



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**IDENTIFICACIÓN DE LA DOSIS MINIMA DE HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA PARA
GENERAR RESPUESTA POSITIVA EN PACIENTES CON
ALTERACIONES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL
PERIODO 1990-2020**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ROLY MAMANI MOLINA

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES

CO-TUTOR

ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY



CIUDAD DE MEXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**IDENTIFICACIÓN DE LA DOSIS MINIMA DE HORMONA GONADOTROPINA
CORIÓNICA HUMANA PARA GENERAR RESPUESTA POSITIVA EN
PACIENTES CON ALTERACIONES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO 1990-2020**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**



**DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DEL DPTO DE PRE Y POST GRADO**



**DR. RAUL CALZADA LEÓN
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA**



**DRA. MARIA DE LA LUZ RUIZ REYES
TUTOR DE TESIS**



**DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY
COTUTOR DE TESIS**

TUTOR Y ASESORES

TUTOR:

Dra. María de la Luz Ruíz Reyes

CO-TUTOR:

Dr. Alejandro Gabriel González Garay

ASESOR DE RESULTADOS BIOQUÍMICOS:

Bioquímica: María Eugenia Costantini Millán

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, mi confidente, mi apoyo y mi ejemplo a seguir, y mi padre que en el cielo guía mis pasos.

A mi familia, mi hija Lya, por su paciencia, por su apoyo incondicional en los momentos fáciles y en los difíciles y por todo su amor que rebasa las distancias.

A mis amigos, mis hermanos elegidos, los cercanos y los que a pesar de la distancia me han animado todos los días de este caminar, gracias por su apoyo y comprensión.

A mis maestros por todas sus enseñanzas, Dr. Raúl Calzada, Dr. Carlos Robles, Dra. Nelly Altamirano, Dra. María de la Luz Ruiz, Dra. Lissete Arguinzoniz, gracias por su apoyo y por compartir sus conocimientos.

INDICE

ABREVIATURAS.....	1
1. MARCO TEORICO.....	2
1.1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.2. Incidencia	2
1.3. Clasificación	2
<i>Cuadro 1. Clasificación de las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS)</i>	3
1.4. DIFERENCIACIÓN DEL TRACTO GENITAL.....	5
1.5. Activación postnatal de eje hipotálamo hipófisis: mini pubertad.....	8
1.5.1. Activación testicular posnatal.....	9
1.6. ABORDAJE DE ADS.....	10
1.7. Prueba de estimulación con gonadotropina corionica humana	10
1.8. Definición de una respuesta normal de testosterona después de la estimulación con hcg.....	121
Cuadro 2. Reporte de estudios de prueba de estimulación con hCG.....	Error!
Bookmark not defined.	
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
6. DISEÑO METOLÓGICO	17
7. POBLACION OBJETIVO.....	17
9. CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
9.1. Criterios de inclusión	18
9.2. Criterios de Exclusión.....	18
10. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.	19
11.1. MATERIALES:.....	20
11.2. HUMANOS:.....	21
13. CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA.....	22
14. FINANCIAMIENTO	22
15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	24

18.	RESULTADO	24
18.1	DISCUSION	37
18.2	CONCLUSIONES	39
19.	BIBLIOGRAFÍA.....	4141
20.	ANEXO 1	455

ABREVIATURAS

ADS Alteración en diferenciación sexual

PRT Prueba de reserva testicular

DHT Dihidrotestosterona

hCG Hormona gonadotropina Coriónica humana

HSC Hiperplasia suprarrenal congénita

INSL3 Factor de células de Leydig similar a la insulina

LH Hormona luteinizante

ng/dl Nanogramos por decilitro

UI Unidades internacionales

pg/ml Picogramos por mililitro

SRY Región determinante del sexo o el cromosoma Y

StAR Proteína reguladora aguda de esteroides

IVF Índice de volumen de falo

1. MARCO TEORICO.

1.1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un fenotipo sexual adecuado y funcional, está condicionado por cuatro estadios consecutivos: 1) la determinación cromosómica, 2) el proceso de diferenciación de las gónadas hacia ovarios o testículos, 3) la diferenciación sexual primaria y 4) la diferenciación sexual secundaria. ⁽¹⁾

Las alteraciones en la diferenciación sexual (ADS) pueden definirse como condiciones en las que el sexo genético, gonadal y de genitales internos y/o externos es discordantes. ⁽²⁾

Se debe descartar alteración en diferenciación sexual en aquellos pacientes con criptorquidia bilateral, hipospadias, escroto bífido, clitoromegalia, fusión labial posterior, labios mayores escrotalizados, micropene, fenotipo femenino con gónada palpable, hernia inguinal bilateral, ya sea en forma aislada o en diversas combinaciones. ⁽³⁾

1.2. Incidencia

Se ha estimado que su incidencia es de aproximadamente 1 de cada 4500 a 5500 recién nacidos y cuando se consideran todas las anomalías congénitas genitales, incluidas la criptorquidia y la hipospadias, la incidencia puede oscilar entre 1: 200 y 1: 300. La incidencia de ADS en individuos 46, XY se ha estimado en 1 de cada 20.000 nacimientos y la incidencia global de ADS en individuos 46, XX principalmente HSC (hiperplasia suprarrenal congénita) es de 1 en 14.000-15.000 nacidos vivos, que varía según la región debido a diferencias en la frecuencia de variantes patogénicas. La hiperplasia suprarrenal congénita y la disgenesia gonadal mixta constituyen la mitad de todos los pacientes con ADS que se presentan clínicamente con ambigüedad genital. ⁽⁴⁾

1.3. Clasificación

Estas patologías se clasifican según los criterios del Consenso de Chicago del 2006, en el que se eliminaron términos como "pseudohermafroditismo" y "hermafroditismo" proponiendo ADS XX, ADS XY y ADS ovotesticular, también se eliminó el término "intersexo o ambigüedad" por el de "trastornos o anomalías del desarrollo sexual" como de detalla en el cuadro 1. ⁽⁵⁾

A pesar de ello, las personas afectadas rechazan esta terminología médica, lo que ha provocado un replanteamiento progresivo, de modo que actualmente se aboga por el de Desarrollo Sexual Diferente (DSD) ⁽⁶⁾

En el Instituto Nacional de Pediatría se designan bajo el término de ADS o Alteración en la diferenciación sexual.

Cuadro 1. Clasificación de las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS)

A. Alteraciones cromosómicas	
	a) 47,XXY: Síndrome de Klinefelter y variantes b) 45,X y mos 45,X/46,XX: Síndrome de Turner y variantes c) 45,X /46,XY: Disgenesia gonadal mixta d) 46,XX /46,XY: ADS/DSD ovotesticular, quimerismo e) 47,XYY
B. Cariotipo 46,XY	
Anomalías en el desarrollo gonadal	a) Disgenesia gonadal 46,XY (completa o parcial) (SRY, SOX9, NR5A1, WT1, DHH, etc.) b) 46,XY ovotesticular c) Síndrome de regresión testicular (incluye la anorquia y el síndrome de fuga testicular)
Anomalías en el desarrollo genital por alteración en la síntesis o en la acción hormonal	Alteraciones de la síntesis de andrógenos: a) Mutaciones del receptor de LH (hipoplasia o aplasia de células de Leydig; LHCGR) b) Síndrome Smith-Lemli-Opitz (déficit de 7-dehidrocolesterol reductasa: DHCR7) Defectos en la síntesis de testosterona: - Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (StAR) - Deficiencia de colesterol desmolasa (CYP11A1) - Deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HDS3B2) - Deficiencia de 17α--hidroxilasa / 17-20 liasa (CYP17A1) - Deficiencia P450 oxidorreductasa (POR) - Deficiencia de citocromo b5 (CYB5) - Deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HDS17B3) - Deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 (SRD5A2). Alteraciones en la acción de los andrógenos: a) Insensibilidad a los andrógenos (AR; total o parcial = CAIS o PAIS) b) Fármacos y moduladores ambientales

	c) Alteraciones en la síntesis o acción de la hormona antimülleriana: Síndrome de los conductos de Müller persistentes (AMH / AMHR2)
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes asociados con alteraciones del desarrollo genital masculino (anomalías cloacales Aarskog, Robinow, etc.) - Retraso de crecimiento intrauterino severo y precoz. - Hipospadias aislado (CXorf6 o MAMLD1) - Hipogonadismo hipogonadotropo congénito - Criptorquidia: INSL3, RXFP2 o INSL3R o GREAT
C. Cariotipo 46,XX	
Anomalías en el desarrollo gonadal	<ul style="list-style-type: none"> a) Disgenesia gonadal 46,XX b) 46,XX Ovotesticular c) ADS Testicular 46, XX: SRY, duplicación SOX9, RSPO1 o Varón 46, XX
Anomalías en el desarrollo genital por exceso de andrógenos	<p>Producción fetal:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Deficiencia de 21-hidroxilasa (CPY21A2) b) Deficiencia de 11-β-hidroxilasa (CYP11B1) c) Deficiencia P450 oxido-reductasa (POR) d) Deficiencia de citocromo b5 (CYB5) e) Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) f) Mutaciones del receptor de glucocorticoides (NR3C1) <p>Producción fetoplacentaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Deficiencia de aromatasa placentaria y fetal (CYP19A1) b) Deficiencia P450 oxido-reductasa (POR) c) Tumores fetales o placentarios productores de andrógenos <p>Producción materna:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Fármacos androgénicos b) b. Tumores maternos virilizantes: luteomas, tumor de Krukenberg)
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes malformativos - Hipoplasia/agenesia de estructuras Müllerianas (síndrome de Rokitansky-Hauser tipo I y tipo II - MURCS) - Anomalías uterinas (por ejemplo, MODY 5) - Atresia vaginal - Adherencias de labios vaginales

