

Eficacia y seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRH) en menores trans*

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud. En este informe se presenta la eficacia y la seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*.

Fecha de solicitud del informe: 2 de septiembre de 2024.

Fecha de la versión preliminar del informe: 14 de febrero de 2025.

Responsable y persona de contacto: Lilisbeth Perestelo Pérez (responsable del Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud).

Autoría: Andrea Duarte Díaz, Violeta Cazaña Pérez, Estefanía Herrera Ramos, Francesca Favaro, Yolanda Álvarez Pérez, Amado Rivero Santana, Vanesa Ramos García, Lilisbeth Perestelo Pérez.

Documentalista: Estefanía Herrera Ramos.

1. Introducción

La disforia de género en la infancia y la adolescencia es una condición caracterizada por un marcado malestar debido a la incongruencia significativa entre el género experimentado y el sexo asignado al nacer. Esto puede generar un impacto significativo en el bienestar psicológico, incluyendo altos niveles de ansiedad, depresión y un mayor riesgo de conductas autolesivas y suicidio [1], así como dificultades en el bienestar emocional y social [2]. Según una revisión publicada en 2020 basada en encuestas estadísticas recientes, entre el 1.2% y el 2.7% de menores de todo el mundo se identifican como trans* [3]. En España, la prevalencia estimada oscila entre 1 por cada 9685 a 21031 chicas trans* y de 1 por cada 15456 a 48096 chicos trans* [4].

La disforia de género puede intensificarse con el desarrollo de características sexuales secundarias no deseadas, lo que aumenta el malestar psicológico y el riesgo de discriminación social [5]. Para mitigar estos efectos, se han desarrollado diversas estrategias de intervención. Uno de los enfoques más utilizados es la intervención farmacológica para la supresión de la pubertad mediante análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estos fármacos detienen temporalmente los cambios físicos asociados a la pubertad [6] e incluyen la triptorelina (Decapeptyl), la goserelina, la histerelina y la leuprorelina, entre otros.

Los bloqueadores hormonales basados en análogos de la GnRH constituyen una opción médica reversible que permite la supresión del desarrollo puberal hasta que el menor y su equipo médico determinen el siguiente paso en su proceso transicional sin las implicaciones de cambios corporales irreversibles [7,8]. Su eficacia radica en la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, reduciendo la producción de hormonas sexuales [9]. Este tratamiento se inicia cuando comienzan a manifestarse los cambios sexuales secundarios, comúnmente en el estadio 2 de Tanner de la pubertad [7].

Los potenciales beneficios del tratamiento incluyen la reducción de la angustia relacionada con la disforia de género, mejorando la calidad de vida y la salud mental de los menores al permitir una apariencia física más alineada con su identidad de género [5,10]. Además, al prevenir el desarrollo de características sexuales secundarias no deseadas, podría mejorar el funcionamiento psicológico, el bienestar, la calidad de vida, los problemas emocionales y conductuales, y los síntomas depresivos, reduciendo así la ideación suicida [6].

Estudios han informado que la mayoría de los menores tratados con análogos GnRH progresan hacia tratamientos hormonales afirmativos, reflejando la utilidad de este enfoque como una fase diagnóstica extendida [10]. No obstante, también existen riesgos, como la posible disminución en la densidad ósea mineral (DMO) durante el tratamiento [11,12], aunque algunos estudios indican una recuperación parcial tras la administración de hormonas afirmativas de género [13]. También existen preocupaciones sobre el impacto en el desarrollo neurocognitivo [11,13–15] y riesgos cardiovasculares que requieren monitorización y evaluación continua [13,15].

Junto con la intervención farmacológica, el apoyo psicológico y psicosocial es fundamental para el abordaje integral de la disforia de género. Estas intervenciones facilitan la exploración de la identidad de género y proporcionan herramientas para enfrentar el impacto social y emocional de la transición [16].

Las guías clínicas internacionales, incluyendo las de la *Endocrine Society* y la *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH), recomiendan el uso de bloqueadores puberales en adolescentes con disforia de género persistente y clínicamente significativa, previa evaluación multidisciplinaria. Más concretamente, la *WPATH Standards of Care 8*, publicada en 2022, declara que los medicamentos bloqueadores de la pubertad son "medicamento necesarios" y recomiendan su uso en adolescentes trans* una vez que la persona haya alcanzado el estadio 2 de desarrollo de Tanner, afirmando que los datos longitudinales muestran mejores resultados para las personas trans* que los reciben [17].

En Canarias, el "Protocolo de Atención Sanitaria a Personas Trans*" establece las directrices para la atención integral de las personas trans en el sistema sanitario público. Este protocolo tiene como objetivos sensibilizar y prevenir la transfobia en el ámbito sanitario, formar a los profesionales de salud en el abordaje de las realidades trans y mejorar la atención sanitaria precoz a personas trans, incluyendo a menores y sus familias. Además, define el funcionamiento de las Unidades de Atención a Personas Trans (UAT) y el tratamiento hormonal y quirúrgico, así como la asistencia reproductiva [18]. En este protocolo, publicado en 2019, se incluye la recomendación de considerar, siempre de una forma individualizada, el tratamiento con análogos GnRH en menores trans*, cuando aparecen los primeros cambios físicos de la pubertad (estadio 2 de Tanner). Dado que los efectos a largo plazo del tratamiento con análogos GnRH aún no se conocen completamente, se requiere más investigación para evaluar su seguridad y eficacia [6,12].

1.1. Justificación de la evaluación

Con fecha 2 de septiembre de 2024, el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) recibió de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud una solicitud de evaluación y valoración de la eficacia y la seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*. Este documento ofrece una respuesta preliminar a esta cuestión mediante una síntesis de la evidencia basada en revisiones sistemáticas previas.

2. Pregunta de investigación

A partir de la solicitud recibida y el contexto clínico descrito, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: *¿Es efectivo y seguro el tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*?*

3. Objetivo del informe

Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la eficacia y la seguridad y seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*.

4. Metodología

Para abordar el objetivo del presente informe se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible siguiendo la metodología de la colaboración Cochrane [19] y

presentada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) [20].

4.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

4.1.1. Diseño

Se incluyeron revisiones sistemáticas, con y sin metaanálisis. Se excluyeron estudios observacionales, estudios experimentales, estudios cualitativos, así como resúmenes y presentaciones de congresos, cartas al editor y editoriales.

4.1.2. Participantes

Se incluyeron revisiones sistemáticas centradas en menores trans* en tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH).

4.1.3. Intervención

Se incluyeron revisiones sistemáticas centradas en evaluar la eficacia o seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*.

4.1.4. Comparador

Se incluyeron revisiones sistemáticas que compararan el tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH), frente a la ausencia de tratamiento.

4.1.5. Medidas de resultado

Se incluyeron revisiones sistemáticas que informaran datos sobre medidas relacionadas con la disforia y la satisfacción corporal, así como medidas de salud psicológica y física.

4.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 1 se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta septiembre de 2024 y en el Anexo 1 se describe la estrategia de búsqueda llevada a cabo en cada una de ellas.

Tabla 1. Bases de datos consultadas

Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo de búsqueda
MEDLINE(R) ALL	Ovid	1946-2024
Embase	Elsevier	1972-2024
CINAHL	EBSCOhost	1937-2024
Cochrane Library	Wiley	1993-2024

4.3. Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección establecidos y previa valoración de la relevancia para este informe. A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a valorar su concordancia con los criterios de la revisión.

4.4. Evaluación crítica de los estudios incluidos

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó utilizando la herramienta AMSTAR-2 [21]. La evaluación se realizó de forma independiente por dos revisoras y las discrepancias fueron resueltas mediante consenso.

4.5. Extracción de datos y síntesis

La extracción de datos se llevó a cabo utilizando una hoja de extracción en formato Excel, en la que se registraron aspectos clave de cada revisión sistemática: identificación del artículo (autorías, fecha de publicación, país de realización del estudio), objetivo de la revisión, estrategia de búsqueda (fuentes consultadas y fecha de consulta), criterios de selección, número y diseño de los estudios incluidos, medidas de resultado informadas y fuentes de financiación.

Para la síntesis de resultados, primero se analizó el grado de solapamiento entre las revisiones sistemáticas identificadas, examinando si compartían estudios incluidos. A continuación, se realizó una síntesis narrativa, tomando como referencia los hallazgos de la revisión sistemática más completa. Si alguna otra revisión sistemática identificaba estudios primarios adicionales que informaran medidas de resultado relevantes, sus hallazgos fueron incorporados para complementar la síntesis.

