



CARACTERÍSTICAS CEREBRALES DE LAS PERSONAS TRANSEXUALES Y CONSECUENCIAS DEL TRATAMIENTO DE ASIGNACIÓN DE GÉNERO

BRAIN CHARACTERISTICS OF TRANSGENDER INDIVIDUALS AND CONSEQUENCES OF GENDER ASSIGNMENT TREATMENT

NATALIA LÓPEZ MORATALLA^{1*}, AMPARO CALLEJA CANELAS², MARÍA FONT ARELLANO³

1* Facultad de Ciencias de la Universidad de Navarra, Irunlarrea n°1, 31008 Pamplona (<https://orcid.org/0000-0003-3365-9728>, natalialm@unav.es). 2 Departamento de Endocrinología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España. (acalleja@unav.es). 3 Facultad de Farmacia y Nutrición de la Universidad de Navarra, Irunlarrea n°1, 31008 Pamplona (<https://orcid.org/0000-0001-6611-1780>; mfont@unav.es).

RESUMEN:

Palabras clave:

Transexualidad, conexiones neuronales, red percepción cuerpo, administración de hormonas cruzadas.

Recibido: 06/10/2023

Aceptado: 19/02/2024

Se conocen las diferencias que existen entre el cerebro del varón y el de la mujer en las personas llamadas cis, aquellas en las que no se presenta incongruencia entre el sexo llamado biológico, y el sexo percibido. También se va conociendo la base genética que origina las diferencias que se detectan en el cerebro de las personas trans con respecto a las personas cis. En las personas trans se muestra un cambio esencial en la conectividad de las neuronas de la red de percepción del propio cuerpo, que puede originar la disforia de género. Los artículos publicados asumen —desde la perspectiva de la despatologización, impuesta por la Ideología de Género— que las diferencias se deben a un desarrollo sexual diferente. La aceptación social de esta perspectiva, en las dos últimas décadas, allanó el camino para las intervenciones médicas, dirigidas a afirmar el género percibido, diferente del sexo genético, mediante la administración continuada de hormonas cruzadas y, en algunos casos, una cirugía mutiladora. En adolescentes y niños el tratamiento de afirmación del género percibido se inicia con bloqueantes de la pubertad con consecuencias negativas para la osificación y crecimiento. La importancia e irreversibilidad de estos “efectos secundarios” exige el máximo rigor y una completa información sobre los mismos. La ley española lleva al máximo posible la ideología conculcando derechos de las personas transexuales y transgénero. La ética médica encarece la necesidad —el derecho— de un diagnóstico médico y psicológico, libre de planteamientos ideológicos, antes de iniciar lo que se está llamando tratamiento, así el derecho a la información, previo al consentimiento, de los efectos positivos y negativos de la administración hormonal. También el derecho al reconocimiento de la diversidad entre las personas trans y especialmente a una investigación que permita tratar el cerebro sin alterar el cuerpo. Son derechos que han de ser reconocidos y exigidos por las leyes.

ABSTRACT:**Keywords:**

Transsexuality,
connections
neural network
body perception,
cross-sex hormone
administration

The differences between the male and female brain in cisgender individuals, those in whom there is no incongruence between the so-called biological sex and the perceived sex, are known. The genetic basis that underlies the differences observed in the brains of transgender individuals compared to cisgender individuals is also becoming known. In transgender individuals, there is a fundamental change in the connectivity of neurons in the body perception network, which may give rise to gender dysphoria. This knowledge allows for the characterization of the transgender condition and distinguishes it from transgender identities such as non-binary gender, gender fluidity, or genderqueer. Articles published assume, from the perspective of depathologization imposed by Gender Ideology, that these differences are due to a different sexual development. The societal acceptance of this perspective over the last two decades paved the way for medical interventions aimed at affirming the perceived gender, different from the genetic sex, through the continuous administration of cross-sex hormones and, in some cases, mutilating surgery. In adolescents and children, affirmation treatment of the perceived gender begins with puberty blockers, which have negative consequences for ossification and growth. The importance and irreversibility of these 'side effects' require the utmost rigor and complete information about them. Spanish law pushes the ideology to the maximum, infringing on the rights of transgender individuals. Medical ethics emphasize the necessity — the right — of a medical and psychological diagnosis, free from ideological approaches, before initiating what is being called treatment. This includes the right to information, prior to consent, about the positive and negative effects of hormonal administration. It also includes the right to the recognition of diversity among transgender individuals, especially the right to research that allows for treating the brain without altering the body. These rights must be recognized and demanded by the laws.

1. Introducción

El cuerpo, el cerebro y la mente son sexuados y todos los humanos poseen, debido a la herencia recibida de sus progenitores, una identidad genética que determina el sexo biológico, según el cual la posesión del par de cromosomas XX o XY, los llamados cromosomas sexuales, determinaría la asignación de dicho sexo biológico, mujer para los XX y varón para los XY.

Actualmente se define la identidad de género como la manera en que un individuo se concibe internamente a sí mismo; esta identidad también es llamada sexo psicológico. Cuando el individuo experimenta una diferencia entre su sexo biológico y el psicológico surge la disforia de género.

Se define la Transexualidad, como la condición identitaria que describe la condición de una persona cuyo sexo psicológico difiere del biológico. La disforia es un sentimiento de malestar, a menudo muy profundo, que pueden o no padecer las personas transexuales, aunque es muy frecuente entre ellas. Actualmente hay una

creciente tendencia de mantener una perspectiva y un enfoque de "despatologización" de este término, imponiendo así la consideración de la transexualidad como un "desarrollo sexual diferente". En esta línea se promueve así el desarrollo, durante las dos últimas décadas, del llamado "tratamiento de afirmación del género", inverso al sexo genético y de los caracteres sexuales del cuerpo.

