

Cambios físicos y analíticos en menores transexuales bajo tratamiento médico

Physical and analytical changes in Transgender Youth with pharmacological treatment

Cristina Mora Palma¹, Julio Guerrero Fernández¹, Nerea Itza Martín¹, Arancha Ortiz Villalobos², Isabel González Casado¹

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

²Paidopsiquiatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Antecedentes: La prevalencia de la transexualidad (TX) está aumentando en Pediatría, siendo necesario un correcto tratamiento médico y el conocimiento/manejo de sus posibles consecuencias en el proceso de reasignación sexual. **Objetivos:** El objetivo de este estudio es presentar la evolución de las características físicas y analíticas de menores transexuales con bloqueo puberal (BP) y/o terapia hormonal cruzada (THC). **Pacientes y métodos:** Se describen 56 sujetos transexuales en edad pediátrica, seguidos en los servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría de un hospital de tercer nivel en los últimos 2 años y 8 meses. Ambos servicios han establecido un protocolo de actuación diagnóstico-terapéutico. **Resultados:** Para el BP se emplean análogos de GnRH (mensual/trimestral), objetivando detención puberal (LH <0,5 mUI/ml) a los 3 meses del inicio. Cesaron las erecciones en el 100% de los MtF (del inglés "male-to-female" o "de masculino a femenino") tras la primera dosis. Con el preparado mensual la menstruación desapareció tras la primera dosis en los FtM (del inglés "female-

to-male" o "de femenino a masculino"), con el trimestral presentaron dos ciclos menstruales. En relación con la THC, 17 β -Estradiol (vía oral/transcutánea) y BP se usaron conjuntamente en los MtF, mientras que en los FtM se empleó Cipionato de Testosterona (intramuscular/subcutáneo) asociado a BP solo durante el primer año. En la evolución analítica (de los FtM) se objetivó aumento del hematocrito e incremento del colesterol total. Se describen también los cambios que se observaron en la exploración física. **Conclusiones:** El tratamiento médico en adolescentes transexuales implica cambios antropométricos, físicos y metabólicos; siendo necesarios estudios a largo plazo en población pediátrica.

Palabras clave: *Disforia de género, identidad de género, transexualidad, niños, adolescente, tratamiento multidisciplinar, tratamiento hormonal*

Abstract

Introduction: The prevalence of transgenderism is increasing in Pediatrics. In the process of sexual reassignment, a correct pharmacological treatment and the knowledge of possible consequences are necessary. **Objectives:** The objective of this study is to present the evolution of the physical and analytical characteristics in Transgender children and youth with pubertal blockade (PB) and/or cross-sex hormones (CSH). **Patients and methods:** 56 Transgender children and youth are described, they were followed in the services of Pe-

Correspondencia:

Cristina Mora Palma
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castilla 261, 28046, Madrid
Tel: 917277210
E-mail: cristinamorapalma@gmail.com
E-mail: cristi_mp@hotmail.com

diatric Endocrinology and Pediatric Psychiatry at a third level hospital in the last 2 years and 8 months. Both services have established a diagnostic-therapeutic protocol. **Results:** GnRH agonists (*monthly/quarterly*) were used for PB, observing LH <0.5 mUI/ml at 3 months after the start of treatment. Erections stopped in all MtF (male-to-female) after the first dose. The menstruation disappeared in the FtM (female-to-male) with monthly preparation after the first dose, if the preparation was quarterly they presented two menstrual cycles. As for CSH, 17β-Estradiol (oral / transdermal) and PB were used together in MtF. In FtM we used Testosterone Cypionate (intramuscular/ subcutaneous) associated to PB only during the first year. About FtM analytical evolution, hematocrit increased and higher total cholesterol was observed. Physical changes observed in the physical examination are also described. **Conclusions:** Pharmacological treatment in transsexual subjects involves anthropometric, physical and metabolic changes; long-term studies are needed in Pediatrics.

Key Words: Gender dysphoria, gender identity, transgender, children, adolescent, cross-Disciplinary treatment, hormonal treatment

Introducción

La Identidad de Género se utiliza para describir el sentir de una persona de ser un hombre, una mujer o de un sexo indeterminado. Por el contrario, el sexo biológico hace referencia a los determinantes cromosómicos, hormonales y anatómicos que resultan en la caracterización de personas como hombres o mujeres. Cuando existe discrepancia entre ambos, la nueva clasificación prevista para el año 2018, la CIE-11, utilizará el término de incongruencia de género ⁽¹⁾. El término de Disforia de Género (DG) queda reservado para el malestar causado por dicha discrepancia, esto es, entre la identidad de género de una persona y el sexo asignado en el nacimiento ⁽²⁾.

La DG actualmente, precisa de un **diagnóstico** psiquiátrico debiéndose cumplir determinados criterios recogidos en la DSM-5 y en la CIE-10, y se da cuando la identidad de género cruzada es intensa, persistente y se combina con un malestar clínico significativo ^(3,4). Es de señalar que DG y transexualidad (TX) no son sinónimos pues la persona transexual es aquella que se identifica, o desea vivir y ser aceptado, como un miembro del género opuesto al asignado al nacer, mientras que la DG supone un malestar que no siempre está presente en la transexualidad. En general, por su amplia aceptación, se emplea el término MtF (del inglés "male-to-female" equivalente a "de masculino a femenino") para aquella persona transexual que es un varón biológi-

co, pero se identifica, o desea vivir y ser aceptado, como un miembro del género femenino. FtM (del inglés "female-to-male" o "de femenino a masculino") es aquella persona transexual que es una mujer biológica pero se identifica, o desea vivir y ser aceptado, como un miembro del género masculino ⁽⁵⁾. El término cisgender describe a las personas cuya identidad de género es congruente o igual a su sexo asignado al nacer ⁽⁶⁾.

