



# VALORACIÓN DE LA SUPRESIÓN DE LA PUBERTAD EN MENORES CON PROBLEMAS DE IDENTIDAD DE GÉNERO

## ASSESSMENT OF THE SUPPRESSION OF PUBERTY IN CHILDREN WITH GENDER IDENTITY PROBLEMS

JOSÉ LÓPEZ GUZMÁN Y CARMEN GONZÁLEZ VÁZQUEZ

Área de Humanidades Farmacéuticas. Departamento de Farmacología.

Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra.

Correo de contacto: jlguzman@unav.es

### RESUMEN:

#### Palabras clave:

Transexualismo, identidad de género, menores, tratamiento, off-label.

Recibido: 16/02/2018

Aceptado: 11/09/2018

El objetivo del presente trabajo es reflexionar sobre la oportunidad y el riesgo que conllevan los tratamientos propuestos para tratar los problemas de identidad de género en ese sector de la población. En la mayoría de los protocolos de atención de menores con problemas de identidad de género se propone la supresión de la pubertad como método de elección. La técnica consiste en la administración de agonistas reversibles de la GnRH para provocar una supresión de la expresión hormonal del menor y, con ello, el desarrollo de los caracteres sexuales propios de su género. La oportunidad o adecuación del empleo sistemático de agonistas reversibles de la GnRH puede ser cuestionada por varias razones. La primera, porque el diagnóstico de transexualismo en menores conlleva una gran complejidad y dificultad, por lo que existe un amplio margen de error. La segunda, porque la supresión de la pubertad tiene consecuencias directas en el desarrollo del menor. En tercer lugar, porque los citados tratamientos tienen unos riesgos y efectos secundarios en los menores, algunos de ellos no estudiados y desconocidos, lo cual, sin duda, debería ser ponderado. Por último, porque los medicamentos utilizados no están ni diseñados, ni experimentados, para atención de menores con problemas de identidad de género. Por ello, se utilizan sin estar aprobados por las agencias reguladoras del medicamento para esa finalidad. Estas cuestiones tienen que ser abordadas y, además, transmitidas en la información que se proporciona a los interesados.

### ABSTRACT:

#### Keywords:

Transsexualism, gender identity, underage people, treatment, off-label.

The objective of this article is to reflect on the opportunity and risk of the proposed treatments to address gender identity problems in that sector of the population. In most of the protocols for the care of minors with gender identity problems, the abolition of puberty is proposed as a method of choice. This technique consists in the administration of reversible agonists of GnRH to provoke a suppression of the hormonal expression of the minor and, thus, the development of the sexual characters of their gender. The opportunity or adequacy of the systematic use of reversible GnRH agonists may be questioned for several reasons. The first, because the diagnosis of transexualism in minors carries a great complexity and difficulty, so there is a wide margin of error. The second, because the suppression of puberty has direct consequences in the development of the child. Thirdly, because the aforementioned treatments have some

risks and side effects in minors, some of them not studied and unknown, which, without a doubt, should be weighted. Finally, because the drugs used are neither designed nor experienced, for the care of minors with gender identity problems. Therefore, they are used without being approved by the regulatory agencies of the medicinal product for that purpose. These issues need to be addressed and also transmitted in the information provided to the stakeholders.

## 1. Introducción

En la mayoría de los protocolos de atención de menores con problemas de identidad de género se propone la supresión de la pubertad como método de elección. La técnica consiste en la administración de agonistas reversibles de la GnRH para provocar una supresión de la expresión hormonal del menor y, con ello, el desarrollo de los caracteres sexuales propios de su género. Estos tratamientos no son inocuos y hay que valorar la oportunidad y riesgos de los mismos, algo que no siempre se está teniendo en consideración.

La reflexión sobre el empleo de los tratamientos con agonistas reversibles de la GnRH es muy necesaria por varias razones. La primera, porque no hay que olvidar que es difícil realizar un diagnóstico de disforia de género en menores y, en la práctica, se observan grandes tasas de equivocación<sup>1</sup>. Un desacierto que, de producirse, lleva consigo unas consecuencias muy negativas para el menor. En este sentido, se puede considerar la repercusión derivada de la intervención hormonal y, posteriormente, quirúrgica de aquellos que se consideran de otro género y después no lo son. Cuestión que, como es lógico, adquiere una mayor dimensión en el caso de menores. No hay que olvidar que las hormonas interfieren con el desarrollo del sujeto y que algunas intervenciones quirúrgicas son irreversibles. La segunda razón que recomienda una reflexión viene propiciada por los riesgos y efectos secundarios del propio tratamiento, y por el hecho de que son medicamentos que no están diseñados ni experimentados para el objetivo que persiguen. Estas cuestiones

tienen que ser abordadas y, además, transmitidas en la información que se proporciona a los interesados.

