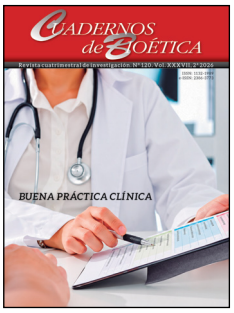
Cuadernos de Bioética. 2026; 37(120): 183-214
DOI: 10.30444/CB.211
Copyright Cuadernos de Bioética

Este trabajo se publica bajo una licencia de
Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional



DISFORIA DE GÉNERO EN NIÑOS Y PREADOLESCENTES: ESTADO DEL ARTE. REVISIÓN Y VALORACIÓN ÉTICA DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

GENDER DYSPHORIA IN CHILDREN AND PREADOLESCENTS: STATE OF THE ART. REVIEW AND ETHICAL ASSESSMENT OF THERAPEUTIC STRATEGIES

MARÍA FONT[1*] *https://orcid.org/0000-0001-6611-1780*
NATALIA LÓPEZ-MORATALLA[2] *https://orcid.org/0000-0001-6979-5292*
1. Facultad de Farmacia y Nutrición de la Universidad de Navarra, Irunlarrea nº1, 31008 Pamplona. mfont@unav.es*
2. Facultad de Ciencias de la Universidad de Navarra, Irunlarrea nº1, 31008 Pamplona. natalialm@unav.es

RESUMEN:

Palabras clave:
Disforia de género en niños, desarrollo cerebral, bases biológicas transexualidad, pautas tratamiento, bloqueantes puberales, hormonas cruzadas, efectos secundarios

Recibido: 20/06/2026
Aceptado: 18/07/2026

La disforia de género (DG) puede definirse como una experiencia persistente e intensa de incongruencia entre el sexo biológico y la identidad de género percibid, acompañada de un malestar significativo y, con frecuencia, de un deseo explícito de modificar las características corporales. En el contexto científico actual, el estudio de la DG se articula en torno a varias líneas de investigación que incluyen la posible existencia de diferencias neurobiológicas entre niños/preadolescentes *cisgénero* (controles) y *transgenero* la alteración de las redes implicadas en la percepción del propio cuerpo y la eventual contribución de factores biológicos —incluidos componentes genéticos— en la configuración de la transexualidad, tal como se ha podido demostrar en algunos transexuales adultos y la identidad de género. En el ámbito clínico, las intervenciones dirigidas a niños y preadolescentes con DG —fundamentalmente basadas en la administración de bloqueadores puberales, seguidas en algunos casos por terapias hormonales cruzadas y, de forma excepcional, intervenciones quirúrgicas— plantean interrogantes específicos que trascienden los ya identificados en población adulta. Estas cuestiones se relacionan, de manera particular, con el papel que desempeñan las hormonas sexuales en el desarrollo cerebral durante etapas críticas del neurodesarrollo, así como con los posibles efectos a largo plazo sobre sistemas endocrinos y la función reproductiva. El análisis de la evidencia disponible sobre efectos secundarios, junto con la consideración de su posible carácter irreversible en determinados casos, pone de manifiesto la necesidad de una evaluación ética especialmente rigurosa. En este sentido, adquiere una relevancia central el principio de *primum non nocere,* dado que persisten dudas severas acerca de si los beneficios potenciales de estas intervenciones superan los riesgos inherentes. Asimismo, resulta imprescindible garantizar una interpretación de los datos científicos libre de sesgos ideológicos, así como reforzar la exigencia de un diagnóstico integral que contemple dimensiones endocrinológicas, psicológicas y sociales. A ello se añade la cuestión crítica de la validez del consentimiento informado en población menor de edad, en relación con su grado de madurez. Por último, los avances recientes en el estudio de las bases genéticas y en la comprensión de las redes neuronales implicadas en la autopercepción corporal abren la posibilidad de nuevos enfoques terapéuticos, cuya exploración exige un desarrollo científico más profundo y sistemático.

ABSTRACT:

Gender dysphoria (GD) can be defined as a persistent and intense experience of incongruence between biological sex and perceived gender identity, accompanied by significant distress and, frequently, an explicit desire to modify bodily characteristics. In the current scientific context, the study of GD is structured around several lines of research, including the possible existence of neurobiological differences between cisgender children/pre-adolescents (controls) and transgender individuals, alterations in the networks involved in body self-perception, and the potential contribution of biological factors — including genetic components — to the development of transsexuality, as has been demonstrated in some adult trans individuals, as well as to gender identity more broadly. In the clinical domain, interventions aimed at children and pre-adolescents with GD — primarily based on the administration of puberty blockers, followed in some cases by cross-sex hormone therapies and, exceptionally, surgical interventions — raise specific questions that go beyond those already identified in adult populations. These issues are particularly related to the role played by sex hormones in brain development during critical stages of neurodevelopment, as well as to the potential long-term effects on endocrine systems and reproductive function. The analysis of the available evidence on side effects, together with consideration of their potentially irreversible nature in certain cases, highlights the need for especially rigorous ethical evaluation. In this regard, the principle of *primum non nocere* assumes central importance, given that significant uncertainties remain as to whether the potential benefits of these interventions outweigh their inherent risks. Likewise, it is essential to ensure an interpretation of scientific data free from ideological bias, as well as to reinforce the requirement for a comprehensive diagnostic approach encompassing endocrinological, psychological, and social dimensions. This is further compounded by the critical issue of the validity of informed consent in minors, particularly in relation to their level of maturity. Finally, recent advances in the study of genetic bases and in the understanding of the neural networks involved in bodily self-perception open up the possibility of new therapeutic approaches, the exploration of which requires deeper and more systematic scientific development.

Keywords:
Gender dysphoria in children, brain development, biological bases of transsexuality, treatment guidelines, puberty blockers, cross-sex hormones, side effects.

1. Diferencias cerebrales entre niños/adolescentes *cisgenero* y *transgenero*: estado actual de la evidencia neurocientífica

En el estado actual del conocimiento neurocientífico, existe un amplio consenso en torno a la inexistencia de un "cerebro *trans*" unitario o de un biomarcador diagnóstico específico que permita identificar de manera categórica la identidad de género. La evidencia disponible apunta, más bien, hacia la presencia de diferencias sutiles, distribuidas y no dicotómicas, que se manifiestan en forma de patrones intermedios entre el sexo asignado al nacer y el género experimentado. En este marco, la identidad de género se concibe como el resultado de la interacción dinámica de múltiples regiones y redes cerebrales, en lugar de depender de estructuras aisladas.

Diversas revisiones sistemáticas basadas en técnicas de neuroimagen han puesto de relieve que determinadas características neuroanatómicas, fisiológicas y metabólicas en personas *trans* pueden aproximarse a patrones típicos del género experimentado. No obstante, en la mayoría de los casos, estas características mantienen una mayor similitud con el sexo asignado[1], configurando así un perfil mixto en el que no se produce una transformación completa, sino un desplazamiento parcial en determinadas dimensiones.

En población juvenil *trans* no sometida a tratamiento hormonal, los estudios han identificado diferencias en variables como la superficie cortical y la microestructura tisular. Por ejemplo, en algunos trabajos se ha observado que adolescentes con disforia de género asignados como mujeres al nacer (AFAB) presentan, en ciertos pa-

1 Frigerio, A. et al. (2021) Structural, Functional, and Metabolic Brain Differences as a Function of Gender Identity or Sexual Orientation: A Systematic Review of the Human Neuroimaging Literature. Arch Sex Behav. 50:3329-3352. doi: 10.1007/s10508-021-02005-9.

rámetros microestructurales, patrones más próximos a los de varones *cisgénero*.[2] Asimismo, factores como la edad y la orientación o atracción sexual se han relacionado con variaciones en la microestructura cortical tanto en individuos con DG como en población *cis*, lo que sugiere la existencia de trayectorias de desarrollo parcialmente compartidas.[3]

En relación con la sustancia blanca, investigaciones preliminares —basadas en muestras de tamaño reducido— han descrito posibles diferencias en la integridad y orientación de determinados tractos, especialmente en regiones fronto-occipitales y en el cuerpo calloso. Estas variaciones podrían estar asociadas a procesos de organización axonal y mielinización. Algunos análisis exploratorios en adolescentes *trans* han señalado, además, diferencias en la conectividad interhemisférica y en circuitos fronto-occipitales, con posibles correlaciones con la exposición a bloqueadores puberales, si bien estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido a su carácter preliminar.

Desde una perspectiva funcional, diversos estudios han mostrado que la activación cerebral ante determinados estímulos —incluidos estímulos sensoriales, sexuales o feromonales— tiende a aproximarse más al género experimentado que al sexo biológico. Asimismo, se han descrito modificaciones en redes relacionadas con la autorreferencia y la percepción corporal, incluyendo cambios en redes visuales y en circuitos implicados en el procesamiento del cuerpo.

En adultos no tratados, se han identificado también diferencias volumétricas regionales, como un mayor volumen en áreas como el cíngulo posterior derecho y regiones occipitales en hombres *trans* en comparación con mujeres *cis*.[4] En conjunto, estos datos refuerzan la idea

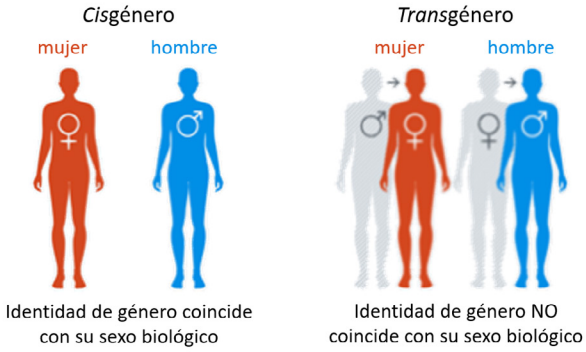


Figura 1: *Cis* versus *trans*

de que las configuraciones cerebrales en personas *trans* no se ajustan a categorías binarias, sino que pueden situarse en posiciones intermedias o desplazadas respecto a los patrones típicos de sexo. [5]

En cuanto al dimorfismo sexual típico, se han descrito diferencias en variables como el volumen cerebral global, los ritmos de maduración de la sustancia blanca y la conectividad fronto-límbica.[6] Además, el hipocampo de una mujer, crítico para aprender y memorizar, es más grande que el de un hombre y funciona de manera distinta. Por el contrario, la amígdala de un hombre, asociada con la experiencia y el recuerdo de las emociones, es más grande que la de la mujer, y también funciona de manera particular.

El hipotálamo muestra dimorfismo sexual principalmente en núcleos relacionados con la reproducción, bajo influencia hormonal, pero con gran variabilidad individual.[7]

No obstante, estas diferencias presentan un alto grado de solapamiento entre individuos y una notable variabilidad intra género, lo que limita su valor como marcadores diagnósticos.[8]

2 Skorska, MN. et al. (2021) A Multi-Modal MRI Analysis of Cortical Structure in Relation to Gender Dysphoria, Sexual Orientation, and Age in Adolescents. Journal of Clinical Medicine. 10:345. https://doi.org/10.3390/jcm10020345.

3 Skorska, MN. et al. (2023) Cortical Structure Differences in Relation to Age, Sexual Attractions, and Gender Dysphoria in Adolescents: An Examination of Mean Diffusivity and T1 Relaxation Time. *Brain Sciences*. 13:963. https://doi.org/10.3390/brainsci13060963.

4 Fukao, T et al. (2022) Gray matter volume differences between transgender men and cisgender women: A voxel-based morphometry study. Aust N Z J Psychiatry. 56:535-541. doi: 10.1177/0004867421998801.

5 Kurt, F. et al. (2022) Brain Sex in Transgender Women Is Shifted towards Gender Identity. J Clin Med. 11:1582. doi: 10.3390/jcm11061582.

6 Ingalhalikar, M. et al. (2013) Sex differences in the structural connectome of the human brain. PNAS. 111:823-8. https://doi.org/10.1073/pnas.1316909110.

7 Swaab, DF. and Hofman, MA. (1995) Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. Trends Neurosci. 18:264-70.

8 Joel, D. et al. (2015) Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. PNAS, 112: 15468-15473. https://doi.org/10.1073/pnas.1509654112

Desde el punto de vista clínico, resulta especialmente relevante subrayar que no existe evidencia que indique la presencia de daño cerebral inherente a la condición *trans*, ni tampoco de déficits cognitivos estructurales consistentes o alteraciones generalizadas en las funciones ejecutivas. Sin embargo, sí se reconoce la existencia de variabilidad en el neurodesarrollo y la influencia significativa de las hormonas sexuales en la maduración cerebral, así como la presencia de múltiples diferencias de pequeña magnitud, sutiles, que, de forma acumulativa, podrían contribuir significativamente a la configuración de la identidad de género.

2. Afectación de la red de percepción del propio cuerpo en individuos *trans* y comparación con individuos *cis*

La percepción del propio cuerpo constituye una función neurocognitiva de elevada complejidad que implica la integración coordinada de múltiples fuentes de información, entre las que se incluyen señales interoceptivas, propioceptivas, visuales y somatosensoriales, junto con procesos de autorreferencia y construcción del sí mismo. Esta función no depende de una única estructura cerebral, sino de la actividad conjunta de diversas redes distribuidas, entre las que destacan la corteza insular, la corteza cingulada, el precuneus, la corteza somatosensorial, así como redes visuales y sistemas de autorreferencia como la red *default mode network* (DMN, la red neuronal por defecto).

En el caso de individuos *trans*, particularmente en contextos de disforia de género, diversos estudios han sugerido la existencia de diferencias tanto funcionales como dinámicas en estas redes en comparación con individuos *cisgénero*. No obstante, es necesario subrayar que estos hallazgos presentan una elevada heterogeneidad interindividual y que, en la actualidad, no existe un modelo neurobiológico único capaz de explicar de manera exhaustiva dichas diferencias.

2.1. Bases neurobiológicas de la percepción del propio cuerpo

La percepción corporal se sustenta en la interacción de varias redes cerebrales especializadas. En primer lugar, la red somatosensorial y motora desempeña un papel fundamental en la representación del estado físico del cuerpo. En segundo lugar, la ínsula anterior y el sistema paralímbico están implicados en los procesos de interocepción y en la situación/atribución de saliencia a las señales corporales internas. En tercer lugar, la red neuronal por defecto, que incluye estructuras como el cíngulo posterior, el precuneus, y la corteza prefrontal medial, participa en la construcción del Yo autobiográfico y en los procesos de autorreferencia. Finalmente, las redes visuales occipitotemporales, intervienen en el reconocimiento y procesamiento de la imagen corporal.

Conviene enfatizar que los resultados derivados de estudios en este ámbito son de naturaleza estadística y presentan un considerable solapamiento entre individuos, lo que limita la posibilidad de establecer categorías discretas. [9]

2.2. Evidencia en individuos trans: alteraciones en la red de percepción corporal

La evidencia empírica más reciente,[10] basada en técnicas de neuroimagen —incluyendo estudios de resonancia magnética funcional en jóvenes *trans* en estado de reposo—, sugiere la existencia de diferencias en la conectividad funcional de diversas redes implicadas en la percepción corporal en individuos *trans*. En particular, se ha descrito una reducción de la conectividad en la red DMN, especialmente en regiones como el cíngulo anterior, el cíngulo posterior y el precuneus.

