

Trastorno de identidad de género. Parte I: Definición, epidemiología, etiología, rol del endocrinólogo en diagnóstico y tratamiento

Enzo Devoto C.¹, Alejandro Martínez A.² y Lucía Aravena C.³

Gender identity disorders: definition, etiology, epidemiology and role of the endocrinologist in their management

Gender identity disorders (GID) or transsexuality have been a latent issue in Chile 20 years after the first sex reassignment treatment in 1973. Sexual minority groups have posed the problem and even present a bill for civil sexual change. Since the nineties, the number of consultants due to gender identity problems has increased steadily, including children and adolescents. The lack of medical expertise in the area, requires urgent training programs. The first part of this manuscript will deal with the definition, epidemiology, etiology and role of the endocrinologist in the process of sexual reassignment among patients with gender identity disorders. We review sexual differentiation, brain sexual dimorphism and Sexual Development Disorders (SDD) aiming to understand the neurobiological causes of GID and to perform a better differential diagnosis with Sexual Development Disorders. GID are not a psychiatric disease. However the suffering caused by stigmatization, exclusion and abuse generate emotional problems (gender dysphoria). SDD has a genetic and hormonal basis in most cases. Its clinical expression at birth can cause an erroneous civil sex assignation or a discordant civil sex with the sexual identity of the person when there is a surgical correction. GIS without gender dysphoria was excluded as a mental disease from DSM-V and it will also be excluded from the eleventh version of the international classification of diseases. It will maintained as a condition that should be differentiated from SDD and whose treatment should be financed by health systems.

Key words: Gender disorders, identity problems, sexual development disorders.

¹Endocrinólogo. Clínica privada. Hernando de Aguirre 194, of 62. Providencia. Santiago de Chile.
²Endocrinólogo pediatra. División de pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
³Endocrinóloga. Clínica privada. Nueva Providencia 1881, of 2205. Providencia. Santiago de Chile.

Correspondencia a:
Dr. Enzo Devoto C.
E mail: edevoto@vtr.net

Recibido: 20-08-2014
Aceptado: 03-09-2015

Introducción

Hirschfeld a comienzos del siglo XX, describiendo el travestismo no fetichista, utilizó el término transexual. Harry Benjamin lo definió e inició la terapia endocrina. La transexualidad hoy es llamada Trastorno de Identidad de Género (TIG)^{1,2}.

Tipos de TIG

TIG de masculino a femenino (M → F): persona con sexo biológico (cromosómico, gonadal, hormonal, geni-

tal) y sexo civil masculino (asignado por genitales externos al nacer), con identidad de género femenino (sentirse mujer) y rol de género femenino (comportarse socialmente como mujer). Designada como mujer trans.

TIG de femenino a masculino (F → M): sexo biológico y civil femeninos con identidad y rol de género masculinos. Designado como varón trans.

El TIG se refiere a la identidad de género y no a la orientación sexual, pudiendo ser esta homosexual, bisexual o heterosexual. El homosexual no rechaza su sexo civil, biológico ni el rol social asignado a su sexo civil, siendo únicamente el objeto de su amor y deseo sexual una persona de su mismo sexo civil.

Artículo de Revisión

Tabla 1.

Prevalencia
Número de casos TIG existentes en una población
Holanda: 1/11.900 varones-1/30.400 mujeres
Incidencia
Suecia: casos nuevos de TIG por año = 0,19/100.000 habitantes mayores de 15 años
Utilizando los datos de prevalencia en Holanda aplicados a la población chilena según Censo 2012*:
Población total: 16.634.603
Mujeres = 8.532.713
Varones = 8.101.890
Cálculo de prevalencia de TIG estimada en Chile:
TIG F → M: 280/8.532.713
TIG M → F: 680/8.101.890

*Datos aproximados sujetos a corrección al contarse con nuevo Censo fidedigno.