Adaptado del consenso sobre el tratamiento de los trastornos intersexuales, 2006

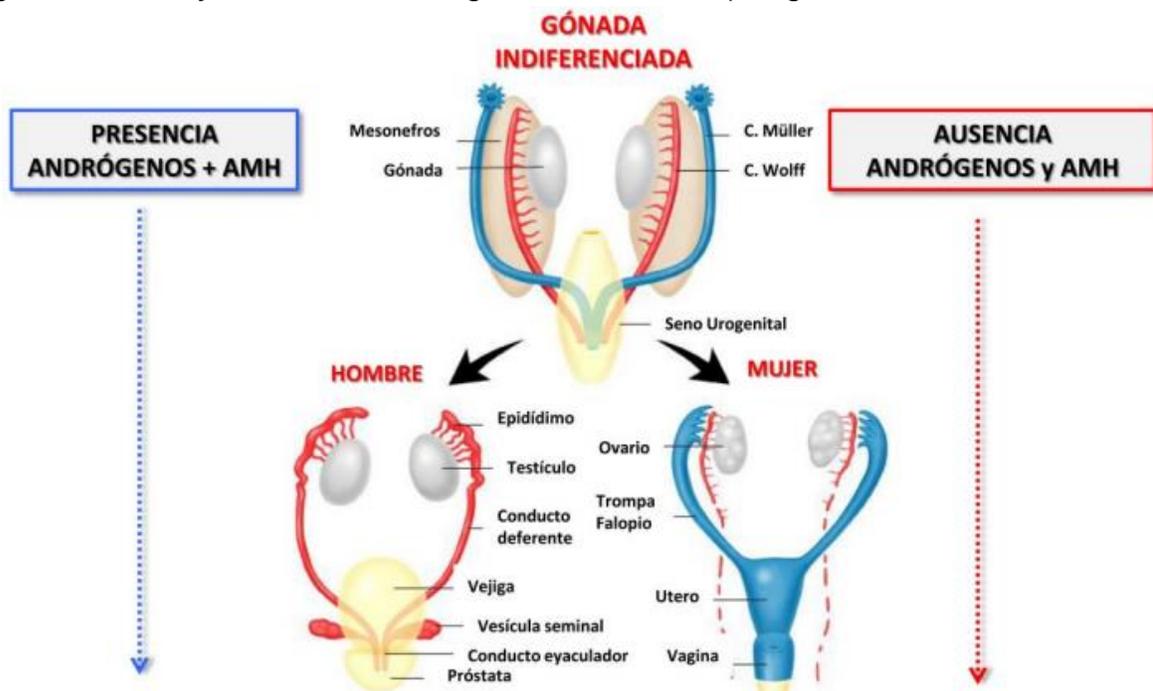
(5)

1.4. DIFERENCIACIÓN DEL TRACTO GENITAL

Inicialmente, y hasta la sexta semana, el tracto reproductivo interno es idéntico en los embriones XX y XY. ⁽⁷⁾

Los conductos mesonéfricos o de Wolff, se forman en el mesodermo intermedio durante la 4ª semana y se alargan caudalmente en dirección al seno urogenital ⁽⁸⁾. Durante la quinta semana, las células celómicas especificadas para convertirse en células de Müller forman una hendidura entre las crestas gonadales y mesonéfricas, lateralmente a los conductos de Wolff. Estas células invaginan caudalmente hasta llegar al conducto de Wolff, paso que requiere la expresión de WNT4 por el mesénquima mesonéfrico, como se observa en la figura 1. ⁽⁹⁾.

Fig. 1 desarrollo y diferenciación de genitales internos. (imagen tomado de Guerrero-



Fernández J, SEEP 2019)

Los conductos de Müller crecen hacia el seno urogenital, atravesando ventralmente los conductos de Wolff, por lo que finalmente se encuentran medialmente y se fusionan para dar lugar al canal útero vaginal en la línea media, como se observa en la figura 2, ⁽¹⁰⁾. El alargamiento del conducto de Müller está regulado por WNT9B

secretado por el epitelio del conducto de Wolff ⁽¹¹⁾ y requiere contacto físico con este último ⁽¹⁰⁾.

El destino posterior del conducto de Müller difiere notablemente según el sexo.

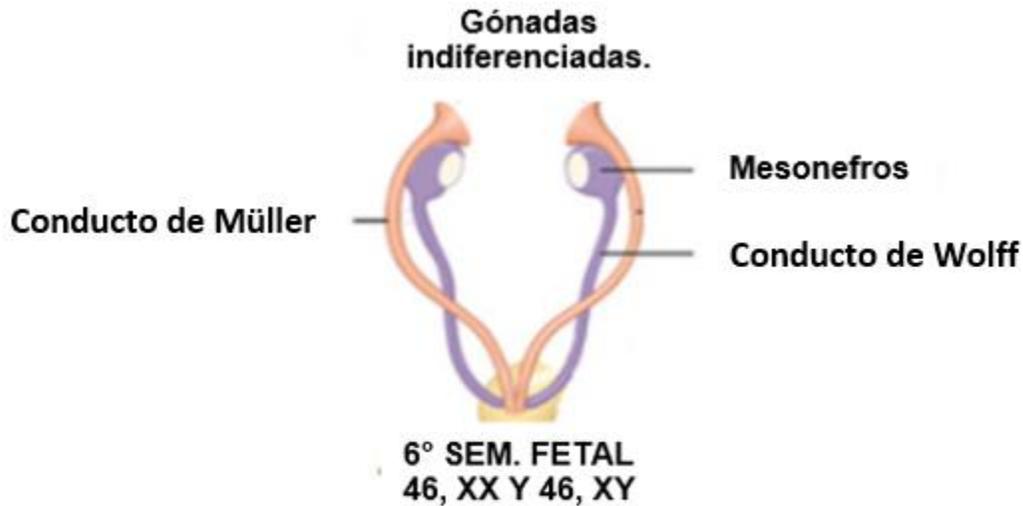


Fig. 2 Etapa indiferencia del desarrollo sexual fetal.

(Imagen tomado de Guerrero-Fernández J, SEEP 2019)

En el varón normal, su extremo craneal muestra signos de regresión inminente incluso antes de que el conducto de Müller llegue al seno urogenital, coincidiendo con el inicio de la secreción de hormona antimülleriana (AMH) por las células de Sertoli. El conducto de Müller se asemeja morfológicamente a un tubo epitelial, pero expresa marcadores de células de la mesénquima. ⁽¹²⁾

Estas características meso epiteliales persisten durante la regresión mientras que, a la misma edad, el conducto de Müller femenino se vuelve exclusivamente epitelial,

anunciando el final de la ventana de sensibilidad a la AMH ⁽¹³⁾. a regresión de los conductos de Müller inicia con la pérdida de la membrana basal epitelial y apoptosis, que progresa hacia el seno urogenital. En el feto humano a las 9 semanas, los

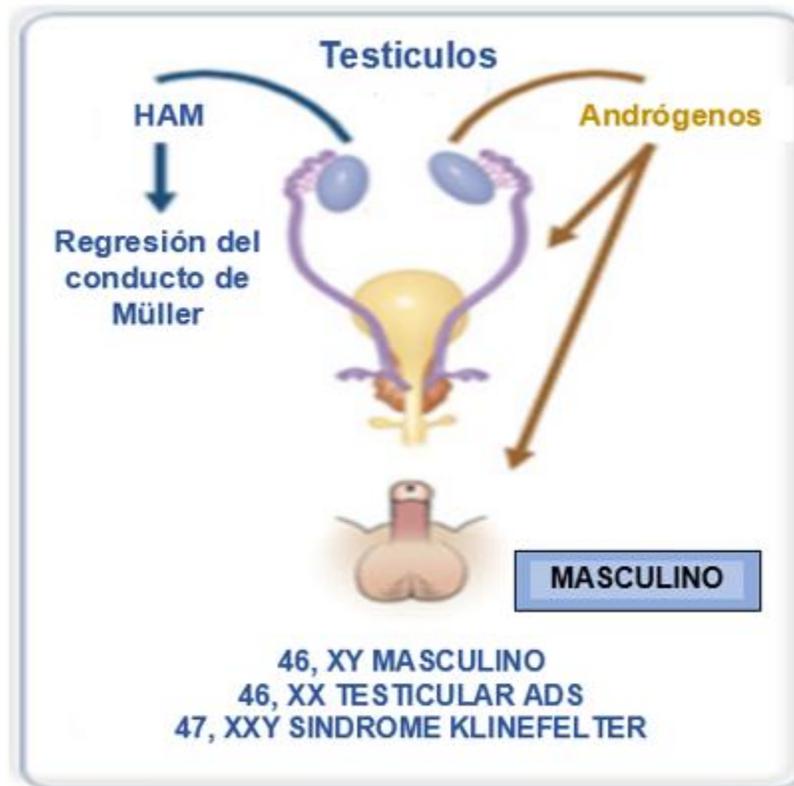


Fig. 3 Diferenciación masculino en individuos normales 46, XY

conductos de Müller han desaparecido casi por completo. ⁽¹⁾

(Imagen tomado de Guerrero-Fernández J, SEEP 2019)

Las células de Leydig, bajo el efecto de la gonadotropina coriónica humana placentaria (hCG), producen testosterona, que actúa directamente sobre los conductos de Wolff y promueve su diferenciación en epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales en la semana ⁽¹²⁾. Al final del primer trimestre de la vida fetal la diferenciación masculina de los genitales se completa con el cierre de los pliegues uretrales, la colocación del meato en la punta del falo y la fusión de los pliegues laterales para formar el escroto. El tubérculo genital forma los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso del pene. ⁽¹⁾

En la segunda mitad de la gestación, la LH hipofisaria fetal asume la regulación de la producción de testosterona, lo que impulsa el aumento del tamaño del pene y, junto con el factor de células de Leydig similar a la insulina 3 (INSL3), el descenso de los testículos a la posición escrotal, como se observa en la figura 3.

En el seno urogenital y los esbozos de los genitales externos, la testosterona es transformada en dihidrotestosterona por la enzima 5-alfa-reductasa. La DHT tiene una afinidad 20 veces mayor que la testosterona por el receptor de andrógenos, por lo cual su efecto virilizante es mucho más potente, y es responsable de la pigmentación, la rugosidad y la fusión de los pliegues labio escrotales, del crecimiento del pene y de la migración de la uretra a la punta del glande. ⁽¹⁾

En ausencia de las hormonas testiculares, estén presentes o no los ovarios e independientemente del cariotipo, la diferenciación del tracto genital sigue la vía femenina.⁽¹²⁾

Los conductos de Müller forman la trompa de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. ⁽¹³⁾ En ausencia de la acción de los andrógenos, los conductos de Wolff presentan un fenómeno de regresión a través de un proceso activo inducido por COUP-TF2 ⁽¹⁴⁾. La próstata no se diferencia y la vagina se abre separándose de la uretra en la superficie del perineo. Los pliegues uretrales no se fusionan y dan lugar a los labios menores; los pliegues laterales también permanecen separados y forman los labios mayores. El tubérculo genital no crece y forma el clítoris.⁽¹⁵⁾

1.5. Activación postnatal de eje hipotálamo hipófisis: mini pubertad

La nacer, los niveles de gonadotropina son bajos en ambos sexos, las hormonas placentarias se eliminan de la circulación del recién nacido durante los primeros días postnatales, alrededor de una semana de edad, los niveles de FSH y LH comienzan a aumentar y alcanzar su punto máximo entre 1 semana y 3 meses. ⁽¹⁶⁾

1.5.1. Activación testicular posnatal

Los niveles de testosterona en los niños son bajos en la sangre del cordón umbilical, pero comienzan a aumentar después de 1 semana de edad, alcanzan un pico a niveles puberales a los 1-3 meses y luego disminuyen a niveles prepuberales aproximadamente a los 6 meses de edad, como se observa gráficamente en la figura 4 ⁽¹⁶⁾.