9 de Carvalho, MNP., et al. (2024) Body image alterations in eating disorders patients: a systematic review of neuroimaging studies. Discov Med 1: 134. https://doi.org/10.1007/s44337-024-00162-z.

10 Bonnekoh, LM. et al. (2025) Neuroimaging insights into transgender and gender nonconfirming youth: a scoping review. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 19:135. doi: 10.1186/s13034-025-00987-1.

Hay indicios de posibles efectos cognitivos, pero sin conclusiones definitivas.[11,12]

Estas alteraciones se acompañan, en algunos casos, de modificaciones en redes visuales occipitales y temporales, así como de diferencias en la denominada red de saliencia (salience network SN), una red neuronal a gran escala encargada de detectar, filtrar y priorizar estímulos internos y externos relevantes, actuando como un sistema de conmutación entre estados de reposo de la red DMN y estados orientados a tareas (red ejecutiva central, mediando procesos emocionales, cognitivos y de interocepción — el sentido oculto que permite al cerebro detectar, interpretar e integrar las señales internas del cuerpo, como el hambre, la sed, el ritmo cardíaco, la respiración, el dolor o la temperatura— e ínsula.

En individuos con DG, especialmente en poblaciones FtM (mujeres que transicionan a hombre), se ha observado una menor conectividad dentro de la DMN, así como correlaciones entre la conectividad en regiones cinguladas y el grado de identificación con imágenes corporales congruentes con la identidad de género. Estos hallazgos sugieren que, en algunos casos, la representación corporal podría implicar procesos más reflexivos y mediados cognitivamente, en contraste con la integración automática que suele observarse en población *cis*.[13]

En individuos *cisgénero*, por el contrario, se ha descrito una mayor congruencia entre la representación corporal multisensorial y la autorrepresentación, con una integración más automática de señales interoceptivas, visuales y somatosensoriales. En este grupo, la identificación con la propia imagen corporal se ha relacionado con la conectividad de la ínsula dentro de redes de saliencia, lo que sugiere una integración más directa entre percepción corporal sistemas de monitorización interna.[13]

Asimismo, algunos estudios han identificado posibles "firmas neurales" diferenciadas en regiones con dimorfismo sexual, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de la existencia de fenotipos neuronales específicos que no se corresponden simplemente con categorías binarias masculino/femenino.[14] Además, se citan diferencias funcionales en redes relacionadas con diferenciación sexual cerebral.[15]

2.3. Dinámica cerebral global y diferencias entre grupos de género

Más allá de la conectividad estática, los análisis de dinámica cerebral global han permitido identificar diferencias en la forma en que la actividad neuronal se propaga entre distintas redes funcionales. En este sentido, se han observado variaciones en la interacción entre redes atencionales, ejecutivas, somatomotoras y límbicas, así como correlaciones específicas entre la dinámica de estas redes y el grado de satisfacción corporal en función del grupo (*cis* vs *trans*).[16]

En estudios comparativos, se ha descrito que los hombres *cis* tienden a presentar mayor dinamismo en redes atencionales y ejecutivas, mientras que las mujeres *cis* muestran una mayor dinámica en la DMN. Por su parte, los individuos *trans* parecen presentar patrones propios de organización dinámica que no pueden reducirse a una simple posición intermedia entre ambos grupos. Hombres y mujeres *trans* parecen tener patrones propios, no reducibles a intermedios lineales.

Estos resultados refuerzan la idea, con falta aún de evidencias sólidas, de que la identidad de género podría estar asociada a configuraciones dinámicas específicas de redes cerebrales, que trascienden el modelo clásico de dimorfismo sexual.

11 Miroshnychenko, A. et al. (2025) Puberty blockers for gender dysphoria in youth: A systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 110:429-436. doi: 10.1136/archdischild-2024-327909.

12 Baxendale, S. (2024) The impact of suppressing puberty on neuropsychological function: A review. Acta Paediatr. 113:1156-1167. doi: 10.1111/apa.17150.

13 Feusner, JD. et al. (2017) Intrinsic network connectivity and own body perception in gender dysphoria. Brain Imaging Behav. 11:964-976. doi: 10.1007/s11682-016-9578-6.

14 Bakker, J. (2024) Neurobiological characteristics associated with gender identity: Findings from neuroimaging studies in the Amsterdam cohort of children and adolescents experiencing gender incongruence. Hormones and Behavior, 64: 105601. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2024.105601.

15 López Moratalla, N. et al. (2025) Cerebro de los niños con disforia de género. Efectos de las hormonas y los bloqueantes de la pubertad en un cerebro en desarrollo. Una aproximación ética [Children's brains with gender dysphoria. Effects of hormones and puberty blockers on a developing brain. An ethical approach]. Cuad Bioet. 36:131-150. doi: 10.30444/CB.191.

16 Uribe, C. et al. (2022). Whole-brain dynamics differentiate among cisgender and transgender individuals. Hum Brain Mapp. 43:4103-4115. doi: 10.1002/hbm.25905.

2.4. Alineación de los sistemas de autopercepción con la identidad de género

Los estudios basados en tareas de identificación corporal han aportado evidencia adicional sobre la relación entre identidad de género y procesamiento neuronal del cuerpo. En estos paradigmas experimentales, se ha observado que los individuos *trans* tienden a activar redes de procesamiento corporal cuando los estímulos presentados son congruentes con su identidad de género, más que con su sexo asignado al nacer.

Asimismo, se ha descrito una mayor activación de regiones límbicas ante estímulos corporales ambiguos, lo que podría reflejar una mayor implicación emocional en la evaluación de la congruencia corporal.

Estos hallazgos sugieren que los sistemas neuronales implicados en la representación del propio cuerpo pueden organizarse en torno a la identidad de género vivida, lo que introduce una dimensión relevante en la comprensión neurobiológica de la disforia.[17]

2.5. Dimensión mente-cuerpo y representación conceptual del Yo

Desde una perspectiva psicológica, estudios experimentales recientes han indicado que algunas personas *trans* muestran una mayor tendencia a conceptualizar la mente como separable del cuerpo. Esta orientación podría interpretarse como una dimensión cognitiva de la experiencia de incongruencia entre identidad de género y características corporales,[18] y sugiere la existencia de componentes representacionales que trascienden la mera percepción sensorial.

2.6. Factores adicionales: interocepción y autoimagen

La interocepción —entendida como la capacidad del sistema nervioso para detectar e integrar señales internas del organismo, tales como el ritmo cardíaco, la respiración, el hambre o la temperatura— desempeña un papel fundamental en la construcción de la autoconciencia corporal. Alteraciones en los procesos interoceptivos se han asociado a diferentes trastornos relacionados con la imagen corporal, lo que ha llevado a proponer su posible implicación en la experiencia de la disforia de género.

Dado que la interocepción conecta dimensiones como la autoimagen, la autoconciencia y la auto-objetivación, se ha sugerido que algunas diferencias en la experiencia corporal en individuos *trans* podrían estar relacionadas con variaciones en el procesamiento de estas señales internas. No obstante, la evidencia disponible aún es insuficiente para considerar estos aspectos como marcadores diagnósticos específicos.[19]

2.7. Modelo integrador actual

En conjunto, la evidencia disponible converge hacia un modelo multifactorial en el que, a nivel neurofuncional, se observan variaciones en la conectividad de la DMN, diferencias en la red de saliencia y en la actividad de la ínsula, así como modificaciones en la integración entre sistemas visuales y corporales.

Desde una perspectiva fenomenológica, estas variaciones podrían traducirse en una alineación diferencial entre el Yo psicológico y la representación corporal, acompañada de posibles diferencias en interocepción y autoimagen. Todo ello se produce en interacción con factores sociales y del desarrollo, lo que refuerza la naturaleza compleja y no reduccionista del fenómeno.

En consecuencia, la evidencia actual no respalda modelos simplificados basados en la idea de un "cerebro del sexo opuesto", sino que apunta hacia reorganizaciones complejas en las redes implicadas en la autopercepción y la representación corporal (Figura 2).

17 Case, LK. et al. (2016) Altered White Matter and Sensory Response to Bodily Sensation in Female-to-Male Transgender Individuals Archives of Sexual Behavior, 5: 1223-1237. doi: 10.1007/s10508-016-0850-z.

18 Berent, I. and Hooley, JM. (2025) The gender-sex incongruence is partly a mind-body incongruence. Sci Rep,15:9185. doi: 10.1038/s41598-025-93174-3.

19 Naraindas, AM. et al. (2024) Beyond Gender: Interoceptive Sensibility as a Key Predictor of Body Image Disturbances. Behav. Sci. 14*:* 25. https://doi.org/10.3390/bs14010025.

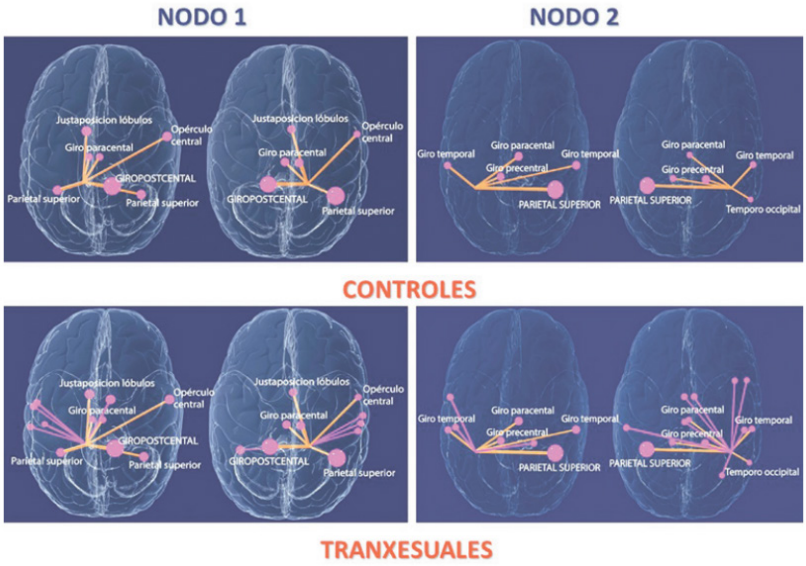


Figura 2: Alteraciones en el circuito de percepción del propio cuerpo (red de representación corporal) en adultos. La centralidad de los Nodos 1 y 2 aumenta respecto de los controles (arriba) en las personas transexuales (abajo). Las interconexiones nuevas en la red, específicas en las personas transexuales, se muestran en color morado.

3. Evidencias actuales sobre la base genética de la identidad *trans*.

Las primeras aproximaciones a la posible base biológica de la transexualidad surgieron a partir de estudios neuroanatómicos pioneros,[20,21] que analizaron estructuras cerebrales implicadas en el comportamiento sexual. Entre estos hallazgos destaca la observación de que el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST), una región cerebral implicada en el comportamiento sexual, presentaba, en mujeres *trans* adultas, un tamaño y una densidad neuronal más próximos a los de mujeres *cisgénero*, que a los de hombres *cisgénero*. Si bien estos resultados tuvieron un impacto significativo en el desarrollo del campo, su interpretación ha estado limitada por el reducido tamaño muestral y por la imposibilidad de discernir si las diferencias observadas eran causa, consecuencia de la experiencia de género o resultado de la exposición a tratamientos hormonales.

Con el desarrollo de la genética molecular, la investigación se ha orientado hacia la identificación de posibles correlatos genéticos de la identidad de género. En 2005 se publicó uno de los primeros estudios de asociación genética en población adulta con DG,[22] centrado en polimorfismos de genes implicados en la ruta de las hormonas sexuales. Desde entonces, la evidencia acumulada ha permitido descartar la existencia de un "gen de la transexualidad", apuntando en cambio hacia un modelo complejo que integra factores poligénicos, epigenéticos, endocrinos prenatales y procesos de neurodesarrollo, en línea con lo observado en otros rasgos conductuales complejos.

Los estudios familiares y de gemelos han proporcionado información relevante sobre la posible heredabilidad de la identidad de género. En general, se ha observado una mayor concordancia en gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos, si bien dicha concordancia se sitúa muy por debajo del 100%, lo que descarta un determinismo genético estricto. Estos resultados sugieren una contribución genética modera-

20 Zhou, JN. et al (1995). A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. Nature, 378: 68-70. https://doi.org/10.1038/378068a0.

21 Kruijver, FP. et al. (2000). Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. The Joumal of Clínica/ Endocrinology & Metabolism, 85: 2034-2041. https://doi.ora/10.1210/jcem.85.5.6564

22 Henningsson, S. et al. (2005). Sex sterold- related genes and male-to-female transsexualism. Psychoneuroendocrinology, 30: 657-664. https://doi.org/10. 1016/i.psyneuen.2005.02.006

da, en interacción con factores ambientales y biológicos no genéticos, como la exposición a hormonas prenatales.

La identidad de género estaría, influida por procesos de diferenciación sexual del cerebro, parcialmente independientes del desarrollo gonadal. Revisiones biomédicas indican que la disforia podría derivar de discordancia entre desarrollo cerebral y gonadal, influida por genética y endocrinología prenatal.[23,24]

Los estudios moleculares son aún incipientes, con muestras pequeñas, y, a menudo con resultados contradictorios, poco consistentes. (Tabla 1).

Las limitaciones de estos estudios se pueden clasificar como: (a) Conceptuales: fenotipo difícil de definir biológicamente y variabilidad cultural e histórica. (b) Técnicas: muestras pequeñas, con posible sesgo de selección y con falta de cohortes longitudinales. (c) Éticas: existe un claro riesgo de riesgo de malinterpretación determinista y, sobre todo, de un uso político/ideológico de resultados.

Tabla 1: Nivel de evidencia de los aspectos genéticos relacionados con la transexualidad

Dominio	Nivel
Heredabilidad (gemelos/familia)	Moderado
Genes candidatos	Bajo–moderado
GWAS	Bajo
Epigenética	Preliminar

3.1. Evidencia genética clásica: estudios de gemelos y familias

Por otra parte, los estudios familiares han identificado, de manera preliminar, una mayor prevalencia de diversidad de género en familias de personas *trans* en comparación con la población general. Sin embargo, estos patrones no siguen modelos de herencia mendeliana, lo que refuerza la hipótesis de una herencia compleja, similar a la observada en rasgos de personalidad o en determinados trastornos psiquiátricos.[25]

El análisis de pares de gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ) ha sido una de las principales estrategias para estimar la contribución genética a la identidad de género. Los resultados disponibles indican consistentemente una mayor concordancia en gemelos MZ que en DZ, lo que sugiere la existencia de un componente hereditario. No obstante, la ausencia de concordancia completa incluso en gemelos genéticamente idénticos pone de manifiesto el carácter no determinista de dicho componente.[26,27,28]

En este contexto, la identidad de género se configura como un rasgo influido por múltiples factores, en el que la genética establece una predisposición o rango de probabilidades, pero no determina de manera directa el resultado final. Este patrón es coherente con modelos de heredabilidad compleja en los que intervienen interacciones gen-ambiente de elevada magnitud.