La persona con TIG, en cambio desea ser aceptada y tener un cuerpo adecuado a su identidad y rol de género, pudiendo experimentar por esta incongruencia gran sufrimiento emocional (disforia de género)^{3,4}.

El DSM V5 excluyó al TIG como enfermedad mental dejando como patología psiquiátrica solamente a la disforia de género. La OMS en su registro de enfermedades (ICD 10)⁶ la incluye como patología mental. El futuro ICD 11 la eliminará como enfermedad mental conservando el TIG como cuadro nosológico cuya terapia de readecuación corporal sea financiada⁷.

Epidemiología

Existen datos de prevalencia muy disímiles, utilizándose generalmente las cifras holandesas². Existe escasa información de la incidencia, siendo la más utilizada la sueca⁸. No existen datos nacionales (Tabla 1).

Expresión clínica del TIG

Niño

El niño TIG ya desde los 3 años no se reconoce como varón, prefiere vestirse y peinarse como niña, utiliza ropa de la madre; detesta juegos y deportes violentos. Insiste en ser niña, mostrando aversión a sus genitales. La niña se identifica con conducta masculina en ropa, juego y deporte, insiste que es un niño y afirma que le crecerá el pene⁵.

En el TIG no hay trastorno mental que cause confusión respecto a identidad de género, ni tampoco trastorno del desarrollo sexual (TDS). En TDS el sexo civil mal asignado al nacer por la alteración genital o luego de la corrección quirúrgica genital, puede determinar poste-

riormente discordancia entre identidad de género y sexo civil asignado⁹⁻¹¹.

Curso del TIG diagnosticado en la niñez

Existen cifras variable que señalan que entre los 9 y 13 años hay quienes aceptan su sexo civil y biológico desistiendo de su TIG (50-80%); el resto persiste¹².

En el prepúber el endocrinólogo debe descartar un TDS y referir al especialista de salud mental. No se realiza terapia endocrina en este período.

En el púber con TIG persistente en etapa II a III de Tanner, generalmente se produce intensa disforia y rechazo a su genitalidad, tomando plena conciencia de ser TIG. El 50% consulta en etapa IV o V de Tanner¹³.

Adolescente

Motivos de consulta:

1. Conciencia de TIG persistente desde la infancia o pubertad.
2. Confirmación del TIG sospechado al informarse por internet u otras fuentes.
3. Disforia gatillada por el desarrollo genital y cambios en apariencia física: en TIG M → F deseo de retirar pene y testículos, depilación de vello sexual masculino; en TIG de F → M ocultan mamas (vendaje, blusas amplias), rechazan menstruación, síntomas mamarios premenstruales y utilizan corte de cabello masculino y ropa unisex.

Evitan desvestirse en público, concurrir a piscina y gimnasio, rechazan participar en deportes no concordantes con su identidad de género. Detestan su nombre y sexo civil y desean ser nombrados según su identidad de género.

Están sujetos a riesgo de comorbilidad psiquiátrica, ideación o intentos de suicidio por falta de información sobre posibilidad de solución de su problema, abuso de alcohol, drogas y automutilación genital.

Son objetos de maltrato, abuso sexual y exclusión al ser sorprendidos viviendo el rol de género deseado en el hogar o en el medio social^{9,13}.

Adulto

Analizados retrospectivamente un 66% refiere historia de TIG desde la niñez y/o adolescencia.

Consultan al especialista de salud mental o al endocrinólogo.

Formas de presentación al consultar

1. TIG sin tratamiento hormonal o quirúrgico (plástico o reconstrucción genital): a) solicita estudio hormonal gonadal con inhibición a explicitar que es TIG; b) desea información y orientación de la reasignación de sexo; c) refiere disfunción sexual con pareja del sexo

Artículo de Revisión

- civil contrario, ya que se siente de su misma identidad de género; d) desea aclarar si es homosexual o TIG.
2. TIG con terapia hormonal previa: a) automedicado con hormona comprada por internet, incluso de uso veterinario; b) tratado inadecuadamente por profesional no idóneo, ejemplo en TIG M → F exclusivamente antiandrógenos o inyecciones de estradiol o anticonceptivos; c) consultan por ginecomastia dolorosa sin informar su TIG, al estudiarlo se comprueba automedicación con estrógenos¹⁴.
 3. Sin terapia hormonal previa pero ejerciendo el rol social correspondiente a su identidad de género; algunos ya han realizado cirugías plásticas (mastectomía, mamoplastía, lipoescultura, etc.).