La **incidencia** de la transexualidad no es bien conocida, aunque se considera más alta que la estimada en los pocos estudios existentes de hace más de una década (incidencia de 1:12000 a 1:45000 de MtF, y de 1:30000 a 1:200000 de FtM) ⁽⁷⁾. Por lo tanto, son necesarios estudios reales de prevalencia pues estas cifras subestiman los datos en el ámbito español actual. Se ha constatado en los últimos años un incremento en las consultas de posible DG/ TX en la infancia y adolescencia a nivel nacional e internacional, hecho respaldado por la existencia de una normativa legal que ha permitido su consideración en el ámbito sanitario público desde el año 1999. Existe por tanto una mayor aceptación social y un respaldo médico-legal que justifica que la incidencia de la transexualidad esté aumentando en pediatría ^(8,9).

Las ratios por sexos de la DG dependen de la edad: en menores de 12 años la ratio hombre/mujer oscila de 6/1 a 3/1 pero en adolescentes mayores de 12 años esta ratio se aproxima a 1/1. La proporción de aquellos en los que la DG/TX persiste en la edad adulta no está bien definida debido a que no existen en la actualidad estudios de persistencia que incluyan un periodo de tiempo prolongado junto con un número significativo de sujetos. Se tiende a hacer distinción en función de la edad, de tal manera que la persistencia es mucho más alta en adolescentes (casi el 100 % para algunos autores) que en la infancia. Este hecho, podría justificarse porque muchos de los menores que se remiten en edad temprana (2-3 años) a unidades especializadas para la evaluación de una posible DG, presentan una no conformidad de género en lugar de DG/TX clara y son identificados erróneamente como transexuales, pudiendo o no continuar identificándose como transgénero al llegar a la adolescencia o a la edad adulta. En consonancia, existen estudios que recogen que en solo del 6 al 27% de niños prepúberales la DG/TX persiste en la época adulta ⁽⁷⁻¹²⁾. Sin embargo, en aquellos en los que persiste la DG o tienen un empeoramiento de la misma en la pubertad es mucho menos probable la regresión en la edad adulta. Por tanto, para algunos autores, el empeoramiento de la DG en la pubertad se podría utilizar como herramienta diagnóstica de identidad transgénero y como criterio para la intervención médica ^(8, 13, 14). No obstante, se precisan estudios a largo plazo con el fin de mejorar la comprensión de

la DG y la experiencia de los jóvenes transexuales⁽¹⁵⁾.

La Asociación Profesional Mundial para la Salud del Transgénero (WPATH) en su séptima y última versión (2011) articula las normas de cuidados con recomendaciones concretas para el abordaje psicológico, psiquiátrico, hormonal y quirúrgico de la transexualidad, dedicando su apartado VI a las situaciones especiales de la infancia y la adolescencia. El manejo debe ser multidisciplinar exigiéndose un diagnóstico correcto de DG. Por lo general, se recomienda (WPATH, The Endocrine Society) que un profesional de la salud mental con experiencia en identidad de género sea el que realice la valoración previa al inicio del tratamiento hormonal, aunque cambios en la legislación en varios países (incluido el nuestro) no incluyen esta valoración o, cuando menos, no la hacen obligatoria. Con todo ello, hasta el momento se sigue considerando la necesidad de protocolos terapéuticos en los que sí deben intervenir un endocrinólogo pediatra, un endocrinólogo de adultos y un cirujano especializado (ginecólogo/urólogo, cirujano general o plástico)⁽⁷⁾. Además, un problema de gran magnitud en este colectivo son las altas tasas de depresión, ansiedad, ideación suicida e intento de suicidio (hasta un 9% en algunas series). En gran medida, dicha comorbilidad psiquiátrica está justificada por el acoso y la persecución que sufren frecuentemente las personas transgénero por parte de la sociedad junto con la experiencia de vivir con un malestar intenso propio de la DG. Desde luego, la psicoterapia de apoyo y de acompañamiento al menor y/o intervención psicosocial a la familia es necesaria en la mayoría de los casos (7, 10, 16-20). Por ende, entre los objetivos de las intervenciones médicas se incluyen la reducción de los sentimientos disfóricos y de la comorbilidad psiquiátrica asociada, la prevención del desarrollo de las características sexuales del sexo biológico y la promoción de la aparición de las características sexuales secundarias deseadas del género afirmado, siendo el objetivo fundamental mejorar la calidad de vida de estos niños y adolescentes⁽⁸⁾.

Las intervenciones médicas por parte del Endocrinólogo Pediátrico pueden diferenciarse en tres etapas. Durante la infancia (**primera fase**), el facultativo podrá tener un primer encuentro con el menor y su familia con el fin de realizar una anamnesis completa, solicitar el estudio inicial (pruebas complementarias) e informar al menor y a la familia de las posibles terapias futuras si lo desean, siempre individualizando cada caso. En la **segunda etapa** (inicio de la pubertad), el objetivo será frenar la aparición de las características sexuales secundarias no deseadas mediante la administración de bloqueadores puberales. Posteriormente, en la **tercera fase**, se procederá a la administración de

hormonas sexuales (estrógenos/ testosterona) con el fin de promover el desarrollo de las características sexuales propias del sexo sentido. Por lo general, la terapia hormonal (bloqueo puberal y terapia hormonal cruzada) y la cirugía son necesarios para aliviar la DG aunque algunos sujetos precisan solo de una de ellas o incluso de ninguna.

Bloqueo puberal (BP)

Debe iniciarse tan pronto como se inicie la pubertad, preferiblemente en un estadio Tanner II-III. Previamente se precisa de una confirmación analítica (LH, FSH, estradiol o testosterona) y si existieran dudas es obligatorio la realización de un test de LHRH.