En el estudio realizado por Bergadá y colaboradores, informa en detalle el patrón de variación en las gonadotropinas séricas y los marcadores testiculares de la función de las células de Sertoli y Leydig a lo largo del primer mes de vida, La testosterona sérica se midió mediante RIA, con un límite de detección de 10 ng / dl, se obtuvieron muestras en 57 niños sanos, la primera muestra se en el día 2 de vida, y los días 7, 10, 15, 20, y 30, los niveles de testosterona fueron 66 +/- 42 ng/dl en el día 2, 82 +/- 24 ng/dl en el día 20 y 210 +/- 130 ng/ dl en el día 30. ⁽¹⁷⁾

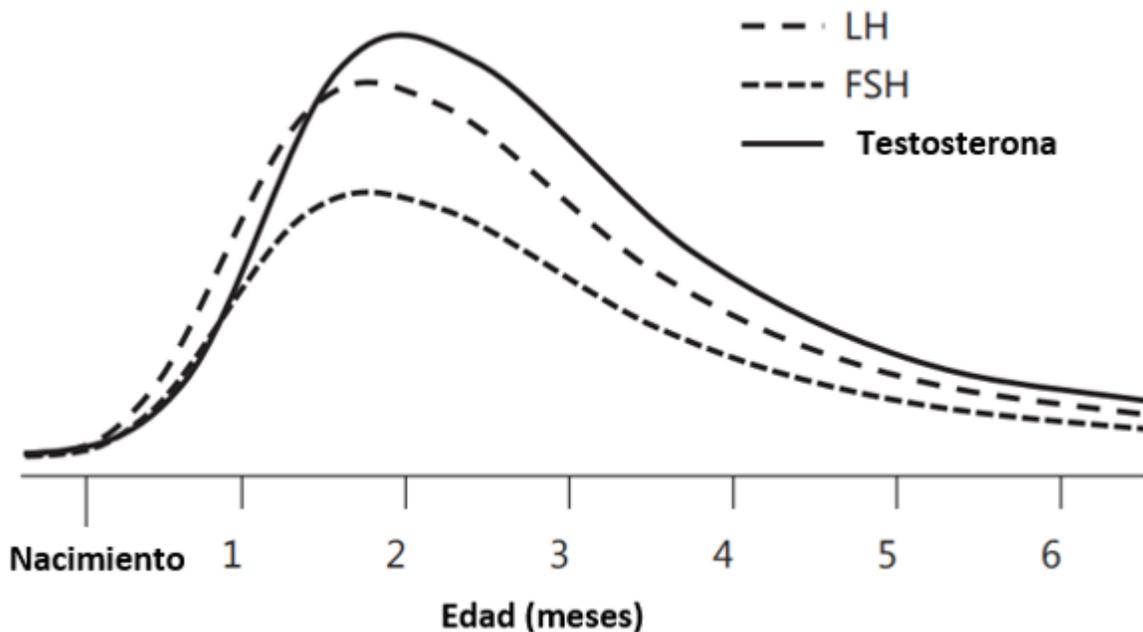


Fig. 4 tomado de (Review 2014). Patrones de secreción posnatal de gonadotropinas y esteroides sexuales en niños.

1.6. ABORDAJE DE ADS

Los pacientes con ADS requieren la evaluación integral por un equipo multidisciplinario constituido por Pediatra, Endocrinólogo Pediatra, Psicólogo, Urólogo Pediatra, especialista en Genética Clínica, Biólogo Molecular, Bioquímico Clínico y en ocasiones un asesor legal, por lo que los pacientes a los cuales se les identifique esta condición deben ser trasladados inmediatamente a un tercer nivel de salud. ⁽¹⁵⁾

1.7. PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

La prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) se ha utilizado clínicamente ampliamente hace más de 50 años para evaluar la capacidad de los testículos para producir testosterona, que demuestra la función eficaz de las células de Leydig en niños con sospecha de ADS.⁽¹⁾, además, sirve para detectar defectos en la biosíntesis y acción de la testosterona y de manera simultánea, se puede medir la concentración de dihidrotestosterona, lo que permite confirmar la presencia de 5 alfa-reductasa. ⁽¹⁸⁾.

Actualmente se utiliza de manera universal, sin embargo, no hay uniformidad en cuanto a la dosis adecuada para lograr el estímulo ni en la cantidad de los días que debe durar la misma y nivel de testosterona sérica que debe alcanzar un paciente para considerarlo con una adecuada respuesta, como se resume en el cuadro 2

En la guía de la Sociedad de Endocrinología del Reino Unido la mayoría de los protocolos para la estimulación de hCG utilizan 1000-1500 unidades diarias de hCG intramuscular en tres días consecutivos, si la respuesta no es suficiente, puede indicarse una estimulación adicional de hCG con 1500 unidades dos días a la semana durante las siguientes 2 semanas. La prueba de estimulación con hCG con duración de 3 semanas puede estar indicada en aquellos casos de criptorquidia bilateral o en los que existe una alta sospecha de hipogonadismo hipogonadotrópico, donde las células de Leydig requieren un estímulo con hCG más prolongado. ⁽⁷⁾

Cuadro 2. Reporte de estudios de prueba de estimulación con hCG

Estudio	Dosis de hCG	Duración de la prueba	Elevación de testosterona	Población de estudio
Winter 1972 ⁽¹⁹⁾	2.000 UI diarios	3 días	17 veces	8 niños normales
Rivarola 1976	800-5000 UI diarios	5 días	17 veces	31 niños con criptorquidia, hipospadias, ADS XY.
Walsh 1976 ⁽²⁰⁾	2,000 UI diario	4 días	4 a 7 veces	47 niños con criptorquidia, hipospadias
Grant 1976 ⁽²¹⁾	1,000 UI diarios	5 días	2 a 8 veces	21 niños con testículos normales, criptorquidia, hipospadias, micropene 33 niños ADS 46 XY, ADS ovotesticular
Levitt 1978 ⁽²²⁾	1,500 UI cada 2 días	3 dosis	Aumento de testosterona por encima de la parte superior del rango limite prepuberal	11 niños con criptorquidia.
Bosque 1979	1,500 UI cada 2 días	7 dosis	52-69 veces	27 niños normales
Forest 1979 ⁽²³⁾	1,500 UI cada 2 días	5 dosis	12.5 – 26 veces	5 niños con criptorquidia, hipospadias, ADS 46, XY. 33 niños con criptorquidia
Tapanaimen 1983 ⁽²⁴⁾	5,000/ 1,7 m2	1 dosis	70 veces	10 niños normales
Dunkel 1985 ⁽²⁵⁾	5,000/1.7 m2 diario	4 dosis	30-31 veces	9 niños normales. 14 niños con criptorquidia
Shima 1986 ⁽²⁶⁾	4,000/1..7 m2 diario	3 dosis	21-33 veces	98 niños con hipospadias
Davenport 1995 ⁽²⁷⁾	500 UI < 1 año, 1000 UI 1-10 años. 1,500 UI > 10 años	3 dosis	7-16 veces	31 niños con criptorquidia.
Kauschansky 1995 ⁽²⁸⁾	5,000 UI/1.7 m2 cada 2 días	3 dosis	15 veces	10 niños con hipogonadismo
Ahmed 1999 ⁽²⁹⁾	1,000 -2000 UI	3 días consecutivos	1.8-38 veces en lactantes. 3.8-34.4 veces en niños mayores	
Kolon 2001 ⁽³⁰⁾	Comparativo de: 100 UI/kg y 5,000 UI/1.7 m2	5 dosis 7 dosis	10 a 20 veces	77 niños pre púberes con hipospadias, Criptorquidia o micropene.
⁽³¹⁾	Comparativo Corto plazo 3,000UI/m2/ Largo plazo 1,500UI/m2	3 dosis 3 veces por semana durante 3 semanas	1er día 10.8 veces (19.4 a 210.3) 4° día 14.8 veces (19.4 a 272.9). 1er día 52.8 veces 4° día 38.8 veces	34 niños con micropene aislado. 49 niños con criptorquidia inguinal

Dixon 2007 ⁽³²⁾	1,500 UI	Los días 1,2 y 3 y luego 2 veces por semana durante 2 semanas		16 niños pre púberes con criptorquidia
Ahmed 2010 ⁽⁶⁾	1,000 - 1500 UI	3 días consecutivos	Medición de testosterona la 4° día 100 ng/dl 274 ng/dl	12 niños de diferentes edades.
Oliveiral 2016 ⁽³³⁾	250 UI Subcutánea	Dosis única	25 veces en el día 7	31 niños pre púberes de 0.7 a 9 años, 24 niños con criptorquidia unilateral y 7 bilateral
Bang 2017 ⁽³⁴⁾	5,000 UI subcutánea	Dosis única	111 veces (35-347%)	72 hombres sanos de 18-40 años

1.8. DEFINICIÓN DE UNA RESPUESTA NORMAL DE TESTOSTERONA DESPUÉS DE LA ESTIMULACIÓN CON HCG.

Se basó en datos publicados por Ahmed S. en 2010, en donde investigan la función gonadal después de la estimulación con hCG de dos duraciones diferentes, utilizaron muestras de 284 niños (representado por 154 niños masculinos y 130 femeninos, con una mediana de edad de 8 años, revisaron los datos clínicos en niños sometidos a investigación de la función gonadal de los cuales 26 niños tenían una medición de testosterona estimulada con hCG (3 días o 3 semanas). De estos 26 niños, 11 tenían anomalías genitales combinadas, mientras que el resto presentaba afecciones como hipospadias aislado, testículos no descendidos o microfalo. La respuesta positiva para la función de células de Leydig, se definió con una concentración de testosterona sérica superior a 3.5 nmol/l (100 ng/dl) el día 4 post estímulo con 1000-1500 unidades de hCG intramuscular en tres días consecutivos. ⁽⁶⁾

En los pacientes que no se obtuvo adecuada concentración de testosterona, se prolongó la estimulación con la administración de hCG de 1500 unidades dos días a la semana durante las siguientes 2 semanas, con determinación de testosterona sérica con valores de 9.5 nmol/l (274 ng/dl) el día 22, como se observa en la fig. 5