Etapas de la terapia de reasignación de sexo en TIG

Etapas I. Salud mental

Responsable: Siquiatra y Psicólogo.

Objetivo:

Diagnosticar TIG descartando patología psiquiátrica que pudiera alterar la identidad de género (Ej. esquizofrenia, etc.), ya que el TIG es mentalmente sano.

Diagnosticar comorbilidades psiquiátricas, cuadros depresivos angustiosos reactivos a la discordancia entre el sexo al que se sienten pertenecer y su corporalidad y sexo civil asignado. Deben tratarse para contribuir al éxito de las etapas siguientes del proceso de readecuación corporal y social.

Proporcionar apoyo psicológico en las posteriores etapas del proceso de readecuación.

Muchos adultos consultantes por TIG no han realizado la etapa diagnóstica en salud mental, condición previa a la terapia endocrina^{8,9}.

Etapas II. Readecuación corporal mediante tratamiento hormonal

Responsable: Endocrinólogo.

Objetivos:

- a) Frenar el eje hipotálamo hipófisis gonadal (HHG) en púber, adolescente y adulto. Se realiza con análogo del GnRH o acetato de medroxiprogesterona inyectable de no contar con el anterior. El uso exclusivo del análogo se puede iniciar desde etapa II de Tanner. En etapas avanzadas de la pubertad y en adolescente se agrega un antiandrógeno en TIG M → F. Esta etapa de la terapia es reversible.

- b) Después de los 16 años agregar terapia hormonal cruzada que es parcialmente reversible: andrógenos en TIG F → M para masculinizar y estradiol en TIG M → F para feminizar.
- c) En TIG que realizó etapa quirúrgica (incluida gonadectomía) mantener y controlar la terapia hormonal^{3,9,13}.

Etapas III. Realizar la experiencia de vida social de acuerdo al género deseado

Responsable: Psicólogo, trabajador social y de ser necesario siquiatra.

Objetivo:

Expresar el rol social concordante con la identidad de género, apoyando su cambio (peinado, vestuario, actitud, etc.) y la mejor inserción posible en su medio familiar y social (laboral, estudios, etc.). Se recomienda iniciarla progresivamente en conjunto con la etapa II.

Las etapas II y III deben realizarse antes de la cirugía irreversible⁹.

Etapas IV. Cirugía

Responsable: Cirujano especializado en tratamiento quirúrgico de TIG.

Objetivos:

1. Durante la hormonoterapia y realización del rol social, la persona en tratamiento y el equipo evaluarán realizar procedimientos quirúrgicos como mastectomía en TIG F → M, instalación de prótesis mamarias en TIG M → F y eventualmente intervenciones otorrinolaringológicas y de cirugía plástica.
2. Contando con la decisión informada de la persona y cumplidas las etapas anteriores, se procede a cirugía irreversible gonadal: histero-ooforectomía en TIG F → M y orquiectomía en TIG M → F y a la reconstrucción genital externa. Esta última de acuerdo a su identidad de género incluye en TIG M → F: penectomía, vaginoplastia y vulvoplastia. En el TIG F → M: faloplastia o metaidioplastia, vaginectomía, vulvectomía, escrotoplastia y prótesis testicular.