5. Resultados

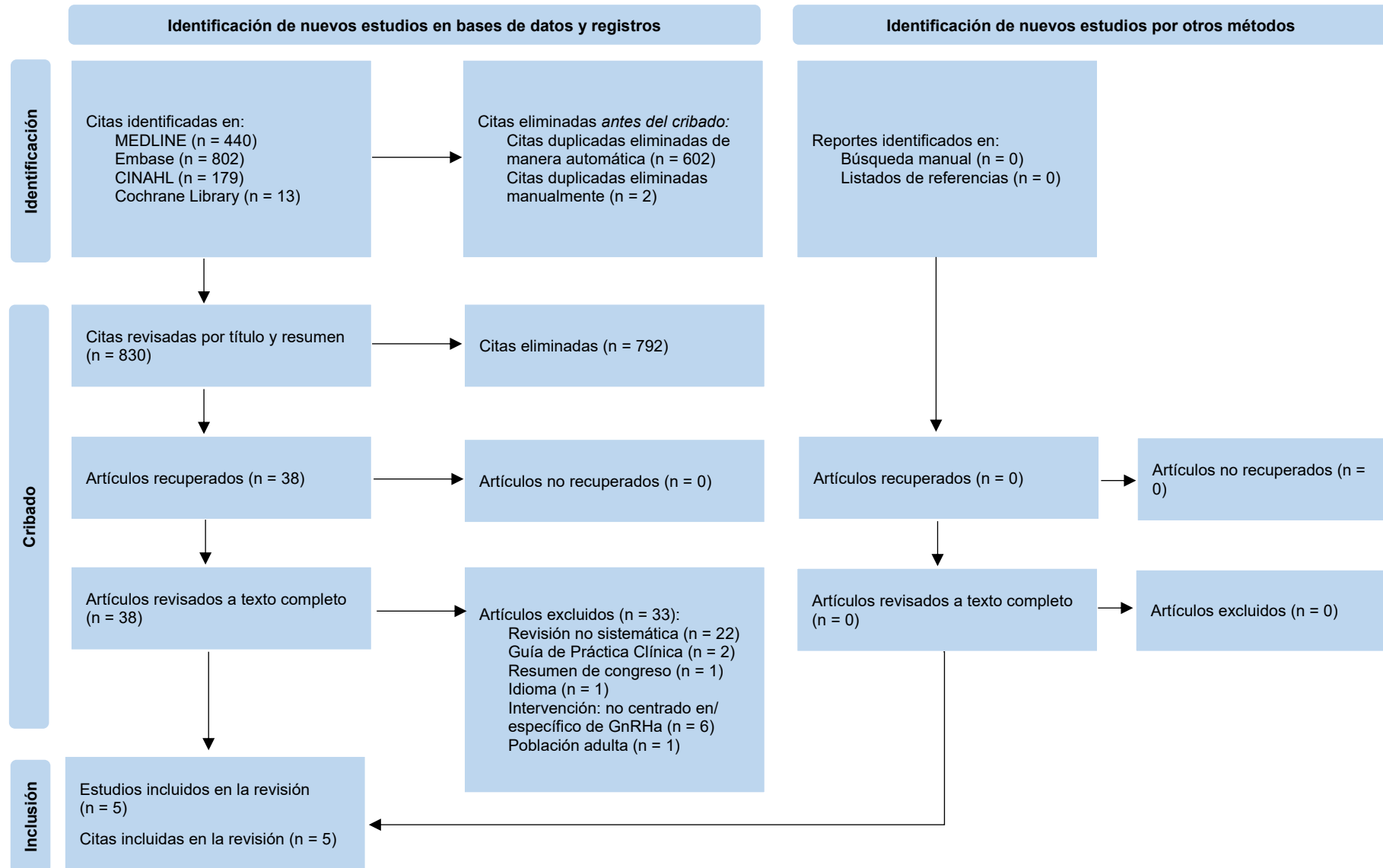
5.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios se muestra en la Figura 1. La búsqueda electrónica recuperó 1434 referencias, 830 tras eliminar duplicados (Tabla 2). Se seleccionaron 38 artículos por título y resumen, y tras la lectura del texto completo de los artículos, se incluyeron 5 revisiones sistemáticas [1,22–26]. En el Anexo 2 se presentan los estudios excluidos.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha acceso	Número de resultados
MEDLINE(R) ALL	Ovid	1946	23/09/2024	440
Embase	Elsevier	1972	23/09/2024	802
CINAHL Complete	EBSCOhost	1937	23/09/2024	179
Cochrane Library	Wiley	1993	23/09/2024	13
SUMA DE REFERENCIAS RECUPERADAS				1434
DUPLICADOS detectados por Software tras fusionar las búsquedas				602
DUPLICADOS detectados manualmente tras fusionar las búsquedas				2
TOTAL, SIN DUPLICADOS				830

Figura 1. Proceso de selección de estudios



5.2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Se incluyeron cinco revisiones sistemáticas publicadas entre 2018 y 2024, realizadas en Australia [1], Estados Unidos [23], Suecia [22], Reino Unido [24] y Reino Unido con actualización desde Alemania [25,26]. Estas revisiones evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (análogos GnRH) en menores con disforia de género. Algunas también incluyeron estudios sobre otros tratamientos hormonales, como hormonas de afirmación de género y antiandrógenos. En total, se incluyeron entre 9 y 50 estudios por revisión, con un predominio de estudios observacionales, mayoritariamente retrospectivos o con medidas antes y después del tratamiento con análogos GnRH. Se evaluaron desenlaces relacionados con la eficacia (disforia de género, salud mental y psicosocial) y la seguridad (impacto en el crecimiento, DMO y otros efectos fisiológicos). Las revisiones fueron financiadas por diversas fuentes, incluyendo agencias gubernamentales y fundaciones, como la Agencia Sueca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Servicios Sociales [22], la *Royal Children's Hospital Foundation* y la *University of Melbourne* [1] o el *National Health Service in England* (NHS) como parte del *Cass Review* [24]. No obstante, las organizaciones no participaron en el proceso de revisión de la evidencia y en general los estudios no informan conflictos de interés serios. En la Tabla 3 se describen las principales características de las revisiones incluidas.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Autoría (año, país)	Objetivo	Estrategia de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos y diseño	Medidas de resultado informadas	Fuentes de financiación	Conflicto de interés
Chew et al. (2018) [1], Australia	Revisar la evidencia sobre los efectos físicos, psicosociales y cognitivos de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHα), las hormonas de afirmación de género, los antiandrógenos y los progestágenos en adolescentes trans	Medline, EMBASE y PubMed Hasta junio de 2017	<u>Inclusión:</u> - Estudios que incluyeran participantes tratados con terapia hormonal (análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas [GnRHα], hormonas de afirmación de género, antiandrógenos o progestágenos) - Que analicen los efectos psicosociales, cognitivos y/o físicos de estas hormonas. - Que incluyan participantes menores de 25 años, que se identifiquen como trans o con diagnóstico de disforia de género y/o trastorno de identidad de género según el <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (DSM-IV o DSM-5) o los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) <u>Exclusión:</u> - Estudios en los que los efectos de la terapia hormonal no pudieran diferenciarse de los de la cirugía de afirmación de género, debido a posibles problemas de interpretación de los resultados - Resúmenes de conferencias - Estudios en los que no se informan resultados a nivel grupal con al menos 10 participantes	K = 13 estudios incluidos, de los cuales K = 9 informan datos sobre la eficacia o seguridad de los análogos de GnRH	- Crecimiento y composición corporal - Densidad mineral ósea - Efectos adversos - Efectos psicosociales: funcionamiento global, depresión, problemas emocionales y comportamentales, ira, ansiedad y disforia de género. - Otros efectos fisiológicos (metabolismo de carbohidratos o lípidos, insulina, colesterol...) - Supresión de la secreción de hormonas sexuales y características sexuales secundarias	Financiado por la <i>Royal Children's Hospital Foundation</i> , el <i>Melbourne Children's Clinician Scientist Fellowship Scheme</i> (Dra. Pang), la <i>Apex Foundation for Research into Intellectual Disability</i> y el <i>William Collie Trust de la Universidad de Melbourne</i> (Prof. Williams)	Los autores han indicado que no tienen conflictos de interés que declarar

Eficacia y seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*

Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud

Autoría (año), país	Objetivo	Estrategia de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos y diseño	Medidas de resultado informadas	Fuentes de financiación	Conflicto de interés
Ludvigsson et al. (2023) [22], Suecia	Evaluar los efectos del tratamiento hormonal en la salud psicosocial y mental, la cognición, la composición corporal y los marcadores metabólicos en menores con disforia de género	CINAHL (EBSCO), Cochrane Library, EMBASE, PsycINFO, PubMed, Scopus, SocINDEX The Campbell Library, Epistemonikos, Evidence Search, International HTA database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health, and Technology Assessment (HTA), and NHS Economic Evaluation Database (EED) PROSPERO Hasta noviembre de 2021	<u>Inclusión:</u> - Estudios centrados en menores de 18 años con disforia de género - Con diseños observacionales, ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas - Publicados en inglés <u>Exclusión:</u> Se excluyen informes de casos, editoriales y estudios no centrados en humanos	K = 24 estudios incluidos, de los cuales K = 21 informan datos sobre la eficacia o seguridad de los análogos de GnRH	- Medidas psicosociales y de salud mental - Funcionamiento global - Ideación suicida - Disforia de género - Depresión - Ansiedad - Cognición - Calidad de vida - Salud ósea: densidad mineral ósea - Composición corporal y marcadores metabólicos	Este estudio recibió financiación de la Agencia Sueca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Servicios Sociales	Dos autores han declarado posibles conflictos de interés en relación con colaboraciones con la industria. Los demás autores han indicado que no tienen conflictos de interés que declarar
Rew et al. (2021) [23], Estados Unidos	Realizar una revisión crítica de la literatura para responder a una serie de preguntas sobre los criterios para el uso de medicamentos bloqueadores de la pubertad, los fármacos específicos empleados, los riesgos y consecuencias adversas y/o los resultados positivos asociados con su uso	LGBT Life, PsycINFO, PubMed y Web of Science Fecha de búsqueda no especificada	<u>Inclusión:</u> - Artículos de investigación cualitativa o cuantitativa escritos en inglés - Enfocados en el uso hormonas bloqueadoras de la pubertad en adolescentes tempranos (por ejemplo, entre 10 y 14 años) - Participantes que se identificaran como trans o tuvieran un diagnóstico médico de disforia de género - Estudios que identificaran riesgos y/o beneficios asociados con el uso de estos medicamentos <u>Exclusión:</u> - Editoriales, cartas al editor, revisiones sistemáticas y artículos de opinión	K = 9 estudios incluidos	- Riesgos/efectos adversos - Resultados positivos asociados al uso de GnRH	No hubo fuente de financiación para este estudio	Los autores han indicado que no tienen conflictos de interés que declarar

Autoría (año, país)	Objetivo	Estrategia de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos y diseño	Medidas de resultado informadas	Fuentes de financiación	Conflicto de interés
NICE (2020) [26] y Zepf et al. (2024) [25], Reino Unido y Alemania	Evaluar la evidencia sobre la efectividad clínica, la seguridad y la eficiencia de los GnRHa en menores y adolescentes de 18 años o menos con disforia de género	Embase, Cochrane Library, PsycINFO, Medline NICE: Desde enero de 2000 hasta julio de 2020. Zepf: Actualización: desde el 23 de julio de 2020 hasta el 7 de septiembre de 2023	<u>Inclusión:</u> • Población: Menores y/o adolescentes con disforia de género, trastorno de identidad de género o incongruencia de género en la infancia • Intervención: Supresión de la pubertad fisiológica mediante bloqueadores de la pubertad u hormonas cruzadas • Comparador: apoyo psicológico, transición social o ninguna intervención • Medidas de resultado: disforia de género; salud mental; calidad de vida; imagen corporal; impacto psicosocial; uso de recursos sanitarios y satisfacción con los servicios; impacto sobre la satisfacción con la cirugía, compromiso con los servicios de salud (proporción de personas que deciden detener el tratamiento); seguridad (eventos adversos a corto y largo plazo) • Diseño: revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes • Tipo de publicación: Se incluyen estudios publicados en inglés en revistas revisadas por pares <u>Exclusión:</u> • Se excluyen estudios de caso y estudios de uso de recursos, resúmenes de congresos, revisiones no sistemáticas, revisiones narrativas, comentarios, cartas, editoriales, guías y <i>preprints</i>.	NICE: K = 9 estudios en total Estudios de cohortes retrospectivos: K = 5 Estudios de cohortes prospectivos: K = 3 Estudios transversales: K = 1 Zept: no identifican estudios nuevos que cumplan con la PICO	• Disforia de género • Depresión • Ira • Ansiedad • Calidad de vida • Imagen corporal • Funcionamiento global • Funcionamiento psicosocial • Compromiso con los servicios de salud • Satisfacción con la cirugía • Cambios en la densidad ósea (lumbar, femoral) • Funcionamiento cognitivo • Funcionamiento del riñón • Funcionamiento del hígado • Efectos adversos	NICE: No se informa Zept: Esta revisión fue financiada mediante recursos internos de las clínicas participantes de psiquiatría, psicopatología y psicoterapia infantil y adolescente (Jena, Mannheim, Dresde, Hamm/Bochum)	Un autor de la actualización de 2023 informó un posible conflicto de interés por su participación en una guía sobre tratamiento de la disforia de género. El autor decidió abandonar el grupo de dirección y dejar de participar en el desarrollo de esa guía

