

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD:

¿Medicina o mala praxis?



Este informe ha sido elaborado por Lesbians United, una organización de base exclusivamente de lesbianas con sede en EE.UU. Los miembros de Lesbians United trabajan de forma voluntaria y no tienen conflictos de intereses financieros que declarar.

Para más información, visite www.lesbians-united.org.

Este proyecto cuenta con el apoyo de Get the L Out UK, Lesbian Action for Visibility Aotearoa (LAVA), Lesbian Fightback, Lesbian Labour, LesbianMeToo, Lesbian Strength, Résistance Lesbienne y Scottish Lesbians.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

CONTENIDO

Resumen 1

Introducción 2

- El diagnóstico de la disforia de género 2
- La supresión de la pubertad 2
- Historia y usos de los fármacos supresores de la pubertad 3
- Evaluación de las fuentes 4

Prueba 4

- Efectos globales 4
- Esqueleto 5
- Sistema cardiovascular y riesgo de diabetes 6
- Tiroides 7
- Cerebro 8
- Salud mental 10
- Sexualidad y aparato reproductor 11
- Aparato digestivo y vías urinarias 12
- Dolor y malestar 13
- Otros efectos 14
- Reversibilidad 14

Conclusiones 16

- Estado de la investigación 16
- Resumen de las pruebas 18
- Observaciones finales 19
- Bibliografía 20

RESUMEN

Declaración de intenciones

En los últimos años, se ha convertido en una práctica habitual que los médicos de Estados Unidos y otros países prescriban fármacos para bloquear la pubertad a los adolescentes que manifiestan insatisfacción con su cuerpo o sus roles sociales. Estos fármacos suelen denominarse "botón de pausa", una intervención reversible que da a los adolescentes tiempo para explorar, permite a las familias considerar opciones para una futura intervención médica y evita el empeoramiento de la enfermedad mental. Sin embargo, un importante conjunto de investigaciones sugiere que los fármacos que bloquean la pubertad conllevan un riesgo significativo de efectos dañinos y potencialmente irreversibles.

El objetivo de este documento es recopilar los estudios de mayor calidad sobre los fármacos bloqueadores de la pubertad y presentar sus resultados. Las principales preguntas de investigación de este documento son:

1. ¿Cuáles son los efectos de los medicamentos que bloquean la pubertad en el organismo en desarrollo?
2. ¿Cuáles son los efectos de los medicamentos que bloquean la pubertad en la salud mental?
3. ¿Hasta qué punto son reversibles estos efectos, si es que lo son?

Métodos

Este documento considera más de 300 fuentes relevantes, la mayoría de las cuales son estudios científicos revisados por pares. Aporta pruebas no sólo de estudios recientes sobre adolescentes, sino también de estudios más antiguos y mejor diseñados sobre adultos y niños tratados con los mismos fármacos para diferentes afecciones (por ejemplo, cáncer de próstata, endometriosis y pubertad precoz central). Los estudios se evaluaron en función del tamaño de la muestra, la presencia o ausencia de un grupo de control, la tasa de retención, la relevancia de las pruebas para la conclusión y otros factores.

Resumen de los resultados

Hay pruebas sustanciales de estudios científicos revisados por pares, estudios de casos y ensayos clínicos que sugieren que los fármacos bloqueadores de la pubertad pueden afectar negativamente al esqueleto, el sistema cardiovascular, la tiroides, el cerebro, los genitales, el sistema reproductivo, el sistema digestivo, el tracto urinario, los músculos, los ojos y el sistema inmunitario. Las preocupaciones más urgentes para los adolescentes tratados con fármacos bloqueadores de la pubertad son la pérdida de densidad mineral ósea y el aumento del riesgo de osteoporosis; la posibilidad de que disminuya el coeficiente intelectual y otros déficits cognitivos; el aumento del riesgo de depresión y pensamientos suicidas; y el retraso del desarrollo sexual y reproductivo.

La evidencia sugiere que muchos de estos efectos son total o parcialmente irreversibles.

INTRODUCCIÓN

Desde la década de 1990, un número creciente de investigadores ha realizado estudios científicos sobre la administración de fármacos que bloquean la pubertad a los niños como tratamiento experimental para una condición que la comunidad psiquiátrica denomina *disforia de género*.¹ Los diagnósticos juveniles de disforia de género están aumentando en todo el mundo, especialmente en poblaciones femeninas y autistas, y entre los niños que muestran signos tempranos de homosexualidad.² La supresión farmacéutica de la pubertad se ha convertido en la respuesta médica estándar para los adolescentes diagnosticados con disforia de género.

El sitio web

El creciente número de investigaciones sobre la supresión de la pubertad tiene, por tanto, importantes implicaciones para la salud y la seguridad de los menores en todo el mundo, especialmente para las niñas y los niños de las minorías.

El diagnóstico de disforia de género

En Estados Unidos, los médicos utilizan el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM)* para diagnosticar a los niños con disforia de género. El *DSM* define la "disforia de género" como "la angustia que puede acompañar a la incongruencia entre el género experimentado o expresado y el género asignado".³ El diagnóstico de esta afección en los niños se basa en la "angustia clínicamente significativa" y en otros síntomas, que pueden incluir la vestimenta no estereotipada, la elección de juguetes no estereotipados y la preferencia por compañeros de juego del sexo opuesto.⁴

Suprimir la pubertad

El término *pubertad* se refiere al periodo de maduración física, cognitiva y sexual entre la infancia y la edad adulta, que comienza entre los 8 y los 13 años en las niñas sanas, y entre los 9 y los 14 en los niños sanos. Durante este periodo y hasta la edad adulta, el hipotálamo produce una hormona conocida como GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), que se une a los receptores de GnRH en la hipófisis e indica a las gónadas que produzcan hormonas sexuales (estrógeno y testosterona).⁵ Durante la pubertad, las hormonas sexuales provocan la maduración sexual, el desarrollo del cerebro,⁶ y el estirón de los adolescentes.⁷ También son responsables de la acumulación de densidad ósea durante la pubertad y del mantenimiento de la densidad ósea durante toda la vida.⁸

Dado que la GnRH se produce naturalmente en pulsos, los receptores de GnRH del cuerpo se han desarrollado para procesarla en pulsos. Los fármacos que bloquean la pubertad, que se conocen más exactamente como *agonistas de la GnRH*,⁹ bombardean los receptores de la GnRH con un flujo continuo de GnRH, sobrecargándolos y forzándolos a desensibilizarse mientras el cuerpo se defiende contra la sobrecarga.¹⁰ La desensibilización de los receptores de la GnRH detiene la producción de hormonas sexuales tanto en adolescentes como en adultos; en los adolescentes, impide o detiene el proceso de maduración.

¹ O *trastorno de identidad de género*, en los estudios publicados antes de 2013.

² Los datos publicados por los sistemas sanitarios de varios países sugieren un auge mundial de los diagnósticos de disforia de género en la infancia. El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido informó de un aumento del 2.500% en los niños remitidos por disforia de género en la última década, con un aumento del 4.400% en las remisiones femeninas (97 remisiones totales en 2009-2010, de las cuales 40 eran niñas, frente a 2.519 remisiones totales y 1.806 femeninas en 2017-2018). Una clínica en Israel informó de un aumento de 11 veces en las referencias de disforia de género entre 2013 y 2020 (ver Segev-Becker et al. 2020). La Junta de Salud y Bienestar de Suecia informó de un aumento del 1.500% en los diagnósticos de disforia de género entre las niñas de 13 a 17 años entre 2008 y 2018. Las pruebas adicionales de Canadá y los Países Bajos demuestran que las niñas tienen una probabilidad desproporcionada de ser diagnosticadas con disforia de género (véase Aitken et al. 2015; Steensma, Cohen-Kettenis y Zucker 2018).

De las niñas de la cohorte sueca, se informó que el 15,2% tenía autismo; a modo de comparación, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos informaron en 2020 que el 0,69% de la población general tiene autismo. Los estudios científicos han confirmado una correlación entre el autismo y el diagnóstico de disforia de género (véase Zucker et al. 2017; van der Miesen, de Vries, Steensma y Hartman 2018).

Hay pruebas sustanciales que sugieren que la mayoría de los niños diagnosticados con disforia de género crecen como homosexuales (véase Drummond, Bradley, Peterson-Badali y Zucker 2008; Wallien y Cohen-Kettenis 2008; Singh 2012; Cerwenka et al. 2014; Singh, Bradley y Zucker 2021). El bullying homofóbico también ha sido identificado como un factor de riesgo para el diagnóstico de disforia de género (DeLay, Martin, Cook, y Hanish 2018). Se ha observado una fuerte correlación entre

homosexualidad y la no conformidad con los estereotipos basados en el sexo en la infancia se ha observado (por ejemplo, por Li, Kung, y Hines 2017), lo que sugiere que varios de los síntomas enumerados de la disforia de género son también signos tempranos de la homosexualidad.

³ Asociación Americana de Psiquiatría 2013, 451.

⁴ Asociación Americana de Psiquiatría 2013, 452-53.

⁵ Cohn y Crowley 1991.

⁶ Blakemore, Burnett y Dahl 2010.

⁷ Caufriez 1997.

⁸ Khosla, Oursler y Monroe 2012.

⁹ Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En este documento se utiliza el término *agonistas de la GnRH* para referirse a estos fármacos; los estudios citados aquí también se refieren a estos fármacos como *GnRH α* , *GnRH-a*, *análogos de la*

GnRH, *agonistas de la LHRH* (agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante), *bloqueadores de la hormona o bloqueadores de la pubertad*.

La clase de agonistas de la GnRH incluye la leuprolida o leuprorelina (marca Lupron, Lupron Depot, Lupron Depot-Ped, Eligard, Viadur, Fensolvi, Camcevi), la buserelina (Suprefact, Suprecor) goserelina (Zoladex), nafarelina (Synarel), triptorelina (Decapeptyl, Gona-peptyl, Trelstar, Trelstar LA, Trelstar Depot, Triptodur), histrelina (Supprelin LA, Vantas) y gonadorelina (Factrel).

¹⁰ Kumar y Sharma 2014: "Las secreciones de gonadotropina hipofisaria se bloquean al desensibilizarse cuando se proporciona un estímulo continuo de GnRH por medio de un agonista o cuando los receptores hipofisarios están ocupados con un antagonista competitivo." Véase también Conn y Crowley 1991; Mahfouda et al. 2017; Ghelani et al. 2020.

Dado que las hormonas sexuales son sistémicas -lo que significa que actúan en múltiples áreas del cuerpo, incluidos el sistema nervioso, el sistema cardiovascular y el esqueleto-, cabe esperar que la interferencia en la producción de hormonas sexuales tenga efectos múltiples y en cascada en el cuerpo.

Historia y usos de los fármacos supresores de la pubertad

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó por primera vez el agonista de la GnRH leuprorelina como tratamiento para el cáncer de próstata avanzado en 1985.¹¹ Los agonistas de la GnRH han sido aprobados desde entonces como tratamiento para la pubertad precoz central (1993), la endometriosis (2001) y los fibromas uterinos (2001).¹² Desde junio de 2022, los agonistas de la GnRH no están aprobados por la FDA como tratamiento de ninguna enfermedad mental. Su prescripción a los adolescentes con diagnóstico de disforia de género no está autorizada.

Los agonistas de la GnRH se han recetado a adolescentes con diagnóstico de disforia de género al menos desde 1998, cuando las doctoras holandesas Peggy Cohen-Kettenis y Stephanie van Goozen publicaron un estudio de caso de una adolescente.¹³ En los Estados Unidos, los agonistas de la GnRH también se han recetado de forma no autorizada como tratamiento para el autismo.¹⁴ Su prescripción a niños autistas provocó un escándalo nacional y la revocación de la licencia médica del Dr. Mark Geier.¹⁵

Un tercer uso no indicado de los agonistas de la GnRH es la castración química de delincuentes sexuales.¹⁶ Este uso de los fármacos ha resultado controvertido. Cuando la gobernadora de Alabama, Kay Ivey, firmó en 2019 una ley que obligaba a los delincuentes sexuales a tomar agonistas de la GnRH para reducir su tasa de reincidencia, los expertos médicos argumentaron que la ley era "impermissiblemente cruel" debido a los efectos secundarios de los fármacos.¹⁷

Hasta junio de 2022, la FDA ha recibido más de 60.400 notificaciones de reacciones adversas a los agonistas de la GnRH más comunes, incluidas más de 7.900 muertes.¹⁸ Como referencia, los estudios sugieren que el 82-98% de las reacciones adversas a los medicamentos no se notifican.¹⁹

Tabla 1. Informes de reacciones adversas a medicamentos (ADR) para agonistas de GnRH comunes.

Marca	Total ADR	Muertes
Eligard	18,860	3,966
Lupron	9.117	252
Depósito de Lupron	20, 067	2,244
Lupron Depot-Ped	1,308	10
Supprelin LA	684	26
Synarel	2,009	6
Trelstar	780	48
Triptodur	1,095	26
Zoladex	6,484	1,344
Total	60,404	7,922

¹¹ Schaffenburg 1985.

¹² Food and Drug Administration 2017; Orleans 2012.

¹³ Cohen-Kettenis y van Goozen 1998.

¹⁴ Entre 2006 y 2011, el Dr. Mark Geier y David Geier (sin cualificación médica) presentaron tres patentes para un protocolo de tratamiento del autismo utilizando el agonista de la GnRH Lupron y realizaron ensayos clínicos. Véase Geier y Geier 2006; Geier y Geier 2007; Geier y Geier 2011.

¹⁵ Junta de Médicos del Estado de Maryland 2011. La Junta de Médicos del Estado de Maryland determinó que el Lupron suponía un peligro para los

niños, citando el "riesgo de daños óseos y cardíacos", la "supresión de la fertilidad"

y "un riesgo sustancial conocido de daño grave". En las conclusiones de la Junta se cita a Geier diciendo: "Si quieres llamarlo con un nombre desagradable, llámalo castración química. Si quiere llamarlo algo bonito, diga que está bajando la testosterona".

¹⁶ Turner y Briken 2018.

¹⁷ Iati 2019.

¹⁸ Datos sobre reacciones adversas a los medicamentos extraídos del Panel Público del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) (<https://rb.gy/vurabq>).

¹⁹ Hazell y Shakir 2006.

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

Varios países han empezado a pedir precaución en el uso de agonistas de la GnRH en menores. En 2020, el Consejo para la Elección de la Atención Sanitaria de Finlandia recomendó la psicoterapia como alternativa a los agonistas de la GnRH para los menores diagnosticados de disforia de género.²⁰ Un año más tarde, el Hospital Karolinska de Suecia publicó nuevas directrices que prohibían el uso de agonistas de la GnRH en menores, excepto en un entorno de ensayo clínico con una estricta supervisión.²¹ En 2022, la Academia Nacional de Medicina de Francia instó a tener "gran precaución médica" en la prescripción de agonistas de la GnRH a menores.²²

Evaluación de las fuentes

Las fuentes de información sobre los efectos de los agonistas de la GnRH en niños y adolescentes son relativamente escasas. Este documento hace uso de los mejores estudios disponibles, según lo determinado por el tamaño de la muestra, la presencia de un grupo de control y la retención de la cohorte de estudio original en los estudios longitudinales.²³ Las encuestas de respuesta voluntaria se consideran de menor calidad, al igual que los estudios cuyos autores tienen evidentes conflictos de intereses financieros o han demostrado tener un sesgo político. También se tuvieron en cuenta los criterios de exclusión de cada estudio, especialmente en el caso de los estudios que se basan en un diagnóstico de disforia de género pero excluyen a los sujetos que muestran síntomas de enfermedad mental.²⁴

Este documento también examina estudios de casos, que se consideran anecdóticos y no predicen necesariamente la prevalencia o la probabilidad de un resultado concreto. Sin embargo, pueden indicar posibles problemas en áreas poco estudiadas o que necesitan más investigación.

EVIDENCIA

Efectos globales

El efecto principal de los agonistas de la GnRH es inducir artificialmente el hipogonadismo central hipogonadotrópico (HCC), una enfermedad por lo demás poco frecuente que se caracteriza en los adolescentes por la ausencia del estirón, la falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la falta de maduración sexual. El CHH se asocia con resultados negativos para la salud, como baja densidad ósea y osteoporosis, infertilidad, depresión, fatiga y baja libido.²⁵

En particular, las niñas con HSC tienen un mayor riesgo de fractura, pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y osteoporosis: "El hipogonadismo congénito puede ser particularmente perjudicial para el esqueleto porque puede llevar a no alcanzar el pico de masa ósea, además de la pérdida de masa ósea establecida".²⁶ Los estudios también sugieren que el HSC puede estar asociado con el envejecimiento prematuro, y que las niñas con HSC a menudo experimentan complicaciones psicológicas, neurológicas, urinarias y genitales generalmente asociadas con la fase posmenopáusica de la vida.²⁷

En las adolescentes, los agonistas de la GnRH inducen artificialmente la menopausia, una situación que se produce de forma natural en las mujeres de mediana edad cuando cesa la menstruación y disminuyen los niveles de estrógeno. La menopausia prematura, o la insuficiencia ovárica prematura (IO), se ha relacionado con numerosos efectos negativos para la salud, como la reducción de la esperanza de vida;²⁸ el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares²⁹ y de accidentes cerebrovasculares;³⁰ la baja densidad mineral ósea, las fracturas y el aumento del riesgo de osteopatía;³¹ y el aumento del riesgo de demencia y deterioro cognitivo.³² Para una visión general de los efectos de la menopausia prematura, véase Faubion, Kuhle, Shuster y Rocca 2015.

²⁰ Palveluvalikoima 2020.

²¹ Karolinska Universitetssjukhuset 2021.

²² Academia Nacional de Medicina 2022.

²³ En un estudio longitudinal, los investigadores observan la cohorte del estudio a lo largo del tiempo y recogen datos periódicamente. Los estudios longitudinales de baja calidad suelen perder el rastro de un gran porcentaje de participantes en el estudio a lo largo del tiempo (*pérdida de seguimiento*).

²⁴ Los criterios de exclusión son criterios que descalifican a ciertos sujetos para participar en un estudio. Consideramos que los estudios que excluyen a los sujetos con enfermedades

mentales pero que exigen que sus sujetos sean diagnosticados con una enfermedad mental (disforia de género) son intrínsecamente contradictorios, y sus datos probablemente estén sesgados como resultado.

²⁵ Marino et al. 2014; Sultan et al. 2018; Raivio y Miettinen 2019.

²⁶ Silveira y Latronico 2013.

²⁷ Ilovayskaya, Zektser y Lazebnik 2017.

²⁸ Shuster et al. 2010.

²⁹ Kalantaridou et al. 2004; Atsma, Bartelink, Grobbee y van der Schouw 2006; Kannel, Hjortland, McNamara y Gordon 2006; Shuster et al. 2010; Ebong et al. 2014; Rahman, Åkesson y Wolk 2015.

³⁰ De Leciñana et al. 2007; Lisabeth et al. 2009; Baba et al. 2010; Rocca et al. 2012.

³¹ Vega, Egea y Mautalen 1994; Gallagher 2007; Shuster et al. 2010.

³² En los sujetos que desarrollaron PDI después de la ooforectomía (extirpación de los ovarios), Rocca et al. 2007 observaron que "El riesgo [de deterioro cognitivo] aumentaba con la edad más joven en el momento de la ooforectomía." Bove et al. 2014 encontraron un mayor riesgo de deterioro cognitivo y un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Véase también Phung et al. 2010; Scott, Zhang, Valamudi y Brann 2014; Soni y Hogervorst 2014.

Esqueleto

Una de las principales funciones de las hormonas sexuales es el desarrollo de los huesos durante la adolescencia y el mantenimiento de la integridad del esqueleto durante la edad adulta. Los estudios sugieren que la mayor parte de la masa ósea del cuerpo humano se acumula al final de la pubertad,³³ y que la densidad mineral ósea máxima (DMO máxima), o la medida de la densidad ósea de una persona al final de la adolescencia, es un determinante importante del riesgo de osteoporosis de una persona más adelante.³⁴

Existen pruebas sustanciales que sugieren que la privación de hormonas sexuales en la edad adulta provoca un rápido descenso de la densidad mineral ósea (DMO) y puede conducir a la osteoporosis,³⁵ una enfermedad caracterizada por huesos débiles y frágiles. Por lo tanto, cabe esperar que la supresión de las hormonas sexuales con agonistas de la GnRH provoque una disminución de la DMO y un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas.

Esta hipótesis se ve confirmada por los resultados de Spry et al. 2009, que estudiaron a hombres adultos tratados con leuprolida para el cáncer de próstata. El estudio encontró que la DMO disminuyó después de 9 meses de tratamiento, y las tasas de osteoporosis aumentaron en 3 años. Otro estudio de pacientes con cáncer de próstata tratados con leuprorelina descubrió que el fármaco "causaba reducciones significativas en la DMO de la cadera", y que "las fracturas incidentales no espinales... estaban significativamente relacionadas con la duración del AS [leuprorelina]".³⁶ Estos hallazgos están respaldados por numerosos estudios de hombres adultos tratados con agonistas de la GnRH.³⁷ Un gran estudio examinó los registros de más de 50.000 hombres diagnosticados con cáncer de próstata, el 31% de los cuales había recibido terapia de privación de andrógenos (ADT; en este caso, un agonista de la GnRH o la castración quirúrgica). El estudio concluyó que "la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata aumenta el riesgo de fractura".³⁸ Otro estudio con un tamaño de muestra de más de 94.000 hombres encontró un aumento del 39% en el riesgo de fractura, y el riesgo "aumentaba de forma constante a medida que aumentaba el número de dosis de TDA".³⁹ La revisión de la evidencia realizada por Taylor, Canfield y Du 2009 concluyó que los estudios "informaron de aumentos tanto significativos como no significativos en la pérdida de DMO y la osteoporosis".