3.2. Evidencia molecular: genes candidatos relacionados con hormonas sexuales (eje esteroides)

La investigación genética molecular se ha centrado, de forma predominante, en genes implicados en la señalización de hormonas sexuales, dado que la diferenciación sexual del cerebro está fuertemente modulada por la acción de andrógenos y estrógenos durante periodos críticos del desarrollo.

En este sentido, diversos estudios han explorado variantes en genes que codifican receptores hormonales, como el receptor de andrógenos (AR) y los receptores de estrógenos (ESR1 y ESR2), así como en genes implicados en el metabolismo de esteroides sexuales, entre los

23 Boucher, FJO. and Chinnah, TI. (2020) Gender Dysphoria: A Review Investigating the Relationship Between Genetic Influences and Brain Development. Adolesc Health Med Ther. 11:89-99. doi: 10.2147/AHMT.S259168.

24 Saraswat, A. et al. (2015) Evidence Supporting the Biologic Nature of Gender Identity. Endocrine Practice. 21: 199-204. https://doi.org/10.4158/EP14351.RA.

25 Kauffman, RP. et al. (2022) Concordance for Gender Dysphoria in Genetic Female Monozygotic (Identical) Triplets. Arch Sex Behav. 51:3647-3651. doi: 10.1007/s10508-022-02409-1.

26 Conabere, W. et al. (2025) Using twin data to examine heritable and intrauterine hormonal influences on transgender and gender diverse identities. Sci Rep 15: 21680. https://doi.org/10.1038/s41598-025-06265-6.

27 Conabere, W. et al. (2025) – Capturing Gender Diversity in Twin Research. Twin Research and Human Genetics. 28:135-138. doi:10.1017/thg.2025.14.

28 Karamanis, G. et al. (2022) Gender dysphoria in twins: a register-based population study. Sci Rep. 12:13439. doi: 10.1038/s41598-022-17749-0.

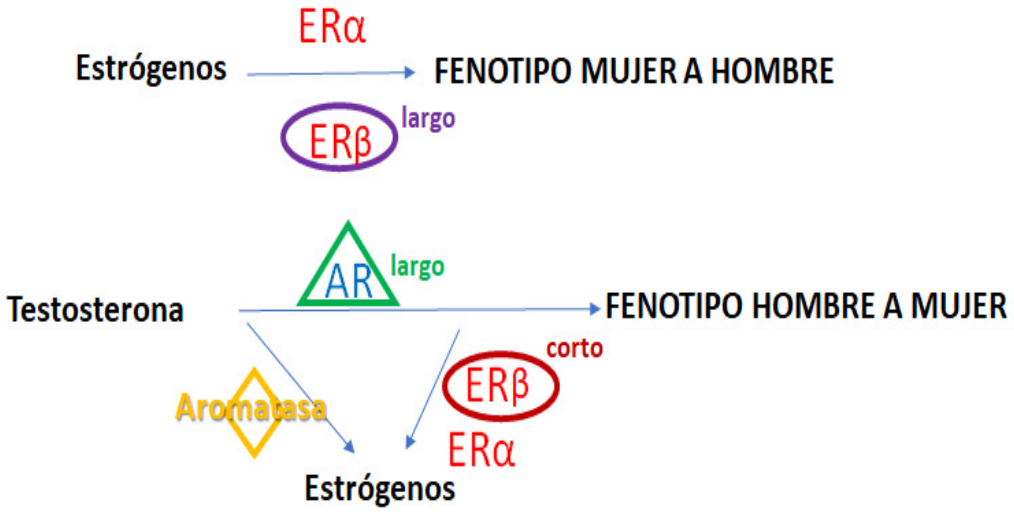


Figura 3: Combinación de las formas heredadas de los genes para receptores de hormonas sexuales: La forma "larga" del gen ERβ causa el fenotipo transexual mujer a hombre.

que se incluyen CYP17, CYP19 (aromatasa) y SRD5A2. (Figura 3)

Algunos trabajos han identificado asociaciones entre determinados polimorfismos y la disforia de género. Por ejemplo, se ha descrito una relación entre la longitud de repeticiones (CA)n en el gen ESR2 y la identidad de género en hombres *trans,*[29] así como interacciones complejas entre ESR2, AR y CYP19A1 en mujeres *transgénero.*[30]

Más adelante se obtuvieron datos que reforzaron la evidencia de la implicación de la vía estrogénica al asociar genotipos y haplotipos específicos del receptor de estrógenos alfa (ESR1) con la DG en hombres *transgénero.*[31]

No obstante, estos hallazgos presentan una consistencia limitada y aún no han sido replicados de forma robusta en estudios independientes. En conjunto, la evidencia sugiere que estas variantes podrían influir en la sensibilidad del cerebro a las hormonas sexuales durante el desarrollo prenatal, sin poderse afirmar actualmente que constituyan factores determinantes por sí mismos.

3.3. Estudios genómicos: limitaciones actuales

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) representan una herramienta clave para identificar variantes genéticas asociadas a rasgos complejos. Sin embargo, en el ámbito de la identidad de género, el número de estudios disponibles es aún muy reducido y, en general, carece de la potencia estadística necesaria para detectar asociaciones robustas.

Entre las principales limitaciones destacan el tamaño reducido de las muestras, la heterogeneidad en la definición del fenotipo —que puede incluir identidad, disforia o diagnóstico clínico— y la elevada variabilidad en los criterios de inclusión. Como resultado, los hallazgos obtenidos hasta la fecha son débiles y no han sido replicados de manera consistente.

Asimismo, la elevada interacción entre factores genéticos y ambientales dificulta la identificación de señales genómicas claras, lo que refuerza la necesidad de estudios longitudinales de gran escala con fenotipos bien definidos.

29 Fernández, R. et al. (2014) The (CA)n polymorphism of ERP gene is associated with FtM transsexualism. The Joumal of Sexual Medicine, 11: 720-728. https://doi.org/10.1111/jsm.12398

30 Fernández, R. et al. (2014). Association study of ERp, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. The Joumal of Sexual Medicine, 11: 2986-2994. https://doi.ora/10.1111/jsm.12673

31 Cortés-Cortés, J. et al. (2017). Genotypes and haplotypes of the estrogen receptor a gene (ESR1) are associated with female-to-male gender dysphoria. The Joumal of Sexual Medicine, 14: 464-472. https://doi.ora/10.1016/j.jsxm.2016.12.234

3.4. Epigenética: un campo emergente

La epigenética, y en particular la metilación del ADN, ha emergido como un mecanismo molecular clave que podría explicar cómo factores ambientales y hormonales modulan la expresión de los genes de susceptibilidad a la DG.

Ya en 2021, se publicó el primer estudio de asociación epigenómica completa en adultos con DG, identificando patrones de metilación diferencial que distinguían a las personas *transgénero* de las *cisgénero,*[32] Este hallazgo sugiere que la firma epigenética podría ser un biomarcador potencial de la DG.

Además, se ha demostrado la plasticidad del epigenoma en respuesta a las intervenciones hormonales. En un estudio longitudinal, observamos que la terapia hormonal afirmativa de género en hombres *transgénero* adultos modificaba significativamente el patrón de metilación del promotor del gen ESR1 tras solo seis meses de tratamiento[33]. Este resultado evidencia que el ambiente hormonal puede remodelar activamente el paisaje epigenético, influyendo en la expresión de genes relevantes para la identidad de género. Ejemplos investigados se relacionan con la metilación en genes del eje HPG y con la regulación epigenética de los receptores hormonales AR / ESR

A partir de estos datos, se ha planteado la hipótesis de que las variaciones epigenéticas podrían influir en la sensibilidad a los esteroides sexuales, en el momento temporal del desarrollo cerebral y en la expresión génica en redes implicadas en el neurodesarrollo. Los resultados obtenidos son prometedores, si bien aún están en una fase preliminar: este campo se encuentra aún en una fase preliminar y requiere investigación adicional.

3.5. Modelo integrador actual: una perspectiva multifactorial

La evidencia acumulada converge hacia un modelo integrador en el que la identidad de género se entiende como el resultado de la interacción de múltiples dimensiones: una predisposición genética poligénica, mecanismos de regulación epigenética, la influencia del entorno hormonal prenatal y los procesos de diferenciación sexual del cerebro durante el desarrollo.

A estos factores se suman elementos psicosociales que interactúan con los componentes biológicos, configurando un sistema altamente complejo. En este contexto, la identidad de género no puede equipararse a enfermedades monogénicas ni a trastornos mendelianos, sino que debe conceptualizarse como un rasgo de neurodesarrollo de naturaleza multifactorial.[34]

Desde el punto de vista neurobiológico, este modelo implica la participación de redes implicadas en la autopercepción corporal, la red de saliencia y la red DMN, así como circuitos socioemocionales. En conjunto, estos sistemas contribuyen a la construcción del Yo y a la integración de la experiencia corporal.

En consecuencia, la genética no determina de manera directa la identidad de género, sino que modula las probabilidades de determinadas trayectorias de desarrollo, en interacción constante con factores ambientales y contextuales.

4. Herramientas terapéuticas en DG

El abordaje terapéutico de la disforia de género en población pediátrica se ha estructurado, en las últimas décadas, en torno a un conjunto de intervenciones médicas y psicológicas cuyo objetivo principal es reducir el malestar asociado a la incongruencia de género y la pretensión de facilitar la adaptación del individuo a su identidad de género vivida. Estas intervenciones incluyen, de manera principal, el uso de bloqueadores de la pubertad, la posterior administración de hormonas

32 Ramírez, K. et al. (2021) Epigenome- wide association study in transgender men reveals two distinct patterns of epigenetic marks. Scientific Reports, 11:18366. https://doi.org/10.1038/541598-021-97582-z.

33 Fernández, R. et al. (2020). Gender-affirming hormone therapy modifies the CpG methylation pattern of the ESR1 gene promoter after six months of treatment in transmen. The Journal of Sexual Medicine, 17: 1795-1806. https://doi.ora/10.1016/j.jsxm.2020.05.027.

34 Conabere, W. et al., (2025) Genetic and Environmental Contributions To Gender Diversity: A Systematic Review of the Twin Literature. Behav Genet. 55:339-359. doi: 10.1007/s10519-025-10231-3.

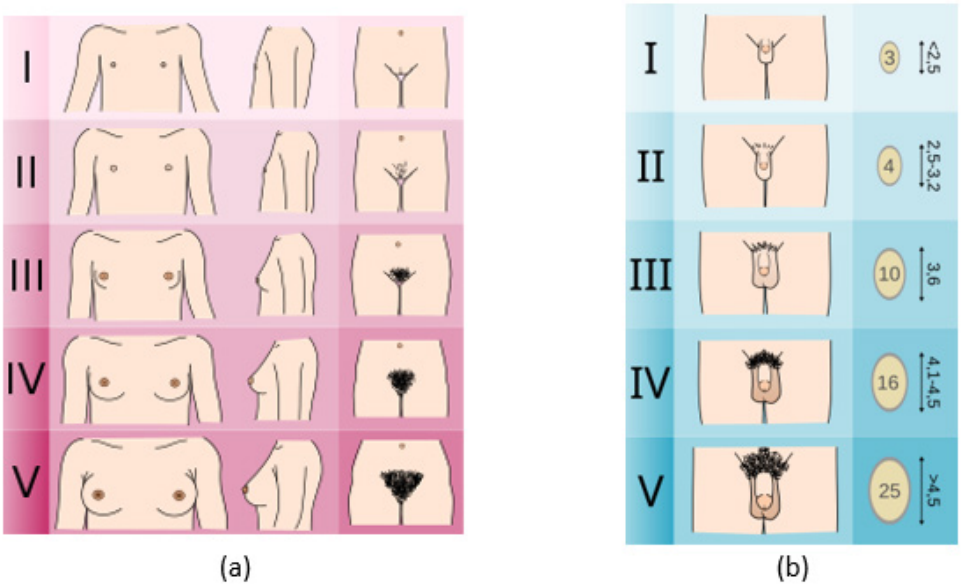


Figura 4: Escala Tanner o Escala de Madurez Sexual (EMS), como una valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos (a) Rasgos sexuales femeninos. (b) Rasgos sexuales masculinos (c) Eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

sexuales cruzadas y, en determinados casos y contextos específicos, intervenciones quirúrgicas.

Desde una perspectiva clínica, este modelo terapéutico se ha configurado como un enfoque secuencial y progresivo, en el que cada etapa implica decisiones con implicaciones biológicas y éticas diferenciadas. En este sentido, resulta fundamental distinguir con claridad entre las intervenciones reversibles, parcialmente reversibles e irreversibles, así como comprender sus efectos en el contexto del desarrollo biológico del menor.[35]

Las intervenciones médicas en menores con DG suelen dividirse en fases

- Fase puberal temprana (Tanner II-III, Figura 4): bloqueadores puberales (GnRH análogos)
- Adolescencia media-tardía: hormonas cruzadas (estrógenos / testosterona)
- Adultos o casos excepcionales: hormonas y cirugía

Se emplean tres estrategias diferentes: (a) Sólo bloqueantes puberales. (b) Hormonas cruzadas. (c) Combinación secuencial de (a) y (b).

La evaluación de la efectividad y seguridad de las intervenciones médicas en disforia de género, especialmente en población pediátrica, constituye uno de los aspectos más controvertidos y complejos del campo. Ello se debe, en gran medida, a las limitaciones metodológicas de la evidencia disponible, a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la dificultad de establecer seguimientos a largo plazo que permitan valorar de forma robusta tanto los beneficios como los riesgos de estos tratamientos.

En términos generales, la literatura científica sugiere que las intervenciones hormonales pueden ser eficaces para modificar características sexuales secundarias y, en algunos casos, para reducir el malestar asociado a la disforia de género. Sin embargo, la magnitud, persistencia y generalización de estos beneficios, así como su relación con variables como la edad de inicio o la duración del tratamiento, siguen siendo objeto de debate.

35 https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/gender-dysphoria/in-depth/pubertal-blockers/art-20459075, (30 de setiembre de 2025). Accedido, 09/02/2026.

4.1. Consideraciones previas clínicas generales

El uso de estas herramientas terapéuticas requiere una evaluación clínica exhaustiva que integre dimensiones endocrinológicas, psicológicas y sociales. En este sentido, la indicación de tratamiento no debe basarse exclusivamente en la presencia de disforia, sino en un análisis global que contemple la persistencia, la intensidad del malestar, la madurez del menor y la presencia de posibles comorbilidades.

Asimismo, resulta imprescindible un seguimiento longitudinal que permita monitorizar los efectos del tratamiento, tanto en términos de su supuesta eficacia como de seguridad. Este seguimiento debe incluir la evaluación de parámetros físicos —como densidad mineral ósea, crecimiento o perfil metabólico— así como indicadores de salud mental y bienestar psicológico.

En conjunto, las herramientas terapéuticas disponibles constituyen un conjunto de intervenciones con potencial beneficio clínico, pero también con importantes riesgos e incertidumbres que requieren una valoración individualizada y prudente. La complejidad de estas intervenciones, especialmente en esta población menor de edad, caracterizada por su inmadurez física, emocional e intelectual, subraya la necesidad de integrar la evidencia científica disponible con una reflexión ética rigurosa, alejada de sesgos políticos e ideológicos.