Autoría (año), país	Objetivo	Estrategia de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos y diseño	Medidas de resultado informadas	Fuentes de financiación	Conflicto de interés
Taylor et al. (2024) [24], Reino Unido	Identificar y sintetizar estudios que evalúen los resultados de la supresión de la pubertad en adolescentes con disforia/incongruencia de género	Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO y Web of Science Hasta el 27 de abril de 2022 Incluyen una discusión de estudios publicados entre 2022 y 2024	<u>Inclusión:</u> Se incluyen estudios publicados que informen sobre los resultados de las intervenciones utilizadas para suprimir la pubertad en la infancia y/o la adolescencia en presencia de disforia/incongruencia de género • Población: Menores y/o adolescentes de 0 a 18 años que experimentan disforia de género, incongruencia de género o que hayan requerido derivación a un servicio de identidad de género. Se incluyeron también estudios en población adulta o mixta (adolescencia y edad adulta) en los que el tratamiento se haya iniciado antes de los 18 años • Intervención: Estudios que evalúen el uso de GnRHa, progestágenos y otros andrógenos utilizados para suprimir la pubertad o parte de ella • Comparador: Cualquiera • Medidas de resultado: Que informen de las siguientes medidas de resultado: efectos fisiológicos esperados o deseados; efectos secundarios; disforia de género u otros resultados relacionados con el género; salud mental / psicológica; salud física; resultados psicosociales; resultados cognitivos y/o fertilidad • Diseño: Se incluyen los siguientes diseños de estudio: ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles; estudios transversales; estudios de un solo grupo antes-después o evaluaciones de servicios que proporcionen datos sobre los resultados del tratamiento • Tipo de publicación: Se incluyen estudios publicados en inglés en revistas revisadas por pares <u>Exclusión:</u> • Se excluyen estudios de casos y series de casos • Se excluyen resúmenes de congresos	K = 50 estudios en total Estudios de cohortes: K = 11 Estudios transversales: K = 8 Estudios de un solo grupo con medidas antes-después: K = 31	<u>Salud mental:</u> • Disforia de género y satisfacción corporal • Salud psicológica: depresión, ansiedad, ira, síntomas de internalización y externalización, suicidio o autolesiones y funcionamiento psicológico • Medidas psicosociales: funcionamiento psicosocial, calidad de vida y relaciones con iguales • Cognición: funcionamiento ejecutivo y características propias del espectro del autismo <u>Salud física:</u> • Salud ósea: densidad mineral ósea aparente • Salud cardíaca metabólica: índice de masa corporal; colesterol; presión sanguínea; marcadores de diabetes (glucosa en ayunas, HbA1c y/o insulina) • Otros parámetros fisiológicos: conteo de hemoglobina, porcentaje de hematocrito, creatinina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, γ-glutamyl transferasa, fosfatasa alcalina, prolactina, tiroxina libre, hormona estimulante de la tiroides, globulina transportadora de hormonas sexuales, niveles de vitamina D, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona • Efectos secundarios: dolores de cabeza, sofocos, fatiga leve, cambios de humor, aumento de peso y problemas de sueño <u>Medidas relacionadas con la supresión puberal:</u> • Nivel de hormonas • Progresión puberal • Supresión menstrual • Altura/crecimiento • Composición corporal • Geometría ósea	Este trabajo fue financiado por el NHS England para informar al Cass Review (Revisión independiente de los servicios de identidad de género para niños y jóvenes) El financiador y el equipo del Cass Review participaron en la comisión del programa de investigación, pero no tuvieron ningún papel en la realización del estudio, su interpretación o sus conclusiones	Los autores han indicado que no tienen conflictos de interés que declarar

5.3. Calidad metodológica de las revisiones incluidas

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas identificadas, evaluada mediante los criterios AMSTAR-2, se presenta en la Tabla 4. En general, la calidad fue variable: dos revisiones fueron calificadas con calidad críticamente baja [1,23], dos con calidad media [22,24] y una con calidad alta [25,26]. Las revisiones con calidad críticamente baja presentaron deficiencias metodológicas significativas, como la ausencia de una declaración explícita sobre la predefinición de los métodos antes de la realización de la revisión, la falta de un listado de estudios excluidos con justificación y/o la ausencia de consideración del riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar y discutir los resultados. Las revisiones con calidad media cumplieron con la mayoría de los criterios fundamentales, pero presentaron limitaciones en aspectos clave, como la falta de justificación para la selección de los diseños de estudio incluidos en la revisión y la ausencia de información sobre las fuentes de financiación de los estudios primarios incluidos.

Tabla 4. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas según la herramienta AMSTAR-2

Estudio (año)	AMSTAR-2																Valoración global
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Chew et al. (2018) [1]	No	SP	No	SP	Sí	Sí	No	SP	Sí	No	No MA	No MA	Sí	No	No MA	Sí	Críticamente baja
Ludvigsson et al. (2023) [22]	Sí	SP	No	SP	Sí	Sí	Sí	SP	Sí	No	No MA	No MA	Sí	Sí	No MA	Sí	Media
Rew et al. (2021) [23]	Sí	No	No	SP	No	No	No	No	Sí	No	No MA	No MA	No	No	No MA	Sí	Críticamente baja
NICE (2020) [26] y Zepf et al. (2024) [25]	Sí	SP	Sí	SP	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No MA	No MA	Sí	Sí	No MA	Sí	Alta
Taylor et al. (2024) [24]	Sí	Sí	No	SP	Sí	Sí	SP	Sí	Sí	No	No MA	No MA	Sí	Sí	No MA	Sí	Media

MA: metaanálisis; SP: Sí parcial

<

5.4. Análisis del grado de solapamiento entre revisiones

Para evaluar el grado de solapamiento entre los estudios primarios incluidos en las revisiones identificadas, se elaboró una matriz de evidencia que representa el cuerpo completo de evidencia disponible (Tabla 5). Esta matriz permitió seleccionar como fuente principal de información la revisión que incluyera la mayor cantidad de estudios primarios relevantes para la pregunta de investigación. En la matriz, las filas corresponden a los estudios primarios y las columnas a las revisiones sistemáticas incluidas. Con base en este análisis, se seleccionó como fuente principal para la síntesis de la evidencia la revisión de Taylor et al. (2024) [24], dado que presenta una calidad metodológica moderada e incluye todos los estudios primarios identificados en las demás revisiones para prácticamente todas las medidas de resultado de interés. Esta revisión no informó de dos medidas de resultado clave: la decisión de los menores de interrumpir el tratamiento con análogos GnRH y los efectos sobre la función renal y hepática. Para estos desenlaces específicos, se utilizaron los datos reportados en la revisión de NICE (2020) [26], actualizada posteriormente por Zepf et al. (2023) [25].

Tabla 5. Matriz de evidencia

Estudio primario	Chew et al. (2018)	Ludvigsson et al. (2023)	Rew et al. (2021)	Zepf et al. (2023) / NICE (2020)	Taylor et al. (2024)	Observaciones
Achille et al. (2020)					X	
Akgul et al. (2019)					X	
Arcelus et al. (2016)					X	
Becker-Herbly et al. (2020)		X			X	
Brik et al. (2020)				X	No incluido	Informa sobre interrupción del tratamiento
Burke et al. (2020)	X				X	
Cantu et al. (2020)		X			No incluido	La mayoría de participantes no toma bloqueadores puberales
Carmichael et al. (2021)		X			X	
Chiniara 2018					X	
Cohen-Kettenis 2011			X		No incluido	Estudio de un caso
Costa et al. (2015)	X	X		X	X	
de Nie et al. (2022)					X	
de Vries et al. (2011)	X	X	X	X	X	
de Vries et al. (2014)	X				X	
Delemarre-van de Waal et al. (2006)	X				X	
Fontanari et al. (2020)					X	
Ghelani et al. (2020)					X	
Giovanardi et al. (2019)					No incluido	Diseño cualitativo

Eficacia y seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*
Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud

Estudio primario	Chew et al. (2018)	Ludvigsson et al. (2023)	Rew et al. (2021)	Zepft et al. (2023) / NICE (2020)	Taylor et al. (2024)	Observaciones
Grimstad et al. (2021b)					X	
Hisle-Gorman et al. (2021)		X			X	
Jarin et al. (2017)		X			No incluido	La mayoría de participantes no toma bloqueadores
Joseph et al. (2019)		X		X	X	
Khatchadourian et al. (2014)			X	X	X	
Klaver et al. (2018)		X	X		X	
Klaver et al. (2020)		X			X	
Klink et al. (2015)	X	X		X	X	
Kuper et al. (2020)					X	
Lee et al. (2020)		X			No incluido	Análisis transversal de una cohorte justo al empezar con GnRHa
Lopez et al. (2018)					No incluido	No informan sobre el efecto del tratamiento con GnRHa
Lynch et al. (2015)					X	
Mejia-Otero et al. (2021)					X	
Mullins et al. (2021)		X			No incluido	No todos los participantes toman bloqueadores
Nahata et al. (2017)			X		No incluido	La mayoría de participantes no toma bloqueadores
Navabi et al. (2021)		X			X	
Neyman et al. (2019)					X	
Nokoff et al. (2021)		X			X	
Olson-Kennedy et al. (2021)					X	
Perl et al. (2020)		X			X	
Perl et al. (2021)					X	
Pine-Twaddell et al. (2022)					X	
Russell et al. (2020)					X	
Schagen et al. (2016)	X	X	X	X	X	
Schagen et al. (2018)					X	
Schagen et al. (2020)		X			X	
Schneider et al. (2017)			X		No incluido	Estudio de un caso
Schulmeister et al. (2021)		X			X	
Segev-Becker et al. (2020)					X	