Los estudios de niños y adolescentes que toman agonistas de la GnRH han encontrado efectos perjudiciales en el crecimiento óseo. Carmichael et al. 2021 descubrieron que "la supresión de la pubertad redujo el crecimiento que dependía de las hormonas de la pubertad, es decir, la altura y la DMO... La DMO y el CMO [contenido mineral óseo] aumentaron... más lentamente que en los compañeros, por lo que la puntuación z de la DMO cayó".⁴⁰ Vlot et al. 2017 encontraron una disminución del recambio óseo entre los adolescentes que tomaban triptorelina,⁴¹ y la DMO de los sujetos cayó por debajo del rango normal mientras tomaban el fármaco. Otros estudios coinciden.⁴²

Inman et al. 2013, un estudio de caso de tres niñas que experimentaron deslizamiento de la epífisis femoral capital (un trastorno de la articulación de la cadera) durante el tratamiento con agonistas de la GnRH, planteó preocupaciones adicionales sobre los efectos de los agonistas de la GnRH en el desarrollo del esqueleto: "Sugerimos que la falta de una exposición adecuada a las hormonas sexuales en un 'período crítico' de la formación ósea puede dar lugar a una epífisis [extremo del hueso] debilitada que se vuelve susceptible de deslizamiento".

El mejor estudio longitudinal disponible de adolescentes tratados con agonistas de la GnRH, Klink et al. 2015, encontró una DMO significativamente inferior al rango normal en los sujetos que habían tomado triptorelina. El estudio concluyó que "la DMO estaba por debajo del potencial de pretratamiento [de los sujetos]" incluso después de varios años de estrógeno artificial o testosterona añadidos, y "o bien se ha retrasado la consecución del pico de masa ósea o bien el propio pico de masa ósea está atenuado." Vlot et al.

2017, sin embargo, descubrió que la DMO volvió "hacia la normalidad" después de 2 años con hormonas artificiales. Ningún estudio ha demostrado todavía la reversibilidad completa de la pérdida de DMO inducida por los agonistas de la GnRH en humanos de cualquier edad.

³³ Matkovic et al. 1994

³⁴ Hernández, Beaupré y Carter 2003; Bonjour, Chevalley, Ferrarini y Rizzoli 2009.

³⁵ Stěpán et al. 1989; Riggs, Khosla y Melton 2002; Khosla, Oursler y Monroe 2012; Cauley 2015; Khosla y Monroe 2018.

³⁶ Denham et al. 2013.

³⁷ Véase, por ejemplo, Kiratli, Srinivas, Perkash y Terris 2001; Stoch et al. 2001; Basaria et al. 2002; Berruti et al. 2002; Preston et al. 2002; Morote et al. 2003; Greenspan et al. 2005; Smith et al. 2005; Smith et al. 2006; Morote et al. 2007; Wadwa, Weston, Mistry y Parr 2009; Hamilton et al. 2010; Wang et al. 2015; Wang et al.

2017.

³⁸Shahinian, Kuo, Freeman y Goodwin 2005.

³⁹Nguyen, Lairson, Swartz y Du 2018.

⁴⁰ La puntuación *z* se refiere a la relación de un punto de datos con el valor medio. Una puntuación *z* baja en este caso significa que la DMO de los sujetos estaba muy por debajo del rango de DMO normal para su edad. Esto puede explicarse en parte porque la DMO de los compañeros aumenta durante la pubertad normal, mientras que los sujetos que tomaban agonistas de la GnRH se quedaban atrás.

⁴¹ El recambio *óseo se refiere a* la renovación natural del tejido óseo, que tiene lugar de forma constante pero gradual en los seres humanos sanos. El recambio óseo aumenta de forma natural en los adolescentes sanos; véase van Coeverden et al. 2002. En los adultos, tanto el recambio óseo alto como el bajo pueden provocar debilidad ósea, osteoporosis y fracturas.

⁴² Hirsch et al. 2005; Tung, Lee, Tsai y Hsiao 2007; Kaya, Cayir, Turan y Ozkan 2015; Joseph, Ting y Butler 2019; Navabi, Tang, Khatchadourian y Lawson 2021.

Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio a largo plazo sobre la reversibilidad de la pérdida de DMO inducida por agonistas de la GnRH en niños o adolescentes.⁴³ Existe cierto consenso científico en que los hombres adultos tratados con agonistas de la GnRH recuperan parcialmente la DMO tras interrumpir el tratamiento, dependiendo de la recuperación de los niveles de testosterona. Spry et al. 2009 descubrieron que "el cambio de la DMO en aquellos que permanecieron 'fuera' de la terapia durante 2 años... estaba fuertemente asociado con el nivel de recuperación de la testosterona... El fracaso en la recuperación de la testosterona estaba asociado con una peor DMO final". Otros estudios similares coinciden.⁴⁴ Sin embargo, un estudio de mujeres adultas tratadas a largo plazo con agonistas de la GnRH para la endometriosis descubrió que la DMO perdida "no se recupera totalmente hasta 6 años después del tratamiento. El uso de TRH [terapia hormonal sustitutiva] no afecta a este proceso".⁴⁵ También hay que tener en cuenta que los datos de los estudios de adultos que recuperan la DMO perdida mucho después de la pubertad normal no pueden extrapolarse responsablemente a los niños que desarrollan una nueva DMO durante la pubertad retrasada artificialmente.

La supresión de las hormonas sexuales también puede afectar a la salud dental, que está relacionada con la salud ósea. Un estudio de 68 hombres con cáncer de próstata descubrió una prevalencia del 80,5% de enfermedad periodontal en los que recibían terapia de privación androgénica no especificada, y sólo una prevalencia del 3,7% en el grupo de control.⁴⁶ Otro estudio descubrió un aumento de la MMP-8 salival (un indicador de la enfermedad periodontal) entre los hombres que recibían un tratamiento de privación de andrógenos no especificado.⁴⁷

Sistema cardiovascular y riesgo de diabetes

Hay algunas pruebas que demuestran que las hormonas sexuales desempeñan un papel en el mantenimiento de la salud del corazón, aunque la relación exacta entre las hormonas y el corazón no se conoce del todo.⁴⁸ Por lo tanto, las consecuencias de los agonistas de la GnRH para el corazón no se conocen del todo. Sin embargo, hay pruebas significativas que demuestran que los agonistas de la GnRH pueden tener diversos y graves efectos sobre el sistema cardiovascular.

Los estudios sobre hombres adultos que reciben agonistas de la GnRH como tratamiento para el cáncer de próstata son la fuente más abundante y de mayor calidad sobre los efectos de estos fármacos en el sistema cardiovascular. El mayor estudio disponible sobre este tema incluyó datos de más de 108.000 hombres, y descubrió que los hombres que recibieron agonistas de la GnRH tenían un aumento del 9% en el riesgo de infarto de miocardio (ataque al corazón).⁴⁹ Otro gran estudio, que examinó los registros de más de 31.000 pacientes con cáncer de próstata, descubrió un aumento del 31% en el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular entre los pacientes que tomaban agonistas de la GnRH.⁵⁰ Un estudio similar, que examinó los registros de más de 73.000 pacientes con cáncer de próstata, concluyó que "el tratamiento con agonistas de la GnRH... puede estar asociado a un mayor riesgo de diabetes incidente [44%] y de enfermedad cardiovascular [16%]".⁵¹ La revisión de las pruebas realizada por Kintzel, Chase, Schultz y O'Rourke en 2008 observó que "el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular grave se hace evidente a los pocos meses de comenzar la TAD [incluidos los agonistas de la GnRH]".

Nguyen, Lairson, Swartz, y Du 2018, con un tamaño de muestra de más de 94.000, encontraron mayores riesgos de diabetes (un aumento del 21%), enfermedad coronaria (12%) e infarto agudo de miocardio (11%) entre los hombres adultos tratados con agonistas de la GnRH. Otros estudios a gran escala han encontrado resultados similares.⁵²

Estos resultados pueden verse mitigados por la presencia de otros factores: "el uso de ADT [incluidos los agonistas de la GnRH] se inclina hacia aquellos que no se consideran aptos para el tratamiento con intención de curar".⁵³ También hay que tener en cuenta que un mayor riesgo de síntomas cardiovasculares puede no ser una consecuencia tan grave en los niños y adolescentes como en los adultos, ya que los niños tienen naturalmente un menor riesgo de base de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.

⁴³ Klink et al. 2018 no recogieron datos sobre sujetos mayores de 22 años. Gallagher et al. 2018, una encuesta de mujeres jóvenes que habían sido tratadas con Lupron Depot para la endometriosis hasta 7 años antes, encontraron que el 10% de las encuestadas que habían suspendido la medicación informaron de una pérdida ósea que consideraban "irreversible."

Dado que la encuesta se basó en la autoinformación y, por tanto, en la experiencia subjetiva de los síntomas, es imposible determinar si otras encuestadas habían experimentado pérdida ósea sin síntomas perceptibles.

⁴⁴ Yu et al. 2012; Wang et al. 2017.

⁴⁵ Pierce, Gazvani y Farquharson 2000.

⁴⁶ Famili, Cauley y Greenspan 2007; véase también Trost et al. 2013.

⁴⁷ Memon, Aleem, Memon y Lee 2022.

⁴⁸ Ayaz y Howlett 2015: "los receptores para todas las principales hormonas esteroides sexuales, incluida la testosterona, están presentes en los cardiomiocitos individuales [células que controlan los latidos del corazón] ... estas hormonas pueden influir en el corazón a nivel celular". Véase también Aryan et al. 2020: "Hay pruebas considerables que sugieren que el estrógeno modula la fisiología y la función cardiovascular tanto en la salud como en la enfermedad, y que podría servir potencialmente como agente cardioprotector."

⁴⁹ Keating, O'Malley, Freedland y Smith 2013.

⁵⁰ Jespersen, Nørgaard y Borre 2014.

⁵¹ Keating, O'Malley y Smith 2006.

⁵² Lage, Barber y Markus 2007; Saigal et al. 2007.

⁵³ Rhee et al. 2014.

No obstante, abundan los estudios de casos de hombres y mujeres adultos que experimentaron acontecimientos cardiovasculares mientras tomaban agonistas de la GnRH y no deben pasarse por alto. Entre los síntomas notificados se encuentran el ictus ^{isquémico}⁵⁴, el infarto de ^{miocardio}⁵⁵, la angina de pecho (dolor torácico intenso)⁵⁶, la taquicardia ^{supraventricular}⁵⁷, la oclusión de la vena central de la ^{retina}⁵⁸ y "rasgos histo-lógicos de vasculitis [inflamación de las venas] y aterosclerosis [arterias recubiertas de placas]"⁵⁹.

La evidencia sobre los síntomas cardiovasculares en niños y adolescentes que reciben agonistas de la GnRH es escasa. Wojniusz et al. 2016 descubrieron que las niñas tratadas con Decapeptyl para la pubertad precoz central "mostraban frecuencias cardíacas en reposo significativamente más bajas que los controles", mientras que la encuesta de Gallagher et al. 2018 sobre mujeres jóvenes tratadas con Lupron Depot para la endometriosis descubrió que una encuestada (de 20) consideraba que la hipertensión arterial era un efecto secundario "irreversible" del tratamiento.

Tanto en adultos como en adolescentes, se ha demostrado que los agonistas de la GnRH afectan negativamente a otros factores de riesgo de eventos cardiovasculares y diabetes de tipo 2. ⁶⁰ Los estudios sugieren que los agonistas de la GnRH aumentan el peso corporal⁶¹ y el porcentaje de grasa corporal,⁶² aumentan los marcadores glucémicos,⁶³ disminuyen la sensibilidad a la insulina,⁶⁴ y aumentan la rigidez arterial. ⁶⁵ Smith et al. 2002 también descubrieron que los agonistas de la GnRH aumentan el colesterol total y el colesterol LDL ("malo"), aunque varios estudios más pequeños no encontraron previamente ningún cambio en el LDL. ⁶⁶ Por lo tanto, el impacto de los agonistas de la GnRH en los niveles de colesterol es incierto.

En 2010, la FDA emitió un memorando en el que exigía que todos los agonistas de la GnRH fueran etiquetados con una advertencia de "mayor riesgo de diabetes y ciertas enfermedades cardiovasculares (ataque cardíaco, muerte súbita cardíaca, accidente cerebrovascular) en los hombres que reciben estos medicamentos para el tratamiento del cáncer de próstata".⁶⁷ El informe de 2017 de la FDA sobre Lupron descubrió que cada una de las siguientes reacciones adversas tenía una incidencia superior al 5% en los ensayos clínicos: Cambios en el ECG o isquemia (obstrucción del flujo sanguíneo), presión arterial alta y edema periférico (hinchazón de las extremidades).⁶⁸

Tiroides

Los agonistas de la GnRH pueden tener un impacto negativo en la tiroides, una glándula de la garganta que mantiene muchas funciones corporales, incluyendo el metabolismo,⁶⁹ el desarrollo y mantenimiento de los huesos,⁷⁰ y el desarrollo del cerebro. ⁷¹ Un estudio de 50 niños tratados con agonistas de la GnRH para la pubertad precoz central descubrió que "más del 70%... tenía la función tiroidea alterada",⁷² y un estudio reciente de mujeres adultas descubrió que "la GnRH-a puede aumentar significativamente los niveles séricos de TSH [hormona estimulante de la tiroides] con el posible desarrollo de una disfunción tiroidea subclínica."⁷³ Massart, Harrell, Federico y Saggese 2007 no encontraron "ninguna evidencia de disfunción tiroidea... aunque se observaron cambios en las [hormonas relacionadas con la tiroides] TSH, FT3 y en las proporciones FT3/FT4"; otro estudio no encontró cambios en la función tiroidea con los agonistas de la GnRH. ⁷⁴

⁵⁴ Fujiki, Tsuboi y Yamada 2007. El *ictus isquémico* es el tipo más común de ictus y se produce cuando un coágulo de sangre bloquea el flujo sanguíneo al cerebro.

⁵⁵ McCoy 1994; Coli et al. 2007; Sasaki et al. 2010; Pérez, Menegus, y Taub 2015.

⁵⁶ McCoy 1994. La angina de pecho está causada por un flujo sanguíneo inadecuado hacia el corazón.

⁵⁷ Sharma y Muggia 2013. La *taquicardia supraventricular* es un latido rápido causado por la interrupción de los impulsos eléctricos normales del corazón.

⁵⁸ Federici 2007. La obstrucción de la vena central de la retina es una causa común de pérdida de visión en poblaciones de edad avanzada.

⁵⁹ Mesia et al. 1997. Las *características histológicas ...* se refieren a la observación de los síntomas en el tejido biopsiado bajo el microscopio.

⁶⁰ Levine et al. 2012; véase también Kintzel, Chase, Schultz y O'Rourke 2008.

⁶¹ Tayek et al. 1990; Smith et al. 2002; Smith 2004; Gallagher et al. 2018.

⁶² Smith et al. 2001; Berruti et al. 2002; Smith et al. 2002; Smith 2004; Smith, Lee y Nathan 2006; Schagen, Cohen-Kettenis, Delemarre-van de Waal y Hannema 2016; Nokoff et al. 2021.

⁶³ Nokoff et al. 2021.

⁶⁴ Tropeano et al. 1997; Smith et al. 2001; Dockery et al. 2003; Smith, Lee y Nathan 2006; Nokoff et al. 2021. Matsui et al. 2012 descubrieron que los agonistas de la GnRH provocaban cambios en la sensibilidad a la insulina que variaban "en función de la sensibilidad a la insulina de referencia antes del tratamiento."

⁶⁵ Smith et al. 2001; Dockery et al. 2003.

⁶⁶ Bagatell et al. 1992; Eri, Urdal y Bechensteen 1995; Arrer et al. 1996; von Eckardstein et al. 1997.

⁶⁷ U.S. Food & Drug Administration 2010.

⁶⁸ Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos 2017.

Estas acciones re- adversas "fueron reportadas por tener una relación posible o probable con el medicamento según el médico tratante".

⁶⁹ Brent 2012.

⁷⁰ Gogakos, Bassett y Williams 2010; Waung, Bassett y Williams 2012.

⁷¹ Oppenheimer y Schwartz 1997; Bernal 2007.

⁷² Naderi, Soheilrad y Haghshenas 2019.

⁷³ Du et al. 2019.

⁷⁴ Chantilis, Barnett-Hamm, Byrd y Carr 1995.

Los estudios de casos proporcionan pruebas adicionales, aunque anecdóticas, del impacto de los agonistas de la GnRH en la tiroides. Han et al. 2013 informaron de tres casos de disfunción tiroidea en mujeres coreanas que recibieron un agonista de la GnRH de acción prolongada, y concluyeron que "la alteración inducida por el agonista de la GnRH en los niveles séricos de gonadotropina y hormonas sexuales puede desencadenar la autoinmunidad tiroidea." Los estudios de casos de pacientes que reciben leuprolida también han informado de tiroiditis, tanto hipo como hipertiroidismo, y niveles fluctuantes de tiroides.⁷⁵

Cerebro

Por su diseño, los agonistas de la GnRH actúan en el cerebro; su función principal es interrumpir la relación entre el hipotálamo y la hipófisis.⁷⁶ Estos fármacos también pueden afectar a otras partes del cerebro en las que hay receptores de GnRH, según la evaluación de Wilson, Meethal, Bowen y Atwood 2007 sobre la leuprolida:

la presencia de GnRHR [receptores de GnRH] en una multitud de tejidos no reproductivos, incluido el reciente descubrimiento de la expresión de GnRHR en el hipocampo y la corteza del cerebro humano, indica que los análogos de GnRH, como el acetato de leuprolida, también pueden actuar directamente a través de los GnRHR tisulares para modular la función (cerebral). Así pues, los mecanismos moleculares que subyacen al efecto terapéutico de los análogos de la GnRH ... pueden ser más complejos de lo que se pensaba en un principio.

Hough et al. 2019 añade: "la administración [de agonistas de la GnRH] durante el periodo peripuberal podría influir en el desarrollo y la función normales del cerebro, ya que los receptores de la GnRH se expresan en regiones cerebrales que regulan las emociones, la cognición, la motivación y la memoria."

De hecho, las pruebas sugieren que los agonistas de la GnRH pueden tener consecuencias a largo plazo para la inteligencia y la memoria en niños y adolescentes. Mul et al. 2001 descubrieron que "los niveles de cociente intelectual disminuyeron significativamente durante el tratamiento" con triptorelina. Entre los 30 niños estudiados, el coeficiente intelectual medio descendió de 100,2 a 93,1, una pérdida global de 7,1 puntos. Otro estudio, el de Wojniusz et al. 2016, descubrió que las niñas tratadas con agonistas de la GnRH presentaban un coeficiente intelectual 8 puntos inferior al de los controles, aunque concluyó que "la diferencia no era significativa".⁷⁷ La diferencia de 8 puntos re-

El estudio señala que excluyó a varios sujetos del grupo de tratamiento porque sus puntuaciones de CI eran inferiores a 70. Si Wojniusz et al. hubieran incluido a todos los sujetos en su análisis, el coeficiente intelectual medio del grupo de tratamiento habría descendido a 77-25 puntos por debajo del coeficiente intelectual medio del grupo de control, y ciertamente sería estadísticamente significativo.

Los resultados de Staphorsius et al. 2015 fueron igualmente contradictorios. El estudio administró la prueba común de la "Torre de Londres" para la función ejecutiva⁷⁸ a los niños que tomaban agonistas de la GnRH y a los grupos de control, y descubrió que los niños que recibían agonistas de la GnRH "tenían puntuaciones de precisión significativamente más bajas [en la prueba de ToL] que los grupos de control"; sin embargo, concluyeron que "el tratamiento con GnRH no tenía ningún efecto en el rendimiento de ToL" y "no hay efectos perjudiciales de la GnRH en la EF [función ejecutiva]".

Una preocupación neurológica adicional fue planteada por la encuesta de Gallagher et al. 2018 de mujeres jóvenes que habían tomado agonistas de GnRH para la endometriosis. El 12% de las encuestadas informó de pérdida de memoria durante el tratamiento; el 20% informó de pérdida de memoria que persiste más de 6 meses después del tratamiento; y el 10% informó de pérdida de memoria irreversible. Aunque Gallagher et al. 2018 es una encuesta relativamente pequeña, proporciona evidencia anecdótica para la pérdida de memoria después del tratamiento con agonistas de GnRH durante la adolescencia. Schneider et al. 2017 también proporciona pruebas anecdóticas de la pérdida de la memoria de trabajo en un chico que tomaba agonistas de la GnRH.