4.2. Bloqueadores de la pubertad

Los bloqueadores puberales, fundamentalmente análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), constituyen la primera línea de intervención médica en menores que han iniciado el desarrollo puberal y presentan una DG persistente. Su mecanismo de acción se basa en la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, lo que conlleva la inhibición de la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) y, en consecuencia, la reducción de la producción de hormonas sexuales endógenas (estrógenos y testosterona).

Son fármacos diseñados para suprimir temporalmente el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HPG). Se utilizan principalmente en: pubertad precoz central (PPC); DG en niños y preadolescentes; en algunas patologías hormono-dependientes, como cáncer de próstata, endometriosis, ovarios poliquísticos.

Cuando se habla de "bloqueantes puberales", en la práctica clínica actual casi siempre se refiere a análogos de GnRH (agonistas GnRH, GnRHa). Sin embargo, farmacológicamente existen dos grandes familias estructurales y funcionales:

(a.1). Agonistas GnRH (GnRHa), el estándar clínico en pubertad precoz central (PPC) y en la mayoría de protocolos de DG. (Tabla 2).

Tabla 2: Pautas para el diagnóstico de bloqueantes puberales en PPC y DG.

Factor	Pubertad precoz	Disforia
Consenso médico	Alto	Medio (debate activo)
Edad definida	Sí (por definición clínica)	No (por estadio puberal)
Variabilidad legal	Baja	Alta
Uso histórico	>40 años	Más reciente

Actúan ejerciendo una estimulación inicial del receptor GnRH, lo que provoca un pico *trans*itorio (flare) de hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). Esto lleva a una desensibilización del receptor hipofisario, que conlleva una supresión sostenida de LH/FSH, y la consiguiente disminución de esteroides sexuales periféricos.[36,37]

Ejemplos son Leuprorelina, Triptorelina, Goserelina o Histrelina. Son muy estables y permiten la administración vía depósitos intramusculares e implantes subcutáneos, lo facilita la supresión mantenida con bajas dosis y el cumplimiento de la pauta terapéutica.

En los últimos 3 años no han aparecido nuevos fármacos específicamente diseñados para DG. El arsenal terapéutico disponible se basa en reposicionamiento de

36 Betsi, G. et a.l (2024) Puberty suppression in adolescents with gender dysphoria: an emerging issue with multiple implications. Front Endocrinol (Lausanne). 15:1309904. doi: 10.3389/fendo.2024.1309904.

37 SYNAPSE (2025). What are the therapeutic candidates targeting GnRHR. https://synapse.patsnap.com/article/what-are-the-therapeutic-candidates-targeting-gnrhr. Accedido, 12/02/2026.

fármacos endocrinos existentes y en resultados de ensayos clínicos, destinados a la evaluación de eficacia y seguridad.

(a.2). Antagonistas GnRH, menos usados en pubertad, más frecuentes en oncología o fertilidad, Diseñados para bloquear el receptor sin activarlo mediante un bloqueo competitivo directo del receptor GnRH, lo que permite una supresión inmediata de LH/FSH, sin fase inicial de estimulación. Ejemplos: Degarelix,[38] Cetrorelix, Relugolix (no peptídico oral en adultos).

Los agonistas primero estimulan y luego "apagan" el eje, mientras que los antagonistas lo bloquean directamente (Tabla 3)

En niños y preadolescentes se usan mucho menos que los agonistas, por lo que nos centraremos preferentemente en estos últimos.

Tabla 3: Diferencias funcionales entre GnRHa y Antagonistas GnRH

Característica	GnRHa	Antagonistas GnRH
Acción inicial	Activan receptor	Bloquean receptor
Fase inicial	"Flare" hormonal (↑ LH/FSH)	No flare
Supresión hormonal	Tras desensibilización	Inmediata
Uso pediátrico	Muy extendido	Limitado
Formulaciones	Depot mensual / trimestral / implante	Inyección frecuente u oral (adultos)

4.3. Hormonas cruzadas

Este modelo terapéutico consiste en la administración de hormonas sexuales del género experimentado —estrógenos en individuos asignados varones al nacer (AMAB) y testosterona en individuos asignados mujeres (AFAB) — con el objetivo de inducir el desarrollo de características sexuales secundarias congruentes con la identidad de género que experimentan.

Desde el punto de vista fisiológico, esta intervención supone la sustitución del perfil hormonal endógeno por uno exógeno, lo que conlleva efectos sistémicos que afectan a múltiples órganos y sistemas, incluyendo el sistema cardiovascular, el metabolismo, el tejido óseo y la función reproductiva. Teóricamente se provoca que haya un desarrollo cerebral bajo patrón hormonal diferente al cromosómico, lo que podría afectar a la posible reorganización en redes sensibles a hormonas sexuales.[39]

A diferencia de los bloqueadores puberales, la terapia hormonal cruzada implica cambios que, en gran medida, son parcialmente irreversibles. Entre ellos se incluyen modificaciones en la voz, la distribución de la grasa corporal, el desarrollo mamario o la aparición de vello corporal, dependiendo del tratamiento. Estas transformaciones tienen un impacto significativo en la apariencia física y en la vivencia subjetiva del propio cuerpo.

Desde un punto de vista conceptual y biológico, resulta fundamental distinguir entre la supresión hormonal inducida por los bloqueadores y la sustitución hormonal propia de la terapia cruzada.

La supresión hormonal implica la inhibición temporal de la producción endógena de hormonas sexuales, situando al organismo en un estado similar al prepuberal. Por el contrario, la terapia hormonal cruzada introduce activamente un perfil hormonal alternativo que induce cambios estructurales y funcionales en múltiples sistemas corporales.

Esta distinción no es meramente terminológica, sino que tiene implicaciones relevantes en términos de riesgos, efectos a largo plazo y grado de reversibilidad de las intervenciones.

4.4. Modelo terapéutico secuencial: bloqueadores seguidos por hormonas cruzadas

Es el modelo clásico "holandés", que se inicia con la administración de bloqueantes puberales (estadios Tanner II-III), y tras la evaluación correspondiente de la

38 Sakai, M. et al. (2015). In search of the molecular mechanisms mediating the inhibitory effect of the GnRH antagonist degarelix on human prostate cell growth. PLoS One. 10: e0120670. doi: 10.1371/journal.pone.0120670.

39 Taylor, J. et al. (2024). Masculinising and feminising hormone interventions for adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*; 109:s48-s56. doi: 10.1136/archdischild-2023-326670.

situación, en caso de persistencia de la disforia, se administran hormonas de modo cruzado. En una fase final, cuando el individuo ya es adulto se aplica cirugía.

Es preciso destacar una diferencia clave en estos tratamientos, mientras que los bloqueantes provocan una "privación hormonal temporal", que en este caso evitan el pico hormonal puberal, lo que puede suponer el retraso de procesos como la diferenciación hormonal cerebral; las hormonas cruzadas suponen una "sustitución hormonal" e introducen niveles altos de otras hormonas sexuales, diferentes a las que le corresponden por su sexo biológico, lo que puede suponer que dirigen la diferenciación hacia otro patrón hormonal.

Este enfoque pretende ofrecer un margen de tiempo para la exploración de la identidad de género, al tiempo que evita la aparición de características sexuales secundarias no deseadas. Sin embargo, en la práctica, diversos estudios han señalado que la gran mayoría de los menores que inician tratamiento con bloqueadores puberales progresan posteriormente hacia la terapia hormonal cruzada, lo que plantea interrogantes sobre el carácter verdaderamente exploratorio de la primera fase.

4.5. Intervenciones quirúrgicas

Las intervenciones quirúrgicas forman parte del espectro terapéutico en determinados casos, aunque su indicación en población menor de edad es altamente restringida y objeto de debate ético. Estas intervenciones incluyen procedimientos como la mastectomía, la vaginoplastia, la faloplastia u otras cirugías de afirmación de género.

A diferencia de las intervenciones hormonales, las cirugías tienen un carácter irreversible y conllevan riesgos inherentes asociados a cualquier procedimiento quirúrgico mayor, incluyendo complicaciones infecciosas, problemas de cicatrización y necesidad de revisiones posteriores.

En el contexto pediátrico, la indicación de estas intervenciones plantea interrogantes especialmente complejos en relación con la capacidad de consentimiento, la estabilidad de la identidad de género a lo largo del tiempo y la evaluación del balance riesgo-beneficio.

5. Eficacia clínica y datos recientes para GnRHa

Los bloqueadores de la pubertad han demostrado una alta eficacia en la supresión del desarrollo puberal, logrando detener la progresión de los caracteres sexuales secundarios en la mayoría de los casos, tanto en Pubertad Precoz como en DG (Tabla 4). Este efecto permite evitar la aparición de rasgos físicos potencialmente discordantes con la identidad de género, lo que, desde un punto de vista clínico, puede contribuir, en un primer momento, a la reducción del malestar en determinados pacientes.

Tabla 4: Comparación directa de objetivos en tratamientos de PPC y DG

Factor	Pubertad precoz	Disforia
Objetivo	Retrasar pubertad hasta edad normal	Ganar tiempo para decisión / transición
Duración media	~3 años	~1–2 años
Variabilidad	Moderada	Alta
Fin típico	Edad puberal normal	Inicio hormonas cruzadas o decisión clínica

El objetivo principal de esta intervención es detener de manera temporal la progresión de los caracteres sexuales secundarios, evitando así la consolidación de rasgos corporales que podrían incrementar el malestar del menor. Este efecto se ha descrito como potencialmente reversible, en la medida en que la suspensión del tratamiento permite la reactivación del eje hormonal y la reanudación del desarrollo puberal.

No obstante, la noción de reversibilidad debe matizarse. Aunque la función endocrina puede recuperarse, la interrupción de procesos biológicos en momentos críticos del desarrollo —como la maduración ósea, la adquisición de masa ósea o determinados procesos de diferenciación cerebral— podría tener consecuencias a largo plazo cuya reversibilidad completa no está plenamente establecida.

Meta-análisis recientes indican que GnRHa son eficaces para suprimir pubertad y son considerados seguros

a dosis adecuadas en pubertad precoz, si bien requieren de un seguimiento cuidadoso.[40,41]

(a) Variables psicológicas: La evidencia relativa a su impacto en variables psicológicas —como la ansiedad, la depresión o la calidad de vida— es limitada y presenta resultados heterogéneos. Algunos estudios sugieren mejoras en el bienestar psicológico, mientras que otros no encuentran cambios significativos o señalan la persistencia de dificultades emocionales.

Es frecuente la presencia de comorbilidad psiquiátrica basal frecuente (TDAH, TEA, etc.), lo que complica el análisis causal de efectos psicológicos.[42]

Un aspecto relevante es la limitada disponibilidad de estudios longitudinales que evalúen los efectos de los bloqueadores de manera aislada, dado que, como se ha señalado previamente, la mayoría de los pacientes que inician este tratamiento progresan posteriormente hacia la terapia hormonal cruzada. Esta circunstancia dificulta la atribución específica de efectos a cada fase del tratamiento.

(b) Efectos sistémicos: su estructura peptídica hace que no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica (BBB),[43] por lo cual la mayoría de sus efectos son endocrinos indirectos, sin actividad directa en el SNC. Lo que implica que, aunque el agonista no entre en concentración crítica al cerebro, se pueden dar modificaciones en las redes cerebrales en desarrollo, como veremos posteriormente.[44]

No son citotóxicos clásicos,[36] pero pueden generar un hipogonadismo farmacológico prolongado, sin estar claro hasta qué punto esto es totalmente reversible.

Con alta frecuencia aparecen efectos secundarios sistémicos, especialmente relevantes en tratamientos prolongados (sofocos, molestias abdominales, alteraciones emocionales, alteraciones metabólicas leves).

El impacto sobre el desarrollo físico es uno de los principales focos de preocupación ya que se administran durante una etapa crítica del crecimiento. A medio plazo aparecen efectos endocrino-metabólicos, con evidencia documentada para la disminución densidad mineral ósea durante tratamiento atribuida a la supresión de las hormonas sexuales, que desempeñan un papel esencial en la mineralización ósea durante la adolescencia. Aunque algunos estudios sugieren que la introducción posterior de hormonas cruzadas podría favorecer la recuperación parcial de la densidad ósea, no existe consenso sobre si dicha recuperación alcanza niveles óptimos a largo plazo. La reversibilidad total al interrumpir el tratamiento está en entredicho. También se cita la disminución velocidad crecimiento (necesidad de tratamiento posterior con hormonas del crecimiento), así como el aumento masa grasa (necesidad de control de dieta). Provocan además la pausa, supuestamente reversible, en maduración gametogénica.

(c) *Toxicidad neuroendocrina e impacto neurológico*: hipótesis actuales incluyen que se produce una alteración de la señalización cerebral esteroides-dependiente, con modificación de la maduración dopaminérgica y alteraciones de la poda sináptica puberal.[12]

Al ser la pubertad una ventana neurocrítica, una fase crucial y crítica del neurodesarrollo, existe una clara controversia sobre el impacto real, que requiere de estudios en cohortes más numerosas y con prolongación en el tiempo.

Es preciso recordar que hay tres periodos críticos en el desarrollo humano, en relación con la aparición de las hormonas sexuales (Figura 5). Durante la gestación, y hasta la octava semana, no hay hormonas sexuales presentes. Es a partir de este momento cuando se expresa el gen SRY[45] (un gen de determinación sexual en

40 Jin, P. et al. (2025). Efficacy and safety of different doses of gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of precocious puberty in children: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr, 14:92-103. https://tp.amegroups.org/article/view/133688/html. Accedido, 07/02/2026.

41 Luo X, et al. (2021). Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 94:786-796. doi: 10.1111/cen.14410.

42 Lahaije, FAH. et al. (2025). GnRH analogs as a monotherapy in transgender and gender-diverse adolescents: clinical insights from a single-center study. Endocr Connect. 14:e250292. doi: 10.1530/EC-25-0292.

43 Olberg, DE. et al. (2016) Brain penetrant small molecule (18)F-GnRH receptor (GnRH-R) antagonists: Synthesis and preliminary positron emission tomography imaging in rats. Nucl Med Biol. 43:478-89. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.05.003.

44 Wickramasuriya, N. et al. (2022) The roles of GnRH in the human central nervous system. Horm Behav. 145:105230. doi: 10.1016/j.yhbeh.2022.105230.

45 Berta, P. et al. (1990). Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. Nature 348: 448-50. doi:10.1038/348448A0.

los mamíferos marsupiales y placentarios localizado en el brazo corto del cromosoma Y) que es crucial para la masculinización del feto y el desarrollo de los testículos. En ausencia del gen SRY, y por la presencia duplicada de genes presentes en el cromosoma X, las gónadas se desarrollan como ovarios.

Durante la pubertad, el siguiente periodo crítico, no se da solamente un evento endocrino periférico, sino que es una fase de reorganización cerebral profunda que incluye el remodelado sináptico masivo (optimización de circuitos, poda de terminaciones, etc.), junto con cambios en mielinización (modificación de la sustancia blanca). Además, en esta fase se produce la maduración de circuitos límbicos y prefrontales, la maduración ejecutiva, acompañada de ajustes en sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos, es decir de ajustes de conectividad funcional. Se produce entonces una diferenciación sexual cerebral progresiva.

