

Protocolo de tratamiento hormonal en niños y adolescentes trans

Hormonal therapy protocol for transgender children and adolescents

Julio Guerrero-Fernández, Cristina Mora Palma

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Las directrices sobre las terapias médicas en adolescentes con incongruencia de género (IG) han sido publicadas por la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH) y, más recientemente, por distintas sociedades médicas. Todas ellas contemplan la necesidad de una evaluación y tratamiento multidisciplinarios y, cuando están indicadas, establecen las pautas de la terapia endocrina, inicialmente dirigida a la supresión de la pubertad endógena (bloqueo puberal) y posteriormente, en caso de persistencia de la disforia de género o si existe una clara afirmación de la identidad cruzada, a la inducción de las características sexuales deseadas (terapia hormonal cruzada). El objetivo de este artículo es desarrollar una guía actualizada sobre la terapia hormonal en adolescentes con IG basada en las últimas evidencias disponibles.

Palabras clave: Incongruencia de género, Transgénero, Transexual, Terapia hormonal, Disforia de género, Bloqueo puberal, Terapia hormonal cruzada

Abstract

The guidelines on medical therapies for adolescents with gender incongruence (IG) have been published by the World Professional Association for Transgender Health (WPATH) and, more recently, by different medical societies. All of them contemplate the need for a multidisciplinary evaluation and treatment and, when indicated, establish the guidelines for endocrine therapy, initially aimed at the suppression of endogenous puberty (pubertal blockade) and later, in case of persistent gender dysphoria, or if there is a clear affirmation of the crossed identity, to the induction of the desired sexual characteristics (crossed hormonal the-

rapy). The objective of this article is to develop a guide on hormonal therapy in adolescents with IG based on the latest available evidence.

Key Words: Gender incongruence, Transgender, Transsexual, Hormone therapy, Gender dysphoria, Pubertal blockade, Hormone cross therapy

Introducción

Es cada vez mayor la búsqueda de atención médica por parte de niños y adolescentes que experimentan incongruencia entre su sexo físico y su identidad de género, situación que, con frecuencia, conduce a la disforia de género (DG). Las directrices sobre las terapias médicas en adolescentes con incongruencia de género (IG) han sido publicadas por la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH) y, más recientemente, por distintas sociedades médicas, incluidas las endocrinas^(1,2). Todas ellas contemplan la necesidad de una evaluación y tratamiento multidisciplinarios por parte de equipos especializados y, cuando están indicadas, establecen las pautas de la terapia endocrina, inicialmente dirigida a la supresión de la pubertad endógena (bloqueo puberal) y posteriormente, en caso de persistencia de la DG o si existe una clara afirmación de la identidad cruzada, a la inducción de las características sexuales deseadas (terapia hormonal cruzada)^(1,2).

La identidad de género (sentirse hombre o mujer) cambia gradualmente durante la vida infantil y es producto de una compleja interacción entre factores biológicos, ambientales y culturales. Existe un calendario bastante preciso que describe los pasos de este proceso, si bien, la literatura psicológica no llega a concluir con seguridad en qué momento de la vida se cristaliza definitivamente y qué factores contribuyen

al desarrollo de una identidad de género que no es congruente con el género de la crianza ⁽³⁾. Con ello, parece obvio pensar que, si la estabilización definitiva de la identidad de género en la infancia/adolescencia requiere de un tiempo que es difícil de precisar, existe la posibilidad de desistimiento en los casos de IG que lleven a cabo los cambios corporales y cuya tasa difiere ampliamente entre estudios ⁽⁴⁾. Sin entrar en disquisiciones sobre este complicado asunto, los consensos dejan bien claro que también son desconocidos los resultados a largo plazo de estas terapias a edades tan tempranas y, como se recoge en la encuesta llevada a cabo en el año 2018 por la ESPE y la PES ⁽⁵⁾, existe igualmente preocupación por las cuestiones legales que, sin lugar a dudas, influyen en la evolución psicológica de estos niños y adolescentes. Tales cuestiones incluyen la edad mínima para los tratamientos (terapias irreversibles o parcialmente reversibles como la hormonal cruzada y las cirugías), los efectos sobre la fertilidad futura y la inmadurez de los adolescentes para tomar decisiones a este respecto, la necesidad en algunos casos de permiso judicial para tales terapias, y la obligatoriedad de la valoración y seguimiento por parte de salud mental de una situación de IG. Esta preocupación es máxima en nuestro país donde la heterogeneidad legislativa entre comunidades autónomas conlleva decisiones médicas muy dispares que no permiten, con las premisas de la medicina basada en la evidencia, llevar a cabo estudios fiables que permitan dilucidar todas las dudas de los efectos a largo plazo de las terapias endocrinas.

Dicho esto, el presente trabajo se centrará en el protocolo más actual de los tratamientos hormonales en niños y adolescentes con IG, y detallará todos los

puntos de interés relativos a los cambios corporales esperados y sus posibles efectos secundarios.

Protocolo terapéutico

Las guías clínicas más utilizadas que rigen el protocolo terapéutico que se va a presentar son las de la 7ª versión (año 2012) de la WPATH ⁽¹⁾ y la Guía de práctica clínica de la Sociedad Endocrina (2017) que resulta de un consenso entre 6 sociedades médicas ⁽²⁾.

Aunque el objetivo principal de este trabajo es la terapia hormonal, ya se ha insistido en la necesidad del apoyo multidisciplinar donde el tratamiento debería incluir la atención de salud mental y de otros profesionales integrados. En lo relativo al apoyo psicológico, éste debe ser previo a la terapia médica que nos ocupa y exige una evaluación psicodiagnóstica completa que incluya una valoración de la capacidad de la familia para soportar el estrés y poder solventar los problemas paralelos del adolescente, así como un examen de la capacidad de toma de decisiones por parte del mismo. De igual manera, debe alentarse a vivir en el rol de género deseado para que mejore su calidad de vida y se maximice la posibilidad de un resultado exitoso del tratamiento hormonal a nivel psicológico.