⁷⁵ Kasayama, Miyake y Samejima 2000; Amino et al. 2003; Krstevska-Konstantinova, Jancevska y Gucev 2010; Miao, Yan, Wang y Wang 2018.

⁷⁶ La glándula pituitaria se encuentra directamente debajo del hipotálamo, una parte del cerebro. En circunstancias normales, el hipotálamo produce GnRH, que es captada por los receptores de GnRH de la hipófisis. Los agonistas de la GnRH sobrecargan los receptores de la GnRH en la glándula pituitaria con GnRH artificial,

forzándolos a desencadenarse. Véase Mejía-Otero, White y López 2021; y "Supresión de la pubertad" más arriba.

⁷⁷ Wojniusz et al. 2016. Como observó Hayes 2017, el documento "minimiza la diferencia bastante sustancial encontrada en las puntuaciones de CI ... Estas estimaciones de CI se presentan como puntuaciones de CI estandarizadas,

que sitúa a una niña con una puntuación de 102 en el percentil 55, y a una niña con una puntuación de 94 en el percentil 34. Es cuestionable que las puntuaciones que indican una diferencia de percentiles de este tamaño puedan calificarse de "muy similares".

⁷⁸ *La función ejecutiva se refiere a un grupo de habilidades cognitivas que son esenciales para el aprendizaje, la*

productividad y la resolución de problemas (atención, memoria de trabajo, pensamiento flexible y autocontrol).

⁷⁹ Staphorsius et al. 2015 también aporta pruebas de la sobrerrepresentación de homosexuales entre los adolescentes diagnosticados con disforia de género: "Todos los controles tenían una orientación heterosexual. Los adolescentes con DG se sentían todos atraídos sexualmente por parejas de su sexo natal."

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

Los estudios de adultos tratados con agonistas de la GnRH para el cáncer de próstata o la endometriosis también han demostrado una función cerebral deteriorada y un posible riesgo de otros efectos secundarios neurológicos graves. Green et al. 2002 descubrieron que los hombres tratados con agonistas de la GnRH mostraban "deterioro de la memoria, la atención y las funciones ejecutivas" en comparación con los controles. Casi la mitad de los sujetos que fueron tratados con un agonista de la GnRH mostraron una disminución de la atención y la memoria, mientras que ningún sujeto del grupo de control mostró ninguna disminución. Nelson, Lee, Gamboa y Roth 2008, en una revisión de los efectos cognitivos de los agonistas de la GnRH en hombres adultos, observaron que "el agotamiento de la testosterona puede afectar a las áreas de la memoria de trabajo, la memoria verbal y la capacidad visual espacial". Otros estudios han encontrado evidencias de deterioro cognitivo en hombres que toman agonistas de la GnRH,⁸⁰ aunque varios estudios encontraron mejoras en las puntuaciones específicamente en pruebas verbales⁸¹ o en el recuerdo de objetos.⁸²

Los agonistas de la GnRH pueden aumentar el riesgo de demencia en los adultos. Dos grandes estudios con más de 20.000 pacientes con cáncer de próstata descubrieron que los que tomaban agonistas de la GnRH tenían un 15% o un 13% más de riesgo de demencia.⁸³ Smith et al. 2018, sin embargo, sugirieron que los agonistas de la GnRH pueden proteger contra la enfermedad de Alzheimer en los hombres mayores. Esto puede explicarse por los posibles vínculos entre los niveles de la hormona luteinizante y el Alzheimer; la GnRH hace que la glándula pituitaria produzca LH, y los agonistas de la GnRH, por lo tanto, reducen los niveles de LH.⁸⁴

Otros efectos de los agonistas de la GnRH en el cerebro son la ralentización de los tiempos de reacción,⁸⁵ las convulsiones,⁸⁶ y la hipertensión intracraneal (aumento de la presión alrededor del cerebro).⁸⁷ Estudios de casos han informado de hipertensión intracraneal causada por un tumor hipofisario inducido por agonistas de la GnRH,⁸⁸ y apoplejía hipofisaria (hemorragia de un tumor hipofisario).⁸⁹ La pseudotumor cerebri, una forma de hipertensión intracraneal cuyos síntomas imitan a los de un tumor cerebral e incluyen la pérdida de visión, se ha notificado varias veces tanto en niños como en adultos tratados con agonistas de la GnRH.⁹⁰

Los estudios realizados en ovejas macho puberales han demostrado que los agonistas de la GnRH deterioran la memoria espacial a largo plazo,⁹¹ aumentan el comportamiento de riesgo,⁹² e incrementan temporalmente la reactividad emocional⁹³, pero pueden disminuir la reactivación emocional al principio de la edad adulta.⁹⁴ Un estudio adicional de ovejas púberes de ambos sexos demostró que los agonistas de la GnRH aumentaban el tamaño de la amígdala y sugirió que "el aumento de la concentración de GnRH durante la pubertad puede tener un impacto importante en el desarrollo normal del cerebro en los mamíferos".⁹⁵ Anacker et al. 2021, que estudiaron los efectos de la leuprolida en ratones machos y hembras, encontraron un aumento de la hiperlocución y de las respuestas neuroendocrinas al estrés entre los machos, y "hiponofagia y comportamiento similar a la desesperación" en las hembras.⁹⁶

⁸⁰ Bussiere, Beer, Neiss y Janowsky 2005; Jenkins, Bloomfield, Shilling y Edginton 2005; Salminen et al. 2005.

⁸¹ Cherrier, Rose y Higano 2003; Salminen et al. 2005. Almeida et al. 2004 descubrieron mejoras en la memoria verbal y visual después de 9 meses de tratamiento con agonistas de la GnRH, y una mejora adicional un año después de interrumpir el tratamiento; sin embargo, la parte de la prueba cognitiva de este estudio está mal diseñada. Como observan Nelson, Lee, Gamboa y Roth 2008, "la administración extremadamente frecuente de pruebas neuropsicológicas conduce a efectos de práctica (es decir, los pacientes mejoran con el tiempo con la práctica), y no se incluyó ningún grupo de comparación en el estudio. Es muy posible que los resultados de este estudio sean artefactos debido a los efectos de la práctica".

⁸² Salminen et al. 2004.

⁸³ Respectivamente, Robinson et al. 2019; Huang et al. 2020. Véase también Nead et al. 2017; Nguyen, Lairson, Swartz y Du 2018. Shim et al. 2020 concluyeron que los agonistas de la GnRH no tienen ningún efecto sobre el riesgo de demencia, pero esta conclusión es muy sospechosa debido a los inusuales criterios de exclusión y a los ajustes extremos realizados a los datos brutos, que parecen sugerir, en cambio, una asociación entre dosis más altas de agonistas de la GnRH y un mayor riesgo de demencia.

⁸⁴ Véase Burnham y Thornton 2015.

⁸⁵ Salminen et al. 2004; Stenbæk et al. 2016.

⁸⁶ Gatti, Brinker y Avigan 2013. También se han notificado convulsiones en niños. Véase Feuillan et al. 1999; Akaboshi y Takeshita 2000. Minagawa y Sueoka 1999 encontraron un empeoramiento de las convulsiones en una niña con epilepsia que fue tratada con leuprolida para la pubertad precoz.

⁸⁷ Alexander y Levi 2013; Tan et al. 2020.

⁸⁸ Massoud et al. 2006(a); Massoud et al. 2006(b).

⁸⁹ Véase Huang et al. 2013, que cita diez estudios de casos adicionales de apoplejía hipofisaria inducida por agonistas de la GnRH en hombres y mujeres adultos, y Guarda et al. 2021, que cita siete casos.

⁹⁰ Boot 1996; Gül et al. 2016; Omar, Nyaga y Mungai 2020.

⁹¹ Hough et al. 2017a. Hough et al. 2017b demuestran que la memoria espacial de los carneros tratados con agonistas de la GnRH no mejora tras finalizar el tratamiento.

⁹² Wojniusz et al. 2011.

⁹³ Hough et al. 2017a.

⁹⁴ Evans et al. 2012; Hough et al. 2019. Este último concluyó: "Parece haber una ventana durante la pubertad tardía o la edad adulta temprana en la que la supresión de la testosterona se asocia con una menor reactividad emotiva, lo que será de relevancia para los pacientes que reciben tratamiento con GnRH durante este tiempo."

⁹⁵ Nuruddin et al. 2013. Las amígdalas son dos regiones de materia gris en el cerebro. Están implicadas en el procesamiento de las emociones, especialmente en la respuesta al miedo; véase Calder, Lawrence y Young 2001.

⁹⁶ La *hiperlocución* se refiere al movimiento excesivo debido a la sobreestimulación del sistema nervioso. La *hiponofagia*, o "timidez del cebo", se refiere al bajo consumo de alimentos nuevos o de alimentos conocidos en situaciones nuevas, y se utiliza a menudo como medida de ansiedad en ratones y ratas.

Salud mental

Actualmente, existen dos modelos clínicos principales para responder a un diagnóstico de disforia de género en la infancia o la adolescencia. En el primero, conocido como método de espera vigilante, los médicos observan al paciente durante el transcurso de la pubertad para determinar si el diagnóstico de disforia de género se aplica a largo plazo. El segundo modelo, el modelo afirmativo, requiere que los médicos afirmen al paciente como miembro del sexo opuesto y comiencen un régimen de agonistas de la GnRH en la pubertad temprana.⁹⁷ El "modelo afirmativo" asume que los niños y adolescentes diagnosticados con disforia de género serán incapaces de llevar una vida feliz o saludable sin intervención. Existe la creencia generalizada de que los que reciben un diagnóstico de disforia de género son propensos a intentar o suicidarse cuando no se les afirma como el sexo opuesto, aunque no está claro qué pruebas, si es que hay alguna, apoyan esta creencia.⁹⁸

La evidencia disponible muestra que la gran mayoría de los niños y adolescentes diagnosticados con disforia de género tienen probabilidades de lograr resultados positivos en salud mental (*desistencia*) si son tratados con el método de espera vigilante. La revisión de Steensma et al. 2013 de los estudios disponibles encontró tasas de desistencia del 61-98% en niños tratados con espera vigilante. La Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH), que con frecuencia defiende el uso de agonistas de la GnRH, está de acuerdo en que es mucho más probable que los niños desistan que que persistan sin intervención.⁹⁹ De hecho, los estudios suelen mostrar altas tasas de desistimiento.¹⁰⁰ Singh, Bradley y Zucker 2021, que contaba con la mayor cohorte de estudio hasta la fecha, estudiaron a 139 chicos y encontraron una tasa de desistimiento del 87,8%.

Un conjunto de pruebas más pequeño sugiere que el tratamiento con el modelo afirmativo puede prevenir la desistencia. Varios estudios han demostrado que la gran mayoría de los niños que reciben agonistas de la GnRH tras un diagnóstico de disforia de género persisten en la búsqueda de estrógenos o testosterona artificiales, y la mayoría se somete posteriormente a cirugías mamarias y/o genitales.¹⁰¹ Se desconoce si los agonistas de la GnRH son la causa fundamental de la persistencia, o si contribuyen otros factores relacionados; por ejemplo, Steensma et al. 2013 encontraron que factores que incluyen "una transición de rol social" "estaban asociados con la persistencia de la disforia de género en la infancia."

Numerosos estudios han demostrado que los agonistas de la GnRH tienen un impacto negativo en la salud mental. Lo más relevante y preocupante son los hallazgos del Tavistock and Portman Trust, un centro de salud mental de Londres vinculado a una clínica de género para menores (el Gender Identity Development Service). En 2015, el Trust informó de un aumento estadísticamente significativo de pensamientos suicidas y conductas autolesivas entre los adolescentes que tomaban agonistas de la GnRH.¹⁰² Se pidió a los sujetos que marcaran las afirmaciones "Intento deliberadamente hacerme daño o matarme" y "Pienso en suicidarme" como *no verdadero*, *a veces* o *a menudo verdadero*. Después de un año de supresión de la pubertad, el porcentaje de respuestas a *veces* y a *menudo verdaderas* aumentó (del 28,9% al 32,10% para la primera pregunta; del 34,1% al 41,3% para la segunda). El mismo documento informa de que "las niñas mostraron un aumento significativo de los problemas de comportamiento y emocionales".¹⁰³

⁹⁷ Levine, Abbruzzese y Mason 2022.

⁹⁸ Esta afirmación se repite en las introducciones de numerosos estudios científicos revisados por pares, como el de Olson-Kennedy et al. 2019 y Olson-Kennedy et al. 2021. Olson-Kennedy et al. 2021 cita a Hembree et al. 2017, que no proporciona información sobre el suicidio. Olson-Kennedy et al. 2019 cita a Corliss, Belzer, Forbes, y Wilson 2007; Olson et al. 2015; y Reisner et al. 2015, todos los cuales sugieren que puede haber una correlación entre un diagnóstico de disforia de género y la suicidalidad, pero no indican si el tratamiento con el modelo afirmativo tiene algún efecto sobre la suicidalidad. Turban, King, Carswell y Keuroghlian 2020(a) y Turban, King, Carswell y Keuroghlian 2020(b) intentan demostrar una correlación entre el tratamiento con el método de espera vigilante y la suicidalidad, pero su metodología es críticamente defectuosa (véase la sección "Estado de la investigación", más adelante).

⁹⁹ Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero 2012: "en los estudios de seguimiento de niños prepúberes (principalmente varones) que fueron remitidos a las clínicas para la evaluación de la disforia de género, la disforia persistió en la edad adulta sólo para el 6-23% de los niños [= Tasa de desistimiento del 77-94%] ... Los chicos de estos estudios eran más propensos a

identificarse como gay en la edad adulta que como transgénero... Estudios más recientes, que también incluían a niñas, mostraron una tasa de persistencia del 12-27% [= tasa de desistencia del 73-88%] de la disforia de género en la edad adulta".

WPATH continúa argumentando que la persistencia es más probable en los adolescentes, citando a de Vries, Steensma, Doreleijers y Cohen-Kettenis 2011. Esta conclusión es demasiado fuerte dado que todos los sujetos de ese estudio recibieron agonistas de la GnRH, y los agonistas de la GnRH son una posible causa de persistencia (véase el párrafo siguiente).

¹⁰⁰ Véase, porejemplo, Drummond, Bradley, Peterson-Badali y Zucker 2008; Singh 2012; Wallein y Cohen-Kettenis 2008.

¹⁰¹ De Vries, Steensma, Doreleijers y Cohen-Kettenis 2011; de Vries et al. 2014; Brik et al. 2020; Carmichael et al. 2021. Estos procedimientos se tratan como los siguientes pasos lógicos en un proceso conocido como *transición*: estrógeno artificial, aumento de pecho y vaginoplastia para los niños/hombres; testosterona artificial, mastectomía, histerectomía y faloplastia o metoidioplastia para las niñas/mujeres.

¹⁰² Tavistock and Portman NHS Foundation Trust 2015, p. 53.

¹⁰³ Tavistock and Portman NHS Foundation Trust 2015, p. 51.

Otros estudios han informado de que las chicas que toman agonistas de la GnRH experimentan ansiedad¹⁰⁴ y una mayor reactivación emocional.¹⁰⁵ Los estudios de adultos han encontrado un mayor riesgo de depresión¹⁰⁶ o "síntomas depresivos subclínicos"¹⁰⁷ y ansiedad,¹⁰⁸ y proporcionan evidencia anecdótica de manía y psicosis,¹⁰⁹ psicosis transitoria,¹¹⁰ o síntomas psicóticos¹¹¹ en pacientes previamente sanos mentalmente. También se ha informado de insomnio y problemas para dormir,¹¹² y el informe de la FDA de 2017 sobre Lupron encontró una incidencia del 7% de insomnio y otros trastornos del sueño en los ensayos clínicos.¹¹³ Todos los trastornos psiquiátricos mencionados se han relacionado con un mayor riesgo de suicidio en adolescentes específicamente.¹¹⁴

Sexualidad y sistema reproductivo

El efecto previsto de los agonistas de la GnRH es desensibilizar los receptores de la GnRH en la hipófisis y, por lo tanto, impedir que ésta envíe señales a las gónadas para que produzcan hormonas sexuales (estrógeno y testosterona). Está ampliamente demostrado que la privación de hormonas sexuales hace que el sistema reproductor y los órganos sexuales dejen de funcionar (en los adultos) o de desarrollarse (en los adolescentes).

Se sabe que los agonistas de la GnRH provocan una castración química en los hombres^{adultos}¹¹⁵ y se han utilizado intencionadamente para castrar químicamente a los delincuentes sexuales.¹¹⁶ Hay algunas pruebas que sugieren que también disminuyen la libido en las mujeres¹¹⁷ y en las adolescentes.¹¹⁸

Los adolescentes que reciben agonistas de la GnRH no maduran sexualmente mientras toman los fármacos, y pueden sufrir un retraso en su desarrollo sexual incluso después de interrumpir el tratamiento. Los estudios han encontrado una regresión del desarrollo mamario en las adolescentes que toman agonistas de la GnRH, y una disminución del tamaño testicular en los adolescentes.¹¹⁹ También existen pruebas anecdóticas del subdesarrollo de los genitales masculinos.¹²⁰ Varios estudios han sugerido que el retraso en la maduración sexual puede ser reversible específicamente en niñas tratadas con agonistas de la GnRH para la pubertad precoz central,¹²¹ pero se desconoce si lo mismo se aplica a los adolescentes que toman agonistas de la GnRH durante la ventana normal de la pubertad.

Korte et al. 2008 plantearon otras preocupaciones sobre los efectos de los agonistas de la GnRH en el desarrollo sexual:

La terapia hormonal temprana puede interferir en el desarrollo del paciente como homosexual. Esto puede no ser del interés de los pacientes que, como resultado de la terapia hormonal, ya no pueden tener las experiencias decisivas que les permiten establecer una identidad homosexual.

Se sabe que los agonistas de la GnRH afectan a la función genital y reproductiva de mujeres y niñas. Varios estudios han descubierto que las mujeres tratadas con agonistas de la GnRH a menudo experimentan sequedad vaginal,¹²² y se ha informado de al menos un caso de estenosis vaginal (estrechamiento) relacionado con la sequedad vaginal inducida por los agonistas de la GnRH.¹²³ Yeshaya et al. 1998, que estudiaron a niñas con pubertad precoz central, descubrieron que el 28,5% de la cohorte del estudio desarrolló sangrado vaginal después del tratamiento con agonistas de la GnRH. En el 14,3% de los sujetos, el sangrado duró entre 11 y 13 días.

¹⁰⁴ Gallagher et al. 2018.

¹⁰⁵ Wojniusz et al. 2016. Feuillan et al. 1999 pueden aportar pruebas anecdóticas de depresión en niñas que toman agonistas de la GnRH.

¹⁰⁶ Toren et al. 1996; Warnock, Bundren y Morris 1998; Almeida et al. 2004; Frokjaer et al. 2015; Macoveanu et al. 2016; Stenbæk et al. 2016; Fisher et al. 2017; Frokjaer 2020. Van Tol-Geerdink et al. 2011, que estudiaron a pacientes con cáncer de próstata tratados tanto con un agonista de la GnRH como con un antiandrógeno, encontraron un aumento más modesto de las tasas de depresión. Los estudios de casos de depresión en pacientes tratados con agonistas de la GnRH incluyen Warnock y Bundren 1997 y Ahmadi-Davis, Velasco y Stewart 2014.

¹⁰⁷ Henningson et al. 2015.

¹⁰⁸ Warnock y Bundren 1997; Almeida et al. 2004.

¹⁰⁹ Chávez y Reilly 2010.

¹¹⁰ Seeman 2015.

¹¹¹ Warnock y Bundren 1997.

¹¹² Joffe et al. 2013; Gallagher et al. 2018. Los primeros concluyeron que las dificultades para dormir eran consecuencia de los sofocos inducidos por los agonistas de la GnRH.

¹¹³ Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos 2017; Gallagher et al. 2018. En el primero, estas reacciones adversas "se notificaron por tener una relación posible o probable con el medicamento según el médico tratante."

¹¹⁴ Para la depresión y la ansiedad como factores de riesgo de suicidio en adolescentes, véase Carballo et al. 2020; el insomnio, véase de Zambotti, Goldstone, Colrain y Baker 2018; la manía, véase Conus y McGorry 2002; la psicosis, véase Martin et al. 2015 y Hielscher et al. 2019.

¹¹⁵ Marumo y Murai 1999. Esto puede considerarse de conocimiento común; muchos de los estudios de hombres adultos citados a lo largo de este documento se refieren al tratamiento con agonistas de la GnRH como castración química o médica.

¹¹⁶ Briken, Hill y Berner 2003; Houts, Taller, Tucker y Berlin 2011; Turner y Briken 2018; Iati 2019.

¹¹⁷ Lemay et al. 1988; Letassy, Thompson, Britton y Suda 1990.

¹¹⁸ Gallgher et al. 2018.

¹¹⁹ Hirsch et al. 2005; Schagen, Cohen-Kettenis, Delemarre-van de Waal y Hannema 2016.

¹²⁰ Negenborn et al. 2016: "hipoplasia penoscópica [subdesarrollo] ... resultó de un tratamiento previo con hormonas supresoras de la pubertad". Compárese el informe de Nied 2020 sobre Jazz Jennings, que "no había desarrollado suficiente tejido para construir una vagina ... los médicos utilizaron tejido del" revestimiento del estómago de Jazz.