El tratamiento de elección son los **análogos de la GnRH**, con la consiguiente reducción de la producción de hormonas sexuales biológicas. Dicho tratamiento permite a un adolescente transgénero disponer de tiempo para explorar su identidad de género y disminuir el malestar generado por la progresión de los caracteres sexuales no deseados, reduciendo la posible comorbilidad psiquiátrica acompañante y evitando la aparición de caracteres sexuales irreversibles (en los MtF nuez prominente, voz grave, configuración ósea y la talla alta; en los FtM baja estatura y mamas). Además, si el tratamiento se inicia en un estadio temprano se evitan futuros procedimientos quirúrgicos más agresivos pues al no alcanzar un desarrollo sexual completo propio de la pubertad biológica dejan de ser necesarios^(6-8, 10, 21-28). Se conoce que el hecho de iniciar el BP de forma tardía no va a provocar la regresión de una pubertad ya finalizada, no obstante, está indicado iniciarla en aquellos menores FtM en un estadio Tanner IV-V que deseen el cese precoz de las menstruaciones, así como en los MtF con terapia hormonal cruzada (THC). Se aconseja mantener el BP de por vida o hasta la gonadectomía bilateral en los MtF pues la dosis de estrógenos necesaria para suprimir los niveles de testosterona es de 4 a 8 veces mayor que la que precizaría cualquier mujer no transexual, implicando un alto riesgo de efectos secundarios (principalmente riesgo de tromboembolismo). De esta forma, bajas dosis estrógenos (1 a 2 mg de estradiol oral diaria) son suficientes. En los FtM se puede retirar el BP cuando la dosis de testosterona total alcanzada sea suficiente para inhibir la secreción endógena de estrógenos (transcurridos aproximadamente de 6 meses a 1 año desde el inicio del tratamiento con testosterona)^(8, 23, 29).

Los agonistas de la GnRH se consideran medicamentos seguros y reversibles pues se han utilizado ampliamente en pediatría para el tratamiento de la pubertad precoz durante más de 25 años⁽³⁰⁾. En la población transgénero, los riesgos teóricos inclu-

yen la reducción de la densidad mineral ósea durante el tratamiento con mejoría tras iniciar la terapia con hormonas sexuales⁽³¹⁾ y la disminución de la estatura durante este periodo, aunque el efecto sobre talla final parece ser mínimo y más dependiente de la THC. La aparición de síntomas como sofocos, cefaleas o alteración del estado de ánimo es excepcional si el bloqueo es precoz, aunque puede verse en sujetos tratados tardíamente. Modificaciones analíticas (perfil lipoproteico, insulina, glucosa, función hepática y renal) no han sido descritas.

En todos los casos, es fundamental que el niño o adolescente y sus progenitores o tutores sean informados de lo que se pretende con dicha terapia, de los posibles efectos secundarios, así como de los beneficios físicos y psicológicos que se intentan alcanzar. Adjuntando la consiguiente firma de un consentimiento informado por ambas partes previo al inicio del BP^(7, 10, 24).

Terapia hormonal cruzada

Aunque el protocolo holandés marca la edad de 16 años o más para su inicio, en el año 2009 la Sociedad Americana de Endocrinología publicó guías de práctica clínica en las que se propone una mayor flexibilidad en la edad de inicio de este tratamiento (directrices copatrocinadas por la Sociedad Europea de Endocrinología, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson-Wilkins y la WPATH)^(6, 10, 32). Determinados centros consideran el inicio de la THC a partir de los 14 años pues la espera hasta los 16 años genera en muchos menores alto riesgo psicosocial⁽⁸⁾. Por tanto, se recomienda individualizar cada caso, teniendo en cuenta que el desarrollo cognitivo y emocional de un individuo no va ligado de manera objetiva a la edad biológica, por lo que un adolescente con edad inferior a 16 años puede haber adquirido capacidad y madurez suficiente independientemente de haber o no alcanzado la mayoría de edad sanitaria y viceversa. El tratamiento con hormonas sexuales cruzadas de transexuales parece aceptablemente seguro a corto y medio plazo, aunque son necesarios un mayor número de estudios⁽³³⁾.

Los fármacos de elección para la **terapia feminizante** son el 17-beta-estradiol o valerato de estradiol administrados por vía oral cada 24 horas o el 17-beta-estradiol por vía transcutánea (parches) 2 veces por semana, esta última vía con menos experiencia pero de elección ante la presencia de factores de riesgo procoagulantes. Se administran a dosis crecientes cada 6 meses con el fin de simular una pubertad lo más fisiológicamente posible. Comenzando por vía oral con 0,5 mg/día y alcanzando

dosis de 2 mg/día a los 2 años de tratamiento (dosis de mantenimiento en adultos). Si se administra por vía transcutánea se utilizan indistintamente dosis progresivas y equivalentes (2 mg vía oral corresponden aproximadamente a parche de 50 mcg/24h)^(6, 10-12, 23, 28). La aparición de efectos secundarios es excepcional, ocasionalmente presentan cefaleas, alteraciones del estado de ánimo o reducción de la talla final. Anecdótica es la aparición de disfunción hepática, hiperprolactinemia o riesgo de tromboembolismo, efectos ligados a dosis más altas y propia de adultos. Se asocian también modificaciones del perfil lipoproteico (aumento de colesterol total, triglicéridos, HDLc)^(5, 21, 22, 34-37).