La interrupción farmacológica en esta ventana genera preocupación científica porque coincide con un periodo "sensible" del desarrollo cerebral. Se puede sospechar de un posible retraso en maduración dependiente de esteroides, con un desarrollo cerebral "en pausa relativa" en vías hormono-dependientes.[46]

(d) *Afectación a capacidades cognitivas*: las funciones ejecutivas (FE) y la memoria de trabajo son capacidades cognitivas que se desarrollan progresivamente durante la adolescencia y dependen fuertemente de la maduración del lóbulo frontal y de las conexiones fronto-parietales, así como de la interacción entre corteza y subcorteza. Estas funciones incluyen la inhibición de respuestas inapropiadas, la flexibilidad cognitiva, la capacidad de Planificación y toma de dec*isi*ones, así como la Memoria de trabajo (retención temporal y manipulación de información).

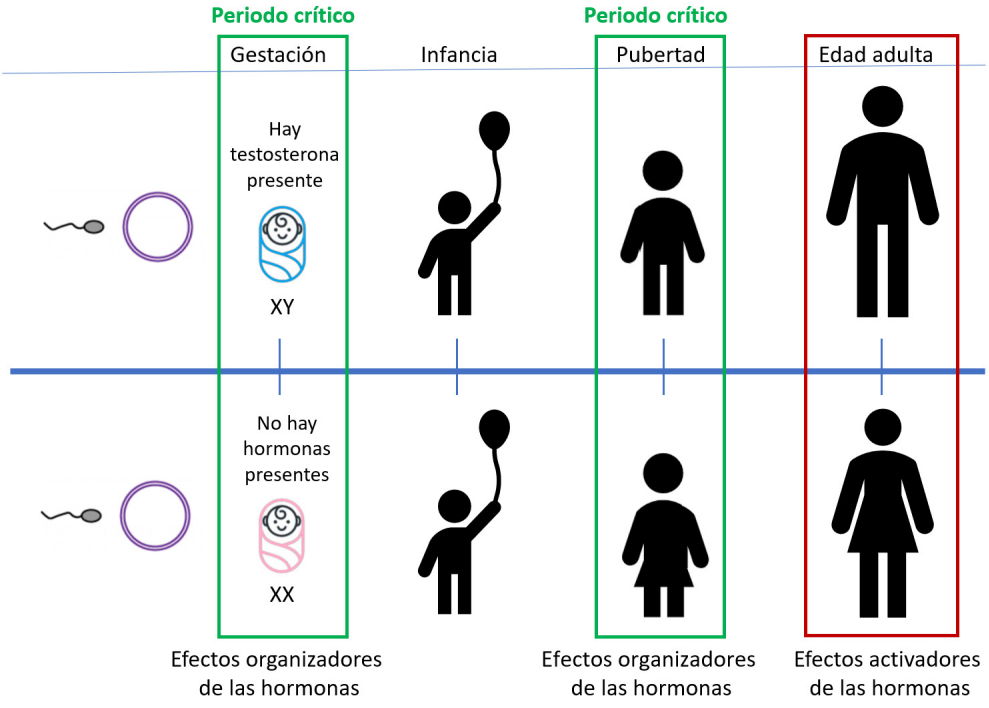


Figura 5: Periodos críticos del desarrollo en los que tienen lugar los efectos de las hormonas sexuales.

46 Puberty Blockers & Concerns in Children with Gender Dysphoria. https://apclabs.co.uk/2024/03/20/puberty-blockers-concerns-in-children-with-gender-dysphoria/. Accedido, 10/02/2026

Estudios publicados en revistas revisadas sugieren que los niveles endógenos de hormonas puberales contribuyen a cambios en plasticidad sináptica y en la reorganización de redes neuronales que sostienen FE y memoria.[47]

Estudios del neurodesarrollo establecen que el nivel de madurez biológica (incluyendo la edad puberal) se asocia con mejoras medibles en FE y memoria de trabajo en adolescentes *cis*. Por ejemplo, se observa que la maduración biológica influye directamente en el rendimiento en tareas de inhibición y memoria de trabajo, más allá de la edad cronológica sola.[48]

Basándose en estudios de neuroendocrinología, se proponen potenciales cambios teóricos plausibles (aún por demostrar en humanos de manera fehaciente, ya que no hay estudios humanos longitudinales con controles adecuados más un seguimiento a largo plazo), según los cuales se debe considerar que:

- La maduración corteza prefrontal dependiente de testosterona/estradiol
- La organización circuitos socioemocionales está estrechamente relacionada con las hormonas sexuales.
- En la fase puberal las hormonas sexuales están relacionadas con la modulación dopaminérgica.

Además la literatura neurocientífica indica que las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos) interactúan con neurotransmisores y sistemas de plasticidad cerebral durante la adolescencia, modulando la eficiencia de circuitos frontales y límbicos implicados en:

- control inhibitorio
- supervisión consciente
- sustitución de estrategias cognitivas
- memoria episódica y de trabajo

Se puede proponer, entonces, una interpretación técnica, según la cual dado que, como ya se ha señalado, la señalización esteroidea sexual modula la poda sináptica, la plasticidad hipocampal y el desarrollo de circuitos motivacionales, el hecho de suprimirla podría alterar el "timing" del desarrollo, si bien no necesariamente detenerlo. Es preciso valorar si mover —retardar— la pubertad puede cambiar el timing óptimo de desarrollo del cerebro. Los potenciales efectos neuro de la supresión esteroides sexuales (descenso de niveles de estradiol/testosterona, se apoyan en la existencia de alteraciones de diferentes mecanismos (Tabla 5).

Tabla 5: Mecanismos de los cambios ligados a la supresión de esteroides sexuales)

Sistema	Mecanismo
Hipocampo	Plasticidad sináptica dependiente de estradiol
Corteza prefrontal	Maduración dopaminérgica y mielinización
Amígdala	Regulación emocional puberal
Estriado	Circuitos motivacionales

Cabe resaltar que los efectos cognitivos en mamíferos son complejos, y frecuentemente dependientes del sexo. Además, no está demostrado que los efectos sean totalmente reversibles, reconociendo, por otra parte, la extraordinaria dificultad de valorar de manera fehaciente estos datos, para los que la evidencia directa humana necesita de mayores estudios, aun cuando se pueden relacionar con estudios que han sido llevado a cabo en animales.

Por ejemplo, se observa que pueden darse efectos cognitivos a largo plazo, sin poder aún sacar conclusiones definitivas. Se observa una reducción del coeficiente de inteligencia (CI) en niños tratados (lo que incluye funciones ejecutivas y memoria como componentes), pero no hay evidencia sólida de si es permanente, y de la que la posible reversibilidad es muy difícil de cuantificar. La evidencia es aún limitada y, de momento, no conclusiva. Tampoco hay evidencia clara de reversibilidad total de efectos cognitivos potenciales.

No existe evidencia fuerte de ausencia total de efectos a nivel de neurodegeneración, ni de daños estruc-

47 Laube, C. et al. (2020) The relationship between pubertal hormones and brain plasticity: Implications for cognitive training in adolescence. Dev Cogn Neurosci. 42:100753. doi: 10.1016/j.dcn.2020.100753.

48 Laureys, F. et al (2021) The Effects of Age, Biological Maturation and Sex on the Development of Executive Functions in Adolescents, 12. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.703312.

turales cerebrales clínicamente significativos.[49] Estudios longitudinales clínicos recientes muestran que no se observan daños psicológicos en estudios prospectivos cortos, no descartándose efectos a largo plazo.

Tabla 6: Comparación conceptual PPC vs disforia de género, en afectación neuro.

Variable	PPC	Disforia género
Timing desarrollo	Retraso hacia fisiológico	Supresión durante pubertad fisiológica
Plasticidad cerebral	Normaliza sincronización pubertad-cerebro	Interrumpe señal hormonal natural
Riesgo teórico neuro	Bajo	Biológicamente plausible (no demostrado causal)

(e) P*osible toxicidad psiquiátrica para estos tratamientos***,** los datos actuales, son muy dispares y con variabilidad metodológica que los hacen poco concluyentes, no detectan un aumento consistente de depresión en estudios prospectivos, pero si hay tendencia ligera al alza. Generalmente en estos estudios se obvia la influencia del entorno social, que en estos caos es crucial.

Las posibles fluctuaciones emocionales detectadas pueden ser transitorias, pero requieren de seguimiento cuidadoso psicológico/psiquiátrico, que suele ser poco frecuente, especialmente dado el entorno social que suele acompañar a los niños y preadolescentes afectados.

No se dispone de datos concluyentes sobre aumento de tendencias suicidas. Los datos son muy dispares y la variabilidad metodológica de los mismos los hacen poco robustos.

Es necesarios destacar, de nuevo, que se obvia en estos estudios la influencia que el entorno social de los afectados tiene en estos procesos, tanto en el establecimiento del proceso de disforia, como su desarrollo y evolución.

En resumen y, en cuanto al riesgo neuropsicológico comparado, los datos actuales para los bloqueantes, no hay evidencia definitiva de daño cognitivo, ni evidencia de seguridad neurocognitiva total, lo que provoca mayor incertidumbre científica. Especialmente importante es obtener datos rigurosos sobre la teórica reversibilidad de los efectos secundarios, ya que no hay evidencia sólida en reversibilidad cognitiva completa. Por otra parte, el hecho de, en algunas ocasiones, se simultanea la administración de bloqueante y la de hormonas cruzadas, dificulta la valoración de los efectos secundarios de cada uno de los tratamientos por separado.

(f)Afectación a la fertilidad futura: la evidencia científica disponible es limitada y heterogénea[50]. En general, los datos más sólidos provienen de su uso histórico en pubertad precoz central (PPC), donde los estudios sugieren que la fertilidad adulta suele ser comparable a la población general. Sin embargo, en contextos distintos, como en DG, las revisiones recientes coinciden en que la evidencia es escasa, incluso en casos, de baja calidad y con seguimiento insuficiente, por lo que no se pueden establecer conclusiones firmes sobre riesgos a largo plazo y es necesario estructurar nuevos estudios.

La evidencia desde PPC en la que los análogos de GnRH se usan desde hace décadas, es que la pubertad suele reanudarse tras suspender el tratamiento, aunque esta reversibilidad no está claramente establecida. Así, en cohortes adultas tratadas en la infancia por PPC, la fertilidad parece similar a la población general, y no se detectan señales consistentes de daño reproductivo a largo plazo, pero tampoco existen ensayos robustos o diseños que permitan descartar riesgos raros.[51]

Cabe destacar que, puesto que el mecanismo de acción implica la supresión, supuestamente reversible, de eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, se produce una reduc-

49 Taylor, J. et al. (2024) Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. Arch Dis Child, 109:s33–s47. https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326669.

50 Tornese G, et al. (2025) Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in transgender and gender diverse youth: a systematic review. Front Endocrinol (Lausanne). 16:1555186. doi: 10.3389/fendo.2025.1555186

51 Martinerie,L. et al (2020) On behalf of the PREFER study group; Fertility of Women Treated during Childhood with Triptorelin (Depot Formulation) for Central Precocious Puberty: The PREFER Study. Horm Res Paediatr. 93: 529–538. https://doi.org/10.1159/000513702

ción de LH/FSH que conlleva una supresión temporal de función gonadal.

En teoría cuando se suspende tratamiento la pubertad y función gonadal suelen reiniciarse, pero, si se encadenan tratamientos posteriores (p. ej., hormonas sexuales cruzadas), el impacto sobre fertilidad puede depender del conjunto del tratamiento, no solo del bloqueo.

En niños y preadolescentes tratados, y pese a no haber aún evidencias de calidad moderada o alta sobre fertilidad, función sexual o riesgo oncológico, es un terreno en el que hay que extremar la prudencia. Revisiones clínicas y evaluaciones institucionales indican que existe gran incertidumbre sobre efectos a largo plazo en niños tratados por DG y no se puede extrapolar automáticamente la evidencia de PPC a otras poblaciones pediátricas. Muy pocos estudios evalúan fertilidad directamente, y es de destacar la necesidad de estudios longitudinales con seguimiento prolongado.

La falta de datos a largo plazo sobre resultados reproductivos constituye una limitación significativa en la evaluación del balance riesgo-beneficio de estas intervenciones.

Aunque existen opciones de preservación de la fertilidad —como la criopreservación de gametos—, su aplicación en población pediátrica plantea dificultades prácticas y éticas, especialmente en fases tempranas del desarrollo puberal.

6. Efectividad y riesgos de la terapia hormonal cruzada

La terapia hormonal cruzada ha demostrado ser eficaz para inducir el desarrollo de características sexuales secundarias congruentes con la identidad de género, lo que puede contribuir, en principio, a mejorar la percepción corporal y, en algunos casos, el bienestar psicológico.

Desde el punto de vista de la salud mental, diversos estudios han señalado reducciones en síntomas de disforia, ansiedad y depresión tras el inicio del tratamiento hormonal. Sin embargo, la interpretación de estos resultados requiere cautela, dado que muchos estudios carecen de grupos control adecuados, presentan sesgos de selección o no controlan adecuadamente variables de confusión.

En cuanto a los riesgos, la administración prolongada de hormonas sexuales exógenas se asocia a posibles efectos adversos en múltiples sistemas. Entre ellos se incluyen alteraciones del perfil lipídico, incremento del riesgo cardiovascular, cambios en la coagulación, efectos sobre la función hepática y modificaciones en la composición corporal.

Asimismo, se han descrito efectos sobre la salud ósea y la función reproductiva, incluyendo la posible reducción de la fertilidad, especialmente en tratamientos iniciados en etapas tempranas y mantenidos a largo plazo.

Tabla 7: Comparativa de riesgos biológicos puros en función del tratamiento.

Sistema	Bloqueadores	Hormonas cruzadas	Secuencial
Hueso	↓ BMD	Variable	Riesgo acumulativo
Fertilidad	Incertidumbre	Posible reducción	Mayor riesgo potencial
Cardiovascular	Bajo directo	↑ trombosis / lípidos	Depende fase
Gonadal	Supresión función	Atrofia estructural	Alto si temprano
Neurodesarrollo	Incertidumbre	Incertidumbre	Incertidumbre
Metabólico	Poco claro	Variable	Variable

7. Síntesis del balance riesgo-beneficio

En conjunto, la evidencia podría sugerir que las intervenciones terapéuticas pueden proporcionar algunos beneficios en términos de alineación de la figura corporal sentida con la real lo que, en determinados casos, podría conllevar un bienestar psicológico. Sin embargo, estos beneficios deben ser ponderados frente a una serie de riesgos potenciales que afectan al desarrollo físico, al neurodesarrollo y a la función reproductiva (Tabla 7).

Es necesario destacar, una vez más, la tendencia al aumento de las tasas de suicidio entre los jóvenes trans, en los que son llamativas las cifras de afectación en salud mental,[52] provocada en muchos casos por la situación de distrés y sentimiento de estigma social que frecuentemente soportan, situación que, a menudo, puede verse agravada por los efectos secundarios de los tratamientos utilizados.

La incertidumbre sobre la magnitud y reversibilidad de algunos de estos efectos, especialmente cuando los tratamientos se inician en edades tempranas, constituye un elemento central en el debate clínico y ético.