Nuestro cometido inicial como endocrinólogos pediátricos comienza con la historia clínica habitual que debe recoger datos referentes al deseo de cambios corporales, el conocimiento que se tiene sobre las posibilidades terapéuticas, el deseo genésico y la opinión de los padres sobre estos asuntos, así como la realización de exploraciones complementarias que se recogen de forma pormenorizada en la Tabla 1. Al final de esta primera consulta se debe informar al adoles-

Tabla 1. Exploraciones complementarias iniciales recomendadas.

<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y bioquímica general con función renal y hepática. • Perfil lipídico (colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos). • En MtF, si inicio de tratamiento con terapia hormonal cruzada (THC), coagulación básica ± estudio de hipercoagulabilidad (obligado si antecedente familiar cardio/cerebrovascular o de tromboembolismo precoz). • Estudio hormonal: FSH, LH, testosterona total y estradiol, androstendiona, SDHEA y prolactina. 17-OH- progesterona en FtM. En caso de que haya dudas sobre el inicio puberal y desee iniciarse la frenación de la pubertad, se requerirá un test de LHRH que confirme el comienzo puberal. • Cariotipo • Edad ósea, para valorar pronóstico de talla y adecuación de los tiempos de la THC. • Ecografía abdomino-pélvica para comprobar integridad anatómica en FtM, fundamentalmente de cara a posibles cirugías futuras, además de permitir la valoración hepática y biliar (principalmente ante el tratamiento con estrógenos en MtF por riesgo incrementado de litiasis biliar). • Densidad mineral ósea.

MtF: *Male to Female* o mujer transexual, FtM: *Female to Male* o varón transexual, THC: terapia hormonal cruzada.

cente y a los padres sobre el protocolo terapéutico existente (oral y escrito), así como de las opciones para preservar la fertilidad. Con ello, el inicio de cualquier tratamiento hormonal debería demorarse hasta obtener el resultado de las pruebas complementarias, haberse tomado una decisión sobre la preservación de la fertilidad y, si se acuerda así, una evaluación por parte de salud mental^(2,6,7). En las consultas sucesivas, como se verá a continuación, se requerirá del cumplimiento de una serie de criterios de elegibilidad para el inicio de las terapias hormonales. Los estudios de seguimiento en adolescentes que cumplen estos criterios demuestran una alta tasa de satisfacción con el tratamiento, si bien, éstos son escasos y generalmente referidos a pacientes trans adultos^(4,8).

A. Bloqueo puberal con análogos de GnRH

En la actualidad, la experiencia clínica sugiere que la persistencia de la IG/DG sólo puede evaluarse de forma fiable después de los primeros signos de la pubertad, y solo a partir de ese momento tiene sentido plantearse la terapia bloqueadora^(2,9). En las niñas, el primer signo físico de la pubertad es el botón mamario asociado habitualmente al estirón de crecimiento, mientras que en los niños lo es el crecimiento testicular (≥ 4 cc). Con el objetivo de demostrar analíticamente esta situación y valorar empezar con la supresión puberal, debe tenerse en cuenta que, en fases muy incipientes, los niveles de gonadotropinas, estradiol y testosterona siguen siendo bajos, hecho que no permite siempre un diagnóstico fiable del inicio de la pubertad^(2,9). En tales casos, y fundamentalmente en las niñas, la evolución clínica, la determinación de esteroides sexuales al final de la madrugada con métodos ultrasensibles o los tests de estímulo, son alternativas que podrían mejorar la precisión diagnóstica⁽²⁾.

En este punto, el tratamiento bloqueador constituye una opción necesaria si no hay deseo (o resulta insostenible) de desarrollo sexual en el sentido biológico esperado por parte del adolescente que empieza la pubertad, o cuando todavía ésta no la ha finalizado, mientras que representa una opción a valorar si se desea suprimir pronto las menstruaciones en el adolescente FtM (*Female to Male*, o varón trans) que ya la finalizó^(1,2,6,9). Se considera reversible, al menos en el corto-medio plazo, y permite al adolescente a reafirmarse en su identidad de género antes de decidir la terapia hormonal cruzada, a la par que se evita la adquisición de aquellos caracteres sexuales irreversibles (las mamas en FtM, y el vello facial, la estructura ósea facial, el crecimiento laríngeo y masculinización de la voz en MtF - *Male to Female* o mujer trans) que obligaría a procedimientos de afirmación de género complejos e invasivos (v.g. mastectomía, cirugía laríngea y cirugía de feminización facial). Los criterios de elegibilidad para el inicio de la terapia bloqueadora se detallan en la Tabla 2^(1,9).

Los fármacos de elección para suprimir la pubertad son los análogos de GnRH de acción prolongada (mensuales, trimestrales o semestrales si se administran intramuscularmente, o los implantes subcutáneos anuales) (Tabla 3). Éstos, a diferencia de los antagonistas de GnRH cuyo empleo está contraindicado antes de los 18 años de edad, producen una elevación inicial de gonadotropinas durante los primeros 10 días en la primera y segunda inyección, que luego cesa al desensibilizarse su receptor, lográndose una eficaz supresión permanente. Los progestágenos son otros fármacos sustancialmente más baratos para suspender la pubertad, pero no tan efectivos como los agonistas de GnRH, con más efectos secundarios y capaces de suprimir la actividad suprarrenal^(2,9,10). Durante esta terapia, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios puede retroceder total o parcialmente en fases iniciales de la pubertad (M2-M3 o testes <8-10 cc), mientras que se detendrá en fases posteriores de la misma: en los adolescentes trans FtM el tejido mamario se volverá atrófico y la menstruación se detendrá; en las adolescentes trans MtF, la virilización se detendrá y el volumen testicular podrá disminuir, sin posibilidad alguna de retroceso, sin embargo, en la configuración ósea masculina, el tamaño de la nuez adquirido ni la voz grave^(1,2,6,9). Como se ha referido, una ventaja fundamental de usar análogos de GnRH es la reversibilidad de la intervención de modo que, si el adolescente en su proceso de exploración de su identidad de género no desea la transición, éste puede interrumpir la supresión de su pubertad para que ésta se reinicie y continúe normalmente.

El seguimiento propuesto en la última guía publicada es más laxo que la aconsejada en versiones previas (Tabla 4) pero exige una valoración clínica de la supresión puberal, además de indagar en la posibilidad de efectos adversos^(2,11,12). Estos riesgos del bloqueo puberal son variados, si bien, interesa hacer hincapié en aquellos que puedan afectar a la mineralización ósea y la fertilidad. Para más detalles, la Tabla 5 enumera lo descrito hasta el momento^(9,13-18).