Eficacia y seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*
 Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud

Estudio primario	Chew et al. (2018)	Ludvigsson et al. (2023)	Rew et al. (2021)	Zepft et al. (2023) / NICE (2020)	Taylor et al. (2024)	Observaciones
Staphorsius et al. (2015)	X	X		X	X	
Stoffers et al. (2019)		X			X	
Strang et al. (2022)					X	
Tack et al. (2016)		X			X	
Tack et al. (2017)					X	
Tack et al. (2018)					X	
Tordoff et al. (2022)					X	
Turban et al. (2020)			X		X	
van de Grift et al. (2020)					X	
van der Loos et al. (2021)		X			X	
van der Miesen et al. (2020)					X	
Vlot et al. (2017)	X	X	X	X	X	
Waldner et al. (2022)					X	

5.5 Eficacia y seguridad del tratamiento con bloqueadores puberales

A continuación, se resumen los principales hallazgos de la revisión sistemática de Taylor et al. (2024) [24], basados en estudios de calidad moderada o alta. De manera complementaria, en la Tabla 6 se presenta un resumen de los principales resultados y conclusiones informados en todas las revisiones incluidas.

5.5.1. Disforia de género y satisfacción corporal

Se incluyeron dos estudios pre-post con calidad moderada [5,27] que midieron la disforia de género y la satisfacción corporal (con características sexuales primarias y secundarias o características corporales neutras) y no reportaron cambios antes y después de recibir el tratamiento.

5.5.2. Salud psicológica

Se incluyó un estudio transversal y dos estudios pre-post que informaron datos sobre salud psicológica, incluyendo depresión, ansiedad, ira, problemas de internalización, problemas de externalización, ideación suicida/autolesiones y funcionamiento psicológico:

- Depresión: se incluyó un estudio pre-post con calidad moderada [5] e informó una reducción en la severidad de la sintomatología depresiva a lo largo del periodo de seguimiento.
- Ansiedad: se incluyó un estudio pre-post con calidad moderada [5] y no informó cambios en los síntomas de ansiedad antes y después de recibir el tratamiento.
- Ira: se incluyó un estudio pre-post con calidad moderada [5] y no informó cambios en el nivel de ira antes y después de recibir el tratamiento.
- Problemas de internalización: se incluyeron dos estudios pre-post de calidad moderada [5,27] y un estudio transversal de calidad alta [28] con resultados inconsistentes.
- Problemas de externalización: se incluyeron dos estudios pre-post de calidad moderada [5,27] y un estudio transversal de calidad alta [28] que no informaron diferencias entre quienes tomaron y quienes no tomaron análogos GnRH ni tampoco cambios antes y después de recibir el tratamiento.
- Funcionamiento psicológico/psicopatología: se incluyeron dos estudios pre-post de calidad moderada [5,27] que informaron resultados inconsistentes.
- Autolesiones e ideación suicida: se incluyó un estudio transversal de calidad alta [28] y un estudio pre-post de calidad moderada [27] que informaron resultados inconsistentes.

5.5.3. Medidas psicosociales

Se incluyó un estudio transversal, un estudio de cohortes y dos estudios pre-post que informaron datos sobre medidas psicosociales, incluyendo funcionamiento psicosocial, calidad de vida y relaciones interpersonales.

- Funcionamiento psicosocial: se incluyeron un estudio de cohortes de calidad moderada [29] y dos estudios pre-post de calidad moderada [5,27] sin informar cambios estadísticamente significativos en funcionamiento psicosocial.
- Calidad de vida: se incluyó un estudio pre-post de calidad moderada [27] y no informó cambios en calidad de vida antes y después de recibir el tratamiento.

- Relaciones interpersonales: se incluyó un estudio transversal de alta calidad [28]. Los resultados mostraron que los adolescentes tratados con análogos GnRH presentaban menos problemas en las relaciones con pares en comparación con los no tratados, aunque seguían teniendo más problemas que los adolescentes sin disforia de género.

5.5.4. Medidas cognitivas/neurodesarrollo

Se incluyó un estudio transversal y un estudio pre-post que evaluaron funciones ejecutivas y características del trastorno del espectro del autismo (TEA), respectivamente.

- Funcionamiento ejecutivo: se incluyó un estudio transversal de calidad moderada [30] y los resultados mostraron que no hubo cambios en el funcionamiento ejecutivo en aquellos tratados con supresión de la pubertad durante menos de un año. Sin embargo, se observó un peor funcionamiento en aquellos tratados durante un período más prolongado.
- Características TEA: se incluyó un estudio pre-post de calidad moderada [31] y los resultados no mostraron cambios significativos en las características del TEA durante este período.

5.5.5. Salud física

Salud ósea

Se incluyeron cinco estudios pre-post de calidad moderada [13,15,27,32,33] que encontraron disminuciones en la DMO aparente y en los z-scores antes y después del tratamiento con bloqueadores; sin embargo, las medidas absolutas generalmente se mantuvieron estables o mostraron aumentos/disminuciones leves. Un estudio consideró el momento de inicio del tratamiento y encontró disminuciones similares entre quienes comenzaron con análogos GnRH en la pubertad temprana o tardía.

Salud cardio metabólica

Se incluyeron doce estudios que informaron sobre medidas relacionadas con la salud cardio metabólica:

- Índice de masa corporal (IMC): se incluyeron doce estudios pre-post de calidad moderada [13,15,27,28,32–38] que midieron el IMC y, en 10 de ellos, no se encontró evidencia de un cambio clínicamente significativo en el IMC y/o en la puntuación de desviación estándar del IMC. En un estudio, el IMC aumentó en chicas trans*, pero no en chicos trans*. Otro estudio encontró un aumento del IMC en chicos trans* que iniciaron análogos GnRH en la pubertad temprana o media, y en chicas trans* en la pubertad temprana.
- Colesterol: tres estudios pre-post de calidad moderada [24,33,38] evaluaron marcadores de colesterol: uno después de análogos GnRH (sin cambios), otro después de acetato de ciproterona (disminución en lipoproteína de alta densidad [HDL] y triglicéridos) y otro después de linestrenol (disminución en HDL y aumento en lipoproteína de baja densidad [LDL]).
- Presión arterial: tres estudios pre-post de calidad moderada [33,35,39] encontraron valores similares de presión arterial sistólica y diastólica antes y después del tratamiento, y uno encontró un aumento no clínicamente significativo en la presión diastólica, pero no en la sistólica.

Función renal y hepática

En la revisión sistemática elaborada por NICE (2020) [26] y actualizada por Zepft et al. (2023) [25] se incluyó un estudio transversal que informó también sobre función renal y hepática [36]. Este estudio ofrece evidencia de muy baja certeza de que los análogos GnRH no afectan a estas funciones.

Efectos adversos

Se incluyó un estudio pre-post de calidad moderada [27] que informó efectos secundarios de los análogos GnRH, incluyendo cefaleas leves o sofocos (~20%) y cefaleas moderadas/severas o sofocos, fatiga leve, cambios de humor, aumento de peso y problemas de sueño (<10%). Dos estudios evaluaron otros medicamentos e informaron que las cefaleas y los sofocos eran comunes, además de un aumento en el acné en una muestra de chicos trans* que recibieron linestrenol, y quejas de fatiga en chicas trans* que recibieron acetato de ciproterona.

5.5.6. Medidas de supresión puberal

Nivel hormonal

Se incluyeron nueve estudios de calidad moderada que informaron sobre los niveles hormonales (dos de cohorte [40,41] y siete estudios pre-post [27,33,35–39,42,43]). Cinco estudios informaron disminuciones en la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante, el estradiol y la testosterona después de recibir análogos GnRH. Otro estudio, que midió las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, también encontró disminuciones en ambas antes y después del tratamiento. Un estudio informó que, cuando los niveles basales eran elevados debido al inicio de la pubertad, se observaron disminuciones en la testosterona y el estradiol. Un estudio de cohorte que informó datos pre-post encontró disminuciones menores en la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante, el estradiol y la testosterona en comparación con otros estudios; sin embargo, incluyó una población más joven, algunos de los cuales probablemente eran prepuberales. Otro estudio de cohorte incluyó un grupo comparador de adolescentes con pubertad precoz y encontró disminuciones similares en la hormona luteinizante y el estradiol.

Progresión puberal y caracteres sexuales secundarios

Se incluyeron tres estudios de calidad moderada, dos estudios de cohortes [40,44] y un estudio pre-post [36] que evaluaron el impacto de los bloqueadores sobre la progresión puberal. Un estudio de cohorte que evaluó el uso de análogos GnRH reportó progresión puberal en 2 de 21 adolescentes tratados por disforia/incongruencia de género, manifestado en forma de aumento mamario o crecimiento testicular junto con profundización de la voz, en comparación con ningún caso en niños tratados por pubertad precoz. Un estudio pre-post informó una disminución en el volumen testicular, pero resultados poco claros en relación con el desarrollo mamario (la mayoría comenzó el tratamiento en los estadios de Tanner 4–5). Otro estudio pre-post que utilizó acetato de ciproterona reportó disminución en el afeitado facial y en las erecciones espontáneas. Un estudio de cohorte evaluó si las características sexuales secundarias diferían en función de la administración o el momento de inicio del tratamiento con análogos GnRH, y si esto influía en las intervenciones o técnicas quirúrgicas utilizadas posteriormente. Se encontró que el tamaño mamario era menor en quienes recibieron análogos GnRH

en el estadio de Tanner 2-3 y mayor en las personas no tratadas. Las personas que fueron tratadas de forma temprana en la pubertad tenían menos probabilidades de requerir una mastectomía, y cuando la cirugía era necesaria, resultaba menos invasiva. En chicas trans*, la longitud del pene fue mayor en quienes recibieron análogos GnRH en el estadio de Tanner 4-5 en comparación con los que lo recibieron en Tanner 2-3, siendo mayor en aquellas personas que no habían recibido el tratamiento.