En consecuencia, la evaluación del balance riesgo-beneficio no puede realizarse de manera generalizada, sino que debe abordarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, el contexto clínico y la calidad de la evidencia disponible.

8. Pautas y duración del tratamiento.

El establecimiento de pautas de tratamiento en población pediátrica con DG constituye un ámbito de especial complejidad clínica, en el que confluyen consideraciones médicas, psicológicas, éticas y legales. A diferencia de otras intervenciones sanitarias, estas decisiones se sitúan en un contexto de incertidumbre científica relativa y de variabilidad significativa entre guías clínicas internacionales, lo que dificulta la estandarización de criterios.

En términos generales, las recomendaciones actuales tienden a estructurarse en torno a un enfoque escalonado, basado en el estadio de desarrollo puberal más que en la edad cronológica, y en la evaluación individualizada de cada caso. No obstante, la aplicación concreta de estas pautas presenta diferencias relevantes entre países, instituciones y equipos clínicos.

8.1. Criterios de inicio del tratamiento

El inicio de intervenciones médicas, particularmente de bloqueadores puberales, suele basarse en la identificación de un estadio puberal temprano, típicamente correspondiente a los estadios II-III de Tanner. Este criterio responde a la intención de intervenir en un momento en el que el desarrollo de caracteres sexuales secundarios es incipiente, permitiendo así prevenir cambios físicos que podrían resultar difíciles de revertir posteriormente.

Sin embargo, la utilización del estadio puberal como principal criterio de inicio plantea interrogantes relevantes. Por un lado, la variabilidad individual en el ritmo de desarrollo puede dar lugar a diferencias significativas en la edad biológica de los pacientes. Por otro, la evaluación de la "persistencia" de la disforia en edades tempranas presenta dificultades inherentes, dado que la identidad de género puede experimentar cambios a lo largo del desarrollo.

En este contexto, algunas guías clínicas incluyen, además, criterios relacionados con la intensidad y duración del malestar, la estabilidad de la identidad de género y la presencia de apoyo familiar, aunque la operacionalización de estos factores no siempre es homogénea.

8.2. Evaluación multidisciplinar

Uno de los elementos centrales en la toma de decisiones terapéuticas es la realización de una evaluación multidisciplinar exhaustiva. Este proceso implica la participación coordinada de profesionales de distintas áreas, incluyendo endocrinología pediátrica, salud mental (psicología o psiquiatría infantil) y, en algunos casos, trabajo social.

El objetivo de esta evaluación es integrar información relativa al desarrollo psicológico del menor, la presencia de posibles comorbilidades —como trastornos de

52 Suarez, NA. et al. (2024) Disparities in School Connectedness, Unstable Housing, Experiences of Violence, Mental Health, and Suicidal Thoughts and Behaviors Among Transgender and Cisgender High School Students — Youth Risk Behavior Survey, United States, 2023. MMWR, 73:50–58. doi: 10.15585/mmwr.su7304a6

ansiedad, depresión o trastornos del espectro autista—, el contexto familiar y social, así como la comprensión que el propio menor tiene de su situación y de las implicaciones del tratamiento.

No obstante, en la práctica clínica se ha señalado una considerable variabilidad en la profundidad y duración de estos procesos de evaluación, lo que ha suscitado debates sobre la suficiencia de los procedimientos diagnósticos en algunos contextos.

8.3. Variabilidad en las guías clínicas internacionales

Uno de los aspectos más destacados en este ámbito es la existencia de diferencias significativas entre las recomendaciones de distintas guías clínicas y organismos internacionales. Mientras que algunas organizaciones promueven un acceso relativamente temprano a intervenciones médicas bajo el modelo afirmativo, otras adoptan posturas más cautelosas, enfatizando la necesidad de evaluaciones prolongadas y de limitar el uso de tratamientos hormonales en menores.

Esta variabilidad refleja, en gran medida, las diferencias en la interpretación de la evidencia científica disponible, así como la influencia de factores culturales, sociales y políticos en la elaboración de las guías.

Como consecuencia, el manejo clínico de la disforia de género en menores puede diferir sustancialmente entre países, lo que plantea cuestiones relevantes en términos de equidad en el acceso a la atención sanitaria y de coherencia en los estándares de práctica clínica.

En la mayoría de países (Europa, Canadá, EEUU) no existe una "edad legal fija" para iniciar bloqueadores, empleándose criterios clínicos (Estadio Tanner/inicio real de pubertad) más que edad cronológica.

En DG hay gran variabilidad regulatoria por país ya que algunos permiten con evaluación médica previa rigurosa, otros la restringen o la limitan a ensayos clínicos

La Base médica común, a nivel internacional, recomiendan que los bloqueadores puberales solo se empiecen a administrar cuando la pubertad ya empezó.[53] (Tabla 8) Para DG, muchas guías recomiendan Tanner II–III, no una edad fija, aunque en la práctica clínica, esto puede corresponder aproximadamente a ~8–13 años en niñas, y a ~9–14 años en niños (depende del inicio real de pubertad). El sexo biológico sí importa porque las edades normales de pubertad difieren. El tratamiento suele iniciarse tras diagnóstico, sin edad mínima legal fija.[54]

Muchos países limitan tratamientos hormonales posteriores hasta ≥16 años. (Tabla 8).

Tabla 8: Edad de inicio de tratamiento: niñas *vs* niños (DG)

Variable	Niñas	Niños
Edad típica posible inicio (si pubertad normal)	~10–13	~11–14
Razón	Pubertad empieza antes	Pubertad empieza después
Regla clínica real	Tanner II	Tanner II

La edad de inicio del tratamiento es diferente en niñas y en niños ya que en las niñas la pubertad normalmente empieza antes (Tabla 9).

En Reino Unido los bloqueadores están prohibidos para DG fuera de estudios e investigación.[55] Para PPC están permitidos, tras diagnóstico clínico riguroso. En Europa hay un giro hacia cautela: algunos países limitan tratamientos a investigación o casos muy seleccionados. Muchos mantienen acceso clínico sin edad legal rígida. Cambios políticos muy rápidos, los datos quedan obsoletos muy rápidamente.

Los tratamientos con hormonas cruzadas suelen retrasarse hasta ~16 años en varios países.

La duración recomendada del tratamiento, que como hemos citado, tiene una enorme importancia en relación a la posible aparición de efectos secundarios, se ajusta a un patrón típico (Tabla 10).

53 https://www.mcri.edu.au/news/insights-and-opinions/what-are-puberty-blockers?. Accedido, 12/02/2026

54 Moral-Martos, A. et al. (2022) Clinical practice guidelines for transsexual, transgender and gender diverse minors. Anales de Pediatria. 96: 349.e1-349.e11. doi: 10.1016/j.anpede.2022.02.002

55 CASS final report. https://cass.independent-review.uk/home/publications/final-report/. Accedido, 31/03/2026

Tabla 9: Pautas en tratamiento, en algunos países de Europa, Canadá y EEUU

País	Pubertad precoz	Disforia – bloqueadores	Edad legal fija	Diferencia niños/niñas	Notas
España	*	* caso clínico	No	No	Ley género 16 autodeterminación; tratamiento médico depende clínicos
Francia	*	—	No	No	Enfoque médico hospitalario
Alemania	*	—	No	No	Acceso clínico individual
Países Bajos	*	* (modelo histórico)	No fija (≈ inicio pubertad; a veces 16 citado para terapias completas)	No	País pionero en tratamiento juvenil
Bélgica	*	*	No	No	Uso clínico creciente en adolescentes
Suecia	*	R muy restringido	No	No	Hormonas <18 solo casos excepcionales
Finlandia	*	R restrictivo	No	No	Prioriza apoyo psicológico (tendencia similar nórdica)
Dinamarca	*	—	No	No	Evaluación médica
Noruega	*	—	No	No	Similar modelo escandinavo
Irlanda	*	—	No	No	Acceso clínico hospitalario
Portugal	*	—	No	No	Modelo médico
Italia	*	R hacia restricción	No	No	Propuestas de limitar a ensayos / controles éticos
Austria	*	—	No	No	Protocolos clínicos
Grecia	*	—	No	No	Evaluación caso por caso
Polonia	*	R acceso muy limitado	No	No	Depende centros
Chequia	*	R	No	No	Tradicionalmente más restrictivo
Hungría	*	R	No	No	Restricciones políticas indirectas
Rumanía	*	R	No	No	Acceso limitado
Bulgaria	*	R	No	No	Sin protocolo nacional claro
Eslovaquia	*	R	No	No	Restricciones prácticas
Canadá	*	*	No	No	Protocolos provinciales, sin edad legal nacional
EEUU (federal)	*	Depende estado	No	No	Mosaico legal estatal

* permitido (según guías médicas habituales); R restringido / investigación / casos excepcionales. — sin norma nacional clara (decisión clínica)

Tabla 10: Patrón típico observado para la duración de los tratamientos:

Fase	Duración típica
Evaluación → inicio con bloqueadores	variable
Solo bloqueadores	6 meses – 3 años
Uso total hasta hormonas cruzadas	1 – 4 años

8.4. Influencia del contexto clínico y social

La aplicación de las pautas de tratamiento no se produce en un vacío, sino en un contexto en el que intervienen factores institucionales, sociales y familiares. Entre ellos se incluyen la disponibilidad de recursos especializados, la formación de los profesionales, las actitudes culturales hacia la diversidad de género y el grado de apoyo o conflicto en el entorno familiar.

Estos factores pueden influir tanto en la identificación de casos como en la toma de decisiones terapéuticas, generando variabilidad adicional en la práctica clínica. En este sentido, el contexto puede actuar como facilitador o limitador del acceso a determinadas intervenciones.

8.5. Incertidumbre y necesidad de prudencia clínica

Dado el nivel de incertidumbre existente en relación con los efectos a largo plazo de las intervenciones hormonales en menores, diversos autores han subrayado la necesidad de adoptar un enfoque clínico prudente. Este enfoque implica una evaluación cuidadosa del balance riesgo-beneficio en cada caso, evitando tanto la medicalización prematura como la negación de intervenciones potencialmente beneficiosas.

La prudencia clínica se traduce, en este contexto, en la necesidad de individualizar las decisiones, garantizar procesos diagnósticos rigurosos y asegurar un seguimiento estrecho de los pacientes a lo largo del tiempo.

9. Adultos *trans*: un tratamiento de por vida.

Es necesario tener en cuenta que la base del mantenimiento en la fase adulta de la transexualidad es la terapia hormonal de afirmación de género (THA), un tratamiento que suele ser crónico (a largo plazo o de por vida), especialmente si no hay gonadectomía o para evitar hipogonadismo tras cirugía.

Para el correcto mantenimiento la clave es un seguimiento clínico y analítico, ya no es solo "tomar hormonas", sino ajustarlas (se requiere ajustar la dosis individualmente) y vigilar efecto, con una frecuencia trimestral al inicio y luego cada 6 a 12 meses para mantener la estabilidad y los niveles hormonales en rango seguro y poder detectar efectos adversos precozmente. Para las personas *transfemeninas* se administran estrógenos, a veces acompañados de antiandrógenos. Para las personas *transmasculinas* se administra testosterona.

9.1. Riesgos

A largo plazo los tratamientos hormonales de afirmación de género conllevan numerosos riesgos, que en general, depende mucho de dosis, vía (oral vs transdérmica) y salud previa.

(a) A nivel cardiovascular, los estrógenos aumentan el riesgo de trombosis venosa (coágulos), con posible mayor riesgo de ictus o infarto, especialmente si hay otros factores como tabaco.

La testosterona puede elevar los niveles de colesterol LDL (el llamado colesterol "malo") y bajar los niveles de colesterol HDL (el colesterol "bueno"), con un posible aumento de presión arterial.

Puede provocar a largo plazo policitemia, es decir demasiados glóbulos rojos (sangre más espesa).

(b) Fertilidad: tanto estrógenos como testosterona pueden reducir o eliminar la fertilidad con el tiempo (a veces es reversible al suspender, pero no siempre). Por eso se recomienda considerar preservación de gametos antes de iniciar tratamiento.

(c) Salud ósea: en adultos pueden aumentar riesgo de osteoporosis.

(d) Cambios metabólicos: posible aumento de peso; cambios en distribución de grasa corporal; alteraciones en glucosa (riesgo de diabetes en algunos casos). Los estrógenos pueden provocar un aumento de prolactina (raro: prolactinoma).

(e) Posible aumento leve del riesgo de cáncer de mama (todavía en estudio) por estrógenos.

(f) Otras afectaciones como acné severo en algunos casos, ligado a la administración continua de testosterona.

(g) Respecto a la salud mental, en principio se espera una mejora significativa del bienestar psicológico, con reducción de ansiedad y depresión, si bien los ajustes hormonales pueden causar cambios de humor en algunos casos, pero la necesidad de un tratamiento continuo (y su vigilancia) puede provocar ansiedad y depresión.

Las tasas de suicidio muestran una tendencia al alza.[56] La ideación suicida puede ser hasta 12 veces mayor que en la población general, mientras que los intentos, según algunos estudios, puede ser hasta 18 veces mayores.[57]

9.2. Control de parámetros

Se deben controlar los niveles hormonales (estradiol, testosterona), hemograma, hígado, riñón, lípidos, glucosa, el riesgo cardiovascular (control de colesterol, hipertensión, tabaquismo), peso, IMC, densitometría si existe riesgo de osteoporosis o edad avanzada. También es preciso someterse a cribados según órganos presentes (próstata y cérvix/útero si no se han extirpado, y mama) que se hacen según anatomía, no solo por la existencia de DG.

Es necesario señalar que se requiere un apoyo mantenido en salud mental y bienestar, con apoyo psicológico si se necesita, estrategias de acompañamiento en la adaptación social y evaluación de condición psiquiátrica, cuando se detecte una evaluación negativa de bienestar y satisfacción con el tratamiento.

No todas las personas sometidas a procesos *trans* los desean o necesitan, pero algunos procesos complementarios pueden formar parte del mantenimiento, como la cirugía de afirmación de género (y seguimiento posterior), los tratamientos dermatológicos (depilación láser, etc.), técnicas de logopedia para ajustar el tono de voz al género deseado y las técnicas de reproducción asistida.

56 Santos, H. et al. (2025) Intersectional analysis of suicide risk among transgender and non-binary people. SSM - Mental Health, 8: 100496. https://doi.org/10.1016/j.ssmmh.2025.100496

57 Herman, JL. et al. (2019) Suicide Thoughts and Attempts Among Transgender Adults Findings from the 2015 U.S. Transgender Survey. https://williamsinstitute.law.ucla.edu/publications/suicidality-transgender-adults/. Accedido, 31/03/2026.

10. Comparación con el tratamiento en menores

La principal diferencia entre el tratamiento en adultos y en menores radica en el contexto de toma de decisiones y en el grado de desarrollo biológico y psicológico del paciente. Mientras que en adultos las intervenciones se aplican sobre un organismo ya desarrollado y con una identidad de género generalmente más consolidada, en menores se interviene en un periodo de desarrollo activo, lo que introduce un mayor grado de incertidumbre.