¹²¹ Jay et al. 1992; Thornton et al. 2014.

¹²² Lemay et al. 1988; Letassy, Thompson, Britton y Suda 1990; Warnock, Bundren y Morris 1998.

¹²³ Sato et al. 2016.

Otras pruebas de los efectos de los agonistas de la GnRH en la función y el desarrollo genital proceden de estudios de hombres adultos tratados con agonistas de la GnRH para el cáncer de próstata. Haliloglu, Baltaci y Yaman 2007 descubrieron que "el acortamiento del pene fue estadísticamente significativo en un seguimiento medio de 18 meses (media de 14,2 a 8,6 cm)".¹²⁴ Los sujetos de este estudio fueron tratados con un agonista de la GnRH (leuprolida o goserelina) y con radioterapia, pero otros estudios confirman que los agonistas de la GnRH por sí solos también causan acortamiento del pene. Parekh et al. 2013 descubrieron que el acortamiento del pene era más frecuente en los hombres tratados con agonistas de la GnRH y radioterapia que en los hombres tratados solo con radioterapia; Park, Lee y Chung 2011 descubrieron un acortamiento del pene en los hombres tratados solo con agonistas de la GnRH, con una reducción media de 10,76 cm a 8,05 cm.

Los estudios realizados en hombres adultos también demuestran la pérdida de fertilidad tras el tratamiento con agonistas de la GnRH, incluida la ausencia de espermatogénesis (producción de espermatozoides) o una reducción extrema de la ^{misma}¹²⁵, un número reducido de células de Leydig¹²⁶, la inactivación de las células de Leydig¹²⁷, la fibrosis (cicatrización) de los ^{testículos}¹²⁸, la reducción de la respuesta a la GnRH¹²⁹ y la reducción de los niveles de GnRH natural tras la interrupción del tratamiento.¹³⁰ Smith y Urry 1985 concluyeron que "la supresión espermatogénica observada tras la administración prolongada de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina puede no ser tan reversible como se había sugerido anteriormente", y Decensi et al. 1989 encontraron "un deterioro gonadal que puede no ser tan reversible como se ha sugerido generalmente".

Las revisiones de las implicaciones de los agonistas de la GnRH para la futura fertilidad de los adolescentes coinciden en que "la supresión de la pubertad... puede pausar la maduración de las células germinales y, por tanto, afectar al potencial de fertilidad";¹³¹ "la GnRH [impide] la maduración de las células germinales, que podría utilizarse para el potencial de fertilidad biológica";¹³² y "la GnRH-a... suspende la maduración de las células germinales".

Se han sugerido otros problemas de fertilidad en las niñas, pero no se han investigado a fondo. Un estudio de 80 niñas tratadas con agonistas de la GnRH para la pubertad precoz central descubrió una mayor tasa de síndrome de ovario poliquístico (SOP), que aumenta el riesgo de infertilidad, en las niñas tratadas con agonistas de la GnRH.¹³⁴

Sistema digestivo y vías urinarias

Como se ha explicado anteriormente, la región del hipotálamo del cerebro produce la GnRH, y los receptores de la GnRH están presentes en la glándula pituitaria y en otras zonas del cerebro. La GnRH también se produce en el *sistema nervioso entérico*, conocido coloquialmente como el "segundo cerebro" del intestino.¹³⁵ El papel de la GnRH en el sistema nervioso entérico está menos estudiado, por lo que los agonistas de la GnRH pueden tener implicaciones inesperadas para el sistema digestivo y el tracto urinario. Para una revisión de las pruebas sobre la GnRH y el sistema nervioso entérico, véase Ohlsson 2017.

Las pruebas de los efectos de los agonistas de la GnRH en el intestino están divididas. Algunos estudios han descubierto que las mujeres tratadas con agonistas de la GnRH experimentaron un empeoramiento de los síntomas gastrointestinales¹³⁶ o nuevos dolores abdominales,¹³⁷ mientras que otros han sugerido que el tratamiento con leuprolida puede aliviar síntomas como náuseas, vómitos, hinchazón, diarrea, congestión y dolor abdominal en mujeres con enfermedades intestinales existentes.¹³⁸ Un estudio de caso descubrió que una mujer tratada con buserelina desarrolló una pseudoobstrucción intestinal crónica "debido a la formación inducida por la buserelina de anticuerpos anti-GnRH que destruyen las neuronas productoras de GnRH del plexo mientérico,"¹³⁹ y otro estudio relacionó la mala motilidad intestinal con los bajos niveles de GnRH en el sistema nervioso entérico.¹⁴⁰

¹²⁴ Haliloglu, Baltaci y Yaman 2007.

¹²⁵ Rafjer, Swerdloff y Heber 1984; Smith y Urry 1985; Giberti et al. 1988.

¹²⁶ Rafjer, Swerdloff y Heber 1984; Smith y Urry 1985; Giberti et al. 1988. Las *células de Leydig* son células de los testículos que producen testosterona.

¹²⁷ Rafjer, Swerdloff y Heber 1984.

¹²⁸ Smith y Urry 1985.

¹²⁹ Decensi et al. 1989.

¹³⁰ Rolandi et al. 1988.

¹³¹ Cheng et al. 2019.

¹³² Finlayson et al. 2016.

¹³³ Johnson y Finlayson 2016, con't: "La pubertad parece progresar normalmente después de la interrupción". Para esta afirmación, la revisión solo cita a Hagen, Sørensen, Anderson y Juul 2012, un estudio de niñas con pubertad precoz o central que tomaron agonistas de la GnRH durante un año y suspendieron el tratamiento a los 11 años, todavía muy dentro del

ventana normal de la pubertad para las niñas sanas. No está claro si los resultados de este estudio podrían reproducirse en niñas o niños cuya pubertad se retrasa más o más allá de la ventana normal.

¹³⁴ Chiavaroli et al. 2010. Para la afirmación de que el SOP aumenta el riesgo de infertilidad, véase Hart 2008; Hanson et al. 2017.

¹³⁵ Véase Gershon 1999; Schneider, Wright y Heuckeroth 2019.

¹³⁶ Ek et al. 2015.

¹³⁷ Hammar et al. 2013: "Los pacientes experimentan síntomas

gastrointestinales durante el tratamiento con buserelina, y el dolor abdominal sigue aumentando después de cinco años".

¹³⁸ Mathias et al. 1994; Mathias, Clench, Roberts y Reeves-Darby 1994; Mathias et al. 1998; Palomba et al. 2005.

¹³⁹ Ohlsson et al. 2007. En otras palabras, la mujer desarrolló una enfermedad gastrointestinal autoinmune como resultado del tratamiento con un agonista de la GnRH. Esta reacción destruyó las neuronas de su sistema nervioso entérico e impidió que los alimentos pasaran por su intestino.

¹⁴⁰ Hammar et al. 2012.

El informe de 2017 de la FDA sobre Lupron descubrió que cada una de las siguientes reacciones adversas tenía una incidencia superior al 5% en los ensayos clínicos: micción frecuente, hematuria (orina con sangre), estreñimiento y náuseas y vómitos.¹⁴¹

Dolor y malestar

El uso de agonistas de la GnRH se ha relacionado frecuentemente con el dolor y el malestar, incluidos los trastornos de dolor graves y crónicos y los trastornos musculares. Los estudios de casos han atribuido la miopatía (dolor y debilidad muscular),¹⁴² la fibromialgia (un trastorno de dolor crónico),¹⁴³ y la miositis (inflamación muscular)¹⁴⁴ al uso de agonistas de la GnRH en adultos. También se ha informado de rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal causada por la inflamación de los músculos.¹⁴⁵

Los estudios también demuestran la prevalencia de los sofocos entre los pacientes tratados con agonistas de la GnRH. Joffe et al. 2013 probaron los agonistas de la GnRH en mujeres adultas sanas y descubrieron que el 69% de los sujetos informaron de sofocos o sudores nocturnos; Shore et al. 2019 descubrieron que el 77,3% de los hombres adultos tratados con bloqueadores hormonales informaron de sofocos.

El informe de 2017 de la FDA sobre Lupron descubrió que cada una de las siguientes reacciones adversas relacionadas con el dolor o las molestias tenía una incidencia superior al 5 % en los ensayos clínicos: sofocos (en el 56 % de los sujetos), dolor óseo, mareos, dolor general, cefalea, astenia (debilidad anormal), congestión sinusal y dermatitis (irritación de la piel).¹⁴⁶ Gallagher et al. 2018, que encuestaron a mujeres jóvenes que habían tomado agonistas de la GnRH en la adolescencia, recibieron informes de dolores de cabeza y migrañas, sofocos, espasmos musculares, dolor en el lugar de la inyección, "dolor corporal general" y dolor nervioso, articular y óseo.

Muchos de estos síntomas persistieron más de 6 meses después de interrumpir el tratamiento, y varios encuestados consideraron que sus sofocos, dolores articulares o dolor en el lugar de la inyección eran "irreversibles".

El dolor en el lugar de la inyección es uno de los efectos secundarios más frecuentes de la leuprolida y otros agonistas de la GnRH.¹⁴⁷ Este dolor puede ser intenso. En un estudio de caso de una niña tratada con Lupron por pubertad precoz se encontró "hinchazón y dolor muscular en el lugar de la inyección en su muslo derecho. También informó de un deterioro de la capacidad para caminar"¹⁴⁸.

Los datos indican que los agonistas de la GnRH pueden causar la formación de granulomas en el lugar de la inyección, pequeños grupos, a menudo dolorosos, de células inmunitarias y otros tejidos que se forman en zonas de inflamación crónica. Un estudio de 180 hombres adultos que tomaban leuprorelina o goserelina para el cáncer de próstata descubrió que se formaban granulomas en el lugar de la inyección en el 11,7% de los sujetos, después de 4 a 62 meses de tratamiento con el fármaco.¹⁴⁹ Los estudios de casos también han encontrado granulomas en el lugar de la inyección en adultos que toman agonistas de la GnRH.¹⁵⁰ Estos estudios suelen atribuir la formación de granulomas a una reacción de cuerpo extraño a los polímeros presentes en la leuprorelina y otros fármacos similares, lo que significa que los tejidos del cuerpo encapsulan y aíslan un objeto extraño que el cuerpo reconoce como potencialmente dañino.¹⁵¹

¹⁴¹ Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos 2017. Estas reacciones adversas "se notificaron por tener una relación posible o probable con el medicamento según el médico tratante".

¹⁴² Van Gerpen y McKinley 2002; Bergner, Rohacek y Erne 2011.

¹⁴³ Toussirot y Wendling 2001.

¹⁴⁴ Crayton, Bohlmann, Sufit y Graziano 1991.

¹⁴⁵ Bergner, Roacek y Erne 2011.

¹⁴⁶ Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos 2017. Estas reacciones adversas "se notificaron por tener una relación posible o probable con el medicamento según el médico tratante".

¹⁴⁷ Hirsch et al. 2005; Lee et al. 2014; Shore et al. 2019.

¹⁴⁸ Everest et al. 2015.

¹⁴⁹ Fukui et al. 2015.

¹⁵⁰ Tachibana et al. 2004; Oida et al. 2005; Sakamoto et al. 2006; Dangle, Palit, Sundaram y Weston 2007; Segawa et al. 2007; Shiota, Tokuda, Kanou y Yamasaki 2007; Thway, Strauss, Smith y Fisher 2015. Dangle, Palit, Sundaram y Weston 2007 estudiaron a 7 hombres que presentaron granulomas después de

tomar agonistas de la GnRH, y concluyeron que "la reacción parece ser más común con el acetato de leuprorelina que con otras formas" de agonista de la GnRH.

¹⁵¹ Yasukawa, Sawamura, Sugawara y Kato 2005; Ouchi, Koyama, Miyata y Sugiura 2006; Vieu et al. 2007. Ouchi, Koyama, Miyata y Sugiura 2006 encontraron "inflamación granulomatosa con un centro necrótico".

Otros efectos

Se ha demostrado que los hombres de edad avanzada tratados con agonistas de la GnRH para el cáncer de próstata tienen un mayor riesgo de padecer cataratas.¹⁵² Estudios de casos de hombres adultos han sugerido que los agonistas de la GnRH pueden estar relacionados con la lipodistrofia¹⁵³ y la enfermedad del hígado graso.¹⁵⁴

Dos estudios de casos separados demostraron reacciones adversas que implican abscesos estériles en niñas como resultado de la leuprorelina y otros agonistas de la GnRH.¹⁵⁵

Un estudio demostró un aumento de las células asesinas naturales en mujeres adultas tratadas con agonistas de la GnRH para la endometriosis.¹⁵⁶

Reversibilidad

En los últimos años, numerosas asociaciones políticas y médicas han afirmado que los efectos de los agonistas de la GnRH en los adolescentes son reversibles. Esto incluye a la WPATH, cuyas *normas de atención* se refieren a los agonistas de la GnRH como "totalmente reversibles".

Sin embargo, las mejores pruebas disponibles sugieren que los agonistas de la GnRH tienen una serie de efectos irreversibles o posiblemente irreversibles en el cuerpo humano, como se indica en **el cuadro 2**.

¹⁵² Beebe-Dimmer et al. 2011 especula que el aumento de las cataratas entre el grupo de estudio puede explicarse por el aumento de peso, la dislipidemia (colesterol total alto o colesterol LDL, o colesterol HDL bajo) y la resistencia a la insulina, que son todos efectos conocidos o sospechosos de los agonistas de la GnRH, y que se han relacionado con un mayor riesgo de cataratas. Véase también Al-Enezi, Kehinde, Behbehani y Sheikh 2007.

¹⁵³ Chang y Bucci 2016. La *lipodistrofia* se caracteriza por la distribución irregular de la grasa y se asocia con la enfermedad del hígado graso y la resistencia a la insulina; véase Knebel, Müller-Wieland y Kotzka 2020.

¹⁵⁴ Gabbi et al. 2008. Los autores concluyeron que sus hallazgos "apoyan un papel causal de la leuprorelina en la inducción de un desarreglo metabólico que, muy probablemente secundario a la privación de andrógenos, fue, a su vez, responsable del desarrollo de la NAFLD [enfermedad del hígado graso no alcohólico]".

¹⁵⁵ Miller y Shukla 2010; Johnson et al. 2012.

¹⁵⁶ Hsu, Lin, Wang y Huang 1997. Las células asesinas naturales son células inmunitarias que combaten el cáncer, pero un aumento anormal de las células asesinas naturales puede aumentar el riesgo de algunas enfermedades autoinmunes.

¹⁵⁷ Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero 2012.

Tabla 2. Efectos probables de los agonistas de la GnRH y su grado de reversibilidad

Efecto	Pruebas a favor/en contra de la reversibilidad
Pérdida de BMD	Los estudios no están de acuerdo. Véase Spry et al. 2009 (al menos parcialmente reversible en hombres adultos cuyos niveles de testosterona se recuperan); Pierce, Gazvani y Farquharson 2000 (todavía presente en mujeres adultas 6 años después de interrumpir el tratamiento, sin ayuda de estrógenos artificiales); Vlot et al. 2017 (parcialmente reversible en adolescentes); Klink et al. 2015 (el déficit de DMO sigue presente varios años después de interrumpir el tratamiento).
Riesgo de fractura	Si la pérdida de DMO es irreversible o sólo parcialmente reversible, el riesgo de fractura sigue siendo elevado.
Riesgo de osteoporosis	La osteoporosis se considera irreversible si se desarrolla. Si la pérdida de DMO es irreversible o sólo parcialmente reversible, el riesgo de osteoporosis sigue siendo alto.
Riesgo de infarto, ictus y diabetes de tipo 2	El ataque al corazón y el derrame cerebral son acontecimientos médicos graves que pueden tener consecuencias a largo plazo en la vida y la calidad de vida si se producen. La diabetes de tipo 2 se considera irreversible si se desarrolla. Se ha demostrado que los agonistas de la GnRH aumentan otros factores de riesgo, como la aterosclerosis (parcialmente reversible con medicamentos a largo plazo), el aumento de peso (probablemente reversible), la resistencia a la insulina (probablemente reversible con cambios en el estilo de vida) y la rigidez arterial (probablemente reversible con cambios en el estilo de vida).
Disfunción tiroidea	No se sabe. Algunas formas de disfunción tiroidea de origen natural se consideran reversibles; otras no.
Deficiencia de CI	Desconocido
Riesgo de demencia	La demencia es probablemente irreversible si se desarrolla. Se desconoce si el aumento del riesgo de demencia persiste tras la interrupción del tratamiento.
Pérdida de memoria	Considerado "irreversible" por los encuestados de Gallagher et al. 2018; por lo demás, se desconoce.
Hipertensión intracraneal	Reversible, pero puede requerir medicación (véase, por ejemplo, Omar, Nyaga y Mungai 2020). Si no se trata, la hipertensión intracraneal puede causar una pérdida de visión permanente.
Tumores hipofisarios	Reversible con radiación, medicamentos o cirugía. Si no se tratan, los tumores hipofisarios pueden causar ceguera e hipopituitarismo.
Depresión y ansiedad	Desconocido
Trastornos del sueño	Probablemente reversible si está relacionado con los sofocos (véase más abajo); de lo contrario, se desconoce.
Riesgo de suicidio	El suicidio es irreversible si se lleva a cabo. El aumento del riesgo puede ser reversible si los factores de riesgo inducidos por los agonistas de la GnRH (depresión, ansiedad, trastornos del sueño) también son reversibles.
Falta de desarrollo sexual	Probablemente reversible en niñas tratadas por pubertad precoz que interrumpen el tratamiento antes de la ventana normal de la pubertad (Jay et al. 1992; Thornton et al. 2014). Se desconoce en niños y niñas adolescentes. No se han estudiado las implicaciones de los agonistas de la GnRH para la futura función sexual de los adolescentes.
Riesgo de infertilidad	Puede ser total o parcialmente reversible en hombres adultos, aunque tanto Smith y Urry 1985 como Decensi et al. 1989 aportan pruebas de lo contrario. Probablemente reversible en niñas tratadas por pubertad precoz que suspenden el tratamiento antes de la ventana normal de la pubertad (Jay et al. 1992; Thornton et al. 2014). No se han estudiado las implicaciones de los agonistas de la GnRH para la futura fertilidad de las adolescentes. Sin embargo, Chiavaroli et al. 2010 encontraron un mayor riesgo de padecer el síndrome de ovario poliquístico, que se sabe que causa infertilidad.
Dolor crónico	Se desconoce, pero las condiciones de dolor crónico no suelen considerarse fácilmente reversibles.
Dolor abdominal	Hammar et al. 2013 descubrieron que, en algunos pacientes, el dolor abdominal persistía al menos 5 años después de interrumpir el tratamiento.

Sofocos	Considerado "irreversible" por los encuestados de Gallagher et al. 2018. Probablemente reversible en la mayoría de los casos tras la reintroducción de las hormonas sexuales (para ello, véanse los estudios de mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos artificiales, por ejemplo, Santoro, Epperson y Mathews 2015).
Dolor en el lugar de la inyección	Likeley reversible.
Granulomas en el lugar de la inyección	Reversible, pero puede requerir una intervención quirúrgica.

CONCLUSIONES

Estado de la investigación

La mayor parte de la investigación sobre los agonistas de la GnRH se refiere a hombres adultos tratados por cáncer de próstata. Existen pruebas más pequeñas sobre las mujeres tratadas por endometriosis y los niños tratados por pubertad precoz central o pubertad temprana. Varios estudios se refieren a mujeres tratadas por fibromas uterinos o sometidas a tratamientos de fertilidad.

Entre los estudios de adultos, muchos están bien diseñados, incluidos varios estudios aleatorios de control con placebo a doble ciego,¹⁵⁸ a menudo considerados el estándar de oro de la investigación clínica. Los pacientes con cáncer de próstata son los que más atención han recibido por parte de los investigadores, probablemente porque los agonistas de la GnRH se aprobaron originalmente para tratar el cáncer de próstata y, hasta hace poco, los pacientes con cáncer de próstata eran los destinatarios más comunes de estos fármacos. De hecho, se han realizado varios estudios observacionales retrospectivos en los que se examinaron los registros de entre 20.000 y 100.000 pacientes con cáncer de próstata. Basándonos en el tamaño de la muestra, los criterios de exclusión y la comparación de los receptores de ADT/agonistas GnRH con los pacientes de cáncer de próstata que no reciben ADT/agonistas GnRH, calificamos estos estudios como excelentes en general. El hecho de que varios de estos estudios agrupen a los agonistas de la GnRH y a la castración quirúrgica bajo el paraguas de la TDA, en nuestra opinión, sólo afecta ligeramente a su utilidad. Tanto los agonistas de la GnRH (castración química) como la castración quirúrgica tienen el efecto de suprimir las hormonas sexuales y han demostrado tener efectos similares, aunque la castración quirúrgica es claramente más permanente.

Existen menos estudios de niños tratados con agonistas de la GnRH para la pubertad precoz central, y estos son generalmente de peor calidad, con tamaños de muestra pequeños. Varios estudios de esta categoría también parecen ignorar o contradecir sus propias pruebas en la ^{conclusión}¹⁵⁹, lo que invita a especular sobre si existe un mayor potencial de sesgo de los investigadores en este ámbito. Además, existen pocos estudios de seguimiento de niños tratados con agonistas de la GnRH, y estos estudios examinan a sus sujetos sólo hasta la edad adulta joven¹⁶⁰ o se basan en datos subjetivos de respuestas a encuestas.¹⁶¹ Se necesitan más y mejores estudios de seguimiento para evaluar los efectos a largo plazo de la supresión de la pubertad tanto en niños como en adolescentes.