Para la **terapia masculinizante** los fármacos de elección son el Enantato (no disponible en España) o el Cipionato de testosterona, existiendo también alternativas en la vía de administración. La vía intramuscular es la más usada y con la que más experiencia existe pero supone oscilaciones en la concentración de testosterona en sangre y, por ende, más riesgos de efectos secundarios, sobre todo de la tensión arterial y del estado de ánimo. Se administran en dosis crecientes cada 6 meses comenzando con 50 mg IM cada 2-3 semanas hasta alcanzar dosis de 150-250 mg IM cada 2-3 semanas (en función de niveles de testosterona). La alternativa es el uso de Cipionato de testosterona por vía subcutánea administrada cada semana, fuera de ficha técnica y poco empleada pero que permite mayor estabilidad en los niveles de testosterona en sangre y, como consecuencia, menos efectos secundarios. Del mismo modo, las dosis deben incrementarse cada 6 meses, aunque algunos autores realizan antes el cambio. Se comienza por 25 mg/semana SC cada semana hasta llegar a una dosis de mantenimiento (dosis de adultos) de 75-100 mg/semana SC, basándose en los valores de testosterona total. El objetivo son niveles entre 3,5-9 ng/mL, siempre en ausencia de efectos deletéreos que obligarían a disminuir la dosis^(6, 10-12, 22, 28). En la adolescencia el efecto secundario más frecuente es la aparición de acné, siendo más esporádicos los casos de dislipemia (aumento de colesterol total y triglicéridos; descenso HDLc), alopecia androgénica y cambios de humor. Aun más ocasional es la aparición de disfunción hepática y síndrome de ovarios poliquísticos, efectos asociados a altas dosis en relación con la edad adulta^(5, 21, 22, 34-38).

Antes de iniciar la THC se debe informar al adolescente y a sus padres o tutores legales sobre los cambios corporales que irán experimentando, así como los posibles efectos secundarios. Ambos deben firmar un consentimiento informado. También es importante que las familias y el menor reciban asesoramiento con respecto a los efectos de la fertilidad de los agonistas de la GnRH y las hormonas sexuales cruzadas^(7,8).

A partir de los 18 años (mayoría de edad legal) o antes (debido a los previsibles cambios futuros de la legislación actual en nuestro país), se requiere la derivación a una unidad de adultos que valore terapias hormonales diferentes, plantee si se desea fertilidad futura y si realmente se quiere la reasignación sexual desde el punto de vista quirúrgico.

Pacientes y Métodos

Se describen 56 menores transexuales, con edades situadas entre los 7,1 años y los 17,9 años, seguidos en los servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría de un hospital de tercer nivel durante un periodo de 2 años y 8 meses, recogiendo datos clínicos y analíticos en este periodo. Se presenta la evolución de las características físicas y analíticas observadas en aquellos que se encuentran bajo tratamiento médico, ya sea BP, THC o ambos. Del total de sujetos, el 46% son FtM (26 individuos del total), el 52% son MtF (29 personas del total) y un caso se identifica como sexo neutro.

Ambos servicios médicos (Endocrinología Pediátrica y Paidopsiquiatría) han constituido la unidad multidisciplinar de identidad Género en el niño y adolescente. Se ha establecido un protocolo de actuación diagnóstico-terapéutico en el que se recoge que la edad, el estadio puberal y las características personales son los determinantes que condicionan el inicio y las diferentes opciones de tratamiento, siendo primordial la individualización de cada caso.

En primer lugar, se exige un **diagnóstico** correcto de DG que lo diferencie de otras entidades como la inconformidad de género o el comportamiento de género no normativo, que ocasionalmente son confundidos con DG y no suelen persistir en la edad adulta pues son diagnósticos diferentes. Además, se deben descartar entidades que pudiesen manifestarse de forma similar a una DG sin implicar su presencia (como trastornos adaptativos o trastornos del espectro autista en la infancia, esquizofrenia en adolescentes o adultos, etc.)⁽⁵⁾.

La **evaluación endocrinológica inicial** consta de la realización de una historia clínica general y un examen físico riguroso (incluyendo datos antropométricos, ausencia/presencia y descripción de caracteres sexuales secundarios, estadio puberal). La realización de **pruebas complementarias** iniciales tiene lugar en la primera visita o se demora hasta el comienzo del BP si el sujeto se encuentra en estadio prepuberal.

Se solicita:

- Estudio analítico: Hemograma, bioquímica general con función renal y hepática, insulina ba-

sal, HbA1c y perfil lipoproteico (colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos). En los MtF, si van a iniciar el tratamiento con THC, coagulación básica y un estudio de hipercoagulabilidad.

- Estudio hormonal: FSH, LH, testosterona, estradiol, androstendiona, SDHEA, 17-OH-progesterona, hormonas tiroideas y PRL. Si existen dudas sobre el inicio puberal y se desea el inicio de la frenación de la pubertad, se realiza un test de LHRH.
- Cariotipo, para asegurar el sexo cromosómico, aunque en nuestro estudio no se han encontrado alteraciones cromosómicas de acuerdo con la bibliografía.
- Edad ósea, con el fin de valorar el pronóstico de talla y la adecuación de los tiempos de la THC.
- Ecografía abdomino-pélvica para comprobar integridad anatómica en los FtM y como valoración hepática y biliar ante el tratamiento con estrógenos en los MtF por el riesgo de litiasis biliar.
- Densitometría ósea mediante DEXA (*dual-energy X-ray Absorciometry*).

En cuanto al **seguimiento**, acuden a la consulta cada 3 meses, recogiendo en cada visita datos antropométricos, tensión arterial, caracteres sexuales secundarios y estadio puberal, así como otros cambios físicos o anímicos en relación con el tratamiento. En menores con BP se realizan controles analíticos cada 6-9 meses o antes si existen cambios en la exploración física, solicitando gonadotropinas y hormonas sexuales (testosterona o estradiol). Sin embargo, en los sujetos que se encuentran bajo THC el control analítico (FSH, LH, estradiol, testosterona) se realiza cada 3 meses con el objetivo de controlar posibles efectos secundarios y adecuar la dosis del tratamiento. Además, al menos anualmente, se realiza un estudio analítico completo (hemograma, función renal y hepática, perfil lipoproteico, insulina basal, HbA1c, hormonas tiroideas, PRL, LH, FSH, estradiol o testosterona), coagulación (si realizan tratamiento con THC), densitometría ósea y edad ósea si todavía continúan en crecimiento.

En el momento actual, no se dispone en nuestra unidad de un programa específico para atender a los posibles deseos futuros de descendencia de los menores transexuales, aunque existe una clara intención por parte del equipo de poder ofrecérselo en un corto periodo de tiempo.