En los próximos párrafos se afrontará la cuestión de la inseguridad en el diagnóstico de transexualismo en menores y el riesgo de los tratamientos propuestos para paliar la disforia de género en ese sector de la población. Posteriormente, se reflexionará sobre la proporcionalidad de estas medidas.

## 2. Vías de actuación en menores con problemas de identidad de género

Actualmente, cuando se percibe que un menor tiene un problema de identidad de género se suele optar por una de las siguientes opciones: la denominada espera vigilante o la intervención farmacológica.

La “espera vigilante”<sup>2</sup> es la no injerencia en el desarrollo del menor para comprobar cuál es su evolución hasta la llegada de la adolescencia. Esta opción está siendo muy discutida actualmente. Sin embargo, en nuestro trabajo nos vamos a centrar en la segunda posibilidad, la de la intervención activa en el menor incluyendo medicación.

En el supuesto de intervención activa sobre el menor hay dos premisas a considerar. La primera es la incertidumbre de si se está realmente ante un transexual: ya se ha comentado que en una gran proporción de menores les desaparecen los problemas de identidad de género con el paso del tiempo<sup>3</sup>. Heyer señala que

2 Dreger, A. (Publicación en línea) “Gender Mad”. 19 de diciembre de 2015. <<http://alicedreger.com/gendermad>> (Consulta: 15/02/2017)

3 La Asociación Mundial de Profesionales por la Salud Transgénero (WPATH), mantiene que “en la mayoría de los niños y niñas, la disforia de género desaparecerá antes o al comienzo de la pubertad” Coleman, E et al. *Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People*. World Professional Association for Transgender Health (WPATH).7th version, 2012, 12.

1 De Vries, A., Noens, I., Cohen-Kettenis, P., van Berckelaer-Onnes, I., Doreleijers, T. “Autism spectrum disorders in gender dysphoric children and adolescents”. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, (2010), 931.

“dada nuestra incapacidad para predecir el futuro de la disforia infantil, cualquier médico que esté administrando activamente bloqueadores hormonales basados en los sentimientos de un niño está ignorando o rechazando los hechos biológicos y pretendiendo tener un conocimiento que no puede tener”<sup>4</sup>. La segunda, los efectos sobre el niño o la niña cuando comienzan los tratamientos hormonales y las intervenciones quirúrgicas sobre su cuerpo, a las que se somete. Esas decisiones, algunas irreversibles, tendrán consecuencias físicas, sociales y emocionales para el menor<sup>5</sup>. Hay distintos protocolos de tratamiento, entre los de referencia se pueden citar las normas propuestas por la World Professional Association for Transgender Health (WPATH)<sup>6</sup> y el denominado “protocolo holandés” que tuvo su origen en los trabajos de Cohen-Kettenis y van Goozen en una clínica de género en los Países Bajos en la década de los noventa del pasado siglo. Protocolos que han ido permitiendo o aconsejando una intervención cada vez más temprana. No obstante, llama la atención que los propios autores de este último protocolo admitan que con una intervención más temprana se aumente la incidencia de falsos positivos<sup>7</sup>.

### 3. La pubertad

Antes de referir los tratamientos destinados a frenar el desarrollo puberal es necesario que nos detengamos a describir los procesos biológicos que se producen en la pubertad. Los principales son cuatro<sup>8</sup>:

4 Heyer, W. (Publicación en línea) “The experimento on our children: doctors don’t know who the real trans kids are”. <<http://www.thepublicdiscourse.com/2017/06/19512/>> (Consulta: 8/07/ 2017)

5 Wente, M. (Publicación en línea) “Transgender kids: Have we gone too far?” <http://www.theglobeandmail.com/opinion/transgender-kids-have-we-gone-too-far/article16897043/> (Consulta: 15/02/2017)

6 World Professional Association for Transgender Health. “Standars of care for the health of transsexual, transgender and gender nonconforming people”. <[http://www.wpath.org/site\\_page.cfm?pk\\_association\\_webpage\\_menu=1351&pk\\_association\\_webpage=4380](http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351&pk_association_webpage=4380)> (Consulta: 18/09/2017)

7 Delemarre-van de Waal, HA, Cohen-Kettenis, PT. “Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects”. *European Journal of Endocrinology*, 155, (2006), S132.

8 Hruz, PW, Mayer, LS, McHugh, PR. “Growing Pains. Problems with puberty suppression in treating gender dysphoria”. *The New Atlantis*, 52, (2017), 8-10.

#### a) La maduración suprarrenal

Esta comienza entre los 6 y 9 años en las niñas y los 7 y 10 años en los niños. Las glándulas suprarrenales maduran y secretan andrógenos que estimulan el desarrollo de algunos caracteres sexuales secundarios. Los andrógenos son las responsables de los signos puberales que comparten ambos sexos: piel grasa, acné, olor corporal, crecimiento de vello corporal y modificaciones de la conducta<sup>9</sup>.