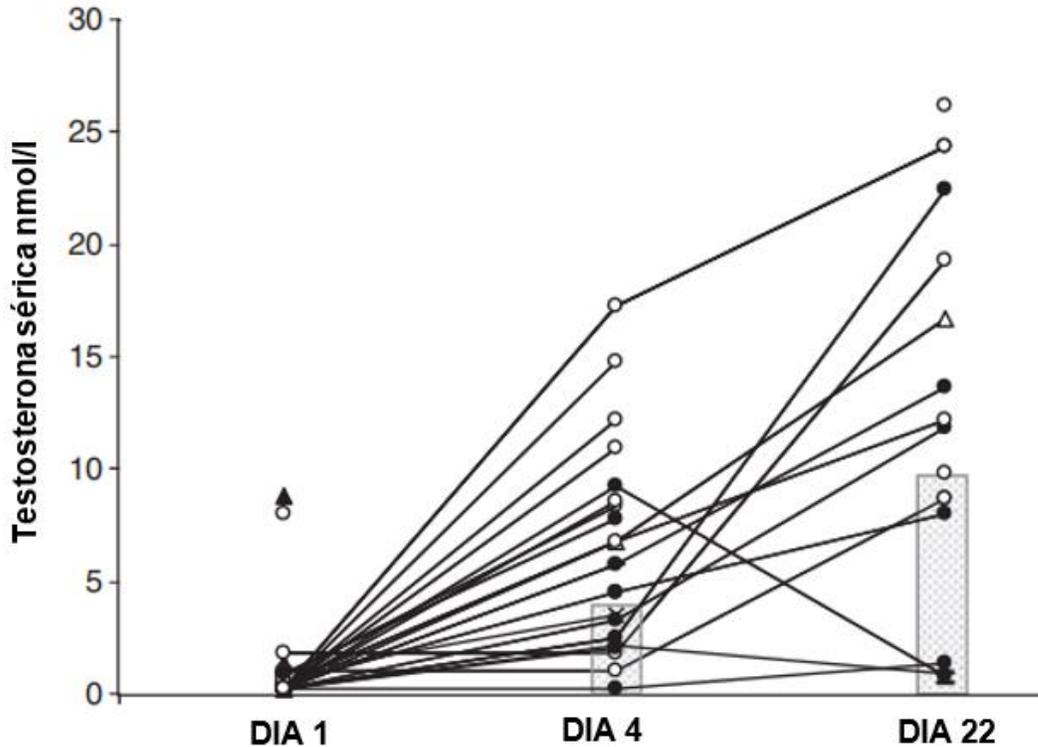


Fig.5 Concentración sérica de testosterona (nmol / l) el día 1, el día 4 y el día 22 de la estimulación con hCG. Los símbolos enlazados con una línea representan valores en pacientes individuales. O anomalías complejas; • Testículos no descendidos bilaterales aislados; x Microfalo aislado; - Testículo no descendido unilateral aislado; ▲ Hipospadias aislado; Δ Síndrome del conducto de Muller persistente; □ Síndrome de Klinefelter. Los recuadros sombreados representan el rango de testosterona respuestas que se considerarían bajas según el valor de corte de un nivel de testosterona de 3.5 nmol / l (100 ng/dl) el día 4 y 9.5 nmol / l (274 ng/dl) el día 21.

La concentración media de testosterona en el día 1, fue de 0.5 nmol/l (14.42 ng/dl), día 4; 5.8 nmol/l (167.28 ng/dl) y el día 22 ; 10.8 nmol/l (311.49 ng/dl). El aumento de la concentración sérica de testosterona desde el día 1 hasta el día 4 fue de 13.6 veces y desde el día 1 al día 22 fue de 24.7 veces. Hubo una asociación inversamente significativa entre la edad del niño y la concentración sérica de testosterona el día 4 ($r = -0.44$, $P = 0.03$), pero no en el día 22 ($r = -0.45$, $P = 0.08$), lo que explica las variaciones en la sensibilidad de las células de Leydig que pueden depender de cambios relacionados con la edad en la secreción de LH,

por tanto la edad del paciente puede influir en la elección de la duración de la estimulación con Hcg, la concentración de testosterona sérica no estaba claramente relacionada con ninguna característica fenotípica. ⁽⁶⁾

La respuesta adecuada a la estimulación con hCG mediante la determinación de testosterona, puede depender del régimen de la dosis y la edad del niño, con escasos datos de niños normales, las guías de la Sociedad de Endocrinología del Reino Unido, un método similar por la duración al que es empleado en nuestra institución, han determinado como respuesta normal si las concentración absolutas de testosterona estaba por encima del límite superior del rango prepuberal o aumentó en más del doble del valor de referencia, un informe de 14 niños con sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo entre las edades de 10-17 años tuvo estimulación de hCG con una dosis de 1.500 UI en 3 días consecutivos, 1500 unidades dos días a la semana durante las siguientes 2 semanas y una concentración de testosterona de 103.8 ng/dl y 274 ng/dl el día 4 y el día 22 respectivamente, se definió como respuesta positiva asociado a una progresión espontánea de la pubertad en una etapa posterior.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) la prueba de estimulación con hCG, se realiza con una dosis total de 10,000 UI, administrando 2500 UI/dosis vía intramuscular durante 4 días consecutivos, midiendo la respuesta con los niveles de testosterona mediante inmunoensayo enzimático por quimioluminiscencia competitiva en fase sólida (EL IMMULITE/IMMULITE 2000). La medición de la testosterona sérica se realiza posterior a estímulo de hCG con dosis de 2.500, 5.000, 7.500, 10.000 UI ha sido utilizado para evaluar la capacidad de los testículos para producir testosterona, lo que demuestra una función eficaz de las células de Leydig en niños con de sospecha de ADS en el Instituto Nacional de Pediatría; sin embargo, no está claro si es necesario administrar una dosis acumulada de 10.000 UI de hCG, ya que tal vez podría usarse una dosis menor en base a la respuesta de testosterona, por lo cual nuestro objetivo es investigar una relación entre la testosterona sérica y la dosis de hCG.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las alteraciones en la diferenciación sexual (ADS), pueden ser secundarias a alteraciones cromosómicas, enzimáticas, hormonales, o de los receptores de las hormonas; en los cuales se afectan los genitales internos y/o externos, sin poder precisar si el paciente pertenece al género masculino o femenino. Su incidencia es de aproximadamente 1 de cada 4.500 a 5.500 recién nacidos.

En los pacientes con ADS, se realizan diferentes estudios para investigar la etiología del mismo, como el cariotipo, concentraciones hormonales, ultrasonido, genitograma, y estudios moleculares.

Para evaluar la función testicular, se realiza la prueba de estimulación a las células de Leydig con la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG)

No existe un protocolo estandarizado de la prueba de estimulación con hCG y hay una gran variabilidad en los esquemas de dosificación, en la duración del estímulo, y en los niveles de testosterona sérica para considerarla positiva.

En el Instituto Nacional de pediatría, la prueba de estimulación con hCG se realiza desde hace 3 décadas con una dosis total de 10.000 UI, realizando determinaciones de testosterona sérica diarias durante los 5 días de la prueba. Las muestras se procesan juntas al final de la prueba y se obtienen todos los resultados el mismo día, actualmente el costo del medicamento de la prueba es cubierto por los padres, lo que genera un gasto adicional y angustia para conocer los resultados.

Con el presente estudio, se analizará si es factible tener una respuesta superior a 100 ng/dl antes de la administración total de 10 000 UI de hCG, con lo que se propondría un nuevo esquema de administración con un menor tiempo de duración del estímulo.

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que en la literatura no existe un protocolo estandarizado para la realización de la prueba de estimulación con hCG y en la clínica de ADS del Instituto se administra una dosis total acumulada de 10.000 UI de hCG durante 4 días consecutivos, es necesario conocer si a dosis menores se puede producir una respuesta positiva (concentración sérica de testosterona sérica > 100 ng/dl), para que de esta manera se pueda establecer un nuevo protocolo.

La prueba de estimulación con hCG es una prueba costosa tanto para la institución y para la familia, por lo que es importante determinar si a dosis menores de estimulación con hCG se puede generar una respuesta adecuada en la concentración de testosterona, con lo cual se podría disminuir la dosis total de hCG y sus costos, optimizando los recursos de laboratorio y mejorando la calidad de atención de nuestros pacientes.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 4.1.** ¿Cuáles son las características clínicas de la somatometría genital de los pacientes con ADS atendidos en Clínica de Alteración en Diferenciación Sexual del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre los años 1990 a 2020?

- 4.2.** ¿Cuál es la frecuencia de pacientes con respuesta positiva (testosterona \geq 100 ng/dl) secundario al estímulo con hCG a diferentes dosis, en los pacientes con ADS atendidos en Clínica de Alteración en Diferenciación Sexual del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre los años 1990 a 2020?

- 4.3.** ¿Cuál es la concentración media de testosterona con diferentes dosis de hCG en los pacientes con ADS atendidos en Clínica de Alteración en

Diferenciación Sexual del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre los años 1990 a 2020?

5. OBJETIVOS.

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la dosis mínima de la prueba de estimulación con hCG necesaria para generar un incremento de testosterona sérica > 100 ng/dl) en pacientes atendidos en la clínica de la alteración de diferenciación sexual en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1990 a 2020.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Analizar la frecuencia de pacientes con elevación de testosterona sérica > 100 ng/dl secundario a la estimulación con hCG a dosis de:2.500 UI, 5.000 UI, 7.500 UI y 10.000 UI.
- Analizar la concentración de testosterona secundario a la administración de hCG a dosis de:2.500 UI, 5.000 UI, 7.500 UI y 10.000 UI.

6. DISEÑO METOLÓGICO

El presente proyecto propuesto es un estudio observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo, heterodémico.

7. POBLACION OBJETIVO.

Pacientes pediátricos con diagnóstico de ADS, atendidos en un hospital de tercer nivel de atención en México

8. POBLACION ESPECIFICA

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad, con diagnóstico de alteración de la diferenciación sexual, atendidos en la Clínica de Alteración en

Diferenciación en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre los años 1990 a 2020.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.1. Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de ADS, según los criterios de clasificación consenso sobre el tratamiento de los trastornos intersexuales, 2006 de que acudieron a Clínica de ADS en el período de 1990 a 2020.
- Que cuenten con descripción clínica de somatometría genital.
- Con reporte de cariotipo.
- Con prueba de estimulación testicular con hCG, que tengan reporte de la concentración de testosterona sérica.