Rol del endocrinólogo en el equipo de readecuación corporal

Si es consultado en primera instancia por TIG debe ser capaz de sospecharlo y mediante anamnesis, examen

Artículo de Revisión

físico y de laboratorio descartar un TDS; de existir TDS realizar tratamiento y considerar el cambio de sexo civil si existe discrepancia con identidad de género. Descartado TDS y ya evaluado en salud mental, investigar antecedentes familiares, personales y solicitar exámenes de laboratorio a objeto de identificar cuadros que pudieran ser afectados por la endocrinoterapia. No habiendo contraindicaciones y obtenido el consentimiento informado iniciará la terapia hormonal.

Si es referido desde salud mental con diagnóstico de TIG, excluir TDS y proceder igual que en el caso anterior.

Debe acoger con empatía y comprensión al consultante por TIG, respetar su autonomía y libertad de gestionar su cuerpo, aceptando hasta qué etapa médica o quirúrgica del tratamiento desea llegar.

Mantener coordinación con los otros profesionales participantes en el proceso, informando al cirujano cuando puede iniciar la fase quirúrgica.

Respetar la edad de inicio de las fases de la endocrinoterapia, período de duración y controles, frenando el ímpetu de llegar a cirugía sin realizar las etapas precedentes.

Durante los años de endocrinoterapia mantener controles de laboratorio, clínico y de imagen, evaluando efectos secundarios de la terapia. Si la persona elige no pasar a fase quirúrgica de genitales externos y sólo mantener endocrinoterapia viviendo su rol social, se recomienda en TIG F → M realizar mastectomía e histero-ooforectomía por riesgo oncológico³.

Sobre los 35 años el resultado de la terapia no es enteramente satisfactoria y existe arrepentimiento e incluso suicidio después de la reasignación quirúrgica. Esto obliga a explicar con realismo las metas posibles de obtener con la terapia endocrina y quirúrgica, previniendo lo anteriormente descrito.

Etiología de los trastornos de identidad de género

La causa del TIG es desconocida. Los factores sicosociales no son concluyentes, la crianza y el ambiente no jugarían un rol decisivo. No hay factores hormonales que los diferencien de los no TIG. Investigaciones en estructura y función del cerebro han descrito diferencias neuroanatómicas que requieren confirmación.

Conocer la diferenciación sexual ayuda a: 1. Distinguir la persona transgénero de aquella con TDS, que también puede desarrollar una incongruencia entre el género asignado al nacer o después de la corrección quirúrgica de genitales externos; 2. Comprender la posible base neurológica del TIG.

La diferenciación sexual del cerebro lleva al dimorfis-

mo sexual cerebral mediante la expresión de genes (dependientes e independientes de la modulación hormonal) generándose diferencias en la neuroanatomía y funcionamiento de áreas cerebrales entre varón y mujer.

Los modelos animales no necesariamente son un reflejo adecuado de la diferenciación de género cerebral en el ser humano. En el desarrollo embriológico humano, la diferenciación genital ocurre antes que la del cerebro, la que se iniciaría posteriormente durante el embarazo y se vuelve evidente al llegar a la edad adulta^{15,16}. Existen modelos biológicos humanos tanto accidentales como secundarios a malformaciones anatómicas y disfunción hormonal, que han permitido comprender el dimorfismo cerebral y la identidad de género. Entre 1960 y 1980, en el contexto del “conductismo”, se postulaba que un niño/a podía tener una plasticidad neuronal en etapa postnatal temprana (antes de los 2 años), en que acontecimientos externos o sociales, modificarían los procesos que culminaban con la identidad de género¹⁷. Actualmente esta visión no tiene suficientes argumentos para ser sostenida y un trágico ejemplo es el caso de John-Joan-John¹⁸. Casos con trastornos enzimáticos o extrofia cloacal apoyan la existencia de la programación temprana del “sexo cerebral” por exposición intrauterina a andrógenos, superando la influencia del medio ambiente social y del aprendizaje^{15,16}.