B. Terapia hormonal cruzada (THC)

En adolescentes que solicitan tratamiento con hormonas sexuales (terapia parcialmente irreversible) se recomienda iniciarlo después de que un equipo multidisciplinar con un experto en salud mental haya confirmado la persistencia de IG/DG y reconozca suficiente capacidad mental para dar el consentimiento informado, situación que la mayoría de los adolescentes tienen ya con 16 años de edad^(1,2). Aunque esta edad sea la recomendada para comenzar la terapia hormonal cruzada, puede haber razones convincentes para iniciarla antes de esta edad, si bien, no parece conveniente hacerlo antes de los 13,5-14,0 años⁽²⁾. Y es que la espera, mientras haya (o no) bloqueo de la pubertad, debería servir al adolescente para cambiar en la expresión y el papel de

Tabla 2. Criterios de elegibilidad para el bloqueo puberal en adolescentes con IG.

<p>1. Un experto en salud mental cualificado ha confirmado que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El adolescente ha demostrado un patrón duradero e intenso de inconformidad de género, ya sea expresado o no (con o sin disforia). - La disforia de género empeoró con la aparición de la pubertad. - Se han abordado los problemas psicológicos, médicos o sociales que puedan interferir con el tratamiento, de manera que la situación y el funcionamiento del adolescente son lo suficientemente estables como para iniciar la terapia. - El adolescente tiene capacidad mental suficiente para dar su consentimiento informado a este tratamiento. <p>2. El adolescente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se ha informado de los cambios físicos que va a sufrir y de los efectos secundarios posibles del tratamiento (incluida la posible pérdida de fertilidad si el individuo continúa posteriormente con el tratamiento con hormonas sexuales), así como de las opciones para preservar la fertilidad. - Ha dado su consentimiento informado y, particularmente cuando el adolescente no ha alcanzado la edad de consentimiento médico legal (dependiendo de la legislación vigente), los padres u otros cuidadores o tutores han dado su consentimiento para el tratamiento y participan en el apoyo a la adolescente durante todo el proceso de tratamiento. <p>3. Y un endocrinólogo pediátrico u otro clínico experimentado en la evaluación puberal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Está de acuerdo con la indicación para el tratamiento agonista de GnRH. - Ha confirmado que la pubertad ha comenzado en el adolescente (estadio de Tanner \geq G2/B2). - Ha confirmado que no hay contraindicaciones médicas para el tratamiento agonista de GnRH.
--

Modificado de la WPATH ⁽¹⁾.

Tabla 3. Alternativas terapéuticas para el bloqueo puberal,

<p>a) Tratamiento de elección (tanto MtF como FtM): Análogos de la GnRH</p> <ul style="list-style-type: none"> • De elección en fases iniciales de pubertad : acetato de triptorelina o de leuprolide en depot mensual de 3,75 mg (si peso <20 kg: 80-100 μg/kg) IM cada 28 días. En caso de falta de respuesta (avance de caracteres sexuales, no cese de la menstruación \pm LH detectable) se puede acortar la dosis mensual cada 21-25 días o incrementar dosis hasta 160 μg/kg/28 días (algunos autores usan dosis de hasta 300 μg/kg/28 días). • Alternativas : <ol style="list-style-type: none"> i. <i>De elección para suprimir menstruaciones o fases finales de pubertad</i>: acetato de triptorelina o de leuprolide (Leuprorelina) IM trimestralmente: depot de 11,25 mg cada 90 días. En caso de falta de respuesta se puede reducir el intervalo. ii. Preparados semestrales de triptorelina (22,5 mg IM cada 6 meses) o leuprolide (30 y 45 mg IM cada 6 meses). Menos experiencia. iii. Histrelina (50 mg), implante subcutáneo con secreción de 65 μg de histrelina diaria. Se coloca mediante incisión quirúrgica sin sedación subcutáneamente en la cara interna del brazo (entre los músculos tríceps y bíceps). Actualmente ha dejado de ser comercializado en España. Requiere renovarse aproximadamente cada 2 años cuando en controles clínicos o analíticos aparezcan hallazgos de evolución puberal. <p>b) Alternativas con menos experiencia para suprimir la pubertad en fases tardías:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de medroxiprogesterona (tanto MtF como FtM): 10-40 mg/día VO. Progestágeno que se podría utilizar como alternativa si hay fobia a las agujas o para suprimir las menstruaciones en FtM antes de la terapia hormonal cruzada. Frecuentes efectos secundarios y menos eficaz. • Progestágenos antiandrogénicos (solo MtF postpúberes): <ol style="list-style-type: none"> i. Espironolactona 25-50 mg/día con ascenso gradual hasta 100-300 mg/día VO. ii. Acetato de ciproterona: incremento gradual hasta 100 mg/día VO iii. Finasteride: 2,5-5 mg/día VO.

Tabla 4. Seguimiento propuesto para el bloqueo con análogos de GnRH.

<ul style="list-style-type: none"> • Cada 3-6 meses: <i>Anamnesis.</i> Preguntar por datos sugerentes de bloqueo puberal insuficiente (progresión de los signos) que obliguen a acortar el intervalo de las inyecciones o subir las dosis. <i>Antropometría:</i> talla, peso, talla sentado, tensión arterial y estadio Tanner. • Cada 6-12 meses (tras iniciar el bloqueo la primera vez puede ser conveniente realizar, si clínicamente hay dudas, analítica a los 3-6 meses [más tarde en bloqueadores trimestrales/semestrales] y justo antes de la siguiente inyección): <i>Laboratorio:</i> FSH, LH, E2/T, 25OH vitamina D. • Cada 1-2 años: Densidad mineral ósea: L2-L4 con DEXA Edad ósea <p>Evaluación de la eficacia del bloqueo puberal a partir del seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clínica.</i> Es lo esencial. Requiere evaluar la regresión o ausencia de progresión de los caracteres sexuales secundarios, así como de las menstruaciones en FtM. • <i>Analítica.</i> Ante duda clínica, medición de LH basal ultrasensible cuyos niveles objetivo varían según método: bloqueo eficaz si niveles < 0,2-0,5 UI/L. En caso de discrepancia con la clínica podrá requerirse test de LHRH donde el punto de corte de LH postestímulo se sitúa, según método, entre 2 y 4 UI/L (habitualmente se utiliza 3 UI/L).
--

Tabla 5. Posibles efectos secundarios del bloqueo puberal con análogos de la GnRH.