9.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.
- Pacientes que hayan sido sometidos a cirugía genital u otras cirugías en abdomen o pelvis que puedan haber afectado el pedículo vascular gonadal.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer gonadal.
- Pacientes con antecedentes de quimioterapia y/o radioterapia que puede afectar la función testicular.
- Pacientes en tratamiento con esteroides a dosis suprafisiologica por otras patologías.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con testosterona.

10. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.

Variable	Definición Operacional	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Edad	Cantidad de meses transcurridos desde el momento del nacimiento hasta el momento del estudio.	Cuantitativa continua	Calendario	Meses/Años
Características clínicas de ADS	Alteraciones en la diferenciación sexual: Pacientes con desarrollo atípico del sexo cromosómico, gonadal o fenotípico	Cualitativa nominal	Consenso de Chicago 2006 que establece las anomalias de diferenciación sexual.	1 Hipospadias. 2 Criptorquidia unilateral. 3 Criptorquidia bilateral. 4 Escroto bifido. 5 Escroto asimétrico. 6 Micropene. 7 Introito. 8 Pseudo introito. 9 Hernia inguinal unilateral. 10 Hernia inguinal bilateral. 11 Femenino. 12 Pliegue labio escrotal. 13 Hipogonadismo
Edad al momento de la prueba de con hCG.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la realización de la prueba de hCG.	Cuantitativa discreta	Calendario:	Años y Meses
Longitud de falo	Es la medida obtenida a partir de base hasta la punta del falo, realizado al inicio y al final de la prueba de estimulación con hCG.	Cualitativa continua	Medida con cinta métrica de la base del pene a la punta.	Centímetros
Circunferencia del falo	Es la medida de la circunferencia en el tercio medio del falo, , realizado al inicio y al final de la prueba de estimulación con hCG.	Cualitativa continua	Medida con cinta métrica de circunferencia en la base del pene	Centímetros
Índice de volumen de falo	Fórmula: circunferencia al cuadrado por longitud entre 12.5664, realizado al inicio y al final de la prueba de estimulación con hCG.	Cuantitativa discreta	(longitud en cm) (circunferencia en cm ²) / 4 π (12.5664)	Centímetros cúbicos
Región de meato urinario	Lugar donde se observa la apertura de la uretra en relación al falo	Cualitativa nominal politómica	Desembocadura del meato uretral (entre glande y periné) Porción esponjosa, porción navicular, porción perineal.	1) Terminal 2) Medio peneano 3) basal 4) Sub glandular 5) Perineal
Presencia de Gónadas	Presencia de gónadas a la exploración física	Cualitativa nominal dicotómica	Palpación manual	1 = Presentes 0 = Ausentes
Volumen de gónadas	Volumen de gónada medido mediante comparación con orquidómetro de somatrometría en niños mexicanos	Cuantitativa discreta	Orquidómetro adaptado por Dr. Robles para niños mexicanos.	Centímetros cúbicos
Cariotipo	Cromosomas de un individuo	Cuantitativa nominal politómica	secuenciación de cariotipo.	1) 46,XY 2) 46,XX 3) 46,XY/45 X 4) 47,XXX 5) Mosaico 6) 47,XXY

Testosterona sérica	Medición cualitativa a la presencia de testosterona considerado como respuesta positiva posterior a estímulo con Hcg.	Cuantitativa conitnua	Radioinmunoanálisis	ng/dl
Diagnostico final post Estudio	Escala de clasificación según los criterios del Consenso de Chicago del 2006, sobre las alteraciones de diferenciación sexual	Cualitativa nominal politónica	Consenso de Chicago 2006.	0) Idiopatica, 1) DGM, 2) Ovotestes 3) klinefelter 4) Síndrome Noonan 5) Déficitde 5 alfa reductase 6) Varon XX 7) Insensibilidad a receptor de androgenos, 8) Sx Bardet Bield 9) Disgenesia gonadal 46,XY 10) Silver Russel 11) Deficiencia de aromatasa placentaria, 12) Insensibilidad parcial a Androgenos, 13) Sd. Genital,mano, pie. 14) Síndrome XYY 15) Aplasia de células de Leydig 16) Otros síndromes asociados

11. RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

11.1. MATERIALES:

- Expedientes clínicos disponible tanto en físico como electrónico de los datos clínicos, de laboratorio y hoja de sesión de ADS.
- Hojas de Papel y bolígrafo
- PC para elaborar base y realizar análisis estadístico

11.2. HUMANOS:

- Médico Endocrinólogo adscrito al Servicio de Endocrinología del INP: quien participa en el diseño, análisis, discusión de resultados y redacción de publicación.
- Médico residente de quinto año de la subespecialidad quien participa en el diseño, recolección de datos, análisis, discusión de resultados y escritura de tesis.
- Metodólogo y Bioestadista quien participa en el diseño, análisis, discusión de resultados.
- Químicos del Laboratorio de Endocrinología quienes hicieron la determinación de laboratorio durante la prueba de estímulo, los resultados estén disponibles en el expediente electrónico.

12. MATERIALES Y MÉTODOS

- Se tomará del registro de pacientes de consulta externa de Endocrinología pediátrica, todas las pacientes con ADS que asistieron a consulta entre enero 1990 a enero 2020 y se elaborará un listado de historias clínicas
- Se revisarán expedientes clínicos del departamento de archivo clínico y archivo electrónico software Med Sys del Instituto Nacional de Pediatría, así como de la minuta de la libreta de las sesiones de Alteración en Diferenciación Sexual y de laboratorio para determinar que pacientes cumple con los criterios de inclusión y exclusión.
- De las historias seleccionadas se extraerán y se recolectarán en la hoja de concentración de datos (anexo 1) por el investigador, obteniendo además los siguientes datos del expediente:
 1. Edad
 2. Región de apertura uretral
 3. Reporte de Cariotipo.

4. Somatometría genital: la longitud, circunferencia de pene para determinar el índice de volumen de pene (IVP) de acuerdo a la fórmula: $(\text{longitud en cm})^2 / 4 \pi (12.5664)$ y determinar la Z de acuerdo a la clasificación por edad, al inicio y al concluir la prueba de estimulación con hCG.
5. Determinación de testosterona sérica basal y 24 horas posterior a estímulo de la última dosis de hCG de 2.500, 5.000, 7.500 y 10.000 UI respectivamente.

Se capturarán en una base de datos Excel para realizar el análisis estadístico utilizando el programa STATA.

13. CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA.

Debido a la baja prevalencia de la alteración de diferenciación sexual (1 de cada 4,500 a 5,500) se obtendrá una muestra a conveniencia, captando a todos los participantes que cumplan con los criterios de selección en el periodo de 1990-2020 con la finalidad de alcanzar una distribución normal.

Se ha observado que debido a que el INP es un centro de referencia nacional, se podrían captar al menos 180 pacientes.

14. FINANCIAMIENTO

Por ser un estudio longitudinal el costo solo será papelería para las hojas de captura que serán cubiertos por el investigador principal y el Instituto Nacional de Pediatría.

15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada lográndose establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas, se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (edad al momento de la prueba,

longitud, circunferencia, índice de volumen y puntuación Z de falo, ubicación de meato uretral, concentración de testosterona en ng/dl durante cada una de las dosis de hCG)

Para las variables cualitativas se resumirán mediante frecuencias y proporciones; cuyos datos serán presentados en tablas y gráficas de barras.

Se analizará la frecuencia de pacientes con una concentración mayor a 100 ng/dl de testosterona en cada aplicación de hCG y se realizará la prueba de χ^2 para identificar diferencias entre cada dosis de hCG, utilizando como referencia un valor de $p < 0.05$

16. ASPECTOS ÉTICOS

Por ser un estudio retrospectivo y de riesgo menor al mínimo no se requiere consentimiento informado. Los investigadores se comprometen a guardar siempre la información personal de identidad que se manejará de forma estrictamente confidencial de acuerdo con las Normas de Helsinki, las buenas prácticas clínicas del ELSI (Ethical, Legal and Social Issues), y también de acuerdo con los aspectos éticos de la investigación en seres humanos del Reglamento General de la Salud en materia de Investigación para la Salud (Capítulo XIII-XVII) y de acuerdo al Comentario sobre la Pauta 14 de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres humanos (Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS, Ginebra 2002).

El discernimiento ético nos permitirá analizar desde la perspectiva del modelo integral que tan eficiente es el protocolo de la prueba de estimulación con hCG en pacientes con ADS.

No hay inconveniencias ni riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para este estudio.

Se extraerán los datos del expediente clínico pertinentes para este estudio, los cuales solo serán empleados con fines de investigación.

Se protegerá la integridad de los datos, resguardando la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y disminuyendo al mínimo cualquier consecuencia sobre su integridad física, mental y de su personalidad.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Diciembre 2020	Enero 2021	Mayo – junio 2021	Julio-agosto 2021	Sept. octubre 2021	Oct / nov. 2021	Diciembre 2021/enero 2022
Búsqueda de bibliografía para ensamblado de Marco teórico	X	X					
Ensamblado del proyecto de investigación			X	X			
Aprobación por comité académico *						X	
Recolección de datos						X	
Análisis y Discusión de Resultados						X	
Conclusiones							X
Redacción Tesis							X
Redacción manuscrito							X
Envío a publicación							X

18. RESULTADOS:

A) Características demográficas.

Tabla N° 1 Edad de la prueba con hCG

<i>Categoría</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Menor de 6 meses	50	25.5%
6 meses a 12 meses	33	16.8%
12 a 23 meses	57	29.1%
Total menor de 2 años	140	71.4%
2 a 9 años	41	20.9%
9 a 13 años	8	4.1%
Más de 13 años	7	3.6%
Total	196	100.0%

Elaboración propia. Fuente: Archivo clínico INP

Se obtuvieron 196 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del presente estudio, 29.1% de los pacientes corresponde a niños de 1 a 23 meses, seguido de niños menores de 6 meses, haciendo una población representativa del presente estudio los niños menores de 2 años con 71.4%, mientras que el los niños en etapa prepuberal y puberal representa el 20.9% 7.7% respectivamente.

Existe una mayor proporción de niños menores de 2 años, y es la edad más recomendado para realizar la prueba, por el periodo de mini pubertad de 0 a 6 meses en niños, razón por la cual el preséntate estudio tiene un población en la edad que se recomienda realizar la prueba de estimulación con hCG, para una adecuada interpretación de resultados. En el 100 % de los pacientes se identificó patología a nivel genital al momento de tomar la decisión de hacer la prueba, siendo la edad mínima para la prueba fue de 1 mes y de 16 años en el paciente de mayor edad con una edad media de 2.7 años.