Las hormonas sexuales son importantes durante la diferenciación sexual del cerebro, pero además hay aproximadamente 50 genes que se expresan en forma diferente en el cerebro de los fetos de ratones machos y hembras, incluso antes del efecto modulador hormonal¹⁹.

Testículos y ovarios se desarrollan en la sexta semana de embarazo a partir de una gónada indiferenciada; esto ocurre bajo la influencia de una cascada de genes, comenzando con el gen determinante del sexo en el cromosoma Y (*SRY*). Entre 6 y 12 semanas de gestación la producción de testosterona y la conversión periférica de ésta en dihidrotestosterona son esenciales para la formación del pene y desarrollo de los conductos de Wolff (epidídimo, conducto deferente y eyaculador)²⁰. La gónada 46, XX se desarrolla a ovario en ausencia de *SRY* y en presencia de genes “anti-testiculares” que mantienen adecuadas concentraciones de β -Cateninas (*WNT4* y *RSPO1*) requeridas para el desarrollo de las células de la granulosa, y que reprimen la expresión de *SOX9*, necesario para el desarrollo testicular²¹. En un varón con ausencia de hormona antimülleriana (producida por la célula de Sertoli), los conductos de Müller desarrollan útero, trompas y tercio superior de la vagina. En ausencia de testosterona o de su acción y existiendo hormona antimülleriana, no hay virilización de los genitales externos y no hay desarrollo wolffiano ni mülleriano²².

La testosterona y la actividad de su receptor tendrían

Artículo de Revisión

un rol importante en la determinación estructural y formación de redes neuronales (efecto programador y organizativo). En la pubertad el aumento hormonal “activa” los circuitos previamente programados y se manifiestan patrones de comportamiento construidos durante el desarrollo fetal y perinatal, en una dirección masculinizada (y de-feminizada) para los cerebros masculinos o en una dirección feminizada (y de-masculinizada) para los cerebros femeninos.

Hay dos períodos críticos en el desarrollo cerebral donde las concentraciones de testosterona son varias veces más altas en los niños que en las niñas. El primero ocurre en la vida intrauterina donde se producen dos oleadas de altas concentraciones de testosterona en el feto 46, XY. La primera entre las 12 a 18 semanas de gestación y la segunda entre las 34 a 41 semanas¹⁶. Al final del embarazo las concentraciones de α -fetoproteína (proteína hepática fetal ligante de estrógenos) declinan y el feto está más expuesto a los estrógenos de la placenta que inhiben el eje HHG, proceso interrumpido por el parto. En la vida posnatal se reactiva transitoriamente este eje (mini-pubertad) alcanzando los niños altas concentraciones de testosterona como en la primera etapa del desarrollo puberal, hecho que continuaría el desarrollo del dimorfismo sexual cerebral. Algunas estructuras cerebrales completan su maduración en pubertad y adolescencia²³.

Los factores moduladores del dimorfismo sexual del cerebro pueden influir de forma permanente e irreversible en identidad de género (sentirse) y rol de género (comportarse).

Uno de los mecanismos responsables de la identidad de género es el efecto de la testosterona en el cerebro en desarrollo, hecho demostrable en varios cuadros clínicos donde la identidad de género se constata que no depende del sexo civil asignado o de la crianza:

- Insensibilidad Completa a Andrógenos, causada por mutaciones severas en el gen que codifica el receptor de andrógenos (AR); los individuos 46, XY afectados se desarrollan fenotípicamente como mujeres y con una orientación sexual, fantasías y experiencias de carácter “heterosexual” y sin problemas de identidad de género.
- Insensibilidad Androgénica Parcial (formas más leves) puede conducir a la insatisfacción con el sexo femenino asignado^{24,25}.
- Mutación de la 5 α -reductasa-2 en sujetos 46, XY-TDS, altera la conversión periférica de testosterona a dihidrotestosterona, generalmente criados como niñas. Sin embargo, durante la pubertad se activa la 5 α -reductasa-1 y aumenta la conversión de testosterona a dihidrotestosterona creciendo el falo, los testículos descienden, y el niño comienza a virilizarse. A pe-

sar de la crianza como niñas, el 60% prefiere cambiar su género asignado a varón^{15,16}.