Los resultados de los estudios sobre adultos que ya han tenido la oportunidad de pasar por la pubertad natural no pueden extrapolarse necesariamente a los adolescentes cuya pubertad se retrasa artificialmente. Por ejemplo, la tendencia de los adultos a recuperar la DMO perdida en condiciones favorables no indica necesariamente que los adolescentes cuya pubertad se retrasa puedan desarrollar una nueva DMO después de interrumpir el tratamiento; y el mayor riesgo de infarto observado en los adultos puede ser insignificante en los adolescentes. Asimismo, los resultados de los estudios de niños tratados por pubertad precoz antes de la ventana normal de la pubertad no pueden extrapolarse necesariamente a los adolescentes que reciben agonistas de la GnRH durante la ventana normal.

¹⁵⁸ En un estudio doble ciego con control de placebo, algunos sujetos reciben el fármaco experimental y otros reciben un placebo (por

ejemplo, una píldora de azúcar); ni los sujetos ni los investigadores saben qué sujetos han recibido el fármaco hasta que se han recogido todos los datos.

¹⁵⁹ Véanse nuestros comentarios sobre Staphorsius et al. 2015 y Wojniusz et al.

2016 arriba, y el comentario de Hayes 2017 sobre este último.

¹⁶⁰ Como en Klink et al. 2015; Gallagher et al. 2018.

¹⁶¹ Gallagher et al. 2018.

¹⁶² Olson-Kennedy et al. 2019.

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

Empiezan a publicarse estudios de adolescentes que reciben agonistas de la GnRH tras un diagnóstico de disforia de género, aunque estos estudios son escasos y, en general, de muy baja calidad. Al igual que los estudios de niños, los estudios de adolescentes tienden a tener tamaños de muestra pequeños. También hay una tendencia a realizar estudios observacionales no controlados¹⁶², criterios de exclusión deficientes¹⁶³ y encuestas de respuesta voluntaria¹⁶⁴. Los estudios longitudinales a menudo muestran una pérdida significativa de fol... de los estudios, pero esto se ignora en gran medida o se pasa por alto en las conclusiones de los mismos.¹⁶⁵ Por último, algunos estudios tienen conclusiones que contradicen o tergiversan sus pruebas.¹⁶⁶

Estos problemas plantean la posibilidad de un sesgo de los investigadores, que varios estudios confirman explícitamente mediante el uso de un lenguaje politizado. Tordoff et al. 2022 termina con la mención de la "legislación antitransgénero" y una petición "para que los sistemas médicos y los proveedores de seguros disminuyan las barreras y amplíen el acceso a la atención que afirma el género". Este no es el único estudio que termina con una petición de este tipo.¹⁶⁷ Es muy poco habitual que los estudios clínicos o los artículos publicados en revistas médicas aborden directamente la legislación o la política. A modo de comparación, los estudios sobre pacientes con cáncer de próstata suelen terminar con sugerencias sobre la dirección de futuras investigaciones; es una forma habitual de cerrar un artículo científico.

Pang et al. 2020, en el que los investigadores comparten sus opiniones sobre la supresión de la pubertad, sugiere que varios investigadores que han realizado estudios sobre adolescentes con diagnóstico de disforia de género son parciales. La sección de este artículo escrita por B.A. Clark y J. Olson-Kennedy utiliza un lenguaje especialmente cargado de política ("La planificación de la atención que valida las experiencias no binarias... es esencial para promover la justicia") y pone en duda la capacidad de ambos autores para realizar una investigación objetiva sobre este tema.¹⁶⁸

Se ha investigado muy poco sobre la psicoterapia como alternativa a la supresión de la pubertad, y la investigación reciente sobre este tema ha sido de baja calidad.¹⁶⁹ Un pequeño conjunto de pruebas anecdóticas sugiere que la terapia puede beneficiar tanto a los adolescentes como a los adultos con diagnósticos de disforia de género,¹⁷⁰ y se está pidiendo que se realicen más investigaciones.¹⁷¹ Un conjunto considerable de investigaciones también sugiere que el método de espera vigilante conduce a resultados positivos para la salud mental, como se indica en la sección "Salud mental" anterior; esta evidencia no ha sido reconocida por los estudios clínicos publicados sobre adolescentes y agonistas de la GnRH.

¹⁶³ Olson-Kennedy et al. 2019: "Los criterios de exclusión fueron... la presencia de síntomas psiquiátricos graves... o parecer visiblemente angustiado". Véase también Carmichael et al. 2021. Si la disforia de género es una condición psiquiátrica lo suficientemente grave como para justificar la supresión de hormonas importantes, y los sujetos con condiciones psiquiátricas graves son excluidos de un estudio, se deduce que todos los sujetos diagnosticados con disforia de género deben ser excluidos de ese estudio.

¹⁶⁴ Las encuestas de respuesta voluntaria suelen sesgar los datos, ya que la población que quiere responder a las preguntas sobre un tema concreto no siempre representa a toda la población que podría responder a esas preguntas. Véanse, por ejemplo, Turban, King, Carswell y Keuroghlian 2020(a) y Turban, King, Carswell y Keuroghlian 2020(b), que recogieron datos de la U.S. Transgender Survey (<https://www.ustranssurvey.org/>), una encuesta de respuesta voluntaria que se basa en las respuestas de los adultos que actualmente creen tener disforia de género (excluyendo así a los que desisten), tienen acceso a Internet y tienen un interés personal en ayudar a promover los procedimientos etiquetados como "transición". La encuesta fue realizada por el Centro Nacional para la Igualdad Transgénero, que se describe a sí mismo como una "organización de defensa de la política de justicia social" (véase James et al. 2016), y el sitio web de la encuesta incluye un lenguaje abiertamente político (por ejemplo, "garantizar que las voces trans den forma al futuro"). Estos factores prácticamente garantizan una respuesta políticamente sesgada, que los autores no reconocen.

¹⁶⁵ Olson-Kennedy et al. 2019 (19% de pérdidas de seguimiento a los 18 meses); Tordoff et al. 2022 (37,5% de pérdidas de seguimiento al año). Este último es especialmente no tiene en cuenta la posibilidad de que algunos sujetos que no tomaron

agonistas de la GnRH abandonaran el estudio porque su salud mental mejoró y ya no necesitaban tratamiento.

Achille et al. 2020 perdieron el 45% de los sujetos en el seguimiento, pero intentaron encubrirlo informando sólo de los datos iniciales de los sujetos que no se perdieron en el seguimiento posteriormente. Véase también Carmichael et al. 2021,

que dejó de registrar los datos de los sujetos que alcanzaron los 16 años de edad y, por lo tanto, sólo hizo un seguimiento del 54,5% de los sujetos después de 24 meses, y del 31,8% de los sujetos después de 36 meses.

¹⁶⁶ Tavistock and Portman NHS Foundation Trust 2015.

¹⁶⁷ El propósito declarado de Olson-Kennedy et al. 2019 es "ampliar sustancialmente el tratamiento en todo el país". Salas-Humara, Sequeria, Rossi y Dhar 2021 opinan que "los pediatras de atención primaria están en una posición poderosa para afectar al cambio."

¹⁶⁸ Por lo tanto, todos los estudios en los que participaron Clark u Olson-Kennedy deben ser revisados cuidadosamente en busca de signos de sesgo. Esto incluye a Olson-Kennedy et al. 2019; Lee et al. 2020, que pretende demostrar que la baja DMO se produce en niños con diagnóstico de disforia de género antes de la administración de agonistas de la GnRH y no a causa de los fármacos; Olson-Kennedy et al. 2021; y una serie de estudios adicionales relativos al diagnóstico de disforia de

género, comorbilidades, hormonas artificiales, cirugías mamarias y fijación de las mamas.

¹⁶⁹ De nuevo, Turban, King, Carswell y Keuroghlian 2020(a) utilizan datos de la Encuesta de Transgéneros de EE.UU. de respuesta voluntaria, una muestra inherentemente sesgada.

¹⁷⁰ Véase, por ejemplo, Shtasel 1979; Marks, Green y Mataix-Cols 2000.

¹⁷¹ Varios trabajos recientes han sugerido una explicación social o psicológica para la angustia asociada a un diagnóstico de disforia de género, y por lo tanto un enfoque social o psicológico para el tratamiento. Véase, por ejemplo, Patterson 2017; Littman 2018; Rustin 2018; Bell 2020; Evans 2022. Después de la publicación de Littman 2018, el autor se vio impulsado a escribir un apéndice (Littman 2019) en el que reiteraba que el artículo original se basaba en los informes de los padres, que la "disforia de género de inicio rápido" "no es una pauta diagnóstica" y sugería que se realizaran más investigaciones.

Resumen de las pruebas

Las pruebas sustanciales de los estudios científicos revisados por pares, los estudios de casos y los ensayos clínicos sugieren que los fármacos que bloquean la pubertad pueden afectar negativamente al esqueleto, el sistema cardiovascular, la tiroides, el cerebro, los genitales, el sistema reproductivo, el sistema digestivo, el tracto urinario, los músculos, los ojos y el sistema inmunitario. Las pruebas se resumen en **la Tabla 3**.

Tabla 3. Efectos probables de los agonistas de la GnRH por categoría.

Esqueleto	pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y disminución de la DMO máxima; mayor riesgo de fracturas y osteoporosis; enfermedad periodontal	Klink et al. 2015; Vlot et al. 2017; Nguyen, Lairson, Swartz y Du 2018
Riesgo cardiovascular y de diabetes	mayor riesgo de infarto, enfermedad cardíaca e ictus; mayor riesgo de diabetes de tipo 2; disminución de la frecuencia cardíaca en reposo; aumento de los factores de riesgo, como el aumento de peso, el porcentaje de grasa corporal, la resistencia a la insulina, los marcadores glucémicos y la rigidez arterial; pruebas anecdóticas de vasculitis, aterosclerosis y angina de pecho	Jespersen, Nørgaard y Borre 2014; Wojniusz et al. 2016; Nguyen, Lairson, Swartz y Du 2018; Nokoff et al. 2021
Tiroides	deterioro de la función tiroidea; cambios en los niveles de las hormonas relacionadas con la tiroides; pruebas anecdóticas de hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis	Du et al. 2019; Naderi, Soheilrad y Haghshenas 2019
Cerebro	Disminución de la inteligencia y del coeficiente intelectual; pérdida de memoria; deterioro de la memoria de trabajo, de la atención, de la función ejecutiva y de la capacidad visual espacial; aumento del riesgo de demencia; hipertensión intracraneal y pseudotumor cerebri; evidencia anecdótica de tumores hipofisarios.	Mul et al. 2001; Green et al. 2002; Wojniusz et al. 2016; Robinson et al. 2019; Huang et al. 2020; Tan et al. 2020
Salud mental	depresión y otros trastornos del estado de ánimo; ansiedad; insomnio y trastornos del sueño; aumento de la reactividad emocional; aumento del riesgo de suicidio; evidencia anecdótica de psicosis y manía	Joffe et al. 2013; Tavistock and Portman NHS Foundation Trust 2015; Stenbæk et al. 2016; Wojniusz et al. 2016
Sexualidad y fertilidad	castración química; falta de desarrollo sexual y regresión del desarrollo sexual; infertilidad potencialmente irreversible; sequedad y sangrado vaginal; síndrome de ovario poliquístico (SOP); acortamiento del pene	Smith y Urry 1985; Decensi et al. 1989; Yeshaya et al. 1998; Chiavaroli et al. 2010; Finlayson et al. 2016; Johnson y Finlayson 2016; Cheng et al. 2019
Digestivo y urinario	micción frecuente u orina con sangre; estreñimiento; náuseas y vómitos; dolor abdominal; evidencia anecdótica de pseudoobstrucción intestinal y mala motilidad intestinal	Hammar et al. 2013; Ek et al. 2015; Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos 2017
Dolor y malestar	sofocos; dolores de cabeza y migrañas; dolor en el lugar de la inyección; granulomas en el lugar de la inyección; evidencia anecdótica de fibromialgia y otros trastornos de dolor crónico	Joffe et al. 2013; Fukui et al. 2015; Shore et al. 2019
Ojos	cataratas	Al-Enezi, Kehinde, Behbehani y Sheikh 2007; Beebe-Dimmer et al. 2011
Sistema inmunitario	aumento de las células asesinas naturales y aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes; pruebas anecdóticas de enfermedades autoinmunes en la tiroides y el intestino	Hsu, Lin, Wang y Huang 1997

Observaciones finales

Actualmente, la investigación sobre los agonistas de la GnRH como tratamiento para los adolescentes diagnosticados de disforia de género es de muy baja calidad. Las investigaciones de alta calidad sobre los efectos de los agonistas de la GnRH en adultos indican que estos fármacos tienen una serie de efectos secundarios perjudiciales. Se ha demostrado que varios efectos secundarios son al menos parcialmente reversibles, y es teóricamente posible que los adolescentes que toman agonistas de la GnRH no experimenten los mismos efectos secundarios como los adultos. Sin embargo, el uso de agonistas de la GnRH conlleva un riesgo bien documentado de daños médicos graves y duraderos. Dado que los riesgos de los agonistas de la GnRH incluyen la depresión, los pensamientos suicidas y otras condiciones de salud mental que podrían afectar negativamente a la calidad de vida y aumentar la suicidalidad, consideramos que las afirmaciones de que estos fármacos alivian los síntomas de salud mental y disminuyen la suicidalidad son muy sospechosas.

Cuando a un niño o adolescente se le diagnostica disforia de género, existen dos posibles alternativas a la supresión de la pubertad. Se trata del método de espera vigilante, cuyos resultados positivos ya están respaldados por un importante conjunto de pruebas, y la psicoterapia, que aún no se ha estudiado ampliamente. Ninguna de las dos es probable que conlleve el mismo nivel de riesgo que los agonistas de la GnRH. Por lo tanto, se justifica una mayor investigación de ambas alternativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Achille, C., et al. 2020. "Impacto longitudinal de la intervención endocrina de afirmación de género en la salud mental y el bienestar de los jóvenes transgénero: resultados preliminares". *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2020, 8. <https://doi.org/10.1186%2Fs13633-020-00078-2>
- Ahmadi-Davis, S., R. Velasco y J.T. Stewart. 2014. "Depresión inducida por goserelina en un hombre con cáncer de próstata". *Psicosomática* 55, 720-22. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2013.12.008>
- Aitken, M., et al. 2015. "Evidencia de una proporción sexual alterada en adolescentes referidos a la clínica con disforia de género". *Journal of Sexual Medicine* 12, 756-63. <https://doi.org/10.1111/jsm.12817>
- Akaboshi, S., y K. Takeshita. 2000. "Un caso de crisis de ausencia atípica inducida por acetato de leuprolida". *Pediatric Neurology* 23, 266-68. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00181-8](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00181-8)
- Al-Enezi, A., E.O. Kehinde, A.M. Behbehani y Z.A. Sheikh. 2002. "Catarata inducida por un análogo de la hormona liberadora de luteinizante en un paciente con cáncer de próstata". *Medical Principles and Practice* 16, 161-63. <https://doi.org/10.1159/000098373>
- Alexander, J., y L. Levi. 2013. "Hipertensión intracraneal en una paciente que se prepara para la subrogación gestacional con acetato de leuprolida y estrógeno". *Journal of Neuro-Ophthalmology* 33, 310-11. <https://doi.org/10.1097/wno.0b013e3182906881>
- Almeida, O.P., et al. 2004. "Estudio de seguimiento de un año de la asociación entre la castración química, las hormonas sexuales, el beta-amiloide, la memoria y la depresión en los hombres". *Psychoneuroendocrinology* 29, 1071-81. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.11.002>
- Asociación Americana de Psiquiatría. 2013. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 5th edition. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amino, N., et al. 2003. "Posible inducción de la enfermedad de Graves y la tiroiditis indolora por análogos de la hormona liberadora de gonadotropina". *Thyroid* 13, 815-18. <https://doi.org/10.1089/105072503768499707>
- Anacker, C., et al. 2021. "Efectos conductuales y neurobiológicos del tratamiento con agonistas de la GnRH en ratones: posibles implicaciones para la supresión de la pubertad en individuos transgénero". *Neuropsicofarmacología* 46, 882-90. <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-020-00826-1>
- Arrer, E., et al. 1996. "Tratamiento del cáncer de próstata con análogo de la hormona liberadora de gonadotropina: efecto sobre la lipoproteína[a]". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81, 2508-11. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675568>
- Aryan, L., et al. 2020. "El papel de los receptores de estrógeno en las enfermedades cardiovasculares". *International Journal of Molecular Sciences* 21, 4314. <https://doi.org/10.3390%2Fijms21124314>
- Atsma, F., M.-L.E.L. Bartelink, D.E. Grobbee y Y.T. van der Schouw. 2006. "El estado posmenopáusico y la menopausia temprana como factores de riesgo independientes para la enfermedad cardiovascular: un meta-análisis". *Menopause* 13, 265-79. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea>
- Ayaz, O., y S.E. Howlett. 2015. "La testosterona modula la contracción cardíaca y la homeostasis del calcio: mecanismos celulares y moleculares". *Biology of Sex Differences* 6, 9. <https://doi.org/10.1186%2Fs13293-015-0027-9>
- Baba, Y., et al. 2010. "La menopausia prematura se asocia con un mayor riesgo de infarto cerebral en mujeres japonesas". *Menopause* 17, 506-10. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c7dd41>
- Bagatell, C.J., et al. 1992. "Los niveles fisiológicos de testosterona en hombres normales suprimen los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad". *Annals of Internal Medicine* 116, 967-73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-12-967>
- Basaria, S., et al. 2002. "Efectos a largo plazo de la terapia de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata". *Clinical Endocrinology* 56, 779-86. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01551.x>
- Beebe-Dimmer, J., et al. 2011. "Terapia de privación de andrógenos y la incidencia de cataratas entre los pacientes de cáncer de próstata de edad avanzada en los Estados Unidos". *Annals of Epidemiology* 21, 156-63. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.10.003>
- Bell, D. 2020. "First Do No Harm". *International Journal of Psychoanalysis* 101, 1031-38. <https://doi.org/10.1080/00207578.2020.1810885>
- Bergner, M., M. Rohacek y P. Erne. 2011. "Miopatía inflamatoria y rabdomiólisis grave inducida por la terapia con acetato de leuprolida para el cáncer de próstata: informe de un caso". *Journal of Medical Case Reports* 24, 409. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-409>
- Bernal, J. 2007. "Los receptores de la hormona tiroidea en el desarrollo y la función del cerebro". *Nature Clinical Practice: Endocrinology & Metabolism* 3, 249-59. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0424>
- Berruti, A., et al. 2002. "Cambios en la densidad mineral ósea, la masa corporal magra y el contenido de grasa medidos mediante absorciometría de rayos X de doble energía en pacientes con cáncer de próstata sin metástasis óseas aparentes a los que se les administró terapia de privación de andrógenos". *Journal of Urology* 167, 2361-67. PMID: 11992038.