#### b) La maduración de las gónadas

Se produce entre los 8 y 13 años en las niñas y los 9 y 14 en niños. El proceso se inicia con la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Cuando la hipófisis se ve expuesta a ráfagas de la citada hormona segrega la hormona luteinizante (LH) y la foliculoestimulante (FSH) que son capaces de estimular el crecimiento de las gónadas: ovarios en la mujer y testículos en el varón, que tienen una gran relevancia en la fertilidad humana. Conforme la LH y la FSH van madurando las células gonadales se van segregando las hormonas sexuales masculinizantes (andrógenos) y las hormonas sexuales feminizantes (estrógenos). La FSH en el varón incrementa el volumen testicular, eleva la testosterona plasmática que será la responsable del “estirón puberal”, del aumento de masa muscular, del desarrollo de los genitales externos, etc. Por su parte, la FSH en la mujer estimula la secreción de estradiol que es el responsable del desarrollo de las mamas, de los cambios de los genitales externos e internos, de la distribución de la grasa corporal, etc.<sup>10</sup>. Hay que recordar que tanto los ovarios como los testículos segregan andrógenos y estrógenos. Sin embargo, los testículos segregan más andrógenos y los ovarios más estrógenos.

#### c) La aceleración del crecimiento somático

Se debe al aumento de la producción y secreción de la hormona del crecimiento humano que está

9 Muñoz, MT, Pozo, J. “Pubertad normal y sus variantes”. *Pediatría Integral*, XV (6), (2011), 509.

10 Ibid., 508.

influenciada por las hormonas sexuales segregadas por las gónadas. Cabe destacar que la secreción de la hormona del crecimiento presenta un notable dimorfismo sexual que “estaría determinado por los distintos niveles que entre ambos sexos existen entre el estradiol procedente de la síntesis ovárica y aromatización profunda y central de la testosterona, y aquel exclusivamente derivado de la aromatización del andrógeno testicular. Este dimorfismo secretor parece tener múltiples e importantes repercusiones funcionales, desde el crecimiento somático hasta la inducción enzimática y biosíntesis proteica en el hígado o en el metabolismo lipídico”<sup>11</sup>. A su vez, la hormona del crecimiento humano actúa estimulando el desarrollo de determinados tejidos, entre ellos el hígado, para que produzca el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que es un mediador de la hormona del crecimiento y actúa sobre el crecimiento longitudinal del organismo<sup>12</sup>.

#### d) La activación y organización cerebral

Las hormonas sexuales podrán tener dos tipos de efectos en el cerebro, los organizativos y los de activación. Los primeros engloban los procesos en los que las hormonas provocan cambios altamente estables en la arquitectura básica de las diferentes regiones cerebrales. Los segundos son efectos más inmediatos y provisionales en la actividad cerebral. Durante la pubertad, los andrógenos y estrógenos cumplen funciones de activación, pero antes ya habían tenido efectos organizativos en el cerebro de los fetos en desarrollo. Por esta razón, “algunos investigadores especulan con la posibilidad de que la disforia de género se deba a patrones atípicos de exposición fetal a hormonas sexuales”<sup>13</sup>.

De lo expuesto en los anteriores párrafos se puede colegir que cualquier injerencia en el proceso de maduración puberal puede tener consecuencias en dis-

tintos niveles: cerebral, óseo, etc. Por ejemplo, esto lo deja patente la WPATH cuando recuerda que “ni la supresión de la pubertad ni el permitir que la pubertad se produzca es un acto neutro”<sup>14</sup> en cuanto a sus consecuencias.

## 4. El tratamiento prepuberal

En cuanto al tratamiento prepuberal, se propone que al inicio de la pubertad<sup>15</sup> se apliquen análogos reversibles de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con el objeto de producir su supresión. En consonancia con los criterios compartidos por distintas asociaciones<sup>16</sup> se suelen aplicar esos análogos en el estadio de Tanner 2 para interrumpir la progresión de la pubertad bloqueando la actividad de la hipófisis, lo que provoca una disminución de la liberación de la gonadotropina, y la inhibición de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) que disminuirá la producción de los esteroides gonadales.

### 4.1. Inhibidores de la secreción o acción de esteroides sexuales gonadales

Ya se ha indicado que el tratamiento más habitual en menores con problemas de identidad de género son los análogos reversibles de la hormona liberadora

<sup>14</sup> Coleman y cols. *op.cit.* 20.