Supresión menstrual

Se incluyeron tres estudios de calidad moderada, un estudio de cohortes [40] y dos estudios pre-post [27,36] que evaluaron la supresión menstrual. En los tres estudios se observó una supresión total.

Altura/crecimiento y composición corporal

Se incluyeron once estudios de calidad moderada (un estudio de cohortes [41] y 10 pre-post [13,15,27,32–34,36–38,43]) que informaron sobre la estatura, nueve de ellos tras el uso de análogos GnRH, uno después de tratamiento con linestrenol y otro con acetato de ciproterona. El estudio de cohorte encontró una velocidad de crecimiento similar entre el grupo tratado con análogos GnRH y los controles adolescentes. Seis estudios reportaron el puntaje Z o la desviación estándar (SD) de la estatura con hallazgos variables: dos estudios no encontraron cambios; dos estudios reportaron una disminución en chicas trans*, pero no en chicos trans*; un estudio encontró una disminución tanto en chicos como en chicas trans*; otro estudio informó una disminución en chicas trans* tratadas con acetato de ciproterona. En términos absolutos, la estatura generalmente aumentó ligeramente o se mantuvo estable en la mayoría de los estudios.

Por otro lado, dos estudios incluidos evaluaron los cambios en la composición corporal en un diseño pre-post de calidad moderada [34,36]. Uno de ellos informó una disminución significativa en la puntuación de desviación estándar de la masa magra, mientras que el otro reportó una reducción significativa en el porcentaje de masa magra tanto en chicos como en chicas trans*. Además, uno de los estudios midió el porcentaje de grasa corporal y encontró aumentos significativos.

5.5.7. Interrupción del tratamiento

En la revisión sistemática elaborada por NICE (2020) [26] y actualizada por Zepft et al. (2023) [25] se incluyeron dos estudios no controlados de cohortes retrospectivas [10,45] que proporcionaron datos sobre la interrupción del tratamiento con análogos de GnRH.

En el estudio de Brik et al. (2018) [10] la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 15.0 años (rango: 11.1–18.6) en chicas trans* y 16.1 años (rango: 10.1–17.9) en chicos trans*. Al momento de la recopilación de datos, la mediana de duración del tratamiento con análogos de GnRH fue de 2.1 años (1.6–2.8). Durante el seguimiento, el 6.3% (9/143) de los adolescentes interrumpieron el tratamiento. Las razones para detener el tratamiento fueron:

- El 2.8% (4/143) interrumpieron el tratamiento a pesar de querer continuar con la hormonación de afirmación de género:
 - Un chico trans* debido a un aumento en los problemas de ánimo, pensamientos suicidas y confusión atribuida a los análogos GnRH.

- Un chico trans* que experimentó sofocos, migrañas intensificadas, miedo a las inyecciones, estrés escolar y problemas médicos no relacionados detuvo el tratamiento durante 4 meses y lo reinició 5 meses después.
- Un chico trans* presentó cambios de humor 4 meses después de comenzar con análogos GnRH; tras 2.2 años experimentó náuseas severas inexplicables y pérdida de peso rápida, y suspendió el tratamiento después de 2.4 años.
- Un chico trans* interrumpió el tratamiento debido a dificultades para recolectar la medicación y asistir a las citas para las inyecciones.
- El 3.5% (5/143) interrumpieron el tratamiento porque ya no deseaban recibir hormonación de afirmación de género.

El estudio de Khatchadourian et al. (2014) [45] también informó sobre datos de interrupciones del tratamiento con análogos GnRH en una cohorte de 26 adolescentes (15 chicos trans* y 11 chicas trans*). Durante el período de seguimiento, el 42% (11/26) interrumpió el tratamiento con análogos GnRH, en la mayor parte de los casos al comenzar el tratamiento con hormonas cruzadas y en otros dos casos por labilidad emocional o deseo de no continuar con la transición.

Tabla 6. Principales resultados y conclusiones de las revisiones incluidas

Medida de resultados	Chew et al. (2018)	Ludvigsson et al. (2023)	Rew et al. (2021)	Taylor et al. (2024)	Zepft et al. (2023) / NICE (2020)
EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON BLOQUEADORES PUBERALES (GnRHa)					
<i>Medidas psicológicas y psicosociales</i>					
Disforia de género y satisfacción corporal	No se observaron efectos significativos en los síntomas de disforia de género, aunque un estudio reportó un aumento no significativo en la disforia de género y en las dificultades con la imagen corporal.	Dos estudios no observaron cambios estadísticamente significativos en la disforia de género.	-	Dos estudios pre-post midieron la disforia de género y la satisfacción y no informaron cambios antes y después de recibir el tratamiento.	Un estudio ofrece evidencia de muy baja certeza de que el tratamiento con análogos de GnRH, antes de iniciar hormonas de afirmación de género, no afectan a la disforia de género o la imagen corporal.
Funcionamiento psicológico global	El tratamiento con GnRHa se asoció con mejoras significativas en varias medidas psicológicas, incluyendo el funcionamiento global.	Tres estudios encontraron una mejora significativa en el funcionamiento psicosocial general después del tratamiento con GnRHa.	Un estudio informó mejoras en la vida afectiva y social de las personas y en otro se encontraron mejoras significativas en el funcionamiento general.	Se incluyeron dos estudios pre-post con resultados inconsistentes.	Dos estudios ofrecen evidencia de muy baja certeza de que, durante el tratamiento con análogos de GnRH, el funcionamiento global podría mejorar con el tiempo.
Depresión	El tratamiento con GnRHa se asoció con mejoras significativas en varias medidas psicológicas, incluyendo la depresión.	Dos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de depresión entre quienes iniciaron y quienes no iniciaron la terapia hormonal.	Un estudio informó mejoras en la sintomatología depresiva.	Un estudio pre-post informó una reducción en la severidad de la sintomatología depresiva a lo largo del periodo de seguimiento.	Un estudio ofrece evidencia de muy baja certeza de que el tratamiento con análogos de GnRH, antes de iniciar hormonas de afirmación de género, podría reducir la depresión.
Ansiedad e ira	Los efectos sobre la ansiedad son inciertos debido a resultados contradictorios.	Dos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ansiedad entre quienes iniciaron y quienes no iniciaron la terapia hormonal.	-	Un estudio pre-post no informó cambios en la severidad de los síntomas de ansiedad e ira.	Un estudio ofrece evidencia de muy baja certeza de que el tratamiento con análogos de GnRH, antes de iniciar hormonas de afirmación de género, no afecta los niveles de ansiedad.
Ideación suicida	-	Un estudio no informa cambios en ideación suicida.	En un estudio se informó que, en comparación con jóvenes que no recibieron supresión puberal, aquellos que sí la recibieron presentaron tasas más bajas de ideación suicida.	Se incluyeron un estudio transversal y un estudio pre-post que evaluaron autolesiones e ideación suicida con resultados inconsistentes.	-
Funcionamiento psicosocial	-	-	-	Se incluyeron un estudio transversal y dos estudios pre-post que evaluaron funcionamiento psicosocial, sin informar cambios estadísticamente significativos.	Dos estudios ofrecen evidencia de muy baja certeza de que, durante el tratamiento con análogos de GnRH, el funcionamiento psicosocial podría mejorar, con una disminución en el tiempo de la proporción de adolescentes dentro del rango clínico para algunas puntuaciones de las escalas de funcionamiento psicosocial.
Relaciones interpersonales	-	-	-	Los resultados mostraron que los adolescentes tratados con análogos de GnRH presentaban menos problemas en las relaciones con pares en comparación con los no tratados, aunque seguían teniendo más problemas que los adolescentes sin disforia de género.	-
Calidad de vida	-	Dos estudios informaron una mejora significativa en la calidad de vida autoinformada después del tratamiento.	-	Se incluyó un estudio pre-post y no informó cambios en calidad de vida antes y después de recibir el tratamiento.	-

Medida de resultados	Chew et al. (2018)	Ludvigsson et al. (2023)	Rew et al. (2021)	Taylor et al. (2024)	Zepft et al. (2023) / NICE (2020)
Medidas relacionadas con la supresión hormonal					
Nivel hormonal	Supresión de la secreción de hormonas sexuales con disminución de gonadotropinas, estradiol y testosterona. Disminución de los niveles hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH)	-	-	Se informaron disminuciones en la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante, el estradiol y la testosterona después de recibir GnRHa.	-
Caracteres sexuales secundarios	Reducción del volumen testicular en chicas trans*.	-	Un estudio informó cambios positivos en las características sexuales secundarias.	Los estudios revisados sobre el impacto del tratamiento con análogos de GnRH en adolescentes con disforia/incongruencia de género muestran resultados mixtos en el desarrollo puberal y las características sexuales secundarias.	-
Supresión menstrual	Cese de la menstruación en chicos trans*, generalmente tras un sangrado de privación en personas postmenáurquicas.	-	-	Tres estudios observaron una supresión completa de la menstruación en chicos trans*.	-
SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON BLOQUEADORES PUBERALES (GnRHa)					
Densidad mineral ósea (DMO)	Chicas trans*: Disminución de los z-scores de DMO en la columna lumbar tras el tratamiento con GnRHa, siendo significativa en la mayoría de los estudios. La DMO absoluta en la columna lumbar no cambió, sugiriendo una falta de acumulación de DMO en comparación con pares de la misma edad. En la cadera y el fémur, se observaron disminuciones no significativas en la DMO absoluta y en z-scores. Chicos trans*: La reducción de la DMO fue mayor en chicos trans* tratados con GnRHa que en chicas trans*. Dos estudios mostraron una disminución significativa en la DMO absoluta y en los z-scores de la columna lumbar, mientras que otro estudio solo encontró una reducción significativa en los z-scores. Dos estudios reportaron reducciones significativas en los z-scores de la DMO en la cadera y el fémur en chicos trans*.	Durante el tratamiento con GnRHa, la DMO, estimada a través del área o volumen y expresada en z-scores, aumentó en menor medida en comparación con los valores de referencia de la población general. Sin embargo, la DMO absoluta media se mantuvo sin cambios hasta 2–3 años después del inicio del tratamiento con GnRHa.	Otros riesgos adversos asociados con el uso de estas hormonas incluyen una reducción de la velocidad de crecimiento, así como una disminución en los marcadores de recambio óseo.	Se incluyeron cinco estudios que encontraron disminuciones en la DMO aparente y en los z-scores antes y después del tratamiento con bloqueadores; sin embargo, las medidas absolutas generalmente se mantuvieron estables o mostraron aumentos/disminuciones leves. Un estudio consideró el momento de inicio del tratamiento y encontró disminuciones similares entre quienes comenzaron con GnRHa en la pubertad temprana o tardía.	Lumbar: Los estudios ofrecen evidencia de muy baja certeza de que los análogos de GnRH reducen el incremento esperado en la densidad ósea lumbar en comparación con la línea de base, aunque algunos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. Los estudios muestran que los análogos de GnRH no reducen de manera estadísticamente significativa la DMO lumbar absoluta. Femoral: Los estudios ofrecen evidencia de muy baja certeza de que los análogos de GnRH pueden reducir el incremento esperado en la densidad ósea femoral en comparación con la línea de base, aunque algunos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. Los estudios muestran que los análogos de GnRH no reducen de manera estadísticamente significativa la densidad ósea femoral absoluta.