Existe un creciente interés en el mundo biomédico por parte de los científicos por estudiar las diferencias en la estructura y funcionalidad cerebral de las personas transexuales respecto a los que no lo son (personas cis). Es necesario reconocer que la existencia de estas diferencias; la discusión de lo que suponen es un proceso controvertido y que a menudo se desarrolla bajo un prisma de obligatoriedad, condicionado por la anteriormente mencionada tendencia a la despatologización. Pero es indudable que los datos de los que se dispone permiten hablar de diferencias, aunque estas puedan ser pequeñas en comparación con las similitudes globales, dado

que las diferencias se refieren fundamentalmente a las áreas del cerebro que procesan los estímulos sexuales y las respuestas a tales estímulos.

Estas se refieren obviamente a características cerebrales que son dimórficas en las personas cis. La controversia en la cuestión del dimorfismo sexual del cerebro ha aumentado precisamente por el hecho de que revistas biomédicas y de ciencias sociales han ido poniendo cada vez más en tela de juicio el sexo biológico, argumentando que el sexo tiene un espectro graduado en lugar de un rasgo binario. Abren las compuertas a “verdades alternativas” a fin de crear un entorno más inclusivo para las personas con género diferente al sexo biológico¹. La revista *Journal of Neuroscience Research* dedicó el número 1-2 del volumen 95 (2017) a mostrar que las diferencias cerebrales difieren según el sexo². Una amplia revisión³, recogiendo datos del cerebro globalmente reconoce diferencias según sexo aunque llega a la conclusión de que el cerebro no es sexualmente dimórfico. Sin embargo, el trabajo de Ingahlhalikar⁴ pone de manifiesto las diferencias según sexo en el trazado general de las conexiones neuronales e informa de diferencias de sexo en el tamaño relativo y la forma de estructuras cerebrales específicas, incluidos el hipocampo, la amígdala que forman parte del cerebro sexual.

En el presente estudio ponemos de manifiesto que la diferencia entre los cerebros de personas trans y cis reside en la distorsión en los primeros de la red de percepción del propio cuerpo. Por tanto, destacamos los estudios de las diferencias en el trazado general de las

conexiones neuronales de varones y mujeres cis y en concreto en sus diferencias en esta red neuronal.^{5,6,7}

1.1. La transexualidad tiene base genética

La causa esencial de las diferencias corporales y cerebrales entre mujeres y varones se debe a la específica producción de las hormonas femeninas o masculinas —estrógenos y andrógenos— presentes en ambos sexos en cantidades diferentes, así como a las proteínas que actúan como receptores específicos. Los receptores captan y enlazan la hormona correspondiente, la introducen en el núcleo de la célula donde se unen específicamente a secuencias del ADN; esta interacción específica determina qué genes se traducen y cuales se silencian.

Existen dos tipos de receptores para estrógenos que se han llamado $ER\alpha$ y $ER\beta$, detectándose dos formas diferentes para este último. También el receptor para andrógenos, AR, presenta dos formas. Se sabe que la activación de cada una de estas diferentes formas lleva a efectos diferentes y que determinadas combinaciones de los genes que codifican para estos receptores conllevan mayor riesgo de transexualidad. El equipo de investigación de Guillamón describe⁸ la presencia de formas diferentes del receptor $ER\beta$ de estrógenos, del receptor de andrógenos AR, con menor actividad en las personas trans, que en las personas cis: los receptores clave implicados en la diferenciación sexual del cerebro tiene una combinación de alelos específica para $ER\beta$, $ER\alpha$ y AR en la población MtF, cuya diferenciación de género está asociada con una combinación genotípica específica de polimorfismos ER y AR. Además, el género FtM está

1 Goymann, W. et al. (2023). “Biological sex is binary, even though there is a rainbow of sex roles. *BioEssays*, 45, e2200173. <https://doi.org/10.1002/bies.202200173>

2 Prager, E. “Addressing Sex as a Biological Variable”. *Journal of Neuroscience Research*, 2017; 95(1-2):11. DOI: 10.1002/jnr.23979

3 Eliot, L., et al. “Dump the “dimorphism”: Comprehensive synthesis of human brain studies reveals few male-female differences beyond size”. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021, 125: 667–697. DOI:10.1016/j.neubiorev.2021.02.026

4 Ingahlhalikar, M. et al. “Sex differences in the structural connectome of the human brain”. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2014; 111(2): 823-8111 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1316909110>

5 Longo, M.R., Azanon, E., Haggard, P. “More than skin deep: body representation beyond primary somatosensory cortex”. *Neuropsychologia*, 2010, 48(3): 655-668, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.022>

6 Burke, S.M., et al. “Sex differences in own and other body perception”. *Human Brain Mapping*, 2019, 40(2): 474–488. DOI: 10.1002/hbm.24388

7 McCarthy, M.M. (2016) “Multifaceted origins of sex differences in the brain”. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 2016, 19;371(1688):20150106. DOI: 10.1098/rstb.2015.0106

8 Fernández, R., et al. “Analysis of Four Polymorphisms Located at the Promoter of the Estrogen Receptor Alpha ESR1 Gene in a Population with Gender Incongruence”. *Sexual Medicine*, 2020, 8(3): 490–500. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.04.002

asociado con polimorfismos específicos del ER β y receptores Er α .

Posteriormente el mismo equipo ha propuesto la existencia de otros factores como la existencia de cofactores de los receptores y modificación química de la secuencia del ADN con la que interactúan los receptores⁹. Llegan a la conclusión de que no se trata de una causa genética única, sino multifactorial compleja, que implica interacciones intrincadas entre esteroides sexuales, receptores de esteroides sexuales, genética y epigenética, según la cual determinadas combinaciones de estos genes y/o de modificaciones del ADN conllevan mayor riesgo de transexualidad.

No se ha analizado aún la importancia de cada uno de los factores genéticos y de en qué medida son determinantes. No obstante, las diferencias genéticas, aunque pequeñas, condicionan la eficacia de la acción de las hormonas sexuales, de modo que modifican la diferenciación sexual del cerebro, lo que, como exponemos a continuación, se manifiesta en la arquitectura y funcionalidad cerebral.

1.2. Características anatómicas y funcionales del cerebro Trans

Se conoce la existencia de diversas áreas cerebrales que son dismórficas en el cerebro de personas cis, varones y mujeres, con algunas áreas mayores en mujeres y en otras en los varones, además de diferencias en el conectoma.

Diversos estudios comparan los resultados de la medición del volumen y la microestructura de la materia gris (sistema nervioso central) y la microestructura de la materia blanca (fibras nerviosas) del cerebro de perso-

nas trans respecto a las cis.^{10,11,12,13,14,15} En general, estos estudios no permiten establecer con claridad diferencias significativas, no solo por ser datos globales sino también por el hecho de que se han empleado muestras pequeñas de individuos debido al escaso porcentaje de personas trans. Sin embargo, en el año 2021 se ha llevado a cabo un mega estudio¹⁶ en el que, partiendo del análisis de 214 varones trans y 172 mujeres trans, con muestras similares de personas cis, se obtienen datos que permiten confirmar la existencia de diferencias estructurales entre individuos transexuales y los controles cis del mismo sexo biológico; tales diferencias permiten afirmar que las personas trans, varones o mujeres, parecen presentar un fenotipo cerebral propio. El patrón cerebral de las personas transexuales no está feminizado o masculinizado de forma global. Sólo existe una feminización o masculinización selectiva justamente de aquellas estructuras cerebrales que presentan dimorfismo sexual en las personas cis tomadas como control. Podemos resaltar que se detectan variaciones en las dinámicas cerebrales a nivel de redes neuronales y de la red de percepción del propio cuerpo.

Diversos estudios llevados a cabo por diferentes grupos de investigación, que emplean las técnicas de imagen funcional, parecen confirmar que el perfil genético, como hemos señalado, determina las características de

9 Ramírez, K., et al. "Epigenetics Is Implicated in the Basis of Gender Incongruence: An Epigenome-Wide Association Analysis". *Frontiers in Neurosciences*, 2021, 15:701017. DOI: 10.3389/fnins.2021.701017

10 Hoekzema, E., et al. "Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain". *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 55, 59-71. DOI: 10.1016/j.psychoneu.2015.01.016

11 Simon, L., et al. "Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls—A Voxel Based Morphometry Study". *PLoS ONE*, 2013, 8: e83947. DOI:10.1371/journal.pone.0083947

12 Starcevic, A., et al. "A structural magnetic resonance imaging study in therapy-naïve transsexual individuals". *Folia Morphologica*, 2021, 80 (2): 442-447. DOI: 10.5603/FM.a2020.0073

13 Zubiaurre-Elorza L., et al. "Cortical thickness in untreated transsexuals". *Cerebral Cortex*, 2013, 23(2): 2855-2862. DOI: 10.1093/cercor/bhs267

14 Rametti, G., et al. "The microstructure white matter in female to male transsexual before cross-hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study". *Journal of Psychiatric Research*, 2011, 45(2): 199-204. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.05.006

15 Kranz, G.S., et al. "White Matter Microstructure in Transsexuals and Controls Investigated by Diffusion Tensor Imaging". *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34 (46): 15466-15475. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2488-14.2014

16 Mueller, S. C., et al. "The neuroanatomy of transgender identity: Mega-analytic findings from the ENIGMA Transgender Persons Working Group". *The Journal of Sexual Medicine*, 2021, 18(6): 1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.079>

la estructura cerebral de las personas trans y causan además modificaciones en la funcionalidad del cerebro^{17,18} mostrando principalmente una distorsión de la red de percepción del propio cuerpo, complementaria a una modificación del neurodesarrollo cortical.

La distorsión de la red en las personas trans ha sido descrita en nuestro anterior artículo¹⁹ y en diversos trabajos^{20,21,22,23} de los que se desprende que hay algunas diferencias significativas en algunas áreas como el tracto fronto-occipital inferior derecho, que conecta las áreas cerebrales parietal y frontal que median la percepción del propio cuerpo. Al parecer estos hallazgos sugieren que la firma neuroanatómica del transgénero está relacionada con áreas del cerebro que procesan la percepción de uno mismo y de la propiedad del cuerpo. Además, se ha destacado las diferencias de volumen de la corteza insular —región situada en los dos hemisferios cerebrales—, que procesa el estado interno del cuerpo y es una región clave de esta red²⁴.

Se postula que la distorsión de esta red explicaría la disforia de género. Comportaría una imagen corporal incongruente, que origina la angustia —disforia— que sufren la mayoría de las personas de esta condición. Los cambios en la red generan una fuerte emoción de rechazo a los aspectos sexuales del cuerpo, disminución de la

regulación cognitiva de la emoción y un deseo de alcanzar un cuerpo de sexo contrario, que son inversamente proporcionales a la conectividad de la red.²⁵

Así pues, y aunque el campo de investigación sobre las diferencias cerebrales es relativamente nuevo, se podría afirmar que las diferencias de los cerebros en los individuos transexuales son innatas. Las investigaciones futuras podrán arrojar más luz sobre estas cuestiones y proporcionar una comprensión más completa de cómo la identidad de género se relaciona con la estructura cerebral.

1.3. Consideraciones éticas y la actual Ley 4/2023, conocida como Ley Trans

La cuestión clave desde la ética médica es la interpretación “despatologizada” de los datos que muestran diferencias en la estructura y función cerebrales entre las personas cis y trans. Más aún, esta interpretación de los datos conllevaría el silenciamiento de los perfiles genéticos que se conoce que muestran las personas transexuales. Además, este tipo de conocimiento científico permite caracterizar mejor la condición transexual y diferenciarla de las condiciones transgénero, tales como género no binario, género fluido o género queer o la condición transgénero por contagio social. Seguir la interpretación “despatologizada” conlleva unificar todo en un único conjunto negando con ello las características cerebrales de la condición transexual. A su vez, la causa del sentimiento de disforia en las personas transgénero se debe a causas psicológicas, con lo que se niega que estos sea una característica propia de los transexuales. Algunos autores también destacan que los jóvenes transgénero y, género no binario, presentan de manera desproporcionada asociaciones con depresión, ansiedad y tendencias suicidas.²⁶ Todas estas cuestiones requieren profundización y estudio pero no se pueden abordar con criterios científicos en cuanto que de hecho la Ley

17 Uribe, C., et al. “Brain network interactions in transgender individuals with gender incongruence”. *NeuroImage*, 2020, 211: 116613. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116613>

18 Uribe, C., et al. “Whole-brain dynamics differentiate among cisgender and transgender individuals”. *Human Brain Mapping*, 2022, 43:4103–4115. DOI: 10.1002/hbm.25905

19 López-Moratalla, N.; Callejas, A. “Transexualidad: una alteración cerebral que comienza a conocerse. *Cuadernos de Bioética*, 2016, XXVII 2016/1^a

Feusner, B., et al. “Body Image and Transsexualism”. *Psychopathology*, 2008, 41(2):96–100. DOI: 10.1159/000111554

20 Feusner, J.D., et al. “Female-to-Male Transsexual Individuals Demonstrate Different Own Body Identification”. *Archives of Sexual Behavior*, 2016, 45:525–536. DOI: 10.1007/s10508-015-0596-z

21 Burke, S.M., Manzouri, A.H., Savic, I. “Structural connections in the brain in relation to gender identity and sexual orientation”. *Scientific Reports*, 2017, 7:17954. DOI:10.1038/s41598-017-17352-8

22 Feusner, J.D., et al. “Intrinsic network connectivity and own body perception in gender dysphoria”. *Brain Imaging and Behavior*, 2017, 11(4): 964–976. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9578-6>

23 Uribe, C., et al. “Whole-brain dynamics differentiate among cisgender and transgender individuals”. *Human Brain Mapping*, 2022, 43:4103–4115. DOI: 10.1002/hbm.25905

24 Spizzirri, G., et al. “Grey and white matter volumes either in treatment-naïve or hormone-treated transgender women: a voxel-based morphometry study”. *Scientific Reports*, 2018, 8:736. DOI:10.1038/s41598-017-17563-z

25 Uribe, C., et al. “Whole-brain dynamics differentiate among cisgender and transgender individuals”. *Human Brain Mapping*, 2022, 43:4103–4115. DOI: 10.1002/hbm.25905

26 Tordoff, C.D. M., et al. “Mental Health Outcomes in Transgender and Nonbinary Youths Receiving Gender-Affirming”. *JAMA Network Open*, 2022, 5(2):e220978. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.0978

Trans elude el diagnóstico de las personas que acuden a recibir tratamiento, algo que es conveniente realizar antes de cualquier intervención sanitaria.

2. El tratamiento de asignación de género o proceso de transición de género

Desde la perspectiva de despatologización de la transexualidad se pretende, con el tratamiento de hormonas cruzadas, la reafirmación de la identidad de género percibida. Dado que estos tratamientos modifican los caracteres sexuales y el cerebro²⁷ ocurre una disminución de la disforia, debido al aumento de la satisfacción con el propio cuerpo con los caracteres sexuales cambiados, mientras dura la administración de hormonas. Por ejemplo, se ha descrito que la administración continuada de testosterona a largo plazo en hombres trans²⁸ mejora la disforia.

El tratamiento más empleado en la actualidad consiste en la administración de hormonas cruzadas que tienen efectos secundarios como veremos más adelante²⁹. Normalmente requieren un régimen hormonal seguro y eficaz que (1) suprima la secreción de hormonas sexuales endógenas determinada por el sexo genético/gonadal de la persona y (2) mantenga los niveles de hormonas sexuales dentro del rango normal para el género afirmado de la persona.

En ocasiones este tratamiento farmacológico va seguido de tratamientos quirúrgicos, conocidos como cirugía de reasignación de género o cirugía de afirmación de género, que pretenden adecuar su cuerpo a su identidad de género. Alguno de los tratamientos quirúrgicos más comunes son la mastectomía bilateral (remoción de las mamas en individuos trans masculinos), la cirugía de reasignación genital (vaginoplastia, faloplastia), la ciru-

gía facial y de contorno corporal, cambios en la laringe para modificar la voz para que sea más acorde con la identidad de género, etc.

2.1. Tratamiento hormonal para la transición de género en mujeres y varones trans

En la transición mujer a varón (FtM) se aplica la terapia con testosterona con el objetivo de lograr concentraciones séricas de testosterona en el rango de referencia masculino. Los efectos buscados³⁰ son la reducción de la disforia, el aumento del vello facial y corporal, el aumento de la musculatura y la fuerza, disminución de la masa grasa, profundización de la voz, etc. Por otra parte, en la transición varón a mujer (MtF), los estrógenos y las hormonas reductoras de andrógenos utilizadas en mujeres trans buscan un rol de género más femenino: disminución del vello facial y corporal, la disminución de la masa muscular, el crecimiento de las glándulas mamarias y la redistribución de la grasa.

Para adolescentes trans se aplica la terapia hormonal con dos aproximaciones en función de la fase de la pubertad en que se encuentren. Se emplean fármacos bloqueadores de la pubertad que generalmente utilizan un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que inhibe la producción de hormonas sexuales, con lo que se retrasan los cambios físicos asociados con la pubertad. La finalidad es que puedan llegar a un grado de madurez personal que les permita tomar decisiones sobre si deciden continuar con el cambio empleando ya la terapia hormonal, hormonoterapia de género, para alinear sus características físicas con su identidad de género sin la angustia causado por cambios puberales no deseados. El tratamiento hormonal no se recomienda para personas prepúberes con disforia de género o incongruencia de género³¹.

En el caso de los niños, se conoce que entre los dos y los 4 años la mayoría de los niños perciben su género

27 Smith E., et al. "The transsexual brain — A review of findings on the neural of transsexualism basic". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2015, 59: 251-266. <https://doi.org/10.1016/j.neurosci.2015.09.008>

28 Zubiaurre-Elorza, L., et al. "The Effects of Testosterone on the Brain of Transgender Men". *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, 2021, 2(1):252-260. DOI: 10.1089/andro.2021.0008

29 Meyer, G., Boczek, U., Bojunga, J. "Hormonal Gender Reassignment Treatment for Gender Dysphoria". *Deutsches Ärzteblatt International*, 2020, 117 (43): 725-732. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0725

30 Irwig, M.S. "Testosterone therapy for transgender men". *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2016, 5(4):301-311. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00036-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00036-X)

31 Wylie C., et al. "Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 102 (11): 3869-3903, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>

en concordancia con su sexo. Sin embargo, hay una muy pequeña proporción de ellos que se identifican como trans durante la edad preescolar observándose que la mayoría de los niños volverán a su género de nacimiento en la pubertad.

2.2. Efectos secundarios de los tratamientos de transición de género

El proceso de transición de género puede implicar diversos cambios físicos y psicológicos, que requieren de un tratamiento multidisciplinar. Se pretende desarrollar las características físicas del género afirmado, y disminuir los problemas psicológicos que acompañan a esta situación.

Se necesitan estudios de investigación futuros para abordar estas brechas de conocimiento y mejorar la comprensión de los efectos a largo plazo de estos tratamientos.³² En cualquier caso, la interferencia de un tratamiento hormonal cruzado durante la fase de la pubertad (pre y post) con el normal desarrollo del cerebro en los menores, durante el cual su propio cuerpo, su propio cerebro, está siendo sometido a los efectos de una cascada de hormonas puede llevar a un desarrollo cerebral en alguna forma incompleto.

Además, hay una profunda preocupación sobre los efectos físicos, neurocognitivos y psicosociales que se puedan derivar del bloqueo de la progresión de la pubertad.^{33,34,35} Se citan algunos efectos negativos que la acción de los bloqueantes tiene en el desarrollo óseo³⁶ con el consiguiente riesgo de fracturas. Los cambios en

la densidad ósea pueden conllevar una disminución del crecimiento.³⁷

Se ha descrito que la administración continuada de testosterona a largo plazo en hombres trans³⁸ mejora la disforia; y añaden que las dosis de testosterona por encima de las fisiológicas pueden aumentar el riesgo de síntomas de alteraciones psiquiátricas en personas con hipomanía, manía o trastornos psicóticos subyacentes; induce un aumento del volumen y grosor cortical y del volumen estructural subcortical. Se detienen los ciclos menstruales y disminuye la capacidad de los ovarios para producir estrógeno.

No está aún claro si existe o no un aumento del riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres cis y tampoco del cáncer de próstata en comparación con los hombres. Sin embargo, se asocian en particular con mayor riesgo de tromboembolismo venoso³⁹ e incluyen mayores riesgos de depresión y osteoporosis. Este riesgo es mayor para las personas que usan tratamiento hormonal para la feminización. Los riesgos absolutos son bajos, pero existe riesgo cardiovascular⁴⁰- accidente cerebrovascular, hipertensión, trombosis, anomalías de los lípidos y diabetes mellitus⁴¹- y se desconoce si afectará el riesgo de eventos de enfermedades cardiovasculares a medida que las personas transgénero envejecan.

Se observa también que, al parecer, los varones trans tienen un menor riesgo de cáncer de mama que las mujeres cis pero mayor que los varones cis, además de acné, alopecia, reducción del colesterol HDL, aumento de los triglicéridos y aumento de la presión arterial sistólica.

32 Chew, D., et al. "Hormonal treatment in young people with gender dysphoria: a systematic review". *Pediatrics*, 2018, 141(4): e20173742. DOI: 10.1542/peds.2017-3742 29514975

33 Brik, T., et al. "Trajectories of Adolescents Treated with Gonadotropin Releasing Hormone Analogues for Gender Dysphoria". *Archives of Sexual Behavior*, 2020, 49: 2611–2618. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01660-8>

34 Claahsen, H., et al. "Gender incongruence and gender dysphoria in childhood and adolescence-current insights in diagnostics, management, and follow-up". *European Journal of Pediatrics*, 2021, 180(5):1349–1357. DOI: 10.1007/s00431-020-03906-y

35 Kyriakou, A., Nicolaidis, N. C., Skordis, N. "Current approach to the clinical care of adolescents with gender dysphoria". *Acta Biomedica*, 2020, 91(1): 165-175. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9244

36 Schagen, S.E.E., et al. "Bone Development in Transgender Adolescents Treated With GnRH Analogues and Subsequent Gender-Affirming Hormones". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020, 105(12): e4252–e4263. DOI:10.1210/clinem/dgaa604

37 Butler, G., Cole T., Skagerberg, E. M. "Short-term outcomes of pubertal suppression in a selected cohort of 12 to 15-year-old young people with persistent gender dysphoria in the UK". *PLoS ONE*, 2021, 16: e0243894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243894>

38 Zubiaurre-Elorza, L., et al. "The Effects of Testosterone on the Brain of Transgender Men". *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, 2021, 2(1):252-260. DOI: 10.1089/andro.2021.0008

39 Van Bunderen, C.C., Leentjens, J., Middeldorp, S. "Transgender Medicine and Risk of Venous Thromboembolism". *Hamostaseologie*, 2022, 42,(5) 301–307. <https://doi.org/10.1055/a-1891-8158>

40 Connelly, P.J., et al. "Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults". *Hypertension*, 2019, 74:1266-1274. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.119.13080

41 Tangpricha, V., den Heijer, M. "Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women". *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2017, 5(4): 291–300. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30319-9

Si bien aún no se tienen resultados significativos, empiezan a aparecer estudios que implican revisiones extensas sobre las consecuencias del tratamiento de hormonas cruzadas en relación con la pérdida de la fertilidad. Así, en una extensa revisión publicada por T'Sjoen en 2021⁴² se obtienen datos según los cuales el 54% de los hombres transgénero deseaban tener hijos y el 37% habrían almacenado ovocitos si esto hubiera sido posible, antes de comenzar el tratamiento con testosterona ya que éste tiene un impacto importante en la fertilidad, aunque es reversible parcialmente. Por su parte la cirugía reconstructiva genital conlleva una pérdida irreversible de las capacidades reproductivas naturales. Se ha descrito también que los jóvenes trans y otras identidades de género son particularmente vulnerables a los trastornos alimentarios e insatisfacción corporal, que los lleva a controlar el peso de formas poco saludables.^{43,44,45}

2.3. Consideraciones éticas

La ética médica exige abordar la realidad del tratamiento de asignación de género. Con esta terapia no se atiende al desorden de identidad de género y no se da razón de por qué buscar masculinizar cuerpo y cerebro de los varones trans y feminizar el cuerpo y cerebro de las mujeres trans. El cuerpo de las personas trans está sano en tanto que sus rasgos coinciden con los correspondientes a su sexo genético, mientras que es el cerebro el que muestra alteraciones.

A la vista de las consideraciones anteriores, y pese a que según se destaca en diversos estudios hay una mejo-

ra en la calidad de vida tras la afirmación del género,^{46,47} dado que el tratamiento continuo y prolongado tiene consecuencias para el organismo, este solo debe iniciarse después de una meticulosa consideración individual, con la aprobación del psiquiatra/psicoterapeuta tratante y después de una amplia información de la persona trans por parte de un endocrinólogo experimentado a fin de darle a conocer los factores de riesgo, que a su vez deberían ser seguidos médicamente.

De ahí que sea imprescindible que el diagnóstico previo al tratamiento vaya más allá de la mera confirmación de que existe el deseo de cambiar los caracteres sexuales del cuerpo, por sentir angustia y amenazar con el suicidio por no poder soportar su existencia en esas condiciones. La ética exige conocer si la disforia se debe a otras causas que no son condiciones transexuales.

Además, es necesario que reciban una información veraz, contrastada, de los posibles efectos que esta decisión va a tener para el resto de su vida, más allá de la necesidad de una continuidad de tratamiento y su vigilancia. Por ejemplo, las consecuencias sobre su fertilidad: en teoría, la criopreservación de semen, ovocitos y la criopreservación de tejido ovárico pueden mencionarse como ejemplos de opciones de preservación de la fertilidad. Como es obvio solamente podría gestar un hijo un varón trans, creándose así la compleja cuestión de quien es el padre y quien es la madre. Razonablemente quién ha aportado el semen —es el padre biológico— que sin embargo es ahora mujer trans, mientras la madre biológica es un varón trans, generando incertidumbre y desconcierto social.

En el caso de los menores que no pueden comprender la información y por tanto desconocen la importancia de las consecuencias que de por vida van a

42 T'Sjoen G., et al. "Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocrine Reviews*", 2019, 40(1):97-117. DOI:10.1210/er.2018-00011

43 Nagata, J. M., Ganson, K. T., Austin, S.B. "Emerging Trends in Eating Disorders among Sexual and Gender Minorities". *Current Opinion Psychiatry*, 2020, 33(6): 562-567. DOI:10.1097/YCO.0000000000000645

44 McClain, Z., Peebles, R. "Body Image and Eating Disorders Among Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Youth". *Pediatric Clinics of North America*, 2016, 63(6): 1079-1090. DOI:10.1016/j.pcl.2016.07.008

45 Milano, W., et al. "Gender Dysphoria, Eating Disorders and Body Image: An Overview". *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2020, 20(4): 518-524. DOI: 10.2174/1871530319666191015193120

46 Foster, S.L., et al. "Short-Term Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Dysphoria and Quality of Life in Transgender Individuals: A Prospective Controlled Study". *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12:717766. DOI: 10.3389/fendo.2021.717766

47 Brånström, R., Pachankis, J.E. "Reduction in Mental Health Treatment Utilization Among Transgender Individuals After Gender-Affirming Surgeries: A Total Population Study". *American Journal of Psychiatry*, 2020, 177 (8). 647-734. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010080>

experimentar^{48,49}, el tratamiento es un tema muy complejo y debe ser abordado de manera individualizada, considerando las necesidades y circunstancias únicas de cada niño, así como la orientación de profesionales de la salud especializados en el área de la salud mental y la endocrinología pediátrica. Las decisiones han de poder tomarse de manera informada y con el apoyo de profesionales de la salud especializados en la atención de personas transgénero. La investigación para definir las mejores prácticas clínicas para cirujanos y otros profesionales médicos como psiquiatras, neurólogos y endocrinólogos es muy escasa.

En resumen, la incongruencia de género se da en un cuerpo sano, coherente con el sexo genético y muestra las modificaciones cerebrales que llevan a una percepción contraria del propio género. Sin embargo, se está dando como tratamiento médico, a menudo exclusivo, a la afirmación del género percibido, mediante la administración de hormonas cruzada y en ocasiones con cirugía. Estos tratamientos conllevan una “adaptación” de la apariencia, enfocados en la adaptación del cuerpo al cerebro y tienen consecuencias negativas de las que se deberían informar exhaustivamente al paciente, o a sus padres o tutores cuando este no tenga la madurez suficiente para comprenderlo. Dado que las personas transgénero presentan disforia de género, debido a otros problemas de tipo psíquico-psicológicos conviene también realizar un serio diagnóstico antes de los tratamientos de reasignación o afirmación de género.

3. Conclusiones

El estudio realizado muestra tres conjuntos de avances científicos de relevancia en el ámbito de la **ética médica**:

(1) Los perfiles genéticos que diferencian las personas transexuales de los controles

(2) Las personas transexuales, a diferencia de las transgénero muestran una desconfiguración de la red de percepción del propio cuerpo respecto a las personas control indicando una modificación en su biología.

(3) Los datos clínicos muestran consecuencias no deseadas del tratamiento de afirmación del género.

Pensamos que las leyes, lejos de prohibir la investigación y la docencia amparadas por la tendencia de la despatologización, deberían fomentar una investigación y formación de los profesionales, libre de ataduras ideológicas y abierta a la realidad de los hechos, con el fin de mejorar las leyes y facilitar la toma de decisiones de los ciudadanos.

4. Notas

(a) Las tres autoras han participado en la elaboración del presente trabajo. La dirección del mismo corresponde a Natalia López-Moratalla.

(b) No existe conflicto de intereses

5. Referencias

- Bränström, R., Pachankis, J.E. “Reduction in Mental Health Treatment Utilization Among Transgender Individuals After Gender-Affirming Surgeries: A Total Population Study”. *American Journal of Psychiatry*, 2020, 177 (8). 647-734. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010080>
- Brik, T., et al. “Trajectories of Adolescents Treated with Gonadotropin Releasing Hormone Analogues for Gender Dysphoria”. *Archives of Sexual Behavior*, 2020, 49: 2611–2618. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01660-8>
- Burke, S.M., et al. “Sex differences in own and other body perception”. *Human Brain Mapping*, 2019, 40(2): 474–488. DOI: 10.1002/hbm.24388
- Burke, S.M., Manzouri, A.H., Savic, I. “Structural connections in the brain in relation to gender identity and sexual orientation”. *Scientific Reports*, 2017, 7:17954. DOI:10.1038/s41598-017-17352-8
- Butler, G., Cole T., Skagerberg, E. M. “Short-term outcomes of pubertal suppression in a selected cohort of

48 López, J., González, C. “Valoración de la supresión de la pubertad en menores con problemas de identidad de género”. *Cuadernos de Bioética*, 2018, 29: 247-256. DOI: 10.30444/CB.9

49 Miranda-Novoa, M. “Tratamiento de Afirmación de Género en menores con disforia de Género y la validez del consentimiento informado”. *Cuadernos de Bioética*, 33: 99-109. DOI: 10.30444/CB.116

- 12 to 15 year old young people with persistent gender dysphoria in the UK". *PLoS ONE*, 2021, 16: e0243894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243894>
- Claahsen, H., et al. "Gender incongruence and gender dysphoria in childhood and adolescence-current insights in diagnostics, management, and follow-up". *European Journal of Pediatrics*, 2021, 180(5):1349–1357. DOI: 10.1007/s00431-020-03906-y
- Connelly, P.J., et al. "Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults". *Hypertension*, 2019, 74:1266-1274. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13080
- Chew, D., et al. "Hormonal treatment in young people with gender dysphoria: a systematic review". *Pediatrics*, 2018, 141(4):e20173742. DOI: 10.1542/peds.2017-3742 29514975
- Eliot, L., et al. "Dump the "dimorphism": Comprehensive synthesis of human brain studies reveals few male-female differences beyond size". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021, 125: 667–697. DOI:10.1016/j.neubiorev.2021.02.026
- Fernández, R., et al. "Analysis of Four Polymorphisms Located at the Promoter of the Estrogen Receptor Alpha ESR1 Gene in a Population with Gender Incongruence". *Sexual Medicine*, 2020, 8(3): 490–500. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.04.002
- Feusner, B., et al. "Body Image and Transsexualism". *Psychopathology*, 2008, 41(2):96–100. DOI: 10.1159/000111554
- Feusner, J.D., et al. "Female-to-Male Transsexual Individuals Demonstrate Different Own Body Identification". *Archives of Sexual Behavior*, 2016, 45:525–536. DOI: 10.1007/s10508-015-0596-z
- Feusner, J.D., et al. "Intrinsic network connectivity and own body perception in gender dysphoria". *Brain Imaging and Behavior*, 2017, 11(4): 964–976. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9578-6>
- Foster, S.L, et al. "Short-Term Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Dysphoria and Quality of Life in Transgender Individuals: A Prospective Controlled Study". *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12:717766. DOI: 10.3389/fendo.2021.717766.
- Goymann, W., Brumm, H., & Kappeler, P. M. (2023). Biological sex is binary, even though there is a rainbow of sex roles. *BioEssays*, 45, e2200173. <https://doi.org/10.1002/bies.20220017>
- Hoekzema, E., et al. "Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain". *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 55, 59-71. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.016
- Ingalhalikar, M. et al. "Sex differences in the structural connectome of the human brain". *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2014; 111(2): 823-8111 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1316909110>
- Irwig, M.S. "Testosterone therapy for transgender men". *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2016, 5(4):301–311. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00036-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00036-X)
- Kranz, G.S., et al. "White Matter Microstructure in Transsexuals and Controls Investigated by Diffusion Tensor Imaging". *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34 (46): 15466–15475. DOI: 10.1523/J.NEUROSCI.2488-14.2014
- Kyriakou, A., Nicolaidis, N. C, Skordis, N. "Current approach to the clinical care of adolescents with gender dysphoria". *Acta Biomedica*, 2020, 91(1): 165-175. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9244
- Lin, C-S., et al. "Neural Network of Body Representation Differs between Transsexuals and Cissexuals". *PLoS ONE*, 2014, 9:e85914. DOI:10.1371/journal.pone.0085914
- Longo, M.R., Azanon, E., Haggard, P. "More than skin deep: body representation beyond primary somatosensory cortex". *Neuropsychologia*, 2010, 48(3): 655-668, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.022>
- López, J., González, C. "Valoración de la supresión de la pubertad en menores con problemas de identidad de género". *Cuadernos de Bioética*, 2018, 29: 247-256. DOI: 10.30444/CB.9
- López-Moratalla, N.; Callejas, A. "Transexualidad: una alteración cerebral que comienza a conocerse". *Cuad Bioet.* 2016, 27(89):81-92.
- Luccarelli, J., et al. "The effects of electroconvulsive therapy on depression and suicidality in transgender and gender diverse individuals". *General Hospital*

