

LAS HORMONAS Y SU RELACIÓN CON LA TRANSEXUALIDAD

Dr. Rubén S. Padrón Durán

Instituto de Endocrinología
maydama@infomed.sld.cu

SE ANALIZAN LOS PRINCIPALES DATOS PUBLICADOS Y OPINIONES DE EXPERTOS SOBRE LAS HORMONAS SEXUALES Y REPRODUCTIVAS, Y SU POSIBLE RELACIÓN CON LA TRANSEXUALIDAD. SE COMENTAN ALGUNOS ASPECTOS FUNDAMENTALES DEL TRATAMIENTO DE ESTOS PACIENTES CON HORMONAS SEXUALES Y/O CON ANTIHORMONAS, EN ESPECIAL SUS EFECTOS SOBRE LA MORFOLOGÍA Y LAS FUNCIONES DE LAS GÓNADAS, CONSECUENCIAS CORPORALES, CONTRAINDICACIONES, EFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES.

ANTECEDENTES Y PREVALENCIA

Según Money,¹ el término «transexual» fue introducido en 1949 por D. O. Caldwell, pero fue popularizado en la literatura en la década del cincuenta del siglo pasado por Harry Benjamín.² Con este término se define a las personas que presentan un trastorno en la identidad de género (TIG); son personas que tienen la convicción de ser mujer u hombre aunque sus características fenotípicas sean del otro sexo. Es decir, son pacientes cuyo sexo psíquico o psicológico no está acorde con su sexo cromosómico, sexo gonadal, sexo de los genitales internos y externos, y sexo legal.²⁻⁴ Aunque se han hecho objeciones a los términos «transexual», «transexualismo» y «transexualidad», siguen siendo los más usados en la literatura; aunque otros prefieren denominar este trastorno como *disforia de género*.

Resulta obvio que básicamente hay dos tipos de transexuales, los que son hombre a mujer y los que son mujer a hombre. Se ha publicado que la prevalencia del primero, el transexual hombre a mujer, es más frecuente,⁴⁻⁷ aunque no hay datos concluyentes sobre la prevalencia real de este TIG. Internacionalmente se acepta que la relación en la frecuencia de transexuales hombre a mujer-mujer

a hombre es de 3:1, aunque no hay evidencias que apoyen esta aceptación.⁴ Las diferencias en la prevalencia de la transexualidad en distintos países pudieran no ser reales, ya que pueden estar influenciadas por diferencias en la definición y criterios diagnósticos de este trastorno.

En Cuba se publicó un caso de transexualismo mujer a hombre en 1968⁸ y no existen datos epidemiológicos sobre su prevalencia en la población.

DIFERENCIACIÓN CEREBRAL SEXUAL

Se han propuesto distintas teorías para explicar la etiología del transexualismo; las más difundidas son la genética, la psicógena y la endocrina. Ninguna de éstas está comprobada y aun en la actualidad son motivo de controversias.⁹⁻¹⁴ Desde los clásicos experimentos de Money¹ en animales, fundamentalmente roedores, se ha demostrado que en la vida fetal las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) influyen el cerebro en general y los centros sexuales en particular, especialmente los centros hipotalámicos que regulan neurohumoralmente la función de la hipófisis, cíclica en el sexo femenino o acíclica en el sexo masculino. Este efecto lo exhiben tanto las hormonas endógenas del feto como las maternas, como las inyectadas a la madre. Se ha sugerido que estos efectos dependen en esencia



de la presencia o ausencia de andrógenos; la presencia de andrógenos durante la vida fetal determina una diferenciación cerebral masculina, y en su ausencia la diferenciación será femenina. Este proceso de organización cerebral prepara al animal para que su conducta sexual futura esté acorde con el estado de sus gónadas,⁴ conducta que es activada por las hormonas en el periodo de la pubertad.