Medida de resultados	Chew et al. (2018)	Ludvigsson et al. (2023)	Rew et al. (2021)	Taylor et al. (2024)	Zepft et al. (2023) / NICE (2020)
Efectos sobre el crecimiento	La velocidad de crecimiento disminuyó durante el tratamiento con GnRHa en todos los jóvenes trans* en comparación con sus pares. La reducción en la talla fue más significativa en personas más jóvenes con mayor potencial de crecimiento. Un estudio encontró valores de altura significativamente más bajos solo en chicas trans*.	El crecimiento puberal en curso se detendrá cuando se inicie la terapia con GnRHa, reduciendo la velocidad de crecimiento al ritmo prepuberal.	-	Un estudio de cohorte encontró una velocidad de crecimiento similar entre el grupo tratado con GnRHa y los controles adolescentes. Seis estudios informaron la puntuación Z o el puntaje de desviación estándar (SD) de la altura, de los cuales dos no encontraron cambios, dos reportaron una disminución en chicas trans*, pero no en chicos, uno observó una disminución tanto en chicos como en chicas, y otro encontró una disminución en chicas tratadas con <i>acetato de ciproterona</i> . En términos absolutos, la altura generalmente aumentó ligeramente o se mantuvo estable.	-
Medidas antropométricas y composición corporal	Tras un año de GnRHa, se observó un aumento significativo en el porcentaje de grasa corporal y en el IMC, acompañado de una disminución en la masa corporal magra.	Aumento de peso y del índice de masa corporal. Disminución de la masa corporal magra.	Un estudio informó de diferencias en la composición corporal entre chicas y chicos trans* después del tratamiento; las chicas trans* mostraron un aumento en la grasa corporal, mientras que los chicos trans presentaron una reducción en la grasa en comparación con sus pares cisgénero.	Se incluyeron doce estudios pre-post que midieron el IMC y, en 10 de ellos, no se encontró evidencia de un cambio clínicamente significativo en el IMC y/o en la puntuación de desviación estándar del IMC. En un estudio, el IMC aumentó en chicas trans*, pero no en chicos trans*. Otro estudio encontró un aumento del IMC en chicos trans* que iniciaron GnRHa en la pubertad temprana o media, y en chicos trans* en la pubertad temprana.	-
Efectos adversos	Los sofocos fueron un efecto secundario común en chicos trans* tratados en la pubertad tardía (Tanner 4-5), aunque disminuyeron con el tiempo. No se reportaron otros efectos secundarios a corto plazo.	-	Los riesgos conocidos y los efectos adversos del uso de GnRHa en niños incluyen cambios de humor y labilidad emocional	Se incluyó un estudio de cohortes que informó efectos secundarios de los GnRHa, incluyendo cefaleas leves o sofocos (~20%) y cefaleas moderadas/severas o sofocos, fatiga leve, cambios de humor, aumento de peso y problemas de sueño (<10%). Dos estudios evaluaron otros medicamentos e informaron que las cefaleas y los sofocos eran comunes, además de un aumento en el acné en una muestra de chicos trans* que recibieron linestrenol, y quejas de fatiga en chicas trans* que recibieron acetato de ciproterona.	-
Interrupción del tratamiento	-	-	-	-	Dos estudios informaron que algunos adolescentes con disforia de género suspendieron el tratamiento con análogos de GnRH. Un estudio encontró que el 6.2% (9/143) lo interrumpió, cinco por decisión personal y cuatro por efectos adversos. Otro estudio informó que el 42% (11/26) de los participantes con datos disponibles detuvo el tratamiento durante el seguimiento.

Medida de resultados	Chew et al. (2018)	Ludvigsson et al. (2023)	Rew et al. (2021)	Taylor et al. (2024)	Zepft et al. (2023) / NICE (2020)
CONCLUSIONES					
Principales conclusiones	“La evidencia de baja calidad sugiere que los tratamientos hormonales para adolescentes trans* pueden lograr los efectos físicos esperados, pero falta evidencia sobre su impacto psicosocial y cognitivo. Se requiere investigación futura para abordar estas lagunas de conocimiento y mejorar la comprensión de los efectos a largo plazo de estos tratamientos.”	“Esta revisión sistemática de casi 10,000 resúmenes evaluados sugiere que los efectos a largo plazo de la terapia hormonal en la salud psicosocial y somática son desconocidos, excepto que el tratamiento con GnRH parece retrasar la maduración ósea y el aumento de la densidad mineral ósea.”	“A pesar del reciente aumento en el número de jóvenes trans* que buscan servicios de salud para tratar su disforia de género, existe una cantidad relativamente limitada de investigaciones sobre los efectos positivos y negativos, tanto a corto como a largo plazo, del uso de fármacos GnRH para suprimir la pubertad y permitir más tiempo para la exploración de la identidad de género. La necesidad de estudios longitudinales y con métodos mixtos bien diseñados es fundamental para respaldar e incluso mejorar la práctica actual en esta población altamente vulnerable. Aunque no se han realizado estudios a gran escala y a largo plazo con poblaciones diversas y multiculturales, la evidencia disponible hasta la fecha sugiere que existen pocos efectos adversos graves y varios posibles beneficios. Esta literatura respalda la importancia de proporcionar atención a los jóvenes trans* de una manera que no solo afirme sus identidades de género, sino que también minimice los posibles efectos físicos y psicosociales negativos asociados con el desarrollo puberal.”	“No existen estudios de alta calidad con un diseño metodológico adecuado que evalúen los resultados de la supresión puberal en adolescentes con disforia/incongruencia de género. No se pueden extraer conclusiones sobre su efecto en los resultados relacionados con el género, la salud psicológica y psicosocial, el desarrollo cognitivo o la fertilidad. La salud ósea y la altura pueden verse comprometidas durante el tratamiento. Es necesario llevar a cabo investigaciones de alta calidad y lograr un consenso sobre los resultados fundamentales de la supresión puberal.”	“Los resultados de los estudios que evaluaron el impacto en los desenlaces críticos de disforia de género y salud mental (depresión, ira y ansiedad), así como en los desenlaces importantes de imagen corporal e impacto psicosocial (funcionamiento global y psicosocial) en niños y adolescentes con disforia de género, presentan una certeza muy baja según la metodología modificada GRADE. Estos resultados sugieren pocos cambios con el uso de análogos de GnRH desde la línea de base hasta el seguimiento. Los estudios que evaluaron la densidad ósea sugieren que los análogos de GnRH pueden reducir el incremento esperado en la densidad ósea durante la pubertad. Sin embargo, debido a la baja fiabilidad de estos estudios, los resultados podrían estar influenciados por factores de confusión, sesgo o azar. Aunque la realización de ensayos controlados puede no ser viable, se necesitan estudios comparativos para comprender mejor esta asociación y determinar si los efectos de los análogos de GnRH sobre la densidad ósea persisten después de la interrupción del tratamiento. Todos los estudios que informaron sobre desenlaces de seguridad proporcionaron evidencia de muy baja certeza.”

6. Conclusiones

La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans* es limitada y de calidad variable. Todos los estudios incluidos son de carácter observacional y presentan un alto grado de heterogeneidad en términos de diseño y medidas de resultado.

Respecto a la eficacia, los estudios sugieren que el tratamiento con bloqueadores puberales es efectivo para prevenir el desarrollo de características sexuales secundarias no deseadas. Sin embargo, la evidencia sobre su impacto en la disforia de género y la satisfacción corporal es limitada, con estudios pre-post que no han encontrado cambios significativos en estas variables tras la administración del tratamiento. En cuanto a la salud mental, los estudios sugieren que el tratamiento con bloqueadores se asocia con una reducción en la severidad de los síntomas depresivos, aunque los resultados sobre la ansiedad, la ira y el funcionamiento psicológico son inconsistentes. De manera similar, la evidencia sobre su efecto en la calidad de vida y el funcionamiento psicosocial es escasa y contradictoria. En conjunto, estos hallazgos subrayan la necesidad de más investigación para comprender mejor el impacto del tratamiento en la salud mental y el bienestar de los menores trans*.

En términos de seguridad, la principal preocupación identificada es la posible reducción de la DMO durante el tratamiento con análogos GnRH. Aunque algunos estudios sugieren que la administración posterior de hormonas de afirmación de género podría favorecer una recuperación parcial de la DMO, la evidencia sigue siendo limitada y se requiere un seguimiento a largo plazo para evaluar su impacto en la salud ósea en la edad adulta. Otras preocupaciones incluyen el posible impacto del tratamiento en el desarrollo neurocognitivo y la función metabólica; sin embargo, la evidencia sobre estos aspectos es escasa y los resultados de los estudios son contradictorios. Por otro lado, en los dos estudios en los que se informó este dato, la tasa de interrupción del tratamiento es baja, lo que sugiere que la mayoría de los menores que inician el uso de bloqueadores puberales continúan posteriormente con tratamiento hormonal de afirmación de género. No obstante, algunos casos han reportado efectos adversos que han llevado a la suspensión del tratamiento, incluyendo síntomas de labilidad emocional y malestar físico.

Dado que los efectos a largo plazo del tratamiento con análogos GnRH aún no se conocen completamente, es fundamental continuar investigando su seguridad y eficacia mediante estudios metodológicamente rigurosos y de mayor duración.

7. Recomendaciones

No es posible realizar una recomendación general, ni a favor ni en contra del uso de bloqueadores puberales (análogos GnRH) en menores trans*, debido a la débil evidencia disponible.

