Rev Esp Endocrinol Pediatr 2015; Volumen 6. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Nov.328

LA ATENCIÓN INTEGRAL A LOS DSDs DESDE LA PERSPECTIVA MÉDICA

Terminologías, registros y proyectos colaborativos

Terminology, registries, and collaborative projects

Laura Audí, Mónica Fernández-Cancio

Endocrinología Pediátrica. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Vall d'Hebron. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III. Barcelona

Resumen

Las terminologías utilizadas para designar la presencia de discordancias entre los sexos genéticos, gonadales y genitales ha ido cambiando desde algunas denominaciones muy antiguas, otras populares en determinadas sociedades hasta llegar al vocabulario científico-médico actual. En este último también los términos van cambiando, en parte para una mejor adecuación científica y en parte también atendiendo a las opiniones de las personas afectadas. Los términos que recientemente parecen mejor adaptarse a estas necesidades pueden ser el término reciente de “Desarrollo Sexual Diferente (DSD)” y el antiguo de “Intersexo o estado Intersexual”. Los Registros de datos permiten la colaboración entre profesionales con el objetivo de mejorar el conocimiento diagnóstico y terapéutico. Existen dos Registros de DSD a nuestro alcance, uno español y otro internacional. La colaboración entre profesionales, a través de Grupos de Trabajo en sociedades médicas nacionales e internacionales y en Proyectos de Investigación, y entre profesionales y Grupos de Personas Afectadas permite avanzar en el conocimiento y las prácticas médicas y socioculturales que permitan mejorar la calidad de vida de ambas comunidades.

Palabras clave: Desarrollo Sexual Diferente (DSD), intersexo, terminología, registros, proyectos

Abstract

Terminology used to describe the presence of discordances among genetic, gonadal and genital sexes has evolved from some ancient terms, through other common in some societies to the present scientific-medical vocabulary. Terminology is also changing in the medical field, in part for a better scientific adequacy and also in part to attend affected persons opinions. Terms that seem to better adapt to these needs may be the recent term of "Different Sex Development (DSD" and the old "Intersex or Intersexual State". Data registries afford the collaboration among professionals with the objective of improving diagnostic and therapeutic knowledge. Two DSD Registries are accessible, one Spanish and the other international. Collaboration among professionals through Working Groups in national and international medical societies and Research Projects, and between professionals and Groups of Affected Persons afford to imporve knowledge and medical and sociocultural practices thus improving quality of life in both communities.

Key Words: Different Sex Development (DSD), intersex, terminology, Registries, projects

Terminologías

El desarrollo/diferenciación sexual que acontece durante el período de vida fetal conduce a una diferenciación en uno de los dos sexos biológicos, femenino o masculino. Las etapas, regulación y determinación del patrón femenino y del patrón masculino han ido siendo conocidos a lo largo de los 2 últimos siglos principalmente. El sexo cromosómico (cromosomas sexuales XX ó XY, según sea el espermatozoide fecundante portador de un gonosoma X ó Y) determina el sexo gonadal (gonada femenina ovario o gonada masculina testículo), el sexo de la gonada determina el sexo de los genitales (sexo genital interno y externo femenino cuando las gonadas son

Correspondencia:
Laura Audí, Endocrinología Pediátrica, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Vall d'Hebron.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER),
Instituto de Salud Carlos III, Barcelona
E-mail: laura.audi@vhir.org

ovarios o, en todo caso, no son testículos y sexo genital interno y externo masculino cuando las gonadas son testículos). Cada etapa está regulada por numerosas proteínas, cada una de ellas codificada por un gen. Finalmente, desconocemos qué factores intervienen en la regulación del sexo cerebral (identidad de sexo percibido) en humanos; en algunos mamíferos los conocimientos que tenemos parecen demostrar que las hormonas masculinas (andrógenos) condicionan una identidad de sexual masculina, algunos ejemplos en humanos parecen apoyar una regulación similar, pero la diversidad de identidad sexual en humanos parece demostrar una mayor diversidad y complejidad. Cuando hay discordancias entre etapas de desarrollo sexual, ya durante el período fetal, las personas presentan patrones distintos al más frecuente, que es considerado como “normal”.