Estos resultados se pueden observar mejor en la siguiente figura:

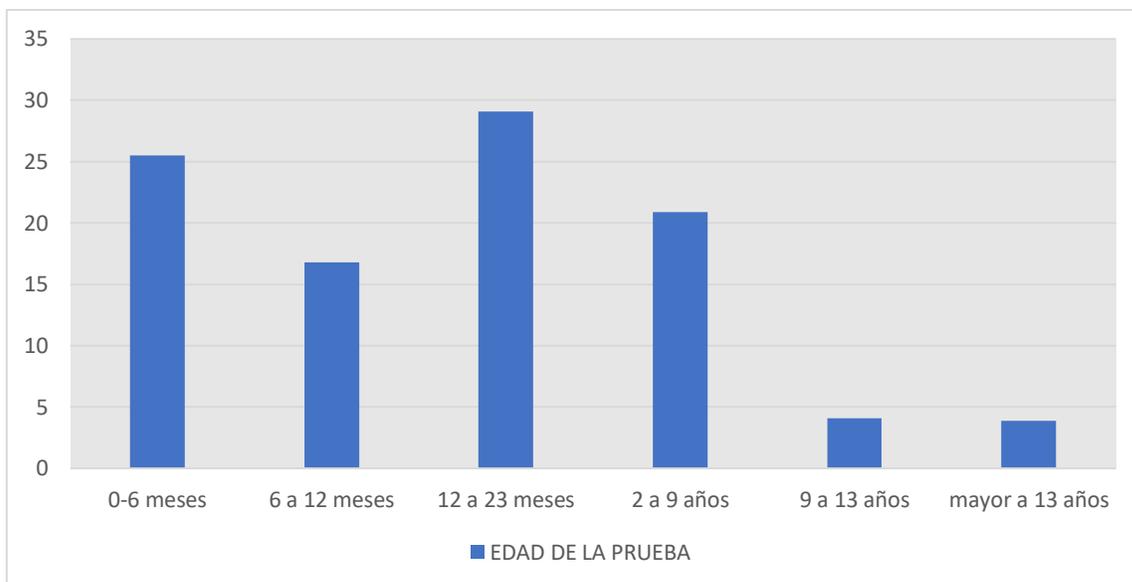


Figura N° 1. Edad al momento de la prueba de estímulo con hCG

B. Análisis de somatometría genital (variable cuantitativas)

Tabla N° 2. Somatometría genital pre y post estímulo de hCG.

	PRE ESTIMULO DE hCG				POST ESTIMULO DE hCG			
	Media	Mínimo	Máximo	DE	Media	Mínima	Máximo	D.E.
L.F. cm	3.49	0.5	11.5	1.56	3.6	0.5	11.5	1.55
C.F. cm	3.72	0.5	9.3	1.37	4.07	0.5	9.5	3.27
IVP cm³	5.5	0.01	66.7	8.25	6.25	0.01	70.0	8.65
Z	-0.54	-3.4	4.5	1.21	-0.29	-3.9	4.5	1.25

Elaboración propia. Fuente: Archivo clínico INP

LF: longitud de falo, CF: circunferencia de falo, IVP: índice de volumen calculado de pene, Z: z score, DE: desviación estándar.

Se observa en la somatometría genital al momento de iniciar la prueba fue el siguiente: longitud del falo con media de 3.49 cm, mínima de 0.5 cm, máximo de 11.5 cm, mientras que la circunferencia fue de 3.9 cm, mínimo de 0.5 cm, máximo de 9.3 cm. El índice de volumen calculado del pene tuvo una mediana de 4.2 cm³,

mínimo de 0.01 cm³ y máximo de 66.7 cm³, la Z de IVP mediana -0.39, mínima de -2.4 y máxima de 4.5.

La somatometría genital pre y post estímulo de hCG no presentó cambios significativos en el índice de volumen calculado del pene con un aumento de 5.5 a 6.25 cm³, es importante mencionar que la medición post estímulo se realizó el día 5 de la prueba, sin embargo, puede presentar cambio en días posteriores por el mecanismo de acción de la testosterona sobre los cuerpos cavernosos a nivel del pene.

C. Análisis de las características de desembocadura de meato urinario (variable cuantitativas)

Tabla N° 3. Características de meato urinario

Meato urinario	Frecuencia	Porcentaje
Terminal	140	71.6 %
Medio peneano	12	6.7 %
Basal	43	21.6 %
Total	196	100%

Elaboración propia. Fuente: Archivo clínico INP

Se observa que en un 71.6% el meato urinario se encontraba en la posición terminal o tercio distal del falo, mientras la situación anatómica alterada medio peneano 6.7 %, en la base de falo o perineal 21.6 % respectivamente.

El motivo de consulta más frecuente para iniciar el abordaje como ADS y para realizar la prueba de estimulación con hCG fue hipospadía. Que se constituye como un signo clínico para orientar el diagnóstico de ADS.

D. Análisis de las características de cariotipo (variable cuantitativa)

Tabla N° 4. Características de cariotipo

Cariotipo	f	%
46,XY	162	82.7
46,XX	16	8.2
45,X/46,XY	12	6.1
47,XYY	1	0.5
47,XXY/46,XX	1	0.5
45,XX/46,XY	1	0.5
45,XY der (13:14) (q10: q10)	1	0.5
47,XYY/46,XY	1	0.5
45,X/47,XYY	1	0.5
Total	196	100.0

Elaboración propia. Fuente: Archivo clínico INP, Dpto. de genética.

El cariotipo 46,XY se encontró en 162 pacientes, siendo el cariotipo más frecuente en los pacientes estudiados por ADS. El resultado con 46,XX estuvo en 14 pacientes y el cariotipo de disgenesia gonadal mixta (45,X/46,XY) se reportó en 12 pacientes, se encontró otros tipos de cariotipo no representativo, siendo estos en un 3 %, como se describe en la tabla 4.

Para hacer un abordaje completo en un paciente con sospecha de ADS se requirió realizar más de un cariotipo en sangre periférica, gónadas y piel, que en determinadas circunstancias fue determinante para la asignación de sexo.

E. Análisis de las características de diagnóstico final (variable cuantitativa)

Tabla N° 5. Características de diagnóstico final

DIAGNOSTICO FINAL	F	%
Idiopática	136	69.40%
Ovotestes	12	6.10%
DGM	11	5.60%
Disgenesia gonadal 46,XY	8	4.10%
Déficit 5 alfa reductasa	5	2.60%
Otros síndromes	5	2.60%
Insensibilidad a receptor de andrógenos	4	2%
Varón XX	3	1.50%
Sx. XYY	3	1.50%
Sx Noonan	2	1%
Deficiencia aromatasa placentaria	2	1%
Insensibilidad parcial a andrógenos	2	1%
Sx Bardet Bield	1	0.50%
Sx. Genital, Mano, Pie	1	0.50%
Aplasia de células Leydig	1	0.50%
Total	196	100%

Elaboración propia. Fuente: Archivo clínico INP

En este estudio se observa que los niños sin diagnóstico establecido catalogados como idiopático representa el 69.4%, disgenesia gonadal mixta con 5.6%, ovotesticular 6.1% y disgenesia gonadal 46,XY con 4.1% como los más representativos.

Se estableció el diagnóstico definitivo de acuerdo a estudio molecular y/o cariotipo en 27.9% (n=55) de los pacientes estudiados, las alteraciones de diferenciación sexual representan un grupo complejo y heterogéneo de entidades clínicas con conlleva a importantes repercusiones en el paciente, por tanto, contar con un estudio molecular es importante para establecer el diagnóstico definitivo, se describe un 5.6% de los pacientes con DGM y disgenesia gonadal 46,XY por el riesgo de malignización de una o ambas gónadas, la prueba de estimulación con hCG, se constituye como el primer estudio complementario para orientar un

diagnóstico oportuno y un manejo terapéutico adecuado, de aquí se deduce el enfoque interdisciplinario preferencial en el manejo de pacientes con esta condición clínica,

El análisis global de la correlación del conjunto de diagnósticos no muestra una correlación directamente proporcional al número de pacientes estudiados y la frecuencia de probabilidad con cada diagnóstico, el valor de probabilidad no es estadísticamente significativo.

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN TESTICULAR CON HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

La prueba de estimulación con hCG realizado a los pacientes con diagnóstico de alteración de diferenciación sexual por el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, según los criterios de clasificación establecidos en el consenso de Chicago del 2006 ^(5,8). A todos los pacientes se les administró una dosis acumulada de 10.000 UI de hCG, durante 4 días consecutivos.

Se consideró una respuesta positiva si posterior a estímulo con hCG, se reportó una concentración de testosterona superior o igual de 100 ng/dl de acuerdo a la dosis de hCG recibido, basado en los datos publicados por Ahmed en 2010 y la guía de la Sociedad de Endocrinología del Reino Unido ⁽⁶⁾

F. Análisis descriptivo de acuerdo a rango intercuartilo (25-75) de la concentración de testosterona de acuerdo a la dosis administrada de hCG.

Tabla N° 6. Descripción de la concentración de testosterona seria.

Dosis de hCG UI	N	Percentiles		
		25	50 (Mediana)	75
BASAL	196	20.0	20.0	28.87
2500UI	196	20.0	42.70	148.12
5000UI	196	53.9	138.50	304.75
7500UI	196	100.17	231.50	417.75
10000	196	109.50	246.00	478.60

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Se observa una concentración más elevada de testosterona sérica en el percentil 50 posterior a la administración de 10,000UI de hCG, con una concentración de 246.00 ng/dl, con una concentración basal de 20.0 ng/dl.

Considerando que el estudio fue realizado en una población heterogénea con una edad mínima de 1 mes y con mayor edad de 16 años se tomó la decisión hacer un análisis de acuerdo el percentil 25-75 tomando como referencia de concentración media de testosterona el percentil 50, observamos que hay un cambio desde una dosis de 2,500 UI a 5,000 UI de hCG, sin embargo podemos encontrar en el percentil 25 concentración de testosterona de 53.9 ng/dl, este cambio ya se observa sustancialmente con una dosis de 7,500 UI donde en la misma percentil la concentración es mayor a nivel de corte utilizado para este estudio, y entre la dosis de 7,500 a 10,000 UI de hCG no se observa cambios significativo desde la percentil 25 a la 75 respectivamente, explica también que hay un aumento significativo entre la dosis de 5,000 UI a 7,500UI por el tiempo transcurrido entre la primera dosis de estímulo y la tercera dosis, no necesariamente por la dosis acumulada de hCG, motivo por él se hace una análisis descriptivo para encontrar en valor de probabilidad para alcanzar una concentración de testosterona sérica mayor a 100ng/dl.