Blakemore, S-J., S., Burnett, y R. E. Dahl. 2010. "El papel de la pubertad en el cerebro adolescente en desarrollo". *Human Brain Mapping* 31, 926-33. <https://doi.org/10.1002/hbm.21052>

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

20

- Bonjour, J.-P., T. Chevalley, S. Ferrari y R. Rizzoli. 2009. "La importancia y relevancia del pico de masa ósea en la prevalencia de la osteoporosis". *Salud Pública de México* 51 supl. 1, S5-17. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000700004>
- Boot, J.H. 1996. "Pseudotumor cerebri como efecto secundario del acetato de leuprorelina". *Irish Journal of Medical Science* 165, 60. <https://doi.org/10.1007/bf02942809>
- Bove, R., et al. 2014. "La edad de la menopausia quirúrgica influye en el deterioro cognitivo y en la patología del Alzheimer en mujeres mayores". *Neurology* 82, 222-29. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000033>
- Brent, G.A. 2012. "Mecanismos de acción de la hormona tiroidea". *Journal of Clinical Investigation* 122, 3035-43. <https://doi.org/10.1172%2FJCI60047>
- Brik, T., L.J.J.J. Vrouenraets, M.C. de Vries y S.E. Hannema. 2020. "Trayectorias de adolescentes tratados con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para la disforia de género". *Archives of Sexual Behavior* 49, 2611-18. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01660-8>
- Briken, P., A. Hill y W. Berner. 2003. "Farmacoterapia de las parafilias con agonistas de acción prolongada de la hormona liberadora de la hormona luteinizante: una revisión sistemática". *Journal of Clinical Psychiatry* 64, 890-97. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0806>
- Burnham, V.L., y J.E. Thornton. 2015. "La hormona luteinizante como actor clave en el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer". *Hormones and Behavior* 76, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.05.010>
- Bussiere, J.R., T.M. Beer, M.B. Neiss y J.S. Janowsky. 2005. "La privación de andrógenos deteriora la memoria en hombres mayores". *Behavioral Neuroscience* 119, 1429-37. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.6.1429>
- Calder, A.J., A.D. Lawrence y A.W. Young. 2001. "Neuropsicología del miedo y la aversión". *Nature Reviews Neuroscience* 2, 352-63. <https://doi.org/10.1038/35072584>
- Carballo, J.J., et al. 2020. "Factores de riesgo psicosocial para la suicidalidad en niños y adolescentes". *European Child & Adolescent Psychiatry* 29, 759-76. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-01270-9>
- Carmichael, P., et al. 2021. "Resultados a corto plazo de la supresión puberal en una cohorte seleccionada de jóvenes de 12 a 15 años con disforia de género persistente en el Reino Unido". *PLOS ONE* 16, e0243894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243894>
- Caufriez, A. 1997. "El estirón puberal: efectos de los esteroides sexuales sobre la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina I". *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 71, 215-217. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(96\)02638-3](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(96)02638-3)
- Cauley, J. 2015. "Estrógeno y salud ósea en hombres y mujeres". *Steroids* 99, 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.010>
- Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos. 2017. *Paquete de aprobación para la solicitud número 019010Orig1s038*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/019010Orig1s038.pdf
- Cerwenka, S., et al. 2014. "Comportamiento sexual de los individuos con disforia de género antes de las intervenciones de confirmación de género: un estudio multicéntrico europeo". *Journal of Sex and Marital Therapy* 40, 457-71. <https://doi.org/10.1080/0092623x.2013.772550>
- Chang, J.I.-C., y J. Bucci. 2016. "Efecto secundario inusual de un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante, leuprorelina, en el tratamiento del cáncer de próstata: informe de un caso". *Journal of Medical Case Reports* 10, 323. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1110-5>
- Chantilis, S.J., C. Barnett-Hamm, W.E. Byrd y B.R. Carr. 1995. "El efecto del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina sobre la secreción de la hormona estimulante de la tiroides y la prolactina en mujeres premenopáusicas adultas". *Fertility and Sterility* 64, 698-702. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57841-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57841-8)
- Chávez, B., y T. Reilly. 2010. "Síntomas maníacos y psicóticos después de la leuprolida subcutánea en un paciente masculino sin antecedentes psiquiátricos". *Journal of Clinical Psychiatry* 71, 1696-98. <https://doi.org/10.4088/jcp.10l06190yel>
- Cheng, P.J. et al. 2019. "Preocupaciones de fertilidad del paciente transgénero". *Translational Andrology and Urology* 8, 209-18. <https://doi.org/10.21037%2Ftau.2019.05.09>
- Cherrier, M.M., A.L. Rose y C. Higano. 2003. "Los efectos del bloqueo combinado de andrógenos en la función cognitiva durante el primer ciclo de supresión intermitente de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata". *Journal of Urology* 170, 1808-11. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091640.59812.83>
- Chiavaroli, V., et al. 2010. "El tratamiento con análogos de la GNRH en niñas con pubertad precoz se asocia con el logro de la estatura final prevista, pero también con un mayor riesgo de síndrome de ovario poliquístico". *European Journal of Endocrinology* 163, 55-62. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-1102>
- Cohen-Kettenis, P.T., y S.H.M. van Goozen. 1998. "El retraso puberal como ayuda en el diagnóstico y tratamiento de un adolescente transexual". *European Child & Adolescent Psychiatry* 7, 246-48. <https://doi.org/10.1007/s007870050073>
- Coli, S., et al. 2007. "Infarto de miocardio que complica la fase inicial de un protocolo de estimulación ovárica". *Revista Internacional de Cardiología* 115, e56-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.166>
- Conn, P.M., y W.F. Crowley, Jr. 1991. "Gonadotropin-Releasing Hormone and Its Analogues". *New England Journal of Medicine* 324, 93-103. <https://doi.org/10.1056/nejm199101103240205>

- Conus, P., y P.D. McGorry. 2002. "Manía de primer episodio: una prioridad descuidada para la intervención temprana". *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 36, 158-72. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.00994.x>
- Corliss, H.L., M. Belzer, C. Forbes y E.C. Wilson. 2007. "An Evaluation of Service Utilization Among Male to Female Transgender Youth: Qualitative Study of a Clinic-Based Sample". *Journal of LGBT Health Research* 3, 49-61. https://doi.org/10.1300/j463v03n02_06
- Crayton, H., T. Bohlmann, R. Sufit y F.M. Graziano. 1991. "Drug induced polymyositis secondary to leuprolide acetate (Lupron) therapy for prostate carcinoma". *Clinical and Experimental Rheumatology* 9, 525-28. PMID: 1954704.
- Dangle, P., V. Palit, S.K. Sundaram y P. Weston. 2007. "Granuloma cutáneo no infeccioso con acetato de leuprorelina: realidad o mito". *Urology* 69, 778.e5-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.013>
- de Leciana, M.A., et al. 2007. "Riesgo de ictus isquémico y exposición a estrógenos a lo largo de la vida". *Neurology* 68, 33-38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250238.69938.f5>
- de Vries, A.L.C., et al. 2014. "Resultado psicológico del adulto joven después de la supresión de la pubertad y la reasignación de género". *Pediatrics* 134, 696-704. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2958>
- de Vries, A.L.C., T.D. Steensma, T.A.H. Doreleijers y P.T. Cohen-Kettenis. 2011. "Supresión de la pubertad en adolescentes con trastorno de identidad de género: un estudio de seguimiento prospectivo". *Journal of Sexual Medicine* 8, 2276-83. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x>
- de Zambotti, M., A. Goldstone, I.M. Colrain y F.C. Baker. 2018. "Trastorno de insomnio en la adolescencia: diagnóstico, impacto y tratamiento". *Sleep Medicine Reviews* 39, 12-24. <https://doi.org/10.1016%2Fj.smr.2017.06.009>
- Decensi, A.U., et al. 1989. "Evidencia de deterioro testicular después del tratamiento a largo plazo con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante en hombres de edad avanzada". *Journal of Urology* 142, 1235-38. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)39042-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39042-0)
- DeLay, D., C.L. Martin, R.E. Cook y L.D. Hanish. 2018. "La influencia de los compañeros durante la adolescencia: ¿Los insultos homofóbicos de los compañeros cambian la identidad de género?". *Journal of Youth and Adolescence* 47, 636-49. <https://doi.org/10.1007/s10964-017-0749-6>
- Denham, J.W., et al. 2014. "Impacto de la supresión de andrógenos y el ácido zoledrónico en la densidad mineral ósea y las fracturas en el ensayo controlado aleatorio Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy (RADAR) para el cáncer de próstata localmente avanzado." *BJU International* 114, 344-53. <https://doi.org/10.1111/bju.12497>
- Dockery, F., et al. 2003. "La supresión de la testosterona en hombres con cáncer de próstata provoca un aumento de la rigidez arterial y de la hiperinsulinemia". *Clinical Science* 104, 195-201. <https://doi.org/10.1042/cs20020209>
- Drummond, K.D., S.J. Bradley, M. Peterson-Badali y K.J. Zucker. 2008. "Un estudio de seguimiento de niñas con trastorno de identidad de género". *Developmental Psychology* 44, 34-45. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.1.34>
- Du, Y.-J., et al. 2019. "Efectos de la estimulación ovárica controlada sobre la hormona estimulante de la tiroides en mujeres infértiles". *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 234, 207-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.025>
- Ebong, I.E., et al. 2014. "Edad en la menopausia e insuficiencia cardíaca incidente: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis". *Menopausia* 21, 585-91. <https://doi.org/10.1097%2FGME.0000000000000138>
- Ek, M., et al. 2015. "Síntomas gastrointestinales entre pacientes con endometriosis: un estudio de cohorte de casos". *BMC Women's Health* 15, 59. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0213-2>
- Eri, L.M., P. Urdal y A.G. Bechensteen. 1995. "Efectos del agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante leuprolide sobre las lipoproteínas, el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno en pacientes con hiperplasia prostática benigna". *Journal of Urology* 154, 100-04. PMID: 7539852.
- Evans, M. 2022. "Si sólo fuera un chico ...": Exploraciones psicoterapéuticas de la transexualidad en niños y adolescentes". *British Journal of Psychotherapy* 38, 269-85. <https://doi.org/10.1111/bjp.12733>
- Evans, N.P., et al. 2012. "El desarrollo de la reactividad motora psicofisiológica está influenciado por la inhibición farmacológica peripuberal de la acción de la hormona liberadora de gonadotropina--resultados de un modelo ovino". *Psiconeuroendocrinología* 37, 1876-84. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.020>
- Everest, E., et al. 2015. "Fibrosis muscular post-inyección de Lupron". *Case Reports in Pediatrics* 2015, 938264. <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F938264>
- Famili, P., J.A. Cauley y S.L. Greenspan. 2007. El efecto de la terapia de privación de andrógenos sobre la enfermedad periodontal en hombres con cáncer de próstata". *Journal of Urology* 177, 921-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.067>
- Faubion, S.S., C.L. Kuhle, L.T. Shuster y W.A. Rocca. 2015. "Consecuencias para la salud a largo plazo de la menopausia prematura o temprana y consideraciones para su manejo". *Climacteric* 18, 483-91. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
- Federici, T.J. 2007. "Acetato de leuprolida y oclusión de la vena central de la retina". *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging* 38, 497-99. <https://doi.org/10.3928/15428877-20071101-09>

Feuillan, P.P., et al. 1999. "Eje reproductivo tras la interrupción del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina en niñas con pubertad precoz: seguimiento a largo plazo comparando las niñas con hamartoma hipotalámico con las que tienen pubertad precoz idiopática". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 44-49. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5409>

Finlayson, C., et al. 2016. "Actas de la sesión del grupo de trabajo sobre la preservación de la fertilidad para las personas con diversidad de género y sexo". *Transgender Health* 1, 99-107. <https://doi.org/10.1089/trgh.2016.0008>

Fisher, P.M., et al. 2017. "Efectos de la fluctuación de la hormona sexual inducida farmacológicamente en la conectividad funcional del estado de reposo en un modelo de riesgo para la depresión: Un ensayo aleatorio". *Neuropsicofarmacología* 42, 446-53. <https://doi.org/10.1038%2Fnp.2016.208>

Administración de Alimentos y Medicamentos. 2017. "PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN". Publicado por la Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020263s0421bl.pdf

Frokjaer, V.B. 2020. "La manipulación farmacológica de las hormonas sexuales como modelo de riesgo para la depresión". *Journal of Neuroscience Research* 98, 1283-92. <https://doi.org/10.1002%2Fjnr.24632>

Frokjaer, V.B., et al. 2015. "Papel de los cambios en el transportador de serotonina en las respuestas depresivas a la manipulación de hormonas sexuales-esteroides: Un estudio de tomografía de emisión de positrones". *Biological Psychiatry* 78, 534-43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.015>

Fujiki, F., Y. Tsuboi y T. Yamada. 2007. "Accidente cerebrovascular isquémico asociado a la administración del análogo de la LH-RH (leuprorelina) en una mujer joven". *Rinsho Shinkeigaku* 47, 234-36. PMID: 17585607.

Fukui, S., et al. 2015. "Investigación de la incidencia y los factores de riesgo de los granulomas subcutáneos inducidos por la inyección de acetato de leuprorelina". *Hinyokika Kyo: Acta Urologica Japonica* 61, 55-59. PMID: 25812594.

Gabbi, C., et al. 2008. "Enfermedad del hígado graso no alcohólico inducida por el acetato de leuprorelina". *Journal of Clinical Gastroenterology* 42, 107-10. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225583.32588.5e>

Gallagher, J.C. 2007. "Efecto de la menopausia temprana en la densidad mineral ósea y las fracturas". *Menopausia* 14, 567-71. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31804c793d>

Gallagher, J.S., et al. 2018. "Efectos a largo plazo de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y de la adición en la endometriosis adolescente". *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 31, 376-81. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jpag.2018.03.004>

Gatti, J., A. Brinker y M. Avigan. 2013. "Informes espontáneos de convulsiones en asociación con leuprolida (lupron depot), goserelina (implante zoladex) y naferelina (synarel spray nasal)". *Obstetrics and Gynecology* 121, 1107. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31828c9cb3>

Geier, M.R., y D.A. Geier. 2006. *Métodos para la detección, el estudio y el tratamiento de trastornos con un componente de toxicidad mercurial*. (Solicitud de patente estadounidense 20060058271). Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. <https://rb.gy/npvqrg>

Geier, M.R., y D.A. Geier. 2007. *Métodos de tratamiento del autismo y de los trastornos del espectro autista* (solicitud de patente estadounidense 20070254314). Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. <https://rb.gy/5wym6l>

Geier, M.R., y D.A. Geier. 2011. *Métodos de tratamiento del autismo y de los trastornos del espectro autista* (solicitud de patente estadounidense 20120129773). Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. <https://rb.gy/zikca3>

Gershon, M.D. 1999. "El sistema nervioso entérico: un segundo cerebro". *Hospital Practice* 34, 31-42. <https://doi.org/10.3810/hp.1999.07.153>

Ghelani, R., et al. 2020. "Retirada repentina de hormonas sexuales y los efectos en la composición corporal en adolescentes de pubertad tardía con disforia de género". *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 33, 107-12. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0045>

Giberti, C., y otros. 1988. "Patrón hormonal e histología testicular en pacientes con cáncer de próstata tras un tratamiento a largo plazo con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina". *European Urology* 15, 125-27. <https://doi.org/10.1159/000473411>

Gogakos, A.I., J.H.D. Bassett y G.R. Williams. 2010. "Tiroides y hueso". *Archives of Biochemistry and Biophysics* 503, 129-36. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.021>

Green, H.J., et al. 2002. "Alteración de la función cognitiva en hombres tratados por cáncer de próstata con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante y acetato de ciproterona: un ensayo controlado aleatorio". *BJU International* 90, 427-32. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02917.x>

Greenspan, S.L., et al. 2005. "Pérdida ósea tras el inicio de la terapia de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 6410-17. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0183>

Guarda, F.J., et al. 2021. "Aoplejía hipofisaria asociada a agonistas de la GnRH: una serie de casos y revisión de la literatura". *Pituitary* 24, 681-89. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01143-6>

Gül, U., et al. 2016. "Presentación de pseudotumor cerebral en un niño bajo tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina".

Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology 8, 365-67. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2212>

Hagen, C.P., K. Sørensen, R.A. Anderson y A. Juul. 2012. "Niveles séricos de la hormona antimülleriana en niñas de maduración temprana antes, durante y después de la supresión con agonista de GnRH". *Fertility and Sterility* 98, 1326-30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1118>

Haliloglu, A., S. Baltaci y O. Yaman. 2007. "Cambios en la longitud del pene en hombres tratados con supresión de andrógenos más radioterapia para el cáncer de próstata local o localmente avanzado". *Journal of Urology* 177, 128-30. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.113>

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

23

- Hamilton, E.J., et al. 2010. "Decaimiento estructural de la microarquitectura ósea en hombres con cáncer de próstata tratados con terapia de privación de andrógenos". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95, E456-63. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0902>
- Hammar, O., et al. 2012. "La depleción de la hormona liberadora de gonadotropina entérica se encuentra en unos pocos pacientes que sufren de dismotilidad gastrointestinal grave". *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 47, 1165-73. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.706826>
- Hammar, O., et al. 2013. "Autoanticuerpos y síntomas gastrointestinales en mujeres infértiles en relación con la fecundación in vitro". *BMC Pregnancy and Childbirth* 13, 201. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-201>
- Han, E.J., et al. 2013. "Disfunción tiroidea asociada a la administración del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acción prolongada". *Endocrinología y Metabolismo* 28, 221-25. <https://doi.org/10.3803/enm.2013.28.3.221>
- Hanson, B., et al. 2017. "Infertilidad femenina, diagnósticos asociados a la infertilidad y comorbilidades: una revisión". *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 34, 167-77. <https://doi.org/10.1007%2Fs10815-016-0836-8>
- Hart, R. 2008. "SOP e infertilidad". *Panminerva Medica* 50, 305-14. PMID: 19078871.
- Hayes, P. 2017. "Comentario: Funcionamiento cognitivo, emocional y psicosocial de las niñas tratadas con bloqueo farmacológico de la pubertad para la pubertad precoz central idiopática." *Frontiers in Psychology* 8, 44. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00044>
- Hazell, L., y S.A.W. Shakir. 2006. "Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review". *Drug Safety* 29, 385-96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
- Hembree, W.C., et al. 2017. "Tratamiento endocrino de las personas con disforia de género/incongruencia de género: Una guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología*". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102, 3869-3903. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>
- Henningsson, S., et al. 2015. "Papel del procesamiento emocional en las respuestas depresivas a la manipulación de las hormonas sexuales: un estudio farmacológico de fMRI". *Translational Psychiatry* 5, e688. <https://doi.org/10.1038%2Ftp.2015.184>
- Hernández, C.J., G.S. Beaupré y D.R. Carter. "Un análisis teórico de las influencias relativas del pico de DMO, la pérdida ósea relacionada con la edad y la menopausia en el desarrollo de la osteoporosis". *Osteoporosis International* 14, 843-47. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1454-8>
- Hielscher, E., et al. 2019. "Asociación entre experiencias psicóticas y autolesiones no accidentales: resultados de una encuesta nacionalmente representativa de adolescentes". *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 54, 321-330. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1629-4>
- Hirsch, H.J., y otros. 2005. "El implante de histrelina: un tratamiento novedoso para la pubertad precoz central". *Pediatrics* 116, e798-802. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0538>
- Hough, D., et al. 2017a. "La memoria espacial se ve afectada por el tratamiento peripuberal con agonistas de GnRH y el reemplazo de testosterona en ovejas". *Psiconeuroendocrinología* 75, 173-82. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.016>
- Hough, D., et al. 2017b. "Una reducción en la memoria espacial a largo plazo persiste después de la interrupción del tratamiento peripuberal con agonistas de GnRH en ovejas". *Psiconeuroendocrinología* 77, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.029>
- Hough, D., et al. 2019. "El co-tratamiento peripuberal de GnRH y testosterona conduce a un aumento de las preferencias de familiaridad en las ovejas macho". *Psiconeuroendocrinología* 108, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.06.008>
- Houts, F.W., I. Taller, D.E. Tucker y F.S. Berlin. 2011. "Tratamiento de privación de andrógenos en la conducta sexual". *Advances in Psychosomatic Medicine* 31, 149-63. <https://doi.org/10.1159/000330196>
- Hsu, C.C., Y.S. Lin, S.T. Wang y K.E. Huang. 1997. "Inmunomodulación en mujeres con endometriosis que reciben agonistas de la GnRH". *Obstetrics and Gynecology* 89, 993-98. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00145-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00145-2)
- Huang, T.-Y., et al. 2013. "Apoplejía hipofisaria inducida por agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para tratar el cáncer de próstata: informe del primer caso asiático". *World Journal of Surgical Oncology* 11, 254. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-254>
- Huang, W.-K., et al. 2020. "Tipo de terapia de privación de andrógenos y riesgo de demencia entre los pacientes con cáncer de próstata en Taiwán". *JAMA Network Open* 3, e2015189. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15189>
- Iati, M. 2019. "Los legisladores estatales votaron para obligar a la 'castración química' a los delincuentes sexuales. Los expertos médicos piden precaución". *The Washington Post*. <https://www.washingtonpost.com/health/2019/06/05/lawmakers-voted-force-chemical-castration-sex-offenders-medical-experts-urge-caution>
- Ilovayskaya, I., V. Zektser, y L. Lazebnik. 2017. "Similitud del hipogonadismo central femenino (hipogonadotrópico) y la posmenopausia". *Climacteric* 20, 356-61. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315086>
- Inman, M., et al. 2013. "Ocurrencia de deslizamiento de la epífisis capital del fémur en niños sometidos a terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para el tratamiento de la pubertad precoz central". *Hormone Research in Paediatrics* 80, 64-68. <https://doi.org/10.1159/000351028>
- James, S.E., et al. 2016. *El informe de la Encuesta de Transgéneros de Estados Unidos de 2015*. Washington, DC: Centro Nacional para la Igualdad Transgénero. <https://rb.gylxmpht>

Jay, N., et al. 1992. "Ovulación y función menstrual de niñas adolescentes con pubertad precoz central después de la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75, 890-94.
<https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517382>