Ha habido una evolución histórica de las terminologías utilizadas por diferentes sociedades humanas y más recientemente profesionales del ámbito sanitario para designar aspectos del desarrollo sexual que no corresponden al patrón más frecuente. Si bien ha tenido que ser algo conocido en todas las sociedades, sólo nos llega información documentada a partir de un proverbio babilónico (1700 a.C.) que dice “*Cuando nace un niño con sexo incierto, calamidad y aflicción se apoderan del lugar, y el señor de la casa nunca será feliz*”. La civilización griega documentó con bellas esculturas el resultado de la unión de Hermes y Afrodita en Hermafrodita que presenta, en un/a adult@ características de ambos sexos. En el subcontinente Indio se mencionan l@s Hijras desde el siglo III a.C, son considerad@s como un tercer sexo pues presentan identificaciones de ambos; pero desconocemos la base biológica y social de las diferencias que presentan, si bien suponemos que puede ser muy diversa. En la República Dominicana, existe una población que, por un alto grado de consanguinidad, tiene muchas personas que se denominaron “Guevedoces” (sexo masculino a los 12 años), ya que l@s niñ@a portador@s de una deficiencia de 5-alfa-reductasa cambiaban de sexo (género) a partir de los 12 años, cuando, siendo niñas comenzaban a desarrollar una pubertad masculina y decidían cambiar de género.

En la literatura de medicina y biología documentadas en la civilización occidental, y a partir del siglo XVI, denominaron “hermafrodita” a toda persona cuyas características físicas fueran “ambiguas” con aspectos de ambos sexos. Más adelante, y a partir del conocimiento del sexo cromosómico, se acuñó el término pseudohermafroditismo para denominar las discordancias entre éste y las gónadas y/o los genitales. El término de “feminización testicular” fue introducido por Morris en 1953 cuando describió que algunas personas con sexo fenotípico femenino eran portadoras de gonadas masculinas (testículos) y que, por lo tanto, estos testículos las feminizaban.

Antes del Consenso de Chicago, la endocrinología pediátrica utilizó los términos de "estados intersexuales" de forma global y, hermafroditismo y pseudohermafroditismo para designar la presencia de gonadas masculinas y femeninas en la misma persona (hermafroditismo) o de discordancias en las gonadas y/o en los genitales con respecto al cariotipo (pseudohermafroditismo femenino 46,XX y pseudohermafroditismo masculino 46,XY).

El año 2005 se reunieron representantes de varias sociedades médicas y de asociaciones de pacientes para discutir y consensuar la terminología a utilizar ya que se aspiraba a una descripción lo más científica posible y lo más aceptable para las personas afectadas. El Consenso se publicó el año 2006 [1,2], se denominó Consenso de Chicago, e instauró una primera clasificación en función de los cromosomas sexuales (cariotipo), seguida de causas que expliquen el efecto. Como término general para designar la presencia de alguna discordancia se acuñó el término "*disorder of sex development* (DSD)" que, en castellano, tradujimos por "*anomalía o trastorno del desarrollo sexual*" (ADS o TDS). También se decidió proscribir términos anteriormente utilizados como hermafroditismo y pseudohermafroditismo por considerarlos científica y éticamente inapropiados. Fueron substituídos: hermafroditismo por "quimera ovotesticular" o "ADS ovotesticular" y los pseudohemafroditismos por el cariotipo seguido de "*disorder of sex development* (DSD)". Interesante es que, si antiguamente se utilizaba el término "estados intersexuales", éste no fue de alguna forma proscrito ya que el título del Consenso de Chicago lo incluyó "*intersex disorders*". Sin embargo, posteriormente, los profesionales de la sanidad lo han utilizado muy poco, siendo mayoritariamente utilizados los términos DSD en inglés y ADS/TDS en castellano. Pero observamos que los profesionales de la sociología, antropología y psicología, así como los grupos de activistas sociales y las asociaciones de personas afectadas han ido tendiendo a criticar la terminología médica para adoptar antiguas terminologías, principalmente la de “estados intersexuales”, “intersexo”, etc. La terminología científico-médica del Consenso de Chicago ha sido progresivamente considerada como “peyorativa” o “degradante” al dar a entender que las personas portadoras de estas discordancias presentan “anomalías”, mientras que la palabra “intersexual” se adapta bien al conjunto de reivindicaciones de los movimientos abreviados en inglés como LGTI (*Lesbian Gay Transexual Intersexual*). Una cuestión interesante y con respuestas variables es si los DSD/ADS/TDS/Estados Intersexuales tienen problemas y reivindaciones comunes con las personas que manifiestan variantes del “comportamiento sexual” y de la identidad

de género. Los profesionales del sector médico tenemos la impresión de que un porcentaje importante de personas con DSD sí se sienten identificados, por lo menos parcialmente, con los movimientos LGTI.