<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento: el bloqueo puberal retrasa el momento del estirón de crecimiento y reduce la talla en términos relativos con respecto a los adolescentes de su misma edad, aunque el efecto sobre talla final, que suele alterarse poco, parece más dependiente del momento de la terapia hormonal cruzada. • Síntomas “premenopáusicos” (sofocos, fatiga y alteración del estado de ánimo): excepcionales cuando el bloqueo es al inicio de la pubertad, pero frecuente en pacientes que la comienzan en fases tardías, fundamentalmente FtM. • Densidad mineral ósea: su reducción es un riesgo potencial, aunque parece recuperarse cuando se inicia la terapia hormonal cruzada o se suspende el bloqueo puberal. No obstante, los estudios existentes, aunque poco numerosos, son discrepantes e instan a mantener una salud ósea óptima con una ingesta adecuada de calcio, suplementos de vitamina D (si está indicado) y ejercicio con pesas. • Fertilidad: estará inhibida durante el bloqueo y puede estar comprometida, sobre todo si la pubertad se suprime en una etapa y se completa la transición con el uso de hormonas sexuales. No existen estudios a largo plazo por lo que se exige ofrecer a los padres y al adolescente la posibilidad de criopreservar gametos o tejido (según estadio puberal) antes del bloqueo. Esta posibilidad, sin embargo, solo puede realizarse en determinados centros. • Imposibilidad de emplear prepucio como tejido de vaginoplastia futura en el bloqueo de adolescentes MtF que comienzan precozmente. • <i>Otros efectos secundarios:</i> absceso estéril de la zona de pinchazo por leuprolide, cefalea aislada, aunque rara vez asociada a hipertensión intracraneal (papiledema), ganancia de masa grasa corporal (con o sin incremento del índice de masa corporal de forma transitoria) e hipertensión arterial (pubertades precoces o adelantadas en FtM). No demostrados los efectos sobre el desarrollo cerebral a nivel cognitivo en humanos.
--

género, y para poner a prueba la determinación de su persona, la capacidad de funcionar en el género afirmado y la adecuación de lo social. Ayuda al clínico, por tanto, a un cumplimiento más seguro de los criterios de elegibilidad expuestos en la Tabla 6 y reduce el riesgo de desistimiento futuro ^(1,2). Esta

demora, que resulta más que razonable, tiene, por otro lado, la contrapartida de los posibles riesgos sobre la densidad mineral ósea (sobre todo si bloqueo puberal aislado dura más de 5-6 años), la aparición o empeoramiento de las comorbilidades asociadas a un deterioro de su disforia, y puede, relacionado con

Tabla 6. Criterios de elegibilidad para la terapia hormonal cruzada en adolescentes con IG

<p>1. Un experto en salud mental cualificado ha confirmado que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Persiste la disforia de género. - Se han abordado los problemas psicológicos, médicos o sociales que puedan interferir con el tratamiento, de manera que la situación y el funcionamiento del adolescente sean lo suficientemente estables como para iniciar la terapia. - El adolescente tiene suficiente capacidad mental (la mayoría de los adolescentes la tienen ya con 16 años de edad) para valorar las consecuencias de este tratamiento (parcialmente) irreversible, para sopesar los beneficios y riesgos, y para dar su consentimiento informado. <p>2. El adolescente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se le ha informado de los efectos (irreversibles) y los efectos secundarios del tratamiento (incluida la posible pérdida de fertilidad y las opciones para preservar la fertilidad). - Ha firmado el consentimiento informado, así como los padres, cuidadores o tutores, particularmente cuando el adolescente no ha alcanzado la edad de consentimiento médico legal (dependiendo de la legislación vigente), que participarán en el apoyo al adolescente durante todo el proceso de tratamiento. <p>3. Y un endocrinólogo pediátrico u otro clínico experimentado en la inducción puberal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Está de acuerdo con la indicación para el tratamiento con hormonas sexuales. - Ha confirmado que no hay contraindicaciones médicas para el tratamiento hormonas sexuales.

Modificado de la WPATH ⁽¹⁾.

lo anterior, contribuir al aislamiento social derivado de no poder sincronizar su pubertad con la de sus compañeros ⁽²⁾. Una vez más, la ayuda del experto en salud mental dentro de un equipo multidisciplinar parece constituir una herramienta básica, aunque no infalible, que ayude a sopesar entre los beneficios y los riesgos de la espera.

Tomada la decisión de iniciar la terapia hormonal cruzada, la inclusión de ambos progenitores en los documentos del consentimiento informado depende de las leyes de cada país, aunque la mayoría de los centros coinciden en que debería ser obligatoria antes de los 16 años de edad, y aconsejable hasta la mayoría de edad legal (18 años) ^(2,5). En este proceso, se deben discutir los efectos de esta terapia sobre la fertilidad y las opciones para preservarla. También la estatura adulta, que suele ser una preocupación en los adolescentes, y un empeoramiento de la densidad mineral ósea, pueden obligar a retrasar o adelantar el tratamiento ⁽²⁾.

El protocolo terapéutico aconsejado por todas las guías implica una inducción de los caracteres sexuales secundarios similar al de los pacientes adolescentes con hipogonadismo, esto es, mediante un aumento gradual de las dosis de esteroides sexuales que dura, aproximadamente, unos 2 años (Tabla 7 en MtF y Tabla 8 en FtM) ^(2,16,18-24). No obstante, en aquellos adolescentes donde la pubertad ya finalizó completamente, este ritmo de inducción puede ser más rápido (entre 6 meses y 1 año para dosis mínima de

mantenimiento). De igual forma, se pueden considerar dosis más altas de estrógenos o un ritmo más rápido de la feminización si se desea un cierre más rápido de las epífisis para evitar la talla alta en MtF, mientras que, para la ganancia de estatural en pacientes trans FtM con epífisis aún abiertas todavía no hay terapias establecidas ^(2,18,21).