Resultados

Dentro de la totalidad de los sujetos, actualmente 40 de ellos reciben tratamiento. Del resto (16 personas en total): 12 se encuentran en un estadio prepuberal, 2 están pendientes de iniciarlo, en uno el tratamiento con estrógenos está contraindicado (es portador de un injerto renal con pérdida de un injerto previo por trombosis de la vena renal) y en otro la DG no está clara por lo que no se inició ningún tratamiento médico. De los menores que reciben tratamiento: el 47% se encuentra bajo BP (19 sujetos), con THC el 10% (4 sujetos) y con ambos el 43% (17 sujetos).

En cuanto a comorbilidad psiquiátrica en nuestra serie: el 12% sufren ansiedad, el 9% hábito depresivo y el 6% ha presentado intento autolítico.

Bloqueo Puberal

En nuestro centro, el BP fue iniciado entre los 10 y los 16,4 años. Es de señalar que la mitad de los individuos que realizan actualmente o realizaron tratamiento con BP presentaron edades superiores a 14 años en su primera visita, por lo que la mayoría de los sujetos (71 % de los que realizan tratamiento médico) se encontraban en un estadio puberal avanzado (estadio IV-V) en el momento del inicio del BP. El tiempo de duración con dicha terapia osciló desde un mes (en la última persona que se ha iniciado) hasta los 2,7 años; con una media de 1,2 años. Todos los menores y sus padres/tutores legales fueron informados de los beneficios y de los posibles efectos secundarios del BP, recogiendo la firma del consentimiento informado. Los fármacos empleados fueron los **análogos de la GnRH** (acetato de Leuprolide), prescritos como medicamentos fuera de indicación autorizada (*off-label*). Dentro de los preparados, el de elección en nuestro centro fue el de administración intramuscular cada 28 días (depot de 3,75 mg) por disponer de mayor experiencia, ser más eficaz y actuar más rápido que el preparado trimestral (depot de 11,25 mg).

Evolución analítica: Se realizó a los 3 meses del inicio del BP para determinar su eficacia, objetivándose valores de LH menores a 0,5 mUI/mL (a los 3 meses de la administración de los análogos GnRH). Una única persona (recibió el preparado trimestral) presentó cifras superiores (LH de 4 mUI/mL). Además, se registró el descenso del valor medio de estrógenos en sujetos FtM (descenso de un 60% con respecto al valor inicial) y los valores de testosterona se observaron en rango prepuberal en todos los MtF. Transcurridos 6 meses con BP, no se objetivaron cambios en el hemograma, ni en el metabolismo hidrocarbonado ni en el perfil lipoproteico.

Cambios físicos: En aquellos en los que se inició el BP en un estadio puberal precoz, la velocidad de crecimiento (tras 6 meses con BP) pasó a corresponder a la fase prepuberal (de media 5,04 cm/año; Rango: 2,2- 6,3 cm/año).

En el 75% de los MtF se observó una regresión del volumen testicular a los 3 meses de tratamiento, reduciéndose en un 25% la mitad del tamaño testicular inicial. En los FtM que presentaban una telarquia II-III al inicio del BP no se objetivó una disminución del volumen mamario y sólo la mitad de los que partieron de una telarquia V regresaron al estadio IV.

Repercusión psicológica: A pesar de no disponer de una encuesta de satisfacción protocolizada o cuestionarios, se constató mediante valoración subjetiva que la totalidad de los sujetos consideró positivo el tratamiento con BP con mejoría de la DG.

THC

La THC, asociada o no a BP, la recibieron 21 personas: 11 fueron tratadas con estrógenos y 10 con testosterona. Se inició entre los 14,2 años (por indicación de Paidopsiquiatría) y los 16,4 años. El rango de duración fue de 1,5 meses a 1,7 años.

El fármaco utilizado para la **terapia feminizante** fue el valerato de estradiol. Se prefirió la vía oral por tener más experiencia, indicándola en el 77% de los sujetos, aunque la vía transcutánea es cada vez más utilizada. En nuestro centro, para la **terapia masculinizante** el fármaco de elección fue Cipionato de testosterona. El 50% de los FtM lo recibieron por vía IM y el 50% restante por vía subcutánea.

Tal como se indicó previamente, el aumento de dosis (terapia feminizante/masculinizante) fue paulatino con el fin de simular una pubertad fisiológica.

Evolución analítica: A los 6 meses del comienzo del tratamiento (9 sujetos con THC) se observó aumento del hematocrito, incrementándose un 3,3% el valor medio en los que recibieron testosterona frente a un 0,225% en los que se trataron con estrógenos. Se objetivó también un aumento del colesterol total en todos. En los FtM (terapia con testosterona) HDLc y LDLc aumentaron, los TG (triglicéridos) descendieron. En los MtF (con estrógenos) HDLc se incrementó, LDLc y TG disminuyeron. No se reflejaron cambios en la función hepática, renal, valores de glucosa, insulina, PRL ni en la evolución de la densidad mineral ósea mediante DEXA.

Cambios físicos: A los 6 meses se constató un aumento del peso corporal total del 4,9 % en los que recibieron testosterona y una pérdida del 1,29 % en los MtF.

Tabla 1. Cambios físicos en adolescentes transexuales bajo terapia hormonal cruzada.