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

24

- Jenkins, V.A., D.J. Bloomfield, V.M. Shilling y T.L. Edginton. 2005. "¿Afecta la terapia hormonal neoadyuvante para el cáncer de próstata temprano a la cognición? Resultados de un estudio piloto". *BJU International* 96, 48-53. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05565.x>
- Jespersen, C.G., M. Nørgaard y M. Borre. 2014. "Terapia de privación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata y riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular: Un estudio de cohorte basado en la población danesa a nivel nacional". *European Urology* 65, 704-09. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.002>
- Joffe, H., et al. 2013. "Un modelo de agonista de la hormona liberadora de gonadotropina demuestra que los sofocos nocturnos interrumpen el sueño objetivo". *Sleep* 36, 1977-85. <https://doi.org/10.5665/sleep.3244>
- Johnson, S.R., et al. 2012. "Formación de abscesos estériles asociados con la terapia de acetato de leuprorelina de depósito para la pubertad precoz central". *Journal of Paediatrics and Child Health* 48, E136-39. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02083.x>
- Joseph, T., J. Ting y G. Butler. 2019. "El efecto del tratamiento con GnRHa en la densidad ósea en adolescentes jóvenes con disforia de género: hallazgos de una gran cohorte nacional". *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 32, 1077-81. <https://doi.org/10.1530/endoabs.58.OC8.2>
- Kalantaridou, S.N., et al. 2004. "Alteración de la función endotelial en mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura: Normalización con terapia hormonal". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, 3907-13. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0015>
- Kannel, W.B., M.C. Hjortland, P.M. McNamara y T. Gordon. "Menopausia y riesgo de enfermedad cardiovascular: el estudio de Framingham". *Annals of Internal Medicine* 85, 447-52. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-4-447>
- Karolinska Universitetssjukhuset. 2021. "Guía sobre el tratamiento hormonal de menores con disforia de género en el Granero Tema - Hospital Infantil Astrid Lindgren (ALB)". Traducido por SEGM. <https://rb.gy/zdcm1a>
- Kasayama, S., S. Miyake y Y. Samejima. 2000. "Tirotoxicosis transitoria e hipotiroidismo tras la administración del agonista de la GnRH acetato de leuprolida". *Endocrine Journal* 47, 783-85. <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.783>
- Kaya, A., A. Cayir, M.I. Turan y B. Ozkan. 2015. "Un examen de los efectos del acetato de leuprolida utilizado en el tratamiento de la pubertad precoz central sobre la densidad mineral ósea y la 25-hidroxi vitamina D". *West Indian Medical Journal* 64, 104-07. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.346>
- Keating, N.L., A.J. O'Malley y M.R. Smith. 2006. "Diabetes y enfermedad cardiovascular durante la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata". *Journal of Clinical Oncology* 24, 4448-56. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.2497>
- Keating, N.L., A.J. O'Malley, S.J. Freedland y M.R. Smith. 2013. "¿Influye la comorbilidad en el riesgo de infarto de miocardio o diabetes durante la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata?". *European Urology* 64, 159-66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.035>
- Khosla, S., y D.G. Monroe. 2018. "Regulación del metabolismo óseo por los esteroides sexuales". *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 8, a031211. <https://doi.org/10.1101/2018.03.01.283121>
- Khosla, S., M.J. Oursler y D.G. Monroe. 2012. "El estrógeno y el esqueleto". *Trends in Endocrinology & Metabolism* 23, 576-81. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>
- Kintzel, P.E., S.L. Chase, L.M. Schultz y T.J. O'Rourke. 2008. "Mayor riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular en hombres que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata". *Pharmacotherapy* 28, 1511-22. <https://doi.org/10.1592/phco.28.12.1511>
- Kiratli, B.J., S. Srinivas, I. Perkas y M.K. Terris. 2001. "Disminución progresiva de la densidad ósea durante 10 años de terapia de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata". *Urology* 57, 127-32. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00895-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00895-5)
- Klink, D., et al. 2015. "Masa ósea en la edad adulta joven tras el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y el tratamiento con hormonas cruzadas en adolescentes con disforia de género". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100, 270-275. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2439>
- Knebel, B., D. Müller-Wieland, y J. Kotzka. 2020. "Lipodistrofias: trastornos del tejido graso". *International Journal of Molecular Sciences* 21, 8778. <https://doi.org/10.3390/ijms21228778>
- Korte, A., et al. 2008. "Trastornos de identidad de género en la infancia y la adolescencia". *Deutsches Ärzteblatt International* 105, 834-41. <https://doi.org/10.3238/2Farztebl.2008.0834>
- Krstevska-Konstantinova, M., A. Jancevska, y Z. Gucev. 2010. "Tiroiditis autoinmune y diabetes mellitus tipo 1 después del tratamiento a largo plazo con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para la pubertad precoz central: ¿evolución o coincidencia?". *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 23, 403-06. <https://doi.org/10.1515/jpem.2010.063>
- Kumar, P., y A. Sharma. 2014. "Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina: Entendiendo las ventajas y limitaciones". *Journal of Reproductive Human Sciences* 7, 170-74. <https://doi.org/10.4103/2F0974-1208.142476>
- Lage, M.J., B.L. Barber y R.A. Markus. 2007. "Asociación entre la terapia de privación de andrógenos y la incidencia de diabetes entre los hombres con cáncer de próstata". *Urology* 70, 1104-08. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.012>

- Lee, J.Y., et al. 2020. "Baja densidad mineral ósea en jóvenes transgénero/diversos de género de pubertad temprana: Findings From the Trans Youth Care Study". *Journal of the Endocrine Society* 4, bvaa065. <https://doi.org/10.1210%2Fjendso%2Fbvaa065>
- Lee, P.A., et al. 2014. "Experiencia de 36 meses de tratamiento con dos dosis de acetato de leuprolida de 3 meses en niños con pubertad precoz central". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99, 3153-59. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4471>
- Lemay, A., et al. 1988. "Prevención de la maduración folicular en la endometriosis mediante infusión subcutánea de un agonista de la hormona liberadora de luteinizante iniciada en la fase lútea". *Fertility and Sterility* 49, 410-17. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59764-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59764-7)
- Letassy, N.A., D.F. Thompson, M.L. Britton y R.R. Suda, Sr. 1990. "Acetato de nafarelina: un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina para el tratamiento de la endometriosis". *DICP* 24, 1204-09. <https://doi.org/10.1177/106002809002401212>
- Levine, G.N., et al. 2010. "La terapia de privación de andrógenos en el cáncer de próstata y el riesgo cardiovascular". *Circulation* 121, 833-40. <https://doi.org/10.1161%2FCIRCULATIONAHA.109.192695>
- Levine, S.B., E. Abbruzzese y J.W. Mason. 2022. "Reconsiderando el consentimiento informado para niños, adolescentes y jóvenes identificados como trans". *Journal of Sex & Marital Therapy* 2022, 1-22. <https://doi.org/10.1080/0092623x.2022.2046221>
- Li, G., K.T. Kung y M. Hines. 2017. "Comportamiento de género en la infancia y orientación sexual en la adolescencia: Un estudio longitudinal basado en la población". *Developmental Psychology* 53, 764-77. <https://doi.org/10.1037/dev0000281>
- Lisabeth, L.D., et al. 2009. "Edad en la menopausia natural y riesgo de accidente cerebrovascular isquémico: The Framingham Heart Study". *Stroke* 40, 1044-49. <https://doi.org/10.1161%2FSTROKEAHA.108.542993>
- Littman, L. 2018. "Informes de los padres de adolescentes y adultos jóvenes que se perciben como signos de un rápido inicio de la disforia de género". *PLoS One* 13, e0202330. <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0202330>
- Littman, L. 2019. "Corrección: Informes de los padres de adolescentes y adultos jóvenes que se perciben como signos de un rápido inicio de la disforia de género." *PLoS One* 14, e0214157. <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0214157>
- Macoveanu, J., et al. 2016. "La manipulación de las hormonas sexuales-esteroides reduce la respuesta cerebral a la recompensa". *Neuropsicofarmacología* 41, 1057-65. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.236>
- Mahfouda, S., et al. 2017. "Supresión de la pubertad en niños y adolescentes transgénero". *The Lancet* 5, 816-26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30099-2)
- Marino, M., et al. 2014. "Hipogonadismo hipogonadotrópico central: Complejidad genética de una enfermedad compleja". *International Journal of Endocrinology* 2014, 649154. <https://doi.org/10.1155%2F2014%2F649154>
- Marks, I, R. Green, y D. Mataix-Cols. 2000. "El trastorno de identidad de género en adultos puede remitir". *Comprehensive Psychiatry* 41, 273-75. <https://doi.org/10.1053/comp.2000.7424>
- Martin, G., et al. 2015. "Las experiencias psicóticas y la angustia psicológica predicen las autolesiones contemporáneas y futuras no suicidas y los intentos de suicidio en una muestra de adolescentes australianos escolarizados". *Psychological Medicine* 45, 429-37. <https://doi.org/10.1017/s0033291714001615>
- Marumo, K., S. Baba y M. Murai. 1999. "Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist". *International Journal of Urology* 6, 19-23. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.1999.06128.x>
- Junta de Médicos del Estado de Maryland. 2011. *Orden de suspensión sumaria de la licencia para el ejercicio de la medicina (caso n° 2007-0083, 2008-0454 y 2009-0308)*. <https://www.mbp.state.md.us/bpqapp/Orders/D2425004.271.PDF>
- Massart, F., J.C., Harrell, G. Federico y G. Saggese. 2007. "Resultado de la tiroides durante los tratamientos a largo plazo con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para la pubertad precoz idiopática". *Journal of Adolescent Health* 40, 252-57. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.09.024>
- Massoud, W., et al. 2006(a). "Descubrimiento de un adenoma hipofisario tras el tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina en un paciente con cáncer de próstata". *International Journal of Urology* 13, 87-88. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01237.x>
- Massoud, W., y otros. 2006(b). "Descubrimiento de un adenoma hipofisario tras un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina en un paciente con cáncer de próstata". *International Journal of Urology* 13, 303-04. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01278.x>
- Mathias, J.R., et al. 1994. "Efecto del acetato de leuprolida en pacientes con enfermedad intestinal funcional de moderada a grave". *Digestive Diseases and Sciences* 39, 1155-62. <https://doi.org/10.1007/bf02093778>
- Mathias, J.R., et al. 1998. "Effect of Leuprolide Acetate in Treatment of Abdominal Pain and Nausea in Premenopausal Women with Functional Bowel Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study". *Digestive Diseases and Sciences* 43, 1347-55. <https://doi.org/10.1023/a:1018888631286>
- Mathias, J.R., M.H. Clench, P.H. Roberts y V.G. Reeves-Darby. 1994. "Efecto del acetato de leuprolida en pacientes con enfermedad intestinal funcional". *Digestive Diseases and Sciences* 39, 1163-70. <https://doi.org/10.1007/bf02093778>

- Matkovic, V., et al. 1994. "Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inferencia de un modelo transversal". *Journal of Clinical Investigation* 93, 799-808. <https://doi.org/10.1172%2FJCI117034>
- Matsui, S., et al. 2012. "Cambios en la sensibilidad a la insulina durante el tratamiento con agonistas de la GnRH en mujeres premenopáusicas con leiomioma". *Clinica Chimica Acta* 413, 960-65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.01.040>
- McCoy, M. J. 1994. "Angina e infarto de miocardio con el uso de acetato de leuprolida". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 171, 275-76. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90486-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90486-3)
- Mejía-Otero, J.D., P. White y X. López. 2021. "Eficacia de la supresión de la pubertad con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en jóvenes transgénero". *Transgender Health* 6, 31-35. <https://doi.org/10.1089%2Ftrgh.2020.0007>
- Memon, M.A., B. Aleem, H.A. Memon y K.Y. Lee. 2022. "Evaluación de la matriz metaloproteínasa-8 salival en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación de andrógenos". *Clinical and Experimental Dental Research*. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/cre2.624>
- Mesia, A.F., et al. 1997. "Inmunohistochemistry of vascular changes in leuprolide acetate-treated leiomyomas". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176, 1026-29. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70397-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70397-1)
- Miao, J., Q. Yan, L. Wang y X. Wang. 2018. "Tres casos de hipertiroidismo transitorio después del tratamiento con triptorelina: informe de un caso y revisión de la literatura". *Gynecological Endocrinology* 34, 734-35. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1445710>
- Miller, B.S., y A.R. Shukla. 2010. "Formación de abscesos estériles en respuesta a dos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina de acción prolongada de marcas distintas". *Clinical Therapeutics* 32, 1749-51. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.09.009>
- Minagawa, K., y H. Sueoka. 1999. "Exacerbación de las crisis por el uso de acetato de leuprorelina para el tratamiento de la pubertad precoz central en una paciente con epilepsia sintomática de localización". *No To Hattatsu* 31, 466-68. PMID: 10576781.
- Morote, J., et al. 2003. "Osteoporosis durante la privación continua de andrógenos: influencia de la modalidad y duración del tratamiento". *European Urology* 44, 661-65. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00379-8](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00379-8)
- Morote, J., et al. 2007. "Prevalencia de la osteoporosis durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo en pacientes con cáncer de próstata". *Urology* 69, 500-504. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.11.002>
- Mul, D., et al. 2001. "Evaluaciones psicológicas antes y después del tratamiento de la pubertad precoz en niños adoptados". *Acta Paediatrica* 90, 965-71. <https://doi.org/10.1080/080352501316978011>
- Naderi, F., Z. Soheilrad y Z. Haghshenas. 2019. "La influencia del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en las pruebas de función tiroidea en niños con pubertad precoz idiopática central". *Archivos Médicos* 73, 101-03. <https://doi.org/10.5455%2Fmedarh.2019.73.101-103>
- Academia Nacional de Medicina. 2022. "Comunicado de prensa: Atención médica a niños y adolescentes con identidad transgénero". Traducido por SEGM. <https://rb.gy/h1t4c2>
- Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Asistencial. 2020. *Revisión de la evidencia: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para niños y adolescentes con disforia de género*. <https://rb.gy/9lcea4>
- Navabi, B., K. Tang, K. Khatchadourian y M.L. Lawson. 2021. "Supresión puberal, masa ósea y composición corporal en jóvenes con disforia de género". *Pediatrics* 148, e2020039339. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-039339>
- Nead, K.T., et al. 2017. "Asociación entre la terapia de privación de andrógenos y el riesgo de demencia". *JAMA Oncology* 30, 49-55. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3662>
- Negenborn, V.L., et al. 2017. "Celulitis necrotizante letal causada por E. coli productora de BLEE tras vaginoplastia intestinal laparoscópica". *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 30, E19-E21. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.09.005>
- Nelson, C.J., J.S. Lee, M.C. Gamboa y A.J. Roth. 2008. "Efectos cognitivos de la terapia hormonal en hombres con cáncer de próstata". *Cáncer* 113, 1097-1106. <https://doi.org/10.1002%2Fncr.23658>
- Nguyen, C., D.R. Lairson, M.D. Swartz y X.L. Du. 2018. "Riesgos de efectos secundarios importantes a largo plazo asociados con la terapia de privación de andrógenos en hombres con cáncer de próstata". *Pharmacotherapy* 38, 999-1009. <https://doi.org/10.1002/phar.2168>
- Nied, J. 2020. "Los médicos de Jazz Jennings revelaron que las complicaciones de su confirmación de género fueron 'graves'". *Women's Health*. <https://www.womenshealthmag.com/health/a30631270/jazz-jennings-surgery-complications/>
- Nokoff, N.J., et al. 2021. "Composición corporal y marcadores de salud cardiometabólica en jóvenes transgénero que toman agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina". *Transgender Health* 6, 111-19. <https://doi.org/10.1089/trgh.2020.0029>
- Nuruddin, S., et al. 2013. "Efectos del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina peripuberal en el desarrollo cerebral de las ovejas. un estudio de resonancia magnética". *Psiconeuroendocrinología* 38, 1994-2002. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.009>

Ohlsson, B. 2017. "La hormona liberadora de gonadotropina y su papel en el sistema nervioso entérico". *Fronteras en Endocrinología* 8, 110. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00110>

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

27

- Ohlsson, B., et al. 2007. "Pseudoobstrucción intestinal crónica debido a la formación de anticuerpos anti-GnRH inducida por la buserelina". *Gastroenterología* 132, 45-51. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.036>
- Oida, T., et al. 2005. "Tratamiento quirúrgico de un granuloma inflamatorio que se desarrolló tras la inyección subcutánea de acetato de leuprorelina: informe de un caso". *Hinyokika Kyo: Acta Urologica Japonica*. PMID: 16119817.
- Olson, J., et al. 2015. "Características fisiológicas y psicosociales de referencia de los jóvenes transgénero que buscan atención por disforia de género". *Journal of Adolescent Health* 57, 374-80. <http://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.027>
- Olson-Kennedy, J., et al. 2019. "Impacto del tratamiento médico temprano para los jóvenes transgénero: Protocolo para el estudio longitudinal y observacional de atención a jóvenes trans". *JMIR Research Protocols* 8, e14434. <https://doi.org/10.2196%2F14434>
- Olson-Kennedy, J., y otros. 2021. "Implantes de histrelina para la supresión de la pubertad en jóvenes con disforia de género: Una comparación de 50 mcg/día (Vantas) y 65 mcg/día (SupprelinLA)". *Transgender Health* 6, 36-42. <https://doi.org/10.1089/trgh.2020.0055>
- Omar, A.A., G. Nyaga y L.N.W. Mungai. 2020. "Pseudotumor cerebri en paciente con acetato de leuprolida para la pubertad precoz central". *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2020, 22. <https://doi.org/10.1186/s13633-020-00092-4>
- Oppenheimer, J.H., y H.L. Schwartz. 1997. "Bases moleculares del desarrollo cerebral dependiente de la hormona tiroidea". *Endocrine Reviews* 18, 462-75. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.4.0309>
- Orleans, R.J. 2012. "Revisión clínica: Acetato de leuprolida para suspensión de depósito y tabletas de acetato de noretindrona kits co-packaged". Publicado por la Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203696Orig1s000MedR.pdf
- Ouchi, T., T. Koyama, N. Miyata y M. Sugiura. 2006. "Granuloma causado por la inyección subcutánea de un producto de acetato de leuprorelina: informe de un caso y hallazgos histopatológicos". *Journal of Dermatology* 33, 719-21. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00167.x>
- Palomba, S., et al. 2005. "Tratamiento con acetato de leuprolida con y sin coadministración de tibolona en mujeres premenopáusicas con síndrome de intestino irritable relacionado con el ciclo menstrual". *Fertility and Sterility* 83, 1012-20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.007>
- Palveluvalikoima. 2020. "Resumen de una recomendación de COHERE Finlandia: Métodos de tratamiento médico para la disforia asociada a las variaciones de la identidad de género en menores - recomendación". <https://rb.gy/skyow1>
- Pang, K.C., y otros. 2020. "Supresión de la pubertad a largo plazo para un adolescente no binario". *Pediatrics* 145, e20191606. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1606>
- Parekh, A., et al. 2013. "Reducción del tamaño del pene y arrepentimiento del tratamiento en hombres con cáncer de próstata recurrente después de la cirugía, la radioterapia más la privación de andrógenos, o la radioterapia sola". *Urology* 81, 130-34. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.08.068>
- Park, K.K., S.H. Lee y B.H. Chung. 2011. "Los efectos de la terapia de privación de andrógenos a largo plazo en la longitud del pene en pacientes con cáncer de próstata: un estudio observacional, prospectivo y abierto de un solo centro". *Journal of Sexual Medicine* 8, 3214-19. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02364.x>
- Patterson, T. 2017. "La homofobia inconsciente y el surgimiento del movimiento transgénero". *Psychodynamic Practice* 24, 56-59. <https://doi.org/10.1080/14753634.2017.1400740>
- Pérez, I.E., M.A. Menegus y C.C. Taub. 2015. "Infarto de miocardio en una mujer premenopáusica en tratamiento con leuprolida". *Case Reports in Medicine* 2015, 390642. <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F390642>
- Phung, T.K.T., et al. 2010. "Histerectomía, ooforectomía y riesgo de demencia: un estudio de cohorte histórico a nivel nacional". *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30, 43-50. <https://doi.org/10.1159/000314681>
- Pierce, S.J., M.R. Gazvani y R.G. Farquharson. 2000. "Uso a largo plazo de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y terapia de sustitución hormonal en el tratamiento de la endometriosis: un ensayo aleatorio con un seguimiento de 6 años". *Fertility and Sterility* 74, 964-68. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01537-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01537-5)
- Preston, D.M., et al. 2002. "La privación de andrógenos en hombres con cáncer de próstata se asocia con una mayor tasa de pérdida ósea". *Cáncer de próstata y enfermedades prostáticas* 5, 304-10. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500599>
- Rafjer, J., R.S. Swerdloff y D.M. Heber. 1984. "Histología testicular tras el tratamiento crónico con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina". *Fertility and Sterility* 42, 765-71. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48205-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48205-1)
- Rahman, I., A. Åkesson, y A. Wolk. 2015. "Relación entre la edad de la menopausia natural y el riesgo de insuficiencia cardíaca". *Menopausia* 22, 12-16. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000261>
- Raivio, T., y P.J. Miettinen. 2019. "Retraso constitucional de la pubertad versus hipogonadismo hipogonadotrópico congénito: Genética, manejo y actualizaciones". *Mejores prácticas e investigación: Clinical Endocrinology & Metabolism* 33, 101316.