<sup>15</sup> Se trata del periodo en el que se producen, en los niños y niñas, cambios morfológicos y fisiológicos cuando las gónadas pasan de un estado infantil a otro adulto. No comienzan ni se completan en la misma edad en todos los individuos. Información sobre la pubertad se puede obtener en: Glass-Godwin, L, Kalumuck, KE. *Puberty and adolescence*. Salem Press Encyclopedia of Health, 2016

<sup>16</sup> Por ejemplo, se produjo un proceso de consenso entre los comités y miembros de la Sociedad Endocrina, la Sociedad Europea de Endocrinología, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, la Sociedad Endocrina Pediátrica Lawson Wilkins y la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero, que comentaron los borradores preliminares de las directrices presentadas por un equipo de trabajo. En la citada guía se indica que “debido a que un diagnóstico de transexualidad en un niño prepuberal no se puede hacer con certeza, no se recomienda el tratamiento endocrino de los niños prepuberales. Se recomienda el tratamiento de adolescentes transexuales (Tanner etapa 2) mediante la supresión de la pubertad con análogos de GnRH hasta la edad de 16 años de edad, después de lo cual se pueden dar hormonas sexuales cruzadas”. Hembree, WC, Cohen\_Kettenis, P, Delemarre van de Waal, HA y cols. “Endocrine Society. Endocrine treatment of transexual persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines”. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (9), (2009), 3132-3154.

<sup>11</sup> Tresguerres, JA (Coord.) *Fisiología humana*, McGrawHill, México, 2005, 858.

<sup>12</sup> Lenz, MI. “Papel del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) en la regulación de la función ovárica”. *Biosalud*, 6, (2007), 149-59.

<sup>13</sup> Hruz y cols., *op.cit.* 10.

de gonadotropina (GnRH) y, por ello, vamos a dedicar este apartado al citado grupo terapéutico. No obstante, hay que hacer mención a que para el retraso de la pubertad, en menores con problemas de identidad de género, también se han empleado otros productos como, por ejemplo, inhibidores de la aromatasa (Letrozole, Anastrozole); moduladores selectivos del receptor de estrógenos (Tamoxifen); inhibidor de la transformación de testosterona (Finasterida); y progestágenos (Medroxyprogesterona)<sup>17</sup>.

Los análogos reversibles de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) utilizados en menores transexuales son: Goreselina, Histrelina, Leuprolide, y Triptorelina.

De estos compuestos nos interesa destacar la indicación que tienen aprobada según la *ficha técnica* de la agencia reguladora del medicamento y si está autorizada o no su uso para menores. En el caso de que la ficha técnica no contenga la indicación de ser un medicamento para menores con disforia de género se tendrán que prescribir y dispensar en su uso off-label. Por su parte, si no están indicadas para menores se asumirá un riesgo para el profesional que la facilita y para el menor que la consume.

La Goreselina está indicada para distintos tipos de cánceres, endometriosis, reproducción asistida, etc., pero no para menores con problemas de identificación de género. Además, no está indicado para su uso en niños.

La Histrelina tiene aprobada la indicación para tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado. No está aprobado para el tratamiento de menores con problemas de identificación de género ni, en general, en menores de 18 años debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en estas poblaciones. En España está revocada su comercialización.

El Leuprolide es de los más empleados<sup>18</sup>. Está indicado en distintos carcinomas, endometriosis y pubertad

precoz. Es curioso como las marcas comerciales que tienen reconocido su tratamiento en pubertad precoz se indica que el tratamiento debe ser bajo supervisión de un pediatra endocrinólogo y, en cambio, en las marcas comerciales que no tienen esa aprobación se indica que no se poseen datos de seguridad suficientes para la población pediátrica.

La Triptorelina está aprobada en adultos para infertilidad femenina, algunos cánceres, y endometriosis. Además, la Triptorelina está aprobada en menores para el caso de pubertad precoz, siempre bajo la supervisión de un pediatra endocrinólogo. En España, solamente están autorizadas para pubertad precoz las presentaciones de dosis bajas mensuales (3.75 mg). Así pues, la Triptorelina de uso diario y trimestrales no están facultadas para su uso en pediatría.

En conclusión, ninguno de los análogos reversibles de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) están aprobados en ficha técnica para el tratamiento de pre púberes con problemas de identidad de género. El Leuprolide y la Triptorelina tienen aprobado su uso para pubertad precoz, mientras que Goreselina<sup>19</sup> no tiene esa aprobación y, por lo tanto, cuando se utiliza en pubertad precoz se hace en contra de lo establecido por la normativa vigente.

#### 4.2. La falta de evidencia de los tratamientos prepuberales

Antes de continuar es necesario aclarar que las intervenciones hormonales para suprimir la pubertad no fueron concebidas con el fin de tratar a menores con disforia de género, sino que se utilizaron en primera instancia para normalizar la pubertad en menores que la iniciaban demasiado pronto, patología que recibe el nombre de *pubertad precoz*<sup>20</sup>. La pubertad precoz se

17 Bishop, BM. "Pharmacotherapy considerations in the management of transgender patients: a brief review". *Pharmacotherapy*, 35 (12), (2015), 1133.

18 Rica, I., Grau, G., Rodríguez A., Vela A. "La atención a los menores transexuales". *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 6 (Suplemento 2), (2015), 38-44.