	Voz	Vello corporal	Vello facial	Nuez	Piel	Acné	Composición corporal	Clítoris
FtM (T)	Aumento de la gravedad desde el 3° mes, modificación progresiva	Incremento del vello en brazos y piernas desde el 3° mes	Bigote escaso a los 3 meses. Incremento a los 9 meses (aparición de vello en mentón y patillas)	Se visualiza a partir de los 9-12 meses	Más grasa desde los 3-6 meses	No severo. Aumento paulatino a partir del 3° mes (en espalda y facial)	Aumento de masa muscular desde el 6°-9° mes (relación con actividad anaeróbica)	Aumento progresivo desde el 3° mes (relación con valores sanguíneos de T)
MtF (E)	Si el paciente presenta voz grave no revierte ni se suaviza	Disminución del vello en brazos y piernas desde el 3° mes	Disminución del vello facial desde los 3-6 meses	-	Más suave desde el 3° mes	Ligera mejoría si existen AP de acné	Aumento del diámetro de la cadera desde el 6° mes	-

FtM: "Female to Male" (de femenino a masculino). MtF: "Male to Female" (de masculino a femenino). T: Testosterona. E: Estrógenos. AP: Antecedentes personales.

En los sujetos **MtF**:

- Tras 6 meses con THC presentaron una regresión del volumen testicular de 5,7 cc de media (rango de 0-8 cc). La mayoría partieron de testes de 18-20 cc, presentando testes de 10-12 cc a los 9 meses de tratamiento. No se constató una disminución del tamaño peneano.
- A los 3 meses de la THC presentaron telarquia en estadio II, alcanzando un grado III a los 9 meses. Únicamente un sujeto alcanzó un estadio IV (tras 9 meses con THC).

En los adolescentes **FtM**:

- El aumento del tamaño del clítoris fue directamente proporcional a los valores sanguíneos de testosterona en sangre.
- La mayoría partieron de un estadio Tanner IV-V, sin observarse una clara regresión de la telarquia en este grupo con la THC. Cuatro fueron sometidos a mastectomía por vía privada.

Además, otros cambios físicos fueron registrados en las sucesivas consultas observando una masculinización/feminización progresiva (Tabla 1).

Repercusión psicológica: Aun no contando con un cuestionario de satisfacción formalizado, el 100% afirmaron estar satisfechos con la THC y con los cambios que fueron experimentando, disminuyendo la DG en todos.

Discusión

En los últimos años, la transexualidad en la infancia y adolescencia ha sufrido una inflexión debido a una mejoría en el respaldo médico-legal y a la mayor aceptación social de la diversidad de género.

El manejo de la DG debe ser multidisciplinar, recomendándose un diagnóstico correcto de DG por el especialista en Salud Mental y la aplicación de protocolos terapéuticos bien estandarizados en unidades especializadas⁽³⁹⁾.

La mayoría de los adolescentes con DG sufren por los cambios físicos puberales que van experimentando, consiguiéndose un mejor resultado físico y psicológico si el inicio del BP se realiza en fase precoz (estadio Tanner II).

Tal como se mencionó, los **análogos de la GnRH** son los fármacos de elección para el **BP**, considerados efectivos, seguros y reversibles. El preparado mensual muestra más eficacia y rapidez de acción que el trimestral. En nuestra serie todos los que recibieron el mensual presentaron valores de LH <0,5 mUI/mL (determinada a los tres meses del comienzo del tratamiento), lo que confirmó un correcto bloqueo desde el punto de vista analítico. Sin embargo, un sujeto que recibía el trimestral presentó LH de 4 mUI/mL a los 3 meses del inicio, no consiguiéndose en este momento un bloqueo puberal con dicho preparado. En relación con el cese de la menstruación, en los FtM que recibieron el preparado mensual el ciclo menstrual desapareció tras la

primera dosis (salvo en uno que requirió dos dosis) mientras que los que se trataban con el preparado trimestral presentaron dos ciclos menstruales tras recibir la primera dosis. No obstante, todos los MtF presentaron cese de las erecciones tras una dosis de análogos de GnRH tanto con preparados mensuales como trimestrales (con la excepción de un sujeto que requirió la administración del preparado depot 3,75 mg cada 21 días por persistencia de las mismas). Por lo tanto, en nuestro centro se optó por la utilización del preparado mensual en los menores en estadio Tanner II-III por ser más eficaz al inicio. En los adolescentes en un estadio puberal avanzado se valoró principalmente el deseo de la persona, prefiriéndose el mensual en los FtM que deseaban el cese rápido de la menstruación aun encontrándose en un estadio Tanner IV-V.

En relación con los **cambios físicos** observados bajo la terapia con análogos de la GnRH, el volumen testicular se redujo en la mayoría de los MtF y fue independiente del tamaño testicular inicial. En los FtM la regresión del volumen mamario fue escasa.

Respecto a los posibles **efectos secundarios**, no se objetivaron cambios significativos en la pérdida o en la ganancia ponderal ni alteraciones en la composición corporal. Tampoco se observó una reducción de la densidad mineral ósea al año del BP. De acuerdo con la bibliografía no se observaron modificaciones en el perfil lipoproteico, en el hemograma ni en el metabolismo hidrocarbonado. No se constataron síntomas como sofocos, cefaleas, alteración del estado de ánimo en aquellos en los que se inició el BP precozmente.

En todos los menores bajo BP se constató una mejoría subjetiva de la DG. Dicha satisfacción, la relacionaron principalmente con el cese de los ciclos menstruales, así como a la no progresión de los caracteres sexuales secundarios en los que lo iniciaron en fase precoz.

Otras opciones para el BP, de las que no disponemos de experiencia en nuestra unidad, son el implante subcutáneo con secreción de 65 mcg de histrelina diaria (de uso extendido en EEUU) ^(40, 41), el acetato de medroxiprogesterona o los antiandrógenos.

La **THC** fue iniciada en nuestra serie entre los 14,2 años (por indicación de Paidopsiquiatría) y los 16,4 años. Diferentes razones pueden justificar indicarla antes de los 16 años. Actualmente existen algunos estudios publicados sobre tratamientos con hormonas sexuales iniciados antes de los 13,5-14 años en adolescentes con DG ⁽⁴²⁾.

Durante la THC resulta crucial controlar el desarrollo clínico de la pubertad y los parámetros de labo-

ratorio y puesto que se intenta simular una pubertad endógena, se insiste en la realización de un aumento de dosis progresiva.