Los hallazgos en los experimentos en animales no se pueden extrapolar exactamente a los humanos, pero hay autores que defienden que el transexualismo en humanos se debe a un trastorno de la diferenciación neuroendocrina cerebral en el periodo prenatal y perinatal.⁹⁻¹⁴ Otros autores sugieren que la transexualidad es producto de una interacción compleja entre las influencias hormonales y los factores psicosociales y ambientales.¹⁴⁻¹⁶

En estudios anatómicos del cerebro humano se han hallado diferencias entre el sexo femenino

y masculino.^{4, 12-14} Este dimorfismo sexual también se ha descrito en la forma y el tamaño de algunos núcleos hipotalámicos,¹² pero no se conoce en qué momento de la vida se produce este dimorfismo. En estudios anatómicos del cerebro en una cantidad muy limitada de pacientes se ha informado de un caso transexual mujer a hombre con características similares a las del sexo masculino, así como transexuales hombre a mujer con características semejantes a las del sexo femenino.¹⁷ Las exactas consecuencias funcionales de las diferencias morfológicas está aún por determinar,¹² y no se ha establecido si estos cambios anatómicos están relacionados con la patogenia del TIG.

Dorner⁹ ha sugerido que la organización neuroendocrina de la secreción de gonadotropinas (Gn), en particular la hormona luteinizante (LH), en transexuales hombre a mujer, difiere de la de los hombres heterosexuales y es similar a la observada en mujeres. En una revisión reciente publicada por

este autor y sus colaboradores¹¹ se ha sugerido que alteraciones en los niveles de hormonas sexuales durante la organización cerebral en el periodo prenatal y perinatal pueden ser causadas por efectos genéticos y también por efectos epigenéticos, entre los cuales plantean las situaciones estresantes y desorganizadores endocrinos que determinarían un TIG en la vida adulta. Por otra parte, se han descrito ligeras diferencias en los genes relacionados con los esteroides sexuales entre transexuales hombre a mujer y controles,¹⁸ pero el número de pacientes estudiados es muy pequeño y no permite hacer conclusiones. Tampoco se ha demostrado relación causa-efecto concluyente entre las situaciones estresantes y el transexualismo.

Se ha descrito un paciente 46, XY con una forma incompleta del síndrome de insensibilidad a los andrógenos, que presentó inequívocamente una identidad sexual masculina, lo que sugiere que ésta puede desarrollarse a pesar de niveles muy bajos de la acción biológica de los andrógenos prenatales y perinatales.¹⁹ Gooren^{20, 21} ha hallado que el servomecanismo estrógenos-LH en el humano es un parámetro neuroendocrino que no es sexo específico y no está impreso de forma permanente en las estructuras neuroendocrinas durante el periodo perinatal, en contraste con los mamíferos inferiores. Por tanto, no es útil como marcador del grado de androgenización cerebral perinatal.

No hay datos concluyentes sobre esta controversia y, por tanto, en la actualidad se considera que no se conoce con exactitud si el mecanismo que controla la diferenciación sexual del cerebro humano está determinado hormonalmente.^{4, 14} Está demostrado que la crianza y los factores psicosociales influyen de forma significativa en el desarrollo de la identidad de género,^{4, 16} pero esto no es irreconciliable con la existencia de un sustrato biológico y/o funcional que también puede influir en esta identidad o en la etiopatogenia de un TIG. Por estas razones se ha sugerido que de una u otra forma las influencias y trastornos hormonales en el periodo perinatal pueden ser un factor predisponente o contribuyente en el transexualismo.³ Es obvio que se requieren investigaciones para dilucidar la complicada interacción entre los factores biológicos y psicosociales en el desarrollo de los TIG. Los cambios hormonales que pueden existir

en los pacientes con TIG se han tratado de demostrar con diferentes estudios que comentaremos a continuación.