19 Vargas, F., Fuentes, M.A., Marco, M.V., Martínez-Aedo, M.J., Ruiz, R. "Pubertad precoz". *Protoc diagn ter pediatr*, 1, (2011), 201.

20 La pubertad precoz "se define como la aparición progresiva de signos puberales a una edad cronológica inferior a 2,5 DS por debajo de la media para una determinada población. Incluye no solo cambios en las mamas y genitales, sino también aceleración del crecimiento y de la edad ósea". Temboury, M.C. "Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz". *Rev Pediatr Aten Primaria*, 11 (suplemento 16), (2009), 134.

debe a trastornos orgánicos identificables como, por ejemplo, tumores en cerebro y en ovarios, daños cerebrales, enfermedades infecciosas (por ejemplo, meningitis), problemas de tiroides, radiaciones o causas hereditarias<sup>21</sup>. También se puede tener una causa idiopática. El trastorno orgánico es más frecuente en hombre y el idiopático en mujeres<sup>22</sup>. Para el tratamiento se tiene que identificar si hay una causa subyacente y tratar esta en primer lugar con quimioterapia, cirugía, etc. Para la pubertad precoz dependiente de gonadotropinas (también llamada *verdadera*), el tratamiento de elección son los análogos de la GnRH que suprimen la secreción episódica de gonadotropinas por saturación y bloqueo de los receptores hipofisarios de GnRH<sup>23</sup>.

La administración de análogos de GnRH conlleva una serie de riesgos como bien indican las fichas técnicas, aprobadas por las agencias reguladoras del medicamento. Sin embargo, hay autores que minimizan estos riesgos<sup>24</sup> y otros muchos señalan que se requiere una más exhaustiva investigación sobre los efectos psicológicos y físicos de la supresión puberal<sup>25</sup>. Sobre esta cuestión, Hruz y col. señalan que “las pruebas sobre la seguridad y eficacia de la supresión de la pubertad son reducidas y se basan más en juicios subjetivos de profesionales clínicos que en pruebas empíricas rigurosas. En este sentido, es todavía experimental, pero es un experimento que se lleva a cabo sin control alguno y de una forma no rigurosa”<sup>26</sup>.

En conclusión, ni la FDA ni otras agencias del medicamento (como es el caso de la española) han aprobado el uso de análogos de la GnRH para el tratamiento de la disforia de género. Esto quiere decir que cuando

se utilizan los citados análogos de la GnRH para la disforia se realiza en forma de off-label, lo que exige unas condiciones específicas de prescripción y dispensación por médicos y farmacéuticos y de comercialización por parte de las compañías farmacéuticas<sup>27</sup>. En ocasiones se alude a la similitud entre lo que se busca con la detención de la pubertad y el tratamiento de la pubertad precoz y de ahí que se justifique el tratamiento cuando se busca un cambio de género. La similitud no es tal si se tiene en cuenta que en un caso se busca la detención temporal de un proceso fisiológico que ocurre de forma anticipada y, en el otro, se persigue detener el proceso natural de desarrollo para inducir alteraciones significativas. En resumen, en la pubertad precoz se trata un trastorno fisiológico mientras que cuando se persigue un cambio de género no hay ningún trastorno fisiológico que corregir. De ahí la diferencia sustancial cuando se alude a la farmacoterapia (a este respecto también hay que señalar la gran discrepancia de dosificación propuesta para el agonista en distintos países). Por otra parte, “la experiencia de tratamiento en pubertad precoz es principalmente en chicas (para algunos fármacos solo se han realizado ensayos clínicos en niñas) y, en cambio, la utilización en cambios de género se produce en mayor proporción en varones”<sup>28</sup>. Bertelloni indica que “debe tenerse en cuenta la causa que genera la pubertad precoz para poder evaluar la eficacia a largo plazo de la terapia con análogos de la GnRH en niños”<sup>29</sup>, esto mismo sería extrapolable al caso del transexualismo y se puede entender que sería deseable conocer la causa que genera esa situación para poder medir la eficacia y calibrar la dosificación.

#### 4.3. Los efectos secundarios de los tratamientos prepuberales

El tratamiento prepuberal puede acarrear ciertos efectos secundarios. La mayoría de ellos se han obtenido de la experiencia en el tratamiento de la pubertad

21 Hernández Valencia M. Pubertad precoz”. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*, 4(1), (2011), 3.

22 Bertelloni, S., Mul. D. “Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men”. *Asian Journal of Andrology*, 10 (4), (2008), 525.

23 Temboursy, *op.cit.* 140.

24 En referencia al empelo de triptorelina depot, Rica y col. indican que “esta terapia ha sido empleada durante muchos años en niños con pubertad precoz y conocemos su eficacia frenando los caracteres sexuales secundarios, que carece de efectos adversos reseñables...”. Rica y cols., *op.cit.* 42.

25 Spack, N.P., Edwards-Leeper, L., Feldman, H.A. y cols. “Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center”. *Pediatrics*, 129(3), (2012), 418.