La constatación progresiva de rechazo hacia la terminología médica por parte de personas con DSD ha provocado un replanteamiento progresivo de los términos médicos, de forma que actualmente se han comenzado a abandonar los términos que pudieran indicar la presencia de "anomalías" para identificarlas como de "variantes" o "diferentes".... la semántica actual aboga por "*Different Sex Development* (DSD)", en castellano "Desarrollo Sexual Diferente (DSD)". Es probable que en un futuro próximo los profesionales del campo médico utilicen términos distintos a los comunmente utilizados en la práctica médica habitual para hablar de las variantes/cambios acontecidos en las personas con DSD. Esto puede provocar una cierta discordancia en el lenguaje médico con respecto a todo el resto de sistemas/órganos alterados a cuyo diagnóstico, prevención y posible tratamiento dedican los médicos su formación y práctica profesional. Por decirlo de forma sencilla, puede que se hablen dos lenguajes médicos distintos; ¿cómo se distinguirán y aplicarán? en el futuro se irá viendo. Está actualmente en marcha la discusión y elaboración por parte de profesionales de la endocrinología pediátrica europea y americana de nuevos consensos relativos a todos los aspectos de terminología, diagnóstico y terapias relativas a los DSD. Si llega a buen cabo sustituirá al llamado Consenso de Chicago; desconocemos cuándo estará disponible.

En nuestro medio social actual está en auge una consideración globalizadora, promovida por lo menos en su inicio por los movimientos LGTI, que considera los DSD o intersexos como variantes y que rechaza su consideración como posibles patologías que pueden requerir diagnósticos y tratamientos. Esta consideración puede ser psicológicamente beneficiosa para algunas personas que no precisen ningún tratamiento; sin embargo, dentro de la gran variedad de causas que provocan DSD, algunas sí requieren un diagnóstico rápido y un tratamiento sin el cual la vida no puede ser mantenida. Los profesionales médicos atienden a las personas que requieren su intervención y ésta debe basarse en un conocimiento lo más completo posible del problema consultado y del ofrecimiento del manejo más apropiado, tanto diagnóstico como terapéutico si éste es necesario; y, en el caso de los DSD, debe ser siempre multidisciplinar (diferentes especialidades médicas como: la neonatología, la endocrinología pediátrica, las técnicas de imagen, la bioquímica clínica, la genética molecular, la urología, la anatomía patológica, la endocrinología, la ginecología, la andrología y la psico-psiquiatría). La actuación médica debe mantener el máximo respeto a las consideraciones socioculturales de las personas que consultan, nunca debe ser impositiva pero a la vez tampoco puede ser impuesta. Es evidente que las personas afectadas pueden obtener un gran beneficio con la colaboración de otras organizaciones sociales, fuera del sector estrictamente sanitario, sean Grupos de Apoyo de Afectados u organizaciones socioculturales diversas que les pueden brindar información y apoyo que se adapte a su medio sociocultural y que no corresponde ser primariamente ofrecido por el sector sanitario. Es bien cierto, sin embargo, que los profesionales deben colaborar estrechamente con las organizaciones de apoyo y socioculturales ya que ello permite el intercambio de información y conocimientos lo cual aporta beneficios para todos los protagonistas.

Registros

La complejidad de los procesos biológicos que llevan al desarrollo de los sexos genético, gonadal y genital femeninos y masculinos hace que a día de hoy se conozcan muchos genes, proteínas y hormonas esteroideas que intervienen durante la vida fetal. Cada etapa conocida puede no funcionar anulándose entonces, total o parcialmente, sus efectos así como las etapas subsiguientes. Se conocen cambios/alteraciones en casi todos los genes, proteínas y hormonas esteroideas a día de hoy conocidos, por lo que será posible su detección/diagnóstico y la consideración de si será necesaria o aconsejable alguna terapéutica. Sin embargo y, dependiendo del tipo de DSD, y más en aquellos portadores de un cariotipo 46,XY, en el 40-50% de los casos, los profesionales multidisciplinares que intentan conocer la causa del DSD, no lo consiguen. Cada año, se describen nuevos genes, hasta entonces desconocidos, que presentan alteraciones (mutaciones) que pueden ser la causa de algún DSD. Es evidente que ante tal diversidad, complejidad y necesidad de investigar causas desconocidas, los profesionales necesitan compartir conocimientos y preguntas. En el campo de los DSD esto requiere compartir información sobre los fenotipos, la bioquímica y la genética de personas con DSD, dicho de otro modo, información almacenada en Registros.