En nuestro centro, el fármaco utilizado para la terapia feminizante fue valerato de estradiol (vía oral/transcutánea) y para la terapia masculinizante Cipionato de testosterona (vía IM/subcutánea). Los FtM que optaron por la vía subcutánea mostraron un alto grado de satisfacción refiriendo mejoría principalmente en el estado de ánimo y en las alteraciones del sueño, consiguiendo además valores más estables de TA en comparación con la vía IM. El mayor inconveniente de la vía SC fue la periodicidad semanal, pero al administrarla el propio adolescente fue asociada con mayor independencia considerándose por ello más cómoda y accesible.

Con respecto a los **cambios analíticos**, no se observaron en los varones transexuales grandes modificaciones en el aumento del hematocrito. Pese a ello, es uno de los principales efectos secundarios a vigilar en las personas que reciben testosterona exógena. En consonancia con la bibliografía, las modificaciones del perfil lipoproteico fueron favorables para las transexuales MtF que recibieron estrógenos (elevación HDLc, disminución LDLc). Sin embargo, este hecho no les genera un efecto protector en relación con la aparición de riesgos cardiovasculares. La hipertensión arterial, el aumento de la grasa corporal total y/o la modificación del metabolismo hidrocarbonado entre otras, podrían surgir durante la terapia. Dichas alteraciones no fueron objetivadas en nuestros adolescentes. Tampoco se observaron modificaciones en los valores de PRL ni en la función hepática, aunque se insiste en la necesidad de estudios a largo plazo en dichas poblaciones ⁽⁴²⁾.

Asimismo, al inicio del tratamiento y anualmente se realizó una **densitometría ósea** mediante DEXA, sin objetivar cambios significativos en la evolución de la densidad mineral ósea. Tampoco se registraron fracturas ni dolores óseos.

Con respecto al **peso corporal** total, los varones transexuales bajo tratamiento con testosterona lo aumentaron, aunque el incremento de la masa muscular fue variable. El porcentaje de ganancia de masa muscular con respecto al de grasa fue mayor en los que realizaban actividad física, principalmente anaeróbica. Por lo tanto, consideramos recomendable este tipo de actividad en aquellos que deseen un incremento de la musculatura y una conformación corporal más propiamente masculina. En nuestra serie el descenso de peso en los MtF (THC con estrógenos) se pudo atribuir al hecho de que muchas de nuestras adolescentes presentaban una gran preocupación por el rol femenino realizando dietas restrictivas e incrementando su actividad

física, sospechando que dichas acciones pudieran influir en la pérdida de peso a lo largo del tratamiento con estrógenos. Además, el descenso de TG objetivado también en estas adolescentes podría estar en consonancia con dicha interpretación. A excepción de lo anterior, el resto de datos son congruentes con la bibliografía, aunque se precisan estudios a más largo plazo que incluyan un mayor número de sujetos ⁽⁴²⁾.

Los **cambios físicos** observados en ambos sexos fueron graduales, presentándose según la cronología propia de la pubertad. Determinados caracteres secundarios, como en los MtF la presencia de voz grave, la nuez o la anchura de pies y manos, no regresaron tras iniciar la THC. Como era de esperar, la talla final no se modificó con la administración de hormonas sexuales en las personas que presentaban una edad ósea avanzada. En los FtM la aparición del vello corporal y facial, así como la profundización de la voz fue progresiva; la nuez no se comenzó a visualizar hasta el noveno mes de tratamiento. El aumento de clítoris se relacionó claramente con los valores sanguíneos de testosterona, de tal forma que en aquellos que alcanzaron niveles más elevados (9 ng/mL) fue donde se observó un mayor tamaño (longitud del clítoris 2,5 cm). En los MtF la disminución del vello facial/corporal y la suavización de la piel se constató a partir del tercer mes.

En los MtF que recibieron estrógenos el aumento de la telarquia fue progresivo. En muchas ocasiones se objetivó en estas adolescentes un deseo preocupante por dicho cambio físico, pero se aconsejó aplazar el procedimiento quirúrgico (implantación de prótesis mamaria) hasta alcanzar al menos 2-3 años con terapia estrogénica, momento en que se prevé que se conseguirá el efecto máximo.

La regresión de la telarquia en los FtM en estadio puberal avanzado fue escasa, hecho que justifica que muchos de los varones transexuales opten por la mastectomía.

Todos los cambios físicos experimentados por los adolescentes fueron graduales y en ocasiones apareció gran ansiedad por desear finalizar el proceso prontamente, pudiendo precisar de psicoterapia de apoyo en esta fase por tal motivo.

Conclusión

En los últimos años se ha constado un aumento de la incidencia de DG en Pediatría, estimándose que continuará incrementándose conforme se avance socialmente y se eliminen obstáculos que aún persisten en cuanto a la integración y atención de este colectivo.

El tratamiento médico en niños transexuales (BP y THC) está indicado para aliviar el malestar propio de la DG y por tanto disminuir la comorbilidad psiquiátrica que suele estar asociada. Dicha terapia implica cambios antropométricos, físicos y metabólicos que deben ser conocidos y manejados por un Endocrinólogo Pediátrico en centros de referencia.

La existencia de otras entidades que pueden llevar erróneamente al diagnóstico de DG justifica la recomendación de una evaluación inicial por parte de un experto en salud mental (psicólogo clínico o psiquiatra). De igual forma, es altamente recomendable, la psicoterapia de apoyo y de acompañamiento en el menor, además de una intervención familiar y psicosocial siempre que la familia así lo desee, que incluya al centro educativo.