<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316>

Reisner, S.L., et al. 2015. "La salud mental de los jóvenes transgénero atendidos en un centro de salud comunitario urbano para adolescentes: Un estudio de cohorte retrospectivo emparejado". *Journal of Adolescent Health* 56, 274-79.
<https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.10.264>

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

- Rhee, H., et al. 2014. "Efectos adversos de la terapia de privación de andrógenos en el cáncer de próstata y su manejo". *BJU International* 115 supl. 5, 3-13. <https://doi.org/10.1111/bju.12964>
- Riggs, B.L., S. Khosla y L.J. Melton III. 2002. "Los esteroides sexuales y la construcción y conservación del esqueleto adulto". *Endocrine Reviews* 23, 279-302. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0465>
- Robinson, D., et al. 2019. "Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata y riesgo de demencia". *BJU International* 124, 87-92. <https://doi.org/10.1111/bju.14666>
- Rocca, W.A., et al. 2007. "Mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia en mujeres sometidas a ooforectomía antes de la menopausia". *Neurology* 69, 1074-83. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6>
- Rocca, W.A., et al. 2012. "Menopausia prematura o menopausia precoz y riesgo de ictus isquémico". *Menopause* 19, 272-77. <https://doi.org/10.1097%2Fgme.0b013e31822a9937>
- Rolandi, E., et al. 1988. "Deterioro sostenido de la función hipofisaria y testicular en pacientes con cáncer de próstata tratados con una forma de depósito de un agonista de la GnRH". *Hormone Research* 30, 22-25. <https://doi.org/10.1159/000181020>
- Rustin, M. 2018. "Comentario clínico de Margaret Rustin, psicoterapeuta de niños y adolescentes". *Journal of Child Psychotherapy* 44, 132-35. <https://doi.org/10.1080/0075417X.2018.1427773>
- Saigal, C.S., et al. 2007. "La terapia de privación de andrógenos aumenta la morbilidad cardiovascular en hombres con cáncer de próstata". *Cancer* 110, 1493-1500. <https://doi.org/10.1002/cncr.22933>
- Sakamoto, R., et al. 2006. "Granulomas inducidos por la inyección subcutánea de acetato de leuporelina". *Journal of Dermatology* 33, 43-45. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00008.x>
- Salas-Humara, C., G.M. Sequeria, W. Rossi y C.P. Dhar. 2021. "Atención médica de afirmación de género en jóvenes transgénero". *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 49, 100683. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cppeds.2019.100683>
- Salminen, E.K., et al. 2004. "Asociaciones entre la caída de la testosterona sérica y la función cognitiva en pacientes con cáncer de próstata". *Clinical Cancer Research* 10, 7575-82. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-0750>
- Salminen, E.K., et al. 2005. "Estradiol and cognition during androgen deprivation in men with prostate carcinoma". *Cancer* 103, 1381-87. <https://doi.org/10.1002/cncr.20962>
- Santoro, N., C.N. Epperson y S.B. Mathews. 2015. "Síntomas de la menopausia y su manejo". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 44, 497-515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
- Sasaki, T., et al. 2010. "Infarto de miocardio en una mujer premenopáusica con un nivel de estrógeno sérico disminuido debido al acetato de leuporelina". *Journal of Cardiology Cases* 1, E171-75. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2009.12.009>
- Sato, M., et al. 2016. "Estenosis vaginal después de la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda". *Journal of Lower Genital Tract Disease* 20, e11-13. <https://doi.org/10.1097/lgt.000000000000175>
- Schaffenburg, C.A. 1985. "Revisión del Oficial Médico de la Solicitud Original de Nuevo Medicamento". Publicado por la Administración de Alimentos y Medicamentos en virtud de la FOIA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/019010Orig1s000rev.pdf
- Schagen, S.E.E., P.T. Cohen-Kettenis, H.A. Delemarre-van de Waal, y S.E. Hannema. 2016. "Eficacia y seguridad del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para suprimir la pubertad en adolescentes con disforia de género". *Journal of Sexual Medicine* 13, 1125-32. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.05.004>
- Schneider, M.A., et al. 2017. "Maduración cerebral, cognición y patrón de voz en un caso de disforia de género bajo supresión puberal". *Frontiers in Human Neuroscience* 11, 528. <https://doi.org/10.3389%2Ffnhum.2017.00528>
- Schneider, S., C.M. Wright y R.O. Heuckeroth. 2019. "Roles inesperados para el segundo cerebro: El sistema nervioso entérico como regulador maestro de la función intestinal". *Annual Review of Physiology* 81, 235-59. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121515>
- Scott, E.L., Q. Zhang, R.K., Valamudi, y D.W. Brann. 2014. "Menopausia prematura y riesgo de enfermedad neurológica: Mecanismos básicos e implicaciones clínicas". *Molecular and Cellular Endocrinology* 389, 2-6. <https://doi.org/10.1016%2Fj.mce.2014.01.013>
- Seeman, M.V. 2015. "Psicosis transitoria en mujeres que toman clomifeno, bromocriptina, domperidona y fármacos endocrinos relacionados". *Endocrinología Ginecológica* 31, 751-54. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1060957>
- Segawa, N., et al. 2007. "Reacción cutánea inducida por la inyección subcutánea del análogo de la LH-RH". *Hinyokika Kyo* 53, 695-98. PMID: 18018584.
- Segev-Becker, A., y otros. 2020. "Niños y adolescentes con disforia de género en Israel: Aumento de las tasas de derivación y preservación de la fertilidad". *Endocrine Practice* 26, 423-28. <https://doi.org/10.4158/ep-2019-0418>
- Shahinian, V.B., Y.-F. Kuo, J.L. Freeman y J.S. Goodwin. 2005. "Riesgo de fractura tras la privación de andrógenos para el cáncer de próstata". *New England Journal of Medicine* 352, 154-64. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041943>

- Sharma, S.P., y F. Muggia. 2013. "Taquicardia supraventricular y urticaria que complican la supresión ovárica inducida por leuprolida en una mujer joven con cáncer de mama: informe de un caso". *Ecancermedicalscience* 7, 335. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.335>
- Shim, M., et al. 2020. "Riesgo de demencia y enfermedad de Parkinson en pacientes tratados con terapia de privación de andrógenos con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina para el cáncer de próstata: Un estudio de cohorte basado en la población a nivel nacional". *PLoS One* 15, e0244660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244660>
- Shiota, M., N. Tokuda, T. Kanou y H. Yamasaki. 2007. "Injection-site granulomas due to the administration of leuporelin acetate for the treatment of prostatic cancer". *Fukoka Igaku Zasshi* 98, 301-04. PMID: 17710895.
- Shore, N.D., et al. 2019. "Una nueva formulación de acetato de leuprolida de liberación sostenida, de 3 meses de duración, logra y mantiene concentraciones castradoras de testosterona en pacientes con cáncer de próstata". *Clinical Therapeutics* 41, 412-25. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.01.004>
- Shtasel, T.F. 1979. "Tratamiento conductual del transexualismo: Un informe de un caso". *Journal of Sex & Marital Therapy* 5, 362-67. <https://doi.org/10.1080/00926237908407080>
- Shuster, L.T., et al. 2010. "Menopausia prematura o temprana: consecuencias para la salud a largo plazo". *Maturitas* 65, 161-66. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.08.003>
- Silveira, L.F.G., y A.C. Latronico. 2013. "Abordaje del paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, 1781-88. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3550>
- Singh, D., S.J. Bradley y K.J. Zucker. 2021. "Un estudio de seguimiento de chicos con trastorno de identidad de género". *Frontiers in Psychiatry* 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.632784>
- Singh, D. 2012. *Un estudio de seguimiento de chicos con trastorno de identidad de género*. Tesis doctoral: Universidad de Toronto. https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/34926/1/Singh_Devita_201211_PhD_Thesis.pdf
- Smith, J.A., Jr. y R.L. Urry. 1985. "Histología testicular tras un tratamiento prolongado con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina". *Journal of Urology* 133, 612-14. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)49110-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)49110-5)
- Smith, J.C., et al. 2001. "Los efectos del hipogonadismo inducido en la rigidez arterial, la composición corporal y los parámetros metabólicos en varones con cáncer de próstata". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 4261-67. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7851>
- Smith, M.A., et al. 2018. "Terapia agonista de la hormona liberadora de gonadotropina putativa y demencia: Una aplicación de datos de reclamaciones de hospitalización de Medicare". *Journal of Alzheimer's Disease* 63, 1269-77. <https://doi.org/10.3233/jad-170847>
- Smith, M.R., et al. 2002. "Cambios en la composición corporal durante la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87, 599-603. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8299>
- Smith, M.R., et al. 2005. "Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y riesgo de fractura: un estudio de cohorte basado en reclamaciones de hombres con cáncer de próstata no metastásico". *Journal of Clinical Oncology* 23, 7897-903. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.6908>
- Smith, M.R., et al. 2006. "Riesgo de fracturas clínicas después de la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para el cáncer de próstata". *Journal of Urology* 175, 136-39. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00033-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00033-9)
- Smith, M.R., H. Lee y D.M. Nathan. 2006. "Sensibilidad a la insulina durante el bloqueo combinado de andrógenos para el cáncer de próstata". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, 1305-08. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2507>
- Smith, M.R. 2004. "Cambios en la grasa y la masa corporal magra durante la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata". *Urology* 63, 742-45. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.10.063>
- Soni, M., y E. Hogervorst. 2014. "Insuficiencia ovárica prematura y función neurológica". *Minerva Endocrinologica* 39, 189-99. PMID: 24942013.
- Spry, N.A., et al. 2009. "Efectos a largo plazo de la supresión intermitente de andrógenos en la recuperación de la testosterona y la densidad mineral ósea: resultados de un estudio observacional de 33 meses". *BJU International* 104, 806-12. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08458.x>
- Staphorsius, A.S., et al. 2015. "La supresión de la pubertad y el funcionamiento ejecutivo: Un estudio de fMRI en adolescentes con disforia de género". *Psiconeuroendocrinología* 56, 190-99. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.007>
- Steensma, T.D., et al. 2013. "Factores asociados a la desistencia y persistencia de la disforia de género en la infancia: Un estudio cuantitativo de seguimiento". En T.D. Steensma, *De la variación de género a la disforia de género: El desarrollo psicosexual de los niños y adolescentes atípicos de género*. 97-116. Tesis doctoral: Vrije Universiteit Amsterdam. <https://research.vumc.nl/ws/portalfiles/portal/354259/hoofdstuk+06.pdf>
- Steensma, T.D., P.T. Cohen-Kettenis, y K.J. Zucker. 2018. "Evidencia de un cambio en la proporción de sexos de los niños remitidos por disforia de género: Datos del Centro de Experiencia en Disforia de Género en Ámsterdam (1988-2016)". *Journal of Sex and*

Marital Therapy 44, 713-15. <https://doi.org/10.1080/0092623x.2018.1437580>

Stenbæk, D.S., et al. 2016. "La manipulación de las hormonas sexuales ralentiza el tiempo de reacción y aumenta el estado de ánimo lábil en mujeres sanas".

Psiconeuroendocrinología 68, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.023>

SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD: ¿Medicina o mala praxis?

30

- Stépán, J.J., et al. 1989. "Los hombres castrados presentan pérdida ósea: efecto del tratamiento con calcitonina sobre los índices bioquímicos de remodelación ósea". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 69, 523-27. <https://doi.org/10.1210/jcem-69-3-523>
- Stoch, S.A., et al. 2001. "Pérdida ósea en hombres con cáncer de próstata tratados con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 2787-91. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7558>
- Sultan, C., et al. 2018. "Trastornos de la pubertad". *Mejores prácticas e investigación: Clinical Obstetrics & Gynaecology* 48, 62-89. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004>
- Tachibana, M., et al. 2004. "Granulomas epitelioides cutáneos causados por la infusión subcutánea de acetato de leuprorelina: informe de un caso". *Hinyokika Kyo: Acta Urologica Japonica* 50, 199-202. PMID: 15148774.
- Tan, M.G., et al. 2020. "Hipertensión intracraneal inducida por fármacos: Una revisión sistemática y evaluación crítica de las causas inducidas por fármacos". *American Journal of Clinical Dermatology* 21, 163-72. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00485-z>
- Tavistock and Portman NHS Foundation Trust. 2015. *Consejo de Administración Primera Parte: Orden del día y documentos de una reunión que se celebrará en público*. <https://tavistockandportman.nhs.uk/documents/142/board-papers-2015-06.pdf>
- Tayek, J.A., et al. 1990. "Efectos nutricionales y metabólicos del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para el cáncer de próstata". *Metabolismo* 39, 1314-19. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(90\)90190-n](https://doi.org/10.1016/0026-0495(90)90190-n)
- Taylor, L.G., S.E. Canfield y X.L. Du. 2009. "Revisión de los principales efectos adversos de la terapia de privación de andrógenos en hombres con cáncer de próstata". *Cancer* 115, 2388-99. <https://doi.org/10.1002/cncr.24283>
- Thornton, P., et al. 2014. "Revisión de los resultados tras el cese del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en niñas con pubertad precoz". *Pediatric Endocrinology Reviews* 11, 306-17. PMID: 24719967.
- Thway, K., T.C. Strauss, M.J. Smith y C. Fisher. 2015. "Granulomas de cuerpo extraño inducidos por la inyección intramuscular de acetato de leuprorelina para el cáncer de próstata: Imitación clínica de un sarcoma de tejidos blandos". *Case Reports in Oncological Medicine* 2015, 947040. <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F947040>
- Tordoff, D.M., et al. 2022. "Resultados de salud mental en jóvenes transgénero y no binarios que reciben atención de afirmación de género". *JAMA Network Open* 5, e220978. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0978>
- Toren, P., et al. 1996. "Depresión en mujeres tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina". *Biological Psychiatry* 39, 378-82. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00473-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00473-4)
- Toussiro, E., y D. Wendling. 2001. "Fibromialgia desarrollada tras la administración de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina". *Clinical Rheumatology* 20, 150-52. <https://doi.org/10.1007/pl00011195>
- Tropeano, G., et al. 1997. "Efectos de la supresión ovárica mediante un agonista de GnRH de acción prolongada sobre los niveles circulantes de GH, factor de crecimiento similar a la insulina I e insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico". *Journal of Endocrinological Investigation* 20, 220-24. <https://doi.org/10.1007/bf03346907>
- Trost, L.W., et al. 2013. "Impacto de la terapia de privación de andrógenos en la calidad de vida y la salud cardiovascular, seguimiento de la sustitución terapéutica". *Journal of Sexual Medicine* 10 supl. 1, 84-101. <https://doi.org/10.1111/jsm.12036>
- Tung, Y.-C., J.-S. Lee, W.-Y. Tsai, y P.-H. Hsiao. 2007. "Los efectos de la terapia con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina en niñas con pubertad precoz dependiente de gonadotropina". *Journal of the Formosan Medical Association* 106, 826-31. [https://doi.org/10.1016/s0929-6646\(08\)60047-9](https://doi.org/10.1016/s0929-6646(08)60047-9)
- Turban, J.L., N. Beckwith, S.L. Reisner y A.S. Keuroghlian. 2020(a). "Asociación entre la exposición recordada a los esfuerzos de conversión de identidad de género y la angustia psicológica y los intentos de suicidio entre los adultos transgénero". *JAMA Psychiatry* 77, 68-76. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2285>
- Turban, J.L., D. King, J.M. Carswell y A.S. Keuroghlian. 2020(b). "Supresión puberal en jóvenes transgénero y riesgo de ideación suicida". *Pediatrics* 145, e20191725. <https://doi.org/10.1542%2Fpeds.2019-1725>
- Turner, D., y P. Briken. 2018. "Tratamiento de los trastornos parafilicos en delincuentes sexuales u hombres con riesgo de delincuencia sexual con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante: Una revisión sistemática actualizada". *The Journal of Sexual Medicine* 15, 77-93. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.11.013>
- Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. 2010. "Comunicación sobre la seguridad de los medicamentos de la FDA: Actualización de la revisión de seguridad en curso de los agonistas de la GnRH y notificación a los fabricantes de agonistas de la GnRH para añadir nueva información de seguridad al etiquetado en relación con el aumento del riesgo de diabetes y ciertas enfermedades cardiovasculares". <https://rb.gy/2okecd>
- van Coeverden, S.C.C.M., et al. 2002. "Marcadores del metabolismo óseo y masa ósea en niños y niñas sanos en la pubertad". *Clinical Endocrinology* 57, 107-16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01573.x>
- van der Miesen, A.I.R., A.L.C. de Vries, T.D. Steensma y C.A. Hartman. 2018. "Síntomas autistas en niños y adolescentes con disforia de género". *Journal of Autism and Developmental Disorders* 48, 1537-48. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3417-5>

- van Gerpen, J.A., y K.L. McKinley. 2002. "Leuprolide-induced myopathy". *Journal of the American Geriatrics Society* 50, 1746. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50474.x>
- van Tol-Geerdink, J.J., et al. 2011. "Depresión relacionada con la terapia hormonal (neo)adyuvante para el cáncer de próstata". *Radiotherapy and Oncology* 98, 203-06. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.12.006>
- Vega, E.M., M.A. Egea y C.A. Mautalen. 1994. "Influencia de la edad menopáusica en la gravedad de la osteoporosis en mujeres con fracturas vertebrales". *Maturitas* 19, 117-24. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0378-5122(94)90061-2)
- Vieu, C., et al. 2007. "Granuloma en el lugar de inyección de acetato de leuporelina: reacción de cuerpo extraño al ácido poliláctico". *Annales de Dermatologie et Venereologie* 134, 771-73. [https://doi.org/10.1016/s0151-9638\(07\)92536-3](https://doi.org/10.1016/s0151-9638(07)92536-3)
- Vlot, M.C., et al. 2017. "Efecto de la supresión de la pubertad y de la terapia hormonal entre sexos sobre los marcadores de recambio óseo y la densidad mineral aparente ósea (DMO) en adolescentes transgénero". *Bone* 95, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.008>
- von Eckardstein, A., y otros. 1997. "La supresión de la testosterona endógena en hombres jóvenes aumenta los niveles séricos de la subclase de lipoproteína de alta densidad A-I y de la lipoproteína(a)". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 3367-72. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4267>
- Wadwha, V.K., R. Weston, R. Mistry y N.J. Parr. 2009. "Cambios a largo plazo en la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura previsto en pacientes que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata, con la estratificación del tratamiento basado en los valores de presentación". *BJU International* 104, 800-05. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08483.x>
- Wallien, M.S.C., y P.T. Cohen-Kettenis. 2008. "Resultado psicosexual de los niños con disforia de género". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 47, 1413-23. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31818956b9>
- Wang, A., et al. 2015. "Riesgo de fractura en hombres con cáncer de próstata en terapia de privación de andrógenos: un estudio de cohorte basado en la población en Nueva Zelanda". *BMC Cancer* 15, 837. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1843-3>
- Wang, A., et al. 2017. "Efecto de la terapia de privación de andrógenos en la densidad mineral ósea en una cohorte de cáncer de próstata en Nueva Zelanda: Un estudio piloto". *Clinical Medicine Insights: Oncología* 11, 1179554917733449. <https://doi.org/10.1177/1179554917733449>
- Warnock, J.K., y J.C. Bundren. 1997. "Trastornos de ansiedad y del estado de ánimo asociados a la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina". *Psychopharmacology Bulletin* 33, 311-16. PMID: 9230649.
- Warnock, J.K., J.C. Bundren y D.W. Morris. 1998. "Síntomas depresivos asociados a los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina". *Depression and Anxiety* 7, 171-77. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6394\(1998\)7:4%3C171::aid-da5%3E3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6394(1998)7:4%3C171::aid-da5%3E3.0.co;2-d)
- Waung, J.A., J.H.D. Bassett y G.R. Williams. 2012. "El metabolismo de la hormona tiroidea en el desarrollo del esqueleto y el mantenimiento del hueso en el adulto". *Trends in Endocrinology and Metabolism* 23, 155-62. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.11.002>
- Wilson, A.C., S.V. Meethal, R.L. Bowen y C.S. Atwood. 2007. "Acetato de leuprolida: un fármaco de diversas aplicaciones clínicas". *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16, 1851-63. <https://doi.org/10.1517/13543784.16.11.1851>
- Wojnusz, S., et al. 2011. "El análogo de la hormona liberadora de gonadotropina prepuberal conduce a diferencias sexuales exageradas en el comportamiento y las emociones en las ovejas". *Hormones and Behavior* 59, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.09.010>
- Wojnusz, S., et al. 2016. "Funcionamiento cognitivo, emocional y psicosocial de las niñas tratadas con bloqueo farmacológico de la pubertad para la pubertad precoz central idiopática". *Frontiers in Psychology* 7, 1053. <https://doi.org/10.3389%2Ffpsyg.2016.01053>
- Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero. 2012. *Normas de atención para la salud de las personas transexuales, transgénero y no conformes con el género*. 7ª versión. <https://www.wpath.org/publications/soc>
- Yasukawa, K., D. Sawamura, H. Sugawara y N. Kato. 2005. "Granulomas de acetato de leuporelina: informes de casos y revisión de la literatura". *British Journal of Dermatology* 152, 1045-47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06341.x>
- Yeshaya, A., et al. 1998. "Sangrado vaginal prolongado durante la terapia de pubertad precoz central con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acción prolongada". *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 77, 327-29. PMID: 9539281.
- Yu, E.Y., et al. 2012. "Dinámica a largo plazo de la densidad mineral ósea durante la privación intermitente de andrógenos en hombres con cáncer de próstata no metastásico y sensible a las hormonas". *Journal of Clinical Oncology* 30, 1864-70. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.3745>
- Zucker, K.J., et al. 2017. "Intereses intensos/obsesivos en niños con disforia de género: un estudio de validación cruzada utilizando el Formulario de Informe del Maestro". *Psiquiatría y Salud Mental Infantil y Adolescente* 11, 51. <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0189-9>