ESTUDIOS HORMONALES

Es conocido que la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas está regulada por un complejo mecanismo de asa larga, corta y ultracorta que existe en ambos sexos, aunque su dinámica es diferente según el sexo, fundamentalmente debido a las diferencias existentes en los núcleos hipotalámicos.¹²

El estudio de este eje puede realizarse en condiciones basales o con pruebas dinámicas de estimulación e inhibición. Las pruebas de inhibición son poco usadas a causa de lo limitado de su utilidad práctica; las pruebas de estimulación más usadas son la estimulación hipofisaria con la hormona hipotalámica liberadora de Gn (LHRH) y la estimulación testicular con la hormona coriónica gonadotrópica (HCG), que están estandarizadas en nuestro medio desde hace algún tiempo.²²⁻²⁴ La prueba de estimulación ovárica con la hormona folículo estimulante (FSH) o con la hormona menopáusica gonadotrópica (HMG) sólo se usa para investigar la reserva ovárica.

En una revisión de los últimos diez años en Medline en junio de 2006 con las palabras claves «transexualismo» y «hormonas» no hemos hallado ninguna investigación publicada de estimulación hipofisaria o gonadal (testículos u ovarios) en pacientes transexuales, tanto en los TIG hombre a mujer como en los TIG mujer a hombre. Además, en una búsqueda de todo lo publicado en la revista especializada en TIG, *Journal of Transgenderism*, desde sus inicios en 1997 hasta la actualidad tampoco hallamos artículos sobre las pruebas dinámicas en estos pacientes.

En un número limitado de pacientes transexuales hombre a mujer hemos observado que la respuesta gonadotrópica hipofisaria a la estimulación con LHRH fue mayor que la observada en hombres normales; en estos pacientes hallamos que la estimulación testicular con HCG provocó una respuesta de E2 mayor que en los hombres normales, mientras que la respuesta de T fue menor en los pacientes (Padrón y colegas, datos no publicados). Estos resultados sugieren que en los transexuales hombre a mujer existen alteraciones en la dinámica



del eje hipotálamo-hipófisis-testículos, aunque queda por definir si estas alteraciones tienen alguna relación con la fisiopatogenia del trastorno.

Los estudios hormonales basales publicados en los transexuales hombre a mujer son muy escasos. Se ha reportado, en un estudio de diecisiete pacientes, que los niveles sanguíneos basales de testosterona (T), estradiol 17 beta (E2) y de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) son normales,²⁵ aunque otros han reportado un aumento aislado de LH.²⁶ En nuestros pacientes con este tipo de transexualismo observamos que la media de los niveles basales de LH, FSH y E2 fue mayor que en los hombres normales, mientras que la T fue menor (Padrón y colegas, datos no publicados). En otro informe¹⁰ se halló que los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs) son mayores en este tipo de TIG que en hombres heterosexuales.

En pacientes con transexualidad mujer a hombre, los informes publicados sobre las hormonas y sus manifestaciones clínicas resultan contradictorios. Desde el punto de vista clínico, algunos autores han informado una mayor frecuencia de oligomenorrea, hirsutismo y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP);^{27, 28} sin embargo, otros no han confirmado estos hallazgos y han reportado menarquia y menstruaciones normales, muy baja frecuencia de hirsutismo, sin aumento de la prevalencia del SOP.²⁹⁻³¹ Algo similar ocurre en relación con las determinaciones hormonales, puesto que se ha informado niveles de T y LH más elevados y perfil hormonal compatible con el SOP en estos pacientes,^{16, 27, 28} mientras que otros reportes muestran T, LH, FSH, E2, progesterona, SHBG y pulsos de LH normales.^{25, 29-31} En un paciente transexual mujer a hombre estudiado por nosotros, los niveles basales de T, LH y FSH fueron normales. La estimulación hipofisaria con LHRH también ha dado resultados contradictorios, ya que se ha comunicado una respuesta anormal de LH no confirmada posteriormente.^{29, 32} En el paciente transexual estudiado por nosotros, la respuesta de LH y FSH a la LHRH fue normal.

Los estudios de las hormonas adrenales en pacientes transexuales mujer a hombre han sido normales,^{8, 33} como también ocurrió en nuestro paciente.

TRATAMIENTO CON HORMONAS Y/O CON ANTIHORMONAS

Los principios fisiológicos de la interrelación de las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos) y su regulación son la base para la comprensión de cuál debe ser el tratamiento apropiado de los pacientes transexuales. Este tratamiento siempre debe ser indicado o modificado por un especialista, preferiblemente por un endocrinólogo. Según los estándares de atención a pacientes transexuales aceptados internacionalmente, está establecido que el tratamiento hormonal y/o antihormonal (antian-drógenos) debe iniciarse al menos de seis meses a dos años antes del tratamiento quirúrgico.^{6, 34-36} Las instituciones y los centros especializados dedicados y autorizados legalmente a atender a los pacientes con TIG exigen ciertos requisitos para iniciar el tratamiento hormonal; los fundamentales son los siguientes: a) pacientes mayores de dieciocho años de edad; b) conocimiento por parte de los pacientes de los riesgos y beneficios, sin falsas expectativas; c) atención por profesionales de la salud con experiencia en este campo (psicología, psiquiatría y sexología); d) prueba de vida real; e) compromiso de cumplir el tratamiento de forma responsable, incluyendo el monitoreo periódico. Es necesario aclarar que el tratamiento medicamentoso no termina con el tratamiento quirúrgico; en el periodo postoperatorio se mantendrá por un tiempo prolongado y debe ser bien controlado.

El tratamiento de los pacientes transexuales hombre a mujer tiene un doble objetivo: inducir la feminización tanto como sea posible y suprimir la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-testículos con la consiguiente reducción de la secreción y acción biológica de la testosterona.³⁶⁻³⁸ Para lograr este doble objetivo, la terapia combinada es más efectiva (estrógenos más antiandrógenos). La feminización no siempre se asocia a pérdida de la androgenización y generalmente se relaciona con la duración y la adhesión al tratamiento.

Diferentes compuestos están disponibles para el tratamiento de estos casos (tabla 1); las dosis son variables y deben ser individualizadas, por lo que es fundamental que, antes de iniciar el tratamiento, los pacientes se comprometan a cumplir las indicaciones de forma responsable, así como a abandonar la automedicación, muy frecuente entre ellos.



Se ha reportado que el tratamiento prolongado con estrógenos en estos pacientes influencia directamente la función de los tubos seminíferos testiculares y se altera la espermatogénesis, provocando un arresto de la maduración de las espermatozoides.³⁹ En la descripción de un paciente tratado con etinilestradiol (EE) se informó una disminución marcada de la calidad del semen, así como disminución de la T;⁴⁰ se ha sugerido que se debe a un efecto directo del estrógeno sobre el testículo.^{37, 40} En dicho paciente se halló además disminución marcada de las Gn hipofisarias (FSH y LH).

El tratamiento con hormonas sexuales puede tener efectos secundarios importantes,^{34-37, 41-44} por lo que se recomienda que deben usarse las dosis menores que permitan alcanzar los objetivos clínicos deseados;^{34-37, 40, 42, 44} hay evidencias de que los efectos secundarios están relacionados con las dosis usadas. Se ha sugerido que los niveles séricos de LH pueden ser útiles como indicador de que las dosis administradas son las adecuadas.³⁸

Sin embargo, en el estudio de una serie numerosa de cuarenta pacientes, a los cuales se les administró estrógenos y/o progestágenos y se midieron LH, FSH, T y E2, se observó que según los resultados los pacientes se dividieron en tres grupos: inhibidos, no inhibidos e intermedios; no se halló relación entre los niveles hormonales y el grado de feminización,^{45, 46} por lo que no se recomiendan estos indicadores como índice de efectividad del tratamiento.

Las consecuencias del tratamiento hormonal de los pacientes transexuales hombre a mujer son variadas;^{38, 47} la mayoría de éstas contribuyen a lograr cambios corporales acordes con la identidad de género de los mismos, aunque en ocasiones se presentan cambios molestos para los pacientes (tabla 2). Además de estas consecuencias, la terapia hormonal provoca efectos secundarios indeseables y complicaciones^{35-38, 41-44, 47} que incluso pueden poner en peligro la vida de los pacientes (tabla 3). No está claramente definido si los prolactinomas y el cáncer de la próstata reportados en estos pacientes

se deben a la terapia hormonal o si ya existían antes de iniciarla.³⁸ La mayoría de los efectos secundarios son reversibles si son detectados precozmente, lo cual enfatiza la importancia del monitoreo periódico.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes transexuales mujer a hombre son provocar una defeminización e inducir virilización.^{36-38, 47} Las preparaciones disponibles son a base de testosterona para administrar por vía intramuscular, oral o transdérmica; las dosis también son individuales y requieren de la cooperación responsable de los pacientes.

Se ha comunicado que el tratamiento con andrógenos provoca cambios morfológicos en los ovarios, similares a los observados en el SOP,^{29, 48} así como cambios en el epitelio del cuello uterino con aumento de la expresión de los receptores de andrógenos.⁴⁹ Como es esperado, la administración de T da lugar a una disminución de los niveles de FSH, LH y de los pulsos de LH,^{29, 30} y no se han hallado alteraciones en la esteroidogénesis adrenal.³³

Las consecuencias del tratamiento con andrógenos de los pacientes transexuales mujer a hombre también son variados^{38, 47} y generalmente contribuyen a dar un aspecto masculino (tabla 4). Se han descrito efectos secundarios y complicaciones gra-

ves durante la administración de testosterona en estos casos^{35-38, 41-44, 47} (tabla 5). Al igual que en los pacientes anteriores, la mayoría de los efectos secundarios del tratamiento de este tipo de TIG son reversibles si se detectan precozmente. Se ha sugerido que los cambios morfológicos similares a los del SOP inducidos por los andrógenos facilitan el desarrollo de cáncer de los ovarios,³⁸ por lo que se ha recomendado su extirpación para evitar esta grave complicación, aunque no todos los autores están de acuerdo con esta sugerencia y recomendación.³⁶

Debido a los efectos secundarios y las complicaciones que el tratamiento con hormonas sexuales (estrógenos o andrógenos) pueden provocar, es importante tener presente que existen contraindicaciones absolutas y relativas para su uso (tabla 6). No se han publicado evidencias de que alguna de las preparaciones usadas es superior a otras; por tanto, su indicación depende de otros factores, tales como vías de administración, disponibilidad, costos o efectos adversos. Es necesario que todo el equipo de profesionales que atiende a los pacientes con TIG insista en que deben evitar la automedicación, pues se ha comprobado que esta práctica aumenta significativamente los riesgos de la terapia hormonal.

Tabla 1. Compuestos disponibles para el tratamiento de los pacientes transexuales hombre a mujer.

- *Supresión de la secreción o acción de los andrógenos:*
 - acetato de ciproterona
 - acetato de medroxiprogesterona
 - flutamida
 - espirolactona
 - agonistas de LHRH
 - finasterida
- *Estrógenos:*
 - etinilestradiol
 - valerato de estradiol
 - estradiol 17 beta (oral, transdérmico y parenteral)
 - estrógenos conjugados

Tabla 2. Consecuencias corporales del tratamiento hormonal en pacientes transexuales hombre a mujer.

- Disminución del vello sexual (la barba es la más resistente al tratamiento)
- Desarrollo mamario (respuesta muy individual y relacionada con la edad)
- Disminución de la actividad de las glándulas sebáceas de la piel (piel seca)
- Las uñas pueden tornarse quebradizas
- Aumento de la grasa subcutánea
- Disminución de la masa muscular
- Aumento de peso corporal
- Hipotrofia o atrofia testicular
- Hipotrofia o atrofia prostática

Tabla 3. Efectos secundarios y complicaciones de la terapia hormonal en pacientes transexuales hombre a mujer.

- Cefaleas severas y frecuentes
- Flebitis
- Tromboembolismo venoso (frecuencia reportada: 5 %-6 %)
- Dislipidemias
- Insulinorresistencia
- Aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (no se ha establecido el riesgo exacto)
- Disfunción hepática
- Hiperprolactinemia y prolactinomas (raros, pero su frecuencia real no se conoce)
- Cáncer mamario (muy raro)
- Cáncer de próstata (muy raro)
- Síndrome depresivo

Tabla 4. Consecuencias corporales del tratamiento con andrógenos en pacientes transexuales mujer a hombre.

- Hirsutismo (aumento del vello de distribución masculina)
- Alopecia androgénica (relación con el patrón de los hombres de la familia)
- Acné (frecuencia aproximada: 20 %-40 %)
- Disminución de la grasa subcutánea
- Disminución de la grasa de las caderas
- Aumento de la grasa abdominal
- Aumento de la masa y fuerza muscular
- Aumento de peso corporal
- Cambios en la voz (se torna más grave)
- Hipertrofia del clítoris (aproximadamente 5 %-8 %)
- Aumento de la libido (en la mayoría)
- Disminución de la actividad de las glándulas mamarias
- Cambios morfológicos de los ovarios y del cuello uterino

Tabla 5. Efectos secundarios y complicaciones del tratamiento con andrógenos en pacientes transexuales mujer a hombre.

- Dislipidemias
- Insulinorresistencia
- Poliglobulia
- Retención hidrosalina
- Hipertensión arterial
- Aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (no se ha establecido el riesgo exacto)
- Disfunción hepática (más frecuente con las preparaciones orales)
- Cáncer de ovarios (raro)

Tabla 6. Contraindicaciones del tratamiento con hormonas sexuales.

- *Contraindicaciones generales:*
Enfermedad cardiovascular
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad tromboembólica
Obesidad severa
Dislipidemias severas
Diabetes mellitus complicada o mal controlada
Hepatopatía crónica o activa
- *Contraindicaciones de los estrógenos:*
Historia familiar de cáncer mamario
Hiperprolactinemia o prolactinomas
Cáncer de ovarios
Hipertensión arterial grave
Cefaleas refractarias (valoración individual)
Tabaquismo (valoración individual)
- *Contraindicaciones de los andrógenos:*
Policitemia o poliglobulia
Cáncer de próstata
Síndrome nefrótico
Epilepsia (valoración individual)



Bibliografía

(Según aparecen citados por el autor.)

- ¹MONEY, J. «Sex reassignment». *Int J Psychiatry*, no. 9, 1970, pp. 249-282.
- ²BENJAMIN, H. y C. L. IHLENFELD. «The nature and treatment of transsexualism». *Med Opinion Rev*, no. 6, 1970, pp. 24-25.
- ³MCKEE, E. A. «Transsexualism. A selective review». *Southern Med J*, no. 69, 1976, pp. 185-187.
- ⁴GOOREN, L. J. G. «Transsexualism: Biologic considerations, definition, and diagnosis». En www.uptodate.com (consultado: 30/05/06).
- ⁵EKLUND, P. L. E., L. J. G. GOOREN y P. D. BECEMER. «Prevalence of transsexualism in the Netherlands». *Br J Psychiatry*, no. 152, 1988, pp. 638-640.
- ⁶EICHER, W. «Transsexuality: Standards of care». *Zentralbl Gynekol*, no. 117, 1996, pp. 61-66.
- ⁷KOWALCZYK, R. et al. «Selected aspects of diagnosis and treatment of transsexualism in Poland». *Wiad Lek*, no. 57, supl. 1, 2005, pp. 163-166.
- ⁸ARÉS, O. y G. BARRETO. «Un caso de transsexualismo femenino». *Bol Hosp Lenin*, no. 1, 1968, pp. 251-254.
- ⁹DORNER, G. «Sexual differentiation of the brain». *Vit Horm*, no. 38, 1980, pp. 325-381.
- ¹⁰DORNER, G. et al. «Gene and environment-dependent neuroendocrine etiogenesis of homosexuality and transsexualism». *Exp Clin Endocrinol*, no. 98, 1991, pp. 141-150.
- ¹¹DORNER, G. et al. «Genetic and epigenetic effect on sexual brain organization mediated by sex hormones». *Neuroendocrinol Lett*, no. 22, 2001, pp. 403-409.
- ¹²SWAAB, D. F. et al. «Sexual differentiation of the human hypothalamus». *Adv Exp Med Biol*, no. 511, 2002, pp. 75-100.
- ¹³SWAAB, D. F. «Sexual differentiation of the human brain: relevance for gender identity, transsexualism and sexual orientation». *Gynecol Endocrinol*, no. 19, 2004, pp. 301-312.
- ¹⁴HRABOVSKY, Z. y J. M. HUTSON. «Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: review and recommendations». *J Urol*, no. 166, 2002, pp. 2 142-2 148.
- ¹⁵GOH, V. H. H. y S. S. RATNAM. «A gender identity crisis in males and females. Progress in Obstetrics and Gynecology». *J Studd*, ed. Churchill Livingstone, London, vol. 6, 1990, pp. 347-360.
- ¹⁶WHITE, S. A. y F. D. FERNALD. «Changing through doing: behavioral influences on the brain». *Rec Prog Horm Res*, no. 52, 1997, pp. 431-439.
- ¹⁷KRUIJVER, F. P. et al. «Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 85, 2000, pp. 2 034-2 038.
- ¹⁸HENNINGSSON, S. et al. «Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism». *Psychoneuroendocrinology*, no. 30, 2005, pp. 657-664.
- ¹⁹GOOREN, L. y P. T. COHEN-KETTENIS. «Development of male gender identity role and a sexual orientation towards women in a 46, XY subject with an incomplete form of the androgen insensitivity syndrome». *Arch Sex Behav*, no. 20, 1991, pp. 459-470.
- ²⁰GOOREN, L. J. G. «The neuroendocrine response of luteinizing hormone to estrogen administration in the human is not sex specific but dependent on the hormonal environment». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 63, 1986, pp. 589-663.
- ²¹———. «The neuroendocrine response of luteinizing hormone to estrogen administration in heterosexual, homosexual and transsexual subjects». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 63, 1986, pp. 583-588.
- ²²MAS, J. y R. S. PADRÓN. «Respuesta hipofisaria a la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) en hombres normales». *Rev Cub Invest Biomed*, no. 5, 1986, pp. 391-396.
- ²³Instituto Nacional de Endocrinología. «Exploración funcional del testículo». En Mateo de Acosta y R. S. Padrón (eds.): *Manual de diagnóstico y tratamiento en endocrinología y metabolismo*. Editorial Científico-Técnica, La Habana, 1985, pp. 125-136.
- ²⁴PADRÓN, R. S. «Respuesta testicular a diferentes dosis de gonadotropina coriónica humana en hombres normales». *Rev Invest Clin*, no. 32, 1985, pp. 17-19.
- ²⁵ELBERS, J. M. H. et al. «Reversal of the sex differences in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 82, 1997, pp. 3 267-3 270.
- ²⁶KULA, K. et al. «A non specific disturbance of the gonadostat in women with transsexualism and isolated hypergonadotropinism in the male-to-female disturbance of gender identity». *Exp Clin Endocrinol*, no. 87, 1986, pp. 8-14.
- ²⁷FUTTERWEIT, W., B. S. WEISEN y R. I. T. FAGERSTROOM. «Endocrine profile of forty female-to-male transsexuals: increased frequency of polycystic ovarian disease». *Arch Sex Behav*, no. 13, 1986, pp. 69-78.
- ²⁸BALEN, A. H. et al. «Polycystic ovaries are a common finding in untreated female to male transsexuals». *Clin Endocrinol*, no. 38, 1993, pp. 325-329.
- ²⁹SPINDER, T. et al. «The effects of long-term testosterone administration in pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 69, 1989, pp. 151-157.
- ³⁰SCHEELE, F. et al. «The effects of 6 weeks of testosterone treatment on pulsatile luteinizing hormone secretion in eugonadal female to male transsexuals». *Fertil Steril*, no. 55, 1991, pp. 608-611.
- ³¹PACHE, T. D. et al. «17 β -Estradiol, androstenedione and inhibin levels in fluid from individual follicles of normal and polycystic ovaries, and in ovaries from androgen treated female to male transsexuals». *Clin Endocrinol*, no. 36, 1992, pp. 565-571.
- ³²WIESEN, M. y W. FUTTERWEIT. «Normal plasma gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone after diethylstilbestrol priming in transsexual women». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 57, 1983, pp. 197-199.
- ³³FUTTERWEIT, W. et al. «Chronic high dosage androgen administration to ovulatory women does not alter adrenocortical steroidogenesis». *Fertil Steril*, no. 58, 1992, pp. 124-128.

- ³⁴The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association. «Standard of care for gender identity disorders». En www.hbgda.org. (consultado: 31/05/2006).
- ³⁵MOORE, E., A. WISNIEWSKI y A. DOBS. «Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes and adverse effects». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 88, 2003, pp. 3 467-3 473.
- ³⁶ORIEL, K. A. «Medical care of transsexual patients». *J Gay Lesbians Med Ass*, no. 4, 2000, pp. 185-194.
- ³⁷FUTTERWEIT, W. «Endocrine therapy of transsexualism and potential complications of long-term treatment». *Arch Sex Behav*, no. 27, 1998, pp. 209-226.
- ³⁸GOOREN, L. J. G. «Treatment of transsexualism». En www.update.com (consultado: 30/05/06).
- ³⁹CHIU, A. W. et al. «Deoxyribonucleic acid histogram of testes in primary transsexualism». *Br J Urol*, no. 72, 1993, pp. 495-497.
- ⁴⁰LUBBERT, H., I. LEO ROSEMBERG y J. HAMMERSTEIN. «Effects of ethinil estradiol on semen quality and various hormonal parameters in a eugonadal male». *Fertil Steril*, no. 58, 1992, pp. 603-608.
- ⁴¹TANGPRICHA, V. et al. «Endocrinologic treatment of gender identity disorders». *Endocr Pract*, no. 9, 2003, pp. 12-21.
- ⁴²ELBERS, J. M. et al. «Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects». *Clin Endocrinol*, no. 58, 2003, pp. 562-568.
- ⁴³TOORIAN, A. W. et al. «Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 88, 2003, pp. 5 723-5 729.
- ⁴⁴MOORE, E., A. WISNIEWSKI y A. DOBS. «Endocrine treatment of transsexual people: A review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects». *J Clin Endocrinol Metab*, no. 88, 2003, pp. 3 467-3 473.
- ⁴⁵VALENTA, L. J., A. N. ELIAS y E. S. DOMURAT. «Hormone pattern in pharmacologically feminized male transsexuals in the California State prison system». *J Natl Med Assoc*, no. 84, 1992, pp. 241-250.
- ⁴⁶ELIAS A. N. y L. J. VALENTA. «Are all males equal?: Anatomic and functional basis for sexual orientation in males». *Med Hypothesis*, no. 39, 1992, pp. 85-87.
- ⁴⁷BECERRA, A. y Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). «Transexualismo: diagnóstico y tratamiento médico». *Endocrinol Nutr*, no. 51, 2004, pp. 26-32.
- ⁴⁸ACHE, T. D. et al. «Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome». *Histopathology*, no. 19, 1991, pp. 445-452.
- ⁴⁹KWAST, T. H. van der, et al. «Androgen receptor expression in the cervix of androgen-treated female-to-male transsexual: association with morphology and chain specific keratin expression». *Int J Gynecol Pathol*, no. 13, 1994, pp. 133-138.