Los Registros con información de tipo considerado médico relativo a personas deben cumplimentar con los requisitos éticos emanados de las guías de bioética. El elemento más importante y crucial es la anonimización (imposibiidad de identificar) de la identidad de la persona portadora de los datos registrados. Los Registros permiten el estudio de factores de interés para el diagnóstico, la evolución, el pronóstico o la respuesta a tratamientos y, por lo tanto, mejorar la atención a las personas que lo requieran; también permiten programar investigaciones

orientadas a la búsqueda de nuevas causas de DSD.

Están activos y a nuestro alcance dos Registros de DSD, uno en España y otro Internacional. El Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) elaboró un documento-guía para el establecimiento de Registros con datos de personas afectadas [3] y asesoró y revisó las bases de funcionamiento de los Registros, los Consentimientos Informados (CI) y las Hojas de Información que se crearon por los Grupos de Trabajo sobre DSD y sobre hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), tanto para el Registro Español como para el Internacional.

El Registro Español de DSD-HSC está integrado dentro del Registro de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en Madrid [4]. En general, los distintos Registros son, en su mayoría, de personas ciudadanas identificadas, siendo el registro posible por la misma persona afectada. Sin embargo, en el caso del Registro de DSD-HSC existen 3 posibilidades: - 1) puede registrarse directamente una persona afectada que se ponga en contacto con dicho Registro y que mande el CI de la Institución; - 2) un médico responsable de la asistencia a una persona afectada puede solicitarle el Registro después de haberla informado sobre el interés y las características de dicho Registro, y, en caso de aceptar, esta persona puede escoger el Registro con identicación personal para el cual firmará el correspondiente CI del Registro; - 3) en caso de rechazar una identificación personal, el médico registrante obtiene un código de anonimización (número GUID, *Global Unique Identifier*) que sólo le permite a él identificar a la persona.

El actual Registro Internacional (*International DSD Registry: I-DSD Registry*) [5] con 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) para transformarse en *European DSD Registry* [6], se constituyó como una de las bases de trabajo del Proyecto Europeo FP7-201444 "*Investigation of the molecular pathogenesis and pathophysiology of Disorders of Sex Development* (DSD)" durante los años 2008-2012 y pasó a denominarse International DSD Registry en el 2012 [7]. El *I-DSD Registry* está aprobado por el *National Research Ethics* Service del Reino Unido. Cualquier clínico afiliado a una sociedad profesional médica o científica puede registrarse e introducir información a registrar. Se requiere primero un registro como usuario del Registro que tiene que ser aprobado por el Comité Gestor del *Registry* (*Steering Committee*). Está al servicio de edades pediátricas y adultas. Se requiere que exista in Consentimiento Informado firmado por la persona afectada o por los padres/tutores de un menor de acuerdo con el tipo de información que se desee compartir (el propio centro de trabajo, el país, la Unión Europea o a nivel internacional global). El registro es totalmente anonimizado. Sólo el médico registrante puede conocer la correspondencia entre la identidad de la persona registrada y el código que el Registro genera. Existen módulos distintos para DSD y uno específico para HSC. La Hoja de Información para adolescentes de 12 a 16 años y el modelo de CI españoles se encuentran en la web [8], junto con los modelos aprobados por diversos países (18 a fecha de hoy). Este Registro ha permitido la realización de trabajos colaborativos, tanto a nivel clínico como molecular [9,10]. En la web [11] se detallan los trabajos de investigación realizados y en curso utilizando la base de datos del Registro *I-DSD Registry*. El Registro organiza una reunión internacional sobre DSD cada 2 años, siendo la última el "*5th I-DSD Symposium*" que se celebró en Ghent del 11 al 13 Junio del 2015.

Proyectos colaborativos

La organización, consecución y ejecución de Proyectos Colaborativos de diversos tipos contribuyen en gran medida a mejorar y avanzar en los conocimientos que tenemos sobre los DSDs (van a permitir alcanzar mejores diagnósticos que expliquen las causas y mecanismos de los DSDs) así como en los diversos tipos de actitudes terapéuticas (actitud conservadora expectante, terapias hormonales y cirugía). En su sentido más amplio, incluímos como Proyectos Colaborativos no sólo los Proyectos llamados de Investigación Biomédica financiados por Agencias Públicas y Privadas sino también las colaboraciones entre profesionales que se establecen en el seno de las Sociedades Profesionales y las colaboraciones establecidas entre Asociaciones de Personas Afectadas y profesionales.

Los Grupos de Trabajo de las sociedades médicas permiten una coordinación, una interacción contínua, la elaboración de trabajos y la transmisión de información a nivel de la especialidad, de las personas afectadas y de la sociedad en general. En este sentido existen a nivel español 2 Grupos de Trabajo, el de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) [12] (Grupo de Trabajo sobre DSD), organizador del presente Curso y creada el 2006, y el de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) (Grupo de Identidad Sexual de la SEEN, GIDSEEN) [13], así denominada a partir del 2010. A nivel europeo, la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) da soporte a un Grupo de Trabajo sobre DSD (ESPE DSD *Working Group*) [14] que comenzó su andadura en el 2008.

La Red colaborativa española dedicada a Enfermedades Raras constituída como Centro de Investiga-

ción Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Raras (CIBERER) [15] reúne más de 70 Grupos de Investigación, repartidos por todo el territorio y dentro del área dedicada a enfermedades endocrinas dos Grupos dedican parte de su actividad a los DSDs (se trata del Grupo U725A del Hospital de Cruces y del Grupo U712 del Hospital Vall d'Hebron). Recientemente (22-23 Octubre del 2015) el Área de Enfermedades Endocrinas Raras organizó con la colaboración de la Fundación Ramón Areces de Madrid un Simposio Internacional sobre "Enfermedades raras endocrinas, de la investigación al manejo clínico" en el que hubo una Mesa Redonda dedicada a "Enfermedades Raras del Desarrollo Sexual". CIBERER financia personal investigador, fomenta la interacción y colaboración intramural (Proyectos Intramurales), fomenta las colaboraciones internacionales, ofrece una Plataforma para el diagnóstico molecular de pacientes sin diagnóstico y fomenta y apoya las reuniones entre profesionales y personas afectadas.

A nivel europeo se desarrolló un Proyecto del Programa FP-7 entre los años 2008 y 2011 denominado EuroDSD "*Investigation of the molecular pathogenesis and pathophysiology of Disorders of Sex Development* (DSD)" en el que se financiaron investigaciones encaminadas a mejorar los conocimientos sobre las bases moleculares de los DSDs.

El segundo proyecto es COST (*European Cooperation in Science and Technology*) BM1303, DSD-net "*A systematic elucidation on Differences of Sex Development*" [17] del Programa Horizon 2020 (2013-2017). Está integrado por Grupos de 22 países europeos (entre ellos España), 2 países vecinos (Egipto y Rusia) y 7 Grupos internacionales (3 australianos, 2 japoneses, 1 indonesio y un norteamericano). Funcionan 5 Grupos de Trabajo: Grupo 1 "Armonización y estandarización del fenotipado clínico y del tratamiento"; Grupo 2 "Biología y Genética"; Grupo 3 "Armonización de la exploración de laboratorio"; Grupo 4 "Experiencias y Percepciones de la Investigación"; Grupo 5 "Diseminación y capacitación". En algunos Grupos de Trabajo (4 y 5) se han incorporado personas afectadas y padres procedentes de Grupos de Apoyo. Cada Grupo está desarrollando actividades que conducen a la elaboración de información de utilidad tanto para los profesionales que trabajan en los diagnósticos y posibles tratamientos como para las personas afectadas. El Proyecto organiza y financia 2 tipos de actividades de formación: "Estancias científicas cortas" de 5 a 30 días a un centro para establecer o conocer nuevas colaboraciones y "*DSDnet Training School*" en la que profesionales multidisciplinares jóvenes reciben y participan en un programa de formación sobre temas relacionados con DSD: el primero se desarrrolló en Ghent (Junio 2015) y el segundo recientemente en Bologna (Octubre 2015).