Asimismo, en adultos el consentimiento informado puede considerarse, en términos generales, más sólido, lo que modifica el marco ético en el que se sitúan las intervenciones. Sin embargo, esto no elimina la necesidad de una evaluación rigurosa de los riesgos y beneficios, ni la obligación de proporcionar información completa y equilibrada.

11. Teorías explicativas del aumento de diagnósticos y casos de DG en población infantil y preadolescente

La evidencia epidemiológica sugiere un aumento significativo en diagnósticos y derivaciones clínicas de DG en menores durante la última década en varios países occidentales. El aumento observado es real en términos de diagnósticos y derivaciones.

No existe una teoría única consensuada que explique el fenómeno. Revisiones sistemáticas señalan que la literatura aún es limitada para estimar con precisión prevalencia poblacional global y evolución temporal.[58]

Las explicaciones más investigadas se agrupan en cinco grandes marcos:

(a). Mayor visibilidad social y reducción del estigma (hipótesis sociocultural). Plantea que el aumento reflejaría más bien una mayor identificación abierta y búsqueda de atención médica, no necesariamente un aumento real en prevalencia subyacente. Se plantea una analogía histórica, como ocurrió con el aumento de personas que declaraban ser zurdas tras eliminarse el castigo social.

58 Thompson, L. et al. (2022) A PRISMA systematic review of adolescent gender dysphoria literature: 1) Epidemiology. PLOS Glob Public Health. 9:e0000245. doi: 10.1371/journal.pgph.0000245.

Estudios europeos sugieren que políticas inclusivas se asocian con "salidas del armario" más tempranas y mayor visibilidad, no necesariamente con peor salud mental.

Hay un consenso actual que concede a esta hipótesis alta plausibilidad y es ampliamente aceptada como parte de la explicación multifactorial.

(b). Mejora diagnóstica y cambios en sistemas sanitarios. Mayor formación médica, mayor disponibilidad de servicios especializados y cambios en criterios diagnósticos. Esta explicación es parcialmente aceptada ya que se basa en evidencias indirectas y la literatura epidemiológica indica heterogeneidad en métodos diagnósticos y rutas de derivación, dificultando comparaciones temporales

*(c). Factores de salud mental y vulnerabilidad psicosocial: salud mental, estrés minoritario y trauma social***.** Plantea la relación entre disforia, salud mental y exposición a discriminación, violencia o estigma. Se basa en evidencias como que en poblaciones de adolescentes *trans*/género diversa, muestra tasas más altas de depresión, ansiedad y conductas suicidas respecto a población *cisgénero*.[59]

Estudios longitudinales indican que diferencias en síntomas depresivos pueden explicarse por exposición a violencia LGBT, no por identidad de género en sí, pero esto es un sesgo que está discutido.[60]

Hay un consenso en relación con esta hipótesis: no explica por sí sola el aumento de prevalencia y probablemente actúa como factor modulador del malestar clínico.

(d). Factores neurobiológicos y del desarrollo. Incluye hipótesis sobre desarrollo cerebral, endocrinología prenatal, genética y plasticidad cerebral.

La identidad de género estaría influida por procesos de diferenciación sexual del cerebro, parcialmente independientes del desarrollo gonadal. La DG podría derivar de discordancia entre desarrollo cerebral y gonadal, influida por genética y endocrinología prenatal.[21]

Estudios en trastornos del desarrollo sexual y neuroanatomía sugieren base biológica parcial de la identidad de género.[61]

Los mecanismos propuestos son variados: desde la diferenciación hormonal prenatal, por exposición a andrógenos y estrógenos durante desarrollo fetal, la señalización genética sexual, con los genes del receptor androgénico (AR), estrógenos y vías relacionadas, hasta la sincronización cerebro-gónada, en la que el desarrollo temporal diferente puede generar incongruencias.

Como evidencia se acude a investigaciones de neuroimagen, cuyos resultados sugieren patrones estructurales cerebrales asociados a sexo/género durante adolescencia.[62]

Sin embargo, aún no hay evidencia directa que vincule estos factores con el aumento reciente de casos. Es un campo aún exploratorio y actualmente se puede proponer que la Biología podría explicar predisposición, pero no explica por sí sola los cambios epidemiológicos rápidos de la última década.

(e). Hipótesis de contagio social. Según esta hipótesis, la «disforia de género de inicio rápido» (ROGD, por sus siglas en inglés) es un fenómeno que relaciona el aumento en casos de DG con la influencia social, internet o pares, a lo que se debería, al menos en parte, los casos con aparición "rápida" en adolescencia. Estudios clínicos no han encontrado aún un soporte para un nuevo fenómeno etiológico específico,[63] si bien revisiones recientes señalan debate activo, pero sin evidencia concluyente de

59 Marconi, E. et al. (2023) A systematic review on gender dysphoria in adolescents and young adults: focus on suicidal and self-harming ideation and behaviours. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 17, 110. https://doi.org/10.1186/s13034-023-00654-3

60 https://www.ajmc.com/view/study-challenges-rapid-onset-gender-dysphoria-claims-with-longitudinal-data. Accedido, 13/02/2026

61 Saraswat, A. et al. (2015) Evidence Supporting the Biologic Nature of Gender Identity. Endocrine Practice. 21: 199-204. https://doi.org/10.4158/EP14351.RA

62 Bi, Y. et al. (2023) Prediction of Gender from Longitudinal MRI data via Deep Learning on Adolescent Data Reveals Unique Patterns Associated with Brain Structure and Change over a Two-year Period. arXiv:2209.07590v2. https://doi.org/10.48550/arXiv.2209.07590

63 Greta, R. et al. (2022) Do Clinical Data From Transgender Adolescents Support the Phenomenon of "Rapid-Onset Gender Dysphoria"?, The Journal of Pediatrics. 243:224-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.020

una nueva vía etiológica.[64] De hecho, algunos estudios longitudinales contradicen asociaciones con deterioro mental o contagio social.[65]

Estos estudios son criticados por su metodología, ya que muchos de los datos surgen de reportes parentales online y todavía no hay suficientes datos clínicos directos.

Otros factores a considerar son los cambios en ratio sexo biológico. Así se observa un aumento relativo en adolescentes AFAB en consultas clínicas documentado en múltiples países. Como explicaciones propuestas se sugieren las diferencias en socialización, en la edad de revelación y en la presión social.

Se reconoce sin embargo la fuerte influencia de las redes sociales en la construcción identitaria. De hecho, las plataformas online pueden influir en la forma en que jóvenes conceptualizan género e identidad, si bien no existe evidencia causal fuerte de que generen disforia.

La posible influencia de las redes sociales, se empieza a considerar como un factor clave ya que las comunidades *online* influyen en cómo jóvenes conceptualizan disforia y transición, al compartir experiencias y narrativas.[66] Para jóvenes *trans*, las redes pueden funcionar como un espacio seguro inexistente offline, lo que hace más compleja la relación con salud mental.[67]

Los medios sociales pueden ser simultáneamente un espacio de apoyo y una fuente de estrés o comparación social.

En definitiva, el aumento de diagnósticos de disforia de género en menores es un fenómeno real y documentado, pero no existe una explicación única ampliamente validada. La interpretación dominante en la literatura revisada por pares es multifactorial, con fuerte peso de factores socioculturales y sanitarios, y evidencia limitada o controvertida para hipótesis de contagio social o fenómenos etiológicos nuevos. No existe evidencia robusta de una sola causa dominante, reconociendo que las hipótesis mono-causales (solo contagio social, solo biología, etc.) son consideradas simplificaciones excesivas.

En cualquier caso, hay que recordar que las minorías sexuales y de género experimentan estrés crónico adicional derivado de la consideración de estigma, la discriminación y la invisibilidad social, todo lo cual se asocia a peor salud mental global en esta población, lo que es importante ya que puede explicar la vulnerabilidad clínica, aunque no explica directamente aumento poblacional.

En conjunto, el aumento de diagnósticos de disforia de género en menores debe entenderse como el resultado de la interacción de múltiples factores, entre los que se incluyen cambios en los sistemas diagnósticos, mayor visibilidad social, transformaciones culturales, posibles variaciones en la detección clínica y la presencia de comorbilidades.

Ninguna de estas variables, considerada de manera aislada, permite explicar completamente el fenómeno. Por el contrario, la evidencia disponible sugiere que se trata de un proceso complejo, dinámico y en evolución, cuya comprensión requiere un enfoque interdisciplinar.

12. Valoración ética

El abordaje de la disforia de género en población pediátrica plantea un conjunto de cuestiones éticas de elevada complejidad, derivadas fundamentalmente de la interacción entre la incertidumbre científica, la naturaleza potencialmente irreversible de algunas intervenciones y las características propias del desarrollo infantil y adolescente. En este contexto, la toma de decisiones clínicas no puede limitarse a la aplicación de protocolos técnicos, sino que requiere una deliberación ética estructurada que integre principios fundamentales de la bioética.

12.1. Principio de no maleficencia: Primum no nocere

La fundamentación ética de cualquier decisión en Pediatría se basa en el "principio del mejor interés del menor". Para que los tratamientos elegidos respondan

64 Leonhardt, A. et al. (2025) Gender dysphoria in adolescence: examining the rapid-onset hypothesis. Neuropsychiatr.39:1-10. doi: 10.1007/s40211-024-00500-8.

65 Grossi, G. (2024) Study Challenges Rapid-Onset Gender Dysphoria Claims With Longitudinal Data. https://www.ajmc.com/view/study-challenges-rapid-onset-gender-dysphoria-claims-with-longitudinal-data. Accedido, 13/02/2026

66 Dillon, SJ. et al. (2025) Investigating Gender Euphoria and Dysphoria on TikTok: Characterization and Comparison. (v2, 2025) https://doi.org/10.48550/arXiv.2305.19552.

67 Coyne, SM. et al. (2023). Analysis of Social Media Use, Mental Health, and Gender Identity Among US Youths. JAMA Netw Open. 6:e2324389. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24389.

al mejor interés del niño, los riesgos inherentes deben ser inferiores a los beneficios.

Es destacable la falta de evidencia científica sólida que permita sopesar adecuadamente los riesgos y beneficios de estas intervenciones en niños y jóvenes. Actualmente, se llevan a cabo dentro de un marco médico con insuficiente evidencia sobre sus efectos secundarios corporales, especialmente en términos de infertilidad, así como en la organización y funcionalidad cerebral.

Se plantea si las prácticas actuales ofrecen un diagnóstico real de la situación de los niños y preadolescentes supuestamente afectados de DG, lo que lleva a preguntarse si:

1. ¿Es éticamente aceptable que un médico tome decisiones clínicas basándose en la autopercepción del paciente en lugar de un diagnóstico clínico fundamentado en evidencia científica?

2. ¿Se exige una evaluación psicológica y psiquiátrica previa?

3. ¿Se realiza un estudio de situación endocrinológica del niño?

4. ¿Se lleva a cabo un estudio de la situación familiar y social?

5. ¿Por qué se ponen trabas a estudios encaminados a la obtención de una prueba diagnóstica rigurosa que permita diferenciar a quienes padecen DG de aquellos con DG de aparición rápida o que han experimentado eventos traumáticos?

6. ¿Por qué se ponen trabas a estudios cuyo objetivo es desarrollar herramientas de análisis genético y epigenético que permitan establecer si existe una base biológica de la DG?

7. ¿Se puede hablar de una mala Praxis médica consentida?

La presión social de las corrientes, supuestamente "progres", está distorsionando el problema e impidiendo que se consigan avances en esta área.

12.2. Principio de beneficencia

El principio de beneficencia exige que las intervenciones médicas se orienten a la promoción del bienestar del paciente y a la reducción del sufrimiento. En el contexto de la disforia de género, este principio se traduce en la búsqueda de estrategias que permitan aliviar el malestar asociado a la incongruencia entre identidad de género y características corporales.

Sin embargo, la evaluación de los beneficios de las intervenciones no es sencilla. Aunque algunos estudios sugieren mejoras en el bienestar psicológico tras el inicio de la transición médica, la variabilidad de los resultados y las limitaciones metodológicas de la evidencia disponible dificultan la estimación precisa de estos efectos, a largo plazo.

Además, el bienestar del paciente no depende exclusivamente de factores médicos, sino también de variables sociales, familiares y culturales, lo que complica aún más la evaluación del impacto real de las intervenciones.

12.3. Principio de autonomía

El principio de autonomía se refiere a la capacidad del individuo para tomar decisiones informadas sobre su propio cuerpo y su salud. En población adulta, este principio constituye uno de los pilares fundamentales de la práctica clínica. No obstante, su aplicación en menores de edad presenta desafíos específicos.

La capacidad de los niños y adolescentes para comprender las implicaciones a largo plazo de las intervenciones médicas, especialmente aquellas con efectos potencialmente irreversibles, es objeto de debate. Si bien algunos menores pueden mostrar un alto grado de madurez, la evidencia sobre el desarrollo cognitivo y emocional sugiere que la toma de decisiones complejas puede estar limitada en estas etapas.

En este contexto, el consentimiento informado adquiere una dimensión especialmente crítica. No se trata únicamente de obtener una autorización formal, sino de garantizar que el menor —junto con sus progenitores o tutores— dispone de una comprensión adecuada de los beneficios, riesgos e incertidumbres asociados al tratamiento.

Dado que muchas de las intervenciones implican efectos potencialmente irreversibles o con impacto a largo plazo, resulta fundamental evaluar la capacidad

del menor para comprender las implicaciones del tratamiento.

En la práctica, el consentimiento informado en este contexto suele implicar la participación conjunta del menor y de sus progenitores o tutores legales. No obstante, la determinación del grado de autonomía del menor y su capacidad para tomar decisiones complejas constituye un aspecto controvertido, especialmente en etapas tempranas del desarrollo.

12.4. Principio de justicia

El principio de justicia implica la distribución equitativa de los recursos sanitarios y la igualdad en el acceso a la atención médica. En el ámbito de la disforia de género, este principio se relaciona con la necesidad de garantizar que todos los pacientes tengan acceso a evaluaciones clínicas rigurosas y a intervenciones adecuadas, independientemente de su contexto socioeconómico o geográfico.

No obstante, la existencia de diferencias significativas entre sistemas sanitarios y guías clínicas plantea interrogantes sobre la equidad en la atención. La variabilidad en el acceso a tratamientos, en los criterios de diagnóstico y en los enfoques terapéuticos puede dar lugar a desigualdades que deben ser consideradas desde una perspectiva ética.

Conclusiones

1. El análisis realizado ha mostrado las incertidumbres científicas y médicas de la situación de las personas DG, lo que constituye un elemento central en la valoración ética del tratamiento de la disforia de género en menores. La ausencia de evidencia sólida a largo plazo en relación con algunas intervenciones obliga a los profesionales sanitarios a tomar decisiones en un contexto de conocimiento incompleto. La toma de decisiones debe basarse en la mejor evidencia disponible, pero también en una evaluación crítica de sus limitaciones, evitando tanto la sobreestimación de los beneficios como la minimización de los riesgos.