G. Análisis global de frecuencia de concentración de testosterona mayor a 100 ng/dl y de acuerdo a la dosis de estímulo con hCG recibido.

Tabla N° 7. Descripción de frecuencia de testosterona sérica > 100ng/dl.

Concentración de testosterona sérica basal		
	Frecuencia	Porcentaje
Concentración < 100 ng/dl	165	84.2%
Concentración > 100 ng/dl	31	15.8%
Total	196	100.0%

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

El 84.2% de los pacientes al momento de iniciar la prueba de estímulo con hCG presentaban una concentración de testosterona sérica inferior al valor de corte de referencia de 100 ng/dl.

Estos datos demuestran de la importancia de la determinación de testosterona sérica basal antes del inicio de la prueba, 15.8% de los pacientes con concentración mayor a 100 ng/dl explica la presencia de células funcionales de Leydig y no sería necesario hacer la prueba de estimulación con hCG, es importante determinar la relación con la edad que estos pacientes presentan una concentración mayor a nivel de corte de referencia, porque nuestro estudio incluye distintos grupos de edad, el cual se analizara posteriormente.

Tabla N° 8. Descripción de frecuencia de concentración de testosterona sérica.

Concentración de testosterona sérica con estímulo de 2.500 UI de hCG

	Frecuencia	Porcentaje
Concentración < 100 ng/dl	130	70.9%
Concentración > 100 ng/dl	57	29.1%
Total	196	100.0%

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Posterior a la primera dosis de estimulación con hCG se observa un cambio muy escaso, donde el aumento de la frecuencia de presentación con una concentración mayor de 100 ng/dl es de 15.8 a 29.1%.

Analizando los resultados, se observó una cifra mayor de 100 ng/dl desde la 1° dosis, sin embargo, estadísticamente no es significativo en la frecuencia de pacientes, considerando que el 15.8% (n=31) ya presentaba una concentración basal mayor a 100 ng/dl, haciendo una correlación del rango intercuartil la concentración media de testosterona presenta un cambio de 20 a 42.7 ng/dl, como se describe en la tabla N°6, y de acuerdo al análisis de Chi-cuadrado de pearson el valor de probabilidad es estadísticamente significativo como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla N° 9.**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	74.204 ^a	1	.000
Corrección de continuidad ^b	70.538	1	.000

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Tabla N° 10. Descripción de frecuencia de testosterona sérica.**Concentración de testosterona sérica con estímulo de 5,000 UI de hCG**

	Frecuencia	Porcentaje
Concentración < 100 ng/dl	79	40.3%
Concentración > 100 ng/dl	117	59.7%
Total	196	100.0%

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Con una concentración acumulada de 5.000 UI de hCG el 59.7% (n=117) presenta una concentración mayor a 100 ng/dl.

Una dosis de 5,000UI de hCG se constituye como la dosis mínima para generar respuesta positiva para determinar la función de las células de Leydig, si asociamos con datos descritos en la tabla 6 de rango intercuartílico (25 – 75) presenta un cambio en la concentración media de testosterona de 42.7 a 138.5, comparando proporciones, el valor de probabilidad de acuerdo análisis de Chi-cuadrado de Pearson es estadísticamente significativo como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla N° 11**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	49.648 ^a	1	.000
Corrección de continuidad ^b	47.415	1	.000
N de casos válidos	196		

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Tabla N° 12. Descripción de frecuencia de testosterona sérica.

Concentración de testosterona sérica con estímulo de 7.500 UI de hCG

	Frecuencia	Porcentaje
Concentración < 100 ng/dl	49	25.0 %
Concentración > 100 ng/dl	147	75 %
Total	196	100.0%

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Con una dosis de estimulación de 7.500 UI de hCG el 75% de los pacientes presenta una concentración mayor a 100 ng/dl.

Observamos el aumento de 59.7 % a 75% entre la dosis previa, y la concentración media de testosterona aumenta de 138.5 a 231.5 ng/dl, el valor de probabilidad de acuerdo análisis de Chi-cuadrado de Pearson es estadísticamente significativo como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla N° 13

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	77.929 ^a	1	.000
Corrección de continuidad ^b	74.989	1	.000
N de casos válidos	196		

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Tabla N° 14. Descripción de frecuencia de testosterona sérica.

Concentración de testosterona sérica con estímulo de 10.000 UI de hCG

	Frecuencia	Porcentaje
Concentración < 100 ng/dl	44	22.4%
Concentración > 100 ng/dl	152	77.6%
Total	196	100.0%

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

En el 5º día, medición que se realiza 24 horas posterior a la dosis acumulada de 10.000 UI de hCG se obtuvo una respuesta positiva en un 77.6% de los pacientes, registrando una concentración media de testosterona de 246 ng/dl.

Comparando las proporciones entre la 3º y 4º dosis el cambio es muy sustancial, la frecuencia de presentación es solo en 5 pacientes, podemos atribuir a la saturación de receptores a nivel de las células de Leydig.

Sin embargo, la tabla 7, 8, 10, 12 y 14 no describe la edad, en frecuencia y porcentaje, por tratarse de un estudio con grupos poblacionales muy amplio se decidió analizar en 6 grupos de edad.

H. Análisis de las características de proporción por edad (variable cuantitativa)

Tabla N° 15. Concentración de testosterona distribuido por grupo de edad.

EDAD En años N°= 196	CONCENTRACIÓN DE TESTOSTERONA ng/dl	BASAL		DOSIS 2,500UI		DOSIS 5,000UI		DOSIS 7,500UI		DOSIS 10,000UI	
		F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
		< 2 (140 pac.)	POSITIVOS (> 100)	26	18.5	47	33.5	101	72.1	116	82.8
	NEGATIVOS (<100)	114	81.5	93	66.5	39	27.9	24	17.2	23	16.5
2 a 9 (41 pac.)	POSITIVOS (> 100)	0	0	3	7.3	8	19.5	22	53.6	24	58.5
	NEGATIVOS (<100)	41	100	38	92.7	33	80.5	19	46.1	17	41.5
> 9 (15 pac.)	POSITIVOS (> 100)	4	26.6	6	40	7	46.6	8	53.4	10	66.6
	NEGATIVOS (<100)	11	73.4	9	60	8	53.4	7	46.6	5	33.4

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Se observa que el 100% de los pacientes en la edad de 2 a 9 años presentan concentración de testosterona sérica basal menor de 100 ng/dl, seguido de los niños menores de 2 años con 81.5% y en niños mayores de 9 años con 73.4%.

Analizamos que en el grupo de niños menores de 2 años tiene una respuesta con una dosis mínima de hCG de 5,000 UI, sin embargo, en los niños de 2 a 9 años y mayores de 9 años presentaron respuesta con una dosis mínima de 7,500 UI de hCG.

Es importante describir por la frecuencia de proporción es significativa en niños menores de 2 años con un 71.4%, hacer un análisis detallado.

Tabla N° 16. Concentración de testosterona distribuido en niños menores de 2 años.

EDAD En m/a N°= 140	CONCENTRACIÓN DE TESTOSTERONA ng/dl	BASAL		DOSIS 2,500UI		DOSIS 5,000UI		DOSIS 7,500UI		DOSIS 10,000UI	
		F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
		< 6 meses (50 pac.)	POSITIVOS (> 100)	26	52	34	68	38	76	43	86
	NEGATIVOS (<100)	24	48	16	32	12	24	7	14	10	20
6 a 12 (33 pac.)	POSITIVOS (> 100)	1	3	9	27.2	25	75.7	28	84.8	29	87.8
	NEGATIVOS (<100)	32	97	24	72.8	8	24.2	5	15.2	4	12.1
1 a 2 años (57 pac.)	POSITIVOS (> 100)	0	0	4	7	35	61.4	42	73.6	43	75.4
	NEGATIVOS (<100)	57	100	53	93	18	38.6	11	26.4	10	24.6

Elaboración propia. Fuente: IMS SPSS Statistics V-21

Describimos que el 52% de los pacientes menores de 6 meses tienen concentración mayor a 100ng/dl, en este mismo grupo etareo hay una disminución de frecuencia entre la dosis de 7,500 UI a 10,000 UI.

En este grupo de edad hay una alta frecuencia de proporción como dosis mínima de hCG es de 5,000UI.

DISCUSIÓN

Los eventos celulares que dirigen la formación de la gónada indiferenciada hacia las células funcionales en los testículos depende de la expresión correcta en lugar y tiempo del gen determinante testicular SRY, cualquier modificación en la expresión génica conducirá a alteraciones de los cordones testiculares.

En este protocolo, se incluyeron 196 pacientes menores de 18 años de la clínica de ADS, a quienes se les realizó prueba de estímulo con 10000 UI de hCG para evaluar función de células de Leydig con la producción de testosterona sérica. Se consideró prueba positiva al estímulo de hCG, cuando el resultado de testosterona sérica era mayor de 100 ng/dl.

Analizando el grupo de pacientes de acuerdo a la edad en la que se realizó la prueba se observó que 71.4 % (n=140) eran menores de 2 años, 20.9% (n=41) tenían de 2 a 9 años, y solo 7.6% (n=15) eran mayores de 9 años. En el grupo de niños menores de 2 años, se observó una respuesta mayor a 100 ng/dl en un 72% después de la administración de 5000UI de hCG, los incrementos posteriores con dosis de 7500 y 10000 UI no fueron significativos.

Tanto en el grupo de 2 a 9 años, como en el de mayores de 9 años, el incremento en testosterona se obtuvo después de la administración de 7500 UI en 53% de los pacientes.

Debido a que la mayoría de los pacientes estudiados eran menores de 2 años, se subdividió este grupo en aquellos menores de 6 meses, de 6 a 12 meses y de 12 a 23 meses.

En el grupo de pacientes menores de 6 meses de edad, más de la mitad (52%), tenía una concentración de testosterona mayor a 100 ng/dl desde la muestra basal, probablemente secundaria al periodo de minipubertad.

La respuesta post estímulo de hCG en los grupos de menores de 6 meses y en el de 6-12 meses, se obtuvo con la dosis acumulada de 5000 UI de hCG en 76% de los pacientes.

El objetivo principal de estudio fue identificar la dosis mínima de hCG para producir una respuesta positiva con una concentración de testosterona sérica mayor a 100 ng/dl, nuestros datos han determinado que en el 59% de los pacientes presentaron una respuesta positiva con una concentración media de testosterona de 138.5 ng/dl del rango intercuartil (25-75)

Se realizó análisis comparativo entre la dosis de hCG y la concentración media de testosterona sérica, observamos un incremento entre la dosis de 2,500 a 5,000 UI de hCG de 42.7 a 138.5 ng/dl, lo que explica como una dosis suficiente para estimular la producción de testosterona por las células de Leydig, en 120 niños de 196, no se observa una relación fenotípica, excepto por la edad y con este estudio no podemos demostrar una relación con el diagnóstico definitivo porque solo el 28% (55) se había realizado el abordaje completo para definir la causa de ADS.