- En niños nacidos con extrofia cloacal (extrofia vesical y pene parcial o totalmente ausente) transformados quirúrgicamente en niñas inmediatamente después del nacimiento, sólo el 65% manifiesta identidad de género femenina en la edad adulta^{26,27}.
- Niñas con hiperplasia suprarrenal congénita clásica virilizadas tienen más riesgo de discordancia con su identidad de género²⁸, hecho controvertido; la virilización genital puede no ser un predictor adecuado de su identidad de género²⁹. Pueden manifestar un rol social más masculino y mayor tendencia a homosexualidad³⁰. En algunos casos de 46, XX con hiperplasia suprarrenal congénita clásica, asignados al nacer a sexo masculino, un 12,1% presentó una severa disforia³¹.

Estructuras cerebrales relacionadas con sexualidad

Gorski describió en ratas el llamado núcleo sexual dimórfico en la zona preóptica del hipotálamo anterior, siendo su volumen mayor en machos que en hembras, confirmado entre otros por Allen y Koutcherov en el cerebro humano (INAH)^{23,32}. Se ha reportado que este núcleo es 2,5 veces de mayor tamaño en los hombres que en las mujeres y que contiene 2,2 veces más neuronas³². La diferencia anatómica encontrada se observaría sólo después de los 5 años de edad y desaparece después de los 50 años^{33,34}. Allen et al³⁵, describen cuatro núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (INAH1-4) siendo en el varón los de mayor volumen INAH3 y INAH2 (2,8 y 2 veces mayor, respectivamente) en comparación con la mujer^{35,36}. Los INAH son importantes en la vida sexual y reproductiva.

Otros aspectos del dimorfismo cerebral son las diferencias en la comisura anterior humana, en la región intertalámica y en los cuerpos mamilares que podrían estar relacionadas con diferencias de género en las habilidades cognitivas³⁷.

La base neurobiológica de la identidad de género se ha relacionado con el núcleo del lecho de la estría terminalis (BSTc), estructura que conecta la amígdala (sistema límbico) y los INAH siendo de mayor tamaño en el varón³⁸. En transgénero el BSTc y el INAH3 en tamaño y número de neuronas coinciden con el género al cual se siente pertenecer. Desafortunadamente, el dimorfismo sexual del BSTc es aparente sólo a inicios de la edad adulta, lo que significa que el estudio por imagen de este núcleo no se puede usar para el diagnóstico precoz de TIG³⁹.

En resumen, existen fundamentos para plantear que la identidad de género es consecuencia principalmente de

Artículo de Revisión

fenómenos pre y posnatales en el desarrollo de estructuras y funciones cerebrales que dependerían de factores genéticos y hormonales. Ellos actuarían en un período crítico del desarrollo, originando cambios permanentes e irreversibles de la identidad de género. Es necesaria mayor investigación en esta área, con la precaución de no extrapolar modelos animales a humanos y tener presente que los estudios morfológicos cerebrales no necesariamente pueden indicar la causa del TIG.