Nuestro trabajo pretende mostrar los datos obtenidos en nuestra serie hasta la actualidad; no habiéndose encontrado diferencias significativas con el resto de casuísticas publicadas hasta el momento y concluyendo que son necesarios estudios a largo plazo en población pediátrica.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Winter S, De Cuypere G, Green J, Kane R, Knudson G. The Proposed ICD-11 Gender Incongruence of Childhood Diagnosis: A World Professional Association for Transgender Health Membership Survey. *Arch Sex Behav* 2016; 45(7): 1605-14.
2. Institute of Medicine. The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people: building a foundation for better understanding. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento. 10ª Ed (CIE-10). Ginebra: Meditor; 1993.
5. http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/protocolo_acceso.php?ID=131&CLAVES_BUSQUEDA= (Último acceso septiembre de 2017).

6. Shumer DE, Spack NP. Current management of gender identity disorder in childhood and adolescence: guidelines, barriers and areas of controversy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(1):69-73.
7. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis PT, DeCuypere G, Feldman J, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J Transgend* 2012;13(4): 165-232.
8. Daniel E. Shumer, Natalie J. Nokoff, Norman P. Spack. Advances in the care of Transgender Children and Adolescents. *Advances in Pediatrics* 2016;63:79-102.
9. Esteva IDA, Martínez-Tudela J, Gómez Gil E. Disforia de género en infancia y adolescencia. Controversias en Endocrinología Pediátrica, XIX Curso de Formación de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pulso ediciones, S.L. Málaga; 2013. p. 101-7.
10. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Delemarrevan deWaal HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spack NP et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9): 3132-54.
11. Hembree WC. Management of juvenile gender dysphoria. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):559-64.
12. Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, Leibowitz S, Mandel F, Diamond DA, et al. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics* 2012;129(3):418-25.
13. Steensma TD, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis PT. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2011;16(4): 499-516.
14. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels B, Beekman, A.J., Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:582-90.
15. Johanna Olson, Robert Garofalo. The Peripubertal Gender-Dysphoric Child: Puberty Suppression and Treatment Paradigms. *Pediatr Ann*. 2014;43(6):e132-e137).
16. Bradford J, Reisner SL, Honnold JA, Xavier J. Experiences of transgender-related discrimination and implications for health: results from the Virginia Transgender Health Initiative Study. *Am J Public Health* 2013;103(10):1820-9.
17. Grant JM, Mottet LA, Tanis JD, Herman JL, Harrison J, Keisling M. National transgender discrimination survey report on health and health care. Washington, DC: National Center for Transgender Equality; National Gay and Lesbian Task Force; 2010.
18. Grossman A, D'Augelli A. Transgender youth and life-threatening behaviors. *Suicide Life Threat Behav* 2007;37(5):527-37.
19. Nuttbrock L, Hwahng S, Bockting W, Rosenblum A, Mason M, Macri M, et al. Psychiatric impact of gender-related abuse across the life course of male-to-female transgender persons. *J Sex Res* 2010;47(1):12-23.
20. Olson J, Schrager S, Belzer M, Simons LK, Clark LF. Baseline physiologic and psychosocial characteristics of transgender youth seeking care for gender dysphoria. *J Adolesc Health* 2015;57(4):374-80.
21. Hewitt JK, Paul C, Kasiannan P, Grover SR, Newman LK, Warne GL. Hormone treatment of gender identity disorder in a cohort of children and adolescents. *Med J Aust*. 2012;196(9):578-81.
22. Khatchadourian K, Amed S, Metzger DL. Clinical management of youth with gender dysphoria in Vancouver. *J Pediatr* 2014;164(4):906-11.
23. Rosenthal SM. Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4379-89.
24. e Vreis A, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender dysphoria in children and adolescents: the Dutch approach. *J Homosex* 2012;59:301-20.
25. Stevens J, Gomez-Lobo V, Pine-Twaddell, E. Insurance Coverage of Puberty Blocker Therapies for Transgender Youth. *Pediatrics* 2015; 136(6).
26. Tishelman AC, Kaufman R, Edwards-Leeper L, Mandel FH, Shumer DE, Spack NP. Serving Transgender Youth: Challenges, Dilemmas and Clinical Examples. *Prof Psychol Res Pr*. 2015; 46(1): 37-45.
27. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Practice & Research*

- Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015; 29: 485-495.
28. De Vries ALC, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med* 2011;8: 2276-83.
29. Norman P. Spack Management of Transgenderism. *JAMA* 2013;309 (5).
30. Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF, et al. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;7(1):24-33.
31. Delemarre-van deWall HA, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol* 2006;155(Suppl 1):S131-7.
32. Shumer DE, Spack NP. Transgender medicine: long-term outcomes from "the Dutch model". *Nat Rev Urol*. 2015; 12 (1): 12-13.
33. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:19-25.
34. Domínguez E, Becerra-Fernández A, Martín-Lázaro JF, Lucio MJ. Tratamiento hormonal para reasignación de sexo en 402 transexuales durante 24 meses: Modificaciones antropométricas y metabólicas. *Endocrinol Nutr* 2005; 52:102.
35. Elamin M, Garcia M, Murad M, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):1-10.
36. Elbers J, Giltay E, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(5):562-71.
37. Asscheman H, Giltay E, Megens J, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ, et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4): 635-42.
38. Guerrero Fernández J, Barreda Bonis AC, González Casado I. Pros y contras de los tratamientos hormonales desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6 (Suppl 2):45-51.
39. Esteva I, Asenjo N, Hurtado F, Fernández-Rodríguez M, Fernández-Rodríguez, Vidal Hage-meijer A, et al. Documento de posicionamiento: Disforia de Género en la infancia y la adolescencia. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GIDSEEN). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; 6 (1): 45-49.
40. Eugster EA. Experience with the Histrelin Implant in Pediatric Patients. *Advanced Therapies in Pediatric Endocrinology and Diabetology. Endocr Dev* 2016; 30: 54-59.
41. Davis JS, Alkhoury F, Burnweit C. Surgical and anesthetic considerations in histrelin capsule implantation for the treatment of precocious puberty. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014; 49 (5): 807-810.
42. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric /GenderIncongruent Persons: an Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (11): 1-35.