Determinamos que las concentraciones media de testosterona séricas cambia sustancialmente entre la dosis de 5,000 a 7,500 UI, de 138.5 a 231.5 ng/dl, valor Chi-cuadrado de Pearson 77.929^a ($p \leq 0.000$) haciendo una relación con el número de pacientes con respuesta positiva es de 120 a 148, lo que explica que los pacientes con adecuada respuesta de las células de Leydig funcionales se evidencia desde una dosis de 5,000UI de hCG, parece también estar relacionado con el tiempo transcurrido desde la dosis inicial y el día 4 que se toma la muestra porque hay un aumento de 93 ng/dl. entre la dosis de 5,000 a 7,500 UI valor Chi-cuadrado de Pearson 113.943^a ($p \leq 0.000$). También se identifica que una dosis de 10,000 UI de hCG es ineficaz para modificar los niveles de testosterona, porque no hay una diferencia evidente al medir la concentración de testosterona entre la dosis de 7,500 y 10,000 donde el cambio en la concentración de testosterona fue de 231.5 a 246 ng/dl, y también se puede explicar por la saturación de receptores para hCG en las células de Leydig con mayor prevalencia en niños menores de 2 años donde

el cambio entre la dosis de 7,500 a 10,000 UI se presentó de 82.8 a 83.5% y en los niños menores de 6 meses la concentración menor a 100 ng/dl aumento de 14 a 20% entre la dosis de 7,500 UI y 10,000 UI de hCG.

Cuando se observa una estimulación inadecuada con una dosis de 5,000 UI de hCG, estos pacientes no respondieron a una dosis mayor de hCG, evidenciamos en este estudio que posterior a la dosis de 7,500 UI de hCG solamente respondieron con una respuesta positiva 6 pacientes con el esquema completo de 10,000 UI. Como se trata de niños con ADS se ha evidenciado que no hay relación con la edad en aquellos pacientes sin respuesta a estímulo con hCG.

CONCLUSIONES

Según los resultados de nuestro estudio, proponemos un punto de corte de concentración de testosterona de 100 ng/dl para considerarse la prueba de estimulación con hCG como positivo. Se ha identificado que la dosis mínima de hCG para generar una respuesta positiva es de 5.000 UI de hCG, se debe considerar una dosis adicional de hCG de acuerdo a la edad y concentración sérica de testosterona, haciendo un total acumulado de 7.500 UI de hCG, porque no se observa una diferencia en el aumento de la concentración de testosterona entre la dosis de 7.500 UI a 10.000 UI de hCG, hemos demostrado que los niños menores de 2 años requieren una de 5,000 UI de hCG y la edad entre 2 a 9 años puede requerir hasta 10,000UI y los niños mayores de 9 años es suficiente 7,500 UI, por lo que es necesario hacer una evaluación bioquímica con una dosis acumulado de 5,000 UI de acuerdo a la edad e individualizar en cada paciente de acuerdo a la concentración de testosterona sérica.

Es necesario tomar en cuenta el valor basal de la concentración de testosterona sérica, hemos demostrado cuando la concentración de testosterona sérica es mayor de 100 ng/dl hay evidencia de la presencia de células Leydig funcionales, en consecuencia, no es necesario realizar la prueba de estimulación con hCG. Con lo anterior se llevará a una disminución en los días de realización de la prueba, así como la dosis de hCG administrada y el número de determinaciones de testosterona

sérica por paciente, de esta manera se reducirán los costos para el laboratorio del hospital y al paciente se brindará una mejor calidad de atención porque no será necesario acudir durante 5 días a la prueba como hasta ahora se realizaba.

19. Bibliografía.

1. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Management guidelines for disorders / different sex development (DSD). *An Pediatr.* 2018 ;89(5):315-19.
2. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(2):197–218.
3. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Res Clin Endocrinol Metab;* 2007 (19):351–65.
4. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of sexual development: current status and progress in the diagnostic approach. *Curr Urol* 2020;13:169-178.
5. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158–80.
6. Ahmed SF, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O'Toole S, Wallace AM. The concordance between serum anti-Müllerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clin Endocrinol.* 2010;72(6):814–9.
7. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development. *Clin Endocrinol.* 2021;(5):1–23.
8. de Mello Santos T, Hinton BT. We, the developing rete testis, efferent ducts, and Wolffian duct, all hereby agree that we need to connect, *Andrology;* 2019(7):581–7.
9. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature.* 1999;(397):405–9.
10. Mullen RD, Behringer RR. Molecular genetics of Müllerian duct formation, regression and differentiation. *Sex Dev.* 2014;8(5):281–96.
11. Carroll TJ, Park JS, Hayashi S, Majumdar A, McMahon AP. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions

- underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell*. 2005;9(2):283–92.
12. Mora Palma C, Guerrero-Fernández J, García Suárez, L. Ambigüedad genital en el recién nacido. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Guerrero-Fernández J, coordinador. *Manual de Diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. Medica Panamericana; 2017;(6): 811-32
 13. Orvis GD, Behringer RR. Cellular mechanisms of Müllerian duct formation in the mouse. *Dev Biol*. 2007;306(2):493–504.
 14. Zhang S-X, Zhang Q-Q, Liu Y-S, Yan X-T, Zhang B, Xing C, et al. *Sci Total Environ*. 2020; (712): 26-31.
 15. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Management guidelines for disorders/different sex development (DSD). *An Pediatr*. 2018;89(5):315-19.
 16. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: Minipuberty. *Horm Res in Paediatr*. 2014;(82):73–80.
 17. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, et al. Time Course of the Serum Gonadotropin Surge, Inhibins, and Anti-Müllerian Hormone in Normal Newborn Males during the First Month of Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4092–8.
 18. Bertelloni S, Baldinotti F, Russo G, Ghirri P, Dati E, Michelucci A, et al. 5 α -Reductase-2 Deficiency: Clinical Findings, Endocrine Pitfalls, and Genetic Features in a Large Italian Cohort. *Sex Dev*. 2016;10(1):28–36.
 19. Winter JSD, Taraska S, Faiman C. The hormonal response to HCG stimulation in male children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34(2):348–53.
 20. Walsh PC, Curry N, Mills RC, Siiteri PK. Plasma androgen response to hCG stimulation in prepubertal boys with hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(1):52–9.
 21. Grant DB, Laurance BM, Atherden SM, Ryness J. HCG stimulation test in children with abnormal sexual development. *Arch Dis Child*. 1976;51(8):596–601.

22. Levitt SB, Sobel EH, Kogan SJ, Mortimer RH, Schneider KM, Engel RME, et al. Endocrine tests in phenotypic children with bilateral impalpable testes can reliably predict “congenital” anorchism. *Urology* . 1978;11(1):11–7.
23. Forest MG. Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(1):132–7.
24. Tapanainen J, Martikainen H, Dunkel L, Perheentupa J, Vihko R. Steroidogenic response to a single injection of hcg in pre- and early pubertal cryptorchid boys. *Clin Endocrinol*. 1983;18(4):355–62.
25. Dunkel L, Perheentupa J, Sorva R. Single versus repeated dose human chorionic gonadotropin stimulation in the differential diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(2):333–7.
26. Shima H, Ikoma F, Yabumoto H, Mori M, Satoh Y, Terakawa T, et al. Gonadotropin and testosterone response in prepubertal boys with hypospadias. *J Urol*. 1986;135(3):539–42.
27. Davenport M, Brain C, Vandenberg C, Zappala S, Duffy P, Ransley Pg, et al. The use of the hCG stimulation test in the endocrine evaluation of cryptorchidism. *Br J Urol*. 1995;76(6):790–4.
28. Kauschansky A, Frydman M, Nussinovitch M, Varsano I. Evaluation of human chorionic gonadotropin stimulation tests in prepubertal and early pubertal boys. *Eur J Pediatr*. 1995;154(11):890–2.
29. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80(4):324–9.
30. Kolon TF, Miller OF. Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulatory test. *J Urol*. 2001;166(4):1451–4.
31. Adiyaman P, Öcal G, Berberoğlu M, Aycan Z, Evliyaoğlu O, Çetinkaya E. Plasma testosterone response at 1st and 4th day after short- and long-term hCG stimulation test. *Turk J Pediatr*. 2004;46(4):309–14.
32. Dixon J, Wallace AM, O’Toole S, Ahmed SF. Prolonged human chorionic gonadotrophin stimulation as a tool for investigating and managing undescended testes. *Clin Endocrinol*. 2007;67(6):816–21.

33. Oliveira LR, Homma TK, Woloszynek RR, Brito VN, Longui CA. Gonadal response after a single-dose stimulation test with recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in patients with isolated prepubertal cryptorchidism. *Basic Clin Androl.* 2016;26(1):39-42.
34. Bang AK, Nordkap L, Almstrup K, Priskorn L, Petersen JH, Rajpert-De Meyts E, et al. Dynamic GnRH and hCG testing: Establishment of new diagnostic reference levels. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):379–91.

20. ANEXO 1

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
CLÍNICA DE ALTERACIÓN EN DIFERENCIACIÓN SEXUAL**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ **REGISTRO:** _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD DE LA PRUEBA CON hCG: (años y meses) _____

SEXO DE ASIGNACIÓN: INICIAL _____ FINAL: _____

CARIOTIPO:

1. 46 XY: _____, 2. 46 XX: _____ 3. 46, XY/45,X: _____ 4. 47, XYY: _____

5. MOSAICISMO: _____, Otros: _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE ADS:

1) Hipospadias	6) Micropene	11) Femeninos.
2) Criptorquidia unilateral	7) Introito	12) Pliegue labio escrotal asimétrico
3) Criptorquidia bilateral	8) Pseudointroito	13) Pliegue labio escrotal virilizado.
4) Escroto bífido	9) Hernia inguinal unilateral.	14) Hipogonadismo
5) Escroto asimétrico	10) Hernia Inguinal bilateral	

SOMATOMETRIA GENITAL:

Longitud: _____ cm Circunferencia: _____ cm IVF: _____ pZ _____

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON hCG:

Dosis de hCG	Basal	2,500 UI	5,000 UI	7,500 UI	10,000 UI
Testosterona sérica ng/dl					

Diagnóstico Final de ADS:
