



SESIÓN 7 DIFERENCIACIÓN SEXUAL / HUESO

OPCIONES REPRODUCTIVAS EN DSD Y TRATAMIENTOS SECUENCIALES EN OSTEOPOROSIS

Una de las primeras sesiones de la tarde, titulada *Diferenciación sexual/Hueso*, ha estado moderada por Marcelino Gómez Balaguer, especialista del Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Unidad de Identidad de Género del Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia), y Mariola Avilés Pérez, especialista del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, y ha contado con las ponencias de Adolfo de Prados, ginecólogo especialista en Reproducción Asistida en la Clínica Equipo Juana Crespo, con el tema *Opciones reproductivas en las personas con desarrollo sexual diferente (DSD)*, y María Rosa Alhambra Expósito, FEA de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, con *Tratamientos secuenciales en osteoporosis*.

En su charla, el doctor De Prados ha expuesto para empezar algunos de los principales DSD (desarrollo sexual diferente) que se encuentran en las consultas. Se trata de un conjunto heterogéneo de condiciones congénitas en las que la diferenciación sexual (cromosómica, gonadal o anatómica) es atípica. “Es un marco diagnóstico -no un único trastorno- que incluye variaciones cromosómicas (por ejemplo: 45,X; 47,XXY), alteraciones genéticas en rutas de diferenciación gonadal y defectos en la biosíntesis o respuesta hormonal que modifican la formación de gónadas, genitales internos o externos. El término enfatiza la necesidad de manejo multidisciplinar y de respeto por la identidad e integridad de la persona”.

El especialista ha recalcado que en las DSD la toma de decisiones compartida no debe ser un añadido, sino el eje del manejo clínico con equipos multidisciplinarios. “Endocrinología, Genética, Reproducción, Cirugía, Psicología/Psiquiatría y representante ético deben coordinarse para ofrecer opciones adaptadas a valores y preferencias del paciente”. El impacto sobre fertilidad, el riesgo oncogénico gonadal, la necesidad de cirugía genital y la respuesta a terapias hormonales varían enormemente, por ello la elección de una intervención tiene consecuencias irreversibles y debe sopesarse con la persona afectada.

En este aspecto, ha recordado que muchos diagnósticos se establecen en la infancia y las decisiones sobre intervenciones irreversibles o preservación experimental plantean retos de consentimiento (tutores frente a asentimiento del menor) y requieren apoyo psicosocial, asesoramiento genético y revisión ética. “Las guías recomiendan un enfoque multidisciplinar y, cuando sea posible, postergar intervenciones no urgentes



hasta que el paciente pueda participar en la decisión”. Por tanto, ha concluido, “la decisión no es única, debe revisarse periódicamente (pubertad, cambio de identidad, deseo reproductivo futuro). Se debe establecer un modelo centrado en la persona y en la autonomía informada para mejorar resultados los clínicos y psicosociales”.

De Prados ha hablado de algunas de esas entidades, como 46,XX DSD (hiperplasia suprarrenal congénita -CAH, típicamente 21-hidroxilasa, que produce un exceso fetal de andrógenos y la virilización genital en un cariotipo XX, con ovarios presentes- o exposición a andrógenos maternos o aromatasa placentaria deficitaria, una causa rara pero descriptible) o de 46,XY DSD (por insensibilidad a los andrógenos, AIS, que puede ser completo -CAIS, fenotipo femenino con testículos internos- o parcial -PAIS, con variabilidad en virilización-; por defectos en la biosíntesis de andrógenos, por ejemplo, 5- α reductasa, 17 β -HSD3 -genitales ambiguos o con baja virilización-; o por disgenesia gonadal, como Swyer, con gónadas no funcionales y riesgo tumoral elevado).

También ha mencionado las cromosomopatías (por ejemplo, Klinefelter -47,XXY-, que afecta la espermatogénesis en la mayoría, pero con posibilidad de recuperación espermática focal) y los mosaicismos (46,XX/46,XY o 45,X/46,XY con fenotipos muy variables con consecuencias reproductivas heterogéneas). Además de formas mixtas con presencia simultánea de tejido ovárico y testicular en la misma persona o gónadas mixtas en diferentes localizaciones y un resultado reproductivo impredecible.

Si bien la mayoría de DSD tiene una base genética o genético-molecular (mutaciones mendelianas, alteraciones regulatorias, aneuploidías), existen causas no genéticas y causas mixtas que pueden producir fenotipos de DSD o modular su expresión.

La disponibilidad de opciones reproductivas biológicas propias depende del diagnóstico, de la presencia y función real de gónadas y de intervenciones previas (gonadectomía, terapia hormonal, cirugía). En muchos diagnósticos existe alguna vía reproductiva (desde posibilidad espontánea hasta técnicas de reproducción asistida o donación de gametos), pero en varios casos la opción biológica autóloga es limitada o inexistente como en el Síndrome de Klinefelter. “En cada caso debemos ofrecer evaluación reproductiva individualizada”, ha señalado el especialista, que ha explicado qué opciones hay.

Por un lado, las estándar o bien establecidas, como son la criopreservación de semen (indicada cuando existe esperma eyaculado, es una técnica rutinaria y con resultados establecidos), la vitrificación de ovocitos/congelación de embriones (para individuos con ovarios funcionales que pueden someterse a estimulación ovárica, se trata de un procedimiento estándar en reproducción asistida que permite preservar la fertilidad antes de tratamientos o cirugías) y la recuperación quirúrgica de espermatozoides (con la técnica TESE/micro-TESE e ICSI; en azoospermia no obstructiva o espermatogénesis



focal, por ejemplo, algunos Klinefelter y PAIS, la técnica micro-TESE bajo microscopio puede recuperar espermatozoides para ICSI).

Otras opciones estándar son la fecundación *in vitro* con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI) con diagnóstico genético preimplantacional (PGT/PGD), para evitar transmisión de variantes patogénicas cuando la etiología es heredable (requiere un ciclo de FIV y biopsia embrionaria) o la donación de gametos (óvulos/esperma).

En cuanto a opciones experimentales y en investigación, De Prados ha destacado la criopreservación de tejido gonadal (ovárico o testicular), que se ofrece en centros selectos para pacientes que van a perder gónadas (gonadectomía profiláctica) o que son prepuberales sin posibilidad de vitrificación de gametos. “La técnica es factible y se han conservado tejidos, pero la restauración reproductiva autóloga desde tejido DSD no está aún ampliamente validada”. También la maduración *in vitro* de espermatogonias o folículos a gametos maduros, que está en investigación y tiene un potencial futuro para pacientes pediátricos o con tejido criopreservado que no pueden someterse a estimulación ovárica o a obtención de semen.

La doctora Alhambra, por su parte, ha centrado su charla en la osteoporosis, una patología crónica que se caracteriza por la pérdida de masa ósea y el aumento del riesgo de fracturas, lo que conlleva gran carga clínica, social y económica.

Concretamente, en el tratamiento secuencial, “un enfoque terapéutico que busca optimizar la eficacia y seguridad a largo plazo mediante el uso ordenado de distintos fármacos a lo largo de la evolución de la enfermedad”.

La especialista ha explicado que, en general, la estrategia más eficaz en pacientes con muy alto riesgo de fractura consiste en iniciar con un agente anabólico o dual (teriparatida, abaloparatida o romosozumab) que estimula la formación ósea, seguido de un agente antirresortivo (bisfosfonatos o denosumab) para consolidar y mantener las ganancias obtenidas. “Esta secuencia ha demostrado reducir de manera más significativa la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con otros esquemas terapéuticos”.

Ha indicado que en pacientes que comienzan con antirresortivos, puede considerarse cambiar posteriormente a otro fármaco de la misma clase con distinto mecanismo, o bien a un anabólico si persiste alto riesgo o mala respuesta. “Es clave planificar las transiciones: la suspensión de denosumab sin cobertura posterior está contraindicada, ya que se asocia a un efecto rebote de resorción ósea con riesgo elevado de fracturas vertebrales múltiples”. En el caso de los bisfosfonatos, debido a su depósito óseo, es posible plantear interrupciones programadas (‘vacaciones terapéuticas’) tras tres a cinco años en pacientes de riesgo moderado, manteniendo un seguimiento estrecho.



La duración del tratamiento debe individualizarse según factores clínicos, respuesta terapéutica y tolerancia. “Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura cada 1-2 años, empleando densitometría ósea (DXA), análisis de microarquitectura (TBS), marcadores de recambio óseo y/o aparición de nuevas fracturas”. La decisión terapéutica debe ser individualizada, considerando edad, comorbilidades, función renal y preferencia del paciente.

Alhambra ha concluido que el tratamiento secuencial representa “un pilar en la medicina personalizada de la osteoporosis”. Iniciar con un fármaco osteoformador en casos de muy alto riesgo, seguido de un antirresortivo, es la estrategia más respaldada por la evidencia. La adecuada planificación de las transiciones, la duración óptima del tratamiento y la monitorización continua son fundamentales para mejorar la eficacia clínica, minimizar complicaciones y garantizar un manejo seguro y sostenible de la enfermedad.