Respecto a la terapia bloqueadora en esta fase, es obligatoria en los adolescentes trans MtF hasta la gonadectomía (si se desea) para que la testosterona endógena no interfiera con los efectos de los estrógenos, mientras que puede intentarse su retirada en los FtM una vez que las dosis elevadas de testosterona puedan ser suficientes para suprimir el eje hipófiso- gonadal (al menos tras un año de terapia) ^(2,9).

Se recomienda seguimiento clínico del desarrollo puberal inducido cada 3-6 meses, y analítico cada 6-12 meses (Tabla 7 en MtF y Tabla 8 en FtM), momentos en los que también deben monitorizarse los posibles efectos secundarios (Tabla 9) y prestar atención a los problemas generales de salud de los adolescentes, incluidas las opciones de estilo de vida saludable como no fumar, la anticoncepción y las vacunas apropiadas (por ejemplo, el virus del papiloma humano) ^(1,2,25).

Por último, las cirugías de reasignación sexual a nivel genital, así como la gonadectomía y la histerectomía deberían demorarse hasta, como mínimo, los 18 años de edad, aconsejándose que haya habido un cambio de rol social satisfactorio, la terapia hormonal cruzada

Tabla 7. Terapia hormonal cruzada en MtF: terapia feminizante + bloqueo puberal.

Información previa	Antes de iniciar la terapia se les debe informar (chic@ y padres/tutores) sobre los efectos de la THC y debe firmarse un consentimiento informado por parte de ambas partes.		
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Terapia feminizante</i>: 17β-estradiol por vía oral cada 24 horas (valerato) o vía transcutánea (hemihidrato) en forma de parches a cambiar 2 veces por semana. No es recomendable el uso de etinilestradiol por riesgo de enfermedad tromboembólica. El empleo de la vía transdérmica resulta obligatorio ante la presencia de hepatopatía y se recomienda para reducir el riesgo de enfermedad vascular tromboembólica (fundamentalmente venosa). • <i>+ Bloqueo puberal</i>. Es obligatorio hasta la gonadectomía. Alternativas de bloqueo descritas en la Tabla 3. 		
Pauta	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Terapia feminizante con 17β estradiol</i>, a dosis crecientes cada 6 meses. En caso de deterioro de la densidad mineral ósea o si se desea reducir la talla final puede incrementarse más rápidamente la cantidad de estrógenos, emplearse dosis más elevadas o comenzar su uso antes de la edad prevista. Alternativas (de elección la vía transcutánea): <ul style="list-style-type: none"> o <i>Vía oral</i> (valerato) cada 24 horas. Se administran en dosis crecientes cada 6 meses (es factible en comienzos tardíos - Tanner IV o V - incremento rápido de dosis hasta mantenimiento en 6-12 meses, comenzado con 1 mg/día y pasando a 2 mg/día a los 6 meses): <ul style="list-style-type: none"> • 5 µg/kg/día (habitualmente 0,5 mg), 6 meses. • 10 µg/kg/día (habitualmente 1 mg), otros 6 meses. • 15 µg/kg/día (habitualmente 1,5 mg), otros 6 meses. • 20 µg/kg/día (máx. 2 mg/día), otros 6 meses. • Dosis de mantenimiento (adultos)*: 2-6 mg/día. Mayores dosis de 2 mg/día hacen aconsejable el empleo de la vía transdérmica. o <i>Vía transdérmica</i> (hemihidrato, en forma de parches): se administran 2 veces por semana, en dosis crecientes (mismo ritmo VO). Equivalencias: 0,5 mg de la vía oral equivalen, de forma aproximada, a "12,5 µ/24h" del parche, así que la pauta a seguir es idéntica a la anterior aplicándose esta equivalencia. Suele comenzarse con 12,5 µg y llegar a mantenimiento con 50-100 µg. Alternativa en el mantenimiento: spray 1,53 mg/dosis (1,2 o 3 puffs en antebrazo) o gel 0,06%, aplicables una vez al día. • <i>+ Bloqueo puberal</i>: obligatorio hasta gonadectomía (véase Tabla 3). 		
Cronología de los efectos obtenidos	Comienzo de los efectos deseados entre 3 y 12 meses.		
	Caracteres sexuales secundarios obtenidos	Comienzo esperado	Efecto máximo esperado
	Mamas ¹	3-6 meses	2-3 años
	Redistribución grasa	3-6 meses	2-3 años
	Reducción de masa muscular y fuerza	3-6 meses	1-2 años
	Suavización de la piel	3-6 meses	Desconocido
	Disminución del deseo sexual	1-3 meses	3-6 meses
	Disminución de erecciones espontáneas	1-3 meses	3-6 meses
	Disminución del volumen testicular	3-6 meses	2-3 años
	Adelgazamiento y enlentecimiento vello facial y corporal ²	6-12 meses	>3 años
Voz y nuez ²	No disminuyen	No desaparecen	

	<p>¹ Los datos actuales sugieren que las mujeres transgénero no alcanzan la madurez completa de los senos, siendo más pequeños en promedio en comparación con las mujeres cis; según algún estudio suelen estabilizarse en el Tanner III y es frecuente la forma "cónica" o deformidad tuberosa de los senos. Esto explica porque la satisfacción del tamaño final obtenido sea baja y se constata deseo de cirugía en el 60-70% de casos adultos. Por otro lado, no hay evidencia de que el uso de progestágenos o una titulación más lenta de las dosis con estrógenos mejoren el desarrollo mamario.</p> <p>² Referido a los casos donde el bloqueo fue tardío y ya hubo desarrollo del carácter sexual.</p>
<p>Efectos secundarios y sobre la fertilidad</p>	<p>En la adolescencia apenas han sido descritos efectos secundarios, si bien, son referidos la reducción de talla final, las cefaleas o empeoramiento de migrañas y los cambios de humor. Anecdóticos son los casos hiperprolactinemia, disfunción hepática o riesgo de tromboembolismo, efectos asociados a dosis más altas y propia de adultos (véase Tabla 9).</p> <p>La fertilidad será posible (en grado variable) solo en caso de estímulo propio (o inducido) con gonadotropinas sobre la gónada por lo que la opción de la criopreservación de espermatozoides debe ser valorada tras derivación y consenso con una unidad de fertilidad antes del tratamiento con estrógenos (y con bloqueador). Debe saberse que los datos son contradictorios en cuanto al impacto sobre la producción de esperma y la fertilidad futura en caso de THC. Se conoce que el tratamiento prolongado con estrógenos produce una reducción del volumen testicular, tienen un efecto supresor sobre la motilidad y la densidad de los espermatozoides de una manera dependiente de la dosis (acumulativa) y que algunas mujeres trans presentan una mala calidad del semen después de la terapia de feminización. No se ha cuantificado de manera objetiva la magnitud de estos efectos en relación a dosis y tiempo empleados con estrógenos.</p>
<p>Seguimiento MtF</p>	<p>A. Durante la inducción puberal con estrógenos (2 años aprox.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 3-6 meses: <ul style="list-style-type: none"> - Antropometría: talla, peso, talla sentado, tensión arterial y estadio Tanner. • Cada 6-12 meses: <ul style="list-style-type: none"> - Laboratorio: FSH, LH, prolactina, testosterona total, estradiol y 25OH vitamina D. • Cada 1-2 años: <ul style="list-style-type: none"> - Densidad mineral ósea con DEXA*. - Edad ósea hasta cierre. <p>B. Tras la inducción puberal con estrógenos (mantenimiento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 (-12) meses: <ul style="list-style-type: none"> - Antropometría: talla, peso, tensión arterial, signos de estrogenización (hasta efecto máximo esperado) y posibles efectos adversos. - Laboratorio: FSH, LH, prolactina, estradiol y testosterona total. Ionograma (sobre todo potasio) si empleo de espironolactona (inicialmente cada 3 meses y después anualmente). • Otros: <ul style="list-style-type: none"> - Realizar screening de cáncer (mama, próstata) según lo recomendado pese a que el riesgo de padecerlos parece menor. <p>* La DMO debe monitorizarse hasta la edad de 25 a 30 años o hasta que se haya alcanzado la masa ósea máxima. Se desconoce si deben utilizarse tablas adaptadas a sexo biológico o a sexo sentido, aunque se propone se adecue esta decisión según el momento de la feminización (a sexo sentido si el comienzo fue precoz o antes de finalizar la pubertad).</p> <p>Evaluación de la eficacia de la terapia feminizante a partir del seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clínica. Véase Cronología de los efectos obtenidos. Varía entre pacientes por lo que el seguimiento clínico tiene un valor relativo. • Analítica. Requiere niveles de estradiol "detectables" durante la inducción (varían entre adolescentes por lo que no hay niveles objetivo), mientras que en la fase de mantenimiento deben situarse entre 50 y 100 pg/mL (máx. 200). La testosterona total debe encontrarse < 0,55 ng/mL.

Tabla 8. Terapia hormonal cruzada en FtM: terapia masculinizante, con o sin bloqueo puberal.

Información previa	Antes de iniciar la terapia se les debe informar (chic@ y padres/tutores) sobre los efectos de la THC y debe firmarse un consentimiento informado por parte de ambas partes.
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia masculinizante: enantato (no disponible en España) o cipionato de testosterona por vía IM o SC. • ± Bloqueo puberal: El bloqueo puberal debe utilizarse si ya se viene de él o si hay deseo de suprimir las menstruaciones, hasta unas dosis de testosterona que permitan una inhibición del eje hipófiso-gonadal (tras 6-12 meses de iniciarla). Véase Tabla 3.
Pauta	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Terapia masculinizante</i>. Alternativas en la vía de administración: <ul style="list-style-type: none"> o Por vía IM (cipionato o enantato, 100 mg/2 mL y 250 mg/2 mL), cada 2-3 semanas. Se administran en dosis crecientes cada 6 meses, aunque en estadio Tanner IV-V la inducción hasta el mantenimiento puede hacerse en tan solo 6-12 meses (empezando con 75 mg/2-3 semanas y pasando a 125 mg/2-3 semanas a los 6 meses): <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg/m² (habitualmente 50 mg) IM cada 2-3 semanas, 6 meses. • 50 mg/m² (habitualmente 100 mg) IM cada 2-3 semanas, otros 6 meses. • 75 mg/m² (habitualmente 150 mg) IM cada 2-3 semanas, otros 6 meses. • 100 mg/m² (habitualmente 150-200 mg; máximo 250 mg) IM cada 2-3 semanas otros 6 meses • Dosis de mantenimiento (adultos)*: <i>150-250 mg IM cada 2-3 semanas</i> (en función de niveles de testosterona). Alternativas para el mantenimiento: <ul style="list-style-type: none"> • IM cada 3 meses: undecanoato de testosterona (1000 mg/ 4 mL): 1 g IM cada 10-14 semanas. • Gel o parches: <i>véase vía transdérmica</i>. o Por vía SC (cipionato) cada semana. Mismo preparado que el IM donde el uso SC está fuera de ficha técnica. Cada vez más empleada ya que permite mayor estabilidad en los niveles de testosterona en sangre y, posiblemente, menos efectos secundarios. Podría considerarse la vía de elección salvo por la incomodidad que supone la administración semanal y el hecho de tener que ser extraída mediante jeringas de insulina o de 1 mL. Se pauta a dosis crecientes cada 6 meses, aunque en estadio Tanner IV-V la inducción hasta el mantenimiento puede hacerse en tan solo 6-12 meses: <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg SC cada semana, 6 meses. • 50 mg SC cada semana, 6 meses. • 50-75 mg SC cada semana, 6 meses. • Dosis de mantenimiento (adultos): 50-100 mg SC, según valores de testosterona total. Alternativas para el mantenimiento: <i>véase apartado previo</i>. o Por vía transdérmica (geles o parches): <ul style="list-style-type: none"> o Geles: 2% (20 mg/g), 1,6% (16 mg/g) y 1% (50 mg/5 g). Dosis de mantenimiento: 25-80 mg/día (habitualmente 50 mg/día) aplicado tópicamente por la mañana en ambos muslos o abdomen. o Parches: no se comercializan en España. Dosis de mantenimiento: 2,5-7,5 “ mg/24 h” que se cambian cada 48 horas. • ± <i>Bloqueo puberal</i>: no es preciso en pacientes que acuden en estadios puberales avanzados salvo deseo de supresión rápida de menstruaciones. En caso de que ya exista bloqueo previo o decida instaurarse éste, la suspensión posterior del mismo debe planificarse con niveles de testosterona total elevados (>3,5-4 ng/mL; generalmente esto sucede a partir del año de iniciada la THC). Este proceder suele ser exitoso, aunque algunos pacientes pueden requerir bloqueo permanente hasta la gonadectomía.

Cronología de los efectos obtenidos	Comienzo de los efectos deseados entre 1 y 6 meses.		
	Caracteres sexuales secundarios obtenidos	Comienzo esperado	Efecto máximo esperado
	Alargamiento clítoris	1-6 meses	1-2 años
	Vello facial y corporal	6-12 meses	4-5 años
	Acné, piel grasa	1-6 meses	1-2 años
	Incremento musculatura y fuerza¹	6-12 meses	2-5 años
	Redistribución grasa	1-6 meses	2-5 años
	Voz grave	6-12 meses	1-2 años
	Cese de las menstruaciones²	1-6 meses	-
	Atrofia vaginal³	1-6 meses	1-2 años
	¹ El desarrollo muscular y de la fuerza dependen, en parte, del ejercicio físico realizado. Se debe instar al ejercicio físico aeróbico y anaeróbico combinados. ² Si no se utiliza el bloqueo puberal. ³ Referido a los casos donde el bloqueo fue tardío y ya hubo desarrollo vaginal.		
Efectos secundarios y sobre la fertilidad	<p>En la adolescencia han sido descritos hasta en un 30% de efectos secundarios, fundamentalmente acné y, mucho menos frecuentemente, dislipemia, alopecia androgénica, trastornos del humor, y los anecdóticos casos de policitemia, disfunción hepática y síndrome de ovarios poliquísticos, efectos asociados a dosis más altas y propia de adultos (véase <i>Tabla 9</i>).</p> <p>La fertilidad será posible (en grado variable) solo en caso de estímulo propio (o inducido) con gonadotropinas sobre la gónada (en este periodo o, preferiblemente, a partir de los 18 años de edad) por lo que la opción de la criopreservación de ovocitos debe ser valorada tras derivación y consenso con una unidad de fertilidad antes del bloqueo y, sobre todo, del tratamiento con testosterona. El impacto del tratamiento prolongado con andrógenos exógenos sobre la fertilidad en los FtM es incierto, aunque podría estar reducida. Con dicha terapia tendrá lugar una amenorrea, presumiblemente reversible, pues se conoce que los folículos ováricos no se agotan con el tratamiento con testosterona y su potencial para reanudar el crecimiento y la maduración no tendría por qué estar afectada.</p>		
Seguimiento FtM	<p>A. Durante la inducción puberal con testosterona (2 años aprox.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 3-6 meses: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Antropometría:</i> talla, peso, talla sentado, tensión arterial y estadio Tanner. • Cada 6-12 meses: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Laboratorio:</i> Hemoglobina, hematocrito, FSH, LH, testosterona total* y estradiol (por cada cambio de dosis). Perfil bioquímico básico y lipídico anual. • Cada 1-2 años: <ul style="list-style-type: none"> - Densidad mineral ósea con DEXA** - Edad ósea hasta cierre <p>B. Tras la inducción puberal con testosterona (mantenimiento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 (-12) meses: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Antropometría:</i> talla, peso, tensión arterial, signos de androgenización (hasta efecto máximo esperado) y posibles efectos adversos. - <i>Laboratorio:</i> Hemoglobina, hematocrito, perfil lipídico, testosterona total* y estradiol a mitad del intervalo de las inyecciones de testosterona (en caso de undecanoato cada 3 meses, medir justo antes de la siguiente inyección). 		

Seguimiento FtM	<p>• Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Realizar exámenes de mama anuales sub y periareolares si se realiza la mastectomía. Si no se realiza, mamografía según lo recomendado para mujeres cis. o Seguimiento de cáncer de cérvix similar a mujeres cis (>21 años). o Riesgo muy bajo de cáncer de ovario y útero, por lo que no hay recomendaciones claras de seguimiento. <p>* <i>Determinar niveles sanguíneos de testosterona total a mitad del intervalo entre inyecciones en caso de usar cipionato/enantato (a los 10-14 días si se administra IM cada 3 semanas, a los 7-9 días si se administra IM cada 2 semanas o al 3-4º día si es SC semanal); si se emplea undecanoato, determinar sus niveles antes de la siguiente dosis. En el mantenimiento, si no se alcanzan niveles de 3,5-4 ng/mL valorar medir testosterona total en pico y en valle para decidir subir dosis o acortar intervalo (IM).</i></p> <p>** <i>La DMO debe monitorizarse hasta la edad de 25 a 30 años o hasta que se haya alcanzado la masa ósea máxima.</i></p>
	<p>Evaluación de la eficacia de la terapia masculinizante a partir del seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clínica.</i> Véase Cronología de los efectos obtenidos. Varía entre pacientes por lo que el seguimiento clínico tiene un valor relativo. • <i>Analítica.</i> Requiere niveles de testosterona total detectables y ascendentes durante la inducción, mientras que los niveles objetivo durante el mantenimiento deben estar entre 4 y 7 ng/mL (máximo 10-11), y siempre con hematocritos <50%. El estradiol debería encontrarse <50 pg/mL (la aromatización de la testosterona o la ausencia de bloqueo pueden dificultar este objetivo).

lleve, al menos 1 año, no estén éstas contraindicadas, y el deseo de cambios quirúrgicos sea evidente. La cirugía de mamas en FtM podría hacerse antes de esta edad, si bien, esta decisión debería estar basada en el status de salud mental y físico del paciente ⁽²⁾.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Normas de Atención para la salud de personas trans y con variabilidad de género. *Int J Transgenderism.* 2012;13(4):1-126.
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3869-903.
3. Steensma TD, Kreukels BPC, de Vries ALC, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Horm Behav.* 2013;64(2):288-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.020>.
4. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BPC, Beekman AJ, 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(6):582-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.03.016>.
5. Skordis N, Butler G, De Vries MC, Main K, Hanneuma SE. ESPE and PES International Survey of Centers and Clinicians Delivering Specialist Care for Children and Adolescents with Gender Dysphoria. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(5):326-31.
6. Guerrero-Fernández J, Mora Palma C, Ortiz Villalobos A. El niño y el adolescente transexual. In: Guerrero-Fernández J, editor. *Manual de Diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica.* 1a. Madrid: Ergon; 2018. p. 325-56.
7. Levine SB. Informed Consent for Transgendered Patients. *J Sex Marital Ther.* 2019;45(3):218-29. doi: <https://doi.org/10.1080/0092623X.2018.1518885>.
8. De Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics.* 2014;134(4):696-704.
9. Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Zepf FD, Lin A. Puberty suppression in transgender children and adolescents. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):816-26. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30099-2).

Tabla 9. Riesgos asociados a la THC a dosis de mantenimiento.

Información previa	Hormonas feminizantes MtF	Hormonas masculinizantes FtM
Riesgo aumentado probable	<ul style="list-style-type: none"> Migrañas Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Enfermedad venosa tromboembólica¹ Litiasis biliar. Hepatotoxicidad Ganancia de peso 	<ul style="list-style-type: none"> Ganancia de peso y masa grasa visceral. Policitemia Acné Cambios de humor Alopecia androgénica
Riesgo aumentado posible	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión arterial² Hiperinsulinismo² Hiperprolactinemia o prolactinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperlipidemia (↓ HDL y ↑ LDL y triglicéridos) Trastornos del comportamiento Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño Hipertransaminemia leve (alto riesgo en la vía oral)
Riesgo aumentado posible en presencia de factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad cerebro y cardiovascular² Diabetes tipo 2² 	<ul style="list-style-type: none"> Desestabilización de ciertos problemas psiquiátricos⁴ Hipertensión arterial² Diabetes tipo 2²
Riesgo no incrementado (o no demostrado)	<ul style="list-style-type: none"> Cáncer de mama Enfermedad prostática y cáncer de próstata: ídem resto de varones (requiere seguimiento) 	<ul style="list-style-type: none"> ¿Enfermedad cardiovascular? Perdida de densidad mineral ósea⁶ Cáncer de mama: no Cáncer de cérvix: no Cáncer de ovario: dudoso Cáncer de útero: dudoso (secundario a la aromatización de la testosterona en estradiol y el hallazgo frecuente y crónico de línea endometrial).

¹ Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (riesgo x20 en MtF). El riesgo parece mayor si la administración es oral *versus* transcutánea, y aún mayor si E2 sintético (etinilestradiol) o conjugados. Se debe evitar el hábito tabáquico y vigilar este posible efecto adverso en la mujer trans a dosis de mantenimiento.

² Los factores de riesgo incluyen la edad y la obesidad aunque no existe clara evidencia. El hiperinsulinismo y la hipertensión arterial, en ausencia de otros factores de riesgo, parecen estar compensados por la elevación de HDL y la disminución de LDL que inducen los E2.

³ Dosis dependiente de E2 en MtF. Más frecuente a dosis de mantenimiento (hasta 20%) que se reduce tras disminución de la misma (realizar RM hipofisaria si no se reduce); pensar en terapia antidopaminérgica concomitante como causa. El riesgo de prolactinoma es bajo o muy bajo.

⁴ Incluye los trastornos bipolares, esquizoafectivos y otros trastornos como síntomas maníacos o psicóticos. Parecen estar asociados a niveles suprafisiológicos de testosterona.

⁵ Cáncer de mama: este riesgo es similar a la del resto de mujeres tanto en FtM (no mastectomizados) como en MtF (sin progesterona). En FtM mastectomizados se ha descrito casos de cáncer del tejido mamario residual subareolar por lo que requieren seguimiento igualmente.

⁶ Aunque la testosterona no es causa de reducción de la DMO, unos niveles bajos de T (o de LH elevada, insuficientemente suprimida) pueden estar asociados a mayor riesgo de osteoporosis.

10. Bertelloni S, Baroncelli GI. Current pharmacotherapy of central precocious puberty by GnRH analogs: certainties and uncertainties. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(12):1627-39.

11. Jensen RK, Jensen JK, Simons LK, Chen Di, Rosoklija I, Finlayson CA. Effect of Concurrent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment on

Dose and Side Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy in Adolescent Transgender Patients. *Transgender Heal.* 2019;4(1):300-3.

12. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(6):357-72.

13. 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 Española Endocrinol Pediatría*. 2015;6 (Suppl 2):45-51. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Nov.326>.
14. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):E270-5.
15. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone*. 2017;95:11-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.008>.
16. Neblett MF, Hipp HS. Fertility Considerations in Transgender Persons. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(2):391-402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.02.003>.
17. Stevenson MO, Tangpricha V. Osteoporosis and Bone Health in Transgender Persons. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(2):421-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.02.006>.
18. Delemarre-van de Waal H a, 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. Available from: <http://www.eje-online.org/cgi/doi/10.1530/eje.1.02231>.
19. De Blok CJM, Klaver M, Wiepjes CM, et al. Breast development in transwomen after 1 year of cross-sex hormone therapy: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):532-8.
20. Meyer G, Mayer M, Mondorf A, Fluegel AK, Herrmann E, Bojunga J. Safety and rapid efficacy of guideline-based gender-affirming hormone therapy: An analysis of 388 individuals diagnosed with gender dysphoria. *Eur J Endocrinol*. 2019; EJE-19-0463. R2. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0463>. [Epub ahead of print].
21. Abramowitz J. Hormone Therapy in Children and Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(2):331-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.01.003>.
22. Patel JM, Dolitsky S, Bachman GA, Buckley de Meritens A. Gynecologic cancer screening in the transgender male population and its current challenges. *Maturitas*. 2019;129:40-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.009>.
23. Reisman T, Goldstein Z, Safer JD. a Review of Breast Development in Cisgender Women and Implications for Transgender Women. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1338-45.
24. Libby V, Lee M, Liu JH. Transgender health: Hormonal management at 50 years and beyond. *Maturitas*. 2019;126:34-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.220>.
25. Bishop BM. Pharmacotherapy considerations in the management of transgender patients: A brief review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(12):1130-9.