Referencias bibliográficas

1. Benjamin H. The transsexual phenomenon. New York. Julian Press. 1966.
2. Cohen-Kettenis P, Gooren LJG. 1999. Transsexualism: a review of etiology, diagnosis and treatment. *J Psychosom Res* 46: 315-333.
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delamarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spack NP, et al. 2009. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3132-3154.
4. American Psychiatric Association 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Washington DC. American Psychiatric Publishing Inc.
5. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Washington DC. American Psychiatric Publishing Inc.
6. World Health Organization. 1995. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Gender identity disorders F 64.
7. Drescher J, Cohen-Kettenis P, Winter S. 2012. Minding the body: Situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int Rev Psychiatry* 24: 568-577.
8. Johansson A, Sundbom E, Höjerback T, Bodlund O. 2010. A five year follow-up study of Swedish adults with gender identity disorder. *Arc Sex Behav* 39: 1429-1437.
9. The World Professional Association for Transgender Health. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People. 7th Version.
10. Hughes IA, Houk C, Lee PA. 2006. LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91: 554-563.
11. Meyer-Bahlburg HFL. 2005. Introduction: gender dysphoria and gender change in persons with intersexuality. *Arch Sex Behav* 34: 371-373.
12. Steensma T, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis P. 2011. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psych* 16: 499-516.
13. Korte A, Lehmkühl U, Goecker D, Beier KM, Krude H, Grüters-Kieslich A. 2008. Gender identity disorders in childhood and adolescence: currently debated concepts and treatment strategies. *Dtsch Arztebl Int* 105: 834-841.
14. Devoto E, Madariaga M, Aravena L, Lioi X. 2007. Etiología de la ginecomastia. Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Med Chile* 135: 189-197.
15. Swaab DF, García-Falgueras A. 2009. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol* 24: 17-28.
16. Swaab. The human hypothalamus: basic and clinical aspects. II. In: Aminoff MJ BF, Swaab DF, editor. *Handbook of Clinical Neurology* Amsterdam. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 596.
17. Money J, Ehrardt A. Man a woman, boy and girl: The differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity. Baltimore, The John Jopkins University Press. 1972.
18. Bradley SJ, Oliver GD, Chernick AB, Zucker KJ. 1998. Experiment of nurture: ablation penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics* 102: 9.
19. Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E. 2003. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 118: 82-90.
20. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. 2014. The masculinization programming window. *Endocr Dev* 27: 17-27.
21. Makoto O, Harley VR. 2013. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol* 9: 79-91.
22. Lucas-Herald AK, Bashamboo A. 2014. Gonadal development. *Endocr Dev* 27: 1-16.
23. Bao A, Swaab DF. 2011. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric. *Front Neuroendocrinol* 32: 214-226.
24. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. 2000. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2664-2669.
25. Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. 2008. Novel missense mutation in the P-box of androgen receptor in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Endocr J* 55: 225-228.
26. Reiner WG, Gearhart JP. 2004. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med* 350: 333-341.
27. Meyer-Bahlburg HF. 2005. Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav* 34 (4): 423-438.
28. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spencer D, et al. Increased Cross-Gender Identification Independent of Gender Role Behavior in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from a Standardized Assessment of 4- to 11-Year-Old Children. *Arch Sex Behav*. 2014.
29. Berenbaum SA, Bailey JM. 2003. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (3): 1102-1106.
30. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. 2008. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital

Artículo de Revisión

- adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 37 (1): 85-99.
31. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. 2005. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 34 (4): 389-397.
 32. Koutcherov Y, Paxinos G, Mai JK. 2007. Organization of the human medial preoptic nucleus. *J Comp Neurol* 503 (3): 392-406.
 33. Swaab DF, Fliers E. 1985. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 228 (4703): 1112-1115.
 34. Swaab DF, Gooren LJ, Hofman MA. 1992. The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Prog Brain Res* 93: 205-217.
 35. Swaab. Nuclei of the hypothalamus. *Handbook of Clinical Neurology* Aminoff MJ BF, Swaab DF, editor. Amsterdam: Elsevier; 2003.
 36. Hofman MA, Swaab DF. 1989. The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study. *J Anat* 164: 55-72.
 37. Lehre AC, Lehre KP, Laake P, Danbolt NC. 2009. Greater intrasex phenotype variability in males than in females is a fundamental aspect of the gender differences in humans. *Dev Psychobiol* 51 (2): 198-206.
 38. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. 1995. Sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378: 68-70.
 39. Chung WC, De Vries GJ, Swaab DF. 2002. Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood. *J Neurosci* 22 (3): 1027-1033.