26 Hruz y cols., *op.cit.* 7.

27 González Vázquez, C., López Guzmán, J. “Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales”. *Index de Enfermería*, 26(4), (2017), 292-294.

28 Bertelloni y cols., *op.cit.* 527.

29 *Ibid.*, 530.

precoz, por ello hay más datos del tratamiento en niñas que en niños, ya que la pubertad precoz tiene mucha mayor incidencia en hembras<sup>30</sup>. Se pueden destacar los siguientes:

1. Problemas relacionados con el desarrollo de la masa ósea y del crecimiento<sup>31</sup>. Delamarre van der Waal y Cohen-Kettenis señalan que la alteración del crecimiento puede resultar beneficioso para así poder manipularlo: "dado que las hembras son 12 cm más bajas que los machos, se puede intervenir en el crecimiento con tratamiento estimulante con el fin de ajustar la altura masculina aceptable. En contraste, el bloqueo del crecimiento puberal en los hombres no será un problema. Durante el tratamiento con estrógenos, la epífisis se cerrará progresivamente dando como resultado lo que sería una altura final comprometida para un no transexual, pero una altura bastante aceptable para un transexual femenino"<sup>32</sup>. En este sentido, las normas de atención de personas trans de la WPATH indican que durante la supresión de la pubertad se debe monitorear el desarrollo físico del adolescente, preferentemente por un endocrino pediátrico, para realizar las intervenciones necesarias para establecer una adecuada altura o "para mejorar la baja densidad mineral ósea de origen iatrogénico"<sup>33</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que "el proceso de insensibilización con GnRH sintética no es permanente. Cuando el paciente deja de tomar los análogos de GnRH, la pituitaria recupera su nivel de respuesta normal a la secreción pulsátil de GnRH del hipotálamo, tal como lo demuestra el hecho de que los menores tratados por pubertad precoz con análogos de GnRH retoman un desarrollo normal de la pubertad habitualmente al año de interrumpirse el tratamiento"<sup>34</sup>. No obstante, conviene tener en consideración la matización que Hruz y col. realizan so-

bre la cuestión de la reversibilidad: "en biología del desarrollo, tiene poco sentido describir algo como 'reversible'. Si un menor no desarrolla determinadas características a los 12 años a causa de una intervención médica, el que las desarrolle a los 18 años no significa que el procedimiento médico haya sido 'revertido', dado que la secuencia de desarrollo ya se ha visto truncada. Este factor es de suma importancia, puesto que hay una compleja relación entre desarrollo fisiológico y psicosocial en la adolescencia. La identidad de género se conforma durante la pubertad y adolescencia a medida que el cuerpo del joven adquiere una mayor diferenciación y madurez sexual"<sup>35</sup>.

Relacionado con la masa ósea se ha planteado la duda, todavía sin responder, sobre si las personas tratadas en la pubertad con GnRH tendrán un mayor riesgo de padecer osteoporosis<sup>36</sup>.

2. Posibilidad de afectar la fertilidad En las niñas se puede inducir una hemorragia de privación y en los varones puede comprometerse la fertilidad, por lo que, según la fase de desarrollo del niño, "se puede pensar en un proceso de crioconservación del semen"<sup>37</sup>. Los tratamientos actuales se centran "en prevenir la maduración de los caracteres sexuales primarios y en manipular los secundarios mediante la administración de hormonas. La infertilidad es, por consiguiente, uno de los mayores efectos secundarios de este tipo de tratamientos que comienzan con la supresión de la pubertad, siguen con las hormonas de sexo opuesto y acaban con la reasignación quirúrgica de sexo"<sup>38</sup>.
3. Capacidad de provocar una falta de desarrollo de los genitales externos que podrá comprometer una futura reasignación quirúrgica ya que un insuficiente tejido del pene dificultaría las técnicas de vaginoplastia de inversión<sup>39</sup>.

30 Tembourny, *op. cit.* 136.

31 Heyer, *op. cit.*

32 Deleamarre-van de Waal y cols., *op. cit.* S134.

33 Coleman y cols., *op. cit.* 20.

34 Hruz y cols., *op. cit.* 11.

35 Hruz y cols., *op. cit.* 22-23.

36 Deleamarre-van de Waal y cols., *op. cit.* S134.

37 *Ibid.*, S134.

