendu sozialaren sistema hori kritikatu zuen lehen ikerketa-lanetako bat, Moneyk 1980ko hamarkadan egindakoa izan zen (122,130). Sexua eta generoa kategoria bereziak direla eta generoa eraikuntza sozial bat delaren ideia babesten zuen lana da. Honela, jaioberriak psikosexualki neutroak direla ondorioztatu zuen, jaiotzean zein haurtzaro goiztiarrerarte. Horrela, nortasuna genitalek eta hezkuntzak zehaztutako sozializazio-prozesu baten emaitza gisa sortuko litzateke (131). Proposatzen zuena zen hermafroditek beren genero-nortasuna ez zutela definitzen beren ezaugarri biologikoen arabera, baizik eta beren sozializazio-prozesuaren, jasotako hezkuntzaren edo gurasoek esleitutako nortasunaren arabera. Hala, sexu goiztiarra esleitzeko erabaki mediko-kirurgikoak justifikatzen zituen, 18 hilabeterarte nortasuna moldagarria zela argudiatuz. Gainera, zentzuzko anatomia genitala lortzearen eta garapen psikosexual normala ziurtatzeko, nortasun goiztiarra esleitzearen alde egiten zuen. Horregatik, hezkuntza faktore erabakigarritzat jotzen zuen sexuaren normalizaziorako eta pertsona bi sexuko sistema

dikotomizatu eta baztertzailer batean sartu ahal izateko. Hori guztia jardura mediko paternalistaren eredu baten barruan, non medikuak, gaian jakintsua izanik, pertsona intersexualaren sexua esleitzen zuen, eta, gero, ingurunea zen erabaki hori babestearen eta finkatzearen arduraduna, nortasun egonkorraren jabeakuntza ingurunearen menpekoea baitzen (132). Baina garaiko hainbat testu eta argitalpenetan adierazten den bezala, korrelazio hori ez da guztiz egia, ezta lineala ere. Milton Diamonden ustez (120), oinarri hormonal bat dago genero-nortasunean, eta, gainera, dagoen fenotipo genitalari/gorputz ezaugarriei lotuta dago, biologiari pisua emanez. Horrela, gizartean premisa hau zabaldu zen: intersexualitateak bateraezinak direla norberaren eta familiaren osasun emozionalarekin, besteak beste, gizartearen gaitzespena dela eta.

Aurretik, 70eko hamarkadan, Gregorio Marañonek (122,133,134) hermafroditak gris-gama gisa deskribatu zituen, sexua inoiz ez zela balio absolutua izan esanez, feminitatearen eta maskulinitatearen determinatzaileek izaera lineala baitute, non normaltasuna muturrak izango liratekeen eta elkargunea intersexualitatea izango litzatekeen. Erdiko estadioak patologikoaren barruan kokatuz. Urologia, anatomikoki, Hugh H. Youngek 1937an (135) proposatutako sailkapen anatomikoarekin edo Endokrinologiatik Praderren estadioak deskribatzen ere saiatu zen, Andrea Praderrek 1956an deskribatua. Horrela, genitalitatearen eta nortasunaren arteko lotura normatiboa ezarri zen, hau da, genitalek generoa egiten dutela defendatzen zen, anatomia genital espezifiko bat nortasun eta rol psiko-sozial normatibo batekin guztiz bat datorrela proiektatuz.

Aurrerago, gertatu ziren aurrerapen bio-teknologikoen bultzatuta, gonada-garai batera igaro ginen, non ehun gonadalaren identifikazio mikroskopikoak barrabilerantz edo obariorantz bereizteak, pisu handia hartu zuen sexu-bereizketan eta nortasunari buruzko erabakiak hartzerako orduan (134). Miaketazko prozedura kirurgikoak egiten hasi ziren, gonada-bereizketa histologikoki zehazteko eta ugalketa-aukerak jakiteko, nortasun-zehaztapena beste faktore batean, hain zuzen ere gonadalean, oinarritu ahal izateko. Horrela, kontzeptu histologikoak batu ziren, hala nola obotesteak edo gaiztotze-arriskua gonada disgenetikoetan. Obotesteak egoteak, ehun gonadalak umetoki barnean burutzen zuen bereizketa-prozesua berresten zuen, gris-gama edo etengabeko garapen prozesu hori baieztatuz.

Bestalde, hormona esteroideoak identifikatu ziren, hainbat organok sortutako substantziak, baina beren lana urrutitik egiten dutenak, odol-zirkulaziotik bidaiatu ondoren. Beste funtzio batzuen artean, hormona hauek pubertaroan feminitatea eta maskulinitatea determinatzen zuten organo genitalen eta ezaugarri fisikoen desberdintzea eragiten zutelako aurkitu zen, horregatik, hormona

sexual moduan izendatu ziren. Hori guztia, nahiz eta ondorio dezente gehiago izan eta haien mailak gizonezko zein emakumezkoetan aurki daitezkeen.

Aldi berean, zientzia bere buruari galdezka hasi zen zein faktorek zuten eragina determinazio gonadalaren prozesuan. Hainbat transkripzio-faktore, proteina eta gene... identifikatzen hasi ziren, gonada eta genital-bereizketa prozesuan esku-hartzen zutenak. Gonada-garai horretatik, azterketa genetikoak eta giza genomaren sekuentziazioan egindako aurrerapenak gehituta, garai kromosomikora igaro ginen. Horrela, gonosoma edo kromosoma sexualak isolatu egin ziren, eta kromosomikoki bereiziak eta baztertzailleak ziren bi sexu zeudela berretsi zen. Gonosomen aldaketa genetikoak "normaltasunetik kanpo" geratu ziren, kromosomopaten zerrenda bat osatuz, gaur egungo medikuntzan islatzen direnak.

Imajinatzen zaila ez denez, desberdintasun sozialez jositako testuinguru batean, non sexuen hierarkia egitate bat zen; antagonismo hormonal, kromosomiko edo zerebralaren ideia, garai hartan hain markatuta zeuden genero-antagonismoen teoria bultzatzaileetan gauzatu zen. Desberdintasun biologikoan oinarritutako diskriminazioaren justifikazio bat gehiago.

Horri guztiari gehitu behar zaio egindako ikerketek sexu-akats bat dutela; izan ere, maskulinoranzko determinazio sexuala proposatu zen prozesu aktibo gisa, eta, aldiz, femeninoa hasieratik prozesu pasibo gisa. Luzaroan aztertu da sexu-determinazioa *emakumezko absentismo* gisa, hau da, emakumeen ontogenia funtsezko egoera bat izanik, aurrez pentsatutako ideia batekin: sexu basala emakumezkoa zela eta ontogenia maskulinoak bereizketa aktiboa eskatzen zuela, eta funtsezko pieza gisa definitzen zirelarik Y kromosoma eta, ondoren, FDT (barrabil faktore erabakigarria) edo SRY proteina. Horrela eratu zen lege-zahar hau: femeninoa sexu eratua da eta maskulinoa induzitua da. Teoria hori zalantzan jartzen da gaur egun; izan ere, gero eta artikulatu gehiagotan (126) geneak edo faktore erabakigarriak deskribatzen dira, emakumeen determinazio-prozesuari izaera aktiboa emanez.

Gorputza sexualizatzeko ahalegin horretan, laurogeita hamarreko hamarkadan, garuna izan zen gehien ikertu zen baldintzatzaileetako bat, jokabide-jarraibideen azpian (janzkera, koloreen aukeraketa, jolasen hautaketa, gaitasunak...) arrazoi biologiko bat zutela frogatu nahian, batez ere jaioaurreko hormonek garunean zuten eragina suposatuz. Hasiera batean ikuspegi anatomikoa erabili zen, genero bakoitzari lotutako leku anatomiko zehatzak identifikatzen saiatuz, baina gaur egungo teoriak *konexionismo neuronal*a proposatzen du garuneko determinazio faktore nagusi bezala, ez jaioaurreko garaira mugatuz, baizik eta gaur egun dakigun bezala, jaiosteko garaian ere,

plastikotasun neuronalari esker. Asko izan dira ikerketa eztabaidagarriak, jaiotzarekiko maskulinizazio-mailaren eta gizonezkoei dagozkien jarrerak edo joko-aukera desberdinen aldeko gustuen arteko erlazio zuzenak behatu nahian. Generoak markatutako gaitasunak zehazten saiatu egin da, eta gertakari horiek, gaur egun, desberdintasun erreal edo naturalekin erlazionatu baino gehiago, gizarte-sinesmenen menpekoak direla badakigu. Fausto-Sterlingen liburuko azken kapituluetan kontatzen den bezala (126), giza hormona-sistema eta garun-sistema sexualizatzen saiatu da, determinazio biologikoaren edo *bioesentzialismoaren* grina horri argia eman dioten ikerketarik gabe. Gainera, desberdintasun hori, emakumeen gorputzaren sexualizazioan oinarriturik, forma eta desirari garrantzia eta edertasun-ereduari lehentasuna emanez, funtzionaltasunari baino gehiago, emakumeak menderatzeko forma bat litzateke.

Antropologia feministatik eta gorputzaren azterketatik (129), testuinguru sozio-politikoak, eraldaketak, elkarrekintza pertsonalak, pertzepzioak eta bizipenak hartu dira kontuan, baita diskurtso eta praktika eraldatzaileak ere, gizarte-errealitatearen analisitik ahalduzeari eta aldaketari lagundu diotenak. Gorputzaren antropologiak gorputzasuna jartzen du eztabaidaren erdigunean, biologizista eta erabat konstruktibista izan gabe, Robert Connellek aipatzen duen bezala, *gorputzaren esperientzia erreflexiboa* kontuan hartzen duena.

Puntu honetara iritsita, historiak erakutsi diguna da, ez dagoela korrelazio zuzen eta unibertsalik sexuaren eta generoaren artean, eta horrek esan nahi du gertaera biologikoek ez dituztela gizarte-esperientziak edo bizipenak zehazten. Gainera, sexuaren esleipenak hainbat faktoreren eragina du, baina horietako bat ere ez da erabakigarria edo absolutua, hau da, faktore-anitzeko eragina da. Horrela, plano kromosomikoa edo genetikoa dugu; plano gonadala eta gaur egun oraindik ikertzen ari diren gonada-bereizketaren faktore erabakigarri guztiak; plano genitala, bai barneko zein kanpokoak, baita bigarren mailako ezaugarriak ere; plano psikikoa edo gaur egun sentitutako-generoa deritzoguna... Faktore horiei guztiei esperientzia sozial gisa deskriba daitezkeenak gehitu beharko litzazkieke, izan ere, Fausto-Sterling esperientzian (126), generoaren neurofisikan giza esperientziak eragina izan dezake? Hau da, anatomia genitalaren garapena fetuaren garaian amaitzen ez bada, pubertaroa edo are helduaroa amaitu arte luzatzen bada, bizi-prozesu horrek baldintzatzaile sozialen eragina izango luke, hala nola, nutrizio-ohiturak, ariketa fisikoa, sexu-esperientziak, harreman sozialak, higiene eta kosmetika-ohiturak, emozio eta bizipenak... hola balitz, genital/gorputz-garapenean eta alde psikologikoan ere eragiten duten faktoreen zerrenda amaigabea gehituko genuke. *Gorputz-ibilbide* bat osatuz, Estebanek aipatutako terminoa (129),

ibilbide horretan ikaskuntza eta bilakaera-prozesuak, fenomeno sozialak, genero-praktikak eta eraldaketak... sartuz; praktika sozial oro gorputz-esperientzia bat baita.

Horrela, bada, plano horietako bat bera ere ez da gailentzen aurrekoaren gainetik. Horregatik, nahiko zaila da nortasun-sexu bat aurreikustea pertsona bera definitzeko gai izan aurretik, prozesu horri autonomia pertsonal eta beharrezko askatasun maila emanaz. Interesgarria iruditu zait Fausto-Sterlingek bere liburuaren amaieran erabiltzen duen paralelismoa (126), nortasuna *Matrioska* baten antzera, non geruza bakoitza nortasun garapenerako faktore erabakigarria den. Egia da kapa bakoitza aztertzen tematzen garela, baina panpinak ez du zentzurik, osotasunean ez bada. Are gehiago, zalantzan jarri beharko litzateke bizitza osorako nortasun egonkor baten existentzia. Antropologia feministak zalantzan jartzen duen kontzeptua; izan ere, lehen azaldu dugun bezala, ez gorputza, ez genero-adierazpena, ez sexu-desioa dira aldatzeko aukerarik gabeko baldintzapen egonkorak. Korrante post-estrukturalista honen barnean, Donna Harawayk *Ciborg* gorputza errealitate sozial gisa planteatzen du. Ugalketa eta osasun-teknologia berriek eta protesi edo kirurgia bidezko aldaketek... gorputz bionikoak sortzen dituzte, berreraikita. Dualismoak alde batera utziz, fisikoaren eta teknologiaren, organikoaren eta artifizialaren mugak lausotuz. Gainera, analisia oro subjektiboa dela dio, partziala eta bere baitan osatugabea, baina erreal eta beharrezkoa dela azpimarratzen du.

Eta puntu honetan pentsamendu-ildo berri bat osatzen duen funtsezko planteamendura igarotzen gara: Sexua, hasiera-hasieratik berezko determinatzaile biologiko gisa proposatu zena, jatorritik generoa balitz? Hau da, pertsona bakoitzaren sexu-nortasuna zehaztea erabaki soziala edo pertsonala balitz? Zalantza horretatik sortu zen Queer teoria. Teoria horrek zalantzan jarri du sexu kategoria egonkor, dual, baztertzaile eta desberdindu gisa planteatzen duen imaginario kolektiboa.

Genero-nortasuna gorputz-identitatea dela erakusteko aukera ematen du; izan ere, ezin dugu alde batera utzi generoaren arabera identifikatzen garela gorputz zehatz batetatik (129). Hala, jaiotzetik eta jaioaurreko ekografietan ere, gurasoen eta medikuntza-komunitatearen begiradak nortasun espezifiko bat esleitzea dakar, genitalitatearen arabera. Ez al dugu sexua generotik ikusten ari?

Erabaki horrek gizartean *de facto* onartutako inplikazioen zerranda luze bat ondorioztatzen du. Lehenengoa nortasun egonkor bat eskuratzea izango litzateke, eta horrek legezko ekintza bat dakar, erregistro zibilean izen-ematea. Bestalde, pertsona, gizarteratzean, sexualizatuta agertzen da, eta horrek genero bakoitzari egotz dakizkiokeen erantzun sozialak zehaztuko ditu, gustatu ala

ez, gure gizartea erabat bipolarizatuta dagoelako: bainugeletatik hasi, jolas edo lanbideetaraino, arropa, edertasun-idealak, higiene pertsonaleko produktuak, produktu komertzialak oro har, adierazpen afektibo-emozionala... Horrek esan nahi du bi sexuak desberdin hezten direla, sexu jakin batean berezkozat edo nagusizat jotzen diren gaitasunak sustatuz. Hala, adingabeak gizarteratzeko eta hezteko prozesuan, nortasun eredu normatibo zehatzak erakusten zaizkie, testuinguru politiko-historiko jakin batean naturalizatutako sinesmenak, arauak eta kultura-jarraibideak barneratuz. Horren ondorioz, araua *istorio bakar* gisa aurkezten da (136), horregatik da hain garrantzitsua arau horietatik kanpoko erreferenteak ikustaraztea; izan ere, gaur egun, gizon edo emakume gisa identifikatzeak, maila sozial bat izatea esan nahi du, rol jakin bat hartzea. Laqueurrek aipatu gisa (122,137), sexua kategoria soziologikoa da, ez ontologikoa. Epe luzera, bereizketa sozial horren ondorioa hierarkizazio bat da, non, adibidez, ekoizpen eta ugalketa-lanak erabat sexualizatuta dauden, ondasunen eta kontsumo-ohituren banaketan eragiten duena eta *familia* nukleo gisa gizartea antolatzeko beharrezkoa den elementua izanik. Gainera, zuzena denaren edo sozialki onartutakoaren moralizazioa izan da pentsamendu sozial androzentrikoa eta egungo kultura zientifiko estandarizatua eraikitzeke ardatza.

Antolamendu sozialaren ideia hori oso ondo azaldu dute Silvia Federici (138) bezalako egileek, kapitalismoaren egitura patriarkatuarekin lotuz. Horrela, emakumea *lan indarra* sortzeko makina bihurtzen da, emakumearen gorputza, langileak ekoiztean, aberastasun iturri nagusia baita. Horrela, ugalketa gai politikoa litzateke, emakumearen gorputza kapitalismoaren aurkako borrokarako lurraldea bihurtuz.

Queer teoriara bueltatuz, bere jatorrian dauden elementu batzuk adierazi nahi ditugu. 1960ko hamarkadan, *gay* kultura berpiztu egin zen kultura eta gizarte-mugimendu gisa, baina une horretan kanpo geratu ziren homosexualitate arautuaren proiektu politiko horretan sartu ez ziren pertsona asko. Beste errealitate batzuek eragindako sexualitate-aniztasun horrek guztiak, hala nola, arraza, gaixotasuna, migrazio-prozesua, pobrezia, klase soziala... *Queer Mugimenduan* ezarritako arauari ihes egiteko bide bat ikusi zuten. Kanean eta bazterretan jaioa, bere jatorria AEBetako eta Europako hainbat eskualdetan HIESa pairatzen zuten pertsona homosexualekin lotuta agertzen da, baita Kalifornia hegoaldeko mugimendu feministan beren lekua aldarrikatzen zuten emakume txikano beltz lesbianekin ere (139). Hortik dator *Queer* izena, arraroa, arruntetik ateratzen dena. Paulina Martínezek adierazi duen bezala (122), proposamen honetan interesgarriena da auto-analisi bat egiteko aukera ematen duela, zure nortasunaz modu askean eta kontzienteki jabetzeko. Luisa Posadak honela azaltzen du (140): binarismo sexual gisa

aurkezten den gorputz-materialtasuna ez da esentzia auresozial bat, baizik eta, hain zuzen ere, kategorizazio sozial eta kulturalaren bidez eratzen da. Gainera, Michael Foucaultek gehitzen du (141): heterosexualitatea arauen indarkeriatik eraiki da, sexualitatea bizitzeko beste modu batzuk baztertuz.

Teoria honen autore erreferenteen artean Judith Butler (5,142) eta Monique Wittig (6) daude. Biek ala adierazten dute, sexualitate normatiboa dela genero normatiboaren baldintzatzailea. Sexuaren murrizketa bitarra derrigorrezko heterosexualitate-sistema baten ugalketa-helburuen mende dago. Biek sexua suntsitzearen alde agertu dira, emakumeek jarrera neutroa izan dezaten subjektu unibertsal gisa. Ukatu egiten dute korrelaziorik eta barne-koherentziarik dagoenik sexuaren, generoaren eta desiraren artean. Fikziozko baina nahitaezko korrelazio hori ordenamendu soziala sustatzeko eta elkarbizitza-eredu ulergarriak sortzeko sortu zen. Horrela, Butlerrentzat genero espezifikoak izatea efektu bat da, feminitateari eta maskulinitasunari buruzko uste naturalizatu batzuen *praktika performatiboa*, jatorri biologikoa zalantzan jarriz. Genero kategoria diskurtso heteronormatibo baten emaitza da, eraikuntza politiko-sozial bat, eta gorputza nahita antolatutako gauza da, baldintza sozio-historiko zehatz batzuen barruan. Aurreko guztiaz gain, Wittigek *lesbiana* generoaren eta sexuaren aurreko nortasun gisa aldarrikatzen du, emakume kategoria ukatuz, kategoria hori feminitate arautuaren eraikuntzatik sortzen baita. Paul B Preciadorek arabera (122,143), Queer teoria eta postfeminismoa edo laugarren olatua, behin edo behin deitu izan den bezala, feminismoaren eta hark ezabatzen zituen desberdintasunen arteko konfrontazio erreflexibo baten emaitza da, botere-harremanen zeharkakotasuna onartuz eta bizi-potentzien aniztasuna aitortuz. Nortasun ondoko mugimendua da, post-identitarioa (144), zeharkatzen gaituzten desberdintasunei buruzko zeharkako-analisiak aplikatuz espazio dikotomikoak saihestean datza. Bestalde, Fausto-Sterlingek ere argudiatzen du (126) sexua zehazteko irizpideen aukeraketa erabaki sozialak direla, eta kulturalki ulergarriak diren gorputzak sortu nahi dituela, sistema bitar itxi baten barruan. Sexu aniztasuna onartuko bagenu, desagertu egin beharko litzateke generoaren kontzeptua, sexua bezain soziala baita.

Laburbilduz, teoria honek giza morfologian jarraikortasun baten alde egiten du, naturan dagoen aniztasuna islatzen ez duen binarismo baztertzailea baztertuz. Zergatik ez aldatu gizartea gorputzen orde, horiek gizartera egokitu daitezkeen? Zergatik ez sakondu egungo tentsioetan, kultura eraldatzea ahalbidetuko duten alternatibak ekar baititzakete? Erantzuna argia da, sexuen banaketaren eskema bitarra aldatzeak sistema kapitalista osoa kolokan jarriko luke, sistema horren oinarriak patriarkatuak eragindako desberdintasunak baitira.

Zergatik ez funtzionaltasunaz hitz-egin? Horrela tratatuko genituzke garapen sexual desberdin batetik eratorritako arazo mediko errealak, pertsona bakoitzari tratamendu egokia eskainiz bere asaldura funtzional espezifikoari erantzuna emanez, erabaki informatu, aske eta adostuetan oinarrituta. Proposamen horiek guztiak hainbat azterlanetan jaso dira (7,13,14,15), intersexualitate/SGD kasuen aurrean jarduteko hainbat maila aldatzea proposatzen dituztenak.

Kapitulu hau amaitzeko, Wittig beraren esaldi honek etorkizuneko idearioa laburbiltzen du: *gizabanako adina sexu daude* (6). Horrela, sexuak jada ez luke legezko erabilerarik izango, ezingo litzateke erabili deskribatzaile edo hierarkizazio sozial gisa, baizik eta berezitasun indibidual gisa. Pertsona bakoitza bere bizitzaren eragile gisa ikusiz, eta ez biktima gisa aukera pasiboak eginez.

2.-HELBURUAK

Nagusiak:

- Euskal Autonomia Erkidegoko ospital barruko testuinguruan azken 12 urteetan (2006-2018) egondako Intersexualitate/SGD kasuak deskribatzea.
- Aldagai psikosozialak aztertzea eta pazienteek eta/edo familiek bizi izan duten asistentzia-prozesuaren asebetetzea baloratzea.
- Intersexualitate/SGDei buruzko ikuspegi medikoaren eta teoria kritiko sozialaren arteko konbergentzia-eremu posibleak detektatzea.
- Praktika klinikoari nahiz gizarte-zientziei lotutako kontzeptuen euskarazko itzulpena proposatzea.

Bigarren mailakoak:

- Ikerketan bildutako pertsonen datu kliniko-asistentzialak atzera begira berrikustea.
- Egungo bibliografian deskribatutako beste gizarte-eremu batzuekiko desberdintasunak baloratzea.
- Hobetu daitezkeen puntuak identifikatzea, asistentzia-prozesuan familiek eta/edo pazienteek okerren baloratu dituzten alderdiak eta iritziak kontuan hartuta.
- Adituen gomendioak, lantaldeak eta bibliografia eguneratua aztertzea.
- Eremu medikotik kanpo garatzen ari diren Intersexualitate/SGDei buruzko teoriak, planteamenduak eta ikuspegiak biltzea.
- Gure autonomia erkidegoaren baitan, diziplina-anitzeko eta ospitale desberdinen arteko talde bat sor dadin sustatzea, Intersexualitate/SGD duten adingabeen asistentzia-prozesua koordinatzeko, osasun-sistema publikoaren barruan.

3.- HIPOTESIAK

- ✓ Gure populazioa ez dator bat beste azterlan batzuetan deskribatutako Intersexualitate/SGD duten pertsonen laginarekin.
- ✓ Eguneroko praktika klinikoan, azken adostasun-agirien arabera eguneratutako gomendioak jarraitzen dira.
- ✓ Erabilitako sailkapen eta analisi klinikorako tresnak, optimoak eta eraginkorrak dira diagnostiko diferentzial bat egiteko eta hasierako hurbilketa bideratzeko.
- ✓ Oro har, laguntza egokia eta kalitate asistentzial optimoa ematen zaie gure pazienteei.
- ✓ Genero-teoriek eragindako gizarte-aldaketak zalantzan jarri du SGD/Intersexualitateei maila pertsonalean zein familiarrean aurre egiteko modua.

4.- MATERIALA eta METODOA

4.1.- ESPARRU AMANKOMUNA:

Lan hau BioDonostia Ikerketa Institutuak onartutako eta diruz lagundutako ikerketa-proiektu baten barruan sortu zen (18BU206 - ARRETA INTEGRALA SEXU-GARAPEN DESBERDINA DUTEN ADINGABEENTZAT) eta bertan ikertzaile nagusi gisa parte hartu nuen.

Gainera, proiektu hori egitean Osakidetzako ESI hauetako (erakunde sanitario integratuak) partaideak sartzen dira:

Donostiako Ospitaleko Kirurgia Pediatrikoko Zerbitzua: Flor Villalón Ferrero doktorea.
Hiru ospitale tertziarriotako Endokrinologia Pediatrikoko Unitateak:

- Donostialdea ESI: Vanesa Cancela Muñiz doktorea
- Arabako ESI: Ignacio Diez López doktorea
- Bilbo-Basurtu ESI: Francisco Javier Núñez Rodríguez doktorea

Eta, azkenik, EHUKo Ikasketa Feministen eta Generoaren Doktorego Eskolatik: María Gómez Sánchez eta Jone Miren Hernández García.

4.2.- DATU BILKETA:

Datuak biltzeko metodoa Euskadiko Etika eta Ikerketa Klinikoko Batzordeak onartu zuen².

Azterlanean sartutako paziente eta familia guztiei informazio-orri bat eman zitzaien, ikerketaren helburuak eta metodologia zehazten zituena, balizko zalantza eta galderetarako kontaktuarekin.³ Erreferentziazko profesionalak soilik erabili zituen datu kliniko guztiak kasu bakoitzean, eta pazienteen identitatea datu-basetik bereizi zen. Gainera, inkestak egin aurretik, proiektuaren berri emateko baimen informatua eman zitzaien tartean zeuden familia/pazienteei, eta ezinbestekoa izan zen hura onartzea eta sinatzea parte-hartu ahal izateko.⁴ Hori guztia 15/1999 Lege Organikoaren, Datu Pertsonalak Babesteko Legearen eta Helsinkiko Adierazpenaren jarraibideen arabera.

² 1.go Eranskina: IKBEren onarpen-agiria.

³ 2.Eranskina: informazio-orria.

⁴ 3.Eranskina: baimen informatuak.

4.3.- SARRERA IRIZPIDEAK:

- 2017-2018 ikasturtean ikerketan parte-hartu zuen erreferentziazko endokrinopeko segimenduan zeuden pazienteak.
- Adingabeak, 14 urtetik beherakoak.
- 2006ko adostasun-agiriaren sailkapenaren araberrako intersexualitate/SGD entidate baten diagnostikoarekin.
- Familiaren edo/eta pazientearen baimen sinatua, parte-hartzeko.

4.4.- BAZTERTZEKO IRIZPIDEAK:

- Deskribatutako alterazio genetiko-hormonalik gabeko hipospadiak.
- Malformazio konplexuak (adibidez, kloaka edo sindrome polimalformatiboak dituzten pazienteak).

4.5.- AZTERTUTAKO ALDAGAIK:

- Datu klinikoak biltzeko plantilan deskribatutakoak.⁵
- Pazienteei eta familiei egindako inkestan planteatutako galderak eta gaiak.⁶

4.6.- METODOLOGIA:

Datu klinikoak atzerabegirako moduan bildu ziren, paziente bakoitzaren historia klinikoak berrikusiz⁷. Ondoren, datu-base bat egin zen, datu anonimoekin, paziente bakoitzari zenbaki kodetu bat emanez, bere datu pertsonaletatik bereizita.

Analisi estatistikoa Microsoft Excel eta SPSS programekin egin zen, BioDonostia Ikerketa Institutuko Laguntza Metodologikoko Zerbitzuaren laguntzarekin, berrikuspen estatistikorako. Adinen aldagaiak deskribatzeko, proba ez-parametrikokoak erabili ziren, hala nola mediana eta kuartil arteko tartea (RIQ), laginaren tamaina kontuan hartuta. Analisi estatistiko konparatiboa egiteko, U Mann-Whitney eta Pearsonen Chi-cuadrado testak erabili ziren.

Sailkapen genitala egiteko, Praderren birilizazio-eskala erabili zen, kanpoko genitalen azterketa fisikoan oinarrituta, bere endokrinologia pediatrikoko erreferentziazko profesionalarekin egindako

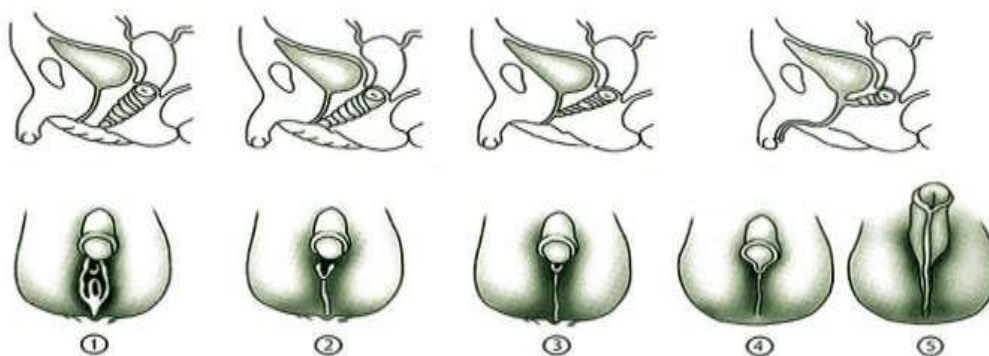
⁵ 4.Eranskina: datu klinikoen txantiloia.

⁶ 5.Eranskina: pazienteei/senideei egindako galdetegia.

⁷ Jasotako datu guztiak 4.Eranskinean zehazten dira.

lehen kontsultan miaketa fisiko bidez. Eskala horretan bost gradu bereizten dira, guztietan umetokiak, obulutegi eta Falopioren tronpek ez dute aldaketarik. Eskala hori JGH duten pazienteek garatzen duten birilizazio-maila sailkatzeko asmatu zen, nahiz eta haren erabilera Endokrinologia pediatrikoan hedatu den, hainbat entidadeetako birilizazio-maila zehaztu eta sailkatu ahal izateko.

Estadiaje mota hau, berrikusitako historia klinikoetan gehien erabiltzen dena izateagatik zehaztu zen. Atzerabegirako azterlana denez, ez da beste eskala batzuetako daturik jaso, hala nola EMS (External Masculinization Score) eta IMS (Internal Masculinization Score), eboluzio kliniko gehienak Praderren arabera deskribatzen baitziren.



Sailkapena	Ezaugarriak
I. mota	Klitoriaren hipertrofia
II. mota	Klitoriaren hipertrofia, ezpain txikien atzekaldeko bategite minimoarekin. Uretra zuloa eta baginaren introitoa desberdinduta daude, baino gertu.
III. mota	Klitoriaren hipertrofia, ezpain txikien bategite ia osoa eta sinu uro-genitala.
IV. mota	Klitoriaren hipertrofia, ezpain nagusien bategite osoarekin eta hipospadias penoeskrotala.
V. mota	Gizonezkoen kanpo-genitalen fenotipoa, barrabilik gabe.

11. Irudia – Praderren eskala.


Pazienteei eta senideei egindako inkesta UPV/EHUko Ikasketa feministen eta Generoaren Doktoretza Eskolako Jone Miren Hernández Garcíaen taldeak garatu zuen, Nuria Gregori Flor, Mari Luz Esteban, Marta Luxan eta María Gómez-en laguntzarekin.

Metodo kualitatibo-kuantitatiboan oinarrituta, eta erabat betetzeko 7-10 minutu baino gehiago behar ez zirela ziurtatuta. Parte-hartu zuten familiei eta pazienteei egindako jarraipen-kontsulta bat aprobetxatuz banatu zen. Bertan, haien erreferentziazko endokrinoak zehatz-mehatz azaldu zien azterlana, eta haien parte-hartzea modu seguruan bermatzeko onarpen-dokumentu egokiak sinatu ziren.⁸

Ahoz eta idatziz azaldu ondoren, familiek/pazienteek sor zitzaizkien zalantzak argitzeko denboraz, inkesta hori kontsultatik irtetean betetzeko aukera eskaini zitzaizkien, horretarako bereziki prestatutako gune pribatu batean, eta amaitutakoan entregatzeko; edo etxera eraman zezaketen, umearekin, gainerako senideekin edo ingurukoekin batera hausnartu eta erantzunak pentsatu ahal izateko, beste edozein egunetan entregatzeko aukera emanaz. Zalantzaren bat izanez gero edo argibideren bat behar izanez gero, ikertzaile nagusiarekin eta erreferentziazko endokrinoarekin harremanetan jartzeko helbide elektronikoa eman zitzaizkien ere.

Galdetegian gizarte eta familia-ingurune hainbat alderdi jorratu ziren: lehenengo atal batean, inkestatutako pertsonaren ezaugarriak eta adingabeak prozesuan izan duen parte-hartzea aztertu ziren: adina, okupazioa, ikasketa-maila, adingabearekiko lotura, baloreak... ondoren, adingabearen ingurunea ezagutzera bideratutako zenbait galdera zeuden: bizikideak, erreferentziazko pertsonak... Hurrengo puntuetan, kuantitatiboki balioetsi nahi izan da 5 graduko eskala baten bitartez, prozesu diagnostikoko-terapeutikoaren bizipenak.

Oso txarra <i>Pésima</i> 1	Txarra <i>Mala</i> 2	Egokia <i>Aceptable</i> 3	Ona <i>Buena</i> 4	Oso ona <i>Excelente</i> 5
----------------------------------	----------------------------	---------------------------------	--------------------------	----------------------------------



10. Taula – Galdetegian erabilitako graduazio eskala.

Atal nagusietan, iritziak, gai subjektiboak eta kritikoak jasotzen saiatu gara, besteak beste: *diagnostikoaren hasierako uneetan zer faltan bota duzun, zer emozio erabiliko zenuke zure lehen erreakzioa deskribatzeko edo lortutako emaitza kirurgikoei buruzko aurreikuspenak bete ote*

⁸ 2. Eranskina: informazio-orria, 3. Eranskina: baimen informatuak.

diren...

Ondoren, jasotako osasun-laguntzaren balorazio orokorra egiten da, inplikaturako hainbat espezialitate mediko-kirurgiko eta osasun-ingurunean bizitako esperientzia ebaluatuz. Eta, azkenik, prozesuaren banakako eta taldekako kudeaketa balioesten da: *kezka eta zalantza nagusiak, asoziazionismoa...* Eremu libre eta adierazpen askerako behar adinako espazioa utziz.⁹

⁹ Egindako inkestaren xehetasunak 5. Eranskinean aurkezten dira.

II. SECCIÓN en CASTELLANO



1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ÁMBITO GENERAL

El contexto en el que se enmarca el estudio es la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV).

Dentro de este ámbito geográfico, la investigación se sitúa en el entorno hospitalario, en el que participan los Servicios de Cirugía Pediátrica y Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Donostia y los Servicios de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Araba y el Hospital de Basurto.

Estos servicios, forman parte de un proyecto de investigación en el que además colaboran activamente otras dos entidades: la Escuela de Doctorado de Estudios Feministas y de Género de la UPV/EHU y el Instituto de Investigación Biodonostia.

La población objeto de estudio son las personas menores de edad que hayan sido diagnosticadas por los Servicios de Endocrinología Pediátrica de la CAPV previamente citados, de alguna de las entidades que cursan con un desarrollo sexual diferente y que se engloben en el consenso internacional de intersexualidades publicado en 2006.

1.2.- JUSTIFICACIÓN y MOTIVACIONES

Las entidades englobadas como intersexualidades o que conllevan un desarrollo sexual diferente (también conocidas por el acrónimo en inglés *DSD: Disorders of Sex Development* o por la palabra anglosajona *Intersex*), han sufrido una evidente transformación a la hora de afrontarlas tanto a nivel asistencial como en su enfoque social, gracias a una perspectiva de género inclusiva y que aboga por la diversidad.

Desde la publicación del Consenso Internacional sobre Intersexualidades, hasta la consolidación de los protocolos de actuación más recientes en nuestro entorno, son muchas las transformaciones tanto a nivel teórico-conceptual como asistencial que se han ido incorporando en nuestra práctica clínica diaria. De hecho, una de las motivaciones de llevar a cabo este trabajo es la recopilación de los cambios teóricos acontecidos para poder ofrecer una asistencia a nuestros pacientes acorde con la realidad social actual.

Es importante situar estas propuestas de mejora dentro del sistema público de salud. Entre los principios del Plan Estratégico de Salud de Osakidetza se establece la promoción y prevención de la salud, incorporando programas de asistencia socio-sanitaria, promoviendo la mejora de los niveles de información, personalización de la atención y calidad de la misma. Además, entre las funciones del Servicio Vasco de Salud destacan la docencia en ciencias de la salud promoviendo actividades de divulgación e investigación y la formación y actualización de los conocimientos especializados. Coincidimos con todos estos objetivos planteados como pilares básicos de nuestro sistema sanitario, los cuales queremos traer a primera línea también en nuestra investigación.

Además, si en algo coinciden todos los consensos y publicaciones al respecto, es la necesidad de un abordaje interdisciplinar en este tipo de entidades, con grupos de trabajo inter-hospitalarios y la necesidad de impulsar una toma de decisiones consensuada tanto con el personal médico-especialista que acompañan el proceso de crecimiento de estos menores, como con sus familias y entorno. Por ello, se han querido incluir en el estudio varios centros, otorgándole al mismo un carácter multicéntrico y la valoración tanto de familiares como de pacientes.

Para finalizar, me parece importante destacar el cambio que se está produciendo a nivel educativo y social. Considero que el sistema sanitario tiene que ser consciente de la importancia de la inclusión de las teorías de género y de las reivindicaciones de los colectivos sociales respecto a las intersexualidades. Esta perspectiva es imprescindible para poder orientar y ofrecer a estas personas el debido acompañamiento desde el nacimiento y la información necesaria durante su época de crecimiento, y procurar así, una toma de decisiones consciente sobre su salud.

1.3.- ESTADO DE LA CUESTIÓN y MARCO TEÓRICO

El punto de fuga es un concepto empleado en el Arte para nombrar cierto lugar donde confluyen las proyecciones de todas las rectas paralelas en una cierta dirección en el espacio. Esto permite dar perspectiva al dibujo desde un cierto punto de vista.¹⁰

¹⁰ Autores: Julián Pérez Porto y Ana Gardey. Publicado: 2013. Actualizado: 2015.
Definicion.de: Definición de punto de fuga (<https://definicion.de/punto-de-fuga/>)

En el recorrido histórico de las Intersexualidades/DSD hay dos realidades formadas paralelamente, sin interrelación, dos maneras de plantear estas entidades muy diferentes desde el origen. Por un lado, tendríamos la perspectiva teórica desarrollada desde el ámbito médico y por otro lado la aproximación desde la teoría crítica social y de género. Además, paralelamente se han ido desarrollando leyes que intentan regular las decisiones que rodean a este tipo de entidades, junto con el posicionamiento de sociedades científicas, asociaciones y organizaciones socio-políticas.

Estas formas de abordar y acercarse a estas entidades, han sufrido cambios y han ido evolucionando a lo largo del tiempo, dibujando un recorrido histórico independiente, como las líneas paralelas en el primer plano del lienzo. Pero todas las líneas paralelas se unen en un punto común si las proyectamos a futuro. Esa es la clave de la cuestión, encontrar la convergencia que nos haga proyectar estas entidades desde un punto médico-social, para poder tratar esta cuestión desde un marco individual (evaluando las necesidades caso por caso) pero también global (actualizado y acorde a los cambios socio-culturales contemporáneos). Porque no hay que olvidar que la perspectiva histórica permite entender que el saber es dependiente de la época histórico-cultural en que se encuadra y que en cada momento las instituciones legitimadas han sido las encargadas de definir la normalidad y las características que se escapan a la misma (1).

Hoy en día se dan las circunstancias idóneas para hacer realidad ese espacio común de convergencia. Tanto el conocimiento médico como la teoría crítica social y de género, han desarrollado una trayectoria histórica importante y en algunos puntos han ido acercando posiciones, ya que, la medicina y las ciencias sociales no pueden desarrollarse ignorándose, sino converger y esforzarse para poder ofrecer a nuestros menores una asistencia integral, con el apoyo de una legislación adaptada.

En este sentido, los pasos dados en la última década son especialmente alentadores. En primer lugar, hemos constatado como el sistema patriarcal nos atraviesa en todos los ámbitos de nuestra vida, y el ámbito sanitario no es una excepción. Tanto la sociedad como la comunidad médica han ido tomando conciencia de ello. Fruto de esta evolución, se han dado dos grandes cambios que permiten pensar en un futuro en el que las diferentes partes implicadas colaborarán en un escenario compartido. En primer lugar habría que destacar la protocolización de las Intersexualidades/DSD, un hito que parte del consenso internacional de Chicago de 2006 (2), y que deriva en el posicionamiento y las guías de actuación de las diferentes sociedades científicas a nivel local (3,4). Por otro lado, asistimos a lo que se ha denominado la cuarta ola del feminismo,

que, entre otras cosas, ha provocado una expansión de las teorías feministas. Estas insisten en la necesidad de aplicar una perspectiva transversal y plural, cuestionadora de los conceptos desde su raíz, “locus” tanto de los problemas como de sus soluciones. Prueba de ello son las numerosas publicaciones donde se cuestiona el sexo, equiparándolo al género (5) y la construcción de la feminidad/masculinidad (6). Además, cabe destacar que este afán por encontrar un punto de convergencia en el planteamiento de las entidades englobadas como DSD ha sido planteado por otras investigadoras (7), grupos de pacientes (8) y movimientos socio-políticos (9), por lo que este horizonte común se presenta como un proyecto cada vez más cerca de poder convertirse en realidad.

Con este objetivo en mente, en este trabajo he querido completar un recorrido histórico y un repaso conceptual de distintas propuestas y posicionamientos, detallando su trayectoria e incorporando una visión actual. Además, en un intento de proyección a futuro, se incidirá en aquellos aspectos orientados a la mejora en la calidad de vida de estas personas, no para integrarlas en nuestra sociedad, sino para que nuestra sociedad se expanda y se convierta en un lugar más inclusivo, reconociendo la diversidad que la caracteriza.

Para evitar perdernos en un recorrido histórico demasiado extenso, alejado de los planteamientos actuales, el marco teórico de este trabajo tendrá su punto de partida en el Consenso de Chicago (2), por ser el primer consenso médico internacional para estas entidades, que basado en una perspectiva genética, intentó ordenar y agruparlas en una clasificación detallada tanto de los aspectos genéticos, hormonales como genito-corporales. Dicha clasificación es importante porque nombra cada entidad, y lo que no se nombra no existe, organiza y engloba las Intersexualidades dentro de un mismo conjunto.

Posteriormente, las sociedades científicas a nivel local, han ido constituyendo grupos de trabajo para poder difundir y adecuar dicho consenso a la práctica clínica diaria, siempre según las directrices específicas de cada contexto socio-cultural. En nuestro caso, el resultado de ello puede observarse en la guía de actuación en DSD de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) publicada en 2011 (10) y su actualización más reciente de enero de 2020 (4) o el protocolo publicado por la Asociación Española de Pediatría (AEP) en 2019 (3); además existen guías clínicas específicas para casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE), publicada en 2010 (11) con una actualización reciente en 2018 (12).

Además, existen numerosos grupos de trabajo desde el ámbito de la crítica social y de género, en los que se hace especial hincapié en la confección de una hoja de ruta común, destacando las publicaciones de los grupos de investigación de Gregori Flor, García Dauder o Fernández Garrido como referentes actuales en el tema (7, 13, 14, 15).

A continuación, se presentan a lo largo de diferentes apartados, los puntos específicos que, tras realizar una búsqueda bibliográfica actualizada, se consideran más relevantes. En este caso se ha querido destacar que el objetivo principal ha sido elaborar un recorrido teórico-conceptual recogiendo tanto los planteamientos médicos como los propios de la teoría crítica social, sin perdernos en los detalles o su cronología.

- 1. Definición. Epidemiología. Nomenclatura.**
- 2. Diferenciación sexual. Clasificación Intersexualidades/DSD.**
- 3. Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC).**
- 4. Posicionamiento ético. Registros.**
- 5. Abordaje diagnóstico-terapéutico inicial.**
- 6. Malignización gonadal. Biopsia gonadal. Gonadectomía.**
- 7. Cirugía genital. Funcionalidad genital y sexualidad.**
- 8. Largo plazo. Calidad de vida.**
- 9. Paso de infancia a edad adulta.**
- 10. Teoría crítica social y de género.**

1.- DEFINICIÓN. EPIDEMIOLOGÍA. NOMENCLATURA

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) las intersexualidades/DSD son entidades que conllevan una discrepancia congénita entre sexo cromosómico, gonadal y anatómico. Por lo tanto, nos encontramos ante una realidad biológica.

Dada la variabilidad que ha habido en el registro de estas entidades, su incidencia muestra gran variabilidad, aunque se estima que 1/2000 recién nacidos (4,10) presenta algún tipo de Intersexualidad/DSD. Según Naciones Unidas su prevalencia llegaría hasta el 1,7% a nivel mundial. Siendo sólo 1/4500 los recién nacidos etiquetados de ambigüedad genital o con rasgos morfológicos no concluyentes con una anatomía genital femenina ni masculina normativa.

Hasta una época relativamente reciente, se usaban términos como “Hermafroditas”, “Intersexos”, “Ambigüedad sexual” o “Estados intersexuales”. Denominaciones que históricamente han estado cargadas de connotaciones peyorativas. Tras el consenso de Chicago (2), se intentaron aunar todas estas entidades en una clasificación conjunta para propiciar una nomenclatura común, que facilitase la denominación, su registro y su análisis, proponiendo el acrónimo DSD. Por otro lado, la palabra “Intersexualidades” ha servido como herramienta de empoderamiento a determinados grupos y organizaciones socio-políticas, como los grupos LGTBI en los que la incorporación de la letra “I” plantea la reapropiación de la palabra “Intersexualidades” como elemento de orgullo identitario en vez de como fuente de menosprecio. Ello ha generado un sentido de comunidad y conciencia política, renegando de conceptos como trastorno o anomalía y reclamando otros como condición o identidad Intersex.

Para poder entender este tipo de entidades es necesario aclarar una serie de términos relacionados con el proceso de sexualización (16):

- *Sexo cromosómico*: se establece en el momento de la fecundación. Se refiere a la distribución numérica de los gonosomas en el cariotipo.
- *Sexo gonadal*: se refiere a la gónada presente (ovario, testículo, ovoteste). Su desarrollo comienza en la 8ª semana intraútero (IU).
- *Sexo genital*: se engloban las características morfológicas e histológicas tanto de genitales internos como externos. La organogénesis genital comienza en la 9ª semana IU. La exploración física de los genitales externos o su exploración ecográfica prenatal es lo que hoy en día determina la asignación de sexo socio-legal al nacimiento en los casos en los que no se detecta discrepancia inicial.
- *Sexo social*: dentro de esta noción estaría la *identidad de género*, construcción social simbólica de la diferencia anatómica, es decir, cómo se identifica el individuo: si se siente hombre, mujer, intersexual, transexual, personas bigénero, demigénero, agénero, género fluido, personas del 3er sexo.... Hay realidades poco visibilizadas a día de hoy en este campo, pero que conviene conocer. Además, relacionado con el apartado anterior estaría el *rol de género* adoptado, es decir, las etiquetas que habitualmente se encuentran asociadas dentro de la masculinidad o feminidad socialmente aceptada, lo que se ha denominado la *expresión de género*: personas masculinas, femeninas, género andrógino...

- *Sexo legal o jurídico*: es determinado por la inscripción en el registro civil de acuerdo con el certificado de nacimiento.

- *Deseo sexual*: es un concepto diferente, dado que se refiere a la orientación sexual individual, es decir, hacia qué sexo una persona siente atracción afectivo-sexual. Es una expresión que engloba una gran diversidad: homosexual, bisexual, heterosexual, asexual, pansexual... sin tener ninguna relación directa con los apartados anteriormente descritos.

Por último, cabe destacar que hay conceptos como la identidad de género, la expresión de género o el deseo sexual que no tienen porqué ser estables. Estos, pueden variar a lo largo de nuestra vida, otorgándoles la característica de fluidez a conceptos y procesos vitales que históricamente se han descrito como estáticos y excluyentes.

2.- DIFERENCIACIÓN SEXUAL. CLASIFICACIÓN INTERSEXUALIDADES/DSD

La determinación del sexo cromosómico tiene lugar en el momento de la fecundación. Una vez que los gonosomas están definidos, se da el proceso de diferenciación gonadal y genital a lo largo de la vida fetal y hasta la pubertad (17), incluso se objetivan cambios en edades adultas dependiendo de las situaciones vitales vividas, como los cambios experimentados en el embarazo-puerperio, por hábito nutricionales o actividad deportiva...

Durante las primeras 6 semanas post-fecundación, del mesonefros se forma la gónada bipotencial e indiferenciada. A la 5ª semana IU llegan a ambas gónadas las células germinales primordiales, indispensables para el desarrollo gonadal. Del mesonefros también se forma el conducto mesonéfrico o de Wolff y el conducto paramesonéfrico o de Muller. Así mismo, se desarrolla el seno urogenital (SUG) común, donde desembocan ambos conductos, además de la vejiga fetal. A los laterales se forman los pliegues labio-escrotales y uretrales y a nivel craneal el tubérculo genital. A partir de la 7ª semana IU da comienzo la diferenciación sexual, para ello previamente se requiere de una adecuada diferenciación gonadal para así continuar con el desarrollo genital.

Todo este proceso necesita la participación activa de diferentes factores de transcripción que son codificados por multitud de genes. De hecho, se han descrito más de 40 genes implicados en la cascada de proteínas necesarias para una completa diferenciación (17,18):

Los factores de transcripción EMX2, LHX9, NR5A1, WT1, -KTS, CBX2 son esenciales para el desarrollo de la gónada bipotencial indiferenciada.

Los genes NR5A1, SIX1, SIX4, WT1, IGF1R, INSR, CBX2, JMJD1A, GADD45G, MAP3K4P, P38P, GATA4, ZFPM2/FOG2 son genes implicados en la activación del gen SRY. Así mismo la activación del gen SRY determina la activación del gen SOX9 y FGF9, factores determinantes para el desarrollo de células de Sertoli testiculares. Además, existen otros genes para la regulación de la diferenciación testicular, como: SOX8, SOX10, FGFR2, AMH, VNN1, CYP26B1, DHH, PGDS, CBLN4 Y DMTR1.

La diferenciación ovárica también es un proceso activo, con implicación de genes como el RSPO1, FOXL2, WNT4 y CTNNB1/ β catenina, produciendo una ausencia de la activación del gen SRY e inhibiendo la expresión de SOX9 y FGF9.

A continuación, se detallan algunos genes y factores necesarios en la cascada de diferenciación (4,18,19):

Los genes SF1-factor esteroideogénico1, el WNT4-Wingless type4 y el gen WT1-Wilms tumor supresor1, se expresan en la cresta urogenital y participan en la formación de las gónadas, riñones y córtex adrenal.

El gen SF1 (cromosoma 9p13) es esencial para la biosíntesis de los esteroides gonadales y adrenales, y para el desarrollo del núcleo ventral del hipotálamo. Este gen se expresa en la gónada indiferenciada, pero en caso de desarrollo hacia ovario se suprime esta expresión mientras que si la gónada va a ser testículo se continúa expresando.

El gen WT1 (cromosoma 11p13) codifica un factor de transcripción necesario para el desarrollo de la gónada indiferenciada y los riñones. Este gen activa la transcripción del gen SRY, lo cual es crucial para la diferenciación hacia testículo.

El gen WNT4: su ausencia de expresión a nivel ovárico provoca su desarrollo hacia testículo. Así mismo, su sobre-expresión en el parénquima testicular provoca su desarrollo hacia tejido ovárico. Una sola copia de este gen en pacientes XX provoca alteraciones de las estructuras mullerianas, alteraciones renales y exceso de andrógenos.

El gen DAX1 (en el cromosoma Xp21): Es necesario para el desarrollo gonadal masculino y femenino. Si hay una sola copia, se dará la diferenciación hacia parénquima testicular, mientras

que la sobre-expresión de este gen en pacientes XY conllevará una alteración en la diferenciación testicular.

El SOX9 (7q24.3-25.1): es activado por el gen SRY y es crucial para el desarrollo testicular precoz. Este gen promueve la expresión de los genes PGD2 (Prostaglandina D2) y FGF9. A su vez estos dos producen una retroalimentación positiva, manteniendo la expresión del gen SOX9, factor determinante de las células de Sertoli.

El gen RSPO1 codifica dicha proteína, crucial para la supresión del SOX9, activando la diferenciación ovárica. Su alteración en ratones da lugar a la formación de ovotestes en fetos XX.

El factor de transcripción forkhead family 2 (FOX L2): se expresa de forma prenatal, postnatal y adulta. Promueve la diferenciación de las células de la granulosa y el desarrollo de los folículos ováricos.

Gen SRY (Yp11.3): se trata del gen determinante del desarrollo testicular. Para su activación son necesarios varios genes como hemos mencionado anteriormente. Además, su expresión determina la activación del SOX9, factor determinante testicular.

Factor determinante testicular (FDT): proteína codificada por el gen SRY, necesaria para la diferenciación gonadal a tejido testicular.

Hormona anti-mulleriana (HAM): secretada por las células de Sertoli testiculares. Provocan una regresión de los conductos mullerianos.

Testosterona fetal: producida por las células de Leydig testiculares a partir de la 8ª semana IU. Provoca la diferenciación de los conductos de Wolff hacia genitales internos masculinos.

Dihidrotestosterona (DHT): la enzima 5 α -reductasa tipo 2 periférica es la encargada de convertir la testosterona en DHT, que será parte fundamental para la diferenciación de los genitales externos masculinos.

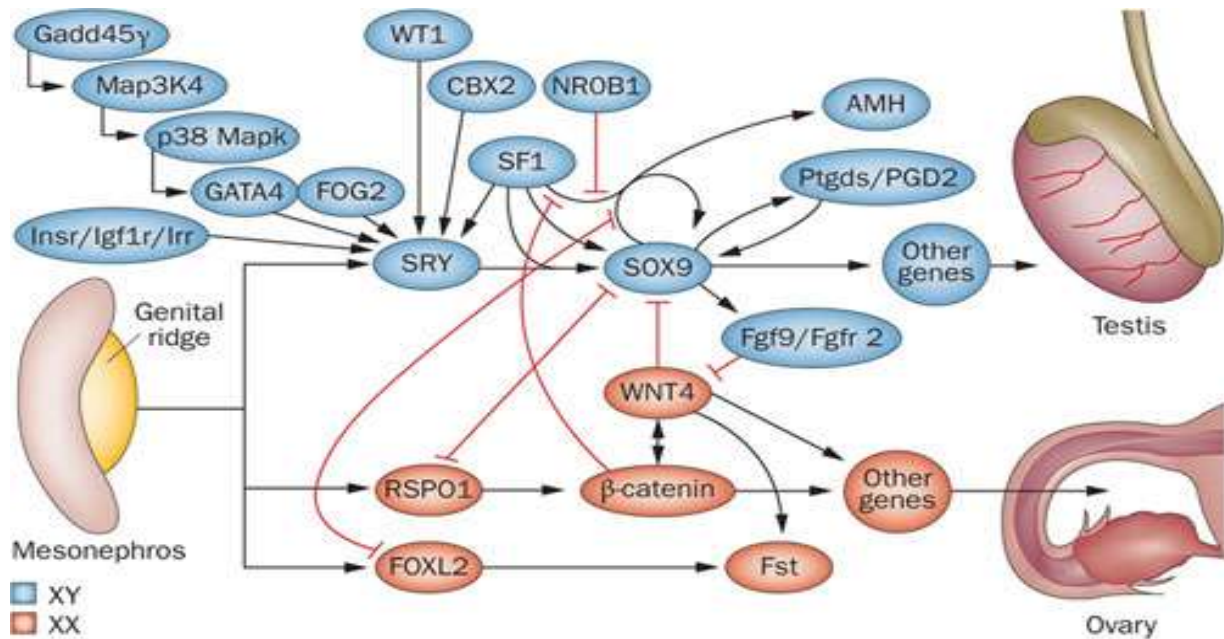


Figura 1 - Genes y factores de transcripción implicados en el desarrollo sexual. Fuente: referencia nº20.