- Psychiatry*, 2021, 73:126-8. DOI: 10.1016/j.genhospsych.2021.08.006
- McCarthy, M.M. (2016) "Multifaceted origins of sex differences in the brain". *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 2016, 19;371(1688):20150106. DOI: 10.1098/rstb.2015.0106
- McClain, Z., Peebles, R. "Body Image and Eating Disorders Among Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Youth". *Pediatric Clinics of North America*, 2016, 63(6): 1079–1090. DOI:10.1016/j.pcl.2016.07.008
- Meyer, G., Boczek, U., Bojunga, J. "Hormonal Gender Reassignment Treatment for Gender Dysphoria". *Deutsches Ärzteblatt International*, 2020, 117 (43): 725–732. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0725
- Milano, W., et al. "Gender Dysphoria, Eating Disorders and Body Image: An Overview". *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2020, 20(4): 518-524. DOI: 10.2174/1871530319666191015193120
- Miranda-Novoa, M. "Tratamiento de Afiración de Género en menores con disforia de Género y la validez del consentimiento informado". *Cuadernos de Bioética*, 33: 99-109. DOI: 10.30444/CB.116
- Mueller, S. C., et al. "The neuroanatomy of transgender identity: Mega-analytic findings from the ENIGMA Transgender Persons Working Group". *The Journal of Sexual Medicine*, 2021, 18(6): 1122–1129. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.079>
- Nagata, J. M., Ganson, K. T., Austin, S.B. "Emerging Trends in Eating Disorders among Sexual and Gender Minorities". *Current Opinion Psychiatry*, 2020, 33(6): 562–567. DOI:10.1097/YCO.0000000000000645
- Prager, E. "Addressing Sex as a Biological Variable". *Journal of Neuroscience Research*, 2017; 95(1-2):11. DOI: 10.1002/jnr.23979
- Rametti, G., et al. "The microstructure white matter in female to male transsexual before cross-hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *Journal of Psychiatric Research*, 2011, 45(2): 199-204. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.05.006
- Ramírez, K., et al. "Epigenetics Is Implicated in the Basis of Gender Incongruence: An Epigenome-Wide Association Analysis". *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15:701017. DOI: 10.3389/fnins.2021.701017
- Schagen, S.E.E., et al. "Bone Development in Transgender Adolescents Treated With GnRH Analogues and Subsequent Gender-Affirming Hormones". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020, 105(12): e4252–e4263. DOI:10.1210/clinem/dgaa604
- Simon, L., et al. "Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls—A Voxel Based Morphometry Study". *PLoS ONE*, 2013, 8: e83947. DOI:10.1371/journal.pone.0083947
- Smith E., et al. "The transsexual brain — A review of findings on the neural of transsexualism basic". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2015, 59: 251-266. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.008>
- Spizzirri, G., et al. "Grey and white matter volumes either in treatment-naïve or hormone-treated transgender women: a voxel-based morphometry study". *Scientific Reports*, 2018, 8:736. DOI:10.1038/s41598-017-17563-z
- Starcevic, A., et al. "A structural magnetic resonance imaging study in therapy-naïve transsexual individuals". *Folia Morphologica*, 2021, 80 (2): 442–447. DOI: 10.5603/FM.a2020.0073
- Tangpricha, V., den Heijer, M. "Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women". *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2017, 5(4): 291–300. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30319-9
- Tordoff, C.D. M., et al. "Mental Health Outcomes in Transgender and Nonbinary Youths Receiving Gender-Affirming". *JAMA Network Open*, 2022, 5(2):e220978. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.0978
- T'Sjoen G., et al. "Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocrine Reviews*", 2019, 40(1):97-117. DOI:10.1210/er.2018-00011
- Uribe, C., et al. "Brain network interactions in transgender individuals with gender incongruence". *NeuroImage*, 2020, 211: 116613. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116613>
- Uribe, C., et al. "Whole-brain dynamics differentiate among cisgender and transgender individuals".

Human Brain Mapping, 2022, 43:4103–4115. DOI: 10.1002/hbm.25905

Van Bunderen, C.C., Leentjens, J., Middeldorp, S. “Transgender Medicine and Risk of Venous Thromboembolism”. *Hamostaseologie*, 2022, 42(5) 301–307. <https://doi.org/10.1055/a-1891-8158>

Wylie C., et al. “Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline”. *The Journal of*

Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017, 102 (11): 3869–3903, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>.

Zubiaurre-Elorza L., et al. “Cortical thickness in untreated transsexuals”. *Cerebral Cortex*, 2013, 23(2): 2855-2862. DOI: 10.1093/cercor/bhs267

Zubiaurre-Elorza, L., et al. “The Effects of Testosterone on the Brain of Transgender Men”. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, 2021, 2(1):252-260. DOI: 10.1089/andro.2021.0008