2. En la práctica clínica, los principios de la bioética no siempre se alinean de manera armónica, sino que pueden entrar en tensión. Por ejemplo, el respeto a la autonomía del menor puede entrar en conflicto con el principio de no maleficencia si se considera que una intervención solicitada podría implicar riesgos significativos a largo plazo. Del mismo modo, la búsqueda de beneficencia puede verse limitada por la incertidumbre sobre la efectividad de las intervenciones, lo que dificulta la evaluación del balance entre beneficios y riesgos basada en una evaluación rigurosa y acompañada de un seguimiento continuado. La aplicación de los principios de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia no puede realizarse de manera aislada, sino que exige una integración dinámica y contextualizada. En este sentido, la toma de decisiones debe ser individualizada.

3. Estas tensiones requieren procesos de deliberación ética que permitan armonizar de forma justa los distintos principios en función de las características específicas de cada caso, evitando tanto decisiones precipitadas como posturas excesivamente restrictivas. En este escenario, la responsabilidad clínica implica reconocer explícitamente dicha incertidumbre, comunicarla de manera transparente a los pacientes y sus familias, y adoptar un enfoque prudente en la indicación de tratamientos.

4. En conjunto, el abordaje ético de la disforia de género en población pediátrica requiere un equilibrio cuidadoso entre la reducción del sufrimiento y la prevención de posibles daños, en un contexto marcado por la incertidumbre científica y la complejidad del desarrollo humano.

5. Finalmente, la evolución del conocimiento científico en este campo será determinante para afinar los marcos éticos y clínicos, lo que subraya la necesidad de continuar desarrollando investigación de alta calidad que permita reducir la incertidumbre y mejorar la atención a los pacientes.

Referencias

Bakker, J. (2024) Neurobiological characteristics associated with gender identity: Findings from neuroimaging studies in the Amsterdam cohort of children and adolescents experiencing gender incongruence. *Hormones and Behavior*, 64: 105601. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2024.105601

Baxendale, S. (2024) The impact of suppressing puberty on neuropsychological function: A review. *Acta Paediatr.* 113:1156-1167. doi: 10.1111/apa.17150.

Berent, I. and Hooley, JM. (2025) The gender-sex incongruence is partly a mind-body incongruence. *Sci Rep*,15:9185. doi: 10.1038/s41598-025-93174-3.

Berta, P. et al. (1990). Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 348: 448-50. doi:10.1038/348448A0.

Betsi, G. et al. (2024) Puberty suppression in adolescents with gender dysphoria: an emerging issue with multiple implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 15:1309904. doi: 10.3389/fendo.2024.1309904.

Bi, Y. et al. (2023) Prediction of Gender from Longitudinal MRI data via Deep Learning on Adolescent Data Reveals Unique Patterns Associated with Brain Structure and Change over a Two-year Period. arXiv:2209.07590v2. https://doi.org/10.48550/arXiv.2209.07590.

Bonnekoh, LM. et al. (2025) Neuroimaging insights into transgender and gender nonconfirming youth: a scoping review. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 19:135. doi: 10.1186/s13034-025-00987-1

Boucher, FJO. and Chinnah, TI. (2020) Gender Dysphoria: A Review Investigating the Relationship Between Genetic Influences and Brain Development. *Adolesc Health Med Ther.* 11:89-99. doi: 10.2147/AHMT.S259168.

Case, LK. et al. (2016) Altered White Matter and Sensory Response to Bodily Sensation in Female-to-Male Transgender Individuals *Archives of Sexual Behavior*, 5: 1223-1237. doi: 10.1007/s10508-016-0850-z.

CASS Report. https://cass.independent-review.uk/home/publications/final-report/. Accedido, 31/03/2026.

Conabere, W. et al. (2025) Using twin data to examine heritable and intrauterine hormonal influences on transgender and gender diverse identities. *Sci Rep* 15: 21680. https://doi.org/10.1038/s41598-025-06265-6.

Conabere, W. et al. (2025) – Capturing Gender Diversity in Twin Research. *Twin Research and Human Genetics.* 28:135-138. doi:10.1017/thg.2025.14.

Conabere, W. et al., (2025) Genetic and Environmental Contributions To Gender Diversity: A Systematic Review of the Twin Literature. *Behav Genet.* 55:339-359. doi: 10.1007/s10519-025-10231-3.

Coyne, SM. et al. (2023). Analysis of Social Media Use, Mental Health, and Gender Identity Among US Youths. *JAMA Netw Open.* 6:e2324389. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24389.

Cortés-Cortés, J. et al. (2017). Genotypes and haplotypes of the estrogen receptor a gene (ESR1) are associated with female-to-male gender dysphoria. *The Joumal of Sexual Medicine*, 14: 464-472. https://doi.ora/10.1016/j.jsxm.2016.12.234.

de Carvalho, MNP., et al. (2024) Body image alterations in eating disorders patients: a systematic review of neuroimaging studies. *Discov Med* 1: 134. https://doi.org/10.1007/s44337-024-00162-z.

Dillon, SJ. et al. (2025) Investigating Gender Euphoria and Dysphoria on TikTok: Characterization and Comparison. (v2, 2025) https://doi.org/10.48550/arXiv.2305.19552.

Fernández, R. et al. (2014) The (CA)n polymorphism of ERP gene is associated with FtM transsexualism. *The Joumal of Sexual Medicine*, 11: 720-728. https://doi.org/10. 1111/jsm. 12398.

Fernández, R. et al. (2014). Association study of ERp, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. The *Joumal of Sexual Medicine*, 11: 2986-2994. https://doi.ora/10.1111/jsm.12673.

Fernández, R. et al. (2020). Gender-affirming hormone therapy modifies the CpG methylation pattern of the ESR1 gene promoter after six months of treatment in transmen. *The Journal of Sexual Medicine*, 17: 1795-1806. https://doi.ora/10.1016/j.jsxm.2020.05.027.

Feusner, JD. et al. (2017) Intrinsic network connectivity and own body perception in gender dysphoria. *Brain Imaging Behav.* 11:964-976. doi: 10.1007/s11682-016-9578-6.

Frigerio, A. et al. (2021) Structural, Functional, and Metabolic Brain Differences as a Function of Gender Identity or Sexual Orientation: A Systematic Review of the Human Neuroimaging Literature. *Arch Sex Behav.* 50:3329-3352. doi: 10.1007/s10508-021-02005-9.

Fukao, T et al. (2022) Gray matter volume differences between transgender men and cisgender women: A voxel-based morphometry study. *Aust N Z J Psychiatry.* 56:535-541. doi: 10.1177/0004867421998801.

Greta, R. et al. (2022) Do Clinical Data From Transgender Adolescents Support the Phenomenon of "Rapid-Onset Gender Dysphoria"?, *The Journal of Pediatrics*. 243:224-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.020.

Grossi, G. (2024) Study Challenges Rapid-Onset Gender Dysphoria Claims With Longitudinal Data. https://www.ajmc.com/view/study-challenges-rapid-onset-gender-dysphoria-claims-with-longitudinal-data. Accedido, 13/02/2026.

Henningsson, S. et al. (2005). Sex sterold- related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology,* 30: 657- 664. https://doi.org/10.1016/i.psyneuen.2005.02.006.

Herman, JL. et al. (2019) Suicide Thoughts and Attempts Among Transgender Adults Findings from the 2015 U.S. *Transgender Survey*. https://williamsinstitute.law.ucla.edu/publications/suicidality-transgender-adults/. Accedido, 31/03/2026.

https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/gender-dysphoria/in-depth/pubertal-blockers/art-20459075, (30 de setiembre de 2025). Accedido, 09/02/2026.

https://www.ajmc.com/view/study-challenges-rapid-onset-gender-dysphoria-claims-with-longitudinal-data. Accedido, 13/02/2026.

https://www.mcri.edu.au/news/insights-and-opinions/what-are-puberty-blockers? Accedido, 12/02/2026.

Ingalhalikar, M. et al. (2013) Sex differences in the structural connectome of the human brain. *PNAS*. 111:823-8. https://doi.org/10.1073/pnas.1316909110.

Jin, P. et al. (2025). Efficacy and safety of different doses of gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of precocious puberty in children: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr*, 14:92-103. https://tp.amegroups.org/article/view/133688/html. Accedido, 07/02/2026.

Joel, D. et al. (2015) Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. *PNAS*, 112: 15468-15473. https://doi.org/10.1073/pnas.1509654112.

Karamanis, G. et al. (2022) Gender dysphoria in twins: a register-based population study. *Sci Rep.* 12:13439. doi: 10.1038/s41598-022-17749-0.

Kauffman, RP. et al. (2022) Concordance for Gender Dysphoria in Genetic Female Monozygotic (Identical) Triplets. *Arch Sex Behav.* 51:3647-3651. doi: 10.1007/s10508-022-02409-1.

Kruijver, FP. et al. (2000). Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *The Joumal of Clínica/ Endocrinology & Metabolism,* 85: 2034-2041. https://doi.ora/10.1210/jcem.85.5.6564.

Kurt, F. et al. (2022) Brain Sex in Transgender Women Is Shifted towards Gender Identity. *J Clin Med.* 11:1582. doi: 10.3390/jcm11061582.

Lahaije, FAH. et al. (2025). GnRH analogs as a monotherapy in transgender and gender-diverse adolescents: clinical insights from a single-center study. *Endocr Connect.* 14:e250292. doi: 10.1530/EC-25-0292.

Laube, C. et al. (2020) The relationship between pubertal hormones and brain plasticity: Implications for cognitive training in adolescence. Dev Cogn Neurosci. 42:100753. doi: 10.1016/j.dcn.2020.100753.

Laureys, F. et al (2021) The Effects of Age, Biological Maturation and Sex on the Development of Executive Functions in Adolescents, 12. Front Physiol. 2021 Sep 10; https://doi.org/10.3389/fphys.2021.703312

Leonhardt, A. et al. (2025) Gender dysphoria in adolescence: examining the rapid-onset hypothesis. *Neuropsychiatr.*39:1-10. doi: 10.1007/s40211-024-00500-8.

López Moratalla, N. et al. (2025) Cerebro de los niños con disforia de género. Efectos de las hormonas y los bloqueantes de la pubertad en un cerebro en desarrollo. Una aproximación ética [Children's brains with gender dysphoria. Effects of hormones and puberty blockers on a developing brain. An ethical approach]. *Cuad Bioet.* 36:131-150. doi: 10.30444/CB.191.

Luo, X. et al. (2021). Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. Clin *Endocrinol (Oxf)*. 94:786-796. doi: 10.1111/cen.14410.

Marconi, E. et al. (2023) A systematic review on gender dysphoria in adolescents and young adults: focus on suicidal and self-harming ideation and behaviours. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 17, 110. https://doi.org/10.1186/s13034-023-00654-3.

Martinerie, L. et al (2020) On behalf of the PREFER study group; Fertility of Women Treated during Childhood with Triptorelin (Depot Formulation) for Central Precocious Puberty: The PREFER Study. *Horm Res Paediatr* 93: 529–538. https://doi.org/10.1159/000513702

Miroshnychenko, A. et al. (2025) Puberty blockers for gender dysphoria in youth: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 110:429-436. doi: 10.1136/archdischild-2024-327909.

Moral-Martos, A. et al. (2022) Clinical practice guidelines for transsexual, transgender and gender diverse minors. *Anales de Pediatria*. 96: 349.e1-349.e11. doi: 10.1016/j.anpede.2022.02.002

Naraindas, AM. et al. (2024) Beyond Gender: Interoceptive Sensibility as a Key Predictor of Body Image Disturbances. *Behav. Sci. 14:* 25. https://doi.org/10.3390/bs14010025.

Olberg, DE. et al. (2016) Brain penetrant small molecule (18)F-GnRH receptor (GnRH-R) antagonists: Synthesis and preliminary positron emission tomography imaging in rats. *Nucl Med Biol*. 43:478-89. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.05.003.

Puberty Blockers & Concerns in Children with Gender Dysphoria. https://apclabs.co.uk/2024/03/20/puberty-blockers-concerns-in-children-with-gender-dysphoria/. Accedido 10/02/2026

Ramírez, K. et al. (2021) Epigenome- wide association study in transgender men reveals two distinct patterns of epigenetic marks. *Scientific Reports*, 11:18366. https://doi.org/10.1038/541598-021-97582-z.

Reddan, MC. et al. Somatosensory and motor contributions to emotion representation. arXiv:2411.08973v1 [q-bio.NC]. https://doi.org/10.48550/arXiv.2411.08973. Accedido 10/02/2026.

Swaab, DF. and Hofman, MA. (1995) Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends Neurosci*. 18:264-70.

Sakai, M. et al. (2015). In search of the molecular mechanisms mediating the inhibitory effect of the GnRH antagonist degarelix on human prostate cell growth. *PLoS One*. 10: e0120670. doi: 10.1371/journal.pone.0120670.

Santos, H. et al. (2025) Intersectional analysis of suicide risk among transgender and non-binary people. *SSM - Mental Health*, 8: 100496. https://doi.org/10.1016/j.ssmmh.2025.100496

Saraswat, A. et al. (2015) Evidence Supporting the Biologic Nature of Gender Identity. *Endocrine Practice*. 21: 199-204. https://doi.org/10.4158/EP14351.RA.

Skorska, MN. et al. (2021) A Multi-Modal MRI Analysis of Cortical Structure in Relation to Gender Dysphoria, Sexual Orientation, and Age in Adolescents. *Journal of Clinical Medicine*. 10:345. https://doi.org/10.3390/jcm10020345.

Skorska, MN. et al. (2023) Cortical Structure Differences in Relation to Age, Sexual Attractions, and Gender Dysphoria in Adolescents: An Examination of Mean Diffusivity and T1 Relaxation Time. *Brain Sciences*. 13:963. https://doi.org/10.3390/brainsci13060963.

Suarez, NA. et al. (2024) Disparities in School Connectedness, Unstable Housing, Experiences of Violence, Mental Health, and Suicidal Thoughts and Behaviors Among Transgender and Cisgender High School Students — Youth Risk Behavior Survey, United States, 2023. *MMWR*, 73:50–58. doi: 10.15585/mmwr.su7304a6.

SYNAPSE (2025). What are the therapeutic candidates targeting GnRHR. https://synapse.patsnap.com/article/what-are-the-therapeutic-candidates-targeting-gnrhr. Accedido, 12/02/2026.

Taylor, J. et al. (2024). Masculinising and feminising hormone interventions for adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*; 109:s48-s56. doi: 10.1136/archdischild-2023-326670.

Taylor, J. et al. (2024) Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Arch Dis Child*, 109:s33–s47. https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326669.

Thompson, L. et al. (2022) A PRISMA systematic review of adolescent gender dysphoria literature: 1) Epidemiology. *PLOS Glob Public Health*. 9:e0000245. doi: 10.1371/journal.pgph.0000245.

Tornese G, et al. (2025) Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in transgender and gender diverse youth: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 16:1555186. doi: 10.3389/fendo.2025.1555186.

Uribe, C. et al. (2022). Whole-brain dynamics differentiate among cisgender and transgender individuals. *Hum Brain Mapp*. 43:4103-4115. doi: 10.1002/hbm.25905.

Wickramasuriya, N. et al. (2022) The roles of GnRH in the human central nervous system. *Horm Behav.* 145:105230. doi: 10.1016/j.yhbeh.2022.105230.

Zhou, JN. et al (1995). A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*, 378: 68-70. https://doi.org/10.1038/378068a0.