38 Hruz y cols., *op. cit.* 25.

39 Coleman y cols., *op. cit.* 20.

4. Según algunos autores “hay razones para sospechar que esos tratamientos pueden tener consecuencias negativas en el desarrollo neurológico”<sup>40</sup>. Estudios en hámsteres sirios confirman que la testosterona segregada en la pubertad organiza la amígdala medial y ésta juega un papel clave en la regulación del comportamiento social de los adultos y sufre cambios estructurales durante la pubertad que pueden ser impulsados por la secreción de la hormona gonadal durante este período de desarrollo<sup>41</sup>. Por lo tanto, la supresión hormonal podría afectar dramáticamente esta estructura, clave en la maduración del comportamiento<sup>42</sup>.
5. Cambios metabólicos en los carbohidratos y grasas. Podría existir una vinculación con la obesidad<sup>43</sup>. Es un dato contrastado que, al suspender el tratamiento con análogos hay una gran proporción de niños con un excesivo índice de masa corporal. Sin embargo, no está clara la influencia del tratamiento en ello, pues en algunos casos, principalmente en pubertad precoz idiopática, ya hay una mayor proporción de niños con cierta obesidad. También se ha observado una resistencia temporal a la insulina en las hembras<sup>44</sup>.
6. En los niños sometidos a la supresión de la pubertad puede existir un mayor riesgo de desarrollar microcalcificaciones testiculares que podrían estar asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de testículos<sup>45</sup>. Hay numerosas discrepancias sobre esta cuestión ya que hay trabajos que indican que se producen resultados normales y otros que no. Un factor que puede estar detrás de la citada discrepancia es la escasa muestra de niños utilizados en cada uno de los estudios.

40 Hruz y cols., *op.cit.* 24.

41 Lorme, K.C., Schulz, K.M., Salas-Ramírez, K.Y., Sisk, C.L. “Pubertal testosterone organizes regional volumen and neuronal number within the medial amígdala of adult male syrian hamsters”. *Brain Res*, 1460, (2012), 33-40.

42 Ingahlalikar, M., Smith, A.; Parker, D. y col. “Sex differences in the structural connectome of the human brain”. *PNAS*, 111, (2014), 823-828.

43 Bertelloni y cols, *op.cit.* 531.

44 Delemarre-van de Waal y cols., *op.cit.* S134.

45 Bertelloni y cols, *op.cit.* 531.

**Tabla I:**

Como afectaría la supresión puberal en una pareja de gemelos varones o niñas, según Hruz y col<sup>46</sup>.

DOS NIÑOS GEMELOS	Diferencias
<b>A (sin análogo de GnRH)</b>	Maduración de pene y testículos Cuando llegue a la adolescencia comenzará la capacidad de procreación
<b>B (con análogo de GnRH)</b>	No maduración de pene y testículos Menos masa muscular Hombros más estrechos Menos altura Al llegar a la adolescencia carecen de capacidad de procreación
DOS NIÑAS GEMELAS	Diferencias
<b>A (sin análogo de GnRH)</b>	Menstruación Desarrolla los pechos Al llegar a la adolescencia comenzará su capacidad de procreación
<b>B (con análogo de GnRH)</b>	No menstruación No desarrolla los pechos Menos altura Al llegar a la adolescencia carecen de capacidad de procreación

En los párrafos anteriores se ha mostrado la gran repercusión que pueden tener los antagonistas de la GnRH en el desarrollo de los menores, pese a ello, la WPTH cataloga esa intervención como “totalmente reversible”<sup>47</sup>.

### 5. Reflexión sobre la proporcionalidad de los tratamientos para menores transexuales

Cualquier tratamiento debe ser administrado después de un diagnóstico seguro y con una ponderación de la seguridad y eficacia. En el caso de los tratamientos prepuberales en menores con problemas de identificación de género no se satisfacen adecuadamente las citadas premisas. Por una parte, las tasas de errores en el diagnóstico requieren de un mayor estudio para afinar las técnicas en ese sentido. Por otra parte, en cuanto a los tratamientos proporcionados, éstos son aplicados fuera de las consideraciones de la ficha técnica de los medicamentos, es decir como uso off-label de los medicamentos. Ello conlleva una serie de riesgos para el usuario y problemas para algunos de los profe-

46 Hruz y cols, *op.cit.* 12.

47 Coleman y cols., *op.cit.* 18.

sionales sanitarios implicados. Por ejemplo, Maxwell y col. ponen en evidencia la dificultad que se suscita en un farmacéutico a la hora de proporcionar tratamientos hormonales a dosis superiores de las recogidas en ficha técnica<sup>48</sup>; y Rica y col, en 2015, manifiestan que la experiencia en el uso de análogos en menores es limitada, “no conocemos cuál va a ser la evolución a largo plazo de menores que inicien terapia con análogos en Tanner 2 (...) y finalmente, desconocemos cómo será el futuro de los menores transexuales que han hecho la transición al sexo sentido en edades prepuberales”<sup>49</sup>. De ahí que las agencias reguladoras del medicamento deberían trabajar en regular los tratamientos prepuberales en menores con problemas de identidad de género. En caso contrario, se asumen una serie de riesgos para los menores y se crea un marco en el que pueden suscitarse abusos comerciales cuyas consecuencias no son ajenas al menor.