También existe una red colaborativa de estudios psicosociales sobre DSD: "*European Network for Psychosocial Studies in Intersex/Diverse Sex Development*" EuroPSI [18]. Fue creada por psicólogos y proveedores de servicios y su objetivo es avanzar en el bienestar psicosocial relacionado con el desarrollo sexual atípico. Su segunda reunión anual se celebrará en Viena los 27-28 de noviembre del 2015.

Por último, la colaboración entre GrApSIA (Grupo de Apoyo al Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos y condiciones relacionadas) y profesionales de la endocrinología (pediátrica y de adultos) así como de otras especialidades y disciplinas existe desde los inicios de GrApSIA (año 2000), de forma oficial con la participación de profesionales en los Encuentros Anuales de GrApSIA, siendo el XV Encuentro el sábado 28 de Noviembre de 2015 en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza. La colaboración ha permitido la producción de algunas publicaciones [19,20] y la participación en el Proyecto COST BM1303 "*A systematic elucidation on Differences of Sex Development*" [17].

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus G. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol 2006; 2:148-162.

2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Group LC, Group EC. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91:554-563.

3. SEEP. Informe del Grupo de Trabajo de Bioética al Grupo de Trabajo de Trastornos de la Diferenciación Sexual sobre Registros de Pacientes (marzo 2007). 2007; http://www.seep.es.

4. Registro de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III. (https://registroraras.isciii.es.

5. International DSD Registry (I-DSD Registry). https://www.i-dsd.org/.

6. Ahmed SF, Rodie M, Jiang J, Sinnott RO. The European disorder of sex development registry: a virtual research environment. Sex Dev 2010; 4:192-198.

7. Hiort O, Wunsch L, Cools M, Looijenga L, Cuckow P. Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. J Pediatr Urol 2012; 8:624-628.

8. Consentimientos Informados en I-DSD Registry. http://www.gla.ac.uk/schools/medicine/research/childhealth/i-dsdproject/patientinformationsheetsconsentforms/.

9. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, Jiang J, Sinnott RO, Hughes IA, Darendeliler F, Hiort O, van der Zwan Y, Cools M, Guran T, Holterhus PM, Bertelloni S, Lisa L, Arlt W, Krone N, Ellaithi M, Balsamo A, Mazen I, Nordenstrom A, Lachlan K, Alkhawari M, Chatelain P, Weintrob N. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. Pediatrics 2014; 134:e710-715.

10. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, Arlt W, Audi L, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Darendeliler F, Drop S, Ellaithi M, Guran T, Hiort O, Holterhus PM, Hughes I, Krone N, Lisa L, Morel Y, Soder O, Wieacker P, Ahmed SF. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:E348-355.

11. Trabajos de investigación realizados y en curso con I-DSD Registry. http://www.gla.ac.uk/schools/medicine/research/childhealth/i-dsdproject/research/researchstudies/.

12. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). http://www.seep.es/.

13. Grupo de Identidad Sexual de la SEEN, GID-SEEN. http://www.seen.es/endocrinologia/grupos/grupos/.

14. ESPE DSD Working Group. https://www.eurospe.org/about/workinggroups/DSD.html/.

15. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). http://www.ciberer.es/.

16. DSD-Life. http://www.dsd-life.eu/.

17. DSD-net “A systematic elucidation on Differences of Sex Development”. http://www.dsdnet.eu/.

18. "European Network for Psychosocial Studies in Intersex/Diverse Sex Development" EuroPSI. http://www.europsi.org/.

19. Audi L, Fernandez-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Toran N, Piro C, Vilaro E, Vicens-Calvet E, Gussinye M, Albisu MA, Yeste D, Clemente M, Hernandez de la Calle I, Del Campo M, Vendrell T, Blanco A, Martinez-Mora J, Granada ML, Salinas I, Forn J, Calaf J, Angerri O, Martinez-Sopena MJ, Del Valle J, Garcia E, Gracia-Bouthelier R, Lapunzina P, Mayayo E, Labarta JI, Lledo G, Sanchez Del Pozo J, Arroyo J, Perez-Aytes A, Beneyto M, Segura A, Borras V, Gabau E, Caimari M, Rodriguez A, Martinez-Aedo MJ, Carrera M, Castano L, Andrade M, Bermudez de la Vega JA. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:1876-1888.

20. GrApSia, Audi L. Past experiences of adults with disorders of sex development. Endocr Dev 2014; 27:138-148.