Al periodo de diferenciación gonadal le sigue el desarrollo genital, junto con la síntesis hormonal gonadal. En ausencia de la HAM, se desarrolla el conducto de Muller, que dará lugar a la trompa de Falopio, útero y 1/3 superior vaginal. Por otro lado, en presencia de la HAM, el conducto de Muller regresa, dejando un vestigio llamado hidátide de Morgagni a nivel testicular y permitiendo el desarrollo del conducto de Wolff hacia epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal.

Los testículos fetales se desarrollan en el abdomen, y posteriormente descienden hasta su posición definitiva en la bolsa escrotal. Este descenso, según la teoría de Hutson (20), se produce en dos fases:

1.- Fase transabdominal o intrabdominal: los testículos ya diferenciados, se deslizan por la cavidad abdominal hasta situarse junto al orificio inguinal profundo-interno hacia la 15ª semana IU, permaneciendo en esta situación 10-12 semanas más, prolongándose así esta fase hasta la 28ª semana IU. Esta fase está regulada por la hormona similar a la insulina tipo 3 (INSL-3) secretada por las células de Leydig fetales desde la semana nueve, actúa a nivel de su receptor RXFP2 e induce el desarrollo del gubernáculo testis. Los andrógenos parecen tener un papel menor en esta fase, que se cree independiente al estímulo hormonal androgénico, ya que sólo está implicado en la regresión del ligamento suspensorio craneal. Los genes HOXA 10 y HOXA 11 también están implicados en esta fase del descenso.

2.- Fase inguino-escrotal o descenso perineal: a partir de la 28ª semana de gestación, el testículo que se encuentra situado a la entrada del canal inguinal, es guiado por el ligamento gubernáculum testis hasta el escroto. Esta fase se completa al final de la semana 35 y es altamente andrógeno dependiente, aunque también existen otros factores anatómicos relacionados como: el diámetro del orificio inguinal superficial o externo, la fijación correcta escrotal del gubernáculum testis, la longitud adecuada de los vasos gonadales... La hormona luteinizante (LH), a través de su acción en la célula de Leydig, favorece la síntesis de testosterona y de INSL-3.

Es frecuente que el proceso de descenso testicular finalice durante el primer año tras el nacimiento. Siendo la incidencia de maldescenso testicular en lactantes a término de 2,7-5,9%; en prematuros 10 veces más frecuente y tras completar el año de vida baja a un 1,2-1,8%.

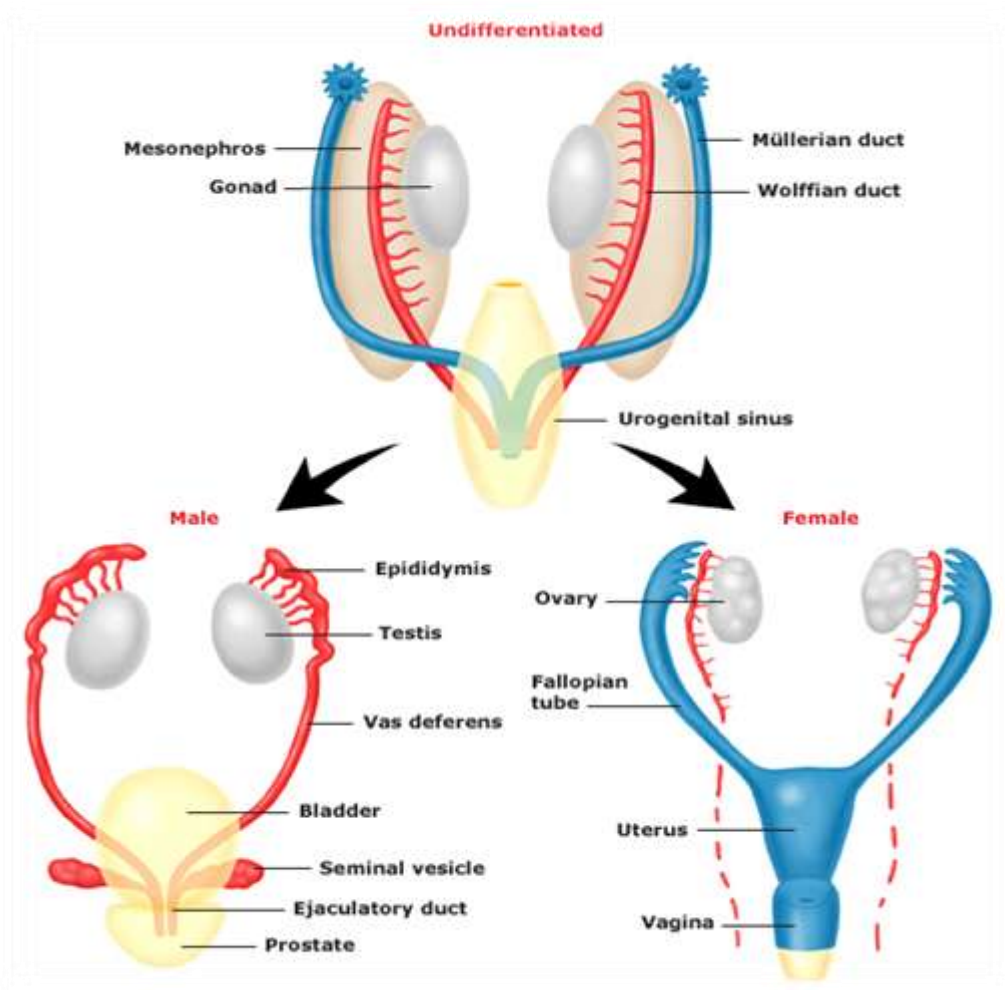


Figura 2 - Desarrollo de genitales internos. Fuente: Embriología Médica. Langman. Referencia nº4.

En cuanto a los genitales externos, gracias a la presencia de la DHT el SUG común se diferencia creándose el escroto, la uretra peneana y el pene. Del tubérculo genital se desarrollará el glande. Los pliegues genitales se dividen en pliegues uretrales cranealmente (los cuales darán lugar a la uretra peneana al fusionarse) y pliegues anales distales (para formar el ano y recto). Este cierre o fusión de los pliegues uretrales se produce de proximal a distal y está terminado para el cuarto mes de gestación. De esta manera, cuanto más precozmente se interrumpa el proceso dará lugar a un hipospadias más proximal, mientras que si el proceso se halla interrumpido al final del desarrollo el meato será más distal. Si por el contrario el SUG común se desarrolla sin la influencia de DHT, dará lugar a los 2/3 distales de la vagina. En vez de fusionarse, los pliegues genitales crean los labios menores y de las crestas genitales se forman los labios mayores. Del tubérculo genital se desarrolla el clítoris y la uretra no se elonga, sino que se queda en una posición intermedia entre clítoris e introito vaginal.

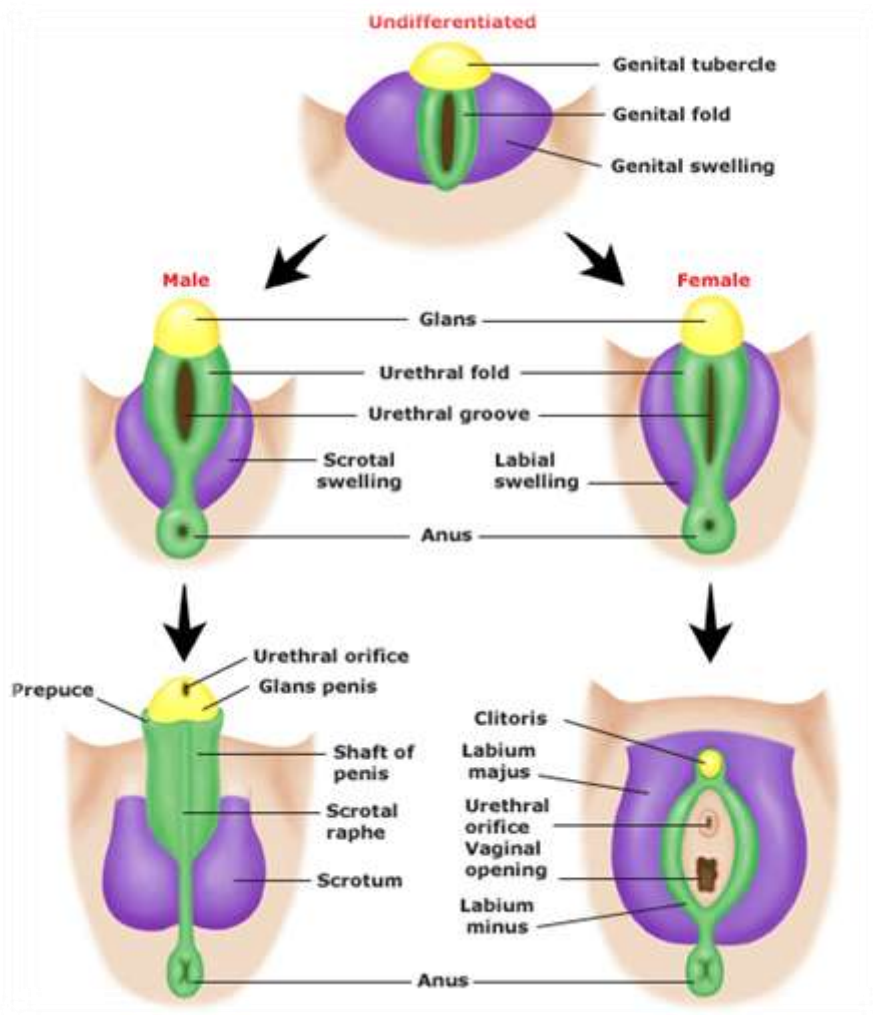


Figura 3 - Desarrollo de genitales externos. Fuente: Embriología Médica. Langman. Referencia nº4.

Durante la pubertad con el aumento de testosterona producida por los testículos o los estrógenos ováricos, se da la fase final de la diferenciación con la aparición de los caracteres secundarios a nivel genital y extragenital, como son el cambio de la distribución y cantidad de vello, diferencias en la conformación corporal, en la voz, en la morfología genital...

Por último, el desarrollo corporal final se ve influenciado por diferentes hábitos o procesos vitales vividos. Ejemplos de ello serían: los diferentes hábitos dietéticos o el ejercicio físico realizado para modelar nuestra distribución grasa y desarrollo muscular; hábitos estéticos como la depilación o el afeitado que alteran nuestra distribución del vello corporal... e infinidad de situaciones que ocasionan diferencias corporales. Este último punto del desarrollo se ve a su vez influenciado por la expresión de género, las convicciones socio-culturales... otorgando una clara influencia social al final del desarrollo individual.

Basada en el cariotipo inicial, se presenta a continuación la clasificación de Intersexualidades/DSD vigente en la actualidad (2–4,21):

DSD XX:

Se trata de personas con cariotipo XX, pero que nacen con algún rasgo de diferenciación hacia masculino en genitales internos/externos o a nivel gonadal. En este grupo podemos diferenciar las causas por exceso androgénico y las anomalías del desarrollo ovárico.

Dentro de las causas por exceso androgénico, la más frecuente con diferencia es la HSC, con una incidencia de 1/14.000-18.000 RN. En un 95% de los casos, la HSC está causada por una mutación en el gen *CYP21A2* localizado en el cromosoma 6p21.3 condicionando un déficit de 21-hidroxilasa. Todas sus variantes clínicas se explicarán en su apartado específico.

Otras causas de DSD XX con exceso androgénico serían:

- Tumores maternos virilizantes: Luteoma materno, por ejemplo, que conlleva la luteinización hiperplásica benigna de la teca.
- Toma de andrógenos exógenos por parte de la madre gestante.

- Déficit de aromatasa placentaria y fetal: esta enzima aromatiza hacia estrógenos los andrógenos de origen materno y fetal. Su déficit provoca también virilización, pero transitoria, ya que desaparece después del parto.

- Tumores fetales o placentarios productores de andrógenos.

Las causas de DSD XX con desórdenes del desarrollo ovárico serían:

- Disgenesia Gonadal 46XX

- DSD ovotesticular 46XX

- Desarrollo testicular con cariotipo 46 XX o DSD testicular: con SRY+, duplicación del SOX9 o mutaciones en RSPO1...

Otras: Síndrome de Rokitansky-Hauser tipo I y II-MURCS (gen HOXA13), anomalías uterinas como en MODY 5, atresia vaginal, sinequia vulvar...

DSD XY:

Son personas con cariotipo XY con genitales externos o internos con rasgos de diferenciación femenina, por desórdenes de síntesis o efecto de los andrógenos o anomalías en el desarrollo testicular. Las diferentes causas pueden ser:

Desórdenes del desarrollo testicular:

- Disgenesia gonadal completa o parcial: por alteración en el desarrollo testicular. Dentro de esta entidad merecen especial mención entre otros: el Síndrome Swyer por ausencia del gen SRY y el Síndrome Denis-Drash/Fraser con implicación del gen WT1.

- Síndrome de regresión testicular: es decir, se han formado los testículos en algún momento durante el embarazo, pero posteriormente en una etapa temprana se han perdido. Los genitales externos son femeninos. Pueden tener conductos müllerianos, pero son atróficos ya que la HAM no ha hecho efecto suficiente.

- Síndrome de testículos evanescentes: la diferencia con el previo es que la pérdida de los testículos se produce de forma tardía, de manera que los genitales externos ya estarán virilizados. No hay estructuras müllerianas ya que la HAM ha hecho su efecto.

- DSD ovotesticular 46XY

Síntesis anómala de andrógenos: la diferenciación gonadal a testículo es completa, pero los andrógenos no se sintetizan en niveles esperados.

- Déficit enzimático en la biosíntesis de la testosterona: son mutaciones en diferentes genes que producen alteraciones en la biosíntesis de la testosterona y/o en la biosíntesis de otras hormonas esteroideas como pueden ser las hormonas suprarrenales. Los niveles de testosterona serán bajos (lo cual impide la masculinización completa), y sus metabolitos precursores estarán elevados.

Dentro de este subtipo se encuentran:

- HSC lipoidea (por déficit de la proteína StAR)
- Déficit de colesterol desmolasa (CYP11A1)
- HSC por déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HDS3B2)
- HSC por déficit de 17 α -hidroxilasa/17-20 lipasa (CYP17A1)
- Déficit de P450 oxidorreductasa (POR)
- Déficit de citocromo B5 (CYB5)
- Déficit de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HDS17B3)
- Déficit de 5 α -reductasa tipo 2 (SRD5A2)

- Defectos en los receptores de LH: por aplasia/hipoplasia de las células de Leydig o por síntesis de LH anómala. En este caso la testosterona estará disminuida y la LH elevada. Al igual que en el caso anterior, los genitales internos serán masculinos pero los genitales externos pueden variar.

- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: por déficit de 7-deshidrocolesterol reductasa (DHCR7).

Acción anómala de los andrógenos:

- Déficit de 5 α reductasa: Tal y como se ha comentado previamente esta enzima se encarga de convertir la testosterona en DHT. De esta manera, los genitales internos serán masculinos (dado que la testosterona hace efecto), pero los genitales externos no se virilizarán ya que falta el efecto de la DHT. En la pubertad si aparecerán caracteres sexuales masculinos secundarios por el aumento de testosterona.

- Insensibilidad a los andrógenos (SIA): Es la causa más frecuente de DSD XY. En este caso la gónada está diferenciada hacia testículo y los andrógenos se sintetizan adecuadamente, pero el problema está en los receptores androgénicos. Puede deberse a mutaciones de origen materno (en el 70% de los casos) o de novo (un 30%) en el gen del receptor androgénico situado en el

cromosoma X (Xq11-q12), se han descrito más de 900 mutaciones diferentes, correlacionadas con las variantes fenotípicas (22).

Se dividen en tres subtipos atendiendo al nivel de receptores androgénicos afectados: así tendríamos los casos completos (CAIS), que serían los más frecuentes con una prevalencia de 1:20.000-1:99.000 (23), con genitales externos femeninos y ausencia de genitales internos, por la acción de la HAM, excepto el tercio distal de la vagina que se presenta como fondo de saco ciego y testículos con parénquima desarrollado; los casos parciales (PAIS) con una prevalencia estimada de 1:130.000 y un fenotipo variable (genitales ambiguos, externamente femeninos o con rasgos masculinos como un hipospadias, pero con presencia de parénquima testicular) y por último lo que en Inglés han denominado "mild AIS" o MAIS, con genitales externos masculinos pero sin caracteres secundarios en la pubertad, ginecomastia o infertilidad, existiendo casos asociados a una atrofia muscular bulbo-espinal denominada Síndrome de Kennedy (24).

El diagnóstico de un SIA puede darse en época prenatal por discrepancia entre cariotipo y genitales en ecografía, al nacimiento mediante la exploración física, o deberse a un hallazgo casual asociado a hernia inguinal en una mujer donde la gónada tiene aspecto macroscópico de testículo, incluso con presencia de epidídimo y deferente. La incidencia de hernia inguinal en CAIS es del 1,1% y la mayoría de testículos se localizan a nivel inguinal (hasta un 70%), confirmando la teoría de Hutson ya que la primera fase del descenso testicular es independiente de la acción androgénica (25). Ante este hallazgo, lo indicado es reducir la gónada herniada a la cavidad abdominal, también hay autores que recomiendan la orquidopexia en el orificio inguinal profundo para tenerla localizada. En estos casos, está contraindicada la gonadectomía precoz y no se recomienda biopsia testicular. La pubertad se da a edad habitual y se llega a completar gracias a la aromatización periférica de los andrógenos, consiguiendo un desarrollo mamario y redistribución grasa completa, aunque con ausencia de vello púbico y axilar, ya que estos rasgos dependen más del componente androgénico puberal. En esta época destaca la amenorrea primaria, signo clínico que nos tiene que hacer incluir esta entidad entre el diagnóstico diferencial. Además, por la presencia de cromosoma Y (growth-controlling gene "GCY"), la talla final es mayor en comparación con la talla final de mujer de la población general. El déficit de receptores androgénicos también se da en células óseas (osteoclastos, osteoblastos, osteocitos, condrocitos) por lo que la densidad de mineralización ósea se halla alterada, con riesgo de osteoporosis, acentuada tras la gonadectomía, por lo que se recomienda tratamiento con Vitamina D, suplementos de calcio y en casos seleccionados Bisfosfonatos. También la resistencia insulínica y

tendencia a la obesidad se ha relacionado con estos pacientes, sin evidencia clara. Finalmente, la terapia sustitutiva hormonal (mediante estrógenos orales/transdérmicos o testosterona) asociada o no a gonadectomía, requiere un seguimiento endocrinológico periódico ya que se ha asociado a aumento de riesgo de cáncer de mama, tromboembolismo, patología coronaria y alteraciones cognitivas como demencia o Parkinson (26).

Defecto en la síntesis, liberación o acción de la HAM: En este caso los genitales tanto internos como externos serán masculinos, pero habrá presencia de estructuras mullerianas (trompa, útero y parte de vagina), las cuales pueden ser intrabdominales o localizarse dentro de un saco herniario.

Otras: Síndromes polimorformativos como el Sd. de Aarskog o el Sd. de Robonow, hipospadias aislado, criptorquidia, hipogonadismo hipogonadotropo congénito...

DSD CROMOSÓMICAS:

- Disgenesia gonadal mixta: es la segunda causa más frecuente de DSD (por detrás de la HSC). El cariotipo más frecuente es 45 XO/46XY. Se trata de una anomalía asimétrica, es decir que en un lado podemos encontrar un testículo poco desarrollado y estructuras dependientes del conducto de Wolff, mientras que en el otro habrá una cintilla ovárica con estructuras mullerianas.

- DSD ovotesticular: mosaico 46XX/46XY. El cromosoma Y (gen SRY+) está presente. Se trata de pacientes con ambas gónadas funcionantes. Hay gran variabilidad en cuanto a las estructuras de genitales externos/internos. Las gónadas pueden ser ovario (más frecuente en el lado izquierdo), testículo (más habitual en el lado derecho, en localización inguinal o escrotal) u ovotestes (sin predilección de lateralidad).

Otras: Síndrome de Klinefelter (47 XXY), Síndrome de Turner (45 XO y mosaicos), 47XYY.

46 XX DSD

Por exceso androgénico:

- Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de 21 hidroxilasa y otros)
- Tumores maternos o feto-placentarios productores de andrógenos
- Toma de andrógenos exógenos por parte de la madre durante la gestación.

<p>- Déficit de aromatasa placentaria y fetal</p> <p><u>Desórdenes del desarrollo ovárico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Disgenesia Gonadal 46XX - DSD ovotesticular 46XX - DSD testicular 46XX
<p>46 XY DSD</p> <p><u>Desórdenes en el desarrollo testicular:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Disgenesia gonadal completa y parcial - Síndrome de regresión testicular - Síndrome de testículo evanescente - DSD ovotesticular 46XY <p><u>Desórdenes en la síntesis androgénica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit enzimáticos en la biosíntesis de la testosterona - Defecto de los receptores de LH. - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. <p><u>Desórdenes en la acción de los andrógenos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de insensibilidad completa/parcial a los andrógenos (CAIS/PAIS) - Déficit de 5α- reductasa <p><u>Desórdenes en la síntesis, liberación o acción de la HAM</u></p>
<p>DSD cromosómicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disgenesia gonadal mixta: 45XO/46XY <ul style="list-style-type: none"> - DSD ovotesticular: 46XX/46XY - 45 XO y mosaicos (síndrome de Turner) - 47 XXY y mosaicos (síndrome de Klinefelter) - 47 XYY

Tabla 1: Clasificación actual de Intersexualidades/DSD – Fuente: referencia nº 3 y 21.

3.- HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La HSC es una entidad que en la mayoría de casos conlleva un desarrollo sexual diferente, es por ello que se encuentra dentro de la clasificación de DSD mencionada en el apartado anterior. La HSC engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol, teniendo en común su herencia autosómica recesiva y un defecto enzimático en la biosíntesis suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol produce mediante retroalimentación negativa un aumento de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez ocasiona hiperplasia de la corteza suprarrenal y como consecuencia, una elevación de los esteroides previos al bloqueo y de la testosterona (27).

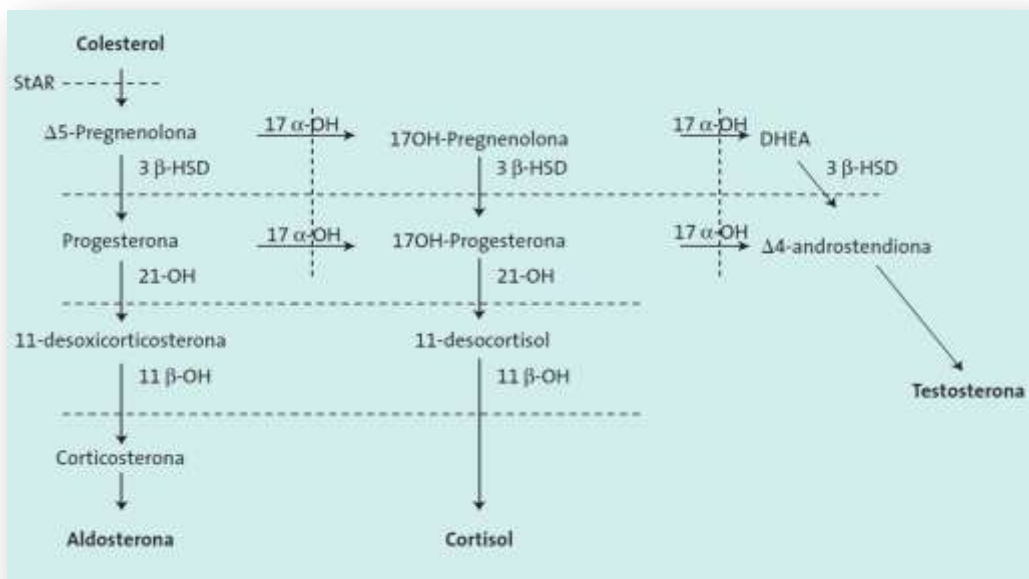


Figura 4 - Biosíntesis de esteroides suprarrenales. Fuente: referencia nº27.

Su incidencia es de 1:14.000-18.000 recién nacidos (12), siendo la mutación más común la localizada en el gen CYP21A2 produciendo un déficit de 21-hidroxilasa.

3.1.- Formas clínicas:

En función del déficit enzimático se han descrito cinco formas clínicas: déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 11 β -hidroxilasa, déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, déficit de 17 α -hidroxilasa e HSC lipoidea por déficit de la proteína StAR.

El déficit de 21-hidroxilasa es la forma enzimática más frecuente, supone el 95% de los casos de HSC (11,12,27). Conlleva un déficit de aldosterona y cortisol con elevación de los niveles de 17-

hidroxi-progesterona (17-OHP) y testosterona, produciendo así una insuficiencia suprarrenal y un hiperandrogenismo en el 75% de los casos (11,12,28).

Existen tres formas clínicas: forma clásica sin pérdida salina o forma virilizante simple (CVS), forma clásica con pérdida salina (CPS) y forma no clásica (NC). Alrededor del 75% de los lactantes afectados de la forma clásica presentan pérdida salina, mientras que un 25% presenta la forma virilizante simple (27).

En las personas con formas CVS, las principales manifestaciones clínicas son las del desarrollo sexual diferente debido al aumento de los andrógenos. En cariotipos XY al nacimiento se pueden apreciar genitales externos masculinos normoconformados, una ligera macrogenitosomía o hiperpigmentación melánica del escroto. Pueden además conllevar una pubertad precoz por niveles androgénicos elevados. En cariotipos XX, el hiperandrogenismo intraútero provoca un grado variable de virilización de los genitales externos. La escala más utilizada para describir el grado de virilización de los genitales externos es la clasificación de Prader. Esta se basa en el examen físico y se describen cinco tipos. El útero, los ovarios y trompas de Falopio no presentan alteraciones. Además, puede conllevar también una pubarquia precoz, hirsutismo, oligo/amenorrea, ovarios poliquísticos, acné o calvicie.

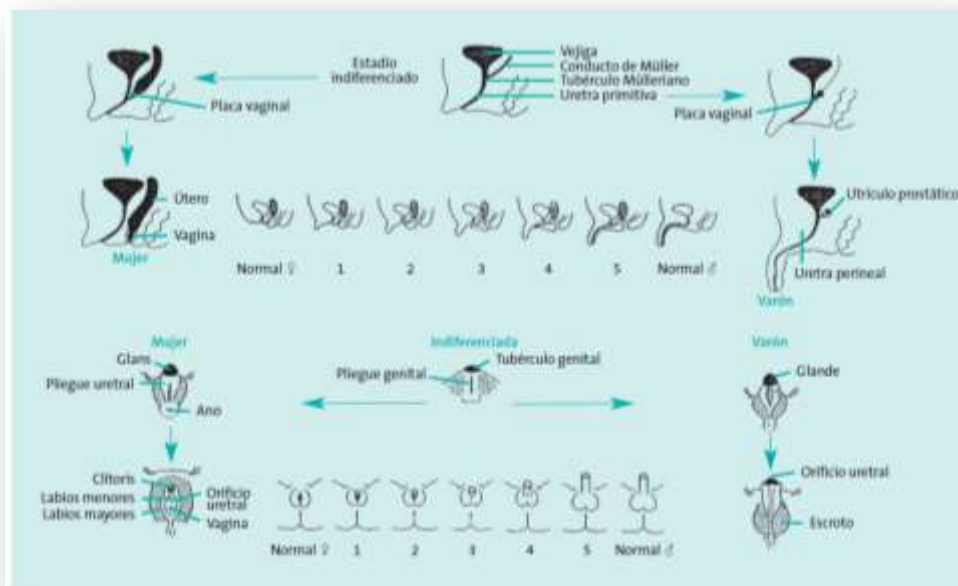


Figura 5 - Clasificación de Prader. Fuente: referencia nº27.

En la forma CPS existe un déficit total de aldosterona y cortisol con incapacidad para retener agua y sodio y excretar potasio, por lo que se manifiesta como una crisis suprarrenal aguda grave en

época neonatal. Los síntomas y signos al inicio son bastante inespecíficos (vómitos, diarrea, poliuria, hiporexia, pérdida progresiva de peso, letargia, deshidratación, acidosis metabólica, alteraciones hidroelectrolíticas: hiponatremia, hiperpotasemia, hipocloremia) hasta llegar a la hipotensión y shock hipovolémico (29). Por lo tanto, se trata de una emergencia médica. Por esta razón, hay que diagnosticarla de forma temprana para adecuar el tratamiento preciso con mineralocorticoides y glucocorticoides de forma precoz. La pérdida salina puede ser la única manifestación de la HSC en cariotipos XY, por lo que, si el diagnóstico se pasa por alto, puede debutar como una crisis suprarrenal con una mortalidad muy elevada, en torno al 10% (11,28). Hasta un 10% de las formas CPS asocian hiperlaxitud típica del Síndrome Ehlers-Danlos, por haploinsuficiencia de tenascin-X, codificada por el gen TNXB, superpuesto al gen CYP21A2 (12).

La forma NC cursa con un hiperandrogenismo de aparición tardía, en época puberal. La clínica más frecuente suele ser: pubarquia precoz, aceleración del crecimiento y de la edad ósea, moderada hipertrofia del clítoris, irregularidades menstruales, hirsutismo, ovario poliquístico, acné, calvicie, infertilidad por oligospermia... aunque también hay formas NC crípticas o no sintomáticas.

Además, entre las patologías asociadas a largo plazo destacan:

Baja talla final por cierre prematuro de las epífisis óseas o afectación variable de la talla final por aceleración del crecimiento y de la edad ósea en formas NC (27). Se proponen mejoras en la dosificación de los glucocorticoides y mineralocorticoides a lo largo del periodo de crecimiento, así como la necesidad de realizar estudios prospectivos sobre el uso de la hormona de crecimiento y agonistas GnRH para promover el crecimiento en pacientes en los que se espera una talla final inferior a -2.25 DE (12,30,31).

Aumento del riesgo cardiovascular-metabólico asociado a hipertensión, dislipemia o resistencia insulínica (32), por un pequeño, pero estadísticamente significativo aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, resistencia insulínica y grosor de la íntima carotídea. Además, en población pediátrica se describe un 50% de sobrepeso y hasta un 25% de obesidad. Aun así, en el último consenso (12), no recomiendan evaluaciones rutinarias cardíacas ni metabólicas en adultos con HSC, sino un consejo de vida sana para prevenir el síndrome metabólico como en la población general.

No hay evidencia de osteopenia en población pediátrica, pero en adultos se describe una prevalencia aumentada de osteopenia y un modesto incremento de osteoporosis, relacionada al tratamiento excesivo con glucocorticoides. En adultos se recomienda valoración mediante densitometría ósea a pacientes que tengan historia de toma de largos periodos de glucocorticoides o antecedentes de fracturas no-traumáticas (12).

Las masas suprarrenales (objetivables hasta en el 4% de las HCS adultas) son en su mayoría benignas, no existe evidencia para recomendar la realización de técnicas de imagen rutinarias de las suprarrenales. La adrenalectomía bilateral para mejorar el control del tratamiento médico no está recomendada, por el riesgo de sufrir una crisis adrenal por la pérdida de la función residual (11,12). Sólo se contempla en casos de neoplasia suprarrenal maligna confirmada y de forma unilateral.

La fertilidad puede verse afectada en los varones con HSC por supresión gonadotropa, fallo testicular o presencia de TARTs (Testicular Adrenal Rest Tumors). Estos últimos se deben a la presencia de tejido ectópico suprarrenal que comprimen los túbulos seminíferos impidiendo la espermatogénesis. Se recomienda ecografía testicular periódica a partir de la pubertad (cada 1-2 años) ya que su incidencia en periodo pediátrico es de 21-28% pero aumenta a partir de los 10 años hasta un 94% en edad adulta. Su detección precoz puede prevenir una posterior oligo/azoospermia, dado que regresan intensificando el tratamiento con glucocorticoides. En mujeres con HSC no se recomiendan ecografías pélvicas fuera de las revisiones ginecológicas habituales. Aunque se recomienda una exploración física de la anatomía genital y valoración ginecológica en caso de irregularidades menstruales o estenosis vaginal (12).

3.2.- Diagnóstico:

Disponemos de dos métodos diagnósticos complementarios, el hormonal y el genético. El método de confirmación de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa, se basa en la demostración de niveles plasmáticos elevados de 17-OHP en sangre (11,12,27). Se pueden medir niveles basales antes de las 8 AM o tras un test de estimulación con ACTH, en casos dudosos. En el periodo neonatal, la prueba es positiva cuando se obtienen niveles séricos basales mayores a 20ng/mL en las primeras 48h de vida. En las formas con perdida salina la concentración de 17-OHP suele ser muy alta, por lo general hasta de 1.000ng/mL. Se evidencian cifras elevadas de renina con disminución de la relación aldosterona/renina y unos niveles séricos de sodio <110 mEq/l y de potasio >10 mEq/l. En las formas sin pérdida salina la elevación de los niveles de 17-OHP basal en sangre suele ser

>100ng/mL. Los valores diagnósticos de referencia después de la infancia de 17-OHP basal en sangre son >100 ng/mL.

El diagnóstico hormonal en las formas clínicas menos frecuentes requiere un perfil hormonal completo. En el déficit de 11 β -hidroxilasa se observa un aumento de los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona, basales o tras test de estimulación de ACTH. En el déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa destaca un acumulo de los Δ 5-esteroides, especialmente del 17OH-pregnenolona y de la DHEA. El déficit de 17 α -hidroxilasa presenta niveles descendidos de todos los esteroides posteriores al bloqueo con elevación de la pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona y corticosterona. Por último, la HSC lipoidea, es un déficit severo de desenlace fatal ya que el defecto recae en la proteína StAR, esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria, por lo que se ven afectados todos los esteroides suprarrenales, con test de estimulación de ACTH negativo y con niveles basales de ACTH y renina muy elevados.

3.3.- Cribado neonatal:

El cribado neonatal de enfermedades metabólicas a nivel mundial se remonta a los años 60, con la fenilcetonuria como programa pionero. Actualmente, desde la Orden SSI/2065/2014 publicada en el BOE del 31 octubre de 2014, se amplían a siete las entidades incluidas en la cartera básica común del cribado neonatal: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y la enfermedad de células falciformes (30).

Según el informe publicado en 2014 por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Estado Español (34), el cribado neonatal de 21-OHP es recomendable con un grado de recomendación B y nivel de evidencia II. Además, así lo recomienda también un comité de expertos del Consejo de Europa desde 1981 y al Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (11,12).

Para aumentar la especificidad de la prueba se recomienda adecuarla a la edad gestacional y al peso al nacimiento (30), subiendo así el valor predictivo positivo de la misma hasta el 16%. Además, en el último consenso (12) sugieren repetir la prueba de screening en pretérminos a las 2

y a las 4 semanas se vida. Todo paciente positivo en la prueba de cribado neonatal tiene que ser valorado por el equipo de endocrinología pediátrica.

El cribado de esta entidad se fundamenta por un lado en la posibilidad de evitar la muerte precoz en recién nacidos, debido a una crisis suprarrenal por la forma CPS en las primeras semanas de vida (mortalidad en torno al 10%) y evitar las secuelas en aquellos que sobreviven a dicha crisis. Así se han conseguido niveles menores de hiponatremia por diagnóstico precoz, disminuyendo los días de hospitalización y la morbimortalidad que conlleva. Por otro lado, el diagnóstico precoz permite una asignación de sexo acorde a su genotipo, a pesar de que la exploración física inicial no sea concordante con el cariotipo por un grado alto de virilización de los genitales externos. Además, permite el diagnóstico de las formas CVS (sobre todo en los casos más difíciles como en cariotipos XY) y de algunas formas NC (11,12,27).

Según un informe coste-beneficio publicado por el Servicio Canario de Salud en 2013 (35), la sensibilidad clínica para las formas CPS es de un 85%, en ausencia del cribado. El análisis de sensibilidad señala que la probabilidad de que el cribado de la HSC sea coste-efectivo es alta, superando el 80%. En dicho informe recomiendan el cribado fundamentado en la detección preclínica de los casos con pérdida salina. Para que el programa sea efectivo recomiendan la prueba del talón antes del 7-8º día de vida y en caso de ser positiva, confirmar el diagnóstico con una muestra sérica para la detección de 17OHP. La inclusión de la HSC en un programa de cribado neonatal sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000€/años de vida ganados, incurriendo en un gasto adicional para el Sistema Nacional de Salud de en torno a 7.900€ por cada año de vida. Presupuestado en 1,53€/neonato el primer año e incrementándose hasta llegar a los 1,63€ en el décimo año de implantación. A pesar de todo, la evidencia científica publicada no permite discriminar el impacto del cribado con el de la mejora en la práctica clínica y no se ha encontrado evidencia directa que apoye el efecto beneficioso del cribado sobre la morbilidad de los afectos.

En la Comunidad Autónoma del País Vasco a día de hoy este cribado neonatal no se realiza. A nuestros recién nacidos sí que se les extrae una muestra de sangre capilar del talón al 2º día de vida, pero entre las patologías a estudio no se encuentra la HSC.

3.4.- Diagnóstico genético:

El gen responsable del déficit de 21-hidroxilasa se denomina CYP21A2 y se encuentra, dentro de la región III del complejo HLA en el brazo corto del cromosoma 6p21.3. Hay más de 100 mutaciones descritas, pero todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21A2, lo que posibilita un diagnóstico genético en todos los pacientes. Actualmente es posible el análisis directo del gen, en el que se hace un estudio de las mutaciones mediante fragmentos amplificados por PCR (28). Posibilitando el diagnóstico preimplantacional y el estudio genético de portadores.

La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir, tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo y la mutación menos severa es la que determina la gravedad (27). Existe una correlación genotipo-fenotipo muy intensa, ya que la severidad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático y de la actividad del citocromo P450c21, el cual está determinado por el tipo de afectación molecular del gen CYP21A2 (11,27). De ahí la importancia del estudio genético. En las formas clínicas menos frecuentes se deben estudiar los genes: CYP11B1 (8q21-22) para el déficit de 11 β -hidroxilasa, el gen 3 β -HSD tipo II (1p3) para la forma 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, el gen CYP17 (10q23.1) para el déficit 17 α -hidroxilasa y el gen codificante de StAR (8p11.2) para la HSC lipoidea.

Se recomienda realizar el genotipado de los pacientes con HSC cuando los resultados del test de ACTH no sean concluyentes (como por ejemplo en pacientes en tratamiento con glucocorticoides) o para consejo genético (12,30).

Forma CPS	Forma CVS	Forma NC
Delección	Ile172Asn	Val281Leu
Conversión		Pro30Leu
Exón 3 del8pb		Pro453Ser
306insT		
Triple mutación exón6		
Gln318Stop		
Arg356Trp		
Intrón 2G		

Tabla 2 - Correlación genotipo-fenotipo de las mutaciones más frecuentes del gen CYP21A2. Fuente: referencia nº27.

3.5.- Tratamiento:

Estabilización inicial: Lo fundamental es la estabilización inicial del recién nacido. Las formas con pérdida salina pueden poner en riesgo la vida del paciente por la crisis adrenal y alteraciones hidroelectrolíticas. Estas suelen desencadenarse las primeras 3 semanas de vida y es la única urgencia médica en este tipo de pacientes.

Tratamiento hormonal: Se basa en la administración de glucocorticoides (hidrocortisona) y mineralocorticoides (9 α -fluorhidrocortisona) en los casos de pérdida salina.

En las formas clásicas no se recomiendan dosis de estrés con suplementos de glucocorticoides en situaciones de cirugía menor, enfermedad leve, estrés emocional o deporte (12). En neonatos se pueden utilizar suplementos de NaCl y fludrocortisona, sobre todo durante el primer año de vida.

En el tratamiento de las formas no clásicas se sugiere tratar con glucocorticoides en edades muy tempranas con una rápida progresión de la pubarquia o la edad ósea y a adolescentes o adultos con signos de hiperandrogenismo o infertilidad. Se puede dar la opción de suspender el tratamiento cuando los pacientes alcancen la talla final y no recomiendan tratar los casos asintomáticos (30).

Para la monitorización del tratamiento en edad pediátrica se recomienda, vigilancia estrecha los primeros 3 meses, posteriormente revisiones cada 3-4 meses. Además de la monitorización hormonal con determinación de 17OHP, testosterona, Δ 4-androstendiona, ACTH y renina, también se deben monitorizar: peso, velocidad de crecimiento, tensión arterial y exploración física, junto con edad ósea anual a partir de los 2 años de edad (11,12). En edad adulta se recomienda revisión anual, con monitorización hormonal, para asegurarse de que no se suprime completamente la secreción endógena adrenal.

Asignación de sexo: La asignación de sexo del recién nacido puede o no coincidir con la identidad de género adoptada por dicho menor más adelante. En la HSC existe un entre un 4,5-5,6% de no concordancia entre el género sentido y el asignado (4), sobre todo en casos de 46XX HSC muy virilizadas. Además, la exploración de los genitales externos en estos menores al nacimiento no siempre nos permite dilucidar si se trata de un sexo genital femenino o masculino, ya que en algunos casos existe cierto grado de ambigüedad genital. Es por eso, que actualmente se demora esta decisión hasta completar el estudio hormonal y genético de la entidad (36–38) para tener

más datos al respecto y en ocasiones, se puede incluso esperar a que la persona se identifique según el género sentido.

Asesoramiento psicológico: Necesario tanto para los menores como para las familias. Se recomienda prestar especial atención a estos menores durante el periodo de crecimiento. En la edad adulta se ha visto que estos pacientes tienen un riesgo elevado comparado con la población general de trastornos psiquiátricos (OR: 1,5), suicidio (OR: 2,3) o abuso de alcohol (OR: 1,9-2,8) (12).

Tratamiento quirúrgico: Se debe informar a las familias de las opciones quirúrgicas, incluyendo la cirugía precoz/diferida y la opción de no cirugía hasta que el/la menor pueda decidir conscientemente (12,37,38).

La genitoplastia feminizante se reserva para casos de Prader III-V (2,11), en los que el seno-urogenital es evidente. En los casos en los que la familia/menor opten por la cirugía se recomienda (39): movilización total del seno-urogenital, vaginoplastia y sólo clitoroplastia con preservación neuro-vascular en los casos más severos y siempre consensuado con la familia. Cabe destacar que la clitoromegalia mejora con el tratamiento médico y que hay que informar a la familia de la posibilidad de una disminución de la sensibilidad clitoriana derivada de la cirugía. No existe evidencia científica que defina la edad ideal ni la técnica quirúrgica recomendada. Para los SUG cortos, se sugiere la movilización total del SUG como técnica preferente. Para los SUG largos la cirugía precoz podría ser beneficiosa ya que el canal común del SUG se puede utilizar para crear la pared vaginal anterior. No se recomiendan dilataciones en pacientes premenstruales.

En los casos de pacientes 46XX con HSC y Prader V existe controversia en la asignación de sexo. La fertilidad es posible sólo con genitales femeninos. En el caso de asignación de sexo masculino y optar por genitales masculinos, se sugiere la opción de extirpar útero y ovarios previo a la pubertad para evitar una posible disforia de género, hidrometrocolpos e infecciones de orina de repetición. La preservación ovárica en estos casos tiene que ser consensuada con la familia/paciente.

Las complicaciones que se asocian a este tipo de procedimientos tienen que ser mencionadas previo a la firma de los consentimientos informados quirúrgicos, entre estas destacan: estenosis vaginal (hasta en el 27% de los casos) que a menudo requieren retoques quirúrgicos o dilataciones en época puberal, cicatrices en labios e introito vaginal, alteraciones en la función sexual, así como

en la sensibilidad general y clitoriana, fístula uretro-vaginal, incontinencia urinaria... En un metaanálisis de las publicaciones más recientes destaca que un 48% de las HCS intervenidas refieren tener relaciones sexuales confortables y que un 71,8% están satisfechas con el resultado quirúrgico obtenido (40).

3.6.- Diagnóstico y tratamiento prenatal:

Se trata de un tratamiento en fase experimental, así lo catalogan en los consensos publicados hasta el momento (11,12,27), además recomiendan que las mujeres gestantes que quieran someterse a dicha terapia, se les derive a centros aprobados por el Institutional Review Boards para poder llevar a cabo los estudios de riesgo-beneficio pendientes.

El objetivo del tratamiento prenatal es frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales para disminuir la virilización de los genitales externos en los fetos 46 XX con HSC para evitar así una posible cirugía posterior y reducir la hipotética androgenización cerebral, es decir el efecto supuestamente producido por los andrógenos a nivel cerebral en época fetal. Hay que dejar claro que este tratamiento no cambia ni la necesidad de terapia sustitutiva hormonal tras el nacimiento ni el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas u otras alteraciones asociadas a la condición de HSC.

La posibilidad se brinda solo a mujeres gestantes que hayan tenido ya un hijo/a previo con HSC, siempre que el embarazo se haya conseguido con el mismo esperma. Así, esa mujer tendrá $\frac{1}{4}$ de posibilidades de tener un feto con HSC, pero como el tratamiento sólo evita la virilización genital en los casos de fetos 46XX, serán al final $\frac{1}{8}$ los fetos que se beneficiarían de este tratamiento.

El tratamiento consiste en administrar a la madre dexametasona. Se usa este corticoide ya que, a diferencia de otros, no es inactivado por la 11 β -HSD2 placentaria y llega rápidamente al feto. La FDA (Food and Drug Administration) cataloga su seguridad durante el embarazo como: no establecida. No existe dosis ni duración del tratamiento estandarizado, pero en el consenso a nivel estatal (24) se proponen 3 dosis de 20mg/kg/día, comenzando siempre antes de la 6^a-7^a semana de gestación. La administración tiene que ser muy precoz ya que el desarrollo tanto gonadal como genital es muy precoz.

Al ser una intervención tan precoz, se tratan fetos 46XX y XY, aunque estos últimos no se beneficien del tratamiento. En sus inicios se realizaba una biopsia de vellosidades coriónicas sobre las semanas 10-12 de gestación o por amniocentesis durante las semanas 12-14, para así suspender el tratamiento a los casos con cariotipos 46XY (27). Actualmente la recomendación (12)

es realizar un estudio genético mediante sangre periférica materna para descartar la presencia de cromosoma Y antes de iniciar la terapia (la precisión descrita es del 99%), para así incluir sólo a las mujeres gestantes con cariotipos 46XX.

Otra de las limitaciones es que no se sabe a ciencia cierta la acción de la dexametasona a nivel fetal. Se sabe que los niveles de cortisol fetal en épocas tempranas son bajos, van subiendo hasta alcanzar el 10% de los niveles maternos a la mitad de la gestación e incrementan en el 3er trimestre. Por lo que no se puede prever que consecuencias tienen a nivel fetal unas concentraciones de dexametasona suprafisiológicas tan precoces.

Entre los efectos adversos fetales están descritos: aborto, malformaciones fetales (como la fisura palatina, el cleft oro-facial, encefalopatía), alteraciones neuro-psicológicas, menor peso al nacimiento aumentando así su potencial riesgo cardio-vascular, asma y condiciones atópicas... A nivel materno se han descrito: ganancia de peso, incremento del apetito, aparición de estrías, edema, distrés gástrico, hipertensión, diabetes gestacional...

Las publicaciones son escasas, el último análisis sistemático realizado en 2010 reveló una diferencia en el estadio Prader de -2.33 incluyendo un total de 325 fetos tratados (41). Publicaciones más recientes aportan resultados variables, con genitales femeninos al nacimiento desde el 25 al 70% de los casos tratados (12).

Además del tratamiento prenatal, se han publicado también casos aislados de diagnóstico preimplantacional (técnicas de DGP) que tras genotipación embrionaria, se han implantado los embriones sin la mutación correspondiente al tipo de HSC del que los progenitores eran portadores (42). En publicaciones recientes se detallan todas las opciones prenatales de diagnóstico y tratamiento posibles en la actualidad (40). En contraposición también existen numerosas publicaciones que cuestionan éticamente estas terapias en casos de DSD y en especial ante los casos de HSC (44,45).

4.- POSICIONAMIENTO ÉTICO. REGISTROS.

4.1.- Posicionamiento ético:

Existen numerosas publicaciones donde cada sociedad científica explica su posicionamiento o acercamiento teórico al tema. Además, asociaciones de pacientes y otros organismos tanto

sociales como políticos, también han dejado clara su postura. A continuación, se detallan algunos de estos posicionamientos:

- Asociación Española de Pediatría (AEP) junto con la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) (46): Se trata de un documento elaborado por un grupo de expertos multidisciplinar (pediatras de atención primaria, endocrino pediatras, psiquiatra infantil, comités de ética de AEP y SEEP, juristas). Pretende aportar una visión positiva acerca de la diversidad de género en la infancia y la adolescencia, promoviendo la despatologización del proceso. Ante la escasez de evidencia científica, plantean los grupos multidisciplinarios como pilar fundamental en el acompañamiento de estos menores, haciendo especial hincapié en la importancia de identificar experiencias de discriminación y sufrimiento, evitando la estigmatización. Como pieza fundamental nombran a los pediatras de atención primaria como puerta de entrada al sistema sanitario y la valoración psicológica para la identificación precoz de situaciones de riesgo. Además, abogan por una diversidad en positivo, dejando claro que la identidad la construye la propia persona y que, actualmente, la constitución de la masculinidad o de la feminidad tiende a entenderse como el resultado de un proceso, que se va fraguando en interacción con el medio familiar, social y cultural. Por ello, los principios de libre desarrollo de la personalidad, sin obstaculizar el proceso de desarrollo de su proyecto de vida conforme al género sentido tiene que ser una prioridad. Reclaman prudencia y respeto puesto que la construcción de la identidad de género es un proceso y la excelencia profesional radica en procurar un adecuado acompañamiento a estas personas.

- European Society of Paediatric Urology (ESPU) (47): Comienzan remarcando la necesidad de grupos multidisciplinarios centrados en el acompañamiento de pacientes y familias, además apoyan el destierro del silencio, la vergüenza y la estigmatización que han conllevado este tipo de entidades a lo largo de la historia, proponiendo diálogo abierto de las opciones individualizadas para cada paciente y ampliando esa información con la ayuda de asociaciones de pacientes. Se oponen a la utilización de términos como *intersexualidad*, argumentando que la mayoría de pacientes prefieren el uso del nombre etiológico específico de su condición. Además, hacen hincapié en la palabra *diferencias*, en vez de *desórdenes* y proponen como alternativa: *desarrollo genital atípico*. Tampoco están de acuerdo con las directrices publicadas por el Consejo Europeo (Parliamentary Assembly of The Council of Europe (PACE), en 2017) de indicar las intervenciones quirúrgicas en condiciones de emergencia y explican a favor de esta postura, que la OMS define la salud no cómo simplemente la ausencia de enfermedad, sino como un concepto amplio que

incluye el ámbito físico, mental y social de cada persona. Además, remarcan que las familias actúan en base al mejor interés de estos menores y se tiene que respetar su representación y sus decisiones, siempre y cuando se hayan tomado de una manera informada. Finalmente, destacan que los tratamientos, como la sociedad, han evolucionado y que las recomendaciones no pueden estar basadas en juicios y resultados pasados.

- European Association of Urology (EAU) (48): En su respuesta al posicionamiento publicado en 2015 sobre personas intersexuales del Consejo Europeo y la comisión de Derechos Humanos, se centra en cuatro puntos. El primero es cuestionar la legitimidad de las asociaciones a favor de los derechos LGTB (lesbianas, gays, transexuales y bisexuales) para hablar de los derechos de las personas con una entidad DSD. Consideran que estas agrupaciones no llevan a cabo un trabajo coordinado con las familias de pacientes con DSD para optimizar su asistencia médica ni brindan apoyo familiar. Aunque comparten la preocupación de los activistas intersex sobre el punto de vista de la sociedad hacia la diversidad de género, entienden que mezclar la orientación sexual con la disforia de género va en detrimento de proporcionar un entendimiento de estas entidades a nivel social. En segundo lugar, creen que los grupos de familias y pacientes no están representados. Por un lado, destacan la lentitud e implementación errática de las mejoras y la perspectiva actualizada descrita desde el consenso de 2006, lo que conlleva que los grupos de pacientes y familias no vean plasmadas sus necesidades y posicionamiento en la asistencia clínica actual. Por otro lado, cuestionan la utilización de la palabra *intersexuales*, remarcando que la mayoría de pacientes prefieren utilizar el nombre específico de la entidad y como método de agrupamiento: *diferencias o variantes del desarrollo sexual*. Por último, hacen hincapié en el reconocimiento de centros con experiencia acreditada y la creación de grupos de representación de pacientes.

- Posicionamientos locales: Existen varias guías y folletos tanto para pacientes como para familias (49), algunas de ellas específicas para HSC (50) y recomendaciones a nivel local publicadas por varias asociaciones o movimientos socio-políticos (activistas intersex, movimientos LGTBI...), instituciones locales, grupos de pacientes.... En este apartado me gustaría destacar el trabajo de recopilación e investigación ciudadana llevado a cabo en Barcelona que concluyó con la publicación de un informe en 2016 (51) que incluye experiencias y testimonios de pacientes intersexuales/DSD, familias, activistas, miembros de asociaciones, instituciones y profesionales sanitarios de diferentes ámbitos. En el informe se detallan tanto las principales demandas y problemáticas a las que se tienen que enfrentar en general las personas con DSD, como las

específicas de cada entidad, incluso las trabas a familias de menores con DSD y de los profesionales sanitarios. En un bloque posterior se buscan respuestas y se proponen cambios estratégicos concretos a diferentes niveles: propuestas para acabar con el estigma y el secretismo, para mejorar la atención sanitaria, promover la formación y sensibilización entre los profesionales sanitarios, educar en la diversidad con referentes positivos, incorporar una perspectiva psico-social, fomentar el asociacionismo, facilitar los trámites administrativos y burocráticos... Se hace especial hincapié en que muchas de las demandas son comunes, aunque se trate de un grupo heterogéneo de pacientes, y que estas demandas requieren acciones políticas conjuntas.

4.2.- Registros:

Los registros de datos médicos permiten la colaboración entre profesionales, así como con los pacientes y entidades sociales con el objetivo de mejorar el conocimiento epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico. Los equipos de profesionales multidisciplinares no consiguen conocer la causa en el 40-50% de los casos de DSD, sobre todo en aquellos portadores de un cariotipo 46XY, de ahí la importancia y la necesidad de crear registros unificados que permitan mejorar el modo de abordar los distintos datos (52).

Existe un Registro Internacional de información médica relativa a personas portadoras de un desarrollo sexual diferente (*I-DSD Registry*) (53) que contiene un módulo específico para la hiperplasia suprarrenal congénita (*I-CAH Registry*). Estos registros han sido incorporados en el marco de los Registros Europeos de Enfermedades Endocrinas Raras (*EuRRECa: European Registries for Rare Endocrine Conditions*) que están al servicio de la Red Europea de Enfermedades Endocrinas Raras (*Endo-ERN: European Reference Network for Rare Endocrine Conditions*). El *I-DSD Registry*, que tiene sede en Glasgow, tuvo sus inicios como *DSD Scottish Registry*, fue ampliado durante los años 2006-2008 con el apoyo estratégico de la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) y su Grupo de Trabajo sobre DSD (*DSD Working Group*) para transformarse en *Euro-DSD Registry* (54) y posteriormente pasó a denominarse *International DSD Registry* en 2012. El *I-DSD Registry* está aprobado por el *National Research Ethics Service* del Reino Unido. A partir del 2013 participó en el proyecto europeo COST (*European Cooperation in Science and Technology*), "*DSD-net: A systematic elucidation on Differences of Sex Development*" del Programa *Horizon 2020* integrado por grupos de 22 países europeos (entre ellos el Estado Español) (49).

Además, a nivel estatal contamos con el Registro Español de DSD-HSC (4), el cual está integrado dentro del Registro de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) de Madrid (55).

Todos los registros deben cumplir los requisitos éticos de las guías de bioética en las que, entre los elementos imprescindibles, se destacan: el consentimiento informado por parte del paciente o en caso de pacientes pediátricos los progenitores o tutor legal, la anonimación de la identidad de la persona registrada y la garantía de que se mantenga una seguridad informática. Para ello, tanto para el registro estatal como para el internacional, la SEEP elaboró toda la documentación necesaria junto con hojas informativas adecuadas a la edad del paciente.

5.- ABORDAJE DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO INICIAL.

El abordaje inicial de un caso de alguna de las entidades DSD previamente comentadas comienza por una sospecha clínica que puede darse en periodo neonatal, prepuberal o incluso en edades tardías. Existen varios signos que nos tienen que llevar a sospechar este tipo de entidades (4,37):

- Antecedentes familiares de una entidad DSD/Intersexualidad.
- Screening neonatal positivo para HSC.
- Cromosopatías en el número de los gonosomas en cariotipo fetal o en cariotipo periférico obtenido por ejemplo en estudios de fertilidad.
- Discordancia entre el cariotipo fetal y la exploración genital al nacimiento.
- Ambigüedad genital: este hallazgo es infrecuente, sólo en 1/4500-5000 nacimientos se observan genitales ambiguos reales. Lo que es más frecuente es que hasta en 1/300 nacimientos se observen anomalías en el desarrollo genital, siendo el 75% de estas, hipospadias aislados sin pertenecer a ninguna entidad DSD conocida (36).
- Genitales externos masculinos con: epispadias, hipospadias proximal, micropene, criptorquidia bilateral, hipospadias distal junto con criptorquidia unilateral. Son datos a tener en cuenta los publicados en un estudio (56) que comparó la existencia de anomalías en genitales externos masculinos con la asociación con alteraciones cromosómicas: destacan en los resultados que sólo el 3% de criptorquidias, el 7% de hipospadias y el 12,5% de hipospadias con criptorquidia asocian anomalías cromosómicas. Por lo que ante estos hallazgos se recomienda prudencia.
- Genitales externos femeninos con: epispadias, masa en región inguinal/labios mayores, hipertrofia de clítoris, fusión labial posterior, seno urogenital común.

- Amenorrea primaria a partir de los 14 años, si no hay desarrollo puberal.
- Signos de virilización en mujeres (hirsutismo...) o signos de feminización en hombres (ginecomastia...)
- Pubertad precoz o tardía.

Ante una sospecha razonable, los profesionales sanitarios de primera línea, en la mayoría de casos pediatras o endocrinólogos pediátricos, deberían de tener la opción de comentar el caso con un equipo multidisciplinar para poder abordar de manera ordenada y global el estudio de este tipo de entidades. En la mayoría de publicaciones se insiste en la necesidad de grupos multi/interdisciplinares que acompañen a la familia y/o paciente durante toda la trayectoria tanto diagnóstica como terapéutica, no sólo a nivel asistencial sino también psico-social, incluyendo la incorporación de asociaciones y grupos de apoyo a pacientes. En muchas de estas publicaciones (35) también se detallan los componentes indispensables de estos grupos multidisciplinarios y cada vez se hace más hincapié en el apoyo psicológico precoz (57), tanto para las familias como para los pacientes, que puedan ayudar en el reconocimiento y aceptación de las emociones iniciales y responder a preocupaciones futuras.

La primera línea del proceso diagnóstico se basa en la detección de posibles situaciones de riesgo o emergencia médica. Para ello comenzamos con una historia clínica detallada: antecedentes perinatales como una posible exposición a andrógenos/antiandrógenos u otros fármacos por parte de la madre durante el embarazo, signos de virilización transitoria en la madre durante la gestación, historia de consanguinidad, antecedentes familiares de: hipospadias, infertilidad, amenorrea, menopausia precoz, abortos, muertes infantiles inexplicadas...

A continuación, una exploración física minuciosa, con especial atención a la inspección de los genitales externos, palpación de gónadas a nivel inguino-escrotal y vulvar... Para poder categorizar el grado de masculinización/virilización de los genitales se han descrito diferentes escalas. La clásica y la más utilizada, sobre todo en cariotipos 46XX, es la escala de Prader. También disponemos de otras escalas, como la EMS (External Masculinization Score) y la IMS (Internal Masculinization Score) (54), estas se plantean como primera opción o como alternativa en los casos de cariotipos 46XY (8).

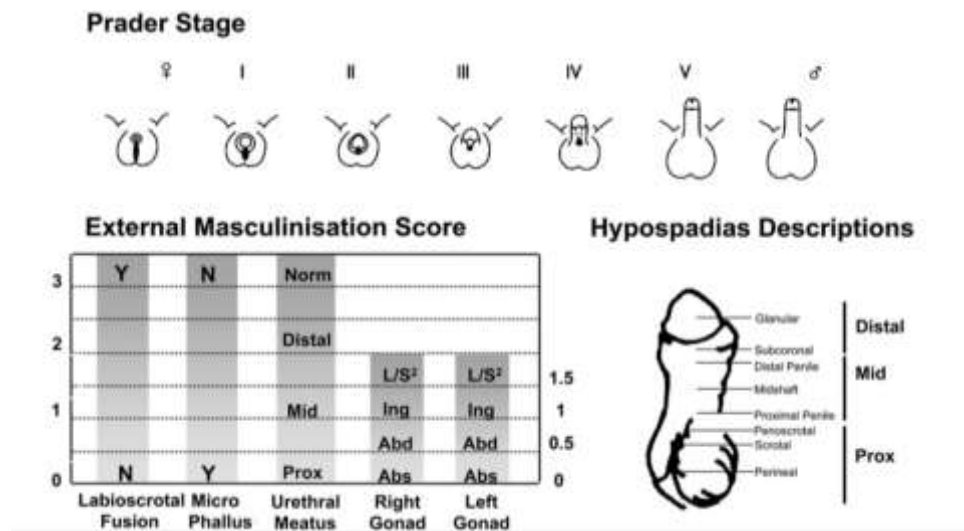


Figura 6 - Diferentes escalas para la clasificación de genitales externos: Estadios de Prader; EMS (External Masculinization Score); Clasificación del tipo de hipospadias según la localización meatal. Fuente: Referencia n^o36.

Dentro de los signos de alarma uno de los más importantes y que requiere diagnóstico precoz por su morbi-mortalidad asociada, serían los signos de una crisis de insuficiencia suprarrenal pierde sal como: vómitos, diarrea, letargia, coma... por lo que entre los métodos de despistaje inicial se consideran imprescindibles: el porcentaje de pérdida de peso, grado de deshidratación, tensión arterial, frecuencia cardíaca, glucemia, presencia de ictericia....

A la hora de plantear exploraciones complementarias, dado la diversidad de pruebas diagnósticas de las que disponemos hoy en día, se han dividido en pruebas de primer nivel y de segundo para poder orientar el estudio según el tipo de DSD que estemos sospechando, proponiendo algoritmos diagnósticos según los hallazgos (4).

Pruebas de primer nivel serían:

- Analítica sanguínea con ionograma y gasometría.
- Cariotipo en sangre periférica junto con estudio del SRY en caso de gónadas no palpables y ante posible presencia de restos testiculares.
- Estudio hormonal a partir de las 48h de vida, incluyendo: 17-OHP, DHEA, progesterona, 17-OH-pregnenolona y 11-desoxicortisol. Testosterona y sus precursores, FSH y LH antes de las 36h de vida (por estimulación de la HCG materna) y entre los 15-90 días de vida por minipubertad. Cortisol y ACTH basales. HAM e Inhibina B para valorar la función de las células de Sertoli, marcadores de anomalías en la diferenciación testicular.

- Metabolitos de esteroides suprarrenales y gonadales en orina.
- Ecografía abdominal: para determinar los genitales internos, gónadas (recomendando explorar a nivel inguinal), aspecto de las glándulas suprarrenales.

Dentro de las exploraciones de segundo nivel destacan:

- Test corto de β HCG: para valorar función testicular mediante la respuesta de las células de Leydig.
- Test de ACTH: indicado en cariotipos XY con déficit de testosterona y valores elevados de ACTH basal.
- Estudio ampliado de imagen: RMN, genitografía, uretrografía retrógrada, cistoscopia, vaginoscopia. Algunos de ellos requieren una anestesia general/sedación, dependiendo de la edad del paciente.
- Laparoscopia exploradora.
- Biopsia gonadal.
- Estudio molecular: entre los genes candidatos destacan el CYP21A2, DAX1, SOX9, incluso la secuenciación del genoma completo (21). Aún así sólo se llega al diagnóstico molecular específico en el 20% de los casos (37).

Antes de plantear pruebas de segundo nivel sería aconsejable hablar con las familias para informar de todos los hallazgos derivados de una investigación inicial, entender el posicionamiento personal de cada familia dependiendo del entorno social, las creencias y convicciones personales y mostrar una actitud abierta y coordinada si el menor tiene posibilidad de opinar en este periodo de diagnóstico inicial (36). Para ello existen guías tanto de DSD como de HSC en particular, orientadas a las familias (49,50). Desde este marco de comprensión y cooperación es desde donde se debe proseguir el estudio para poder plantear pruebas más invasivas como las de segundo nivel o incluso decisiones más complicadas como la asignación de sexo, posibilidad de tratamiento médico o quirúrgico.

La asignación de sexo es una decisión compleja. Son las familias o el/la menor, siempre asesoradas por el equipo multidisciplinar y con toda la información disponible, quienes deben decidir. Una vez establecida la orientación diagnóstica, se comentarán las opciones terapéuticas posibles para que las decisiones sean tomadas de manera informada y consciente. Desde que se instituyó el

consenso internacional y tras recientes actualizaciones (2,4), se detallan ciertas recomendaciones sobre la asignación de sexo según el tipo de entidad:

DSD por alteraciones en los cromosomas sexuales:

- **45X0 y mosaicos o Síndrome de Turner:** *Femenino*
- **47XXY o Síndrome de Klinefelter:** *Masculino*
- **45X0/46XY o Disgenesia Gonadal Mixta:** *Femenino o Masculino*
- **46XX/46XY o DSD Ovotesticular:** *Femenino o Masculino*

DSD con cariotipo 46XX:

- **HSC por deficiencia de 21-Hidroxilasa:** *Femenino*. Los casos de disforia de género son excepcionales cuando se asigna sexo femenino. Se estiman en un 4,5-5,6% y se relaciona con la exposición prenatal a andrógenos (4). Se presenta en mujeres con HSC con mayor grado de virilización al nacimiento. En algunos de estos casos con mayor grado de virilización se plantea la duda de si la asignación de sexo masculino sería más adecuada.
- **DSD 46XX Ovotesticular:** *Femenino o Masculino*. Estos pacientes presentan gónadas funcionantes y genitales internos de ambos sexos.
- **DSD Testicular:** *Masculino*.

DSD con cariotipo 46XY: Son las que plantean mayores dudas. Esta decisión debe fundamentarse en los conocimientos actuales de resultados a largo plazo, que sólo están disponibles en las patologías más prevalentes y con diagnóstico molecular conocido.

En el Consenso de Chicago de 2006 se recomendó asignar al sexo masculino a las DSD 46XY con evidencia de función testicular y exposición a andrógenos intraútero, pero dado el grado de incertidumbre acerca del desarrollo psicosexual esperable, se puede considerar la posibilidad de diferir la intervención quirúrgica electiva hasta la decisión madura por parte del paciente. Estas serían las recomendaciones según la evidencia actualizada (4):

- **Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (CAIS):** Se recomienda asignación al sexo *Femenino*. Las razones en las que se fundamenta esta recomendación son: tienen un desarrollo

psicosexual femenino, la disforia de género es excepcional, no precisan cirugía genital. Aunque precisan tratamiento sustitutivo en pubertad si se realiza gonadectomía.

- **Disgenesia Gonadal Completa (Síndrome de Swyer):** se recomienda asignación al sexo *Femenino*. Por los siguientes motivos: tienen desarrollo psicosexual femenino, pueden tener embarazos con óvulo de donante fertilizado y tratamiento hormonal de soporte y no necesitan genitoplastia feminizante. Necesitan tratamiento sustitutivo hormonal en pubertad y tienen alto riesgo de malignización gonadal, por lo que deben extirparse las cintillas gonadales, sea cual sea su género.

- **Déficit de 5 α -reductasa:** se recomienda asignación al sexo *Masculino*, aunque los genitales externos sean de apariencia “casi” femenina. En etapas previas en que se realizaba asignación al sexo femenino por presentar genitales muy feminizados al nacer, la disforia de género estaba presente en el 56-63% de pacientes. Las razones para la asignación al sexo masculino son: tienen mayor probabilidad de identidad masculina, es posible la fertilidad; Aunque el resultado de la genitoplastia masculinizante es pobre, el tejido genital es respondedor a los andrógenos (DHT). Si no se extirpan los testes, no hay necesidad de tratamiento sustitutivo hormonal en pubertad.

- **Deficiencia de 17- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa:** se recomienda asignación al sexo *Masculino*, aunque los genitales externos sean de apariencia “casi” femenina, si bien, en contadas ocasiones puede ser adecuada la asignación al sexo *Femenino*. Debe tenerse en cuenta que, cuando en etapas previas se realizaba asignación femenina por presentar genitales muy feminizados al nacer, la identidad de género en pubertad era masculina en el 39-64%. Así mismo, la identidad de género masculina se observaba en 5/12 pacientes asignados mujer al nacimiento. Además, entre las razones para asignar el sexo masculino destacan: no han sido publicados casos de fertilidad, tienen riesgo intermedio de tumor de células germinales, si no se extirpan los testes, no hay necesidad de tratamiento sustitutivo hormonal en pubertad, pero es necesaria la evaluación testicular regular.

- **Hipoplasia de Células de Leydig (disfunción en el Receptor de LH):** en general, se recomienda asignación al sexo *Femenino*.

- **Formas Parciales (Resistencia Parcial a Andrógenos (PAIS), Defectos parciales de la Síntesis de Andrógenos (5 α R y 17 β HSD-3), Disfunción Parcial del Receptor de la LH y Disgenesia Gonadal Parcial):** Cursan con genitales ambiguos al nacimiento. La identidad de género es difícil de

predecir en la mayor parte de las formas parciales con excepción de las deficiencias parciales de 5 α R y 17 β -HSD-3 en las que se recomienda la asignación al sexo *Masculino*; en el resto las recomendaciones deberían de ser *individualizadas* para valorar las opciones personales del paciente. En tales casos debe tenerse en cuenta que: un 23% no están satisfechos con el género asignado, siendo similar la disforia de género en pacientes asignados al sexo femenino y masculino; carecemos de estudios a largo plazo de disforia de género de cada una de estas entidades con diagnóstico etiológico definido; para la mayoría de estas entidades la fertilidad es poco probable sea cual sea el sexo asignado. En el caso de PAIS es posible la fertilidad si no se extirpan los testes. También es posible la fertilidad en la Disgenesia Gonadal Parcial (DGP) mediante un óvulo de donante fertilizado cuando tienen un útero suficientemente desarrollado; debe tenerse en cuenta que tienen un riesgo intermedio de desarrollar tumor de células germinales si se mantienen los testes.

Aunque estas recomendaciones siguen vigentes, en la última revisión de 2020 (4), además se hace referencia a la posibilidad de diferir tratamientos e intervenciones para que el paciente participe en la toma de decisiones, exponiendo las razones fundamentales de esta opción:

- La asignación de sexo tiene una frecuencia no desdeñable de errores irreversibles. Permitir que el paciente se identifique y pueda participar con el adecuado apoyo psicológico en esta decisión sería lo ideal.
- Las intervenciones quirúrgicas tienen efectos secundarios y complicaciones no despreciables.
- Existe poca evidencia científica de lo que supone psicológicamente ser criado con genitales atípicos.
- El avance en las técnicas quirúrgicas, así como en los tratamientos médicos, permitiría obtener mejores resultados cosméticos y funcionales.

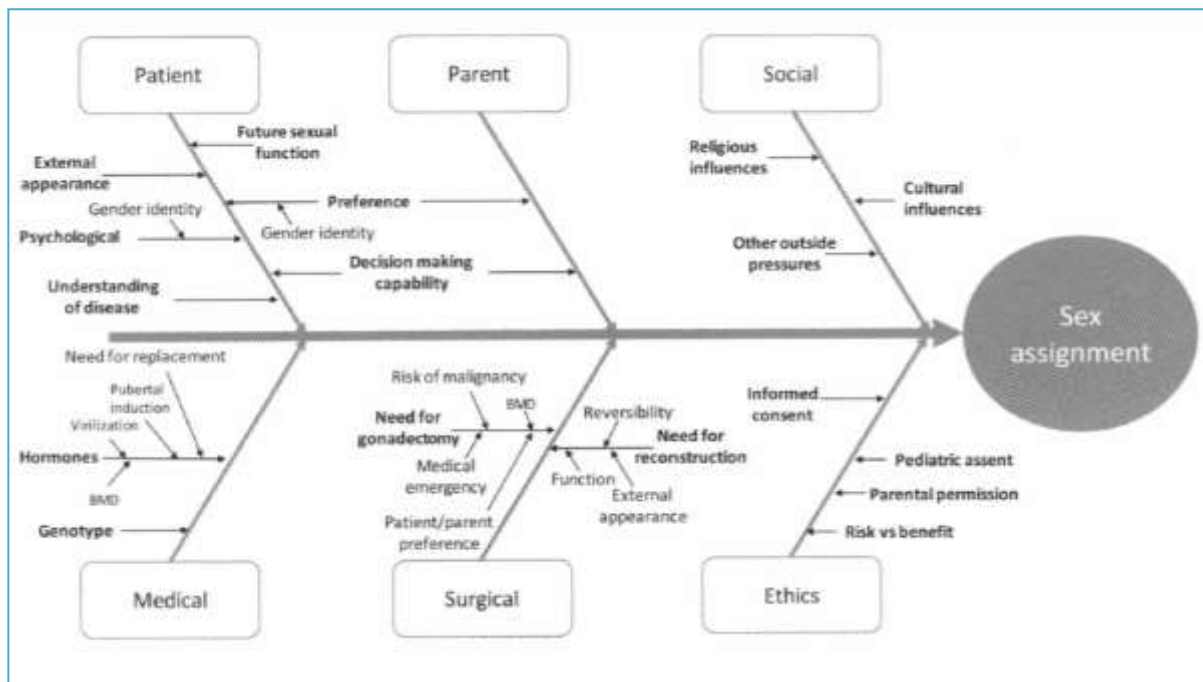


Figura 7 - Factores influyentes en la decisión de asignación de sexo. Fuente: Referencia nº 75.

6.- MALIGNIZACIÓN GONADAL. BIOPSIA GONADAL. GONADECTOMÍA.

Los tumores relacionados con entidades DSD son tumores de células germinales (TCG) tipo II, es decir que su origen es embrionario y se debe a una alteración en el proceso madurativo de las células germinales. Las células primordiales se crean en la 5-6ª semana IU y se caracterizan por la presencia de diversos biomarcadores como: OCT3/4, c-KIT (KITLG), PLAP, fosfatasa alcalina... Entre los genes con susceptibilidad para desarrollar un TCG destacan (59): KITLG, SPRY4, DMRT1, BAK1, TERT, ATF7IP, TGFBR3, BMP7 y LRRC50. Posteriormente comienza el proceso de migración donde intervienen diferentes factores entre los que destacan: BLIMP1, SOX17, SCF... y finalmente se da el proceso de diferenciación gonadal hacia ovario (con la participación de factores como el FOXL2, RSPO1, WNT4/ β catenina...) o hacia testículo (activado por factores como el SRY, SOX9, NR5A1, ZFPM2...). Durante esta última fase se va perdiendo la expresión de factores presentes en la fase embrionaria (como el OCT3/4, fosfatasa alcalina...) y se van sustituyendo por factores del parénquima diferenciado (como el MAGE-4A), aunque estos factores embrionarios pueden seguir estando presentes en gónadas diferenciadas durante los primeros meses, incluso el primer año de vida. La detención/alteración de este proceso madurativo da lugar a las neoplasias embrionarias asociadas a las entidades DSD, englobadas dentro del grupo de TCG tipo II (60).

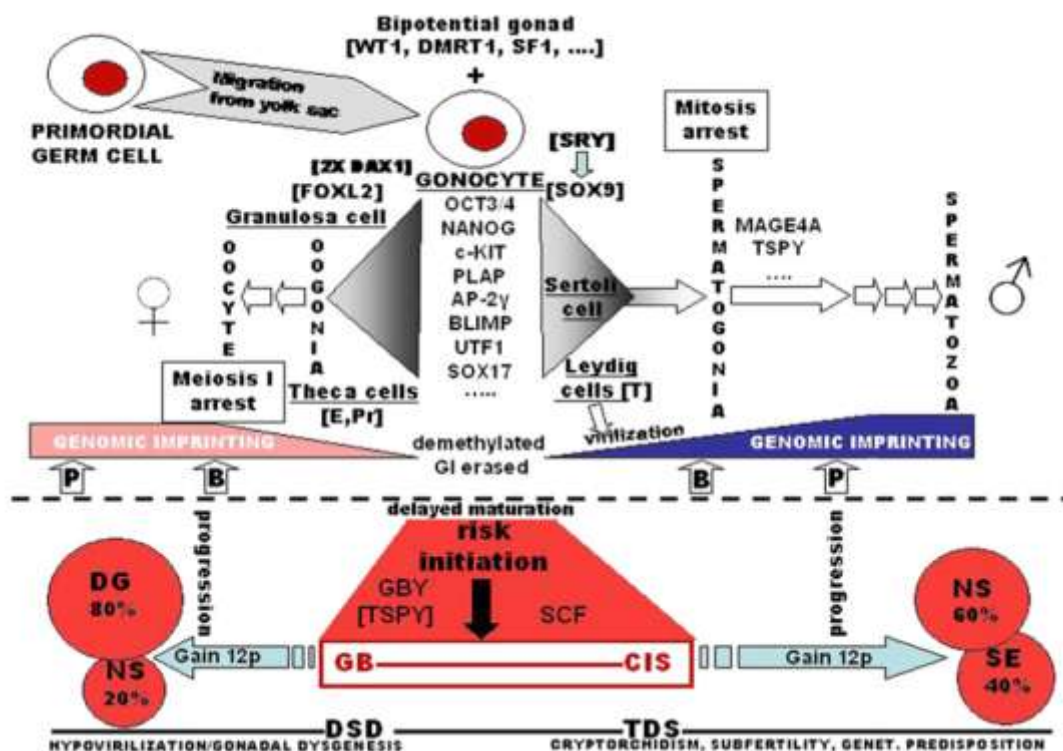


Figura 8 - Esquema de desarrollo gonadal completo (parte superior de la imagen) y patogénesis de los TCG tipo II (parte inferior de la imagen). Fuente: referencia nº60.

Su forma invasiva sería el Seminoma cuando la gónada afectada es un testículo y el Disgerminoma cuando se desarrolla sobre un ovario. El precursor de los TCG tipo II es el Carcinoma in situ (CIS) o TCG intratubular, también denominado Neoplasia testicular intratubular (NIT) sobre parénquima testicular o Gonadoblastoma (GB) sobre parénquima ovárico. El mayor de los problemas recae en que el CIS/GB es histológicamente indistinguible de la inmadurez normal de los gonocitos antes de los 6-12 meses, es por ello que la toma de biopsias gonadales se recomienda retrasarla hasta el año de edad.

El riesgo vital para tumores testiculares tipo TCG es del 0,4%, con una supervivencia a 10 años del 95%. Para tumores ováricos tipo TCG el riesgo vital es del 0,07% y la supervivencia a 5 años es del 95%. Ambos son sensibles a quimioterapia, pero existen riesgos asociados al tratamiento como son: enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, infertilidad o necesidad de tratamiento sustitutivo hormonal (61).

Existen algunos factores que nos pueden ayudar a diferenciar las células germinales premalignas de las células con retraso madurativo, como son la expresión de proteínas como el Octamer Binding Transcription Factor 3/4 (OCT3/4) (59), proteína implicada en la pluripotencialidad y en la

supervivencia de células germinales embrionarias; o la detección inmunohistoquímica (IHQ) de Stem Cell Factor (SCF) (63).

Así se puede clasificar el riesgo según los resultados de la biopsia gonadal (4):

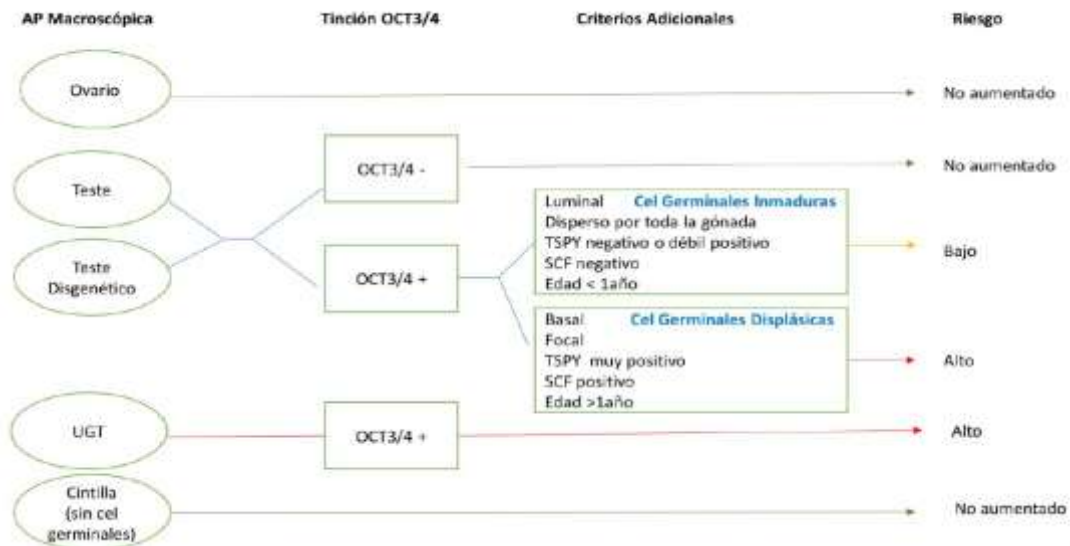


Figura 9 - Clasificación del riesgo neoplásico. Fuente: referencia nº4.

Entre los factores de riesgos de malignización destacan (61):

- La edad: a mayor edad mayor riesgo.
- Las características de la gónada: posición anatómica (escrotal, inguinal o abdominal) y estadio madurativo (no diferenciada, ovario, testículo u ovoteste), siendo menor el riesgo tumoral cuanto más madura es la gónada y más baja sea su localización, se ha descrito un RR de malignización asociado a criptorquidismo de 2,9 (55).
- El grado de disgenesia o displasia gonadal (focal, difusa...).
- La presencia de material cromosómico Y, región GBY y gen TSPY (Testicular Specific Protein Y linked region).
- El nivel hormonal de testosterona o grado de virilización genital, así se ha descrito mayor riesgo en PAIS que en CAIS dado la necesidad de niveles de testosterona suficientes para darse la transformación maligna de CIS/GB a TCG.
- Biomarcadores IHQ influyentes (57): OCT3/4, SCF, KITLG, miR-371a-3p o miR-302/367, MAP3K1...
- La influencia ambiental, dado que todos estos procesos son multifactoriales.

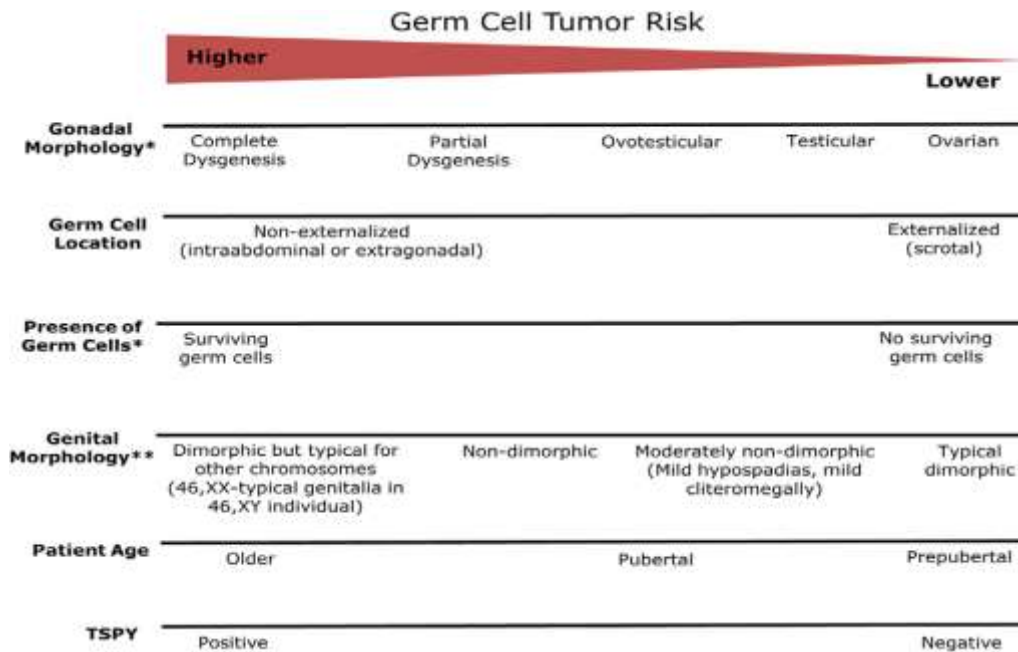


Figura 10 - Parámetros que contribuyen para predecir el riesgo de padecer un TCG. Fuente: referencia nº61.

*Morfología gonadal y Presencia de células germinales: parámetros determinados por biopsia gonadal o tras gonadectomía. **La morfología genital no tiene una correlación directa con el riesgo neoplásico.

Aunque existen factores de riesgo definidos, no se han descrito estándares universales de actuación, aunque sí que se recomienda la extirpación en gónadas disgenéticas intrabdominales considerando su potencial fertilidad y su función hormonal como factores a tener en cuenta que habrá que explicar al paciente o familia para que puedan tomar una decisión. A día de hoy no es posible determinar el riesgo neoplásico personal, aunque sí que se pueden facilitar unas recomendaciones generales para que las familias/pacientes puedan tomar una decisión informada (61).

Según la entidad DSD a estudio, se plantean una serie de recomendaciones a la hora de indicar una gonadectomía profiláctica (4,65). A continuación, se presentan de forma resumida:

En el **Síndrome de Turner** (45XO y mosaicos), el riesgo tumoral se asocia a la existencia de material del cromosoma Y (región GBY y/o 45 TSPY), presente en un 12,2% (66) de los casos. En ellas, el riesgo de desarrollar GB es de un 12-40% (67), incluso se han descrito en épocas muy tempranas, hay casos con tan solo 5 meses de edad (68). Además, hay publicaciones (69) que relacionan el fenotipo genital mediante la escala EMS con el riesgo neoplásico, ya que se ha visto que cuando hay ambigüedad genital este riesgo puede aumentar hasta un 52% y al contrario ser

mínimo, en torno a un 2%, en los casos con fenotipo genital femenino. También existen recomendaciones para emplear técnicas de IHQ específicas como la determinación del OCT4 (70), para poder evaluar individualmente el riesgo neoplásico en cada caso. Hay que tener en cuenta que se ha descrito hasta un 42% de pubertad espontánea, por lo que habría que tener en cuenta la funcionalidad gonadal (71). Además, existe la posibilidad de preservación de la fertilidad, por lo que hay estudios que proponen otras alternativas a la gonadectomía en casos señalados (72).

En la **disgenesia gonadal mixta 45XO/46XY** si se asigna sexo masculino, parece que la función de las células de Sertoli se encuentra más afectada que la de las células de Leydig, propiciando la posibilidad de un desarrollo puberal en la mayoría de niños. En estos pacientes se propone una orquidopexia precoz a los 6 meses, ya que se han descrito casos de CIS/GB a edades muy tempranas en presencia de disgenesia gonadal. Por todo ello, parece prudente proponer la opción de una biopsia gonadal y recomendar gonadectomía en los casos en los que se confirme la existencia de una lesión premaligna/maligna. En los casos de presencia de CIS unilateral se ha contemplado también la opción de radioterapia para preservar la funcionalidad de las células de Leydig (73). Además, parece prudente obtener una biopsia gonadal postpuberal ya que la incidencia de seminomas aumenta entre los 25-35 años, aunque se desaconseja la realización de biopsias seriadas y repetidas en edad adulta. Por el contrario, si se asigna sexo femenino, no se ha constatado producción estrogénica, pero sí una posible producción androgénica en la pubertad. Dado la posibilidad de malignización y la ausencia de fertilidad se propone la gonadectomía durante la infancia. En casos de dudas de identidad de género siempre se puede posponer la gonadectomía (73).

En el **Síndrome de Klinefelter** (47XXY y mosaicos), se ha descrito un 8% de riesgo de TCG mediastínicos. Los tumores extragonadales del tipo TCG se crean por fallo en la migración de las células germinales. Los marcadores genéticos destacables en estos casos son la hipometilación y la amplificación 12p (61).

En la **DSD ovotesticular** (46XX/46XY o cariotipos 46XX o 46XY) el riesgo de tumor se estima incierto, entre un 2,6-3%. El riesgo neoplásico depende del grado de diferenciación gonadal y de la presencia de material Y; así el riesgo será menor en la DSD ovotesticular con cariotipo 46XX. En algunas publicaciones (4) se recomienda gonadectomía precoz. En otras (73), se recomienda una decisión consensuada con el paciente una vez definida su identidad de género.

En la **HSC por mutaciones con pérdida de función de CYP21A2** no hay riesgo aumentado de GB. La gonadectomía se puede realizar de forma excepcional si se asignará el sexo masculino en HSC 46XX con grado extremo de virilización. Se han publicado casos aislados de TCG en otras formas más raras de HSC como el déficit de 17 α -hidroxilasa en el que se han descrito un 6,7% de malignidad tumoral confirmada tras gonadectomía (74).

Dentro de los desórdenes del tejido testicular con cariotipo 46XY, en la **disgenesia gonadal completa y parcial (DGC/DGP)** (4) se encuentran el Síndrome Swyer por ausencia del gen SRY y el Síndrome Denis-Drash/Fraser con implicación del gen WT1. Si se asigna el sexo femenino se aconseja gonadectomía precoz porque pueden desarrollar lesiones precursoras y tumores invasivos incluso en edad prepuberal y además dado que la gónada es completamente disgenética, no se van a sintetizar estrógenos. Por el contrario, aunque disgenéticas, estas gónadas pueden producir testosterona y permitir cierto grado de virilización en la pubertad, por lo que en asignaciones del sexo masculino se podría plantear la opción de posponer la gonadectomía. Pese a todo, en estos pacientes debe considerarse el riesgo de desarrollar un tumor invasivo frente al beneficio de la posible producción hormonal. En las **mutaciones del gen SRY con 46XY DGC o DGP**, el desarrollo de tumores gonadales varía en las distintas series del 20-52,5% de los pacientes. En tales casos, algunos autores proponen como alternativa realizar una biopsia gonadal con estudio IHQ en etapa prepuberal en casos de virilización escasa, para excluir la presencia de CIS/GB. En los casos con **mutaciones en el MAP3K1**, que corresponderían al 13-18% de las disgenesias gonadales, esta mutación sería la causante de un desbalance entre los factores pro-testiculares (SOX9/FGF9) y los pro-ováricos (WNT4/ β catenina), procurando la degeneración maligna (61).

Anomalías de la síntesis de andrógenos (4): Si se asigna sexo femenino pueden tener virilización en pubertad, por lo que se recomienda la gonadectomía prepuberal. En los asignados al género masculino el riesgo tumoral es desconocido, probablemente bajo porque la diferenciación testicular se ha completado. Algunos factores como la criptorquidia, grados variables de retraso en la maduración de células germinales y otros factores desconocidos, contribuyen a un mayor riesgo y se han descrito casos de TCGs invasivos en esta población. Por ejemplo, en el **déficit de HSD17B3 (17-cetoreductasa)** el riesgo es elevado, del 28%. En caso de conservar los testes deben llevarse a posición escrotal y realizar un control riguroso de su evolución. Por el contrario, en el **déficit de 5 α -reductasa** y en la **aplasia/hipoplasia de células de Leydig**, el riesgo es bajo o desconocido, aunque se haya descrito algún caso de seminoma.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA): el riesgo tumoral difiere entre las formas parciales y completas, se estima entre un 0,8-22% (75).

Por un lado, en las formas parciales (PAIS) el riesgo es mayor, aunque se desconoce el riesgo real; si los testes están en escroto, el riesgo de tumor gonadal es menor, por ello se recomienda orquidopexia precoz durante el primer año de vida. En estos casos la indicación de biopsia gonadal precoz no está clara ya que la malignización suele ser tardía (73). Si se identifica con el género femenino puede tener virilización en la pubertad. Se recomienda la gonadectomía prepuberal/al diagnóstico por el riesgo de malignización existente.

Por otro lado, en los casos de insensibilidad a los andrógenos completa (CAIS) sin actividad residual del receptor, la tasa de tumores malignos es baja, estimada en menos de 1% (59), por tres razones: los testículos tienen un desarrollo completo sin disgenesia, la ausencia de estímulo androgénico y el alto grado de apoptosis celular de la células germinales testiculares; es por ello que se ha estimado los casos de neoplasia maligna en CAIS en menos de un 0,8% (23), aunque hay artículos que lo elevan hasta un 1,5% (76) incluso un 14-16% en edad adulta (77). Suelen ser seminomas y se presentan pasada la pubertad, siendo la edad más frecuente a partir de los 30 años. Además, se estima que el 50% de los CIS progresan a TCG invasivos en 5 años (78) y la supervivencia es del 100% en TCG en estadio I tras la orquiectomía (79). Por todo ello, parece prudente en estos casos retrasar la gonadectomía hasta cerciorarse de que la persona presenta una identidad de género estable y que pueda tomar la decisión consciente y de manera informada. La recomendación general es la gonadectomía profiláctica postpuberal. Además, si se mantienen las gónadas hasta la etapa postpuberal se producirá una feminización puberal espontánea (por aromatización de los andrógenos), sin necesidad de estrógenos exógenos, lográndose una adecuada optimización tanto el desarrollo mamario como la mineralización ósea.

Se estima que hasta un 15% de pacientes con CAIS deciden no someterse a una gonadectomía pasada la pubertad (76), basando su razonamiento en los siguientes motivos: conservar los beneficios de las hormonas endógenas evitando así los efectos adversos de un tratamiento sustitutivo hormonal de larga duración; la potencial fertilidad (aunque escasa ya que aunque existan células germinales, la mayoría de veces no hay evidencia de espermatogénesis); evitar las posibles complicaciones derivadas de la gonadectomía y la baja tasa de malignización. Para estas pacientes se han propuesto diferentes protocolos de vigilancia y seguimiento (80,81), aunque

todavía a día de hoy no existe un consenso, ya que ninguna técnica de imagen ha conseguido detectar lesiones premalignas (81). En los casos en los que las gónadas sean palpables, se recomienda auto-exploración mensual a partir de la pubertad (59,65) y completar estudio con ecografía en caso de sospecha. Algunos autores (79), sugieren la exploración física y ecografía anual/bianual para el control de gónadas a nivel inguinal, comenzando en época puberal y reservar la RMN para los casos de gónadas intrabdominales. Incluso se ha planteado la laparoscopia diagnóstica y biopsia en los casos dudosos (82).

Los marcadores tumorales séricos no son útiles para la detección precoz de lesiones premalignas, aunque marcadores como la β -HCG y LDH si se han visto elevados en pacientes con seminoma (β HCG elevada en el 15-20% de seminomas en estadio avanzados, y LDH en el 40-60% de seminomas) (83). En el semen eyaculado se han descubierto células neoplásicas con biomarcadores como OCT3/4, AP2- γ y proteínas como la AFP y la β HCG elevadas, detectables en casos de TCG invasivos, pero no en lesiones premalignas CIS/GB. Por otro lado, se están investigando micro-RNAs específicos en suero como los clústeres miR-371-3 y miR-302. Estas técnicas están hoy día en estudio y tienen sus limitaciones, ya que la eyaculación se da en época puberal y su sensibilidad para la detección precoz de CIS/GB no está definida, pero pueden suponer un avance en un futuro (59,73).

Para finalizar, hay que tener en cuenta que la biopsia gonadal como método diagnóstico también tiene sus limitaciones (65), ya que no siempre la muestra obtenida es representativa de todo el parénquima gonadal y además la diferenciación anatomopatológica e IHQ entre CIS/GB e inmadurez gonadal, es complicada en algunos casos. Se estiman un 0,5-10% de falsos negativos en biopsias gonadales tomadas en edad adulta y para incrementar la eficacia se propone biopsiar dos zonas diferentes y un mínimo de 3x3mm de tejido (73). Aun así, no hay evidencia de que la biopsia gonadal sirva como método de detección precoz o que mejore la supervivencia en casos de neoplasia maligna (64), aunque hay estudios que lo proponen como método de estadiaje del riesgo de malignidad individual (83).

Como recomendación final, toda paciente con genitales femeninos y un TCG se tendría que realizar cariotipo y en el caso de ser 46XX, valorar la presencia de la región TSPY (4,61).

En las siguientes tablas se presenta la probabilidad de degeneración neoplásica según el tipo de DSD en diferentes publicaciones:

(LC.Pyle, 2017) Lifetime risk of GCNIS/GB in various DSD types

DSD type	% lifetime GCNIS/GB risk
TSPY positive with WT1 Mutations (Frasier and Denys-Drash syndromes)	40-60
TSPY positive gonadal dysgenesis	12-40
PAIS	15-20
CAIS	0.8-15
Ovotesticular DSD	2.6

Tabla 3. Fuente: referencia nº61.

Type 2 germ cell tumor risk and recommendations for management in disorders of sexual development. (A Abaci, 2015)

Risk group	DSD	Tumor risk, %	Management
High	Gonadal dysgenesis ^a , (Y+) ^b , intraabdominal gonad	15-35	Gonadectomy ^c
	Frasier syndrome	60	Gonadectomy ^c
	Denys-Drash syndrome (Y+) ^b	40	Gonadectomy ^c
	Partial androgen insensitivity syndrome (non-scrotal gonad)	50	Gonadectomy ^c
Intermediate	Turner syndrome (Y+) ^b	12	Gonadectomy ^c
	17-β OH-steroid dehydrogenase type 3 deficiency	15-28	Monitor/gonadectomy?
	Partial androgen insensitivity syndrome (scrotal gonad)	Unknown	Biopsy ^d and irradiation
Low	Gonadal dysgenesis (Y+) ^b	Unknown	Biopsy ^d and irradiation
	Complete androgen insensitivity syndrome (scrotal gonad)	0.8-2	Biopsy ^d and ???
	Ovotesticular DSD	2.6-3	Removal of testicular tissue?
No (?)	5α-reductase deficiency	?	Unresolved
	Leydig cell hypoplasia	?	Unresolved

^aGonadal dysgenesis (including not further specified, 46XY, 45X/46XY, mixed, partial, complete). ^bGBY region positive, including the TSPY gene. ^cAt the time of diagnosis. ^dAt puberty, allowing investigation of at least 30 seminiferous tubules, with diagnosis preferably based on OCT3/4 immunohistochemistry. DSD, disorders of sex development.

Tabla 4. Fuente: referencia nº 65.

Riesgo de tumor gonadal en las ADS/DSD (Audi Parera L, 2012)			
Grupo de riesgo	Diagnóstico	Riesgo (%)	Recomendación
Alto	DG ^a (Y+) ^b con gónadas intra-abdominales	15-35	Gonadectomía ^c
	PAIS ^d (testes no escrotales)	50	Gonadectomía ^c
	Anomalia WT-1 fenotipo Frasier	60	Gonadectomía ^c
	Anomalia WT-1 fenotipo Denis-Drash (Y+) ^b	40	Gonadectomía ^c
Intermedio	Síndrome de Turner (Y+)	12	Gonadectomía ^c
	Déficit 17-cetoreductasa (HSD17B3)	28	Control
	DG ^a (Y+) ^b con gónadas escrotales	Desconocido	Biopsia ^e
	PAIS ^d (testes escrotales)	Desconocido	Biopsia ^e
Bajo	CAIS ^f	0.8-2.0	Biopsia ^e ^{si no gonadectomía en pubertad}
	ADS ovotesticular	3	Extirpación de teste
	Síndrome de Turner (Y-) ^g	1	Ninguna
Nulo (?)	Déficit de 5-alfa-reductasa (SRD5A2)	0	No resuelta
	Hipoplasia de células de Leydig (LHCGR)	0	No resuelta

^aDG: disgenesia gonadal (incluye las formas mixtas, parciales y completas y los cariotipos 46,XY y 45X/46,XY).
^bY+: región GBY positiva incluyendo el gen TSPY.
^cGonadectomía: en el momento del diagnóstico.
^dPAIS: resistencia parcial a los andrógenos (mutaciones gen AR).
^eBiopsia: en edad puberal, con análisis de por lo menos 30 túbulos seminíferos y tinción con OCT3/4.
^fCAIS: resistencia completa a los andrógenos (mutaciones gen AR).
^gY-: negatividad detección mediante PCR de secuencias del cromosoma Y, en especial de la región GBY.

Tabla 5. Fuente: referencia n^o4.

7.- CIRUGÍA GENITAL. FUNCIONALIDAD GENITAL Y SEXUALIDAD

La cirugía genital conlleva cambios irreversibles en el fenotipo de las personas intervenidas, por lo que se recomienda un consenso en la actuación quirúrgica a seguir tanto por la familia, profesionales sanitarios en sesión multidisciplinar, como en la medida de lo posible por el paciente implicado (4).

Las cirugías planteadas persiguen conseguir los siguientes objetivos (39):

- 1- Restaurar la anatomía y funcionalidad genital
- 2- Facilitar las relaciones sexuales
- 3- Permitir una posible reproducción en un futuro
- 4- Evitar posibles complicaciones urológicas (infecciones de orina, incontinencia...)
- 5- Evitar retenciones de fluidos en cavidad vaginal/uterina

6- Evitar la estigmatización y alteraciones psicológicas por anatomía atípica

7- Disminuir la incidencia de cáncer gonadal

Existen multitud de técnicas quirúrgicas para la remodelación de genitales externos tanto para conseguir un fenotipo masculino como femenino. Las cirugías de remodelación hacia masculino se basan en los principios de la cirugía de hipospadias, persiguiendo los objetivos de: eliminación de cordón o incurvación penénea para procurar unas erecciones no dolorosas y rectas; creación de una neouretra con meato glandular para conseguir un chorro miccional con buen arco miccional, con vaciamiento completo a escasa presión evitando así la disfunción vesical y además, conseguir una eyaculación hacia delante; por último, procurar un resultado estético de la piel prepucial y escrotal óptimo, sin retracciones. Estos procedimientos pueden llevarse a cabo en un solo tiempo quirúrgico o requerir varias intervenciones quirúrgicas consecutivas para conseguir un resultado óptimo. Además, como hemos comentado en el apartado anterior, la orquidopexia estaría indicada para disminuir el riesgo de malignidad, consiguiendo así gónadas palpables y extrabdominales.

Dentro de la remodelación genital hacia femenino los objetivos a conseguir serían: una desembocadura a nivel perineal del introito vaginal con un introito amplio que permita la menstruación, una posible penetración o un posible parto por vía vaginal; unos labios menores y mayores macroscópicamente aceptables conservando la mayor cantidad de tejido erógeno posible; procurar una estimulación clitoriana no dolorosa y diferenciar el meato del introito vaginal para evitar infecciones de orina, incontinencia o episodios de micción intravaginal. Para ello destacan las siguientes técnicas quirúrgicas:

- Intervención quirúrgica sobre el tubérculo genital (4): El tubérculo genital puede ser dejado intacto o reducirse. La reducción se lleva a cabo mediante la resección parcial de los cuerpos cavernosos, con preservación vasculo-nerviosa (84,85). Algunos autores intentan conservar totalmente los cuerpos cavernosos, enterrándolos dentro de los labios mayores alrededor de la salida vaginal (86). Tras la resección, el clítoris es de nuevo anclado al muñón proximal de los cuerpos cavernosos, y la piel con la mucosa prepucial sobrante es dividida verticalmente para la creación de los labios menores. Esta intervención es compleja, potencialmente dañina para la sensibilidad clitoroidea e irreversible, por lo que la tendencia actual es a intentar diferirla. Más argumentos a favor de posponer el procedimiento son,

primero, que no existe consenso sobre el tamaño funcional del clítoris y, en segundo lugar, que tampoco hay estudios a largo plazo con evidencia suficiente sobre las consecuencias de este procedimiento (4).

- Apertura de la fusión labio-escrotal, seccionando en la línea media para separar los labios mayores, lo que nos permite realizar una plastia cutánea alrededor del clítoris.
- Con respecto al seno urogenital es muy importante la longitud de la uretra proximal y del canal común, existiendo un amplio espectro: la vagina puede unirse a la uretra cerca del periné (canal común corto), o hacerlo en la uretra proximal (canal común largo). En función de esto, las opciones quirúrgicas pueden ser:
 - Plastia perineal posterior o introitoplastia de Passerni-Glazel (87).
 - Movilización parcial o total del seno uro-genital (TUM o PUM) (88–90): mediante un abordaje perineal se realiza un descenso en bloque del SUG (sin separar la uretra de la pared vaginal anterior); seccionando, en el caso de la movilización total o manteniendo, si es una movilización parcial, el ligamento pubouretral.
 - Descenso vaginal laparoscópicamente asistido (91–93).
 - Técnica ASTRA (Anterior Sagittal Transanorrectal Approach) por abordaje perineal anterior y atravesando la zona anorrectal, para casos de SUG largo (94–96).
 - Neovagina de intestino, peritoneo, mucosa oral... Una de las más utilizadas es la vaginoplastia con sigma que se puede realizar por vía laparoscópica o incluso robótica.
 - Dilataciones progresivas del introito o 1/3 distal de la vagina.
 - Sistemas de elongación vaginal mediante tracción, como por ejemplo la técnica de Vechietti laparoscópico o Davydov (97,98), también utilizadas en los casos de Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH).

Existen varios aspectos controvertidos sobre este tema que aun a día de hoy no tienen consenso establecido por falta de evidencia científica al respecto (99,100).

En primer lugar, tenemos el “timing quirúrgico”, es decir, a qué edad estaría recomendado plantear este tipo de cirugías. Para los casos de hipospadias severos, se establece la recomendación generalizada de indicar estas cirugías antes de los 2 años (sobre los 18 meses de edad), para que el proceso de continencia urinaria se lleve a cabo con los genitales fenotípicamente definitivos. En los casos de genitoplastias feminizantes la edad óptima es más

controvertida, ya que hasta un tercio de las cirugías precoces requieren retoques o nuevos procedimientos en edad puberal.

Otro punto controvertido es si existe indicación justificada para la cirugía precoz en los casos en los que se trate de una cirugía reconstructiva con objetivo más estético que funcional. En estos casos las publicaciones a favor de la reconstrucción temprana lo justifican por los siguientes motivos:

- La preferencia de cirugías precoces en mujeres adultas encuestadas sobre la edad idónea para la realización de dicha cirugía genital (101).
- La posibilidad de disforia de género en individuos con genitales atípicos, justificando así la intervención para poder evitar en un futuro el estigma y afección psicológica. Esta relación directa entre estabilidad psicológica y fenotipo genital no ha podido ser probada, ya que existen multitud de factores influyentes en el proceso de aceptación del cuerpo y en especial de la apariencia genital, como las normas socio-culturales, religioso-ideológicas, relaciones sexo-afectivas, entorno socio-familiar...
- La preferencia familiar de llevar a cabo una reconstrucción genital previa a la consciencia del género individual, para evitar una vivencia familiar traumática del proceso diagnóstico y aliviar el estado de ansiedad familiar asociado al mismo (102).
- El derecho de las familias a decidir sobre el menor procurando su bienestar tanto físico como mental futuro, atendiendo al principio de beneficencia del paciente pediátrico.
- Menor pérdida potencial de sangre en cirugías realizadas de manera precoz.
- Mejor cicatrización de los tejidos en cirugías realizadas a edades tempranas por la estimulación estrogénica de origen materna (102).

Los detractores de la cirugía temprana hacen hincapié en el principio de no maleficencia y de autonomía del paciente, ya que a edades tempranas el menor no puede participar conscientemente en la toma de decisiones (103):

- Abogan por una toma de decisiones en la que la persona implicada pueda formar parte, de forma informada y consciente, por lo que recomiendan indicar las cirugías en menores maduros tras un proceso de acompañamiento psicológico con el menor y su familia, procurando un proceso de decisión consciente.

- Otros grupos (104) caracterizan las cirugías precoces como mutilación o maltrato por no contar con el consentimiento explícito de la persona afectada y por impactar en la sensibilidad y funcionalidad genital negativamente.
- Enfatizan el hecho de que la disfunción sexual en edad adulta se debe no sólo a la condición de DSD y su implicación social, sino también a las complicaciones y consecuencias psicológicas derivadas de las cirugías (105). En diferentes estudios se presentan porcentajes no desdeñables sobre insatisfacción tras las cirugías genitales, hasta un 47% en las feminizantes (106) y hasta un 57% en las masculinizantes (107), además de problemas durante las relaciones sexuales como dispareunia, falta de deseo sexual... con necesidad de reintervenciones en la edad puberal/adulta de hasta un 28% (102). En publicaciones más recientes (108) estos porcentajes son menores, con un 36% tras genitoplastias masculinizantes y un 12,5% tras las feminizantes.
- No está demostrada la relación entre cirugía precoz y mayor porcentaje de satisfacción; ni tampoco una técnica quirúrgica ideal, ya que en los estudios retrospectivos se analizan varias técnicas empleadas a lo largo de los años y no se ve relación directa con la satisfacción individual (106).
- Además hacen hincapié en que el bienestar psicológico muchas veces está alterado por el proceso asistencial vivido, por la repercusión psicológica derivada de procesos quirúrgicos de repetición y un acompañamiento medicalizado del proceso de crecimiento.
- Daño potencial en el desarrollo cerebral por procedimientos bajo sedación o anestesia general antes de los 3 años de edad (109).

Por último, cabría hacer una mención especial, a dos puntos en los que parece haber un claro consenso. El primero sería evitar la resección de restos müllerianos asintomáticos, ya que la degeneración maligna es anecdótica y sólo se plantea la indicación quirúrgica en los casos sintomáticos como por ejemplo los que cursan con disuria, ITUs de repetición o urolitiasis (99). Por otro lado, evitar las dilataciones vaginales en época pediátrica y las exploraciones genitales repetidas (tanto en consulta como exploraciones bajo sedación o anestesia), procurando un proceso asistencial menos invasivo para el paciente.

En las publicaciones más recientes (107) se plantea la idoneidad de la indicación quirúrgica como un conflicto ético. Poniendo en el centro los principios de autonomía del paciente y de no-

maleficencia. El objetivo principal sería propiciar una toma de decisiones basadas en un proceso de acompañamiento informado, contemplando la diversidad futura. Consiguiendo así un equilibrio entre el principio de beneficencia, en el que la familia vela por el balance psico-social del/la menor y el derecho a la autodeterminación.

8.- LARGO PLAZO. CALIDAD DE VIDA.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, cada entidad DSD conlleva un desarrollo específico y comparte una serie de patologías o riesgos asociados, derivados de la alteración enzimática o de su desarrollo característico.

En la literatura se han descrito las patologías o riesgos asociados a las condiciones de Intersexualidad/DSD más frecuentes (110). A continuación, se detallan las más relevantes:

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC):

- Pubertad precoz derivada de la situación de hiperandrogenismo.
- Variaciones en la talla final: se asocia a baja talla final por cierre prematuro de las epífisis óseas por el exceso androgénico o afectación variable de la talla final por aceleración del crecimiento y de la edad ósea en formas no-clásicas (27). Se proponen mejoras en la dosificación de los glucocorticoides y mineralocorticoides a lo largo del periodo de crecimiento, así como la necesidad de realizar estudios prospectivos sobre el uso de la hormona de crecimiento y agonistas GnRH para promover el crecimiento en pacientes en los que se espera una talla final inferior a -2.25 DE (31).
- Riesgo de patología cardio-vascular y metabólica: asociado a obesidad (OR: 11,3), resistencia insulínica-diabetes (OR: 4), hipertensión (OR: 4,1), tromboembolismo venoso (OR: 5), tirotoxicosis (OR: 3,5), hipotiroidismo (OR: 2,3); con una ratio de riesgo cardio-vascular global de 3,9 (32,110). Siendo mayor en las formas no-clásicas por hiperandrogenismo (108). En otros estudios destacan una tendencia al alza en los factores de riesgo cardio-vascular, pero no un mayor riesgo real (109). Así en el último consenso (12) no recomiendan evaluaciones rutinarias cardíacas ni metabólicas en adultos con HSC, sino un consejo de vida sana general para prevenir el síndrome metabólico como en la población general.

- Osteopenia y alteraciones de la mineralización ósea: el 70% de las HSC tienen una baja densidad ósea a partir de los 30 años, derivada, no tanto por la condición de base, sino por los efectos del tratamiento sustitutivo hormonal a largo plazo (113). En adultos se recomienda valoración mediante densitometría ósea a pacientes que tengan historia de toma de largos periodos de glucocorticoides o antecedentes de fracturas no-traumáticas (12).
- Problemas urológicos: algunos estudios apuntan a un incremento en urgencia miccional, problemas de vaciado vesical, enuresis o incontinencia; aunque en otros concluyen que los pacientes DSD sometidos a genitoplastia feminizante tienen la misma probabilidad de padecer problemas de incontinencia urinaria que los controles (114) con disminución de la probabilidad de ITUs tras la cirugía. Se recomienda seguimiento con cuestionarios como ICIQ-SF (115), flujometría y ecografía post-miccional para valorar los posibles problemas miccionales y urológicos a largo plazo.
- Sexualidad: se ve afectada en un amplio porcentaje de casos, describiéndola como no satisfactoria hasta en un 46% (116), con ratios peores en las formas no-clásicas atendiendo al deseo, lubricación, orgasmo y satisfacción (51). Además, un 39% de las cirugías sobre el clítoris están asociadas a anorgasmia, junto con una disminución de la sensibilidad clitoriana tanto a la temperatura como a la vibración. En otros casos la sexualidad se puede ver afectada por longitud vaginal insuficiente o estenosis del introito vaginal tras genitoplastias, objetivable hasta en un 30-40% (116).
- Identidad: la mayoría se identifican como mujeres, aunque alrededor de un 5% de las HSC presentan disconformidad con el género asignado (4).
- Fertilidad: la fertilidad puede verse afectada en los varones con HSC por supresión gonadotropa, fallo testicular o presencia de TARTs (Testicular Adrenal Rest Tumors). Estos últimos se deben a la presencia de tejido ectópico suprarrenal que comprimen los túbulos seminíferos impidiendo la espermatogénesis. Se recomienda ecografía testicular periódica a partir de la pubertad (cada 1-2 años) ya que su incidencia en periodo pediátrico es de 21-28% pero aumenta a partir de los 10 años hasta un 94% en edad adulta. Su detección precoz puede prevenir una posterior oligo/azoospermia, dado que regresan intensificando el tratamiento con glucocorticoides (12). En mujeres con HSC no se recomiendan ecografías pélvicas fuera de las revisiones ginecológicas habituales. Aunque se recomienda una exploración física de la anatomía genital y valoración ginecológica en caso de irregularidades menstruales o estenosis (12). La tasa de embarazo

espontáneo se cifra en un 33-60% con un tratamiento sustitutivo hormonal adecuado. Pueden beneficiarse de una estimulación ovárica hormonal para aumentar esta tasa. El embarazo debe ser monitorizado para evitar una posible insuficiencia adrenal. La tasa de parto por cesárea es mayor que en la población general (67-72%) por estenosis vaginal asociada.

Síndrome de Insensibilidad a los andrógenos (SIA):

- Riesgo de patología cardio-vascular y metabólica: el riesgo global se halla aumentado independientemente de estar asociado a gonadectomía.
- Osteopenia y alteraciones de la mineralización ósea: existe una disminución de la densidad ósea asociada a la presencia de cromosoma Y, acentuada tras la gonadectomía. Por lo que las personas con CAIS sometidas a gonadectomía presentan mayor disminución de densidad ósea. Por otro lado, en los casos de PAIS la densidad ósea es equiparable a la de la población general (113).
- Sexualidad: se describen problemas con algunas prácticas sexuales como la penetración vaginal por longitud vaginal insuficiente o por estrechez de introito vaginal, además de alteraciones de la sensibilidad genital asociadas a cirugías previas.
- Identidad: la mayoría de pacientes con CAIS se identifican como mujeres. Entre los casos de PAIS existe un 33% de disconformidad con la identidad de género adquirida.
- Fertilidad: en el examen de las células germinales tras gonadectomía se aprecia una disminución de las mismas proporcional a la edad (117). Existe la posibilidad experimental de gestación tras trasplante uterino.
- Otros: en algún artículo (23) describen un mínimo aumento de riesgo de cáncer de mama e infarto agudo de miocardio, similar a mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales. Además está descrito un aumento de riesgo de demencia, alteraciones cognitivas y enfermedad de Parkinson.

Síndrome de Turner:

- Anomalías estructurales cardíacas: la más frecuente es la válvula aórtica bicúspide seguida de la coartación de aorta. El aumento del riesgo cardiovascular se debe mayoritariamente al grado de

estenosis aórtica asociada, con un riesgo del 1-2% de disección aórtica durante el embarazo-parto-postparto. El 20% desarrollan hipertensión que requiere tratamiento farmacológico.

- Anomalías estructurales renales: 30-40% de anomalías renales asociadas, entre las que destacan los sistemas dúplex o el riñón en herradura. Pueden conllevar pérdida de función renal, infecciones de repetición, obstrucción o reflujo vesico-ureteral entre otras complicaciones.
- Amenorrea primaria y/o fallo ovárico precoz: el 30% pueden tener desarrollo puberal espontáneo, aunque la mayoría presentarán un fallo ovárico precoz.
- Mayor riesgo de cáncer endometrial en edad adulta, comparado con la población general.
- Talla baja: el tratamiento con hormona de crecimiento y estrógenos en la pubertad puede incrementar la talla final una media de 7cm.
- Pérdida de audición: se han asociado episodios recurrentes de otitis media aguda durante la infancia y una pérdida auditiva en el 60% de los casos en edades adultas.
- Enfermedades autoinmunes asociadas: 24% hipotiroidismo, 2,5% hipertiroidismo, 4-6% de enfermedad celíaca y otras condiciones de origen autoinmune como la diabetes mellitus tipo 2, aumento de LDH, aumento de triglicéridos o aumento de encimas hepáticas.
- Osteopenia y alteraciones de la mineralización ósea: osteoporosis precoz por hipogonadismo. Osteopenia en edades tempranas que mejora con el tratamiento estrogénico precoz.
- Fertilidad: la tasa de embarazo espontáneo es baja, requieren ovodonación y fecundación in vitro. La mortalidad durante el embarazo es del 2% por disección aórtica. Mayor ratio de cesárea por desproporción céfalo-pélvica.

Por otro lado, existen otras publicaciones (113) más centradas en el plano genético de las Intersexualidades/DSD, relacionando alteraciones genéticas específicas con clínica concreta, como por ejemplo: mutaciones en GATA4 y FOG2 se han asociado a defectos congénitos cardíacos; mutaciones en SOX9 asociadas con alteraciones esqueléticas graves como la displasia campomélica; mutaciones en WT1 relacionadas con síndromes dentro del espectro WAGR (tumor de Wilms, Aniridia, malformaciones Genito-urinarias y Retraso mental) o con el Síndrome Denys-Drash; mutaciones en SF1 se han relacionado con hipo/asplenia; mutaciones en los genes FOXL2 y

RSPO1 además de intervenir en el desarrollo ovárico, se relacionan con el desarrollo óptico, pudiendo causar blefarofimosis, ptosis o epicanthus... y con enfermedades cutáneas como la hiperqueratosis palmo-plantar o el carcinoma de células escamosas. Por último, numerosas entidades DSD se han relacionado también con diversas neuropatías desde alteraciones sensoriomotoras, retraso mental, deterioro cognitivo o alteraciones de memoria, lo que sugiere una base genética heterogénea.

Atendiendo a la valoración de la calidad de vida, existen cuestionarios validados que nos permiten valorar diferentes aspectos relacionados con estas entidades. Así podemos valorar los resultados quirúrgicos post-genitoplastia masculinizante con las escalas HOPE, HOSE, PPS, SAGAS-M (118); por el contrario, no tenemos escalas estandarizadas para genitoplastia feminizante. Existen escalas para la valoración de la implicación psicológica de la talla baja durante la infancia, como la QoLISSY (119); cuestionarios sobre aspectos psico-emocionales durante la infancia o más específicos como cuestionarios sobre depresión o estados de ansiedad en edad adulta o sobre la sexualidad en entidades DSD como el cuestionario cualitativo SexQoL (114). También se han desarrollado cuestionarios más genéricos sobre toma de decisiones médicas o calidad de vida relativa a la salud o el índice de calidad de vida WHO (120). El primer estudio (118) que propone un cuestionario específico para entidades DSD en edad pediátrica (entre los 2 y 6 años) se basa en las respuestas otorgadas por las familias, subrayando como puntos pendientes de mejora: el apoyo psicológico durante el proceso y la comunicación en la toma de decisiones. En edad adulta destaca el proyecto DSD-Life (121) donde se reporta una adecuada calidad de vida en pacientes con DSD haciendo hincapié en la importancia de los procesos crónicos, tanto físicos como mentales, asociados a estas entidades.

9.- PASO DE INFANCIA A EDAD ADULTA.

La transición clínica a adultos, una vez cumplidos los 14 años de edad, está definida en el último consenso (4) como: “el proceso deliberado y planificado mediante el cual se aborda las necesidades médicas, psicológicas y educativas/vocacionales del adolescente y el adulto joven durante su paso desde las unidades pediátricas a los servicios de adultos”.

Es un proceso en el que se amplían los servicios implicados, ya que entran en escena los equipos médicos de adultos; además existe un cambio de responsabilidad asumida por el paciente, con

una ganancia de autonomía plena, todo ello acompañado de un proceso vital de cambio como es la adolescencia. Tanto en el último consenso (4) como en estudios previos (114), se detallan algunas claves para procurar un proceso de transición exitoso:

- El carácter multi-disciplinar: aunando diferentes equipos médicos que hayan sido partícipes del proceso actual y lo vayan a ser en un futuro, desde pediatría de atención primaria y medicina de familia, endocrinología pediátrica y de adultos, cirugía pediátrica y urología o ginecología, psicología clínica...
- Traspaso de la responsabilidad completa de decisión al paciente, desvinculando a la familia de su manejo médico.
- Elaboración de un informe pormenorizado con los detalles de su historia clínica, proceso de maduración y clínico-asistencial vivido. Haciendo especial énfasis en los puntos comentados con el paciente sobre información diagnóstica recibida, pronóstico, efectos adversos, posibles tratamientos...
- Desarrollo de un protocolo de transición personal, involucrando al paciente y familia, que quede plasmado por escrito, acordando el momento idóneo. Éste depende de varios factores a tener en cuenta como, por ejemplo: la situación madurativa y de salud del paciente, la vivencia clínico-asistencial, la capacidad de responsabilidad y autosuficiencia, capacidad del servicio receptor de adultos, periodo de estabilidad clínica con adecuada adherencia al tratamiento...
- Organizar un periodo de formación y un programa de educación en la autosuficiencia para el paciente de forma gradual.
- Asignar una persona que coordine este proceso y que procure un vínculo del paciente con los servicios de adultos.

Por último, a continuación, se describen varios listados de objetivos que deberían ser evaluados para garantizar una buena transición. Por un lado, las habilidades adquiridas por el paciente:

Listado de comprobación para decidir si un paciente con ADS/DSD está preparado para el alta al servicio de adultos (adaptado de McCracken 2015):
Habilidades relacionadas con los cuidados de salud:
<ul style="list-style-type: none"> • Puedo explicar mi DSD a médicos no familiarizados con mi enfermedad • Sé encontrar información online sobre mi condición, y sé cómo contactar con grupos de apoyo en caso de desearlo • Tengo un calendario organizado de mis citas de revisión • Llevo encima una placa informativa sobre mis necesidades médicas (cuando sea aplicable) • Puedo identificar los efectos secundarios de las medicaciones que tomo • Puedo identificar las complicaciones derivadas de mi DSD y prevenirlas • Sé qué síntomas puedo tener en caso de necesitar atención médica urgente y dónde buscarla • Sé cómo afecta/ha afectado mi DSD a mi desarrollo puberal, mi función sexual y mi fertilidad • He recibido consejo genético acerca de mi condición y conozco el riesgo de que la herede mi descendencia • Llevo un calendario de reglas (cuando sea aplicable) • Tengo nociones de planificación familiar y sé cómo acceder a anticonceptivos (cuando sea aplicable) • Conozco el riesgo de cáncer asociado a mi condición, y cómo debe vigilarse su aparición (cuando sea aplicable) • Realizo periódicamente autoexamen de mamas (cuando sea aplicable) • Realizo periódicamente autoexamen de testículos (cuando sea aplicable)
Habilidades relacionadas con el historial clínico:
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué es una DSD? ¿En qué consiste tu DSD? • ¿Qué medicaciones tomas en la actualidad? • ¿La tomas correctamente? ¿Qué ocurre si tomas más o menos medicación de la indicada? • ¿Cuándo se te diagnosticó tu DSD? • ¿Te han operado alguna vez? ¿Si es así, qué operaciones y cuándo? • ¿Tienes una copia de tus informes? Si no, ¿sabes cómo conseguirla? • ¿Puedes tener hijos? ¿Si no espontáneamente, hay alguna manera de que puedas tener hijos con ayuda de técnicas de reproducción asistida?

Tabla 6 - Listado de comprobación de cara al alta al servicio de adultos. Fuente: referencia nº4.

Y por otro, listados más concretos según el tipo de Intersexualidad/DSD específica (4):

Particularidades del proceso de transición en pacientes con síndrome de Turner (Rubin, 2008; Frenks, 2011)
Evaluación de riesgo cardiovascular: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del IMC, TA, composición corporal, glucemia basal, HbA1c y perfil lipídico. Continuar monitorizando de manera anual en la etapa adulta. • Consejos de estilo de vida para prevenir obesidad.
Anomalías cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> • Continuar revisiones cardiológicas periódicas en pacientes con cardiopatía. • Reevaluación cardiológica mediante resonancia magnética cardiaca y aórtica antes de la transferencia. • Control ecocardiográfico cada 5-10 años en pacientes sin cardiopatía • En caso de gestación seguimiento cardiológico para prevención de ruptura aórtica.
Salud ósea: <ul style="list-style-type: none"> • Densitometría ósea previa a la transferencia al servicio de adultos • Recomendaciones sobre terapia sustitutiva, ingesta de calcio y vitamina D, y realización de ejercicio.
Autoinmunidad: <ul style="list-style-type: none"> • Continuar realizando perfil tiroideo anual, cribado de enfermedad celíaca cada 2 años.
Miscelánea: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación audiológica previa a la transferencia. • Perfil hepático anual en la etapa adulta.

Tabla 7 - Criterios de transición al servicio de adultos para Sd. Turner. Fuente: referencia nº4.

Particularidades del proceso de transición en pacientes con síndrome de Klinefelter (Tomado de Gies 2014 y Aksglaede 2013)
Evaluación psicológica y psiquiátrica: <ul style="list-style-type: none"> • Detección de necesidades a monitorizar en la etapa adulta.
Función gonadal: <ul style="list-style-type: none"> • Determinación de gonadotropinas y testosterona. Si no está en tratamiento con testosterona, continuar monitorizando testosterona anualmente y valorar iniciar tratamiento si síntomas de hipoandrogenismo y valores de testosterona bajos-en límites inferiores de la normalidad. • Antes de iniciar tratamiento, valorar deseo de criopreservación de esperma. • Ofrecer realización de espermiograma para evaluar posibilidades reproductivas. • En pacientes en tratamiento con testosterona, monitorización clínica, de glucemia, hematocrito y perfil hepático. • Evaluación y tratamiento de la ginecomastia.
Evaluación de riesgo cardiovascular: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del IMC, TA, composición corporal, glucemia basal, HbA1c y perfil lipídico. Continuar monitorizando de manera anual en la etapa adulta. • Consejos de estilo de vida para prevenir obesidad.
Salud ósea: <ul style="list-style-type: none"> • Densitometría ósea previa a la transferencia al servicio de adultos • Recomendaciones sobre terapia sustitutiva, ingesta de calcio y vitamina D, y realización de ejercicio.
Miscelánea: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de varicosidades: cirugía precoz de varices y tratamiento agresivo y precoz de úlceras dado el riesgo aumentado de trombosis profunda y tromboembolismo. • Informar acerca del riesgo aumentado de cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón. Examen clínico regular de axilas y mamas para detección precoz de cáncer de mama. • Seguimiento regular por dentista. • Perfil tiroideo anual.

Tabla 8 - Criterios de transición al servicio de adultos para Sd. Klinefelter. Fuente: referencia nº4.

Particularidades del proceso de transición en pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita (Auchus, 2015; Hughes, 2004)
Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> • Ecografía pélvica para evaluar la anatomía genitales internos. • Evaluar función ovárica. • Evaluar función sexual. • Evaluar resultados cosméticos de los genitales externos.
Varones: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación ecográfica para descartar tumores testiculares. • Ofrecer evaluar espermatogénesis.
Ambos: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del IMC y la composición corporal, buscar signos de sobre/intratamiento. • Evaluar cumplimiento del tratamiento. • Ajuste de dosis glucocorticoides y mineralocorticoides. Valorar instaurar nuevos regímenes de tratamiento con corticoides de diferente vida media que la hidrocortisona como prednisona o dexametasona, solos o en combinación. • Considerar densitometría ósea para valorar densidad mineral ósea (en particular si signos cushingoides o supresión crónica de 17OHP y andrógenos). • Repasar genotipo y actualizar consejo genético.

Tabla 9 - Criterios de transición al servicio de adultos para pacientes con HSC. Fuente: referencia nº4.

10.- TEORÍA CRÍTICA SOCIAL Y DE GÉNERO.

Un aspecto a destacar dentro de la teoría feminista ha sido la demanda de reconfiguración de las categorías dicotómicas o binomios opuestos como: sexo/género, hombre/mujer, feminidad/masculinidad, homosexualidad/heterosexualidad y naturaleza/cultura.

Precisamente en este apartado vamos a ir desgranando algunos de los planteamientos que han ido cuestionando estos binomios a lo largo de la historia.

La diferenciación entre sexo y género, se comenzó a gestar a finales del siglo XIX y principios del siglo XX. Según cita Coral Herrera (122), la categoría de género significó la incorporación en el análisis científico del carácter social y cultural en la construcción de identidades. Lo cual puso en el centro del debate la construcción del sujeto. Un sujeto político, como explica Araceli González (120), que politiza y jerarquiza con su existencia, otorgando importancia al cuerpo, gestándose el concepto del *biopoder*, la capacidad de incidir sobre el mundo desde el cuerpo. Lo corporal, como explica Foucault (141), ha sido procesado social y políticamente, siendo a la vez motor de movimientos de resistencia.

Dentro de la genealogía feminista, las figuras de Simone de Beauvoir (124) y Margaret Mead (125) fueron claves en el nacimiento de la categoría género. Con la frase más conocida de la primera pensadora, *la mujer no nace, se hace*; se insistía en diferenciar las cualidades humanas biológicas, que se denominaron *sexo*, y las cualidades humanas adquiridas, denominadas *género*. Esta distinción supuso el cuestionamiento de la posición de inferioridad y de discriminación tanto social como política que sufrían las mujeres por razones socio-culturales, desterrando la idea de que estas diferencias fueran fruto de la naturaleza humana. Se definió el género como la diferencia creada socialmente para perpetuar la desigualdad, el género como construcción social. De ahí que numerosas luchas feministas de la época se identificaran con esta teoría del género social, para justificar la conquista de los derechos de la vida pública y política de las mujeres. De esta época, denominada la segunda ola del feminismo, podemos destacar pensadoras tan conocidas como Emma Goldman (Lituania), Clara Zetkin (Alemania), Allexandra Kollontai (Rusia), Flora Tristán (Francia) o a nivel estatal Clara Campoamor o Carmen de Burgos. Todas ellas y muchas otras, compartían la idea principal de que sin derechos políticos para las mujeres no podía haber democracia.

Durante la segunda mitad del siglo XX se afianza el pensamiento feminista, dando inicio a la tercera ola. De esta época cabe destacar la conquista de derechos sociales de las mujeres y la definición del sistema de opresión y desigualdad denominado *patriarcado*, que, junto con el sistema capitalista, perpetúa las desigualdades y las injusticias impuestas culturalmente en base a rasgos de género sin base biológica. En este contexto destacan entre otras, Betty Friedan (EEUU), Marcela Lagarde (México) o Kate Millet (EEUU) dejando frases emblemáticas como *lo personal es político*. A nivel estatal, cabría citar entre otras, a Celia Amorós y Amelia Valcárcel. Todas ellas comparten como denominador común la representación pública, la reivindicación de derechos socio-políticos y el cuestionamiento radical buscando el origen de la jerarquización social. Durante esta época se llevan a cabo luchas tan importantes como la incorporación de la mujer al sistema educativo y la vida laboral remunerada, el modelo coeducativo, la despenalización del divorcio, derechos reproductivos con el cambio de legislación del aborto en varios países, derechos sexuales y el concepto del amor libre...

Además, el feminismo se enriquece con luchas confluentes ampliando la mirada hacia el ecofeminismo, el lesbofeminismo, feminismo internacionalista, racializado, ciberfeminismo... e incorporando reivindicaciones que hacen que ya no se hable de feminismo, sino que se prefiera utilizar el plural *feminismos* para remarcar todo el contexto político-social y los diferentes sistemas de opresión que utiliza el sistema patriarcal para someter a las personas auto-denominadas mujeres de manera transversal. Eso sí, poniendo la experiencia en primer plano como práctica política, la *política de la experiencia*. El *empoderamiento* es otro de los conceptos consolidados a lo largo del tiempo, definido por Mertxe Fernández como, el proceso por el cual las mujeres llegan a ser conscientes de su situación de subordinación social, se organizan y movilizan para desafiarla y lograr ampliar la capacidad de elección y decisión, tanto en el ámbito personal como en el social, desde la incorporación en su vida cotidiana de nuevas experiencias y prácticas (129). A lo cual Mari Luz Esteban añade, que *el empoderamiento social de las mujeres es y será siempre corporal, o no será*; ya que plantea el cuerpo desde lo individual, social y político (129).

En este contexto de reivindicación de derechos sociales y políticos para la mitad de la población, la designación del sexo, como narra Anne Fausto-Sterling (126), quedó en manos de la ciencia. La medicina fue señalada como la autoridad competente para definir la identidad y los juristas otorgaban a cada identidad los derechos civiles y sociales que les correspondían.

Desde el inicio de la Teratología a finales del siglo XVIII y con el inicio de la Endocrinología en el siglo XIX, comenzaron a clasificarse los diferentes tipos de *hermafroditismos*, término que se utilizaba en aquella época para designar a las personas cuyo desarrollo y proceso de diferenciación sexual era diferente, catalogado como incompleto o anómalo. Hasta esa época la intersexualidad se había relacionado con la mitología, el mundo de lo divino, pero finalmente se desterraría del plano maravilloso, y la ciencia se encargaría de su ordenamiento (127). Así se confecciona una primera clasificación de cuerpos patológicos y potencialmente curables. Pero el problema fue cómo catalogar esa gama de grises en los que se movían las personas intersexuales y diseñar el modo de asignar una identidad que pudiera ser considerada veraz.

Así en un primer momento, los rasgos de género más obvios se convirtieron en el principal factor determinante de la identidad. Nos referimos a la corporalidad, es decir, los rasgos anatómicos apreciables mediante exploración física. De esta época se pueden destacar dos conceptos: en primer lugar, la *genitalidad* como factor central en la asignación del sexo, siempre asociado a la reproducción o relaciones heteronormativas y, por otro lado, el concepto de *sexo innato*, biológicamente pre-establecido atribuible a rasgos físico-anatómicos. Como describen Mari Luz Esteban y Jone Miren Hernández (128,129), el cuerpo un lugar de intersección individual, psicológico y social, es un nudo de estructura y acción, el lugar de la vivencia, del deseo, la reflexión, la resistencia, la contestación y el cambio social, en diferentes encrucijadas económicas, políticas, sexuales, estéticas e intelectuales. El cuerpo es visto como un ser biológico, pero también como una entidad consciente, experiencial, actuante e interpretadora (129). Además, los distintos cuerpos políticos presentes en un movimiento social comportan formas diferentes de entender la persona, de interactuar con el mundo y modificar la realidad (129). Por todo ello, esta forma simplista de presentar la identidad humana, mediante dicotomías excluyentes, no tardaría mucho en ser puesta en tela de juicio (126).

Uno de los primeros estudios en criticar este sistema de ordenamiento social, fue el realizado por Money en los años 80 (122,130). Se trata de un trabajo que apoyaba la idea dominante en aquella época de que sexo y género son categorías separadas y el género una construcción social. Así concluyó, que los recién nacidos son psicosexualmente neutros tanto al nacimiento como hasta la primera infancia. De este modo, la identidad surgiría como producto de un proceso de socialización determinado por los genitales y la crianza (131). Lo que proponía era que las personas hermafroditas definían su identidad de género no en base a sus características biológicas, sino en función de su proceso de socialización, educación recibida o identidad asignada

por sus progenitores. Así, justificaba las decisiones médico-quirúrgicas de asignación de sexo precoz, argumentando que la identidad es maleable hasta los 18 meses. Además, abogaba por la consecución de una anatomía genital razonable y la asignación de una identidad precoz para asegurar un desarrollo psicosexual normal. Es por ello que consideraba la crianza un factor determinante para la normalización del sexo y para que la persona pudiese encajar en un sistema de dos sexos, dicotomizado y excluyente. Todo ello, dentro de un modelo de actuación médica paternalista, en la que el médico, sabio en la materia, asignaba el sexo de la persona intersexual y luego el entorno era el responsable de respaldar y consolidar esa decisión, ya que la formación de la identidad estable dependía del entorno (132). Pero como se señala en diferentes textos y publicaciones de la época, esta correlación no es del todo cierta ni lineal. Para Milton Diamond (120), hay una base hormonal en la identidad de género y además esta está ligada al fenotipo genital/corporal existente, otorgando así peso a la biología. De este modo, fue calando en la sociedad la premisa de que las intersexualidades son incompatibles con la salud emocional personal y familiar debido, entre otras cosas, al rechazo social.

Anteriormente, en los años 70, Gregorio Marañón (122,133,134) describió a los hermafroditas como una gama de grises afirmando que el sexo nunca fue un valor absoluto, ya que los determinantes de feminidad y masculinidad tienen carácter lineal, donde la normalidad serían los extremos y la zona de conjunción sería la intersexualidad. Situando los estadios centrales dentro de lo patológico. La urología también intentó describir anatómicamente las diferencias genitales con la clasificación anatómica propuesta por Hugh H. Young en 1937 (135) o desde la Endocrinología los estadios de Prader, descrita por Andrea Prader en 1956. De este modo, se estableció la vinculación normativa entre genitalidad e identidad, es decir, se defendía que los genitales hacen el género, proyectando que una anatomía genital específica es totalmente congruente con una identidad y un rol psico-social normativo.

Más adelante, potenciada por los adelantos bio-tecnológicos que fueron sucediendo, pasamos a una época gonadal, en la que la identificación microscópica del tejido gonadal diferenciado a tejido testicular u ovárico cobró mucho peso en la diferenciación sexual y en la toma de decisiones sobre identidad (134). Se empezaron a realizar procedimientos quirúrgicos exploratorios, para determinar histológicamente la diferenciación gonadal, las opciones reproductivas y poder basar la determinación identitaria en un factor más, el gonadal. Así se sumaron conceptos histológicos como los ovotestes o la posibilidad de malignidad en gónadas disgenéticas con proceso de

determinación gonadal diferente. La existencia de ovotestes, confirmaba esa gama de grises o ese proceso de diferenciación continua que llevaba a cabo el tejido gonadal intraútero.

Por otro lado, se identificaron las hormonas esteroideas, sustancias creadas por diferentes órganos pero que desarrollan su tarea a distancia, tras viajar por el torrente circulatorio. Entre otras funciones, se descubrió que estas hormonas producían la diferenciación de los órganos genitales y caracteres físicos determinantes de la feminidad y masculinidad en edad puberal, por ello se les otorgó el nombre de hormonas sexuales. Todo ello, aunque tengan bastantes más efectos y sus niveles se puedan encontrar tanto en cuerpos designados dentro del sexo masculino como femenino.

Al mismo tiempo, la ciencia comenzó a preguntarse qué factores tenían efecto en el proceso de determinación gonadal. Se empezaron a identificar diferentes factores de transcripción, proteínas, genes... que intervenían en el proceso de diferenciación gonadal y genital. De esta época gonadal, con la incorporación del estudio genético y los avances en la secuenciación del genoma humano, pasamos a la época cromosómica. Así, se aislaron los gonosomas o cromosomas sexuales, reafirmando la existencia de dos sexos cromosómicamente diferenciados y excluyentes entre sí. Quedando “fuera de la normalidad” las variaciones genéticas de los gonosomas y constituyendo una lista de cromosomopatías, que se reflejan en los conceptos de la medicina actual.

Como no es difícil de imaginar, en un contexto plagado de desigualdades sociales, en el que la jerarquía de sexos era un hecho; la idea del antagonismo hormonal, cromosómico o cerebral se concretó en teorías impulsoras de los antagonismos de género, que tan marcados estaban ya en esa época. Una justificación más de la discriminación fundamentada en la diferencia biológica.

A todo ello habría que añadir, que los estudios realizados cuentan con un sesgo de sexo, ya que se propuso la determinación sexual hacia masculino como un proceso activo y en cambio la determinación femenina como proceso pasivo desde un inicio. Durante mucho tiempo se ha estudiado la determinación sexual como un *absentismo femenino*, es decir, la ontogenia femenina ha sido un estado fundamental, con una idea preconcebida de que el sexo basal era femenino y que la ontogenia masculina requería una diferenciación activa, definiendo como pieza clave el cromosoma Y y posteriormente el FDT (factor determinante testicular) o la proteína SRY. Así se constituyó la leyenda de que lo femenino es el sexo constituido y lo masculino es inducido. Esta teoría es actualmente cuestionada, dado que cada vez hay más artículos (126) donde se describen

genes o factores determinantes para otorgar un carácter activo también al proceso de determinación femenina.

En este afán de sexualización del cuerpo, en la época de los noventa, el cerebro fue uno de los determinantes más investigados, intentando demostrar que las pautas de conducta (desde vestimenta, elección de colores, elección de juegos, capacidades...) tenían una causa biológica subyacente, debida sobre todo a la exposición prenatal a hormonas sexuales impregnando el cerebro. En un primer momento el enfoque se llevó a cabo desde un punto anatómico, intentando identificar lugares anatómicos concretos ligados a cada género, pero la teoría actual propone el *conexionismo neuronal* como principal factor de determinación cerebral, no limitándolo a la época prenatal sino también como hoy en día sabemos postnatal, gracias a la plasticidad neuronal. Muchos han sido los estudios no concluyentes intentando observar relaciones directas entre nivel de masculinización al nacimiento y comportamientos de expresión de género masculino normativo o predilección por opciones de juego diferentes. Se han intentado determinar capacidades marcadas por el género, hechos que hoy en día se ven influenciados por convicciones sociales, más que por diferencias reales o naturales. Como se narra en los últimos capítulos del libro de Fausto-Sterling (126), se ha intentado sexualizar tanto el sistema hormonal humano como el sistema cerebral, sin investigaciones que hayan arrojado luz a ese afán de determinación biológica o *bioesencialismo*. Además, esta diferencia, con mayor sexualización del cuerpo femenino, dando prioridad al modelo de belleza basado en la forma y el deseo, más que en la funcionalidad, es una forma más de discriminación hacia las mujeres, una forma de dominación.

Desde la antropología feminista y el análisis del cuerpo (129), se han tenido en cuenta los contextos socio-políticos, las transformaciones, las interacciones personales, las percepciones y vivencias; incluso los discursos y prácticas transformadoras, que desde el análisis de la realidad social, contribuyan al empoderamiento y al cambio. La antropología del cuerpo pone la corporalidad en el centro del debate, sin ser biologicista ni totalmente constructivista, como cita Robert Connell, que tenga en cuenta la *experiencia corporal reflexiva*.

Llegados a este punto, lo que la historia nos ha demostrado es que no existe correlación directa y universal entre sexo y género, implicando que los hechos biológicos no determinan las experiencias sociales o vivencias vitales. Además, la asignación del sexo está influenciada por multitud de factores, pero ninguno de ellos determinante o absoluto, es decir se trataría de una influencia *multifactorial*. Así tenemos el plano cromosómico o genético; el plano gonadal y todos

los factores determinantes de la diferenciación gonadal que aún hoy en día se están investigando; el plano genital tanto genitales internos, externos como caracteres secundarios; el plano psíquico o como se denomina en la actualidad el género sentido... A todos estos factores habría que añadir los que puede describirse como experiencia social, ya que, como se pregunta Fausto-Sterling (126), ¿puede la experiencia social influir en la neurofisiología del género? Es decir, si el desarrollo de la anatomía genital no termina en el periodo fetal, sino que se alarga hasta finalizada la pubertad o incluso la edad adulta; este proceso vital estaría influenciado por determinantes sociales como los hábitos de nutrición, ejercicio físico, experiencias sexuales, relaciones sociales, hábitos de higiene y cosmética, emociones, vivencias... por lo que sumaríamos una lista interminable de factores influyentes en el desarrollo genital/corporal y psicológico. Conformando un *itinerario corporal*, término mencionado por Esteban (129) incluyendo en esa trayectoria procesos de aprendizaje y evolución, fenómenos sociales, prácticas de género y transformaciones... ya que toda práctica social es una experiencia corporal.

Así, ninguno de estos planos prevalece sobre el anterior, razón por la cual es bastante difícil de predecir un sexo identitario antes de que la persona sea capaz de definirse, otorgando a este proceso un nivel de autonomía personal y libertad necesaria. Me ha parecido interesante el paralelismo que utiliza Fausto-Sterling al final de su libro (126), asemejando la identidad con una *Matrioska*, donde cada capa sería un factor determinante para el desarrollo de una identidad. Es verdad que nos empeñamos en estudiar cada capa, pero la muñeca no tiene sentido si no es en conjunto. Incluso, habría que cuestionarse la existencia de una identidad estable de por vida. Concepto puesto en tela de juicio por la antropología feminista, ya que como hemos explicado anteriormente, ni la corporalidad, ni la expresión de género, ni el deseo sexual son condicionamientos estables sin posibilidad de cambio. Dentro de la corriente post-estructuralista, Donna Haraway plantea el cuerpo *Ciborg* como una realidad social. Las nuevas tecnologías reproductivas y sanitarias, los cambios corporales a base de prótesis o cirugías... están dando lugar a cuerpos biónicos, reconstruidos. Dejando de lado los dualismos, difuminando los límites de lo físico y la tecnología, lo orgánico y lo artificial. Además, remarca que todo análisis es subjetivo, parcial, incompleto en sí mismo, pero real y necesario.

Y en este punto pasamos al planteamiento clave que constituye una nueva línea de pensamiento: ¿Y si el sexo, que desde un primer momento se propuso como determinante biológico innato, fuese género desde el primer momento? Es decir, ¿y si la determinación de la identidad sexual de cada persona fuese una decisión social o personal? De este cuestionamiento nace la Teoría Queer.

Esta teoría viene a desmentir del imaginario colectivo que plantea la categoría sexo como estable, dual, excluyente y claramente diferenciada.

Permite mostrar que la identidad de género es más una identidad corporal, ya que no podemos obviar que nos identificamos en relación al género a partir de una determinada corporeidad (129). Así, desde el nacimiento e incluso en las ecografías prenatales, la simple mirada de progenitores y comunidad médica conlleva la atribución de una identidad específica según la genitalidad. ¿Acaso no estamos viendo el sexo desde el género?

Esta decisión va sucedida por un extenso listado de implicaciones socialmente aceptadas de facto. La primera sería la adquisición de una identidad estable que conlleva un acto legal en la inscripción en el registro civil. Por otro lado, la persona al ser introducida en la sociedad, se presenta sexualizada, lo que va a determinar las respuestas sociales atribuibles para cada género, porque nos guste o no, nuestra sociedad está totalmente bipolarizada: desde los baños, hasta los juegos o las profesiones, pasando por la ropa, ideales de belleza, productos de higiene personal, productos comerciales en general, expresión afectivo-emocional... Esto conlleva que se eduque de manera diferente a ambos sexos, potenciando capacidades que se creen inherentes o más prevalentes en un sexo concreto. Así, en el proceso de socialización y crianza de los menores, se les muestran modelos concretos de identidades normativas internalizando creencias, normas y pautas culturales naturalizadas en un determinado contexto político-histórico. Esto lleva a presentar la norma como *historia única* (136), por eso es tan importante la visibilización de referentes fuera de estas normas, dado que aun hoy en día, el ser identificado como hombre o mujer, significa tener un rango social, asumir un rol. Como cita Laqueur (122,137), el sexo es una categoría sociológica, no ontológica. A largo plazo esta diferenciación social deriva en una jerarquización, donde, por ejemplo, el trabajo productivo y reproductivo está totalmente sexualizado, influyendo en la distribución de bienes, hábitos de consumo y siendo un elemento fundamental para la formación de la *familia* como núcleo organizador de la sociedad y principal pilar del ordenamiento social. Además la moralización de lo correcto, lo socialmente aceptado, ha sido el eje para la construcción del pensamiento social androcéntrico y la cultural científica estandarizada actual.

Esta idea de ordenamiento social ha sido muy bien explicada por autoras como Silvia Federici (138) asociando la estructura del capitalismo con el patriarcado. Así, la mujer se convierte en una máquina de producción de *fuerza de trabajo*, ya que el cuerpo de la mujer, al producir

trabajadores, es la primera fuente de riqueza. De este modo, la procreación es una cuestión política siendo el cuerpo de la mujer territorio de lucha contra el capitalismo.

Volviendo a la Teoría Queer, queremos señalar algunos elementos presentes en sus orígenes. En la década de los sesenta, la cultura *gay* se reaviva como movimiento cultural y social, pero en ese momento quedaron fuera numerosas personas que no se sintieron incluidas dentro de ese proyecto político de homosexualidad normativizada. Toda esa diversidad de sexualidades atravesadas por otras realidades como la discriminación por raza, enfermedad, proceso de migración, pobreza, clase social... vio en el *Movimiento Queer* una vía de escape a la norma establecida. Nacido en la calle y desde la periferia, su origen aparece asociado a las personas homosexuales afectas por el VIH en diferentes regiones de EEUU o Europa, y a mujeres chicanas negras lesbianas que reivindicaban su lugar dentro del movimiento feminista del sur de California (139). De ahí el nombre *Queer*, raro, aquello que se sale de lo normal. Como apunta Paulina Martínez (122), lo interesante de esta propuesta es que brinda la oportunidad de realizar un auto-análisis en el cual puedes percartarte libre y conscientemente de tu identidad. Luisa Posada (140) lo explica así: la materialidad corporal que se presenta en forma de binarismo sexual, no es una esencia pre-social, sino que se constituye precisamente por la categorización social y cultural. Además, Michael Foucault (141) añade: la heterosexualidad se ha construido desde la coacción normativa, desplazando otras formas de vivir la sexualidad.

Académicamente, entre las autoras referentes de esta teoría estarían Judith Butler (5,142) y Monique Wittig (6). Ambas apuntan a la sexualidad normativa como condicionante del género normativo. La restricción binaria del sexo está supeditada a los objetivos reproductivos de un sistema de heterosexualidad obligatoria. Ambas reclaman la destrucción del sexo para que las mujeres puedan acceder a una posición neutra como sujeto universal. Niegan que exista correlación ni coherencia interna entre sexo, género y deseo. Esta correlación ficticia pero obligatoria, fue creada para promover el ordenamiento social y crear modelos de convivencia inteligibles. Así, el ser de un género específico para Butler es un efecto, una *práctica performativa* de una serie de convicciones naturalizadas sobre la feminidad y masculinidad, cuestionando el origen biológico. La categoría de género es fruto de un discurso heteronormativo, una construcción político-social y el cuerpo es una materialidad organizada intencionadamente, dentro de unas condiciones socio-históricas concretas. A todo lo anterior, Wittig suma la reivindicación de *lesbiana* como identidad anterior al género y al sexo, negando la categoría mujer, ya que esa categoría es creada desde el constructo de feminidad normativa. Según Paul B Preciado (122,143),

la teoría Queer y el postfeminismo o la cuarta ola, como se ha denominado en alguna ocasión, es el resultado de una confrontación reflexiva del feminismo con las diferencias que este borraba, asumiendo una transversalidad de las relaciones de poder, reconociendo una diversidad de las potencias de vida. Es un movimiento post-identitario (144), donde de lo que se trata es de evitar espacios dicotómicos aplicando análisis transversales respecto a las desigualdades que nos atraviesan. Por otro lado, Fausto-Sterling (126) también argumenta que la elección de los criterios para determinar el sexo son decisiones sociales, pretendiendo crear cuerpos culturalmente inteligibles, dentro de un sistema binario cerrado. Si aceptáramos la variabilidad del sexo, tendría que desaparecer el concepto de género, ya que es tan social como el sexo.

Concluyendo, esta teoría aboga por un continuum en la morfología humana, descartando el binarismo excluyente que no refleja la diversidad existente en la naturaleza. ¿Por qué no cambiar la sociedad en vez de los cuerpos para que estos se adecúen a la sociedad? ¿Por qué no profundizar en las tensiones, que pueden aportar alternativas que permitan una transformación cultural? La respuesta es clara, el hecho de cambiar el esquema binario de distribución de sexos, haría tambalear todo el sistema capitalista cuyos cimientos se asientan en las desigualdades perpetradas por el patriarcado.

¿Por qué no hablar de funcionalidad? Así trataríamos los problemas médicos reales derivados de un desarrollo sexual diferente, ofreciendo a cada persona el tratamiento idóneo para paliar su alteración funcional específica, basándose en decisiones informadas, libres y consensuadas. Todas estas propuestas se han recogido en numerosos estudios (7,13,14,15) que proponen cambios a diferentes niveles en la actuación ante casos de Intersexualidad/DSD.

Para finalizar este capítulo, esta frase de la propia Wittig resume el ideario futuro: *Hay tantos sexos como individuos* (6). Así, el sexo ya no tendría uso legal, no se podría utilizar como una generalización descriptiva o jerarquización social, sino como una peculiaridad individual. Viendo a cada persona como agente de su propia vida y no cómo víctimas llevando a cabo elecciones pasivas.

2.-OBJETIVOS

Principales:

- Describir los casos de Intersexualidades/DSD en los últimos 12 años (2006-2018), en el contexto hospitalario de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
- Estudiar las variables psico-sociales y valorar la satisfacción del proceso asistencial vivido por pacientes y/o familias.
- Detectar posibles ámbitos de convergencia entre la visión médica sobre las Intersexualidades/DSD y la teoría crítica social.
- Proponer una traducción al euskera de los conceptos vinculados tanto a la práctica clínica como a las ciencias sociales.

Secundarios:

- Revisar retrospectivamente los datos clínico-asistenciales de las personas incluidas en el estudio.
- Valorar las diferencias con otras poblaciones descritas en la bibliografía actual.
- Identificar los puntos susceptibles de mejora atendiendo a las críticas y los aspectos peor valorados por las familias y/o pacientes durante el proceso asistencial.
- Analizar las recomendaciones de personas expertos, grupos de trabajo y la bibliografía actualizada.
- Recopilar las diferentes teorías, planteamientos y perspectivas sobre las Intersexualidades/DSD que vienen desarrollándose fuera del ámbito médico.
- Impulsar la creación de un grupo multidisciplinar e inter-hospitalario dentro de nuestra comunidad autónoma que coordine el proceso asistencial de las y los menores con Intersexualidades/DSD dentro del sistema sanitario público.

3.- HIPÓTESIS

- Nuestra población no difiere de la muestra de Intersexualidades/DSD descrita en otros estudios.
- En la práctica clínica diaria se siguen las recomendaciones actualizadas según los últimos consensos.
- Las herramientas de clasificación y análisis clínico utilizadas, son óptimas y eficientes para procurar un diagnóstico diferencial y orientar el acercamiento inicial.
- En general, se proporciona un adecuado acompañamiento y una óptima calidad asistencial a nuestros pacientes.
- El cambio social propiciado por las teorías de género, ha puesto en cuestión la manera de afrontar las entidades DSD/Intersexualidades a nivel personal y/o familiar.

4.- MATERIAL Y MÉTODO

4.1.- MARCO COMÚN:

Este trabajo se engloba dentro de un proyecto de investigación aceptado y subvencionado por el Instituto de Investigación de Biodonostia (18BU206 - ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE) en el que participé como investigadora principal.

Además, en la realización de dicho proyecto se incluyen participantes de las siguientes OSIs (Organizaciones Sanitarias Integradas) de Osakidetza:

El Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital de Donostia: Dra. Flor Villalón Ferrero.

Las Unidades de Endocrinología Pediátrica de tres hospitales terciarios:

- OSI Donostialdea: Dra. Vanesa Cancela Muñiz
- OSI Araba: Dr. Ignacio Diez López
- OSI Bilbao-Basurto: Dr. Francisco Javier Núñez Rodríguez

Y, por último, de la Escuela de Doctorado de Estudios Feministas y de Género de la UPV-EHU: María Gómez Sánchez y Jone Miren Hernández García.

4.2.- RECOGIDA DE DATOS:

El método de recogida de datos fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Euskadi (CEIC).¹¹

A todos los pacientes y familias incluidas en el estudio se les entregó una hoja informativa en la que se detallaban los objetivos y metodología del estudio, con un contacto para posibles dudas y preguntas.¹² Todos los datos clínicos fueron manejados exclusivamente por el profesional de referencia en cada caso y la identidad de los pacientes se disoció de la base de datos. Además, previo a la realización de las encuestas, se entregó un consentimiento informado explicando el proyecto a las familias/pacientes involucrados, siendo imprescindible su aceptación y firma para poder participar.¹³ Todo ello siguiendo las directrices de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley de Protección de Datos de Carácter Persona y la Declaración de Helsinki.

¹¹ ANEXO1: documento de aceptación del CEIC.

¹² ANEXO2: hoja informativa.

¹³ ANEXO 3: Consentimientos informados.

4.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que estuviesen en seguimiento por cada endocrino de referencia que participó en el estudio durante el curso 2017-2018.
- En edad pediátrica, menores de 14 años.
- Con diagnóstico de una intersexualidad/DSD clasificada según el consenso del 2006.
- Consentimiento firmado de la familia y/o paciente para su participación.

4.4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Hipospadias sin alteraciones genético-hormonales descritas.
- Malformaciones complejas (como pacientes con cloaca o síndromes polimalformativos).

4.5.- VARIABLES ANALIZADAS:

- Las descritas en la plantilla de recogida de datos clínicos.¹⁴
- Las preguntas y cuestiones planteadas en la encuesta a pacientes y familias.¹⁵

4.6.- METODOLOGÍA:

Los datos clínicos se recogieron de forma retrospectiva, mediante la revisión de historias clínicas de cada paciente.¹⁶ Posteriormente se confeccionó una base de datos, con datos anónimos otorgando un número codificado a cada paciente, disociado de sus datos personales.

El análisis estadístico se llevó a cabo con los programas Microsoft Excel y SPSS, contando con la ayuda para la revisión estadística del Servicio de Apoyo Metodológico del Instituto de Investigación Biodonostia. Para la descripción de variables de edades, se utilizaron pruebas no paramétricas como la mediana y rango intercuartil (RIQ), dado el tamaño muestral. Para el análisis estadístico comparativo, se utilizaron los test de U Mann-Whitney y Chi-cuadrado de Pearson.

Para la clasificación genital, se utilizó la escala de virilización de Prader basada en el examen físico de los genitales externos en la exploración física del paciente en la 1ª consulta con endocrinología pediátrica. Se diferencian cinco grados en dicha escala, en todos ellos el útero, los ovarios y las trompas de Falopio no presentan alteraciones. Esta escala se ideó para la clasificación del grado de

¹⁴ ANEXO 4: *Plantilla de datos clínicos.*

¹⁵ ANEXO 5: *Encuesta a paciente/familiares.*

¹⁶ *Todos los datos recogidos se detallan en el ANEXO 4*

virilización que desarrollan los pacientes con HSC, aunque su uso se ha extendido en endocrinología pediátrica para detallar y poder clasificar el grado de virilización en diferentes entidades. Se determinó esta forma de estadiaje por ser la más utilizada en las historias clínicas revisadas. Al ser un estudio de carácter retrospectivo, no se han recogido datos de otras escalas como la EMS (External Masculinization Score) y la IMS (Internal Masculinization Score), dado que la mayoría de evolutivos se describían en términos de Prader.

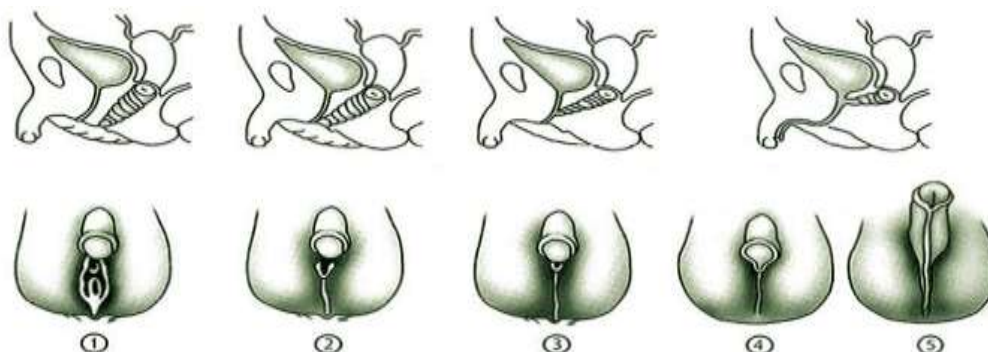


Figura 11 - Escala de Prader.

Clasificación	Características
Tipo I	Hipertrofia simple del clítoris
Tipo II	Hipertrofia del clítoris con mínima fusión posterior de labios menores. Orificio uretral y vaginal diferenciados, pero muy cercanos
Tipo III	Hipertrofia del clítoris con fusión labial casi completa y seno urogenital único
Tipo IV	Hipertrofia del clítoris con fusión total de los labios mayores e hipospadias penoescrotal
Tipo V	Fenotipo de genitales masculinos con ausencia de testículos palpables

La encuesta a pacientes y familiares fue desarrollada por el equipo de Jone Miren Hernández García de la Escuela de Doctorado de Estudios Feministas y de Género de la UPV/EHU con la colaboración de: Nuria Gregori Flor, Mari Luz Esteban, Marta Luxan y María Gómez.

Basada en el método cuali-cuantitativo y cerciorándose de que no hacía falta más de 7-10 minutos para su cumplimentación completa. Se repartió aprovechando una consulta de seguimiento a las familias y pacientes implicados, donde su endocrino de referencia les explicó el estudio

detalladamente y se firmaron los documentos de consentimiento oportunos para poder garantizar su participación de forma segura.¹⁷

Tras explicación verbal y escrita, con tiempo para resolver las dudas que las familias/pacientes pudiesen plantear, se les ofreció la posibilidad de rellenar dicha encuesta a la salida de la consulta en un espacio privado, especialmente habilitado para ello y proceder a su entrega al finalizarla; o llevársela a casa para poder meditar y pensar las respuestas conjuntamente con el/la menor, resto de familiares/entorno... entregándola cualquier otro día. En caso de dudas o para cualquier aclaración, se proporcionó email de contacto de la investigadora principal y de su endocrino de referencia.

En la encuesta se abordaron diferentes aspectos del entorno socio-familiar: En un primer apartado se analizaron las características de la persona encuestada y la participación del/la menor en el proceso: edad, ocupación, nivel de estudios, vinculación con el/la menor, valores... Posteriormente hay una serie de preguntas dirigidas a conocer el entorno del/a menor: convivientes, personas de referencia... En puntos sucesivos se intenta valorar tanto cuantitativamente mediante una escala de 5 ítems, como cualitativamente mediante preguntas con campos libres, el proceso diagnóstico-terapéutico vivido.

Oso txarra <i>Pésima</i> 1	Txarra <i>Mala</i> 2	Egokia <i>Aceptable</i> 3	Ona <i>Buena</i> 4	Oso ona <i>Excelente</i> 5
----------------------------------	----------------------------	---------------------------------	--------------------------	----------------------------------




Tabla 10 - Escala de 5 ítems utilizada en la encuesta.

En estos apartados centrales se intentan recoger opiniones, cuestiones subjetivas y críticas como: *qué echó de menos en los momentos iniciales del diagnóstico, qué emoción utilizaría para describir su primera reacción o si se cumplieron las expectativas en relación a los resultados quirúrgicos obtenidos...*

¹⁷ ANEXO2: hoja informativa, ANEXO 3: Consentimientos informados.

Posteriormente, se concluye con la valoración general de la asistencia sanitaria recibida, evaluando diferentes especialidades médico-quirúrgicas implicadas y la experiencia vivida en el entorno sanitario. Y, por último, la valoración de la gestión del proceso de forma individual y colectiva: *preocupaciones y dudas principales, asociacionismo...* Con un campo libre de observaciones y espacio suficiente para la libre expresión.¹⁸

¹⁸ *Los detalles de la encuesta realizada se presentan en el ANEXO 5.*

5.- RESULTADOS

Descripción de la muestra a estudio:

El estudio descriptivo de los datos clínicos se llevó a cabo desde el 2006 a 2019, incluyendo un total de 67 pacientes.

Todos los pacientes incluidos en el estudio son a día de la recogida de datos, pacientes en seguimiento por los servicios de endocrinología pediátricos de los tres hospitales que participaron en el proyecto. En todos ellos, el diagnóstico inicial se llevó a cabo en edad pediátrica (hasta los 14 años cumplidos), ya que su evolución se ha seguido en consultas de endocrinología pediátrica.

Hemos agrupado a los pacientes conformando cuatro grupos de edad según la etapa de vida en la que se encontraban en el momento del estudio. Así, menores de 12 meses (incluido en el grupo de recién nacidos y lactantes) tendríamos 1 paciente; de 13 meses a 6 años (primera infancia) incluimos 11 pacientes; de 7 años a 10 años (prepúberes) habría 27 pacientes y mayores de 11 años (época puberal-adolescencia) tendríamos en seguimiento durante la recogida de datos, 28 pacientes.

Grupos de edad	Nº de pacientes	% de la muestra
RN y lactantes:	1	1,5%
1ª infancia:	11	16,5%
Prepúberes:	27	40%
Adolescentes:	28	42%

Tabla 11 – Pacientes incluidos según grupos de edad.

Edad de inicio del estudio y edad de conocimiento del diagnóstico genético específico:

La edad de inicio del estudio, fue la fecha de la primera visita a consultas de endocrinología infantil de los hospitales incluidos en el proyecto. Por otro lado, la edad de conocimiento del diagnóstico genético específico, fue la fecha en la que se obtuvo el resultado del estudio genético que dilucidó

el tipo de DSD en cada caso y en la que se pudo explicar a la familia ante qué tipo de Intersexualidad estábamos.

En el siguiente cuadro se detallan las edades de inicio del estudio contraponiéndolas con la edad de conocimiento del diagnóstico genético específico en cada grupo de edad (bien por parte de la familia en pacientes más pequeños o incluyendo al paciente en más mayores con capacidad de entendimiento y siempre de acuerdo con su familia):

	Edad de inicio del estudio	Edad conocimiento del diagnóstico genético específico
RN y lactantes:	33 (49%)	17 (25%)
1ª infancia:	17 (25%)	35 (52%)
Prepúberes:	13 (20%)	11 (17%)
Adolescentes:	4 (6%)	4 (6%)

Tabla 12 – Edad de inicio de estudio y edad de conocimiento del diagnóstico genético específico.

Atendiendo a los datos de la tabla, cabe destacar que 4 pacientes iniciaron el proceso diagnóstico a partir de los 11 años y que son esos mismos 4 pacientes los que fueron etiquetados genéticamente a esa edad. Estos cuatro diagnósticos tardíos, que se dieron en época puberal, corresponden a un paciente con Síndrome de Turner (45 XO), dos pacientes con Síndrome de Klinefelter (47XXY; 46XY/47XXY) y un paciente con Disgenesia Gonadal Mixta (46 45% XY/55% XX). Por otra parte, la mayoría de diagnósticos se han podido especificar durante la primera infancia (antes de los 6 años de edad) con un 77% de diagnósticos conocidos hasta esa edad. Entre los lactantes, aunque el estudio se inicie al nacimiento en casi el 50% de los pacientes, sólo en un 25% se pudo obtener un diagnóstico genético preciso antes del año de edad. La mayoría de los pacientes que iniciaron el estudio al nacimiento (o durante el primer año de vida) fueron diagnosticados durante los primeros dos años de vida, ya que, según los datos recogidos, en 37 pacientes (un 55% de la muestra analizada) se pudo identificar la genética responsable de la entidad antes de cumplir los dos años de edad.

En la muestra analizada todos los pacientes se pudieron definir genéticamente y catalogarse dentro de la clasificación vigente según el tipo de DSD que presentaban.

Género asignado:

Nos planteamos si durante la infancia ha habido algún paciente que se le haya asignado un género opuesto al que actualmente presenta, por lo que estaríamos ante una reasignación. Que cumplan estos criterios encontramos un solo paciente.

Se trata de un niño en la actualidad que al nacimiento se asignó el sexo femenino atendiendo a la exploración física genital que presentaba de recién nacido, dado que los genitales externos del paciente cumplían características morfológicas femeninas. Se inició el estudio en la consulta de endocrinología pediátrica a los dos meses de edad, consiguiendo un diagnóstico genético específico a los 9 meses de edad, con cariotipo 46 XY y un déficit parcial de 5 α -reductasa. En ese momento se optó por la reasignación junto con la familia. Actualmente presenta 8 años y se identifica como varón, por lo que concuerda el género asignado tras la reasignación, con su cariotipo y con el género sentido en la actualidad.

Diagnóstico y tratamiento prenatal:

En ninguno de los casos incluidos en el estudio se llegó al diagnóstico de la entidad en época prenatal, ni por diagnóstico preimplantacional asociado a técnicas de reproducción asistida, ni por cariotipo fetal realizado durante el embarazo.

En ningún caso se ofreció a las familias el tratamiento prenatal con Dexametasona materna durante el embarazo en los casos de HSC.

Cribado neonatal:

En la CAPV no se realiza el screening rutinario de HSC en época neonatal, por lo que no tenemos ningún caso diagnosticado al 2º día de vida con la prueba del talón.

Aspectos genéticos:

Hemos recabado información del cariotipo y diagnóstico genético específico de cada paciente y los hemos clasificado según la clasificación internacional de DSD/Intersexualidades en vigor desde el 2006.

A continuación, se detallan las diferentes entidades y sus frecuencias en nuestra muestra:

DSD 46 XY: 9 casos

- Disgenesia gonadal completa → 1 (46XY SRY+)
- Disgenesia gonadal parcial → 1 (46 XX)
- Síndrome de regresión testicular → 1

- Síndrome de testículo evanescente → 1
- Déficit de 17β hidroxisteroide deshidrogenasa → 1
- Déficit de 5α-reductasa → 1
- Defecto en el receptor de LH → 0
- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos completa → 2
- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos parcial → 1
- Síndrome del conducto mülleriano persistente → 0

DSD 46 XX: 23 casos

- Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa → 20
- Hiperplasia suprarrenal congénita por otros déficit enzimáticos → 2
De todas las HSC (22 pacientes): 7 con cariotipo 46 XY y 15 con cariotipo 46XX
- Déficit de aromatasa placentaria → 0
- Tumores maternos virilizantes → 0
- Andrógenos exógenos → 1

DSD cromosómicas: 32 casos

- Síndrome de Turner → 14 (de los cuales 6 son formas en mosaicismo y 4 son Turner con presencia de cromosoma Y)
- Síndrome de Klinefelter → 11
- Disgenesia gonadal mixta → 6 pacientes (tres de ellos con mosaicismo 45 XO/46XY, una paciente XXY y dos pacientes 46XX/46XY)
- DSD ovotesticular → 1 (Mosaicismo 83%XY / 17%XX)

Otros: 3 pacientes con diagnósticos genéticos fuera de la clasificación vigente: dos de ellos con 47YYY y uno con isocromosoma brazo corto cromosoma Y en mosaico. Podrían etiquetarse dentro del apartado de DSD cromosómicas.

Prestando atención a los casos de HSC, por ser la entidad más frecuente de todas las intersexualidades descritas, el tipo de diagnóstico genético específico y la mutación genética específica se llegó a identificar en todos los casos. En el siguiente listado se detallan las mutaciones específicas descritas:

- Mutaciones pGln318x y Ile172Asn en heterocigosis
- Conversión génica CYP21A1P/CYP21A2 y C1280G>A (Arg426HIS) en heterocigosis
- Conversión génica CYP21A1P/CYP21A2 y C515T5A (Ile172Asn)
- Conversión génica CYPL1A1/CYP21A1P y conversión/delección de CYP21A2 en heterocigosis

- Mutación Ile172Asn
- Mutación CYP21A2 heterocigota con conversión entre CYP21A2 y pseudogen CYP21A1P
- Mutación CYP21B en homocigosis con Stop318
- Mutación CYP21A2 heterocigota para dos mutaciones severas: en alelo materno conversión entre gen CYP21A2 y el pseudogen desde la región promotora hasta exón 3; G110del8nt en alelo paterno
- Deleción/conversión de IVS2G+A8pb
- Mutación de Gln318x en homocigosis
- Mutación de Gln318x en homocigosis
- Mutación I172N/R356W en heterocigosis compuesta
- Mutación Val281Leu en homocigosis
- Mutación Val281Leu y Pro453Ser en heterocigosis
- Mutación Val281Leu
- Mutación Val281Leu y Pro453Ser en heterocigosis
- Mutación Val281Leu
- Mutación Pro30Leu
- Mutación Pro453Ser
- Mutación Val281Leu
- Mutación en heterocigosis 844G>T (Val282leu). Por MLPA estudio CY21A2 negativo
- Mutación Val281Leu en homo o hemicigosis

Estadio Prader y exploración genital:

Se ha recogido el estadio Prader en el que cada paciente fue clasificado según su endocrinólogo/a de referencia en la primera consulta de endocrinología pediátrica. En el caso de hallarse un rango de dos estadios Prader asignados al mismo paciente durante sus controles evolutivos, en consenso con todos los servicios de endocrinología que han participado en el estudio, se decidió anotar el mayor.

En la siguiente tabla se detallan las frecuencias correspondientes a cada grado otorgado en la 1ª consulta o al nacimiento:

Estadio Prader	Frecuencia	%
Prader I	8	12%
Prader II	5	7,5%
Prader III	10	15%
Prader IV	5	7,5%
Prader V	5	7,5%
No procede/normalidad	34	50%

Tabla 13 – Estadio Prader asignado por endocrinología en la 1ª consulta.

Una de las características de estas entidades es el desarrollo diferente de los genitales externos. Como se puede apreciar en la tabla anterior, no todas las entidades clasificadas como Intersexualidades/DSD cursan con diferencias morfológicas en los genitales externos, por lo que en el 50% de las entidades asignar un estadio Prader no procede, ya que entrarían dentro del espectro de normalidad morfológica y sus genitales externos habrían completado el proceso de diferenciación.

Por otro lado, se recogieron las alteraciones en genitales externos descritas en el apartado de exploración física redactado en las consultas, reuniendo 26 casos (un 40% de la muestra analizada). Observando en detalle la descripción de la exploración física de cada especialista, se intentó clasificar a posteriori, según la exploración descrita en el evolutivo, el estadio Prader que le correspondería a cada paciente, consiguiendo la siguiente distribución:

- Hipospadias peno-escrotal con transposición peno-escrotal → 2 casos (ambos Prader IV)
- Macrogenitales → 1 caso (Etiquetado como normalidad)
- Micropene → 1 caso (Etiquetado como normalidad)
- SUG → 19 casos (5 casos con Prader I; 3 casos con Prader II; 8 casos con Prader III; 1 caso con Prader IV; 2 casos con Prader V)
- SUG +- fusión labial → 3 casos (1 caso con Prader III; 2 casos con Prader IV)

En la siguiente tabla se detalla la asignación posterior del grado de Prader de cada paciente según los hallazgos descritos en los evolutivos de su exploración física. Son estadios otorgados por cada endocrino de referencia a posteriori, según el descriptivo del evolutivo:

Estadio Prader asignado a posteriori:	Nº pacientes:
Prader I	5
Prader II	3
Prader III	9
Prader IV	5
Prader V	2
Inclasificables	2
Total	26

Tabla 14 - Estadio Prader asignado a posteriori según los hallazgos descritos en la exploración física.

Problemas psicológicos:

De los 67 pacientes incluidos en el estudio un 20% (14 pacientes) fueron diagnosticados de algún problema psicológico derivado de su identidad Intersexual durante el proceso asistencial.

La mayoría de estos pacientes, 12 de ellos, fue su endocrino de referencia quien tramitó una derivación para valoración y seguimiento psicológico/psiquiátrico al Servicio de Psiquiatría Infantil de cada hospital correspondiente. Los otros dos casos restantes fueron derivados a Psicología Infantil por parte de sus Pediatras de Atención Primaria correspondientes.

Todos los pacientes derivados fueron subsidiarios de tratamiento psicológico y seguimiento a largo plazo.

Cabe destacar que dos pacientes requirieron ingreso hospitalario y tratamiento farmacológico crónico. Estos dos últimos casos son ambas personas con HSC. Una de ellas estuvo ingresada involuntariamente por parte del Servicio de Psiquiatría a los 14 años por abandono de la medicación específica de su entidad y desde entonces se encuentra en seguimiento por Psiquiatría Infantil en tratamiento farmacológico con antipsicóticos y melatonina. La otra paciente, también estuvo ingresada involuntariamente por abandono de medicación a los 13 años e intento autolítico a los 14 años. Diagnosticada de distocia social, consumo de estupefacientes desde los 6 años, inestabilidad emocional en tratamiento con benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos.

En nuestra muestra no existe ningún paciente diagnosticado de disforia de género. Ninguno de nuestros casos ha sufrido discrepancias entre el género asignado y el género sentido, aunque como ya se ha comentado con anterioridad, sí que existe un caso de reasignación precoz a los 9

meses al conocer la genética detallada del paciente. En este último caso, no se han detectado alteraciones psicológicas asociadas.

Alteraciones nefro-urológicas asociadas:

Entre las alteraciones nefro-urológicas estudiadas, destacamos que ningún paciente presenta incontinencia urinaria ni diurna ni nocturna. Además, no se han recogido casos de encopresis o incontinencia fecal. Por lo tanto, podemos concluir que el 100% de los pacientes incluidos en nuestra muestra son completamente continentales.

Atendiendo a la patología nefro-urológica asociada más prevalente, cabría destacar el reflujo vesico-ureteral. Casi un 9% de los casos (6 pacientes) fueron diagnosticados de esta patología, con un intervalo variable de grado de reflujo vesico-ureteral: 1/3 grado I, 1/3 grado II y otro tercio grado III. Cabe destacar que sólo tres de estos pacientes cursaron con infecciones de orina de repetición. No se ha encontrado correlación significativa con el tipo de Intersexualidad/DSD y el grado o la presencia de reflujo vesico-ureteral, ya que cada paciente de estos seis casos descritos, corresponde a una entidad diferente: dos casos de HSC por déficit de 21-hidroxilasa, dos disgenesias gonadales mixtas, un síndrome de insensibilidad androgénica parcial y un síndrome de Klinefelter.

Alteraciones ginecológicas y gonadales:

Se describen alteraciones vagino-uterinas en el 35% de la muestra (24 pacientes). La mayoría (22 pacientes) están catalogadas de seno uro-genital (SUG), diecinueve de ellas con SUG con desembocadura vaginal ascendida y las 3 restantes como SUG con fusión labial parcial o completa. Además, en otros dos casos se han descrito alteraciones a nivel uterino con presencia de un hemiútero y un anejo unilateral.

Por otro lado, si prestamos atención al desarrollo gonadal, hemos dividido nuestra investigación en gónadas designadas como testículo, ovario y ovoteste. En el primer grupo, gónadas designadas como testículo, cabe destacar un 10% de maldescenso testicular asociado y tres casos con tejido testicular ecográficamente anómalo, con desestructuración ecográfica o microcalcificaciones. No se evidenció patología neoplásica maligna en ninguna gónada con desarrollo diferencial hacia testículo.

Se practicaron 6 biopsias gonadales en pacientes con las siguientes entidades: dos disgenesias gonadales mixtas, una disgenesia gonadal completa, un síndrome de Turner con cromosoma Y, un caso de CAIS y un DSD ovotesticular.

En el segundo grupo, que correspondería a las gónadas designadas como ovario, se describieron siete casos de cintillas ováricas, dos casos de ovarios con signos ecográficos de desestructuración o inmadurez, dos casos con ausencia de ovario y una neoplasia maligna en una paciente a los 8 años de edad: un disgerminoma ovárico izquierdo con metástasis peritoneales en el momento del diagnóstico y hallazgos de gonadoblastoma en ovario derecho.

En esta última paciente, el diagnóstico de la tumoración maligna del ovario izquierdo fue la causa de inicio del estudio genético, etiquetándose a posteriori de disgenesia gonadal completa por el cariotipo que presentaba la paciente (46XY). Dicha paciente fue intervenida en tres ocasiones realizando en un primer procedimiento una salpingo-ooforectomía izquierda, biopsia de ovario derecho y metastasectomía intraabdominal por laparotomía. Posteriormente, para colocación de un portal venoso central para inicio de quimioterapia correspondiente y tras el resultado de la biopsia del ovario derecho, precisó una nueva intervención realizando una salpingo-ooforectomía derecha laparoscópica. Además, en el diagnóstico genético se objetivó una mutación en el gen SCN4A asociada a un tipo de miotonía congénita. Recibió, además del tratamiento quimioterápico, valoración y seguimiento psicológico, sin ningún diagnóstico de disforia de género y con concordancia del género asignado y el género sentido, independientemente de su cariotipo genético.

Patología asociada:

Se estudiaron las patologías asociadas en todos los pacientes incluidos en la muestra, independientemente de la condición genética o el tipo de Intersexualidad/DSD de base.

La más frecuente fue la talla final no esperada, con 15 pacientes con diagnóstico de talla baja de los que requirieron tratamiento hormonal con GH un 33%; y 3 pacientes con talla alta, según los normogramas de Orbegozo, 2014.

Además, destacan tres casos de ginecomastia, tres descompensaciones suprarrenales, tres pacientes con retraso madurativo/del lenguaje, tres pubertades precoces, una diabetes mellitus tipo MODY, un caso de hirsutismo, un caso de acné que requirió tratamiento médico, un caso de urticaria crónica, un caso de escoliosis y otro caso de miotonía congénita descrito en el apartado anterior.

Tratamiento médico:

Se incluyeron en el estudio sólo aquellos tratamientos que estuviesen relacionados con su condición de intersexualidad/DSD. Así, el 67% de los pacientes (44 casos) recibieron tratamiento médico, algunos de ellos con varios fármacos bien en un momento puntual o de manera crónica.

En la siguiente tabla se detalla el número absoluto de pacientes que recibió cada tipo de tratamiento médico:

TIPO DE TRATAMIENTO	Nº de PACIENTES
Mineralocorticoides	14
Estrógenos	7
Progestágenos	2
Testosterona	8
Suplementos de calcio	3
Glucocorticoides	20
NaCl	9
GnRH	5
GH	5
Vitamina D	1
Triptorelina	1

Tabla 15 – Tratamiento médico.

Tratamiento quirúrgico:

De la muestra analizada de 67 pacientes, 18 de ellos han sido intervenidos en alguna ocasión a causa de su condición intersexual o por patología relacionada con su desarrollo sexual diferente. Por lo que un 27% de los pacientes en nuestra muestra han requerido algún procedimiento quirúrgico durante la edad pediátrica.

Si nos fijamos en detalle en los procedimientos quirúrgicos realizados, un total de 51 procedimientos se llevaron a cabo en estos 18 pacientes intervenidos, esto supone que la mayoría de los pacientes, 10 en concreto, han requerido un solo procedimiento. El resto, un 44%, requirió varias intervenciones: tres pacientes fueron intervenidos más de 3 veces, siendo el máximo de intervenciones en un mismo paciente de 13 procedimientos.

Las complicaciones postoperatorias tanto precoces como tardías se recogieron minuciosamente en todos los casos descritos, siendo un total de 18 en las 51 intervenciones registradas, por lo que se complicaron el 35% de los procedimientos. En el siguiente listado se detallan las complicaciones y el tratamiento posterior de las mismas:

- Estenosis de introito vaginal que precisa dilataciones progresivas
- Extracción accidental de sonda vesical que precisa colocación de talla vesical
- Fusión labial cicatricial e introito estrecho que precisa reintervención
- Quiste de glándula de Bartolino que precisa marsupialización y drenaje quirúrgico
- Estenosis uretral, fístula uretral y retención de sonda de vesicostomía que requirió reintervención
- Absceso genital que precisa drenaje quirúrgico
- Fístula uretral y divertículo uretral que requirió fistulorrafia
- Introito vaginal estrecho que requirió introitoplastia
- Aparición de pelos en neouretra
- Uretra hipospádica que requirió nueva uretroplastia
- Dehiscencia glandar que sólo producía defecto estético, manteniendo funcionalidad
- Infecciones de orina de repetición tratadas con antibioterapia
- Necrosis distal de neouretra que requirió reintervención
- Infección recurrente de labio mayor derecho tratadas con drenaje y antibioterapia
- Ascenso de prótesis testicular que precisó recambio de prótesis
- Incurvación ventral residual y dehiscencia de uretroplastia que requirió reintervención
- Dehiscencia de escrotorrafia que precisó curas locales
- Estenosis uretral recurrente que precisó dilataciones

Del total de la muestra, 22 casos están etiquetadas como HSC, de ellas 7 pacientes fueron intervenidas durante su infancia, un 32% de las HSC analizadas. El total de procedimientos realizados en estas pacientes fueron 16. Entre estos, la mayoría, un 68%, serían procedimientos bajo anestesia general con fines diagnósticos que se llevaron a cabo para poder dilucidar la anatomía genital detallada, como: cistoscopias, vaginoscopias, laparoscópias y exploraciones genitales bajo anestesia general. El resto, un 32% corresponden a genitoplastias.

En el siguiente listado, se detallan las cirugías genitales realizadas (un total de 7 genitoplastias), todas en pacientes con HSC. Se adjunta la edad en meses en la que se realizó la intervención, con una edad media de las genitoplastias de 24 meses (DS de 8 meses).

- Vagino y clitoroplastia (37 meses)
- Genitoplastia feminizante (17 meses)
- Descenso vaginal y clitoroplastia (32 meses)
- Vulvovaginoplastia mediante plastia tipo VY (7 meses)
- Dilatación vaginal y clitoroplastia (21 meses)
- Introito+clitoroplastia (23 meses)
- Clitoroplastia (30 meses)

Entre los casos de HSC intervenidas, se objetivaron un total de 6 complicaciones. Sólo en 3 de las 7 pacientes subsidiarias de cirugía genital (un 43%), se realizó un único procedimiento sin necesidad de retoques quirúrgicos o reintervenciones por algunas de las complicaciones que a continuación se describen:

- Fusión labial cicatricial
- Introito vaginal estrecho
- Resultado estético de labios mayores subóptimo
- Quiste de Bartolino con absceso genital
- Uretra hipospádica
- Ascenso vaginal

De las 4 pacientes que sufrieron complicaciones tras la cirugía genital, tres de ellas requirieron dos reintervenciones y una paciente se intervino en tres ocasiones más.

Para finalizar, el último parámetro que se recopiló de las historias clínicas revisadas, fue el resultado final postquirúrgico. Se leyeron todos los evolutivos que cada cirujano/a había anotado en la historia detallada de cada paciente y se clasificó el resultado final según las apreciaciones subjetivas del profesional, en una escala de valoración de 5 ítems: resultado *pésimo*, *malo*, *aceptable*, *bueno* o *excelente*, misma escala empleada en la encuesta a paciente/familiares (tabla 9).

PÉSIMO	MALO	ACEPTABLE	BUENO	EXCELENTE	NO CONSTA
0	1	1	5	5	6

Tabla 16 – Resultado final post-quirúrgico según cirujano/a.

Resumiendo, el 56% de los pacientes intervenidos obtuvieron un resultado satisfactorio, clasificado como *bueno-excelente* en los evolutivos de su cirujano/a de referencia.

Los casos de HSC en detalle:

Como hemos comentado previamente, hemos recopilado 22 casos de HSC, que corresponden a un 33% de la muestra analizada.

Atendiendo al sexo, se describen 15 mujeres (68%) y 7 hombres (32%), con una concordancia total entre sexo asignado al nacimiento que corresponde al sexo legal, sexo social o identidad de género actual y sexo cromosómico.

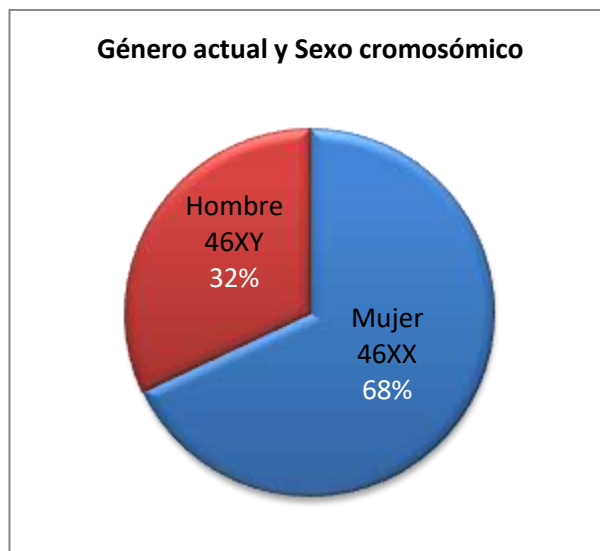


Figura 12 – Relación de concordancia total entre género actual y sexo cromosómico en los casos de HSC.

La mediana de edad de los pacientes cuando se recopilaron los datos del estudio fue de 125 meses, alrededor de 10 años y medio, con un RIQ de 8 a 14 años.

La distribución según el tipo de forma clínica se expone en la siguiente tabla, siendo la forma clínica más frecuente en nuestra serie, la HSC no clásica (NC) en casi la mitad de pacientes.

FORMA CLÍNICA	FRECUENCIA	%
CPS	9	41%
CVS	3	13,5%
NC	10	45,5%

Tabla 17 – Frecuencia de cada forma clínica de HSC.

En el siguiente gráfico se describe la distribución de cada forma clínica según el cariotipo. Esta diferencia entre sexo en cada forma clínica es significativa en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson con una $p=0,013$, ya que la forma clínica más frecuente con cariotipo XY es la HSC clásica pierde sal (CPS) y en las formas NC todos los casos son XX.

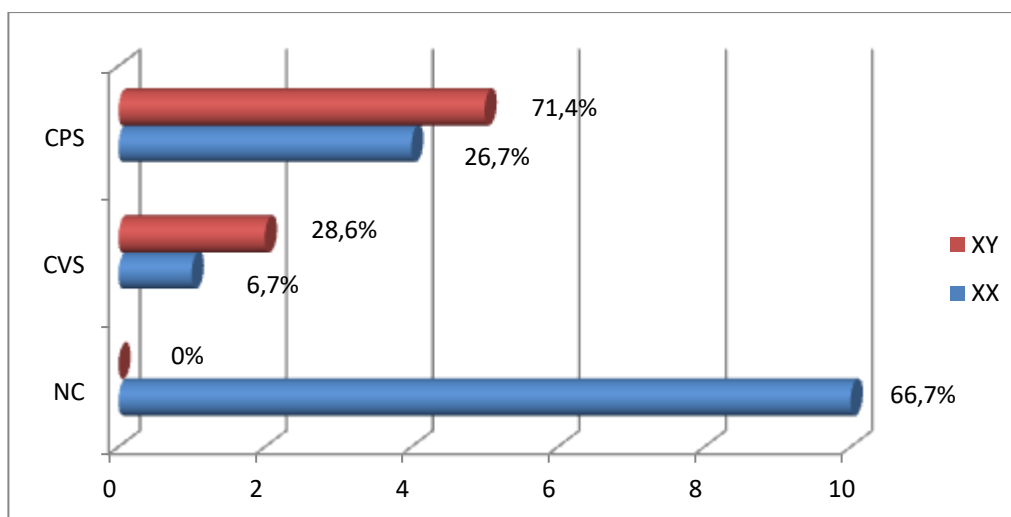


Figura 13 - Distribución por cariotipo de cada forma clínica de HSC.

*CPS=clásica pierde sal, CVS=clásica virilizante simple, NC=no clásica.

La edad de inicio del estudio tiene una mediana de 2,5 meses con un RIQ de 0,75 a 42,5 meses. Según la distribución por grupos de edad previamente estipulados, en un 68% de las HSC se inició el proceso diagnóstico antes de los 12 meses de edad, sin observar ningún caso de inicio del estudio tardío, a partir de los 11 años.

	Frecuencia	%
RN y lactantes (menores de 12 meses):	15	68,2%
1ª infancia (menores de 7 años):	3	13,6%
Prepúberes (7-10 años):	4	18,2%
Época puberal (>11 años):	0	0

Tabla 18 – Frecuencia por grupos de edad de inicio del estudio en las HSCs.

Si clasificamos los resultados anteriores de edad de inicio del estudio, catalogándola según el cariotipo actual, la media de edad de inicio del estudio en mujeres es de 31 meses (DS 42,65) y en hombres es menor, de 9,57 meses (DS 15,47). Estos datos no son estadísticamente significativos con una Prueba T para la igualdad de medias con $p=0.099$, pero sí que se observa una tendencia a que la edad de la 1ª consulta en los casos de HSC sea mayor en mujeres. Pero, usando test no paramétricos, dado el tamaño muestral, tenemos una mediana en mujeres de 4 meses, RIQ de 1 a 87 meses y una mediana en hombres de 1 mes, RIQ de 0 a 25 meses. Al comparar estos resultados con el test de Mann-Whitney, los resultados no son significativos, con una $p=0,187$.

Comparando la edad de inicio del estudio, según la forma clínica y el cariotipo, obtenemos la siguiente distribución:

FORMA CLÍNICA	CARIOTIPO	MEDIANA (meses)	RIQ (meses)
CPS	XX	0,5	0-1,75
CPS	XY	0	0-2
CVS	XX (solo 1 caso)	-	-
CVS	XY	31,5	25-38
NC	XX	10,5	1-88,75
NC	XY (ningún caso)	-	-

Tabla 19 - Edad de inicio del estudio en cada forma clínica según el cariotipo en los casos de HSC.

En la tabla anterior se puede apreciar mayor mediana de edad en varones con formas clínicas virilizantes simples (CVS), con 31,5 meses.

Por otro lado, la edad de diagnóstico genético también tiene una distribución diferente según cada forma clínica:

FORMA CLÍNICA	MEDIANA (meses)	RIQ (meses)
CPS	0	0-1,5
CVS	3	1,5-5,5
NC	3,5	1-7,2

Tabla 20 - Edad de diagnóstico genético en cada forma clínica de HSC.

En la tabla anterior podemos apreciar como la forma clínica pierde sal (CPS) es la que menor mediana de edad presenta en el momento del diagnóstico genético, es decir, que es la forma clínica en la que se consigue un diagnóstico específico más precoz, siendo la mayoría diagnosticadas antes del mes y medio de edad.

Todos los casos de HSC fueron catalogados genéticamente con una mediana de edad de 1 mes, RIQ entre 0 y 5,2 meses. En la siguiente tabla se detallan las mutaciones descritas según su forma clínica:

FORMA CLÁSICA VIRILIZANTE SIMPLE
<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones Gln318x y Ile172Asn en heterocigosis • Conversión génica CYP21A1P/CYP21A2 y C1280G>A (Arg426HIS) en heterocigosis • Conversión génica CYP21A1P/CYP21A2 y C515T5A (Ile172Asn)
FORMA CLÁSICA CON PÉRDIDA SALINA
<ul style="list-style-type: none"> • Conversión génica CYPL1A1/CYP21A1P y conversión/delección de CYP21A2 en heterocigosis • Mutación Ile172Asn • Mutación CYP21A2 heterocigota con conversión entre CYP21A2 y pseudogen CYP21A1P • Mutación CYP21B en homocigosis con Stop318 • Mutación CYP21A2 heterocigota para dos mutaciones severas: en alelo materno conversión entre gen CYP21A2 y el pseudogen desde la región promotora hasta exón 3; G110del8nt en alelo paterno • Delección/conversión de IVS2G+A8pb • Mutación de Gln318x en homocigosis • Mutación de Gln318x en homocigosis • Mutación I172N/R356W en heterocigosis compuesta

FORMA NO CLÁSICA

- Mutación Val281Leu en homocigosis
- Mutación Val281Leu y Pro453Ser en heterocigosis
- Mutación Val281Leu
- Mutación Val281Leu y Pro453Ser en heterocigosis
- Mutación Val281Leu
- Mutación Pro30Leu
- Mutación Pro453Ser
- Mutación Val281Leu
- Mutación en heterocigosis 844G>T (Val282leu). Por MLPA estudio CY21A2 negativo
- Mutación Val281Leu en homo o hemicigosis

Tabla 21 – Diagnósticos genéticos según la forma clínica de HSC.

Según la exploración física, se clasificaron las HSC siguiendo los estadios de Prader, observando una distribución según el género actual llamativa:

Estadio Prader	Mujer	Hombre
I	4 (26,7%)	0
II	0	0
III	5 (33,3%)	0
IV	2 (13,3%)	0
V	0	0
No procede/Normalidad	4 (26,7%)	7 (100%)

Tabla 22 – Distribución de estadio Prader según genero actual en los casos de HSC.

En la tabla podemos apreciar como todos los casos de varones HSC entran dentro de la normalidad morfológica o son inclasificables según los estadios de Prader estipulados. Además de ello, más de la cuarta parte de las mujeres (26,7%) también estarían en esta tesitura. Estas diferencias entre sexos, además, son estadísticamente significativas con una razón de verosimilitud de $p=0,04$ en la Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

Detallando los problemas o patologías asociadas en cada caso se describen 12 casos de SUG de los cuales cinco, presentan además malformaciones útero-vaginales asociadas. Ningún caso de incontinencia urinaria ni fecal. Dos casos de reflujo vesico-ureteral, ambos de grado III, uno de ellos con infecciones urinarias de repetición. Ningún caso de maldescenso testicular en los cariotipos 46XY y tres casos de cintillas ováricas en cariotipo 46XX, sin objetivar ninguna neoplasia gonadal asociada. Un caso de ginecomastia que no se ha intervenido y dos casos de talla baja que no han requerido tratamiento con GH. Además, destacan tres casos de pubarquia precoz, un caso de acné y tres descompensaciones hidroelectrolíticas durante la infancia por insuficiencia suprarrenal asociada a un proceso infeccioso agudo. No se describieron casos con alteraciones metabólicas o alteraciones en la mineralización ósea, ya que estas son consecuencias a largo plazo que se ven reflejadas en los casos de HSC en edad adulta.

Dentro de los casos de HSC, atendiendo al tipo de tratamiento recibido, en ningún caso se ofreció a la madre gestante la posibilidad de tratamiento prenatal con Dexametasona.

Tras el nacimiento, el 86,3% de las HSC se encuentran en tratamiento médico, destacando 3 pacientes que no han precisado ningún tratamiento médico hasta la fecha de estudio. Estos últimos tres casos son todos ellos formas no clásicas de HSC.

De los 19 casos con tratamiento médico, todos toman glucocorticoides y 14 de ellos asocian mineralocorticoides al tratamiento glucocorticoideo, un 63,5% de todas las HSCs. Sólo un 23% están siendo tratados con glucocorticoides en monoterapia y un 13,5% de las HSC no requieren tratamiento médico en nuestra serie.

A continuación, se detallan todos los tratamientos médicos recopilados en los datos de la investigación:

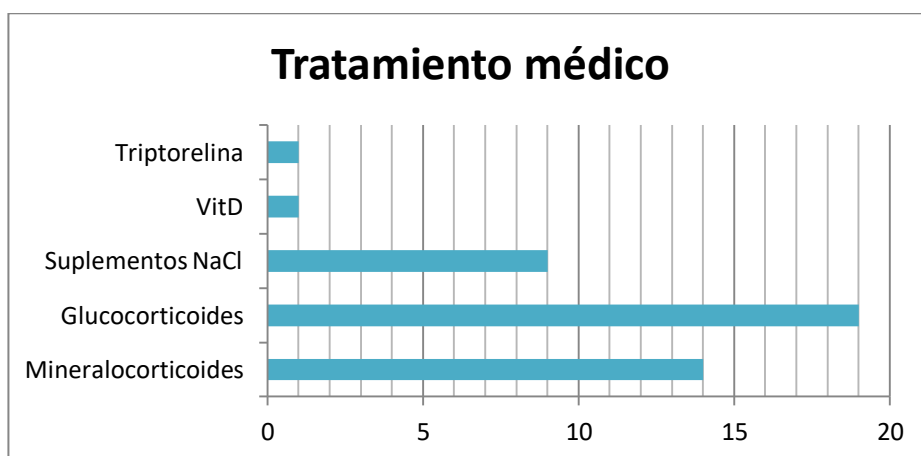


Figura 14 – Tratamiento médico en los casos de HSC.

Si clasificamos el tratamiento pautado dependiendo de la forma clínica de HSC que presenta cada paciente, se aprecian diferencias en la distribución.

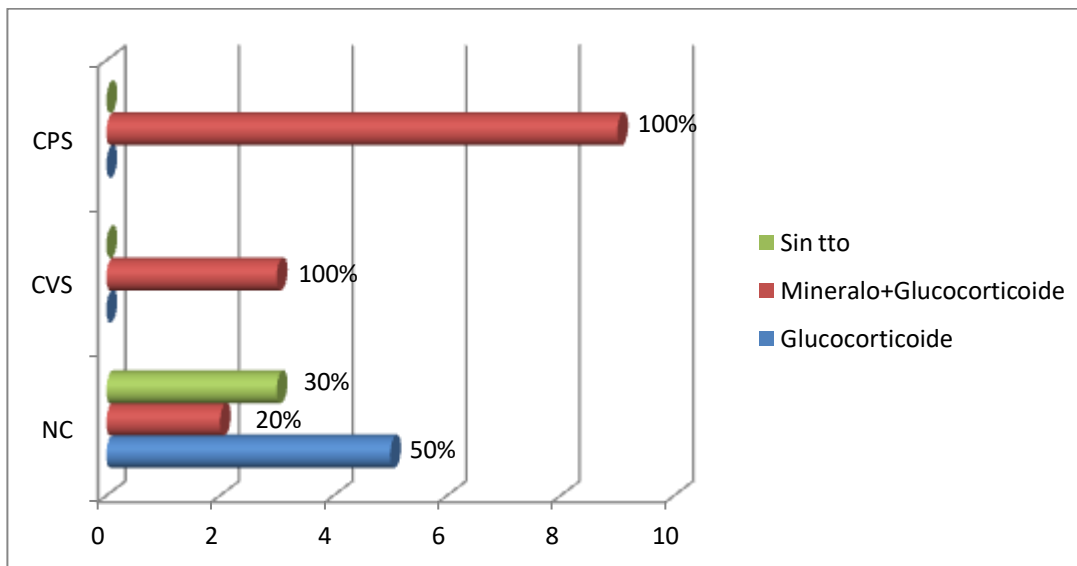


Figura 15 - Distribución por forma clínica del tratamiento médico.

Como se puede apreciar en el gráfico anterior tanto las formas clínicas pierde sal, como las virilizantes simples, todas ellas tienen un tratamiento combinado de glucocorticoides y mineralocorticoides. En contraposición, las formas no clásicas son las que mayor variabilidad presentan en su tratamiento médico, ya que un 30% no requieren tratamiento, un 50% solo toman glucocorticoides y el 20% restante requieren una combinación de mineralo y glucocorticoides como tratamiento habitual. Estas diferencias según la prueba de Chi-cuadrado de Pearson son significativas, con una $P=0,005$.

En el apartado de tratamiento quirúrgico, sólo se han registrado 7 casos intervenidos entre los casos de HSC, un 32% de la muestra. Todas ellas genitoplastias, aunque las técnicas de reconstrucción empleadas fueron individualizadas para cada paciente, detalladas en el apartado anterior. La edad de la 1ª intervención serían 21 meses de mediana con un RIQ de 14 a 28 meses, pero si nos enfocamos sólo en las genitoplastias realizadas, la mediana sería de 29 meses con un RIQ de 20,5-37 meses. Con un total de 6 complicaciones, en el 43% se realizó un único procedimiento. No se pudieron recoger las valoraciones del resultado post-quirúrgico de todos los

casos de HSC, pero entre los recogidos destaca que el 57% fue etiquetado como *bueno-excelente* según su cirujano/a de referencia.

PÉSIMO	MALO	ACEPTABLE	BUENO	EXCELENTE	NO CONSTA
0	0	1	2	2	2

Tabla 23 – Resultado final post-quirúrgico en los casos de HSC según cirujano/a.

Por último, se identificaron 3 pacientes que fueron derivadas por su endocrino de referencia para valoración psicológica y que posteriormente requirieron seguimiento psico-psiquiátrico. Los tres casos fueron mujeres con HSC, una forma pierde sal y dos no clásicas. Como hemos mencionado previamente, cabe destacar que las dos únicas pacientes que requirieron ingreso hospitalario y tratamiento farmacológico por condiciones psico-psiquiátricas relacionadas con su Intersexualidad/DSD de todas las DSD incluidas en el proyecto, fueron dos mujeres con HSC, sin ser diagnosticadas ninguna de ellas de disforia de género.

Resultados de la encuesta a paciente/familiares:

Se recogieron un total de 24 encuestas completas.

Un 37,5% de las encuestas fueron respondidas con la colaboración del/la menor, el resto fueron respondidas exclusivamente por el progenitor de referencia, en un 33% de los casos porque el menor no era consciente de su diagnóstico y en un 17% dada la edad del paciente.

El rango de edad de los menores encuestados fue variable (1-20 años) con una moda de 9, 10 y 17 años.

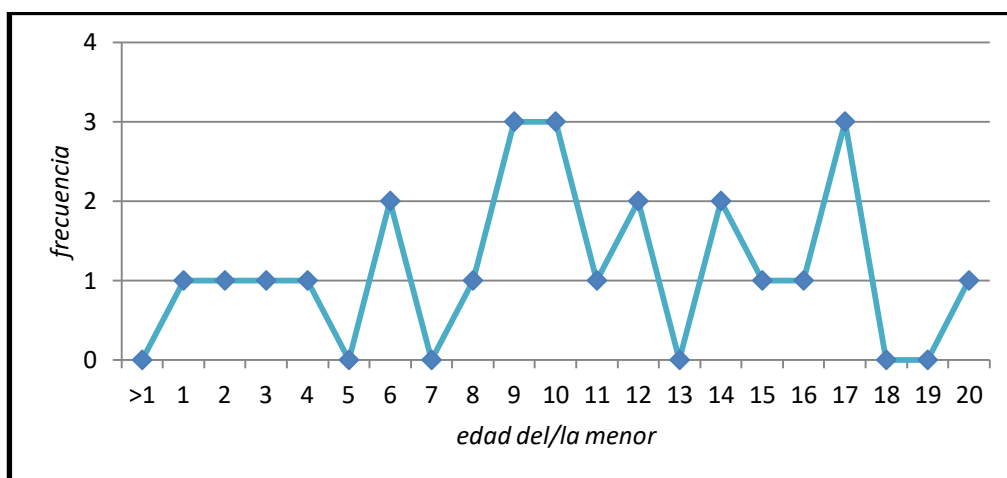


Figura 16 – Distribución por edad de las personas menores encuestadas.

Atendiendo a las características del familiar encuestado, un 42% se sitúa en un rango de edad entre 30-45 años y el resto entre 46-64 años. Siendo la ocupación principal (en el 87,5% de los casos) el trabajo remunerado y un 54% con estudios superiores. En el 75% de los casos la encuesta fue respondida por la madre.

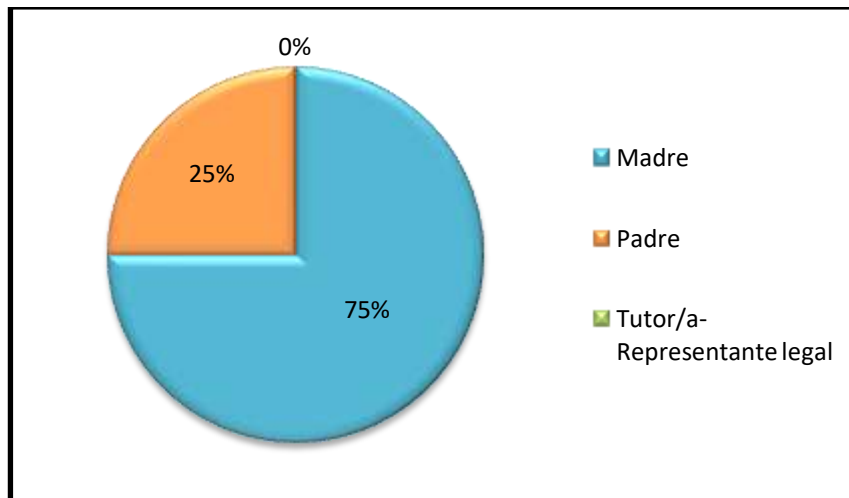


Figura 17 – Vinculación familiar con el/la menor de la persona que responde la encuesta.

Un 75% de los encuestados atribuyen sus valores, actitudes y modo de vida a convicciones y principios sociales, un caso a convicciones políticas y dos casos destacan sus convicciones religiosas.

En el apartado de descripción del entorno de convivencia, el núcleo familiar de todos los menores encuestados se compone de progenitores (padre/madre), además 18 tienen hermanos/as, 4 conviven con abuelos/abuelas, 7 con otras personas con vínculos familiares (tías/os, primas/os...) y 5 conviven con otras personas con vínculos de amistad. De los 24 encuestados 18 declaran como persona referente del/la menor su padre/madre.

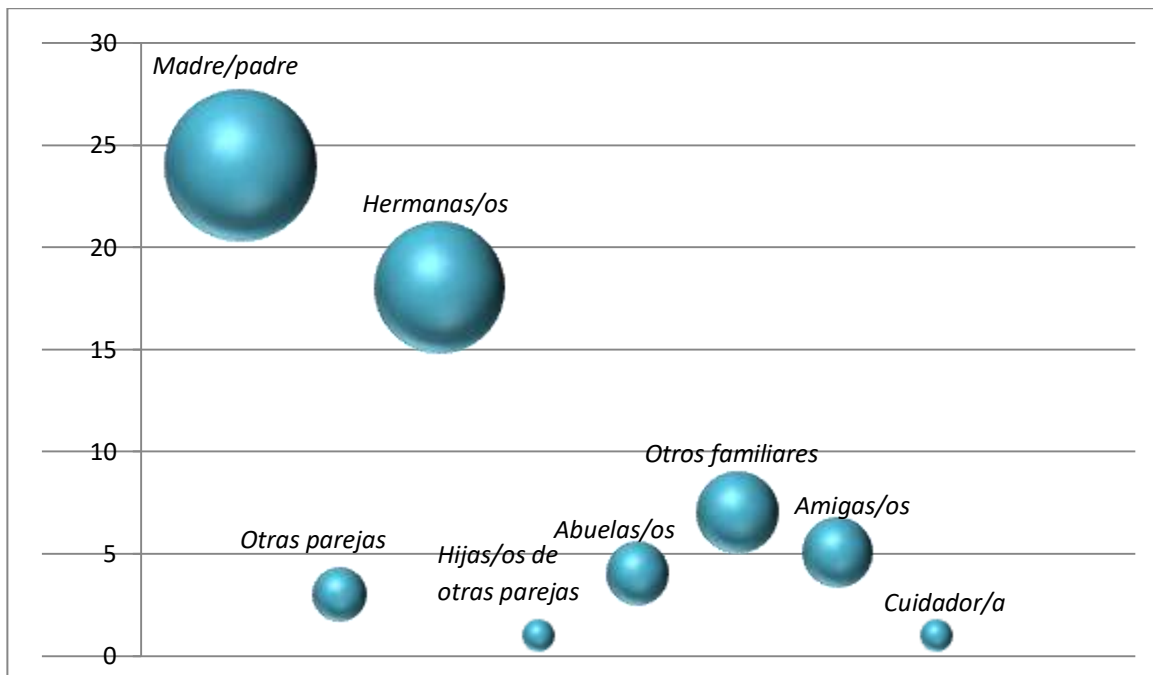


Figura 18 – Mapa detallado del núcleo familiar.

Atendiendo al proceso diagnóstico, se preguntan diferentes cuestiones entre las que destacan las siguientes:

- ¿Cuándo tuvo conocimiento del diagnóstico de Intersexualidad/Desarrollo Sexual Diferente? Un 20% durante el embarazo, un tercio al nacimiento, 17% antes de los dos años de vida y un 30% a partir de esa edad.

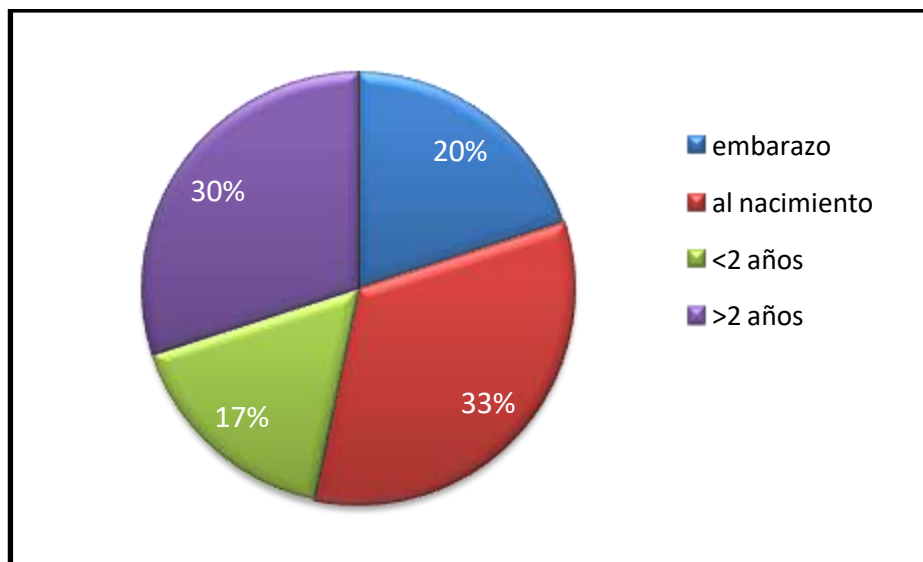


Figura 19 – Época de conocimiento del diagnóstico.

- *¿Conoce personas en su entorno con diagnósticos similares?* Un 70% respondieron afirmativamente.

- La información de la que se disponía sobre este tipo de diagnósticos en el momento en el que el/la menor fue diagnosticado era en un 87,5% de los casos nula o escasa. El 75% aseguró estar satisfecho o muy satisfecho con la información recibida por el equipo médico en el momento del diagnóstico. En concordancia con lo anterior el 87,5% no tubo necesidad de ampliar la información, aunque a la pregunta de *¿Cuál fue la principal fuente de información?* Cabe destacar que 7 personas basan su información en la otorgada por el propio equipo médico de referencia, mientras que 10 personas ampliaron información mediante búsquedas en artículos o en internet.

A continuación, se detalla la lista de fuentes de información utilizadas por las diferentes familias:

El propio equipo médico de referencia: 29% (7 familias)

Otros médicos o personal sanitario: 4% (1 familia)

Otros profesionales psico-sociales: 0

Personas del entorno familiar, amistades...: 8% (2 familias)

Grupos de apoyo específicos: 17% (4 familias)

Internet/bibliografía: 42% (10 familias)

- *¿Qué echó de menos en los momentos iniciales del diagnóstico?* Esta cuestión se planteó como campo libre. Las respuestas fueron similares, pudiendo resumirse en el siguiente listado:

- ✓ Apoyo psicológico y de expertos
- ✓ Diagnóstico concreto al nacimiento
- ✓ Tiempo de asimilación de la enfermedad
- ✓ Complicidad médico-familia a la hora de medicar al paciente
- ✓ Información de familias con enfermedades similares, grupos de apoyo...
- ✓ Información detallada a futuro y consecuencias a largo plazo
- ✓ Información sobre recursos socio-educativos
- ✓ Más información en general
- ✓ Más empatía
- ✓ Páginas web fiables
- ✓ Más medios intrahospitalarios durante el ingreso

La emoción mayoritaria en un 62% de las encuestas en el momento del diagnóstico fue *preocupación*, aunque se describen otras como *miedo* o *confusión*.

Casi el 60% de los encuestados piensan que el diagnóstico de una entidad DSD ha marcado a la familia, influyendo en los siguientes ámbitos:

- ✓ En las relaciones personales
- ✓ En la vida diaria
- ✓ En la vida familiar, por falta de apoyos familiares
- ✓ Han cambiado nuestras prioridades en la vida
- ✓ En la manera de pensar y actuar
- ✓ Visibilizar la diversidad
- ✓ Fortalecer las relaciones familiares
- ✓ Medicalización de la vida
- ✓ Preocupación continua

Enfocándonos en la valoración del proceso de tratamiento, en los apartados iniciales se indaga sobre la información recibida en diferentes ámbitos, utilizando la escala de 5 ítems descrita:

- Sobre los problemas médicos asociados: el 62% valora la información recibida como buena/excelente, con un sólo caso valorada como mala.
- Sobre la apariencia y desarrollo genital: el 80% cataloga de buena/excelente la información recibida, el resto aceptable.
- En relación a las cuestiones vinculadas con la fertilidad: el 40% se consideraron bien/excelentemente informados, frente a un 12% que cataloga de mala/pésima la información recibida al respecto. Cabe destacar un tercio de muestra perdida por falta de respuesta a esta pregunta.
- Con un 50% de perdidos, la información relativa a la sexualidad es la que mayor ausencia de respuesta tiene y una distribución nada homogénea entre las respuestas, teniendo la mayor frecuencia con un 20% de las respuestas la opción de en medio-aceptable.
- La información sobre posibles tratamientos quirúrgicos no es concluyente, ya que un tercio la valoraron como buena/excelente, un 20% aceptable y sólo 3 personas como mala y el resto no contestaron a esta cuestión.

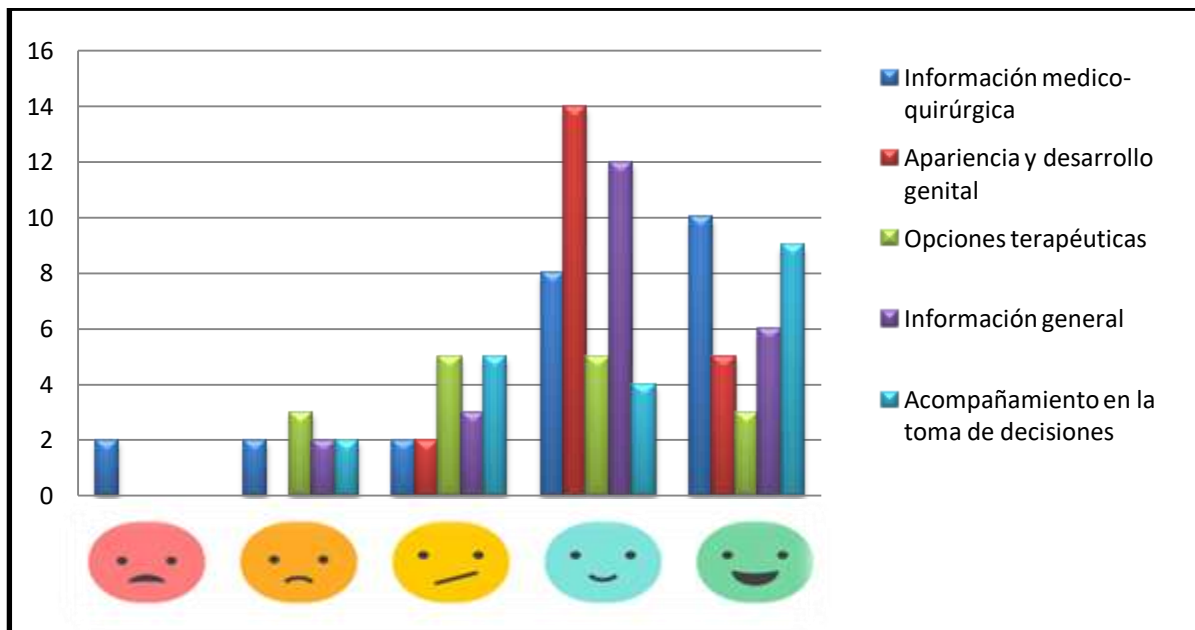


Figura 20 – Valoración de la información recibida sobre diferentes temas concretos.

Del cuadro anterior cabría destacar que el 75% valoran como *buena-excelente* tanto la información general del proceso como la información médico-quirúrgica recibida, con un 54% que consideran *bueno-excelente* el acompañamiento en la toma de decisiones.

Respecto a las expectativas iniciales sobre los resultados quirúrgicos, de los 6 casos encuestados que precisaron procedimientos quirúrgicos, dos tercios se acercan a lo esperado, valorando el resultado quirúrgico obtenido: 1/3 como excelente y 1/3 como aceptable.

PÉSIMO	MALO	ACEPTABLE	BUENO	EXCELENTE
0	1	2	1	2

Tabla 24 – Valoración del resultado quirúrgico por parte del familiar/paciente encuestado.

Para valorar la asistencia sanitaria en general también se utilizó la misma escala de 5 ítems, destacando valoraciones mayoritarias como buenas/excelentes en el equipo de endocrinología, cirugía infantil (entre los pacientes intervenidos), burocracia y trámites administrativos; en contraposición al apoyo psicológico con 5 personas encuestadas que lo etiquetan de malo/pésimo y otras 4 como bueno/excelente.

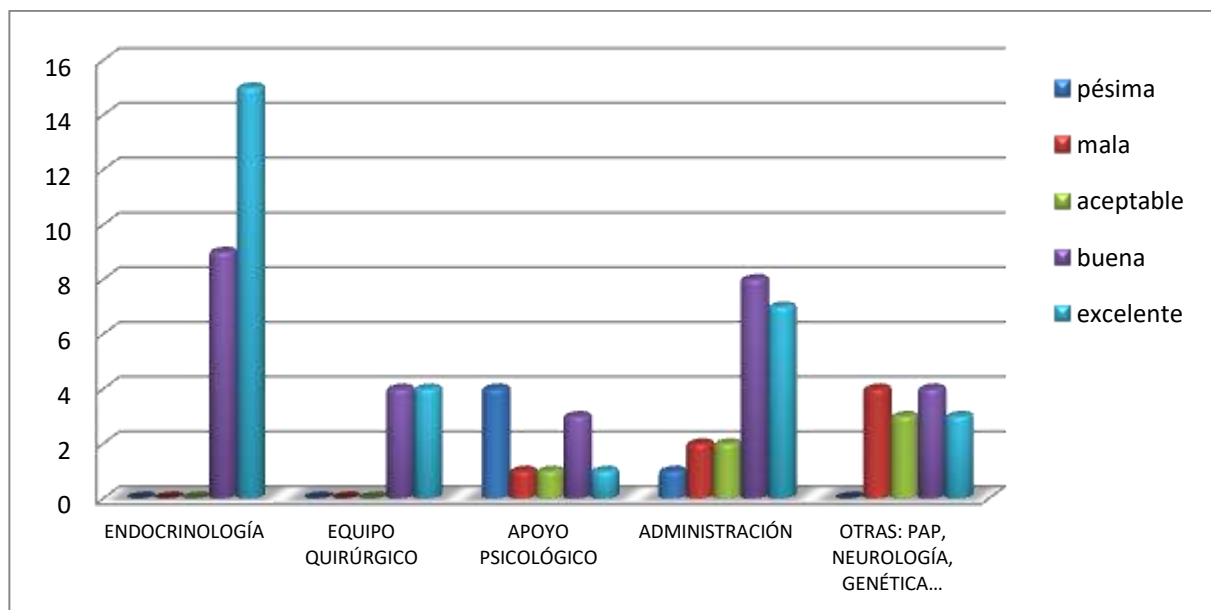


Figura 21 – Valoración de las especialidades médicas implicadas.

En el campo libre que acompaña al proceso vivido en el entorno sanitario, se destacan las siguientes palabras, clasificadas según las connotaciones positivas y negativas subyacentes:

PALABRAS NEGATIVAS:	PALABRAS POSITIVAS:
Fría	Aceptable
Lenta	Adecuada
Cansancio	Amable
Distanciamiento	Atención personalizada
Impersonal	Ayuda y apoyo
Inquietud	Buen trato
Miedo	Cercanía
Mejorable	Competente
Rutinaria	Empatía
Especulativa	Excelente
Larga	Profesionalidad
Poco apoyo psicológico	Seriedad
	Tranquilidad
	Confianza
	Comprensión

Contenta
Esperanzadora
Humanidad
Rápida
Accesible
Orgullo
Seguridad

Tabla 25 – Lista de calificativos del proceso vivido en el entorno sanitario.

Para finalizar, en las cuestiones planteadas sobre la gestión del proceso, se hace hincapié en los siguientes detalles:

Si tuviera que aconsejar a otras personas en su misma situación, ¿cree que es importante informar del diagnóstico....

- al resto de la familia? Un 75% NO*
- a las amistades? Un 70% SI*
- al centro escolar? Un 55% SI*
- a los grupos de referencia del/la menor (deporte, tiempo libre...)? Un 70% SI*

Entre un 70-75% no considera importante contactar con colectivos y grupos de apoyo, crear redes y espacios de encuentro con personas en situaciones similares o visibilizar socialmente este tipo de diagnósticos.

El punto anterior se contrapone al hecho de que el 75% de los encuestados estén asociados o tengan contacto con grupos de apoyo de su entidad, entre los que destacan:

- ✓ Asociación Sind. Turner - Jandra Grande
- ✓ Chrysallis
- ✓ CAH-The Magic Foundation
- ✓ Grupo de ayuda Mutua-SK
- ✓ KSA-Klinefelter syndrome association UK

La mayoría han obtenido información de estas asociaciones indagando por iniciativa propia y un 80% han participado alguna vez en eventos, jornadas o encuentros sobre cuestiones vinculadas con su Intersexualidad/DSD.

Por último, se dio a las familias la oportunidad de plasmar en un campo libre las dudas y preocupaciones en la actualidad, las cuales podríamos resumir en el siguiente listado:

- Aceptación en la etapa infanto-juvenil
- Calidad de vida
- Efectos secundarios de la medicación
- Crecimiento y estatura
- Desarrollo puberal y maduración sexual
- Proceso de aprendizaje
- Fertilidad
- Efectos del tratamiento hormonal
- Futuro y evolución a largo plazo
- Estabilidad emocional
- Su salud general
- Discapacidades intelectuales
- Sexualidad y apariencia genital
- Cómo trasladarle el diagnóstico a mi hijo/a
- Falta de grupos de apoyo y asociaciones para familias
- Aceptación del menor
- Felicidad y desarrollo psicológico

6.- DISCUSIÓN

Un primer aspecto a destacar sería la evolución constatada en relación a las vivencias de las personas con desarrollo sexual diferente. A lo largo de la historia, han estado invisibilizadas y rodeadas por un halo de silencio y secretismo que se ha perpetuado, condenándolas al olvido y la vergüenza. Hasta el siglo XVIII, estas vivencias se catalogaban dentro del mundo de lo maravilloso y lo divino (127), posteriormente este origen místico se fue cuestionando y la ciencia fue clasificando y desarrollando la teoría de la diferenciación sexual y los principios de normalidad, dicotómica y excluyente (126). Tanto en los diferentes consensos (2,4), en los diversos posicionamientos emitidos por las sociedades científicas (46–48), como en los folletos informativos diseñados para familias y pacientes (49), se hace hincapié en la importancia del destierro del silencio y de la comunicación fluida entre profesionales, familias y/o pacientes. De ahí que una parte importante de nuestro trabajo haya sido dar voz a familias y menores, para poder plasmar sus vivencias.

Estudio demográfico y clasificación.

Si prestamos atención al tipo de DSD según la clasificación vigente (2,4), las frecuencias de nuestra serie difieren de lo esperable. En nuestra serie, el grupo más frecuente serían las DSD cromosómicas, un 48% de la muestra. Entre ellas, cabe destacar que aun siendo en la literatura la disgenesia gonadal mixta la segunda causa en frecuencia dentro de las Intersexualidades/DSD en general (17), en nuestra serie sólo registramos 6 casos de DGM; siendo el Síndrome de Turner y Klinefelter las entidades más frecuentes dentro del subgrupo de DSD cromosómicas. Por otro lado, como cabría esperar, atendiendo a la frecuencia destacan los casos de DSD 46XX, un 34% de la muestra, de las cuales la mayoría son HSC, como se describe en la mayoría de publicaciones. Por último, sólo un 13% se englobarían dentro de las DSD 46XY, que corresponderían a casos aislados, con sólo 3 casos registrados de SIA.

Como hemos mencionado previamente, la prevalencia mundial se sitúa en un 1,7% (según Naciones Unidas) aunque en diferentes estudios se hable de frecuencias variables entre 1/2.000 RN (8) hasta 1-2/10.000 RN (37). De nuestra estadística no se pueden extrapolar datos de prevalencia, por tres motivos: sólo se ha tomado en cuenta las personas menores de edad, ya que

el estudio se sitúa dentro del ámbito pediátrico; además sólo se contemplan los casos con seguimiento endocrinológico intrahospitalario dentro del sistema público de salud; y por último, se trata de una muestra incompleta, ya que en la provincia de Bizkaia uno de los hospitales de referencia (Hospital de Gurutzeta/Cruces) no ha participado en el proyecto.

Así, concluimos con que el estudio presentado es representativo de nuestro entorno. En él se aprecia una variación en la distribución de los tipos de DSD según la clasificación vigente.

Momentos iniciales: afrontar el diagnóstico.

Para evaluar la información inicial recibida nos centraremos en los resultados de las encuestas a familias/menores, indagando en aspectos como: ¿Qué supone para las familias y/o menores el hecho de enfrentarse a un diagnóstico de Intersexualidad/DSD o de su entidad específica (HSC, Turner...)?

En primer lugar, destacaría de los resultados descritos en el apartado anterior, que un 87,5% no había oído hablar ni de su condición específica ni de las Intersexualidades/DSD como entidad común. Un dato que da cuenta de la escasa información sobre el tema que existe en nuestra sociedad y confirma el halo de silencio y secretismo que generalmente acompaña a este tipo de diagnósticos.

Si analizamos en detalle el acercamiento inicial al diagnóstico, el 87,5% señaló que no tuvo la necesidad de ampliar la información tras recibir las explicaciones pertinentes por parte del personal sanitario de referencia. Además, el 75% de las familias estaban satisfechas o muy satisfechas con la información facilitada por el equipo médico en el momento del diagnóstico. Por otro lado, aunque la información recibida se valore positivamente, los datos recogidos en relación a la pregunta ¿cuál fue la principal fuente de información? arrojan dudas sobre si ésta fue en realidad suficiente, ya que sólo un 30% de las familias toman como referencia a su equipo médico, mientras que un 42% destacan internet como fuente principal de información. Por último, cabe destacar la escasa importancia que cobran los grupos de apoyo en este punto, ya que sólo 4 familias los señalan como lugares de referencia. De estos datos podemos deducir que, en general, la información facilitada por el equipo médico cumple las expectativas de las familias y se valora positivamente, pero no acaba de ser lo suficientemente concisa y detallada como para ser la principal fuente de información. Hay que tener en cuenta que hoy en día, internet está al alcance

de todo el mundo y que su uso incluye búsquedas erráticas y de dudosa evidencia científica. Sería recomendable por parte del equipo médico, facilitar información contrastada relativa a sitios web, asociaciones, publicaciones y estudios actualizados a quienes las explicaciones médicas no les sean suficientes, o que, por diferentes motivos demanden más información. Esto entraría dentro del concepto de “acompañamiento” familiar y del menor durante su crecimiento.

Un objetivo importante sería contribuir a disipar o evitar los sentimientos de preocupación (mayoritario en el 62% de las familias), de miedo o confusión (descrito en un 25% de los encuestados). Para ello, creemos importante destacar la lista de puntos susceptibles de mejora, donde cada familia encuestada detalló mediante campo libre lo que echó de menos en los momentos iniciales del diagnóstico. Entre las propuestas destacan: el apoyo psicológico y de personas expertas, propiciar un tiempo de asimilación de la enfermedad, complicidad médico-familia a la hora de plantear una actitud terapéutica, contacto con familias en situación similar e información sobre grupos de apoyo, recursos socio-educativos... Como se puede apreciar, la mayoría de los elementos susceptibles de mejora están relacionados con aspectos relativos a la información recibida y el acompañamiento de la familia/paciente a lo largo del proceso diagnóstico.

Casi el 60% considera que el diagnóstico de una entidad DSD/Intersexualidad ha marcado a la familia y ha condicionado su vida diaria. Por lo que un abordaje basado en la diversidad, la potenciación de la autoestima y la información detallada, podría mejorar las vivencias asociadas a estas etapas iniciales.

En contraposición a los datos de las encuestas descritas, cabe destacar que cada vez el personal sanitario dispone de más recursos para poder explicar con detalle, lenguaje inclusivo y comprensible, la situación a la que las familias y el/la menor en cuestión se enfrenta, con un punto de vista basado en la diversidad y la autoestima. Así, creemos importante destacar en este apartado, el trabajo de sociedades científicas como la SEEP (Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica) que, mediante la creación de grupos de trabajos específicos, ha confeccionado manuales de información detallada para familias sobre la HSC o las Intersexualidades/DSD en general (49,50). Además habría que subrayar que en estos materiales también se incluye información sobre grupos de apoyo a pacientes/familias o recursos disponibles, que aunque en un primer momento del diagnóstico no se conviertan en referentes para las familias, a largo plazo y como puede verse en el punto relacionado con el asociacionismo, resultan de interés, ya que

hasta un 75% de las familias encuestadas están asociadas o en contacto con alguno de estos grupos y de entre estas, hasta un 80% han participado en alguna ocasión en eventos, jornadas o encuentros sobre cuestiones vinculadas con su Intersexualidad/DSD. Además, estas asociaciones, grupos de apoyo y otras organizaciones socio-políticas, también han recopilado material interesante que facilitan en sus webs, desde guías para terapeutas de pacientes Intersex (57), información general y específica de cada entidad, publicaciones y trabajos recientes, testimonios, encuentros y reuniones... (8,9).

Para finalizar, es lógico pensar que la cantidad de trabajo asistencial y administrativo que desempeñamos, la escasez de personal sanitario y los pocos minutos de consulta por paciente de los que disponemos, dificultan un abordaje detallado, personalizado y sosegado, aunque el estudio de estas variables no se contempla en esta investigación. A la administración pública se le olvida que tratamos con personas y que el nivel de estrés y sobrecarga asistencial al que estamos sometidos los profesionales sanitarios hoy en día, va en detrimento de la calidad asistencial otorgada a nuestros pacientes. Porque, aunque vivamos en la era de los recursos tecnológicos, no podemos olvidar que la complicidad y confianza médico-paciente requiere tiempo, además de dedicación.

Genitalidad: criterios de normalidad.

Cuando la designación del sexo quedó en manos de la ciencia, en un primer momento los rasgos más obvios se convirtieron en el principal factor determinante de la identidad, es decir, el cuerpo y la genitalidad se identificaron como los rasgos anatómicos centrales para la asignación de sexo al nacimiento. Esta convicción sigue vigente en la actualidad. No obstante, los casos en los que existe discrepancia entre lo físico, el plano cromosómico y el gonadal, nos llevan a plantear el dilema de si el plano físico tendría que tomarse como factor clave inicial para la designación del sexo. Y si, en ese caso, el sexo asignado por exploración física se puede extrapolar a la identidad que cada persona desarrollará en un futuro.

Me parece significativo como punto de cuestionamiento inicial del sistema basado en la genitalidad, los resultados obtenidos al analizar las exploraciones físicas realizadas en la consulta de endocrinología y compararlas con el estadio Prader otorgado por el mismo médico al incluir al paciente en dicha clasificación durante la investigación.

En la *tabla 13-Estadío Prader asignado por endocrinología en la 1ª consulta* y *tabla 14-Estadío Prader asignado a posteriori según los hallazgos descritos en la exploración física*, podemos apreciar como los resultados no son concordantes. El mismo médico otorga en algunos casos, tras leer los evolutivos del paciente, un estadio Prader diferente al inicial, aun tratándose del mismo paciente. En nuestra muestra, a 33 pacientes se les asignó un estadio Prader por atipias morfológicas en genitales externos; siendo el resto, casi el 50%, clasificado como desarrollo genital completo. Atendiendo a la exploración física detallada en la consulta, 26 pacientes presentaban anomalías en el desarrollo genital, con más del 60% descrito como genitales normoconformados a la exploración.

Por otro lado, si prestamos atención a los datos detallados de los casos de HSC, se puede apreciar como se describen mediante exploración física 12 casos de SUG de los cuales 5 cursan con anomalías vagino-uterinas destacables. Pero estos datos tampoco se ven representados, ya que dentro de los casos de HSC, sólo están descritos 7 casos de estadios Prader con grados III-IV.

Ante estos datos podemos postular diferentes conclusiones. Una de ellas es que no todas las entidades clasificadas como Intersexualidades/DSD cursan con diferencias morfológicas en los genitales externos. La ambigüedad genital está descrita en la literatura en un 1/4500-5500 RN (4) pero se ha evidenciado que 1/300 RN presentan genitales externos con características atípicas al nacimiento (35) y que el 73% de los casos de Intersexualidad/DSD se describen como hipospadias en la exploración física al nacimiento (145). Además, a la inversa tampoco la relación es directa, es decir, no todos los casos de hipospadias al nacimiento conllevan una Intersexualidad/DSD. Se han hallado diferencias cromosómicas sólo en el 7% de los hipospadias, en el 3% de los maldescensos testiculares y en el 13% cuando existe una combinación de criptorquidia con hipospadismo (35,53). En nuestra serie, según la exploración física descrita en los evolutivos en consulta, tendríamos 26 pacientes con exploración física que difiere de la normalidad, de ellos dos casos con hipospadias peno-escrotal y en el apartado de gónadas se objetivó un 10% de maldescenso testicular asociado. En conclusión, sólo en un 40% de nuestra serie el factor principal para el inicio del estudio fue la atipia genital.

Como ya hemos mencionado, el número de pacientes clasificados dentro de los criterios de normalidad morfológica genital, no concuerdan, lo cual nos lleva a la segunda conclusión. Los rasgos de “normalidad” no siguen criterios arbitrarios, ni aun habiendo sido clasificados por el mismo equipo de endocrinología infantil. De aquí podemos deducir que los criterios de

normalidad morfológica que se presuponen objetivos, están supeditados a cierta subjetividad, ya que se basan en la inspección puntual del profesional sanitario de referencia en un momento concreto del desarrollo genital del menor. Incluso hay casos de difícil clasificación, ya que un 10% de nuestra muestra fue etiquetada como genitales normoconformados en la exploración física y aún así se le asignó un estadio Prader. Estos resultados se podrían explicar basándonos en la idea de “desarrollo genital continuo”. Esta manera de entender la Intersexualidades dista de la idea preconcebida de normalidad estática y absoluta y se centra en valorar la diversidad anatómica natural. A esta diversidad anatómica habría que sumarle la variabilidad a lo largo del crecimiento, ya que no nos tenemos que olvidar que los sujetos a estudio son menores en periodo de crecimiento, por lo que su exploración física está en constante cambio y maduración.

Además, la misma exploración física no conlleva un estadio Prader definido, existiendo una gran variabilidad entre el estadio Prader otorgado y la exploración física real. Por ello, no creemos que este método de estadiaje sea el idóneo para la clasificación clínica de estas entidades. Como punto de mejora proponemos otros métodos de estadiaje como el EMS (External Masculinization Score) y el IMS (Internal Masculinization Score) (54). Estas escalas se plantean como primera opción o como alternativa en los casos de cariotipos 46XY (4), proponiéndolos como métodos de clasificación que ayuden a orientar el diagnóstico inicial, como alternativa de clasificación no-binaria (113). Merece la pena reseñar, que la identidad sexual de la persona ésta influenciada por multitud de factores, y aunque estadios con mayor masculinización de genitales externos se asocien a identidades masculinas (58) o la distancia anogenital se haya sugerido como factor relacionado con la exposición androgénica prenatal (113), no hay signos físicos absolutos directamente relacionados con la identidad individual.

Sería más lógico plantear el proceso de diferenciación genital como un proceso activo tanto si es en dirección feminizante como virilizante (19). Aunque se inicie intraútero no termina con el nacimiento, sino que prosigue durante la fase de crecimiento y pubertad, incluso hay cambios corporales influenciados por nuestros hábitos de vida (126), ya que nuestros hábitos de nutrición, rutinas de vida, deporte, gustos estético-cosméticos, experiencias sexuales y sociales o la edad, conllevan modificaciones evidentes en nuestra corporalidad. Y si la corporalidad es un elemento dinámico y cambiante a lo largo de la vida, ¿puede ser el principal factor determinante para el desarrollo de una identidad sexual? Y además tendríamos que preguntarnos: ¿es la identidad algo estable o puede ser un proceso dinámico también?

Para concluir y como reflexión de cara a futuro, querría traer a primer plano una pregunta que se ha planteado en el ámbito de la teoría de género y social (126): ¿puede la experiencia socio-cultural influir en la neurofísica del género? Si es así, la identidad sexual de cada persona sería una decisión personal, en diálogo siempre con su contexto y momento vital. Así, el sistema sanitario quedaría al margen, como mero observador y con el objetivo de procurar un acompañamiento integral al proceso madurativo individual, anticipándose a problemas médicos que puedan suceder tanto en el ámbito psicológico como físico del paciente.

Proceso diagnóstico: eficiencia.

En las guías y publicaciones recientes (4,36) se recomienda basar el diagnóstico inicial en un cariotipo, estudio hormonal/metabolitos en sangre/orina y ecografía dentro del plazo de los 3 primeros meses de vida, incluso se sugiere el plazo de las primeras 48 horas como posibilidad para realizar una primera orientación diagnóstica y poder establecer el plan diagnóstico de segundo nivel. Este plazo anda muy lejos del que manejamos en nuestro ámbito, ya que sólo en un 50% de los pacientes se inició el estudio antes de los 12 meses de vida. Además, de los 33 pacientes en los que se inició el estudio de forma precoz, sólo la mitad (17 pacientes) obtuvieron un diagnóstico genético específico en el primer año de vida, lo que supone un 25% de la muestra como podemos apreciar en la *tabla 12*.

El resto de los estudios fueron iniciados en un 25% de los casos en la primera infancia (hasta los 6 años) y un 20% en época prepuberal (hasta los 10 años). Cabe destacar que la mayoría de diagnósticos genéticos específicos (un 52% de los casos) se consiguieron durante la primera infancia (entre el año y los 6 años de edad), plazo muy tardío para poder procurar un acompañamiento precoz al paciente y familia. Se suele tener consciencia de la corporalidad individual y de la identidad personal con anterioridad. Además, el registro civil establece la obligatoriedad de definir el sexo de la persona de forma dicotómica y excluyente en las primeras 48 horas de vida.

Por otro lado, esta demora en el diagnóstico inicial no conlleva un alto porcentaje de reasignaciones, ya que en nuestra serie sólo contamos con un caso en el que se asignó al nacimiento un sexo legal diferente del que se identifica actualmente, se trata de un niño con déficit de 5 α -reductasa. Como se ha detallado en los resultados, en este paciente se inició el

estudio a los 2 meses de vida, llegando al diagnóstico específico a los 9 meses, momento en el que, de acuerdo con la familia, se reasignó y en la actualidad se identifica con el sexo tras la reasignación. Estos trámites administrativos, repercusiones sociales o psicológicas... se podrían haber evitado si se contasen con mecanismos para iniciar el diagnóstico de forma precoz.

Entendemos que hay DSD de diagnóstico tardío que sólo se pueden sospechar ante ausencia de caracteres secundarios en época puberal (38): como amenorrea primaria a partir de los 14-16 años, hirsutismo u otros signos de virilización, pubertad retardada... estos casos estarían clasificados entre los casos con diagnóstico tardío, en época puberal, que en nuestra muestra no superan el 6%.

Aunque en la bibliografía este descrito que entre un 20%-50% de los casos de DSD/Intersexualidades no se llegan a clasificar genéticamente, sobre todo en los casos 46XY (34, 49); en nuestra muestra todos los pacientes se han podido clasificar y definir genéticamente; incluso tres de nuestros pacientes (dos casos de 47XYY y un caso de isocromosoma del brazo corto de Y en mosaico) fueron definidos genéticamente y se encuentran fuera de la clasificación vigente de Intersexualidades/DSD, clasificándolos en el apartado de "otras DSD cromosómicas". Dentro de los casos de HSC, destacamos que en todos ellos se ha podido identificar la mutación concreta responsable del defecto enzimático en la biosíntesis suprarrenal del cortisol.

Resumiendo, en nuestra serie el inicio del estudio es tardío y el conocimiento del diagnóstico específico, aunque se logre en todos nuestros casos, se da mayoritariamente durante la primera infancia. Creo que son porcentajes que no se asemejan a las recomendaciones vigentes y que se podrían mejorar con la formación de equipos multidisciplinares, en los que el proceso diagnóstico se plantee desde diferentes perspectivas y de una manera coordinada, para así mejorar los tiempos y facilitar el proceso. Recomendación generalizada en la mayoría de publicaciones y consensos.

Ámbito psico-social: consecuencias psicológicas.

Son escasas las evidencias que relacionan afecciones psicológicas concretas con entidades DSD/Intersexualidades, aunque se haya utilizado como justificación para la toma de decisiones médico-quirúrgicas con el objetivo de evitar posibles alteraciones psicológicas futuras.

En nuestra serie, los pacientes que han requerido de apoyo o seguimiento psicológico directamente relacionado con su identidad intersexual, representan el 20% del total. Este porcentaje es claramente menor que los descritos en la literatura. Por ejemplo, entre los casos de HSC la prevalencia de alteraciones psicológicas llega hasta un 51-56% en varones y un 33% en mujeres (146), mientras que en las DSD 46 XY los porcentajes descritos oscilan el 26% en varones y el 21% en mujeres (147).

Como se ha detallado en algunos estudios (146), la frecuencia de problemas psicológicos asociados aumenta pasada la pubertad, llegando a frecuencias de entre un 30-50% en edad adulta (146). Así, se podría explicar la escasa prevalencia de psicopatologías en nuestra serie, ya que se trata de pacientes pediátricos de los cuales sólo un 42% estarían en época puberal en el momento del estudio.

Por otro lado, en nuestra serie existe un sesgo evidente y es que no todos nuestros pacientes fueron valorados por el Servicio de Psicología Clínica o Psiquiatría Infantil. Es por ello que no se puede descartar patología psicológica asociada en los pacientes no valorados. Además, cabe destacar, que todos los menores derivados para valoración fueron subsidiarios de tratamiento psicológico y seguimiento a largo plazo, por lo que, podríamos postular que todo paciente con una intersexualidad/DSD requiere de seguimiento psicológico. Esta idea ha sido recalcada en diferentes publicaciones por el riesgo aumentado de afecciones psicológicas asociadas (147,148).

Se describen dos casos graves en nuestro estudio, que precisaron ingreso hospitalario y tratamiento farmacológico. No se registraron ingresos por afecciones psicológicas en pacientes que no fueron derivados previamente por su endocrino de referencia para seguimiento por salud mental. Lo que nos hace pensar en la importancia de la relación médico-paciente/familia, estrecha y de confianza que mantienen nuestros pacientes con su endocrinólogo/a.

Atendiendo al tipo de DSD de base, cabe destacar que los dos casos que requirieron ingreso hospitalario son mujeres con HSC. En contraposición, en la literatura las entidades DSD con mayor prevalencia de afecciones psicológicas serían el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, tanto en su versión parcial (PAIS) como completa (CAIS) y los casos de Disgenesia Gonadal (147,149).

Ninguno de nuestros pacientes se etiquetó de disforia de género, aunque sí que se puede deducir de los evolutivos que las alteraciones psico-sociales descritas están relacionadas con su condición de Intersexualidad/DSD. Aun así, las afecciones psicológicas descritas en nuestra muestra no

concuerdan con las de mayor prevalencia en este tipo de entidades como son: los trastornos de personalidad, estados de ansiedad, depresión, conducta antisocial, déficit de atención, abuso de drogas... (146,150–152). Entre estos casos no se incluye el paciente con déficit de 5 α -reductasa que se reasignó precozmente, por no haber sido valorado por ningún profesional de salud mental hasta el momento.

Una de las barreras es el método para evaluar la calidad de vida de las personas DSD, en edad pediátrica especialmente. En nuestra serie no hemos utilizado cuestionarios validados, aunque sí que existen algunos dirigidos a edad pediátrica/familias (118) y personas adultas (153). Hemos querido diseñar una encuesta adaptada a nuestro entorno, que nos permitiera indagar tanto globalmente como en detalle, qué ha supuesto presentar una entidad DSD para el paciente y/o familia y valorar la satisfacción del proceso asistencial vivido en nuestro sistema sanitario en concreto. Ninguna de las características psico-sociales descritas fueron buscadas, sino que su variedad se debe al azar. Por ello, nuestros resultados son representativos si los situamos en nuestra comunidad autónoma y dentro del sistema público de salud vasco. A nivel global ya existen iniciativas para evaluar la repercusión psico-social a nivel individual, como puede ser el proyecto DSD-Life (153), donde no se vieron diferencias significativas en la adaptación a las circunstancias vitales y en la calidad de vida global, aunque el estado de salud cobre especial importancia en estos pacientes, como también se deja entrever en los resultados de nuestra encuesta. Ya que, como hemos mencionado previamente, destaca un sentimiento mayoritario de preocupación en el 62% de las personas encuestadas y además, el 60% piensa que su diagnóstico ha marcado a la familia y/o su vida diaria.

Por último, me parece interesante poder valorar la sensación subjetiva de necesidad de soporte psicológico a nivel familiar. Según lo publicado (148,149), hasta un 40% de las familias perciben necesidad de apoyo psicológico y de ellas, sólo un 50% lo consiguen de manera adecuada. En nuestra serie, muchas de las familias encuestadas coinciden en recalcar como punto de mejora en la atención inicial, el apoyo psicológico familiar. Además, en el apartado de valoración de la asistencia sanitaria global, específicamente en la valoración del equipo psicológico, es donde se aprecia mayor polaridad en las respuestas, con un 55% de familias calificándolo de malo/pésimo y un 45% como bueno/excelente. Esto nos lleva a pensar, que el apoyo psicológico que se brinda no es para nada estandarizado y que depende del facultativo al cargo entre otros factores.

Además, cada vez hay más publicaciones donde el acompañamiento psico-social se propone como alternativa al tratamiento médico-quirúrgico (148) en ocasiones donde las repercusiones de la entidad DSD en cuestión conlleven más un problema estético que funcional. A todo ello hay que sumarle que las decisiones que debe tomar la familia se presuponen informadas y meditadas, hecho que va en contraposición al estado de confusión cognitiva y estrés emocional que se describe ante el diagnóstico inicial de estas entidades (148).

Como propuesta de mejora a este punto débil de nuestro sistema asistencial, proponemos la creación de un grupo multidisciplinar donde el ámbito psico-social esté representado. Este punto se postula como imprescindible en las publicaciones (148), considerándolo indispensable previo a la toma de decisiones médico-quirúrgicas. Es más, nuestra propuesta es de carácter global, ampliando este apoyo y soporte psicológico a los ámbitos de relación del menor, como puede ser el ámbito familiar, escolar, amistades o entorno cercano. De aquí nace la idea de los grupos interdisciplinarios, que trasciendan el plano sanitario, ya que la salud es un estado de bienestar completo, e incorporando una perspectiva de género que facilite un planteamiento diverso e inclusivo. Asumiendo la importancia del asociacionismo, como fuente de nuevas socializaciones y base fundamental para el cambio personal (129).

Las HSC en detalle: entidad independiente.

La hiperplasia suprarrenal congénita es la entidad con mayor frecuencia tanto en la literatura (27) como en la muestra analizada, ya que más de un tercio de nuestros casos corresponden a este subtipo. Es por ello, que en algunas publicaciones ni se menciona su relación con la clasificación de intersexualidades o demás entidades que conllevan un desarrollo sexual diferente (27) y se postula como una entidad independiente, presentándola como un trastorno hereditario de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol (27,154). Además, se han publicado algunos artículos cuestionando la idoneidad de incluir la HSC en la clasificación vigente de Intersexualidades/DSD, justificándolo con que el 75-83% de las familias no se identifican con este término y relacionándolo negativamente con su comunidad (155), recalcando que no revierte en beneficios para familiares/pacientes ni para el manejo clínico de la entidad (155–157). En contraposición, hay publicaciones donde se hace hincapié en los puntos comunes que comparten los casos de HSC con otras entidades DSD, por lo que se defiende su clasificación conjunta. Entre las características comunes destacan (11): 1) la necesidad de educación médica a familias/paciente sobre pronóstico,

manejo socio-familiar del diagnóstico; 2) asignación de sexo legal en casos de virilización genital neonatal; 3) decisiones médico-quirúrgicas durante la infancia y 4) seguimiento psicológico a largo plazo por una potencial incongruencia de género o motivación de la persona en cuestión de variar su género a lo largo de la vida. Este punto de vista es compartido también por asociaciones socio-políticas, que además suman fuerzas para reivindicar cuestiones relacionadas con la identidad o el deseo sexual, como pueden ser las asociaciones LGTBIQ, donde tanto la I (Intersex) como la Q (Queer) representan a algunas personas de este colectivo (158).

Tal y como se describe en la literatura (27,154), la mutación más frecuente recae sobre el gen CYP21A2, localizado en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema HLA. Existe una estrecha correlación genotipo/fenotipo y se ha señalado que la genotipificación puede ser relevante para la categorización de estos pacientes (159). Aun así, en las guías más recientes, se recomienda el genotipado sólo para los casos dudosos tras realizar la prueba de estimulación con ACTH, pacientes en tratamiento glucocorticoideo previo o para consejo genético (11,12). Se recomienda proponer consejo genético a la familia tras el nacimiento de un caso de HSC y a los pacientes seguidos en consulta con HSC antes del paso al servicio de adultos (11). En nuestro estudio no se han seguido las recomendaciones, ya que en todos los casos de HSC se determinó la mutación génica específica tras el cribado básico de las mutaciones puntuales en el gen CYP21A2 más frecuentes (P30L, 655A>C-G, delección 8pb, I172N, I236N/V237E/M239K, V281L, 306insT, Q318X, R356W y P453S) junto con las delecciones y conversiones existentes. Existe un pseudogen homólogo, duplicado en tándem, que presenta las alteraciones puntuales mencionadas y que, por procesos de recombinación asimétrica y conversión génica, puede originar los alelos anormales (160). El porcentaje de alelos 21-OHD caracterizados tras el cribado básico de estas mutaciones recurrentes se estima del 93% para las formas clásicas y del 85% para las formas no clásicas (160). En nuestra muestra resaltamos el 100% de identificaciones, incluso en las formas no clásicas, identificando gracias al estudio familiar, además, una mutación de novo I172N (159). Aunque las mutaciones de novo del gen CYP21A2 se han detectado en estudios con amplias cohortes, se ha estimado que son muy infrecuentes, menos del 1% (159).

Por otro lado, comparando los resultados de la *Tabla 21 –Diagnósticos genéticos según la forma clínica de HSC*, con las relaciones genotipo-fenotípicas extraídas de la bibliografía (27) y resumidas en la *Tabla 2 - Correlación genotipo-fenotipo de las mutaciones más frecuentes del gen CYP21A2*; podemos apreciar como no existe una concordancia total. Por ejemplo, tenemos mutaciones como la Ile172Asn, asociada a formas clínicas virilizantes simples en la bibliografía, que en nuestra

muestra se ha descrito en un paciente con pérdida salina. Aun así, también hay datos concordantes con lo publicado, como son las mutaciones Gln318x relacionadas con formas pierde sal o la mutación Val281Leu asociada a formas no clásicas en todos sus casos. En este aspecto podemos concluir según los datos recogidos, que no existe una relación directa entre genotipo y fenotipo, aunque ciertas mutaciones sean más frecuentes en según que formas clínicas.

La incidencia mundial de la HSC por déficit 21-OH determinada por los programas de cribado es del orden de 1/14.000 nacidos vivos, de los que aproximadamente el 75% pertenece al fenotipo con pérdida salina (12,27,154). En nuestra serie la forma clínica más frecuente es la no clásica, siendo el 45,5% de los casos, lo cual difiere de las series publicadas. Además, más de dos tercios de nuestra muestra son mujeres (un 68% de las HSCs) y la forma clínica más frecuente con cariotipo XX sigue siendo la no-clásica con un 66,7%.

El hecho de que los resultados del cribado se informen en el mismo tiempo cronológico que la sospecha clínica ante una exploración genital neonatal, además de la escasa incidencia de las formas graves en la actualidad, han llevado a que algunos sistemas de salud con una correcta cobertura perinatal de la población, como el Sistema Vasco de Salud, retiren de su programa este cribado neonatal. Hecho controvertido y discutido en numerosas publicaciones. Por un lado, las publicaciones a favor junto con las recomendaciones del cribado neonatal en los consensos pediátricos (12,154), lo justifican con el principal objetivo de evitar muertes precoces por formas clínicas con pérdida salina. En las series históricas se llegaron a relacionar hasta un 20-40% de muertes prematuras por alteraciones hidroelectrolíticas graves asociadas a formas clínicas con pérdida salina (161,162). Esta idea ha sido cuestionada reportando una mortalidad inferior al 4% de las formas graves gracias a los cuidados pediátricos perinatales actuales (161). En nuestra serie, la mortalidad es nula y se describieron sólo tres casos de descompensación suprarrenal con hiponatremia que requirió ingreso hospitalario, sin secuelas objetivables a largo plazo en ninguno de los casos. Por otro lado, el screening neonatal también se plantea como ayuda para determinar el sexo legal de forma precoz, en situaciones donde el grado de virilización genital es alto y por tanto el sexo cromosómico y el genital no concuerdan. En nuestra serie, según la clasificación de Prader utilizada, sólo el 13,3% de las mujeres tendrían estadio Prader IV con alta virilización genital. Cabe destacar que no se describe ningún caso 46XX con Prader V, donde la exploración genital correspondería a una morfología genital masculina a pesar de su cariotipo. Aun así, en ningún caso se objetivó malestar con el sexo legal asignado, ya que todas las personas con HSC de nuestra serie se identifican con la identidad de género en la que han sido criadas, concordante con

su cariotipo. Además, el diagnóstico se inició en el 68% antes de cumplir el año de edad, con una diferencia entre sexos no significativa, pero relevante si prestamos atención a la forma clínica, ya que la mayor mediana de edad se presenta en los casos XY con forma clínica virilizante simple. Estos serían en los que la edad de diagnóstico es mayor, con una demora clara en su diagnóstico, pero justo serían los casos que no se beneficiarían de un screening neonatal, ya que ni se plantean dudas en la asignación del sexo legal, ni existe riesgo de crisis hidroelectrolíticas que conlleven una emergencia médica. Lo anterior se contrapone a lo descrito en la literatura, donde el diagnóstico tardío se asocia a formas no-clásicas crípticas o no sintomáticas, con clínica variada que no permite su sospecha hasta la edad puberal. Para finalizar, la forma clínica que menor mediana de edad presenta para poder llegar a un diagnóstico genético específico, es del tipo pierde sal, con un rango intercuartil de entre 0 y 1,5 meses. Es decir, que en los casos que conllevan una potencial pérdida salina grave se llega al diagnóstico específico de la entidad de forma precoz, sin tener un sistema de screening activo. Por todo lo descrito anteriormente, no creemos que el sistema de screening aporte beneficios claros teniendo en cuenta la población descrita. Aun así, abogamos por la unificación de criterios, ya que creemos que beneficiaría a las familias, a los profesionales y a la salud pública en general (163).

Cabe destacar que los dos únicos casos de alteraciones psicológicas relacionadas con la identidad intersexual que requirieron ingreso hospitalario, ambas se dieron en personas con HSC, aunque no se etiquetaron de disforia de género en ningún caso. En la literatura el porcentaje de identidad mujer en HSC con cariotipos XX ronda el 86-88% (37,102) y hasta un 14% se identifica con la identidad intersexual (102). Aún así, en las publicaciones más recientes, la calidad de vida y el desarrollo psico-social es similar a la de la población general, tanto en pacientes HSC en general (164), como en las sometidas a genitoplastia (165), también en publicaciones donde se recogen diferentes tipos de DSD (153), o incluso teniendo en cuenta sólo los varones con HSC (146,151).

Dado que el ámbito del estudio es pediátrico, en nuestra muestra no tenemos casos de patologías asociadas a largo plazo. Como mucho podríamos destacar los dos casos de talla baja, aunque ninguno requirió tratamiento hormonal con GH como se propone en algún artículo (28). Atendiendo al riesgo cardio-vascular, en la bibliografía más reciente se apunta a que los factores de riesgo pueden estar presentes ya en edad pediátrica (112) como la obesidad, descrita hasta en un 52% de los casos en edad adulta (112), hipertensión a expensas del aumento de la presión sistólica, resistencia insulínica, incremento de la íntima-media como marcador de aterosclerosis o disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo. Aun así, en los protocolos y consensos

actuales (12), no se recomiendan estudios metabólicos especiales, quitando el consejo de llevar hábitos de vida saludable. En nuestra muestra, no tenemos casos documentados de sobrepeso u obesidad y al no haber realizado estudios específicos para el despistaje de patologías que aumenten el riesgo cardio-vascular, como así se recomienda en el último consenso (12), no podemos aportar ningún caso que curse con un aumento de dicho riesgo. Tampoco se describen casos de osteopenia, por lo menos que hayan causado clínica.

Por otro lado, no se ha podido estudiar la fertilidad ni la sexualidad de forma adecuada, dado el tamaño muestral y la edad de nuestros pacientes. Cabe destacar, que no se han descrito casos de TARTs en las ecografías testiculares practicadas, tampoco maldescenso testicular en cariotipos XY, pero sí que se han descrito tres casos de cintillas ováricas en cariotipos XX, sin objetivar ninguna neoplasia gonadal asociada. Por último, mencionar los tres casos de pubarquia precoz, sin ningún caso de amenorrea o alteraciones menstruales, descritas hasta en un 70% de los casos en algunos estudios (166).

Además de las repercusiones tanto funcionales como psico-sociales a largo plazo, hay estudios que relacionan el tipo de forma clínica, la genética específica (111,167), la co-morbilidad asociada al tratamiento glucocorticoideo crónico (114) o el resultado quirúrgico, con la sexualidad. Pero estos aspectos no se han podido contrastar en nuestra muestra, ya que en la encuesta realizada a familias/pacientes, destacan un gran número de respuestas en blanco en las cuestiones que atañan a la información recibida sobre sexualidad, fertilidad y consideraciones futuras. Aun así, cabe remarcar que todas estas cuestiones cobran especial interés en el campo libre final destinado a recopilar las preocupaciones y dudas actuales, ya que en este campo se repiten cuestiones como: *fertilidad, efectos a largo plazo del tratamiento hormonal, maduración y desarrollo puberal o sexualidad...* como preocupaciones principales. Por ello, queremos remarcar la importancia de proyectos colaborativos a gran escala que se están llevando a cabo como por ejemplo el proyecto DSD-Life Study, publicando recientemente resultados a nivel global sobre la sexualidad en las personas Intersexuales/DSD entre otros aspectos (168).

Podemos concluir que la información recibida sobre fertilidad, sexualidad y otras repercusiones clínicas a largo plazo, no cumple las expectativas de familias y pacientes, ya que siguen siendo las principales preocupaciones a largo plazo. Además, se recomienda propiciar información detallada sobre estos temas en edad puberal precoz (169) y coordinar un paso gradual desde los servicios pediátricos a los de adultos (4,12,170). Para finalizar, al tratarse de una entidad de carácter

crónico, fomentar el automanejo sería un punto esencial, ya que el proceso de aprendizaje es imprescindible para poder desarrollar habilidades que repercutan en una satisfacción vital y estabilidad emocional (170).

Tratamiento quirúrgico: Valoración del proceso y resultados.

Uno de los temas en los que mayor controversia se aprecia en la actualidad, es la idoneidad del tratamiento quirúrgico en población pediátrica.

Por un lado, se cuestiona la necesidad funcional de algunas de las cirugías que se proponen tanto a nivel genital como gonadal. Ejemplo de ello sería la gonadectomía en CAIS, que, aunque haya sido la recomendación generalizada durante años, en los últimos consensos se aboga por retrasarla hasta pasada la pubertad para poder obtener los beneficios de una pubertad espontánea (4,76,82). Además, pasada esta edad, hasta el 15% de pacientes con CAIS deciden no realizar gonadectomía, tras sopesar pros y contras de dicho procedimiento (77,82). En nuestra serie, presentamos dos casos de CAIS, con diferente abordaje, en una paciente se realizó gonadectomía bilateral a los 12 años de edad y en la otra paciente se optó, junto con su familia, por biopsia gonadal a los 14 meses y control ecográfico seriado, ambos procedimientos sin complicaciones.

La edad de intervención también es un tema a debate, sobre todo en las genitoplastias feminizantes, ya que los resultados funcionales son controvertidos (171). Existen voces que cuestionan las cirugías a nivel genital en edad pediátrica, por la ausencia de consentimiento individual de la persona afectada, basando el cuestionamiento en los principios éticos de no maleficencia y autonomía del paciente (103,107). Aunque también hay artículos donde se publican amplios porcentajes rondando el 90% de preferencia de cirugía precoz entre la población intervenida y sus familias (102). Además, a la cirugía precoz habría que sumarle beneficios técnicos como: la menor distancia al periné a menor edad, mejor cicatrización por estimulación estrogénica materna, menor pérdida sanguínea, reducción del impacto psico-social...(172) todas ellas difíciles de evidenciar científicamente, por lo que las recomendaciones se sitúan según la escala de evidencia científica en un nivel IV de evidencia científica con un grado de recomendación C, basado en estudios descriptivos y en comités de personas expertas (173). En nuestra muestra, la mediana de edad de genitoplastias feminizantes en casos de HSC fue de 29 meses, RIQ 20,5-37

meses, y en todas ellas se realizó vaginoplastia o introitoplastia en un mismo tiempo quirúrgico. No existe evidencia científica que defina la edad ideal ni la técnica quirúrgica recomendada para estos casos (96,100), pero este abordaje en la actualidad es la indicación generalizada en la mayoría de publicaciones y consensos (12,172).

A todo lo anterior hay que sumar, la alta tasa de complicaciones asociadas, aunque varía dependiendo de la bibliografía revisada en torno a un 12-40% (105,108). La más frecuente en las genitoplastias feminizantes es la estenosis vaginal, descrita hasta en el 27-43% de los casos (40,116), que a menudo requieren retoques quirúrgicos o dilataciones en época puberal. Incluso hay publicaciones que abogan por la reconstrucción en dos tiempos, dejando la vaginoplastia para un segundo tiempo en edad puberal (174) haciendo partícipe a la paciente del proceso de dilatación en el postoperatorio, disminuyendo así la probabilidad de estenosis de introito vaginal y aprovechando el aumento de estrógenos en época puberal (101). Otras posibles complicaciones con menor frecuencia serían: cicatrices en labios menores y mayores, alteraciones en la función sexual sobre todo derivadas de la clitoroplastia, fístula uretro-vaginal, incontinencia urinaria o infecciones de orina de repetición... (40). La cirugía de hipospadias o genitoplastias masculinizantes tampoco están exentas de complicaciones, con una tasa de hasta un 35% (108), entre las que destacan: fístula uretral, meatoestenosis, dehiscencia de la uretroplastia, dehiscencia glandar o divertículo uretral... En nuestra serie, sobre el número de intervenciones realizadas, sólo un cuarto de los pacientes DSD fueron intervenidos, un 27% de todas las Intersexualidades incluidas. Aunque no se trate de un porcentaje elevado, destaca el número de procedimientos registrados, con un total de 51 intervenciones y una alta tasa de complicaciones asociadas, ya que se han anotado un total de 18 complicaciones, por lo que en un 35% de los procedimientos se objetivaron complicaciones. Atendiendo a los 22 casos de HSC, se realizaron 16 procedimientos en edad pediátrica, la mayoría, un 68%, con fines diagnósticos. En el 43% de las HSC, fue requerida una única intervención y se registraron 6 complicaciones. Por lo expuesto anteriormente, concluimos con que, en nuestra muestra, la tasa de complicaciones es similar a la descrita en la literatura. Además, cabe destacar que en las HSC la mayoría de procedimientos fueron con fines diagnósticos, en concreto y 68% corresponden a: cistoscopias, vaginoscopias, laparoscopias exploradoras. Por lo que, los procedimientos mayores requeridos son escasos y se podría postular que en un futuro próximo, con la mejora de las técnicas radiológicas, reconstrucciones 3D (175)... se podría llegar a disminuir los procedimientos quirúrgicos con fines diagnósticos.

Por otro lado, existe el cuestionamiento ideológico que propone la abstención terapéutica como opción válida en casos señalados, en los que se persigan objetivos más estéticos que funcionales (103,107,176,177). Poniendo en el centro las vivencias del cuerpo sexuado o el bienestar emocional, con el acompañamiento del equipo de salud mental tanto para el/la paciente como para su familia y entorno cercano. Las publicaciones más recientes (109), remarcan como abordaje inicial la información, explicando conceptos básicos como desarrollo genital, gonadal, identidad... ofreciendo una visión basada en la diversidad, junto con un seguimiento psicológico y contacto con grupos de apoyo o colectivos activistas, imprescindibles para cubrir las necesidades psico-sociales no atendidas por la práctica clínica actual (13). La mayoría de publicaciones y consensos están de acuerdo en que entre los miembros de los grupos multidisciplinares es imprescindible el papel de los profesionales de salud mental, punto pendiente en nuestro sistema sanitario. Incluso la atención psico-social requerida se puede situar en ocasiones fuera del sistema sanitario, mediante instituciones sociales o educativas que garanticen un acompañamiento y seguimiento en los procesos de identidad de género. También hay voces proclives a la demora de cirugías irreversibles hasta que el/la menor pueda ser capaz de decidir o por lo menos opinar al respecto (103), que han llegado a propiciar cambios legislativos (109).

No debemos olvidar la importancia que tiene la corporalidad en la asunción de la identidad individual, pero como se ha mencionado previamente, no es el único factor implicado, ya que no existe una correlación directa entre corporalidad, sexo gonadal, genital e identidad de género. Además, la corporalidad no es un estado estático, sino evolutivo a lo largo de la vida, con cambios influenciados por el entorno, hábitos de vida o experiencias vividas. Así, si asumimos que el sexo nunca fue absoluto y que los determinantes de masculinidad y feminidad tienen carácter lineal, se podría plantear la intersexualidad como opción, dentro de un espectro de corporalidad normalizada. Esto llevaría a un inevitable desordenamiento social, ya que el sistema sexo-género binario y excluyente, junto con la institución normativa de familia, son determinantes esenciales para el ordenamiento dentro del sistema capitalista heteropatriarcal. Dando lugar, a las desigualdades sociales y de género. Ahí radica la importancia del cuestionamiento teórico.

Por todo lo descrito anteriormente, parece que ante la idea de un procedimiento quirúrgico donde los objetivos tendrían que ser la mejora de la funcionalidad y la ausencia de problemas de salud futuros, se entremezclan ideología y ordenamiento social. Es por ello, que tendríamos que diferenciar la identidad individual de cada persona, que dependería de una decisión personal, de los procedimientos quirúrgicos que se ofrecen a determinados pacientes para mejorar su

funcionalidad genital, siempre explicando que no están exentos de complicaciones como cualquier tipo de cirugía y sin unirlas a la adquisición de facto de una identidad concreta y estable. En un metaanálisis de las publicaciones más recientes, destaca que un 71,8% de las pacientes con HSC intervenidas, están satisfechas con el resultado quirúrgico obtenido (37). Pero hay publicaciones que cuestionan estos resultados, con series que publican un 23% de insatisfacción postoperatoria con afectación generalizada de la sensibilidad genital en pacientes DSD (103) o un 47% de insatisfacción funcional postoperatoria en pacientes DSD XY con problemas sexuales hasta en un 70-80% de los casos de CAIS (106). En nuestra serie, el 75% de las familias encuestadas consideran *buena-excelente* la información recibida durante el proceso asistencial y el 54% valora positivamente el acompañamiento recibido en la toma de decisiones. Pero en ningún caso se planteó como tratamiento alternativo la demora quirúrgica, ofreciendo a las familias/paciente un seguimiento y apoyo psicológico. Respecto al resultado quirúrgico, 1/3 de las familias/pacientes lo declara *excelente*, 1/3 *aceptable* y un 56% fue *bueno-excelente* según cirujano/a. Por lo que la valoración post-quirúrgica es concordante según cirujano/a y familia/paciente.

En este punto me parece clave el posicionamiento de la Teoría Queer y diversas autoras (5,6,126) que cuestionan la imposición médica de encasillar al/la menor en un sexo genital, gonadal, legal, acorde con una identidad estable y en términos binarios. Visto que hay tantos sexos como individuos, tendríamos que desterrar de la categoría sexo la característica identitaria que se le otorga en la actualidad. Es necesario un cambio en los planos ideológico y social, puesto que se están llevando a cabo cambios legislativos, sin impulsar mejoras en el ámbito educativo ni sanitario. Abogo por un enfoque desde la perspectiva de la diversidad afectivo-sexual, corporal y de género en la formación en ciencias de la salud (14), imprescindible para la mejora de la calidad asistencial futura. Formando profesionales sanitarios capaces de afrontar la incertidumbre científica (15), la diversidad social y con la habilidad de poder empatizar con pacientes y familias.

Si el objetivo de la medicina y de la cirugía en concreto, es preservar o mejorar la funcionalidad de cada órgano. Tendríamos que definir en primer lugar que es la funcionalidad, es decir, qué parámetros e indicadores vamos a medir o vamos a tomar en cuenta para poder evaluar de forma objetiva esa funcionalidad. ¿Es eso posible? El objetivo principal de los órganos sexuales es el placer en sí mismo, parámetro subjetivo en todo caso, influenciado por multitud de factores tan o más subjetivos y abstractos como: los sentimientos, la sensibilidad, la percepción, la imaginación, el deseo.... Ante esta imposibilidad, nos empeñamos en medir: la posibilidad de penetración como indicador de función sexual, asumiendo el sesgo de la heterosexualidad obligatoria; el ajuste

psicológico con el sexo asignado, obviando que hasta la identidad sexual puede no ser estable ni binaria a lo largo de la vida; etiquetando en una orientación sexual excluyente a nuestros pacientes, incluso antes de que puedan ser conscientes de la diversidad afectivo-sexual existente; impulsando estamentos como el de la familia, asumiendo que la estabilidad emocional o la calidad de vida se asocia a tener o no pareja, descendencia; mezclando ideas sin relación entre sí, como que un rol o expresión de género está asociada a una identidad o una orientación sexual concreta... (13). Si existen cuerpos funcionales que la sociedad tiene dificultades para asumir, en lugar de modificarlos y evaluar la diferencia, ¿no sería más fácil promover cambios en los valores presentes en la sociedad y en nuestro ideario colectivo, para que estos cuerpos tengan también un lugar? Promoviendo miradas diversas, posibilitando que estos cuerpos sean deseables, habilitando espacios que promuevan la interacción cotidiana con valores de género más fluidos y condenando actitudes violentas y negativas. Entendiendo la identidad de género como un proceso de construcción, un proyecto de vida, un itinerario corporal... un proceso individual pero a la vez colectivo, dinámico y abierto (129). Así, una intervención social, política y sanitaria bien planificada, deberían tener en cuenta todo esto.

Como se ha comentado previamente, es importante situar estas propuestas de mejora en nuestro medio, dentro del sistema público de salud y en nuestra comunidad autónoma. Por un lado, entre los principios del Plan Estratégico de Salud de Osakidetza (178) se establece la promoción y prevención de la salud, incorporando programas de asistencia socio-sanitaria, promoviendo la mejora de los niveles de información, personalización de la atención y calidad de la misma. Además, entre las funciones del Servicio Vasco de Salud destacan la docencia en ciencias de la salud promoviendo actividades de divulgación e investigación y la formación y actualización de los conocimientos especializados. Coincidimos así, con los objetivos que se plantean como pilares básicos de nuestro sistema sanitario (178), los cuales hemos querido traer a primera línea también en nuestra investigación. Además, la tesis doctoral se ha realizado en los dos idiomas oficiales de la CAPV, proponiendo una traducción al euskera lo más actualizada posible tanto de conceptos clínicos como de otros provenientes de las ciencias sociales. Todo ello en concordancia con los objetivos lingüísticos del II. Plan de Normalización del uso del Euskera de Osakidetza vigente (179), donde se remarca el respeto a los derechos lingüísticos de cada paciente como punto de mejora de la calidad del servicio público de salud vasco.

7.- CONCLUSIONES

Con el presente trabajo se describe por primera vez una muestra representativa de nuestra comunidad autónoma, dentro del ámbito hospitalario del sistema público de salud.

Valorando las diferencias con otras poblaciones descritas, se aprecia una variación en la distribución de los tipos de DSD en la muestra analizada, ya que el grupo más frecuente fueron las DSD cromosómicas, quedando en un segundo lugar los casos de HSC.

Se han podido valorar las variables psico-sociales estudiadas, la satisfacción del proceso asistencial vivido y revisar retrospectivamente los datos clínico-asistenciales de las personas incluidas en el estudio.

De los resultados descritos, se han podido identificar los puntos susceptibles de mejora atendiendo a las críticas y opiniones de las familias y/o pacientes. Remarcando en primer lugar, que la mayoría de las personas encuestadas no había oído hablar ni de su condición específica ni de las Intersexualidades/DSD como entidad común. Dato que revela la escasa información sobre el tema que existe a día de hoy en nuestra sociedad y confirma el halo de silencio y secretismo que sigue acompañando a este tipo de entidades, con sentimientos mayoritarios de preocupación, miedo y confusión.

En contraposición, la información facilitada por el equipo médico cumple las expectativas de la mayoría de las familias y se valora positivamente, pero no acaba de ser lo suficientemente concisa y detallada como para ser la principal fuente de información. Identificando así, como primer punto de mejora la ampliación de la información, sumando aportaciones como: referencias de sitios webs, recursos socio-educativos, contacto con asociaciones o grupos de apoyo, publicaciones y estudios actualizados... a aquellas familias a las que las explicaciones médicas obtenidas no les sean suficientes, o que, por diferentes motivos demanden más información. Esto entraría dentro del concepto de acompañamiento familiar y del menor durante su crecimiento. Todo ello concordante con los principios del Plan Estratégico de Salud de Osakidetza donde se establece como prioritario la promoción y prevención de la salud, incorporando programas de asistencia socio-sanitaria, promoviendo la mejora de los niveles de información, personalización de la atención y calidad de la misma. Demandas remarcadas por las familias y/o pacientes en las encuestas realizadas.

No debemos olvidar que, a más de la mitad de las personas encuestadas, el diagnóstico de una entidad DSD/Intersexualidad le ha marcado y ha condicionado su vida diaria y familiar. Por lo que un abordaje basado en la diversidad, la potenciación de la autoestima y una adecuada relación médico-paciente-familia, podría mejorar sobre todo las vivencias asociadas a las etapas iniciales. En este sentido, la mayoría de los elementos susceptibles de mejora detallados en las encuestas realizadas, están vinculados con aspectos relativos a la información recibida y el acompañamiento de la familia/paciente a lo largo del proceso asistencial.

Atendiendo a la corporalidad, los datos arrojan tres evidencias que ponen en entredicho que la genitalidad pueda ser el factor determinante para la asignación de sexo al nacimiento, lo que, en el sistema actual, conlleva de facto la asignación del sexo legal. En primer lugar, en menos de la mitad de la muestra, el factor principal para el inicio del estudio fue la atipia genital. Además, en segundo lugar, el número de pacientes clasificados dentro de los criterios de normalidad morfológica genital, no concuerda, ni aun habiendo sido clasificados por el mismo equipo de endocrinología infantil. Y por último, la misma exploración física no conlleva un estadio Prader definido, existiendo una gran variabilidad entre el estadio Prader otorgado y la exploración física real. De aquí podemos deducir que los criterios de normalidad morfológica que se presuponen objetivos, están supeditados a cierta subjetividad e influenciados por multitud de factores, vivencias y hábitos a lo largo de nuestra vida. Queda en entredicho, por lo tanto, la idoneidad de métodos de estadiaje como los estadios de Prader, por ser observador dependiente y difícilmente reproducible. Se han conseguido recopilar otros planteamientos y perspectivas sobre las Intersexualidades/DSD, que vienen desarrollándose fuera del ámbito médico, proponiendo el uso y generalización de otros métodos de estadiaje que ayuden a orientar el diagnóstico inicial, como alternativa de clasificación no-binaria. En este punto sería lógico plantear el desarrollo genital continuo como manera de entender el sexo genital, la cual dista de la idea preconcebida de normalidad estática y absoluta, centrándose en valorar la diversidad anatómica natural. Además, tendríamos que replantearnos si el sexo asignado por exploración física se puede extrapolar a la identidad que cada persona desarrollará en un futuro, teniendo en cuenta que tampoco la identidad tiene que ser un parámetro estable a lo largo de nuestra vida y que no hay signos físicos absolutos directamente relacionados con la identidad individual. Esto nos lleva a confluir con el cuestionamiento final propuesto por la teoría crítica social: ¿puede la experiencia socio-cultural influir en la neurofísica del género? Si es así, la identidad sexual de cada persona sería una decisión personal, en diálogo siempre con su contexto y momento vital. Así, el sistema sanitario

quedaría al margen, como mero observador y con el objetivo de procurar un acompañamiento integral al proceso madurativo individual, anticipándose a problemas reales que puedan suceder tanto en el ámbito socio-psicológico como físico del paciente. Esta orientación cumpliría el objetivo de procurar un punto de vista convergente que aúne diferentes teorías, desde el ámbito médico hasta el social.

Por otro lado, se han recopilado las recomendaciones actuales según la bibliografía reciente, comités de personas expertas y grupos de trabajo, resumiendo las propuestas más novedosas y valorando en cada caso si en nuestra práctica clínica diaria se están llevando a cabo. Dentro de este punto cabe destacar, que los plazos manejados en nuestros centros en el abordaje inicial y el proceso diagnóstico, no cumplen las expectativas y recomendaciones actuales, ya que en nuestra serie el inicio del estudio es tardío y el conocimiento del diagnóstico específico, aunque se logre en todos nuestros casos, se da mayoritariamente durante la primera infancia. Esta circunstancia dificulta el acompañamiento precoz a las familias y aumenta la confusión cognitiva y el estrés emocional. Hecho que se contrapone a la rigidez y obligatoriedad de definir el sexo legal de la persona en el registro civil en las primeras 48 horas de vida, de forma dicotómica, estable y excluyente. Esta debilidad identificada en nuestro sistema asistencial, se podría abordar desde la formación de equipos multidisciplinarios, en los que el proceso diagnóstico se plantee desde diferentes perspectivas y de una manera coordinada entre los distintos servicios clínicos involucrados. Este es un recurso recomendado en la mayoría de publicaciones y consensos, y de la que actualmente no disponemos en nuestro medio. Sería uno de los objetivos pendientes de materializar en nuestro sistema público de salud, la creación de un grupo multidisciplinar e inter-hospitalario dentro de nuestra comunidad autónoma.

El seguimiento, apoyo y tratamiento psicológico se postula como uno de los puntos clave pendiente de mejora. Aunque las afecciones psicológicas descritas directamente relacionadas con las entidades DSD son escasas, no todos nuestros pacientes fueron valorados por el equipo de salud mental, por lo que existe un sesgo evidente en los datos obtenidos. Aun así, todas las personas que fueron derivadas para valoración, requirieron seguimiento psicológico y no se han observado psicopatologías graves en pacientes no valorados previamente, lo cual nos hace pensar en la importancia de una relación médico-paciente/familia estrecha y de confianza, para poder discriminar de forma eficiente las personas susceptibles de presentar este tipo de complicaciones. En cualquier caso, las personas/familias encuestadas coinciden en recalcar la falta de apoyo psicológico familiar, tachándolo de poco estandarizado y dependiente del facultativo al cargo en

cuestión. Esto nos lleva a preguntarnos: ¿cómo se puede plantear el acompañamiento psico-social como alternativa al tratamiento médico-quirúrgico si no llega a los estándares deseados? Para solventarlo y como punto clave para la mejora asistencial inmediata, creemos imprescindible la incorporación de los profesionales del ámbito de la salud mental al equipo multidisciplinar propuesto. Además, se podría plantear ampliar este soporte psicológico a los ámbitos de relación del menor, como puede ser: el ámbito familiar, escolar, amistades o entorno cercano. Ya que la salud es un estado de bienestar pleno. Igualmente, sería enriquecedor la incorporación de grupos de apoyo o asociaciones, personas activistas, que, dadas sus vivencias personales, pueden contribuir a mejorar el acompañamiento que nuestros pacientes reclaman, con metodologías participativas y empoderantes. Constituyendo así, un grupo interdisciplinar donde el ámbito psico-social esté representado e incorporando una perspectiva de género que facilite un planteamiento diverso e inclusivo.

Los datos derivados de nuestra encuesta son representativos de nuestra comunidad autónoma. Sería recomendable la utilización de encuestas y bases de datos unificadas que optimicen la recogida y comparación de resultados a largo plazo. Esto permitiría la revaloración en edad adulta de la muestra recogida, ampliando la información de ciertos campos que no han quedado bien reflejados en nuestro estudio, como puede ser la sexualidad y fertilidad o la presencia de patologías asociadas a largo plazo como por ejemplo: el riesgo cardiovascular, metabólico, osteopenia, talla final... Además, la información recibida sobre estas últimas cuestiones no cumple las expectativas de familias y pacientes, ya que siguen siendo las principales preocupaciones a largo plazo. Al tratarse de una entidad de carácter crónico, fomentar el autoconocimiento y automanejo sería un punto esencial, ya que el proceso de aprendizaje es imprescindible para poder desarrollar habilidades que repercutan en una satisfacción vital y estabilidad emocional.

Atendiendo a la muestra analizada de casos de HSC en detalle, se cumple lo esperado ya que es la entidad más frecuente, pero según la forma clínica, la más frecuente es la NC, lo cual difiere de las series publicadas. Además, aunque la recomendación actual no sea su genotipaje de rutina, en todos los casos de HSC que describimos se aisló la mutación específica en el gen CYP21A2, identificando gracias al estudio familiar, una mutación de novo I172N. Por otro lado, no existe una relación directa entre genotipo y fenotipo, aunque ciertas mutaciones sean más frecuentes en según que formas clínicas de nuestra serie.

Dentro de los casos de HSC, la mortalidad es nula y los casos que conllevan una potencial pérdida salina grave se diagnostican de forma precoz. Además, en ningún caso se objetivó malestar con el sexo legal asignado, ya que todas las personas con HSC de nuestra serie se identifican con la identidad de género en la que han sido criadas, concordante con su cariotipo. Dados los hallazgos, no creemos que el sistema de screening aporte beneficios claros teniendo en cuenta la población descrita.

Poniendo especial atención a la parte quirúrgica, cabe especial mención la escasa evidencia científica al respecto y las posiciones tan dispares que existen en la actualidad. Uno de nuestros objetivos ha sido la recogida de diferentes puntos de vista y posicionamientos ideológicos al respecto, para poder evaluar posteriormente los puntos en común.

En nuestra muestra, la tasa de complicaciones es similar a la descrita en la literatura. La mayoría de procedimientos quirúrgicos realizados fueron con fines diagnósticos, por lo que, los procedimientos mayores requeridos son escasos. En ningún caso se plateó como tratamiento alternativo la abstención terapéutica, ofreciendo a las familias/paciente un seguimiento y apoyo psicológico, pero todas las intervenciones propuestas cuentan con el consentimiento explícito de la familia al cargo del/la menor. Por último, la valoración post-quirúrgica es concordante según cirujano/a y familia/paciente.

Así destacamos que, no existe evidencia científica que defina la edad ideal ni la técnica quirúrgica recomendada, pero, aun así, el abordaje precoz sigue siendo en la actualidad la recomendación generalizada. En contraposición, están en auge posicionamientos que cuestionan las cirugías a nivel genital en edad pediátrica, por la ausencia de consentimiento individual y se propone la abstención terapéutica como opción válida en casos señalados, en los que se persigan objetivos más estéticos que funcionales y siempre con un acompañamiento psicológico al paciente y familia. Se confirma la teoría de que el cambio social propiciado por las teorías de género, ha puesto en cuestión la manera de afrontar estas entidades y parece que ante la proposición de un procedimiento quirúrgico donde los objetivos tendrían que ser la mejora de la funcionalidad y la ausencia de problemas de salud futuros, se entremezclan ideología y ordenamiento social. Es por ello, que tendríamos que diferenciar la identidad individual de cada persona, que dependería de una decisión personal, de los procedimientos quirúrgicos que se ofrecen a determinados pacientes para mejorar su funcionalidad genital o poder llegar a un diagnóstico específico.

Unido a lo anterior, se cuestionan también los métodos de medición de dicha funcionalidad genital. Teniendo en cuenta que el objetivo principal de los órganos sexuales es el placer en sí mismo, existe una subjetividad inherente para poder categorizarlo, por lo que se presuponen dogmas y relaciones que carecen de causalidad real: como la penetración como factor medible de función sexual, la heterosexualidad obligatoria, la identidad sexual dicotómica y estable, la imposición de una orientación sexual en términos binarios o el hecho de mezclar conceptos como la orientación sexual, la expresión o rol de género, la identidad individual, la posibilidad de reproducción o ideales como familia o pareja estable, relacionándolos con calidad de vida, estabilidad emocional, salud e incluso éxito vital.

Resumiendo, ya que hay tantos sexos como individuos, tendríamos que desterrar de la categoría sexo la característica identitaria que se le otorga en la actualidad. Es necesario un cambio ideológico y social, ya que se están llevando a cabo modificaciones legislativas, sin impulsar mejoras en el ámbito educativo o sanitario. Abogamos por un enfoque desde la perspectiva de diversidad afectivo-sexual, corporal y de género en la formación en ciencias de la salud, imprescindible para la mejora de la calidad asistencial futura. Igualmente, creemos necesario formar profesionales sanitarios capaces de afrontar la incertidumbre científica, la diversidad social y con la habilidad de poder empatizar con pacientes y familias en su lengua de preferencia.

8.- CONSIDERACIONES FUTURAS

Bizi dugun oraina ez al da beste muga bat izango, beste mutur bat, dimentsiorik gabeko beste leku bat? Horizontea bezalaxe.¹⁹

La incorporación de **formación en género** en el programa básico de los estudios universitarios en ciencias de la salud.

La creación de un **grupo interdisciplinar** a nivel de la Comunidad Autónoma de País Vasco dentro del ámbito sanitario público. Entre los diferentes integrantes de este grupo además de las especialidades médicas implicadas tanto en el proceso diagnóstico como terapéutico de estos pacientes, cobran especial interés: representantes de asociaciones/grupos de apoyo, profesionales del ámbito de la salud mental o personal implicado en el entorno escolar del paciente, incluso pudiendo plantear la participación de paciente/familia en discusiones puntuales.

Abogamos por el **trabajo de difusión** de conceptos y condiciones básicas en el ámbito comunitario. Fomentando la reconciliación entre comunidad médica y grupos de apoyo/activistas, con especial hincapié en la **autogestión** de la salud individual.

Proponemos el cambio en los métodos de clasificación de la exploración física, incorporando el concepto de la **teoría del desarrollo genital continuo y constante** a nuestra visión clínica.

Promover el **desarrollo de nuevas tecnologías** para la preservación de la fertilidad y consejo genético a futuro.

Reivindicar el **placer como objetivo principal de la sexualidad**, recalcando la diversidad y la variedad de prácticas sexuales, evitando su jerarquización o discriminación.

Favorecer la integración de realidades diversas, como la identificación individual como persona intersexual, como decisión personal y meditada.

¹⁹ Eduardo Chillida.

III-BESTELAKOAK



9.- JARDUEREN DOKUMENTUA/DOCUMENTO DE ACTIVIDADES

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS RELACIONADOS CON LA INVESTIGACIÓN:

Intersexualidades: Conversaciones entre madres e hijas. Un acercamiento teórico-metodológico a los cuerpos no binarios

Autora: María Gómez Sánchez.

Tutora: Jone Miren Hernández García.

Trabajo de fin de máster del postgrado de Estudios Feministas y de Género.

Fecha de publicación: Septiembre de 2018.

Análisis de los pacientes pediátricos con Hiperplasia suprarrenal congénita tratados en el Hospital Universitario Donostia en la actualidad (año 2018)

Autora: Miriam Arrozpide Baro.

Director: Joseba Landa Maya.

Co-directora: Nerea González Temprano.

Trabajo de fin de grado de Medicina.

Fecha de publicación: 9 de Abril de 2018.

ASISTENCIA A CURSOS y CONGRESOS:

27º Congreso de salud de OEE: La diversidad en la salud

Entidad: Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea (OEE) y el Vicerrectorado de Proyección Universitaria y Relaciones Institucionales de Universidad Pública de Navarra (UPNA).

Fecha: del 31 de marzo y 1 de Abril de 2017.

Lugar: Pamplona.

Duración de 6,75 horas lectivas.

Fecha de expedición: 25/05/2017.

Cirugía laparoscópica en Urología Pediátrica

Entidad: Hospital Sant Joan de Déu y la Universitat de Barcelona.

Fecha: 27 de Septiembre de 2017.

Lugar: Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Duración: 7 horas.

Actividad formativa acreditada con 0,9 créditos.

Fecha de expedición: 27/09/2017.

Pediatric Urogenital Reconstructive Surgery: Disorders of Sex Development-DSDXX

Entidad: Hospital Universitari Vall d'Hebron y el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Fecha: del 28 al 30 de Septiembre de 2017.

Lugar: Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Duración: 20,5 horas.

Actividad formativa acreditada con 2,5 créditos.

30th Congress of European Society of Paediatric Urology

Entidad: European Society of Paediatric Urology (ESPU).

Fecha: del 24 al 27 de Abril de 2019.

Lugar: Lyon, Francia.

Acreditado con 26 créditos European CME.

XXX Reunión Nacional del Grupo de Uropediatría

Entidad: Asociación Española de Urología (AEU) y Fundación para la investigación en urología (FIU).

Fecha: 14 de Junio de 2019.

Lugar: Bilbao.

Fecha de expedición: 15/06/2019.

Curso de redacción científica – Buenas prácticas para la redacción de artículos científicos

Entidad: OSI Donostialdea. Unidad de formación.

Fecha: 12 de Junio de 2019.

Lugar: Hospital Universitario Donostia.

Duración: 1,5 horas, presenciales.

Fecha de expedición: 25/06/2019.

I. Curso de Ginecología Pediátrica

Entidad: Hospital Universitario La Paz.

Fecha: 27 y 28 de Septiembre de 2019.

Lugar: Madrid.

Curso práctico de escritura académica

Entidad: UPV/EHU. Escuela de doctorado/Doktorego Eskola.

Fecha: Desde el 21 de Octubre al 9 de Diciembre de 2020.

Lugar: Biblioteca Carlos Santa María, UPV/EHU, Donostia.

Duración: 32 horas lectivas, presenciales.

Curso Abordaje de la Transexualidad Infantil

Entidad: Colegio de Medicina de Gipuzkoa.

Fecha: 22 de Junio de 2021.

Lugar: Donostia.

Duración: 2 horas.

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS CIENTÍFICOS:

SP2/d2d3-155 ADS

ASPECTOS CLÍNICOS ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE. Diez López, I. (1), Cancela Muñoz, V. (2), Núñez Rodríguez, F.J. (3), Villalón Ferrero, F. (2), González Temprano, N. (2). (1) OSI Araba - UPV/EHU - Pediatría, Vitoria. (2) OSI Donostia - HU Donostia, San Sebastián. (3) OSI Basurto - HU Basurto, Bilbao. *Rev. Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11 (Supl):240.* Presentado durante el 42º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), celebrado del 14 al 16 de Octubre de 2020.

ASPECTOS QUIRÚRGICOS Y SATISFACCION DEL PROCEDIMIENTO BIOSANITARIO MULTICÉNTRICO EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE. Cancela Muñoz, V. (1), Núñez Rodríguez, F.J. (2), Villalón Ferrero, F. (1), González Temprano, N. (3), Diez- López, I. (4). (1) OSI Donostia, San Sebastián. (2) OSI Basurto, Bilbao. (3) OSI Donostia, Donostia. (4) OSI Araba – UPV, Vitoria. *Rev. Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11 (Suppl):241. Presentado durante el 42º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), celebrado del 14 al 16 de Octubre de 2020.

ASPECTOS CLÍNICOS ESTUDIO MULTICÉNTRICO EUSKADI EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE. ¹IGNACIO DIEZ LÓPEZ, ²VANESA CANCELA MUÑIZ, ³FRANCISCO JAVIER NÚÑEZ RODRÍGUEZ, ⁴FLOR VILALLÓN FERRERO, ⁵JONE MIREN HERNÁNDEZ GARCÍA, ⁴NEREA GONZÁLEZ TEMPRANO. ¹ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE ARABA. OSAKIDETZA; ²ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE DONOSTIA. OSAKIDETZA; ³ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE BILBAO-BASURTO. OSAKIDETZA; ⁴CIRUGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE DONOSTIA. OSAKIDETZA; ⁵ANTROPÓLOGA DEL MÁSTER DE ESTUDIOS FEMINISTAS Y DE GÉNERO DE LA UPV-EHU. Presentado en el XXII CONGRESO SEDyNE, organizado por la SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN DE EUSKADI. *La comunicación ha sido presentada de manera “on line” en formato Póster Electrónico con audio, validada por el Comité Científico y publicado en la página web de SEDYNE.* <http://www.sedyne.es/es/congreso/congreso-2020/comunicaciones/>

ESTUDIO MULTICENTRICO SDS – EUSKADI: PROBLEMAS SOCIO-PSICOLÓGICOS. ¹IGNACIO DIEZ LÓPEZ, ²VANESA CANCELA MUÑIZ, ³FRANCISCO JAVIER NÚÑEZ RODRÍGUEZ, ⁴FLOR VILALLÓN FERRERO, ⁵JONE MIREN HERNÁNDEZ GARCÍA, ⁴NEREA GONZÁLEZ TEMPRANO. ¹ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE ARABA. OSAKIDETZA; ²ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE DONOSTIA. OSAKIDETZA; ³ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE BILBAO-BASURTO. OSAKIDETZA; ⁴CIRUGÍA PEDIÁTRICA DE LA OSI DE DONOSTIA. OSAKIDETZA; ⁵ANTROPÓLOGA DEL MÁSTER DE ESTUDIOS FEMINISTAS Y DE GÉNERO DE LA UPV-EHU. Presentado en el XXII CONGRESO SEDyNE, organizado por la SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN DE EUSKADI. *La comunicación ha sido presentada de manera “on line” en formato Póster Electrónico con audio, validada por el Comité Científico y publicado en la página web de SEDYNE.* <http://www.sedyne.es/es/congreso/congreso-2020/comunicaciones/>

LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN DETALLE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO E INTERDISCIPLINAR EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE. ¹Ignacio Diez López, ²Nerea González Temprano, ²Flor Villalón Ferrero, ²Leire Larreina De La Fuente, ³Vanesa Cancela Muñiz, ⁴Francisco Javier Núñez Rodríguez, ⁵Jone Miren Hernández García. ¹*Endocrinología Pediátrica de la OSI de Araba. Osakidetza*; ²*Cirugía Pediátrica de la OSI Donostialdea. Osakidetza*; ³*Endocrinología Pediátrica de la OSI Donostialdea. Osakidetza*; ⁴*Endocrinología pediátrica de la OSI de Bilbao-Basurto. Osakidetza*; ⁵*Profesora de Antropología. Máster de estudios feministas y de género de la UPV/EHU.* Comunicación presentada en el XXII Congreso de la Sociedad de Endocrinología, Diabetes y Nutrición de Euskadi (SEDyNE) el 7 de mayo de 2021, en Donostia.

LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN DETALLE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO E INTERDISCIPLINAR EN MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE. ¹Ignacio Diez López, ²Nerea González Temprano, ²Flor Villalón Ferrero, ²Leire Larreina De La Fuente, ³Vanesa Cancela Muñiz, ⁴Francisco Javier Núñez Rodríguez, ⁵Jone Miren Hernández García. ¹*Endocrinología Pediátrica de la OSI de Araba. Osakidetza*; ²*Cirugía Pediátrica de la OSI Donostialdea. Osakidetza*; ³*Endocrinología Pediátrica de la OSI Donostialdea. Osakidetza*; ⁴*Endocrinología pediátrica de la OSI de Bilbao-Basurto. Osakidetza*; ⁵*Profesora de Antropología. Máster de estudios feministas y de género de la UPV/EHU.* Comunicación oral presentada en el 43º Congreso Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) del 9 al 11 de junio de 2021, en Santiago de Compostela.

10.- DOKUMENTAZIOA eta ERANSINAK/DOCUMENTACIÓN y ANEXOS

ANEXO 1: Documentos de aceptación del CEIC.



CEIm
Euskadiko Medikamintan
ginekako Ikertuntza-Batzorde Etikoa
Comité de Ética de la Investigación
con medicamentos de Euskadi



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN SAHIA
DEPARTAMENTO DE SALUD

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
DE EUSKADI (CEIm-E)**

Arantza Hernández Gil
Secretaría del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

CERTIFICA

Que este Comité de acuerdo a la ley 14/2007 de Investigación Biomédica, principios éticos de la declaración de Helsinki, y resto de principios éticos aplicables, en su reunión del día 20/06/2018, Acta 06/2018, ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice la modificación Encuesta de la segunda parte del proyecto en el estudio:

Título: ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Código Interno: PI2017143

Y que este Comité ha decidido emitir INFORME FAVORABLE A LA REALIZACIÓN DE DICHA ENMIENDA.

Lo que firmo en Vitoria, a 27 de junio de 2018

**ARANTZAZU
HERNANDEZ GIL**



Arantza Hernández Gil
Secretaría del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

El presente documento es un informe de carácter interno y no debe ser divulgado fuera del ámbito de aplicación de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. El presente documento es propiedad de EUSKO JAURLARITZA/GOBIERNO VASCO y no debe ser reproducido, distribuido o publicado sin el consentimiento escrito de EUSKO JAURLARITZA/GOBIERNO VASCO. EUSKO JAURLARITZA/GOBIERNO VASCO no se hace responsable de los errores u omisiones que puedan contenerse en el presente documento. EUSKO JAURLARITZA/GOBIERNO VASCO no se hace responsable de los daños o perjuicios que puedan derivarse del uso de este documento. EUSKO JAURLARITZA/GOBIERNO VASCO no se hace responsable de los daños o perjuicios que puedan derivarse del uso de este documento. EUSKO JAURLARITZA/GOBIERNO VASCO no se hace responsable de los daños o perjuicios que puedan derivarse del uso de este documento.

Nota: Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un **informe de seguimiento anual** e **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E:
<http://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-clinica/>

HOJA DE INFORMACIÓN A FAMILIARES

TÍTULO DEL PROYECTO: ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

DESCRIPCIÓN GENERAL:

Un grupo multidisciplinar formado por endocrinos pediátricos y cirujanos pediátricos de la Comunidad Autónoma Vasca, estamos elaborando un proyecto de investigación clínica. El objetivo es recopilar la trayectoria asistencial de los menores cuyo diagnóstico se engloba dentro de las entidades que conlleven un desarrollo sexual diferente. Entre esas entidades se encuentra la de vuestro hijo/a y es por ello que querríamos incorporar sus datos clínicos al estudio.

Antes de decidir si quiere que su hijo/a participe en el estudio, le rogamos lea atentamente este documento y nos pregunte cualquier duda que tenga sobre el mismo.

OBJETIVO:

El médico que te atiende, el/la Dr. /a. _____ del Hospital _____ y los investigadores de este proyecto, quieren conocer vuestra opinión y la de vuestro hijo/a.

¿EN QUÉ CONSISTE SU PARTICIPACIÓN?

Si está de acuerdo en que su hijo/a participe en este estudio y el menor también lo está, procederemos al análisis de los datos incluidos en su historia clínica.

Además, le proporcionaremos un cuestionario con diferentes preguntas, para que pueda darnos su opinión y sus valoraciones; y otra encuesta adjunta para que su hijo/a se exprese (en el modo en el que su edad lo posibilite).

No hay contraprestación económica de ningún tipo.

La participación o no en el estudio, en ningún caso afectará a los cuidados médicos ni al seguimiento de su hijo/a.

A su hijo/a no se le realizarán exámenes genéticos ni diagnósticos adicionales a los practicados previamente, se utilizarán los resultados incluidos en su historia clínica.

¿TIENE QUE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

La participación en este estudio es completamente voluntaria y solamente se incluirán pacientes que hayan dado el asentimiento (en menores de 12 años), su consentimiento expreso (en mayores de 12 años) y que además adjunten también el consentimiento de ambos progenitores/representante legal.

Puede retirar a su hijo/a del estudio en cualquier fase del mismo.

GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD

Se mantendrá la confidencialidad de toda la información recopilada, según la Ley orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Sólo su médico especialista de referencia será el que tenga acceso a su historia clínica y confeccionará una base de datos sin ninguna identificación personal, mediante la codificación de cada paciente, para garantizar la confidencialidad durante todo el proceso. Nadie, excepto el médico de referencia, tendrá acceso a los datos personales, y los demás investigadores trabajarán con datos disociados, habiendo otorgado a cada paciente un número para su posterior identificación.

La publicación de los resultados obtenidos se llevará a cabo en congresos y publicaciones de carácter estrictamente médico-científico, sin utilizar datos personales del menor ni su familia que permitan la identificación de su hijo/a.

CON QUIEN CONTACTAR:

En cualquier momento pueden contactar con el médico de referencia de su hijo/a o con la investigadora principal del proyecto, para formular preguntas o aclarar cualquier duda o cuestión.

Endocrino de Referencia: -----

Investigadora principal: *Dra. Nerea González Temprano.*

Cirujana Pediátrica del Hospital Universitario Donostia- OSI Donostialdea.

E-mail: nerea.gonzaleztemprano@osakidetza.eus

Versión: 5. Fecha: 13/03/2018.

SENIDEEI INFORMAZIOA EMATEKO ORRIA

PROIEKTUAREN IZENBURUA: GARAPEN SEXUAL DESBERDINA DUTEN ADINGABEENTZAKO ARRETA INTEGRALA

DESKRIBAPEN OROKORRA:

Euskal Autonomia Erkidegoko endokrino pediatrikoez eta kirurgia pediatrikoko profesionalez osatutako diziplina-anitzeko talde bat, ikerketa klinikoko proiektu bat prestatzen ari gara. Helburua adingabeen asistentzia-ibilbidea biltzea da, haien diagnostikoa garapen sexual desberdina dakarten entidateen barruan sartzen baita. Erakunde horien artean dago zuen seme-alabarena, eta horregatik sartu nahiko genituzke bere datu klinikoak azterketan.

Zure semeak/alabak azterlanean parte hartzea nahi duzun erabaki baino lehen, irakurri arretaz dokumentu hau eta galdetu zure zalantza guztiak.

HELBURUA:

Artatzen zaituen medikuak, _____ Ospitaleko _____doktoreak, eta proiektu honetako ikertzaileek, zuen iritzia eta zuen seme-alabarena ezagutu nahi dituzte.

ZERTAN DATZA PARTE-HARTZEA?

Ados bazaude zure semeak edo alabak ikerketa honetan parte hartzearekin eta umea ere bai, bere historia klinikoan jasotako datuak aztertuko ditugu.

Gainera, galdetegi bat emango dizuegu, hainbat galderarekin, zure iritzia eta balioespenak eman ahal izan diezazkiguzun; eta beste inkesta bat erantsiko dizugu, zure semeak edo alabak adieraz dezan (bere adinak ahalbidetzen duen moduan).

Ez dago inolako kontraprestazio ekonomikorik.

Azterketan parte hartzeak edo ez hartzeak, ez du inola ere eraginik izango zaintza medikoetan edo seme-alabaren jarraipenean.

Zure semeari edo alabari ez zaio azterketa genetikorik egingo, ezta diagnostiko osagarriarik ere, aurrez egindakoez gain; haren historia klinikoan jasotako emaitzak erabiliko dira.

AZTERKETAN PARTE HARTU BEHAR DUZU?

Azterlan honetan parte hartzea guztiz borondatezkoa da, eta asentimendua (12 urtetik beherakoen kasuan) edo adostasun-baimena (12 urtetik gorakoen kasuan) eman duten pazienteak baino ez dira sartuko, eta, gainera, bi gurasoen/legezko ordezkariaren baimena ere erantsiko dute.

Semea edo alaba estudiotik atera dezakezu edozein fasetan.

KONFIDENTZIALTASUNAREN BERMEA

Bildutako informazio guztiaren konfidentzialtasuna mantenduko da, Izaera Pertsonaleko Datuak Babesteari buruzko 15/1999 Lege Organikoaren arabera.

Erreferentziako mediku espezialistak bakarrik izango du bere historia klinikorako sarbidea, eta datu-base bat egingo du identifikazio pertsonalik gabe, paziente bakoitzaren kodifikazioaren bidez, prozesu osoan konfidentzialtasuna bermatzeko. Erreferentziazko medikuak izan ezik, inork ez du datu pertsonaletarako sarbiderik izango, eta gainerako ikertzaileek datu disoziatuekin lan egingo dute, paziente bakoitzari zenbaki bat eman ondoren identifikatzeko. Lortutako emaitzak kongresu eta argitalpen mediko-zientifikoetan argitaratuko dira, adingabearen eta haren familiaren datu pertsonalak erabili gabe, semea edo alaba identifikatu ahal izateko.

NOREKIN JARRI HARREMANETAN

Edozein unetan jar zaitezke harremanetan semearen edo alabaren erreferentziako medikuarekin edo proiektuko ikertzaile nagusiarekin, galderak egiteko edo edozein zalantza edo galdera argitzeko.

Erreferentziako endokrinoa: -----

Ikertzaile nagusia: *Nerea González Temprano Doktorea.*

Haur Kirurgia Zerbitzua. Donostiako Ospitalea - OSI Donostialdea.

E-maila: nerea.gonzaleztemprano@osakidetza.eus

Euskarazko bertsioa.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA MAYORES DE 12 AÑOS

TÍTULO DEL PROYECTO: ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

Tu médico, el/la Dr. /a. _____ del Hospital _____ y los investigadores de este proyecto, quieren conocer tu opinión sobre la asistencia recibida durante estos años, para en un futuro poder mejorarla.

Antes de decidir si quieres participar lee atentamente y pregunta todo lo que necesites a tu médico, para que queden bien claras todas las cuestiones.

¿EN QUÉ CONSISTE TU PARTICIPACIÓN?

- 1.- Accederemos a los detalles de tu historial médico.
- 2.- Te haremos una encuesta para que puedas darnos tu opinión.
- 3.- La participación en el estudio NO supone cambios en tus visitas médicas.
- 4.- NO se te realizará ninguna prueba extra ni dolorosa, simplemente unas preguntas a ti y a tu familia.
- 5.- La participación es totalmente voluntaria, para ello es necesario que firmes el consentimiento adjunto.
- 6.- Nadie va a reconocerte ni a saber tu nombre ni otros datos personales tuyos. La participación es confidencial.

GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD

Se mantendrá la confidencialidad de toda la información recopilada, según la Ley orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Sólo su médico especialista de referencia será el que tenga acceso a su historia clínica y confeccionará una base de datos sin ninguna identificación personal, para garantizar la confidencialidad durante todo el proceso. Nadie, excepto el médico de referencia, tendrá acceso a los datos personales, y los demás investigadores trabajarán con datos anónimos, otorgando a cada paciente un número para su posterior identificación.

La publicación de los resultados obtenidos se llevará a cabo en congresos y publicaciones de carácter estrictamente médico-científico, utilizando datos anónimos que en ningún momento permitan la identificación de los pacientes.

Versión: 4. Fecha: 21/02/2018.

12 URTETIK GORAKOENTZAKO INFORMAZIO-ORRIA

PROIEKTUAREN IZENBURUA: GARAPEN SEXUAL DESBERDINA DUTEN ADINGABEENTZAKO ARRETA INTEGRALA

Zure medikuak, _____ Ospitaleko _____ doktoreak eta proiektu honetako ikertzaileek urte hauetan jasotako laguntzari buruz zer iritzia duzun jakin nahi dute, etorkizunean laguntza hori hobetu ahal izateko.

Parte hartu nahi duzun erabaki aurretik, irakurri arretaz eta galdetu behar duzun guztia medikuari, gai guztiak argi gera daitezzen.

ZERTAN DATZA ZURE PARTE-HARTZEA?

- 1.- Zure historia medikoaren xehetasunetara sartuko gara.
- 2.- Inkesta bat egingo dizugu zure iritzia eman ahal izateko.
- 3.- Azterlanean parte hartzeak EZ dakar aldaketarik zure mediku-bisitetan.
- 4.- Ez zaizu proba gehigarri edo mingarririk egingo, galdera batzuk baino ez zaizkizu egingo zuri eta zure familiari.
- 5.- Parte hartzea guztiz borondatezkoa da; horretarako, honekin batera doan adostasuna sinatu behar duzu.
- 6.- Inork ez dizu aitortuko ez zure izena ez zure beste datu pertsonal batzuk. Parte-hartzea isilpekoa da.

KONFIDENTZIALTASUNAREN BERMEA

Bildutako informazio guztiaren konfidentziasuna mantenduko da, Izaera Pertsonaleko Datuak Babesteari buruzko 15/1999 Lege Organikoaren arabera.

Erreferentziako mediku espezialistak bakarrik izango du zure historia klinikorako sarbidea, eta datu-base bat egingo du identifikazio pertsonalik gabe, prozesu osoan konfidentzialtasuna bermatzeko. Erreferentziazko medikuak izan ezik, inork ez du datu pertsonaletarako sarbiderik izango, eta gainerako ikertzaileek datu anonimoekin lan egingo dute, paziente bakoitzari zenbaki bat emanaz, ondoren identifikatzeko.

Lortutako emaitzak kongresu eta argitalpen mediko-zientifikoetan argitaratuko dira, eta datu anonimoak erabiliko dira pazienteak identifikatzeko.

Euskarazko bertsioa.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA MENORES DE 12 AÑOS

TÍTULO DEL PROYECTO: ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE



Tu médico, el/la Dr. /a. _____ del Hospital _____ y los investigadores de este proyecto, quieren conocer tu opinión sobre la asistencia recibida durante estos años, para en un futuro poder mejorarla.

Antes de decidir si quieres participar lee atentamente y pregunta todo lo que necesites a tu médico, para que queden bien claras todas las cuestiones.

¿EN QUÉ CONSISTE TU PARTICIPACIÓN?

- 1.- Accederemos a los detalles de tu historial médico.
- 2.- Te haremos una encuesta para que puedas darnos tu opinión.
- 3.- La participación en el estudio NO supone cambios en tus visitas médicas.
- 4.- NO se te realizará ninguna prueba extra ni dolorosa, simplemente unas preguntas a ti y a tu familia.

5.- La participación es totalmente voluntaria, para ello tendrás que comentar con tu familia y con tu endocrino que estás de acuerdo en participar.

6.- Nadie va a reconocerte ni a saber tu nombre ni otros datos personales tuyos. La participación es confidencial.

Versión: 4. Fecha: 21/02/2018.

12 URTETIK BEHERAKOENTZAKO INFORMAZIO-ORRIA

PROIEKTUAREN IZENBURUA: GARAPEN SEXUAL DESBERDINA DUTEN ADINGABEENTZAKO ARRETA INTEGRALA

Zure medikuak, _____ Ospitaleko _____ doktoreak eta proiektu honetako ikertzaileek urte hauetan jasotako laguntzari buruz zer iritzi duzun jakin nahi dute, etorkizunean laguntza hori hobetu ahal izateko.

Parte hartu nahi duzun erabaki aurretik, irakurri arretaz eta galdetu behar duzun guztia medikuari, gai guztiak argi gera daitezen.

ZERTAN DATZA ZURE PARTE-HARTZEA?

- 1.- Zure historia medikoaren xehetasunetara sartuko gara.
- 2.- Inkesta bat egingo dizugu zure iritzia eman ahal izateko.
- 3.- Azterlanean parte hartzeak EZ dakar aldaketarik zure mediku-bisitetan.
- 4.- Ez zaizu proba gehigarri edo mingarririk egingo, galdera batzuk baino ez zaizkizu egingo zuri eta zure familiari.
- 5.- Parte-hartzea guztiz borondatezkoa da; horretarako, zure familiarekin eta zure endokrinoarekin komentatu beharko duzu ados zaudela parte hartzearekin.
- 6.- Inork ez dizu aitortuko ez zure izena ez zure beste datu pertsonal batzuk. Parte-hartzea isilpekoa da.

Euskarazko bertsioa.

ANEXO 3: Consentimientos informados.

BAIMEN INFORMATUA / CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proiektuaren izenburua / Título del proyecto: **GARAPEN SEXUAL DESBERDINA DUTEN**

ADINGABEENTZAKO ARRETA INTEGRALA / ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE.

Don/Doña (**Izen-abizenak** / nombre y apellidos de ambos progenitores o tutor/a legal del menor)

.....

ama/aita/tutore legala izanda / en calidad de madre/padre o tutor/a legal..... del menor (**haurraren**

izan-abizenak/ nombre y apellidos del paciente).....

Adierazten dut:

Arretaz irakurri dut eman diguten informazio-orria.

Azterketari buruzko galderak egin ahal izan ditut, eta nire zalantza guztiak argitu ahal izan ditut.

Horri buruzko informazio nahikoa jaso dut.

Pertsonalki hitz egin dut (informazioa ematen duen mediku arduradunarekin)..... doktoareekin

.....elkargoko zenbakiduna.

Ulertzen dut nire semearen edo alabaren parte-hartzea borondatezkoa dela eta ikerketatik atera dezakedala edozein fasetan.

Erreferentziako medikuak soilik tratatuko ditu datu pertsonalak, konfidentzialtasun osoz.

Baimen hori onartzeak edo ukatzeak ez die inola ere eragingo zaintza medikoei edo gure seme/alabaren jarraipenari.

Aurretik aipatutakoa ulertu ondoren, azterlanean parte hartzeko adostasuna adierazten dut, honako dokumentu hau sinatuz:

Declaro que:

He leído atentamente la hoja de información que se nos ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio pudiendo resolver todas mis dudas.

He recibido suficiente información al respecto.

He hablado personalmente con (médico responsable que facilita la información) el Dr./acon nº colegiado.....

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria y que puedo retirarlo del estudio en cualquier fase del mismo.

Los datos personales van a ser tratados exclusivamente por su médico de referencia, en estricto carácter de confidencialidad.

La aceptación o negación de este consentimiento en ningún caso afectará a los cuidados médicos ni al seguimiento de nuestro hijo/a.

Habiendo entendido lo previamente citado, expreso mi conformidad para participar en el estudio mediante firma del siguiente documento:

<u>DOY MI CONSENTIMIENTO</u>		
Nombre de la/s persona/s que autoriza/n (padre y madre o tutor legal)		Médico informante
Sr/Sra.	Sr/Sra.	Dr./Dra.....
DNI:	DNI	Nº Col.
Firma:	Firma:	Firma:

Fecha: En, a de de 20.....

<u>REVOCO MI ANTERIOR CONSENTIMIENTO</u>	
Revoco el consentimiento firmado en la fecha..... y NO deseo que mi hijo/a prosiga en el estudio.	
Sr/Sra.....	Firma:
DNI.....	

Fecha: En....., a de de 20.....

Versión: 4. Fecha: 21/02/2018.

BAIMEN INFORMATUA 12 urtetik gorakoentzat / CONSENTIMIENTO

INFORMADO mayores de 12 años

Proiektuaren izenburua / Título del proyecto: **SEXU GARAPEN BEREZIA DUTEN ADINGABEENTZAKO ARRETA INTEGRALA / ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE**

Nik, (pazientearen izen-deiturak) / Yo, (nombre y apellidos del paciente)

.....

Adierazten dut:

- Arretaz irakurri dut informazio-orria
- Nire sendagile arduradunarekin hitzegin dut, hau da, informazioa ematen duen mediku arduradunarekin..... doktorea.
- Nire zalantza guztiak argitu ditut.
- Nahikoa informazio daukat azterlanean parte hartzeari buruz erabakitzeko.

Declaro que:

- He leído atentamente la hoja de información
- He hablado con mi médico responsable, el Dr/a (médico responsable que facilita la información) con nº colegiado.....
- He aclarado todas mis dudas.
- Tengo información suficiente para decidir sobre mi participación en el estudio.

Con todo ello,

<u>DOY MI CONSENTIMIENTO</u>	Médico informante
Don/Doña.	Dr./Dra.....
Firma:	Nº Col.
	Firma:

Fecha: En, a de de 20.....

Versión: 4. Fecha: 21/02/2018.

ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

PROYECTO DSD 2018 Recogida de datos de la Historia Clínica

(Por favor responda a todas las preguntas, sin dejar ningún campo en blanco)

1. N° de identificación del paciente:
2. Fecha de nacimiento:/...../.....
3. ¿Ha recibido tratamientos prenatales?: (si la respuesta es negativa salte a la pregunta 4)
- No Si No consta
- ↳ 3.1. Uso de estrógenos durante el embarazo No Si No consta
4. Género asignado al nacimiento Mujer Hombre
5. Género asignado en la actualidad Mujer Hombre
6. Edad de reasignación: años No procede (no hay reasignación de género)
7. ¿Ha tenido problemas psicológicos derivados?: (si la respuesta es negativa salte a la pregunta 8)
- No Si No consta
- ↳ 7.1. Valoración psicológico: No Si No consta
- 7.2. Disforia de género: No Si No consta
- 7.3. Tratamiento recibido, especificar:
8. Cariotipo. Marcar únicamente una opción:
- 1 46XX 2 46XY 3 45X0 y mosaicos 4 47XXY y mosaicos
- 5 45X0/46XY 6 46XX/46XY 7 Otro, especificar: 8 No consta
9. Diagnóstico genético:
10. Tipo DSD (según consenso de 2006). Marcar únicamente una opción:
- 46 XY DSD:
- 1 Disgenesia gonadal completa
- 2 Disgenesia gonadal parcial
- 3 Síndrome de regresión testicular
- 4 Síndrome de testículo evanescente
- 5 Déficit de 17β hidroxisteroide deshidrogenasa
- 6 Déficit de 5α-reductasa
- 7 Defecto en el receptor de LH
- 8 Síndrome de insensibilidad a los andrógenos completa
- 9 Síndrome de insensibilidad a los andrógenos parcial
- 10 Síndrome del conducto mülleriano persistente
- 46 XX DSD:
- 11 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

12 Hiperplasia suprarrenal congénita por otro déficit enzimático

13 Déficit de aromatasas placentaria

14 Tumores maternos virilizantes

15 Andrógenos exógenos

DSD cromosómicas: 16 Síndrome de Turner

17 Síndrome de Klinefelter

18 Disgenesia gonadal mixta

19 DSD ovotesticular

Otro tipo, especificar 20

11. Fecha 1ª consulta en endocrinología infantil (edad de inicio del estudio):/...../.....

12. Edad del conocimiento del diagnóstico genético: años

13. Exploración física al nacimiento/dg (clasificación de Prader):

Tipo I Tipo II Tipo III Tipo IV Tipo V

No consta No procede (normalidad)

Tipo I	Hipertrofia simple del clítoris
Tipo II	Hipertrofia del clítoris con mínima fusión posterior de labios menores. Orificio uretral y vaginal diferenciados, pero muy cercanos
Tipo III	Hipertrofia del clítoris con fusión labial casi completa y seno urogenital único
Tipo IV	Hipertrofia del clítoris con fusión total de los labios mayores e hipospadias penescrotal
Tipo V	Fenotipo de genitales masculinos típicos con ausencia de testículos palpables.

14. Exploración física al diagnóstico (clasificación de Prader):

Tipo I Tipo II Tipo III Tipo IV Tipo V

No consta No procede (normalidad)

15. ¿Ha tenido problemas derivados?: (si la respuesta es negativa salte a la pregunta 16)

No Si No consta

↳ 15.1. Alteraciones en genitales externos No Si No consta

Si la respuesta es SI, exploración:.....

15.2. Incontinencia urinaria No Si No consta

15.3. Incontinencia fecal No Si No consta

15.4. ITUs de repetición No Si No consta

15.5. Otras alteraciones nefro-urológicas No Si No consta

Si la respuesta es SI, ¿cuáles?.....

15.6. Alteraciones gonadales/genitales internos:

15.6.1. Malformaciones uterino-vaginales No Si No consta

Si la respuesta es SI, ¿cuáles?.....

15.6.2. Tejidotesticular/maldescenso testicular uni/bilat No Si No consta

Si la respuesta es SI, especificar:

15.6.3. Tejido ovárico No Si No consta

Si la respuesta es SI, especificar:

15.6.4. Neoplasia No Si No consta

Si la respuesta es SI, especificar neoplasia:

15.7. Ginecomastia *No* *Si* *No consta*

15.8. Anomalías asociadas (cardíacas, musculoesqueléticas, neurológicas...)
 No *Si* *No consta*

15.9. Talla final no esperada (*según último percentil en el evolutivo*)

No *Si* *No consta*

└ 15.9.1. Talla baja Talla alta

15.10. Otros problemas derivados (escribir uno por campo):

15.10.1.

15.10.2.

15.10.3.

16. **¿Ha recibido tratamiento médico?:** (*si la respuesta es negativa salte a la pregunta 17*)

No *Si* *No consta*

└ 16.1. Tipo de medicación:

16.1.1. *Mineralocorticoides* *No* *Si* *No consta*

16.1.2. *Tratamiento sustitutivo hormonal*

No *Si* *No consta*

└ 16.1.2.1. *Tipo de TSH* *Estrógenos* *Progestágenos-estrógenos*
 Testosterona *No consta*

└ 16.1.2.2. *Edad de inicio de TSH:* meses

16.1.3. *Suplementos de calcio* *No* *Si* *No consta*

16.1.4. *Otra medicación 1* (1=GH 2=Glucocortic 3=ClNa 4=VitD 5=Análogo GnRH 6=GHRH 7=Triptorelina)

16.1.5. *Otra medicación 2* (1=GH 2=Glucocortic 3=ClNa 4=VitD 5=Análogo GnRH 6=GHRH 7=Triptorelina)

17. **Número de procedimientos bajo anestesia general** (cuantitativo):.....

18. **¿Ha tenido intervenciones quirúrgicas?:** (*si la respuesta es negativa salte a la pregunta 19*)

No *Si* *No consta*

└ 18.1. Intervención quirúrgica 1

18.1.1. Técnica quirúrgica:

18.1.2. Edad en el momento de la intervención: meses

18.1.3. Estadio Prader en el momento de la intervención:

Tipo I *Tipo II* *Tipo III* *Tipo IV* *Tipo V* *No consta* *No procede*

18.1.4. Complicaciones postquirúrgicas:

No *Si* *No consta*

└ 18.1.4.1. Complicación 1:

18.1.4.2. Complicación 2:

18.2. Intervención quirúrgica 2 (*cumplimentar si procede*)

18.2.1. Técnica quirúrgica:

18.2.2. Edad en el momento de la intervención: meses

18.2.3. Complicaciones postquirúrgicas:

No *Si* *No consta*

└─ 18.2.3.1. Complicación 1:

18.2.3.2. Complicación 2:

18.3. Intervención quirúrgica 3 (*cumplimentar si procede*)

18.3.1. Técnica quirúrgica:

18.3.2. Edad en el momento de la intervención: meses

18.3.3. Complicaciones postquirúrgicas:

No *Si* *No consta*

└─ 18.3.3.1. Complicación 1:

18.3.3.2. Complicación 2:

18.4. Intervención quirúrgica 4 (*cumplimentar si procede*)

18.4.1. Técnica quirúrgica:

18.4.2. Edad en el momento de la intervención: meses

18.4.3. Complicaciones postquirúrgicas:

No *Si* *No consta*

└─ 18.4.3.1. Complicación 1:

18.4.3.2. Complicación 2:

18.5.-**Resultado postquirúrgico FINAL según cirujan@:**

1-Pésimo 2-Malo 3-Regular 4-Bueno 5-Excelente *No consta*

19. **Observaciones** (si procede):

**GARAPEN SEXUAL EZBERDINA DUTEN ADIN TXIKIKO INGURU FAMILIARRAK
BIZI IZANDAKO PROZESUAREN BALORAZIO INKESTA**

Galdetegi hau ikerketa proiektu baten barruan kokatzen da. Proiektuak ondorengo izenburua du: “ARRETA INTEGRALA GARAPEN SEXUAL EZBERDINA (GSE)

DUTEN ADIN TXIKIKOENTZAT”. Proiektu honetan disziplina ezberdinetako ikerlariak parte hartzen ari dira. Hauek, gainera, ondorengo erakundeen ordezkari dira: OSI Donostialdea, OSI Araba, OSI Bilbao-Basurto, IIS Biodonostia eta Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Proiektuaren ikerlari nagusia Nerea González Temprano da, OSI-Donostialdeko kirurgia pediatrikoaren Zerbitzukoa.

Ikerketaren helburu nagusienetariko bat hauxe litzateke: Garapen Sexual Ezberdina (GSE) duten adin txikikoen gertuko inguruneak (familia eta gertukoek) prozesu diagnostiko-terapeutikoaren inguruan izandako esperientzia jasotzea. Euren asebetetze maila baloratu nahi da, eta, bide batez, euren iritziak eta gomendioak jaso nahi dira. Galdetegi honetan bildutako galderek helburu hori dute eta horregatik erantzutera gonbidatzen zaitugu, aldeztatik aurretik zuen arreta eta lankidetzagatik eskerrak emanez.

*ENCUESTA PARA LA VALORACION DEL PROCESO VIVIDO POR EL ENTORNO FAMILIAR
DE MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE*

Este cuestionario ha sido elaborado en el marco del proyecto de investigación denominado “ATENCIÓN INTEGRAL A MENORES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE” (DSD). Esta investigación está siendo realizada por un equipo interdisciplinar formado por personas de distintas instituciones: OSI Donostialdea, OSI Araba, OSI Bilbao-Basurto, IIS Biodonostia y la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). La investigadora principal del proyecto es Nerea González Temprano del Servicio de Cirugía Pediátrica - OSI Donostialdea.

Entre otros, uno de los objetivos de la investigación sería valorar el proceso diagnóstico-terapéutico vivido por el entorno familiar de menores con DSD, para poder valorar la satisfacción y recoger sus recomendaciones y opiniones al respecto. Las preguntas recogidas en este cuestionario responden a esa finalidad, por lo que le invitamos a responderlas y aprovechamos para agradecer su colaboración.

Gaur egun garapen sexual ezberdina (GSE) duen hauraren adina

Edad actual del o la menor con DSD: urte/años

Norekin erantzungo duzu inkesta?

¿En compañía de quién se va a proceder a rellenar la encuesta?

- GSE duen haurarekin batera / *En compañía del menor con DSD*
- Senitartekoa/k bakarrik... eta kasu horretan, zergatik? (egoera BAT aukeratu)
Sólo el/los familiar/es... y en este caso, ¿a qué es debido? (marcar UNA situación)
- Haurra ez dago gure artean / *No se encuentra el menor en estos momentos*
- Haurrak ez daki bere diagnostikoa / *El menor no es consciente del diagnóstico*
- Txikiegia da galdetegian parte hartzeko / *Dada la escasa edad del paciente*
- Bestelako arrazoiak / *Otras razones:*

1.- GALDETEGIA ERANTZUNGO DUEN PERTSONAREN EZAUGARRIAK CARACTERÍSTICAS DE LA PERSONA ENCUESTADA

1.1. Galdetegia betetzen ari den pertsonaren adina (adin tarte BAT aukeratu). *Edad de la persona que rellena la encuesta (marcar UN tramo de edad):*

- 18-29 urte/años
- 30-45 urte/años
- 46-64 urte/años
- >64 urte/años

1.2. Gaur egungo lanbide nagusia (egoera BAT aukeratu). *Ocupación principal actualmente (marcar UNA situación):*

- Lan ordaindua / *Trabajo remunerado*
- Langabezian / *En paro*
- Etxeko lanak / *Trabajo doméstico*
- Nagusiki ikaslea / *Principalmente estudiando*
- Jubilatua, pentsionista, ezindua / *Jubilado/a, pensionista, incapacitado/a*
- Besterik (aipatu zein) / *Otros (señalar cuáles):*

1.3.- Ikasketa amaituak (BAT aukeratu):

Estudios finalizados (marcar UNA opción):

- Bat bera ere ez / *Ninguno, menos que primarios*
- Lehen mailakoak eta oinarrizko batxilergoa / *Primarios y bachiller elemental*
- Lanbide heziketa / *Formación Profesional*
- Goi-mailako batxilergoa / *Bachiller superior*
- Diplomatura / *Estudios medios superiores (diplomatura)*
- Goi mailako ikasketak (lizentziatura, gradua, masterra, doktoradutza) / *Estudios Superiores (licenciatura, grado, máster, doctorado)*

1.4.- Galdetegia erantzuten duenak adin txikikoarekin duen harremana hauxe da (BAT aukeratu):

Su vinculación con la/el menor es (marcar UNA opción):

- Ama / *Madre*
- Aita / *Padre*
- Tutorea edo ordezkari legala / *Tutor/a o representante legal*

1.5.- Aukeratu beharko bazenu, zure balio, jarrera edota bizimodua zein printzipio edo konpromisoekin dator bat? (BAT aukeratu):

Si tuviera que elegir diría que sus valores, actitudes y modo de vida están inspirados por principios y/o compromisos (marcar UNA opción):

- Gizarte-balioak / *Sociales*
- Politiko-ideologikoak / *Político-ideológicos*
- Erlijioso-espiritualak / *Religioso-espirituales*
- Besterik (aipatu zein) / *Otros (señalar cuáles):*

2.- ADIN TXIKIKOAREN INGURUNEA / ENTORNO DEL/LA MENOR

2.1.- Adin txikikoarekin EGUNERO elkarbizitzen duten beste pertsonak hauek dira (aukeratu behar diren GUZTIAK)

Otras personas que conviven A DIARIO con el/la menor (Marcar CUANTAS SEAN NECESARIAS):

- Aita/Ama/Tutorea / *Padre/Madre/Tutor-a*
- Beste bikote batzuk / *Otras parejas*
- Anai-arrebak / *Hermanos/as*
- Beste bikote batzuen seme-alabak / *Hijos/as de diferentes parejas*
- Aiton-amonak / *Abuelos/as*
- Bestelako senideak (izeba-osabak, lehengusuak...) / *Otras personas con vínculos familiares (tíos/as, primos/as...)*
- Bestelako pertsonak adiskidetasunaren lotura dutenak (bizilagunak...) / *Otras personas con vínculos de amistad (vecindad, ...)*
- Beste pertsona batzuk (aipatu zein) / *Otras personas (señalar cuáles):*
.....

2.2- Zein pertsonak dira haurarentzat erreferente (garrantziaren arabera zerrendatu, bere izen abizenak jarri gabe, adibidez: lagunmina, irakaslea...): *Personas clave de referencia para el/la menor son, en ORDEN de importancia (nombrarlas por el tipo de vinculación, por ejemplo: amigo/a, profesor/a..., NO por el nombre y apellidos):*

- 1.-.....
- 2.-.....
- 3.-.....
- 4.-.....
- 5.-.....

3.-DIAGNOSTIKOA / DIAGNÓSTICO

3.1.- Noiz izan zenuen haurraren garapen sexual ezberdinaren diagnostikoa? (BAT aukeratu): *¿Cuándo tuvo conocimiento del diagnóstico de Desarrollo Sexual Diferente? (marcar UNA opción):*

- Haurdunaldiaren zehar / *Durante el embarazo*
- Umea jaiotzean / *Al nacimiento*
- Umeak bi urte egin baino lehen / *Antes de los dos años del/la niño/a*
- Umeak bi urte egin eta gero / *Después de los dos años del/la niño/a*

3.2.- Badago zure inguruan norbait diagnostiko antzekoa duena?

¿Conoce personas en su entorno con diagnósticos similares?

- Ez / No
- Bai (zein? behar diren guztiak aukeratu) / Sí (marcar cuales, cuantas sean necesarias):
- Senideren bat / Familiares
- Lagun edo ezagunen bat / Amistades o conocidos cercanos
- Beste bat (aipatu zein) / Otros (especificar):

3.3.- Haurraren diagnostikoa jasotzean, garapen sexual ezberdinen inguruan zenuen informazioa (BAT aukeratu):

La información de la que disponía sobre este tipo de diagnósticos en el momento en el que el/la menor fue diagnosticado era (marcar UNA opción):

- Ez nuen informaziorik (gaia ez nuen ezagutzen) / Ninguna (no había oído hablar del tema)
- Oso informazio eskasa nuen (entzunda nuen baina ez neukan informazio zehatzik) / Escasa (había oído hablar, pero no tenía información precisa)
- Nahiko informazioa nuen (horrelako diagnostikoak ezagutzen nituen, baina detailerik gabe) / Bastante (conocía este tipo de diagnósticos, pero sin detalles)
- Informazio asko neukan (banuen horrelako diagnostikoen inguruan ezagupen zehatza) / Mucha (tenía conocimiento preciso de este tipo de diagnósticos)
- Ez dakit/Ez erantzun / No sabe/No contesta

3.4.- Orokorrean, pozik zaude DIAGNOSTIKOAREN MOMENTUAN medikuek diagnostikoaren inguruan emandako informazioarekin? (BAT aukeratu):

En general, ¿se siente satisfecho/a con la información facilitada por el equipo médico EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO? (marcar UNA opción):

Ez nago batere pozik <i>Nada satisfecho</i> 1	2	3	4	Oso pozik nago <i>Muy satisfecho</i> 5
---	---	---	---	--

3.5.- Beharra sentitu duzu diagnostikoari buruzko informazio gehiago bilatzeko?

Posteriormente, ¿ha necesitado buscar más información sobre el diagnóstico?

- Ez / No

- Bai, Zergatik? (BAT aukeratu) / Sí, ¿Por qué? (marcar UNA opción):
- Jasotako informazioa handitzeko / Para ampliar la información recibida
- Zalantza zehatzak argitzeko / Para solventar dudas concretas
- Iritzi ezberdinak jasotzeko / Para recoger diferentes opiniones
- Antzeko kasuak ezagutzeko / Para conocer otros casos similares
- Beste arrazoi batzuegatik (aipatu zein) / Otras razones (especificar):

Kasu honetan, zein izan da informazioa jasotzeko iturri nagusia? (BAT aukeratu):

En ese caso ¿Cuál ha sido la PRINCIPAL fuente de información? (marcar UNA opción):

- Erreferentziazko talde medikua / El propio equipo médico de referencia
- Beste osasun profesionalak (medikuak, erizainak...) / Otros profesionales sanitarios (personal médico, enfermería...)
- Beste profesional sikosozialak (sikologoak, gizarte langileak...) / Otros profesionales psicosociales (psicología, trabajo social...)
- Senideak zein lagunak, ezagunak / Personas del entorno familiar, amistades...
- Laguntza talde espezifikoak / Grupos de apoyo específicos
- Interneta/bibliografia/artikuluak... / Internet/Bibliografía/Artículos
- Besterik (aipatu zein) / Otros (especificar):

3.6.- Atzera begira jarrita, eta diagnostikoaren unea gogora ekarriz, zer bota zenuen faltan edo zer uste duzu behar izan zenuela momentu hartan?

Echando la vista atrás, en los momentos iniciales del diagnóstico ¿qué echa de menos o qué considera que hubiera necesitado?

.....

3.7.- Diagnostikoaren aurrean izan zenuen lehenengo erreakzioa deskribatzeko, zein emozio erabiliko zenuke (BAT aukeratu):

Si tuviera que describir su primera reacción al diagnóstico ¿qué emoción utilizaría para describirla? (marcar UNA opción):

- Nahasmena / Confusión
- Lasaitasuna / Alivio

- Mesfidantza / *Desconfianza*
- Beldurra / *Miedo*
- Kezka / *Preocupación*
- Besterik (aipatu zein) / *Otra (especificar):*

3.8.- Inguruan dituzun beste familia batzuekin alderatuta, uste duzu diagnostikoak baldintzatu duela zuen familia (harremanak, bizimodua, pentsatzeko modua...)?

Comparando con otras familias de su entorno, ¿piensa que el diagnóstico ha marcado a la familia (sus relaciones, su modo de vida, su manera de pensar...)?

- Ez / *No*
 - Bai, Zertan? / *Sí, ¿En qué ha influido?:*
-

4.- EBAKUNTZA-TRATAMENDUAREN PROZESUAREN BALORAZIOA / VALORACIÓN DEL PROCESO INTERVENCIÓN-TRATAMIENTO

4.1.- Orokorrean, nola baloratuko zenuke jasotako informazioa ondorengo gaien inguruan? (atal bakoitzean BAT aukeratu, 1etik oso txarra, 5era oso ona)

En general, ¿cómo valoraría la información recibida en torno a las siguientes cuestiones? (marcar UNA opción en cada apartado, del 1 pésima al 5 excelente)

Diagnostikoarekin lotutako osasun arazoak (alterazio elektrolitikoak, alterazio hormonalak, urxuri infekzio errepikakorrak, epididimitiak, kontinentzia...) / Problemas médicos asociados al diagnóstico (alteraciones electrolíticas, alteraciones hormonales, infecciones de orina de repetición, epididimitis, continencia...)

Oso txarra	Txarra	Egokia	Ona	Oso ona
Pésima	Mala	Aceptable	Buena	Excelente
1	2	3	4	5

Genitalen zein gorputzaren itxura eta garapena / *Apariencia y desarrollo, tanto de los genitales como del cuerpo*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Ugalkortasunarekin lotutako arazoak edo zailtasunak / *Problemas o dificultades en relación a la fertilidad*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Sexualitatearekin lotutako arazoak edo zailtasunak: ehun zutikor, sentsibilitatea, plazera, orgasmoa, penetrazioa... / *Problemas o dificultades en relación a la sexualidad: tejido eréctil, sensibilidad, placer, orgasmo, penetración...*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Kirurgiak edo tratamendu mediku posibleak / *Posibles opciones de intervenciones quirúrgicas o tratamientos médicos*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4.2.- Aurreikusten zenuenarekin alderatuta, kirurgiaren emaitzak... (BAT aukeratu):
Respecto a las expectativas iniciales, los resultados de las intervenciones quirúrgicas... (Marcar UNA opción):

- Espero zenuena baino hobegoak dira / *Son mejores de lo esperado*
- Gutxi gora behera espero zenuena bete da / *Se acercan a lo esperado*
- Ez da zuk espero zenuena / *No cumplen con lo esperado*
- Ez zenuen inongo aurreikuspenik / *No tenía ninguna expectativa*
- Ez dagokio ez delako kirurgiarik egon / *No procede, porque no ha habido intervenciones*

4.3.- Haurrari genitaltan ebakuntzaren bat egin badiote, baloratu mesedez 1etik 5era kirurgia ondorengo emaitza (BAT aukeratu):

En el caso de que le hayan realizado alguna cirugía en sus genitales, de 1 a 5 su valoración del

resultado postquirúrgico sería (marcar UNA opción):

Oso txarra Pésima 1	Txarra Mala 2	Egokia Aceptable 3	Ona Buena 4	Oso ona Excelente 5
---------------------------	---------------------	--------------------------	-------------------	---------------------------

5.- OSASUN ARRETAREN BALORAZIOA /

VALORACION DE LA ASISTENCIA SANITARIA EN GENERAL:

5.1.- **Baloratu mesedez, 1etik 5era ondorengo gaiak (BAT aukeratu eta zerbait ez badagokizu utzi erantzun gabe):**

Valorar de 1 pésima a 5 excelente las siguientes cuestiones (marcar una opción y dejar sin marcar lo que no proceda):

Endokrinoen taldearen arreta / *Atención del equipo endocrino:*

Oso txarra Pésima 1	Txarra Mala 2	Egokia Aceptable 3	Ona Buena 4	Oso ona Excelente 5
---------------------------	---------------------	--------------------------	-------------------	---------------------------

Haur kirurgia taldearen arreta / *Atención del equipo de cirugía infantil:*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Sostengu psikologikoa / *Apoyo psicológico:*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Tramite administratiboekin izandako laguntza (zitak, burokrazia, ingresoak...) /

Ayuda en trámites administrativos (citas, burocracia, ingresos...):

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Prozesu osoan zehar jasotako informazioa / *Información recibida a lo largo de todo el proceso:*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Erabakiak hartzeko garaian jasotako laguntza / *Acompañamiento en la toma de decisiones:*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Zure uste garrantzitsua da: / *Considero importante:*

- antzeko egoeran dauden pertsona zein taldeekin harremana izatea / *contactar con colectivos y personas en situaciones similares:* Ez / No Bai / Sí
- antzeko egoeran dauden pertsonarekin sare zein elkarguneak sortzea / *crear redes y espacios de encuentro con personas en situaciones similares:* Ez / No Bai / Sí
- diagnostiko mota hauek ikustaraztea / *visibilizar socialmente este tipo de diagnósticos:* Ez / No Bai / Sí

6.2.- Gaur egun, baduzu harremanik edo loturarik garapen sexual ezberdinen inguruan lan egiten ari diren elkarte edota laguntza talderen batekin?

Actualmente ¿está asociado o en contacto con grupos de apoyo entorno a Desarrollo Sexual Diferente?

- Ez / No
- Bai, Zeinekin? / Sí. ¿Cuál?

Nola izan duzu horrelako talderen berri? (BAT aukeratu): / *¿Cómo ha sabido de la existencia de este tipo de grupos? (marcar UNA opción):*

- Diagnostikatuak izan diren beste pertsona batzuen bidez / *A través de otras personas diagnosticadas*
- Osasun-langileen bidez / *A través del personal socio-sanitario*
- Pertsona ezagunen bidez / *A través de personas conocidas*
- Zure kabuz, bilatzen (interneten, liburutegien bidez) / *Indagando por mi cuenta (internet, bibliotecas, etc)*

6.3.- Garapen sexual ezberdinarekin lotutako ekitaldi, jardunaldi edota bileretan parte hartzen duzu?

¿Participa en eventos, jornadas o encuentros en los que se tratan cuestiones vinculadas con un Desarrollo Sexual Diferente?

- Ez / No
- Bai / Sí

6.4.- Bizitutako prozesua eta gero, momentu honetan zeintzuk dira zure zalantza edo kezka nagusiak?

Después del proceso y respecto al momento actual, sus dudas o preocupaciones principales están relacionadas con:

.....
.....

7.- OBSERVACIONES

.....
.....

Eskerrik asko zure laguntzagatik / *Muchas gracias por su colaboración.*

11.- IRUDI eta TAULEN AURKIBIDEA/ ÍNDICE DE FIGURAS y TABLAS:

IRUDIAK/FIGURAS:

1. Irudia - Sexu-garapenean inplikaturako geneak eta transkripzio-faktoreak. Iturria: 20. erreferentzia.

Figura 1 - Genes y factores de transcripción implicados en el desarrollo sexual. Fuente: referencia nº20.

2. Irudia – Barne genitalen garapena. Iturria: Embriología Médica. Langman. 4. Erreferentzia.

Figura 2 - Desarrollo de genitales internos. Fuente: Embriología Médica. Langman. Referencia nº4.

3. Irudia – Kanpo-genitales garapena. Iturria: Embriología Médica. Langman. 4 erreferentzia.

Figura 3 - Desarrollo de genitales externos. Fuente: Embriología Médica. Langman. Referencia nº4.

4. Irudia – Giltzurungaineko guruinaren esteroideen biosintesia. Iturria: 27. erreferentzia.

Figura 4 - Biosíntesis de esteroides suprarrenales. Fuente: referencia nº27.

5. Irudia – Praderren sailkapena. Iturria: 27. erreferentzia.

Figura 5 - Clasificación de Prader. Fuente: referencia nº27.

6. Irudia – Kanpo-genitalen sailkapenerako eskala desberdinak: Praderren Estadioak; EMS (External Masculinization Score); Hipospadias motaren sailkapena meatoaren kokapenaren arabera. Iturria: 36. erreferentzia.

Figura 6 - Diferentes escalas para la clasificación de genitales externos: Estadios de Prader; EMS (External Masculinization Score); Clasificación del tipo de hipospadias según la localización meatal. Fuente: Referencia nº36.

7. Irudia – Sexu-esleipenean eragina duten faktoreak. Iturria: 75. erreferentzia.

Figura 7 - Factores influyentes en la decisión de asignación de sexo. Fuente: Referencia nº75.

8. Irudia – Gonaden desberditzapen-prozesuaren eskema (irudiaren goiko zatian) y II.motako HZNen patogenesisia (irudiaren beheko zatian). Iturria: 60.erreferentzia.

Figura 8 - Esquema de desarrollo gonadal completo (parte superior de la imagen) y patogénesis de los TCG tipo II (parte inferior de la imagen). Fuente: referencia nº60.

9. Irudia – Arrisku neoplasikoaren sailkapnea. Iturria: 4.erreferentzia.

Figura 9 - Clasificación del riesgo neoplásico. Fuente: referencia nº4.

10. Irudia- HZN bat pairatzeko arriskuarekin erlazionaturiko parametroak. Iturria: 61.erreferentzia.

Figura 10 - Parámetros que contribuyen para predecir el riesgo de padecer un TCG. Fuente: referencia nº61.

Figura 11 - Escala de Prader.

Figura 12 – Relación de concordancia total entre género actual y sexo cromosómico en los casos de HSC.

Figura 13 - Distribución por cariotipo de cada forma clínica de HSC.

Figura 14 – Tratamiento médico en los casos de HSC.

Figura 15 - Distribución por forma clínica del tratamiento médico.

Figura 16 – Distribución por edad de las personas menores encuestadas.

Figura 17 – Vinculación familiar con el/la menor de la persona que responde la encuesta.

Figura 18 – Mapa detallado del núcleo familiar.

Figura 19 – Época de conocimiento del diagnóstico.

Figura 20 – Valoración de la información recibida sobre diferentes temas concretos.

Figura 21 – Valoración de las especialidades médicas implicadas.

TAULAK/TABLAS:

1. go Taula: gaur egungo SGD/Itersexualitateen sailkapena - Iturria: 3. eta 21.erreferentziak.

Tabla 1 - Clasificación actual de Intersexualidades/DSD – Fuente: referencia nº 3 y 21.

2. Taula - CYP21A2 genearen mutazio ohikoenen erlazio genotipo-fenotipikoa. Iturria: 27 erreferentzia.

Tabla 2 - Correlación genotipo-fenotipo de las mutaciones más frecuentes del gen CYP21A2. Fuente: referencia nº27.

3. Taula. Iturria: 61.erreferentzia.

Tabla 3 - Probabilidad de degeneración neoplásica según el tipo de DSD. Fuente: referencia nº61.

4. Taula. Iturria: 65.erreferentzia.

Tabla 4 - Probabilidad de degeneración neoplásica según el tipo de DSD. Fuente: referencia nº 65.

5. Taula. Iturria: 4.erreferentzia.

Tabla 5 - Probabilidad de degeneración neoplásica según el tipo de DSD. Fuente: referencia nº4.

6.Taula – Helduen zerbitzuetarako deribazioa bermatzeko ongizate zerrenda. Iturria: 4.erreferentzia.

Tabla 6 - Listado de comprobación de cara al alta al servicio de adultos. Fuente: referencia nº4.

7. Taula - Helduen zerbitzurako trantsizio-irizpideak Turner sindromean. Iturria: 4.erreferentzia.

Tabla 7 - Criterios de transición al servicio de adultos para Sd. Turner. Fuente: referencia nº4.

8. Taula - Helduen zerbitzurako trantsizio-irizpideak Klinefelter sindromean. Iturria: 4.erreferentzia.

Tabla 8 - Criterios de transición al servicio de adultos para Sd. Klinefelter. Fuente: referencia nº4.

9. Taula - Helduen zerbitzurako trantsizio-irizpideak JGHdun pazienteentzako. Iturria: 4.erreferentzia.

Tabla 9 - Criterios de transición al servicio de adultos para pacientes con HSC. Fuente: referencia nº4.

10. Taula – Galdetegian erabilitako graduazio eskala.

Tabla 10 - Escala de 5 ítems utilizada en la encuesta.

11. Irudia – Praderren eskala.

Tabla 11 – Pacientes incluidos según grupos de edad.

Tabla 12 – Edad de inicio de estudio y edad de conocimiento del diagnóstico genético específico.

Tabla 13 – Estadio Prader asignado por endocrinología en la 1ª consulta

Tabla 14 - Estadio Prader asignado a posteriori según los hallazgos descritos en la exploración física.

Tabla 15 – Tratamiento médico.

Tabla 16 – Resultado final post-quirúrgico según cirujano/a.

Tabla 17 – Frecuencia de cada forma clínica de HSC.

Tabla 18 – Frecuencia por grupos de edad de inicio del estudio en las HSCs.

Tabla 19 - Edad de inicio del estudio en cada forma clínica según el cariotipo en los casos de HSC.

Tabla 20 - Edad de diagnóstico genético en cada forma clínica de HSC.

Tabla 21 – Diagnósticos genéticos según la forma clínica de HSC.

Tabla 22 – Distribución de estadio Prader según genero actual en los casos de HSC.

Tabla 23 – Resultado final post-quirúrgico en los casos de HSC según cirujano/a.

Tabla 24 – Valoración del resultado quirúrgico por parte del familiar/paciente encuestado.

Tabla 25 – Lista de calificativos del proceso vivido en el entorno sanitario

12.- BIBLIOGRAFÍA

1. Flor NG. Encuentros y des-encuentros en torno a las intersexualidades/DSD: narrativas, procesos y emergencias. Universitat de València. 2015. [Internet]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=103710> Consultado el 12/05/2021.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*. 2006;118(2):e488-500.
3. 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 diagn ter pediatr*. 2019;1:1-19.
4. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, *et al.* Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD). *Anales de Pediatría*. 2018;89(5):315.e1-315.e19. Consultado desde su página web: <https://www.seep.es/>. Actualización: 6 de Enero 2020. Consultado el 12/05/2021.
5. Butler J. *El género en disputa: El feminismo y la subversión de la identidad*. Grupo Planeta Spain; 2016. 469 p.
6. Wittig M. *El pensamiento heterosexual y otros ensayos*. Egales; 2006.127 p.
7. Flor NG, Dauder SG, García IH. Bioethics and Intersex: “Time out”. A paradigm shift on Intersex Management in the Spanish context. *ATHENEAD*. 2018;18(2):1899.
8. Asociación y grupo de Apoyo a favor de las personas afectadas por el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos y condiciones relacionadas - GrApSIA: <http://grapsia.org/>
Grupo de Ayuda del Síndrome de Klinefelter: <http://sindromedeklinefelter.es/>
Asociación Española de Hiperplasia Suprarrenal Congénita:
<http://hiperplasiasuprarrenalcongenita.org/>
Intersex Society of North America-ISNA: <https://isna.org/>, <https://interactadvocates.org/>

Organisation Intersex International Europe – OII: <https://oiieurope.org/>

9. Kaleidos [Internet]. Disponible en: <https://kaleidosintersex.com/>
10. Parera LA, Bouthelier RG, González LC, Lezcano AC, Conde JB, Macías AG. Anomalías de la diferenciación sexual. Grupo de trabajo sobre anomalías de la diferenciación sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011; 1:1-12.
11. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4133-60.
12. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4043-88.
13. García Dauder S, Gregori Flor N, Hurtado García I. Usos de lo psicosocial en la investigación y tratamiento de las intersexualidades/DSD. *Univ Psychol*. 2016;14(5):1649.
14. Gasch-Gallén A, Gregori-Flor N, Hurtado-García I, Suess-Schwend A, Ruiz-Cantero MT. Diversidad afectivo-sexual, corporal y de género más allá del binarismo en la formación en ciencias de la salud. *Gac Sanit*. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.12.003> Consultado el 12/05/2021.
15. Fernández-Garrido S, Medina-Domenech RM. 'Bridging the Sexes': Feelings, Professional Communities and Emotional Practices in the Spanish Intersex Clinic. *Science as Culture*. 2020;29(4):546-67.
16. Aguilar García T. El sistema sexo-género en los movimientos feministas. *Amnis*.2008;(8). [Internet]. Disponible en: <http://journals.openedition.org/amnis/537>. Consultado el 12/05/2021.
17. Vallejo DMG, Hernández A, Fossum M. Master propio universitario de Urología Pediátrica. Universidad Internacional de Urología. Módulo 1.Tema 1 y 1b:31.
18. Rey R. Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía. *Revista chilena de anatomía*. 2001;19(1):75-82.

19. Öçal G. Current Concepts in Disorders of Sexual Development. *J Clin Res Ped Endo* 2011;3(3):105-14.
20. Villalón Ferrero F. Hipospadias y ADS. Trabajo de fin de master del Curso Experto en Urología Pediátrica. 2017. Universidad Interenacional de Urología.
21. Genes ADS/DSD. [Internet]. Disponible en: <https://www.seep.es/>
https://docs.google.com/document/d/1C773CPRtQvW6ug5JhDZePxAuUzo_raAVyVZgOC-oNiA/edit?usp=embed_facebook Consultado el 12/05/2021.
22. Gottlieb B, Trifiro MA. Androgen Insensitivity Syndrome. 1999 [Updated 2017 May 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
23. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(7):1268.
24. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet*. 2012;380(9851):1419-28.
25. Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Polak M, et al. Long-Term Followup and Comparison Between Genotype and Phenotype in 29 Cases of Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Journal of Urology*. 2008;180(4):1496-501.
26. Singh P, Gothwal M, Yadav G, Singh K. Complete androgen insensitivity syndrome: Dilemmas for further management after gonadectomy. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(4):348.
27. Aizpún JL, Muñoz A de A, Longás ÁF. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:117-28. Asociación Española de Pediatría. ISSN: 2171-8172.
28. Auchus RJ, Chang AY. 46, XX DSD: The masculinised female. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(2):219-42.
29. Peter E. Clayton, Walter L. Miller, Sharon E. Oberfield et al. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins

Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(9):4048-53.

30. Roldán Martín B. La guía consenso 2018: debate de los aspectos controvertidos. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019;2(10):53-55. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Sep.562> Consultado el 12/05/2021.
31. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(9):4161-72.
32. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, et al. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(11):4097-103.
33. Couce M-L. Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico. Universitario de Santiago, Departamento de Pediatría, IDIS, CIBERER, Santiago de Compostela, La Coruña, España. Anales de Pediatría. 2019;90(4):205-6.
34. Paz-Valiñas L, Varela-Lema L, Atienza-Merino G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. NIPO: 680-14-195-0. Depósito Legal: C 2244-2014. [Internet]. Disponible en: <https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/avalia-t201305cribadohiperplasia.pdf> Consultado el 12/05/2021.
35. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. NIPO: 680-15-042-1.

36. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(2):197-218.
37. Woodward M, Roberts R. Disorders of sex development. *Surgery (Oxford)*. 2016;34(12):633-8.
38. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, Edwards ZL, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development: UK guidance on evaluation of DSD. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(1):12-26.
39. Fanjul M, Molina E. Ventajas e inconvenientes de las distintas opciones correctoras quirúrgicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019;2(10):56-58. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Sep.563> Consultado el 12/05/2021.
40. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4089-96.
41. Fernández-Balsells MM, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Elnour NOA, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clinical Endocrinology*. 2010;73(4):436-44.
42. Reihani-Sabet F, Eftekhari-Yazdi P, Boroujeni PB, Saffari JR, Almadani N, Bolori S, et al. Birth of a healthy boy following preimplantation genetic diagnosis for congenital adrenal hyperplasia. *JBRA Assisted Reproduction JBRA Assist Reprod*. 2020;24(2):227-230.
43. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Fertility and Sterility*. 2019;111(1):21-3.
44. Sparrow R. Gender eugenics? The ethics of PGD for intersex conditions. *Am J Bioeth*. 2013;13(10):29-38.

45. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):469-83.
46. Riaño Galán I, del Río Pastoriza I, Chueca Guindulain M, Gabaldón Fraile S, de Montalvo Jááskeläinen F. Posicionamiento Técnico de la Asociación Española de Pediatría en relación con la diversidad de género en la infancia y la adolescencia: mirada ética y jurídica desde una perspectiva multidisciplinar. *Anales de Pediatría.* 2018;89(2):123.e1-123.e6.
47. Wolffebuttel KP, Hoebeke P. Open letter to the Council of Europe. *Journal of Pediatric Urology.* 2018;14(1):4-5.
48. Cools M, Simmonds M, Elford S, Gorter J, Ahmed SF, D'Alberon F, et al. Response to the Council of Europe Human Rights Commissioner's Issue Paper on Human Rights and Intersex People. *European Urology.* 2016;70(3):407-9.
49. Folleto producido por Ellie (www.dsdfamilies.org) y John Achermann (UCL/GOSH,London) con aportaciones y consejos de familias, varios miembros de equipos multidisciplinarios de atención sanitaria y grupos de apoyo: Siobhan, Charlie, Elizabeth, Laurie, Joanne, Lizzy, Arlene, Alexander, Jenn y Angela (familiares de niños con DSD); Polly Carmichael, Julie Alderson, Caroline Sanders, Sarah Creighton, Martine Cools, Santiago Vallasciani, Nils Krone, Katy Auckland y Sten Drop (especialistas en DSD); Sue ('Living with CAH'), John (Hypospadias Forum) y Margaret (AISSG UK). La versión en castellano ha sido traducida y adaptada por Laura Audí (especialista en DSD), GrApSIA (Grupo de Apoyo a personas con el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos y condiciones relacionadas www.grapsia.org) y el Proyecto COST Action BM1303 DSDnet (www.dsdnet.eu). 2014. [Internet]. Disponible en: https://www.seep.es/images/site/pacientes/DSD-Primeros_Dias.PDF Consultado el 12/05/2021.
50. Guía para pacientes y familias con hiperplasia suprarrenal congénita. Grupo de trabajo HSC de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/pacientes/GUIA-HIPERPASIA-SUPRARRENAL.pdf> Consultado el 12/05/2021.
51. Flor NG. Diagnòstic de les diferents realitats, posicionaments i demandes de la població intersexual/ ambDSD (diferències del desenvolupament sexual) a Barcelona. Ayuntamiento

de Barcelona. Área de derechos de la ciudadanía, participación y transparencia. Dirección de feminismos y LGTBI. 2016.

52. Audí L. Registro internacional de hiperplasia suprarrenal congénita (I-CAH registry). Endocrinología Pediátrica. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019; Volumen 10. Edición 2.
53. [Internet]. Disponible en: <https://www.i-dsd.org/> Consultado el 12/05/2021.
54. EuroDSD Report Summary. Project ID: 201444. Funded under: FP7-HEALTH. Country: Germany. Periodic Report Summary 2 - EUROSD (Investigation of the molecular pathogenesis and pathophysiology of Disorders of sex development (DSD)). [Internet]. Disponible en: <http://www.euroids.eu>
55. [Internet]. Disponible en: <https://registroraras.isciii.es/> Consultado el 12/05/2021.
56. Moreno-Garcia M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. J Urol. 2002;168(5):2170-2.
57. Melero Puche Y. Buceando en la diversidad desconocida. Una Guía para terapeutas de pacientes con intersexualidades / DSD. 2017:p65. [Internet]. Disponible en: <https://kaleidosintersex.com/> Consultado el 12/05/2021.
58. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. BJU Int. 2000;85(1):120-4.
59. Cools M. Germ cell cancer risk in DSD patients. Annales d'Endocrinologie. 2014;75(2):67-71.
60. Looijenga LHJ, Hersmus R, de Leeuw BHCGM, Stoop H, Cools M, Oosterhuis JW, et al. Gonadal tumours and DSD. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;24(2):291-310.
61. Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. Am J Med Genet. 2017;175(2):304-14.

62. Gillis AJM, Stoop H, Biermann K, van Gurp RJHLM, Swartzman E, Cribbes S, et al. Expression and interdependencies of pluripotency factors LIN28, OCT3/4, NANOG and SOX2 in human testicular germ cells and tumours of the testis: Pluripotency factors and germ-cell tumours. *International Journal of Andrology*. 2011;34(4pt2):e160-74.
63. Stoop H, Honecker F, van de Geijn GJM, Gillis AJM, Cools MC, de Boer M, et al. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells. *J Pathol*. 2008;216(1):43-54.
64. Looijenga LHJ, Kao C-S, Idrees MT. Predicting Gonadal Germ Cell Cancer in People with Disorders of Sex Development; Insights from Developmental Biology. *IJMS*. 2019;20(20):5017.
65. Abacı A, Çatlı G, Berberoğlu M. Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015; 28(9-10):1019-27.
66. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Ller JM. Occurrence of Gonadoblastoma in Females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: A Population Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(9):3199-202.
67. Looijenga LHJ, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;21(3):480-95.
68. Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K, Antao B, Lynch SA, McDermott MB, et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. *Journal of Pediatric Urology*. 2016;12(5):283.e1-283.e7.
69. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SLS, et al. Gonadal Pathology and Tumor Risk in Relation to Clinical Characteristics in Patients with 45,X/46,XY Mosaicism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):E1171-80.
70. Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, Assumpcao JG, De Mello MP, Maciel-Guerra AT, et al. OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in

patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Human Reproduction*. 2011;26(12):3450-5.

71. Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, et al. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2020;33(1):10-4.
72. Silveri M, Grossi A, Bassani F, Orazi C, Camassei F, Zaccara A. Ullrich–Turner Syndrome and Tumor Risk: Is There Another Chance to Early Gonadectomy in Positive TSPY and SRY Patients? *Eur J Pediatr Surg*. 2015;26(03):273-6.
73. Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the Risk of Germ Cell Tumourigenesis in Disorders of Sex Development Patients. *Endocr Dev*. 2014;27:185-96.
74. Jiang J-F, Deng Y, Xue W, Wang Y-F, Tian Q-J, Sun A-J. Surgical Therapy of 17 α -hydroxylase Deficiency in 30 Patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2016;38(5):559-62.
75. Chen M-J, Vu B-MK, Axetrud M, Dietrich JE, Gargotloa P, Maciass CG, et al. Androgen Insensitivity Syndrome: Management Considerations from Infancy to Adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015;12(4):373-87.
76. Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, Acerini CL, Hughes IA. Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. *Journal of Pediatric Urology*. 2017;13(5):498.e1-498.e6. Deans R, Creighton SM, Liao L-M, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence: Timing of gonadectomy in adult women with CAIS. *Clin Endocrinol*. 2012;76(6):894-8.
77. Deans R, Creighton SM, Liao L-M, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence: Timing of gonadectomy in adult women with CAIS. *Clin Endocrinol*. 2012;76(6):894-8.
78. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999;83(6):815-22.

79. Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev.* 2017;11(4):171-4.
80. Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, Hannema SE, Audi L, Köhler B, et al. Management of Gonads in Adults with Androgen Insensitivity: An International Survey. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(4):236-46.
81. Nakhal RS, Hall-Craggs M, Freeman A, Kirkham A, Conway GS, Arora R, et al. Evaluation of Retained Testes in Adolescent Girls and Women with Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Radiology.* 2013;268(1):153-60.
82. Weidler EM, Linnaus ME, Baratz AB, Goncalves LF, Bailey S, Hernandez SJ, et al. A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2019;32(6):605-11.
83. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome—Current Recommendations and Future Directions. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2016;29(4):320-5.
84. O'connell Helen E., Sanjeevan Kalavampara V., Hutson John M. Anatomy of the clitoris. *Journal of Urology.* 2005;174(4 Part 1):1189-95.
85. Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human clitoris. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1015-20.
86. Pippi Salle João L., Braga Luis P., Macedo Nicanor, Rosito Nicolino, Bagli Darius. Corporeal Sparing Dismembered Clitoroplasty: An Alternative Technique for Feminizing Genitoplasty. *Journal of Urology.* 2007;178(4S):1796-801.
87. Lesma A, Bocciardi A, Montorsi F, Rigatti P. Passerini-Glazel Feminizing Genitoplasty: Modifications in 17 Years of Experience with 82 Cases. *European Urology.* 2007;52(6):1638-44.
88. Jesus VM, Buriti F, Lessa R, Toralles MB, Oliveira LB, Barroso U. Total urogenital sinus mobilization for ambiguous genitalia. *Journal of Pediatric Surgery.* 2018;53(4):808-12.

89. Rink RC, Metcalfe PD, Kaefer MA, Casale AJ, Meldrum KK, Cain MP. Partial urogenital mobilization: A limited proximal dissection. *Journal of Pediatric Urology*. 2006;2(4):351-6.
90. Peña A. Total urogenital mobilization—An easier way to repair cloacas. *Journal of Pediatric Surgery*. 1997;32(2):263-8.
91. Fuchs J, Warmann SW, Seitz G, Schäfer J, Schröder M, Obermayr F. Laparoscopically Assisted Vaginal Pull-through for High Urogenital Sinus: A New Surgical Technique. *Urology*. 2012;79(5):1180-3.
92. Ciftci I. Laparoscopic-assisted perineal pull-through vaginoplasty. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012;47(4):e13-5.
93. Birraux J, Mouafo FT, Dahoun S, Tardy V, Morel Y, Mouriquand P, et al. Laparoscopic-assisted vaginal pull-through: A new approach for congenital adrenal hyperplasia patients with high urogenital sinus. *Afr J Paediatr Surg*. 2015;12(3):177-80.
94. Peña A, Filmer B, Bonilla E, Mendez M, Stolar C. Transanorectal approach for the treatment of urogenital sinus: Preliminary report. *Journal of Pediatric Surgery*. 1992;27(6):681-5.
95. Dòmini R, Rossi F, Ceccarelli PL, Castro RD. Anterior sagittal transanorectal approach to the urogenital sinus in adrenogenital syndrome: Preliminary report. *Journal of Pediatric Surgery*. 1997;32(5):714-6.
96. Salle JLP, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, et al. Surgical Treatment of High Urogenital Sinuses Using the Anterior Sagittal Transrectal Approach: A Useful Strategy to Optimize Exposure and Outcomes. *The Journal of Urology*. 2012;187(3):1024-31.
97. Adamiak-Godlewska A, Skorupska K, Rechberger T, Romanek-Piva K, Miotła P. Urogynecological and Sexual Functions after Vecchietti Reconstructive Surgery. *BioMed Research International*. 2019. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/2360185> Consultado el 12/05/2021.
98. Dong X, Xie Z, Jin H. [Comparison study between Vecchietti's and Davydov's laparoscopic vaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015;50(4):278-82.

99. Mouriquand PDE, Gorduza DB, Gay C-L, Meyer-Bahlburg HFL, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *Journal of Pediatric Urology*. 2016;12(3):139-49.
100. Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Current Opinion in Pediatrics*. 2019;31(4):570–574.
101. Creighton S, Chernausk SD, Romao R, Ransley P, Salle JP. Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development – Introduction. *Journal of Pediatric Urology*. 2012;8(6):602-10.
102. Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(3):465-8.
103. Diamond M, Garland J. Evidence regarding cosmetic and medically unnecessary surgery on infants. *Journal of Pediatric Urology*. 2014;10(1):2-6.
104. Human Rights Watch. “I Want to Be Like Nature Made Me.” Medically Unnecessary Surgeries on Intersex Children in the US. 2017. [Internet]. Disponible en: https://www.hrw.org/sites/default/files/report_pdf/lgbtintersex0717_web_0.pdf Consultado el 12/05/2021.

United Nations Human Rights Council, Juan E. Méndez. Report of the Special Rapporteur on Torture and Other Cruel, Inhuman or Degrading Treatment or Punishment .2013. [Internet]. Disponible en: http://www.ohchr.org/Documents/HRBodies/HRCouncil/RegularSession/Session22/A.HRC.2.2.53_English.pdf Consultado el 12/05/2021.

Amnesty International. Europe: First, Do No Harm: Ensuring The Rights of Children with Variations of Sex Characteristics in Denmark and Germany. Index number: EUR 01/6086/2017 London.2017. [Internet]. Disponible en: <https://www.amnesty.org/en/documents/eur01/6086/2017/en/> Consultado el 12/05/2021.

European Union Agency for Fundamental Rights. The Fundamental Rights Situation of Intersex People. Vienna 2015. [Internet]. Disponible en: <http://fra.europa.eu/en/publication/2015/fundamental-rights-situation-intersexpeople> Consultado el 12/05/2021.

105. Baskin A, Wisniewski AB, Aston CE, Austin P, Chan Y-M, Cheng EY, et al. Post-operative complications following feminizing genitoplasty in moderate to severe genital atypia: Results from a multicenter, observational prospective cohort study. *Journal of Pediatric Urology*. 2020. S1477-5131(20)30336-3. [Internet]. Disponible en: [https://www.jpurol.com/article/S1477-5131\(20\)30336-3/abstract](https://www.jpurol.com/article/S1477-5131(20)30336-3/abstract) Consultado el 12/05/2021.
106. Köhler B, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Grüters A, Thyen U, et al. Satisfaction with Genital Surgery and Sexual Life of Adults with XY Disorders of Sex Development: Results from the German Clinical Evaluation Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):577-88.
107. Harris RM, Chan Y-M. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development: *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2019;26(1):49-53.
108. Bernabé KJ, Nokoff NJ, Galan D, Felsen D, Aston CE, Austin P, et al. Preliminary report: Surgical outcomes following genitoplasty in children with moderate to severe genital atypia. *Journal of Pediatric Urology*. 2018;14(2):157.e1-157.e8.
109. Gardner M, Sandberg DE. Navigating Surgical Decision Making in Disorders of Sex Development (DSD). *Front Pediatr*. 2018;6:339.
110. Gomez-Lobo V, Amies Oelschlager A-M. Disorders of Sexual Development in Adult Women: *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(5):1162-73.
111. Scherthner-Reiter MH, Baumgartner-Parzer S, Egarter HC, Krebs M, Kautzky-Willer A, Kirchheiner K, et al. Influence of Genotype and Hyperandrogenism on Sexual Function in Women With Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(10):1529-40.

112. Improda N, Barbieri F, Ciccarelli GP, Capalbo D, Salerno M. Cardiovascular Health in Children and Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol.* 2019;10:212.
113. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, et al. On behalf of the COST Action BM1303 working group. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):415-29.
114. Schober J, Nordenström A, Hoebeke P, Lee P, Houk C, Looijenga L, et al. Disorders of sex development: Summaries of long-term outcome studies. *Journal of Pediatric Urology.* 2012;8(6):616-23.
115. [Internet]. Disponible en: <https://www.ICIQ.net> Consultado el 12/05/2021.
116. Lee P, Schober J, Nordenström A, Hoebeke P, Houk C, Looijenga L, et al. Review of recent outcome data of disorders of sex development (DSD): Emphasis on surgical and sexual outcomes. *Journal of Pediatric Urology.* 2012;8(6):611-5.
117. Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, Rosoklija I, Gosiengfiao Y, Yerkes E, et al. Presence of Germ Cells in Disorders of Sex Development: Implications for Fertility Potential and Preservation. *Journal of Urology.* 2017;197(3 Part 2):937-43.
118. Alpern AN, Gardner M, Kogan B, Sandberg DE, Quittner AL. Development of Health-Related Quality of Life Instruments for Young Children With Disorders of Sex Development (DSD) and Their Parents. *J Pediatr Psychol.* 2017; 42(5),544–558.
119. Bullinger M, Quitmann J, Chaplin JE, Herdman M, Mimoun E, Power M, et al. Quality of life in short stature youth the QoLISSY questionnaire user's manual. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013; 11(1):76.
120. [Internet]. Disponible en: <https://www.who-5.org/> Consultado el 12/05/2021.
121. Rapp M, Mueller-Godeffroy E, Lee P, Roehle R, Kreukels BPC, et al. On behalf of the dsd-LIFE group, Multicentre cross-sectional clinical evaluation study about quality of life in adults with disorders/differences of sex development (DSD) compared to country specific reference populations (dsd-LIFE). *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):54.

122. Herrera Gómez C. Más allá de las etiquetas. Txalaparta; 2011. 316 p.
123. González Vázquez A. Michel Foucault, Judith Butler, y los cuerpos e identidades críticas, subversivas y deconstructivas de la Intersexualidad. Isegoría. 2009;0(40):235-44.
124. De Beauvoir S. Segundo Sexo. Editorial Sudamericana S.A.; 2002. 728 p.
125. Mead M. Male and Female: A Study of the Sexes in a Changing World. Harper Perennial; 2016. 496 p.
126. Fausto-Sterling A. Cuerpos sexuados: La política de género y la construcción de la sexualidad. Editorial Melusina; 2006. 526 p.
127. Vázquez F, Cleminson R. El destierro de lo maravilloso. Hermafroditas y mutantes sexuales en la España de la Ilustración. Asclepio. 2011;63(1):7-38.
128. Esteban ML, Hernández JM. Etnografías feministas. Una mirada al siglo XXI desde la antropología vasca. Edi. Ediciones Balletera, Barcelona. 2018. Citado en el trabajo de fin de máster de Gómez Sánchez M. *Intersexualidades: conversaciones entre madres e hijas*. Máster de estudios feministas y de género de la UPV-EHU. 2018.
129. Esteban ML. Antropología del cuerpo. Género, itinerarios corporales, identidad y cambio. 2ª edición. Bellaterra SL.; 2013. p268.
130. Money J, Ehrhardt AA. Desarrollo de la sexualidad humana: diferenciación y dimorfismo de la identidad de género desde de la concepción hasta la madurez. Ediciones Morata; 1982. 308 p.
131. García López DJ. La intersexualidad en el discurso médico-jurídico. Universidad de Almería y FLACSO. Eunomía. Revista en Cultura de la Legalidad. 2015;8:54-70. ISSN: 2253-6655.
132. Cano Abadía M. Intersexualidad: una mirada feminista. Feminismo/s 19. Universidad de Zaragoza. 2012;(19):67-87.
133. Marañón G. Tres ensayos sobre la vida sexual. 1934. Evolución de la sexualidad y los estados intersexuales. 1930.

134. Cleminson R, Doménech RM. ¿Mujer u hombre? Hermafroditismo, tecnologías médicas e identificación del sexo en España, 1860-1925. DYNAMIS. Acta Hisp. Med. Sci. Hist. Illus. 2004;24:53-91. ISSN: 0211-9536.
135. Young HH. Genital Abnormalities: Hermaphroditism & Related Adrenal Diseases. Williams & Wilkins; 1937. 784 p.
136. Adichie CN. El peligro de la historia única. Penguin Random House Grupo Editorial España; 2018. 31p. Charla TED titulada: *El peligro de la historia única*. 2019. [Internet]. Disponible en: https://www.ted.com/talks/chimamanda_ngozi_adichie_the_danger_of_a_single_story Consultado el 12/05/2021.
137. Laqueur T. La construcción del sexo: cuerpo y género desde los griegos hasta Freud. Cátedra; 1994. 413 p.
138. Federici S. El patriarcado del salario: críticas feministas al marxismo. Tinta Limón ediciones; 2018. 114 p.
139. Guancho VH. Intersexualidad y prácticas científicas: ¿ciencia o ficción?. Universidad de La Laguna. RIPS. 2009;8:89-102. ISSN: 1577-239X.
140. Posada Kubissa ML. Teoría queer en el contexto español. Reflexiones desde el feminismo. Daimon. 2014;(63):147.
141. Foucault M. Historia de la sexualidad. Siglo XXI; 2007. 198 p.
142. Butler J. Deshacer el género. Grupo Planeta Spain; 2016. 605 p.
143. Preciado PB. Manifiesto contrasexual. Anagrama; 2016. 149 p.
144. Llopis M. Maternidades Subversivas. Txalaparta; 2015. ISBN: 978-84-16350-25-4.[Internet]. Disponible en: <https://www.mariallopis.com/portfolio/maternidades-subversivas/> Consultado el 12/05/2021.
145. Audí L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, Holterhus PM, et al. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of

differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179(4):R197-206.

146. Daae E, Feragen KB, Nerømoen I, Falhammar H. Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Endocrine*. 2018;62(1):3-13.
147. Bajszczak K, Szarras-Czapnik M, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Słowikowska-Hilczler J. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. *Endokrynologia Polska*. 2020;71(2):168-75.
148. Ernst MM, Liao L-M, Baratz AB, Sandberg DE. Disorders of Sex Development/Intersex: Gaps in Psychosocial Care for Children. *Pediatrics*. 2018;142(2):e20174045.
149. Bennecke E, Werner-Rosen K, Thyen U, Kleinemeier E, Lux A, Jürgensen M, et al. Subjective need for psychological support (PsySupp) in parents of children and adolescents with disorders of sex development (dsd). *Eur J Pediatr*. 2015;174(10):1287-97.
150. Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Green-Golan L, VanRyzin C, et al. Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):801-10.
151. Dudzińska B, Leubner J, Ventz M, Quinkler M. Sexual Well-Being in Adult Male Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:469289.
152. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(11):5110-21.
153. Rapp M, Mueller-Godeffroy E, Lee P, Roehle R, Kreukels BPC, Köhler B, et al. Multicentre cross-sectional clinical evaluation study about quality of life in adults with disorders/differences of sex development (DSD) compared to country specific reference populations (dsd-LIFE). *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):54.
154. Genetics S on E and C on. Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics* 2000;106(6):1511-8.

155. Lin-Su K, Lekarev O, Poppas DP, Vogiatzi MG. Congenital adrenal hyperplasia patient perception of 'disorders of sex development' nomenclature. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):9.
156. González R, Ludwikowski BM. Is It Beneficial to Patients to Include Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Among the Disorders of Sex Development (DSD)? *Front Pediatr.* 2018;6:344.
157. González R, Ludwikowski BM. Should CAH in Females Be Classified as DSD? *Front Pediatr.* 2016;4:48.
158. Gómez M. Un brindis por la I. *Pikara magazine.* 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.pikaramagazine.com/2020/10/un-brindis-por-la-i/> Consultado el 12/05/2021.
159. Díez López I, Rodríguez Estévez A, González Molina E, Martínez Ayucar M, Rodríguez Pérez B, Ezquieta Zubicaray B. Síndrome suprarrenogenital congénito virilizante con mutación de novo I172N: estudio de un nuevo caso. *An Pediatr.* 2010;72(1):72-8.
160. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet.* 1995;96(2):198-204.
161. Grosse SD, Vliet GV. How Many Deaths Can Be Prevented by Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia? *HRP.* 2007;67(6):284-91.
162. Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, et al. Worldwide Experience in Newborn Screening for Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics.* 1988;81(6):866-74.
163. Michael S. Watson, PhD, Marie Y. Mann, MD, MPH, Michele A. Lloyd-Puryear, MD, PhD, Piero Rinaldo, MD, PhD, and R. Rodney Howell, MD, editors. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. American College of Medical Genetics' Newborn Screening Expert Group. Executive Summary. *Genet Med.* 2006;8(Suppl 1):1S-11S. [Internet]. Disponible en: www.geneticsinmedicine.org Consultado el 12/05/2021.
164. Berenbaum SA, Bryk KK, Duck SC, Resnick SM. Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Pediatrics.* 2004;144(6):741-6.

165. Fagerholm R, Mattila AK, Roine RP, Sintonen H, Taskinen S. Mental health and quality of life after feminizing genitoplasty. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012;47(4):747-51.
166. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(4):R167-81.
167. Segev-Becker A, Jacobson R, Stein R, Eyal O, Oren A, Schachter-Davidov A, et al. Women with Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Gender, Sexuality, and Quality-Of-Life Features Similar to those of Nonaffected Women. *Endocrine Practice*. 2020;26(5):535-42.
168. Kreukels B, Cohen-Kettenis P, Roehle R, et al. Sexuality in Adults with Differences/Disorders of Sex Development (DSD): Findings from the dsd-LIFE Study. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2019; 45(8): 688–705.
169. Engberg H, Möller A, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A, Frisén L. Identity, Sexuality, and Parenthood in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2020;33(5):470-6.
170. McCracken KA, Fallat ME. Transition from pediatric to adult surgery care for patients with disorders of sexual development. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2015;24(2):88-92.
171. Piaggio LA. Congenital Adrenal Hyperplasia: Review from a Surgeon's Perspective in the Beginning of the Twenty-First Century. *Front Pediatr*. 2014;1:50.
172. Baskin LS. Restoring normal anatomy in female patients with atypical genitalia. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(4):227-31.
173. Escala de evidencia científica. 2019. [Internet]. Disponible en: [https://secpoo.com/wp-content/uploads/2020/03/Escala de evidencia científica 2019.pdf](https://secpoo.com/wp-content/uploads/2020/03/Escala_de_evidencia_cientifica_2019.pdf) Consultado el 12/05/2021.
174. Escala JM, Cadena Y, Lopez PJ, Angel L,G. Retamal M, Letelier N, Zubieta R. Genitoplastia feminizante en hiperplasia suprarrenal congénita; ¿una o dos etapas quirúrgicas?. *Arch. Esp. Urol*. 2009;62(9):724-730.

175. Jedrzejewski G, Ben-Skowronek I, Wozniak MM, Brodzisz A, Budzynska E, Wieczorek AP. Testicular adrenal rest tumors in boys with congenital adrenal hyperplasia: 3D US and elastography – Do we get more information for diagnosis and monitoring? *Journal of Pediatric Urology*. 2013;9(6):1032-7.
176. Diamond M. Correction for false statement. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):1.
177. Schober J. Ethics and Futuristic Scientific Developments Concerning Genitoplasty. *Ethics and Intersex*. International Library of Ethics, Law and the New Medicine. 2006. Vol 29:p.311-7. Springer, Dordrecht. Online ISBN: 978-1-4020-4314-7.
178. Plan Estratégico de Salud para Euskadi (2013-2020). [Internet] Disponible en: <https://www.euskadi.eus/informacion/politicas-de-salud-para-euskadi-2013-2020/web01-a2salpol/es/> Consultado el 12/05/2021.
179. II. Plan de Normalización del Uso del Euskera (2013-2019). [Internet] Disponible en: https://www.euskadi.eus/web01a2inguru/es/contenidos/informacion/euskara_plana/es_de_f/index.shtml Consultado el 12/05/2021.

13.-ESKERRAK/AGRADECIMIENTOS

Por y para mis pacientes.

Merecen especial mención por su dedicación e interés, todo el grupo que ha sido parte imprescindible para que este proyecto salga adelante. Desde los y las compañeras de Endocrinología Pediátrica: Vanesa Cancela Muñiz, Ignacio Díez López y Francisco Javier Núñez Rodríguez; gracias por la implicación y ayuda del personal de Biodonostia: Arantza Abad, Amaia Perales y Cristina Sarasqueta; la perspectiva y el trabajo realizado por: María Gómez Sánchez y Jone Miren Hernández García de la Escuela de Doctorado de Estudios Feministas y de Género de la UPV/EHU; sin olvidarme de mis compañeras de Cirugía Pediátrica: Flor Villalón Ferrero y Leire Larreina De La Fuente, por su apoyo diario.

PARE, Deustuko Talde Feministari, bertan hezi ta hasi nintzelako.

Eta azkenik garrantzitsuenak, nire familiako emakumeei: Alejandra, Montse, Cris eta Irantzu. Milesker.