En conclusión, la proporcionalidad de los tratamientos prepuberales para menores con problemas de identificación de género requiere de una mayor precisión en el diagnóstico; una información amplia, clara y con un consentimiento informado riguroso; y la autorización de los tratamientos, para el fin que son destinados, por parte de las agencias reguladoras del medicamento.

## Referencias

- Bertelloni, S., Mul. D. “Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men”. *Asian Journal of Andrology*, 10 (4), (2008), 525-34.
- Bishop, BM. “Pharmacotherapy considerations in the management of transgender patients: a brief review”. *Pharmacotherapy*, 35 (12), (2015), 1130-9.
- Coleman, E et al. *Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People*. World Professional Association for Transgender Health (WPATH).7th version, 2012.
- De Vries, A., Noens, I., Cohen-Kettenis, P., van Bercelaer-Omnes, I., Doreleijers, T. “Autism spectrum disorders in gender dysphoric children and adolescents”. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, (2010), 930-936.
- Delemarre-van de Waal, HA, Cohen-Kettenis, PT. “Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects”. *European Journal of Endocrinology*, 155, (2006), S131-S137.
- Dreger, A. (Publicación en línea) “Gender Mad”. 19 de diciembre de 2015. <<http://alicedreger.com/gender-mad>> (Consulta: 15/02/2017)
- Glass-Godwin, L, Kalumuck, KE. *Puberty and adolescence*. Salem Press Encyclopedia of Health, 2016
- González Vázquez, C., López Guzmán, J. “Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales”. *Index de Enfermería*, 26(4), (2017), 292-294.
- Hembree, WC, Cohen\_Kettenis, P, Delemarre van de Waal, HA y cols. “Endocrine Society. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines”. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (9), (2009), 3132-3154.
- Hernández Valencia M. Pubertad precoz”. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*, 4(1), (2011), 3-9.
- Heyer, W. (Publicación en línea) “The experimento on our children: doctors don’t know who the real trans kids are”. <<http://www.thepublicdiscourse.com/2017/06/19512/>> (Consulta: 8/07/ 2017)
- Hruz, PW, Mayer, LS, McHugh, PR. “Growing Pains. Problems with puberty suppression in treating gender dysphoria”. *The New Atlantis*, 52, (2017), 8-10.
- Ingahalikar, M., Smith, A.; Parker, D. y col. “Sex differences in the structural connectome of the human brain”. *PNAS*, 111, (2014), 823-828.
- Lenz, MI. “Papel del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) en la regulación de la función ovárica”. *Biosalud*, 6, (2007), 149-59.
- Lorme, K.C., Schulz, K.M., Salas-Ramírez, K.Y., Sisk, C.L. “Pubertal testosterone organizes regional volu-

48 Maxwell, E., Salch, S., Boliko, M., Anakwe-Charles, G. “Discrepancies in lesbian, gay, bisexual, and transgender patient care and how Pharmacists can support an evolved practice”. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 81 (7), (2017), 6181.

49 Rica y cols., *op.cit.* 43.

- men and neuronal number within the medial amígdala of adult male syrian hamsters". *Brain Res*, 1460, (2012), 33-40.
- Maxwell, E., Salch, S., Boliko, M., Anakwe-Charles, G. "Discrepancies in lesbian, gay, bisexual, and transgender patient care and how Pharmacists can support an evolved practice". *American Journal of Pharmaceutical Education*, 81 (7), (2017), article 6181.
- Muñoz, MT, Pozo, J. "Pubertad normal y sus variantes". *Pediatría Integral*, XV (6), (2011), 507-18.
- Rica, I., Grau, G., Rodríguez A., Vela A. "La atención a los menores transexuales". *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 6 (Suplemento 2), (2015), 38-44.
- Rosenthal, S.M., "Transgender youth: current concepts". *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 21, (2016), 185-192.
- Spack, N.P., Edwards-Leeper, L., Feldman, H.A. y cols. "Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center". *Pediatrics*, 129(3), 2012, 418-25.
- Temboury, M.C. "Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz". *Rev Pediatr Aten Primaria*, 11, (2009), 127-42.
- Tresguerres, JA (Coord.) *Fisiología humana*, McGrawHill, México, 2005.
- Vargas, F., Fuentes, M.A., Marco, M.V., Martínez-Aedo, M.J., Ruiz, R. "Pubertad precoz". *Protoc diagn ter pediatr*, 1, (2011), 193-204.
- Wente, M. (Publicación en línea) "Transgender kids: Have we gone too far?" <http://www.theglobeandmail.com/opinion/transgender-kids-have-we-gone-too-far/article16897043/> (Consulta: 15/02/2017)
- World Professional Association for Transgender Health. "Standars of care for the health of transsexual, transgender and gender nonconforming people". <[http://www.wpath.org/site\\_page.cfm?pk\\_association\\_webpage\\_menu=1351&pk\\_association\\_webpage=4380](http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351&pk_association_webpage=4380)> (Consulta: 18/09/2017)