En ausencia de evidencia concluyente, el uso de bloqueadores puberales debe evaluarse de forma individualizada, considerando los riesgos y beneficios para cada menor. La toma de decisiones debe realizarse en un contexto de atención sanitaria multidisciplinaria, asegurando la participación informada de menores y familias.

Se recomienda realizar un seguimiento riguroso de los efectos del tratamiento, con especial atención a la DMO, la función cognitiva y el bienestar psicológico de los menores en tratamiento. El tratamiento con bloqueadores puberales no debe considerarse como una intervención aislada, sino como parte de un enfoque integral que incluya apoyo psicológico y acompañamiento social para los menores trans* y sus familias.

Es prioritario impulsar estudios longitudinales con metodologías robustas que permitan evaluar de manera más precisa el impacto del tratamiento con análogos GnRH en la salud física y mental a largo plazo. En ausencia de evidencia clara sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, es fundamental incorporar la voz de los menores trans* y sus familias en el proceso de toma de decisiones clínicas, asegurando un enfoque centrado en la persona y respetuoso con la diversidad de experiencias y necesidades.

8. Referencias bibliográficas

1. Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2018 abr 1;141(4):e20173742.
2. Panagiotakopoulos L. Transgender medicine - puberty suppression. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2018 sep;19(3):221-5.
3. Zhang Q, Goodman M, Adams N, Corneil T, Hashemi L, Kreukels B, et al. Epidemiological considerations in transgender health: A systematic review with focus on higher quality data. *Int. J. Transgender Health*. 2020 abr 2;21(2):125-37.
4. Disforia de género en infancia y adolescencia: Guía de práctica clínica. *Rev. Esp. Endocrinol. Pediátrica*. 2015 may;(6 Suppl).
5. De Vries ALC, Steensma TD, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Puberty Suppression in Adolescents With Gender Identity Disorder: A Prospective Follow-Up Study. *J. Sex. Med*. 2011 ago 1;8(8):2276-83.
6. Betsi G, Goulia P, Sandhu S, Xekouki P. Puberty suppression in adolescents with gender dysphoria: an emerging issue with multiple implications. *Front. Endocrinol*. 2024 jun 14;15:1309904.
7. Poleszak J, Szabat P, Szabat M, Wójcik M, Boreński G, Janowska M, et al. Suppression of puberty with GnRH analogues in adolescents with Gender Dysphoria. 2019 sep 14;
8. Mejia-Otero JD, White P, Lopez X. Effectiveness of Puberty Suppression with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in Transgender Youth. *Transgender Health*. 2021 feb 1;6(1):31-5.
9. Lee JY. Puberty Assessment and Consideration of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in Transgender and Gender-Diverse Youth. *Pediatr. Ann*. 2023 dic;52(12).
10. Brik T, Vrouenraets LJ, De Vries MC, Hannema SE. Trajectories of Adolescents Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for Gender Dysphoria. *Arch. Sex. Behav*. 2020 oct;49(7):2611-8.

11. Van Der Loos MATC, Vlot MC, Klink DT, Hannema SE, Den Heijer M, Wiepjes CM. Bone Mineral Density in Transgender Adolescents Treated With Puberty Suppression and Subsequent Gender-Affirming Hormones. *JAMA Pediatr.* 2023 dic 1;177(12):1332.
12. Cohen-Kettenis PT, Schagen SEE, Steensma TD, De Vries ALC, Delemarre-van De Waal HA. Puberty Suppression in a Gender-Dysphoric Adolescent: A 22-Year Follow-Up. *Arch. Sex. Behav.* 2011 ago;40(4):843-7.
13. Joseph T, Ting J, Butler G. The effect of GnRH analogue treatment on bone mineral density in young adolescents with gender dysphoria: findings from a large national cohort. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019 oct 25;32(10):1077-81.
14. Staphorsius AS, Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Burke SM, Schagen SEE, et al. Puberty suppression and executive functioning: An fMRI-study in adolescents with gender dysphoria. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 jun;56:190-9.
15. Klink D, Caris M, Heijboer A, Van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone Mass in Young Adulthood Following Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment and Cross-Sex Hormone Treatment in Adolescents With Gender Dysphoria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 feb;100(2):E270-5.
16. Giovanardi G, Morales P, Mirabella M, Fortunato A, Chianura L, Speranza AM, et al. Transition memories: experiences of trans adult women with hormone therapy and their beliefs on the usage of hormone blockers to suppress puberty. *J. Endocrinol. Invest.* 2019 oct;42(10):1231-40.
17. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, De Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int. J. Transgender Health.* 2022 ago 19;23(sup1):S1-259.
18. Protocolo de Atención Sanitaria a PERSONAS TRANS* [Internet]. Gobierno de Canarias Consejería de Sanidad Servicio Canario de la Salud Febrero 2019; Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/86ec59ce-4599-11e9-818e-95d9eacc801e/ProtocoloAtencSanitariaTrans.pdf>
19. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. 2012;
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 mar 29;n71.
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 sep 21;j4008.
22. Ludvigsson JF, Adolfsson J, Höistad M, Rydelius P, Kriström B, Landén M. A systematic review of hormone treatment for children with gender dysphoria and recommendations for research. *Acta Paediatr.* 2023 nov;112(11):2279-92.

23. Rew L, Young CC, Monge M, Bogucka R. Review: Puberty blockers for transgender and gender diverse youth—a critical review of the literature. *Child Adolesc. Ment. Health*. 2021 feb;26(1):3-14.
24. Taylor J, Mitchell A, Hall R, Heathcote C, Langton T, Fraser L, et al. Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Arch. Dis. Child*. 2024 abr 9;archdischild-2023-326669.
25. Zepf FD, König L, Kaiser A, Ligges C, Ligges M, Roessner V, et al. Beyond NICE: Aktualisierte systematische Übersicht zur Evidenzlage der Pubertätsblockade und Hormongabe bei Minderjährigen mit Geschlechtsdysphorie. *Z. Für Kinder-Jugendpsychiatrie Psychother*. 2024 may;52(3):167-87.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence review: Gonadotrophin releasing hormone analogues for children and adolescents with gender dysphoria. 2020.
27. Carmichael P, Butler G, Masic U, Cole TJ, De Stavola BL, Davidson S, et al. Short-term outcomes of pubertal suppression in a selected cohort of 12 to 15 year old young people with persistent gender dysphoria in the UK. *PLOS ONE*. 2021 feb 2;16(2):e0243894.
28. Van Der Miesen AIR, Steensma TD, De Vries ALC, Bos H, Popma A. Psychological Functioning in Transgender Adolescents Before and After Gender-Affirmative Care Compared With Cisgender General Population Peers. *J. Adolesc. Health*. 2020 jun;66(6):699-704.
29. Tack LJW, Craen M, Lapauw B, Goemaere S, Toye K, Kaufman J-M, et al. Proandrogenic and Antiandrogenic Progestins in Transgender Youth: Differential Effects on Body Composition and Bone Metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2018 jun 1;103(6):2147-56.
30. Strang JF, Chen D, Nelson E, Leibowitz SF, Nahata L, Anthony LG, et al. Transgender Youth Executive Functioning: Relationships with Anxiety Symptoms, Autism Spectrum Disorder, and Gender-Affirming Medical Treatment Status. *Child Psychiatry Hum. Dev*. 2022 dic;53(6):1252-65.
31. Russell I, Pearson B, Masic U. A Longitudinal Study of Features Associated with Autism Spectrum in Clinic Referred, Gender Diverse Adolescents Accessing Puberty Suppression Treatment. *J. Autism Dev. Disord*. 2021 jun;51(6):2068-76.
32. Schagen SEE, Wouters FM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Hannema SE. Bone Development in Transgender Adolescents Treated With GnRH Analogues and Subsequent Gender-Affirming Hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020 dic 1;105(12):e4252-63.
33. Stoffers IE, De Vries MC, Hannema SE. Physical Changes, Laboratory Parameters, and Bone Mineral Density During Testosterone Treatment in Adolescents with Gender Dysphoria. *J. Sex. Med*. 2019 sep 1;16(9):1459-68.
34. Ghelani R, Lim C, Brain C, Fewtrell M, Butler G. Sudden sex hormone withdrawal and the effects on body composition in late pubertal adolescents with gender dysphoria. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2020 ene 28;33(1):107-12.

35. Perl L, Elkon-Tamir E, Segev-Becker A, Israeli G, Brener A, Oren A. Blood pressure dynamics after pubertal suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs followed by estradiol treatment in transgender female adolescents: a pilot study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2021 jun 25;34(6):741-5.
36. Schagen SEE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van De Waal HA, Hannema SE. Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment to Suppress Puberty in Gender Dysphoric Adolescents. *J. Sex. Med.* 2016 jul;13(7):1125-32.
37. Tack LJW, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol. Sex Differ.* 2016;7:14.
38. Tack LJW, Heyse R, Craen M, Dhondt K, Bossche HV, Laridaen J, et al. Consecutive Cyproterone Acetate and Estradiol Treatment in Late-Pubertal Transgender Female Adolescents. *J. Sex. Med.* 2017 may 1;14(5):747-57.
39. Perl L, Segev-Becker A, Israeli G, Elkon-Tamir E, Oren A. Blood Pressure Dynamics After Pubertal Suppression with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs Followed by Testosterone Treatment in Transgender Male Adolescents: A Pilot Study. *LGBT Health.* 2020 sep 1;7(6):340-4.
40. Pine-Twaddell E, Newfield RS, Marinkovic M. Extended Use of Histrelin Implant in Pediatric Patients. *Transgender Health.* 2023 jun;8(3):264-72.
41. Schulmeister C, Millington K, Kaufman M, Finlayson C, Kennedy JO-, Garofalo R, et al. Growth in Transgender/Gender-Diverse Youth in the First Year of Treatment With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists. *J. Adolesc. Health.* 2022 ene;70(1):108-13.
42. Olson-Kennedy J, Streeter LH, Garofalo R, Chan Y-M, Rosenthal SM. Histrelin Implants for Suppression of Puberty in Youth with Gender Dysphoria: A Comparison of 50 mcg/Day (Vantas) and 65 mcg/Day (SupprelinLA). *Transgender Health.* 2021 feb 15;6(1):36-42.
43. Van Der Loos MA, Hellinga I, Vlot MC, Klink DT, Den Heijer M, Wiepjes CM. Development of Hip Bone Geometry During Gender-Affirming Hormone Therapy in Transgender Adolescents Resembles That of the Experienced Gender When Pubertal Suspension Is Started in Early Puberty. *J. Bone Miner. Res.* 2020 dic 1;36(5):931-41.
44. Van De Grift TC, Van Gelder ZJ, Mullender MG, Steensma TD, De Vries ALC, Bouman M-B. Timing of Puberty Suppression and Surgical Options for Transgender Youth. *Pediatrics.* 2020 nov 1;146(5):e20193653.
45. Khatchadourian K, Amed S, Metzger DL. Clinical Management of Youth with Gender Dysphoria in Vancouver. *J. Pediatr.* 2014 abr;164(4):906-11.

10. Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Ovid MEDLINE(R) ALL – 23 de septiembre de 2024		
1	exp "transgender person"/ or transgender*.ti,ab,kw,kf. or "gender transition*".ti,ab,kw,kf. or "trans gender*".ti,ab,kw,kf. or transchild*.ti,ab,kw,kf. or "trans child*".ti,ab,kw,kf. or transyouth*.ti,ab,kw,kf. or "trans youth*".ti,ab,kw,kf. or transteen*.ti,ab,kw,kf. or "trans teen*".ti,ab,kw,kf. or transadoles*.ti,ab,kw,kf. or "trans adoles*".ti,ab,kw,kf. or transgirl*.ti,ab,kw,kf. or "trans girl*".ti,ab,kw,kf. or transboy*.ti,ab,kw,kf. or "trans boy*".ti,ab,kw,kf. or "transpeople".ti,ab,kw,kf. or "trans people".ti,ab,kw,kf. or transpopulation*.ti,ab,kw,kf. or "trans population*".ti,ab,kw,kf. or "transperson*".ti,ab,kw,kf. or "trans person*".ti,ab,kw,kf. or "transsexual*".ti,ab,kw,kf. or "trans sexual*".ti,ab,kw,kf. or transsex*.ti,ab,kw,kf. or "trans sex*".ti,ab,kw,kf. or "sex assigned at birth".ti,ab,kw,kf. or "assigned sex at birth".ti,ab,kw,kf. or "sex registered at birth".ti,ab,kw,kf. or "gender nonconforming".ti,ab,kw,kf. or "gender incongruenc*".ti,ab,kw,kf.	18773
2	("female-to-male trans*" or "female to male trans*").ti,ab. or "ftm".ti,ab,kw,kf. or "transmale*".ti,ab,kw,kf. or "trans male*".ti,ab,kw,kf. or "male trans".ti,ab,kw,kf. or transmascul*.ti,ab,kw,kf. or "trans mascul*".ti,ab,kw,kf. or "trans man".ti,ab,kw,kf. or "transman".ti,ab,kw,kf. or "transmen".ti,ab,kw,kf. or "trans men".ti,ab,kw,kf. or "assigned female at birth".ti,ab,kw,kf. or "afab".ti,ab,kw,kf. or "female assigned at birth".ti,ab,kw,kf. or "designated female at birth".ti,ab,kw,kf. or "dfab".ti,ab,kw,kf. or "female at birth".ti,ab,kw,kf.	3081
3	("male-to-female trans*" or "male to female trans*").ti,ab. or "mtf".ti,ab,kw,kf. or "transfemale*".ti,ab,kw,kf. or "trans female*".ti,ab,kw,kf. or "female trans".ti,ab,kw,kf. or transfem*.ti,ab,kw,kf. or "trans fem*".ti,ab,kw,kf. or "trans woman".ti,ab,kw,kf. or "transwoman".ti,ab,kw,kf. or "transwomen".ti,ab,kw,kf. or "trans women".ti,ab,kw,kf. or "assigned male at birth".ti,ab,kw,kf. or "amab".ti,ab,kw,kf. or "male assigned at birth".ti,ab,kw,kf. or "designated male at birth".ti,ab,kw,kf. or "dmab".ti,ab,kw,kf. or "male at birth".ti,ab,kw,kf.	14950
4	exp "gender dysphoria"/ or "dysphoria, gender".ti,ab,kw,kf. or "gender dysphoria*".ti,ab,kw,kf. or "gender dysphoric disorder*".ti,ab,kw,kf. or "gender transition*".ti,ab,kw,kf. or "gender identity disorder*".ti,ab,kw,kf. or "sexual identity disorder*".ti,ab,kw. or "sexual dysphoria".ti,ab,kw,kf.	3164
5	(gender adj2 (dysphor* or incongruen* or identit* or change* or transition* or transitioning or divers* or "non conform*")).ti,ab,kw,kf.	13504
6	or/1-5	39687
7	exp "Triptorelin Pamoate"/	2020
8	(triptorelin* or decapeptyl*).ti,ab,kw,kf.	1114
9	puberty inhibitors/	7
10	("puberty suppression" or "puberty suppression therapy" or "puberty suppression treatment" or "puberty-blocking" or "puberty-blocking therapy" or "puberty-blocking treatment").ti,ab,kw,kf.	145
11	((puber* or peripuber*) adj2 (block* or inhib* or suppres*)).ti,ab,kw,kf.	667
12	((gonadotropin-releasing hormone" or "gonadotropin-releasing" or gnrh) adj2 (analog* or agonist*)).ti,ab,kw,kf.	10996
13	("gnrh a" or gnrha or gnrhas).ti,ab,kw,kf.	3332
14	or/7-13	13379
15	6 and 14	440

Embase – 23 de septiembre de 2024		
#1	transgender'/exp OR transgender*.ti,ab,kw,de OR 'gender transition*':ti,ab,kw,de OR 'trans gender*':ti,ab,kw,de OR transchild*:ti,ab,kw,de OR 'trans child*':ti,ab,kw,de OR transyouth*:ti,ab,kw,de OR 'trans youth*':ti,ab,kw,de OR transteen*:ti,ab,kw,de OR 'trans teen*':ti,ab,kw,de OR transadoles*:ti,ab,kw,de OR 'trans adoles*':ti,ab,kw,de OR transgirl*:ti,ab,kw,de OR 'trans girl*':ti,ab,kw,de OR transboy*:ti,ab,kw,de OR 'trans boy*':ti,ab,kw,de OR 'transpeople':ti,ab,kw,de OR 'trans people':ti,ab,kw,de OR transpopulation*:ti,ab,kw,de OR 'trans population*':ti,ab,kw,de OR 'transperson*':ti,ab,kw,de OR 'trans person*':ti,ab,kw,de OR 'transsexual*':ti,ab,kw,de OR 'trans sexual*':ti,ab,kw,de OR transsex*:ti,ab,kw,de OR 'trans sex*':ti,ab,kw,de OR 'sex assigned at birth':ti,ab,kw,de OR 'assigned sex at birth':ti,ab,kw,de OR 'sex registered at birth':ti,ab,kw,de OR 'gender nonconforming':ti,ab,kw,de OR 'gender incongruenc*':ti,ab,kw,de	26906
#2	female to male transgender'/exp OR 'female-to-male trans*':ti,ab OR 'female to male trans*':ti,ab OR 'ftm':ti,ab,kw,de OR 'transmale*':ti,ab,kw,de OR 'trans male*':ti,ab,kw,de OR 'male trans':ti,ab,kw,de OR transmascul*:ti,ab,kw,de OR 'trans mascul*':ti,ab,kw,de OR 'trans man':ti,ab,kw,de OR 'transman':ti,ab,kw,de OR 'transmen':ti,ab,kw,de OR 'trans men':ti,ab,kw,de OR 'assigned female at birth':ti,ab,kw,de OR 'afab':ti,ab,kw,de OR 'female assigned at birth':ti,ab,kw,de OR 'designated female at birth':ti,ab,kw,de OR 'dfab':ti,ab,kw,de OR 'female at birth':ti,ab,kw,de	4321

#3	male to female transgender/exp OR 'male-to-female trans*':ti,ab OR 'male to female trans*':ti,ab OR 'mtf':ti,ab,kw,de OR 'transfemale*':ti,ab,kw,de OR 'trans female*':ti,ab,kw,de OR 'female trans':ti,ab,kw,de OR 'transfem*':ti,ab,kw,de OR 'trans fem*':ti,ab,kw,de OR 'trans woman':ti,ab,kw,de OR 'transwoman':ti,ab,kw,de OR 'transwomen':ti,ab,kw,de OR 'trans women':ti,ab,kw,de OR 'assigned male at birth':ti,ab,kw,de OR 'amab':ti,ab,kw,de OR 'male assigned at birth':ti,ab,kw,de OR 'designated male at birth':ti,ab,kw,de OR 'dmab':ti,ab,kw,de OR 'male at birth':ti,ab,kw,de	24156
#4	gender dysphoria/exp OR 'dysphoria, gender':ti,ab,kw,de OR 'gender dysphoria*':ti,ab,kw,de OR 'gender dysphoric disorder*':ti,ab,kw,de OR 'gender transition*':ti,ab,kw,de OR 'gender identity disorder*':ti,ab,kw,de OR 'sexual identity disorder*':ti,ab,kw OR 'sexual dysphoria':ti,ab,kw,de	9145
#5	(gender NEAR/2 (dysphor* OR incongruen* OR identit* OR change* OR transition* OR transitioning OR divers* OR 'non conform*')):ti,ab,kw,de	34844
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	71405
#7	'triptorelin'/exp	7009
#8	triptorelin*:ti,ab,kw,de OR decapeptyl*:ti,ab,kw,de	7156
#9	'puberty suppression'/de OR 'puberty inhibitor'/de	64
#10	'puberty suppression':ti,ab,kw,de OR 'puberty suppression therapy':ti,ab,kw,de OR 'puberty suppression treatment':ti,ab,kw,de OR 'puberty-blocking':ti,ab,kw,de OR 'puberty-blocking therapy':ti,ab,kw,de OR 'puberty-blocking treatment':ti,ab,kw,de	222
#11	((puber* OR peripuber*) NEAR/2 (block* OR inhib* OR suppres*)):ti,ab,kw,de	1010
#12	((gonadotropin-releasing hormone' OR 'gonadotropin-releasing' OR gnrh) NEAR/2 (analog* OR agonist*)):ti,ab,kw,de	16851
#13	'gnrh a':ti,ab,kw,de OR gnrha:ti,ab,kw,de OR gnrhas:ti,ab,kw,de	4864
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	23189
#15	#6 AND #14	802

CINAHL Complete – 23 de septiembre de 2024		
S1	(MH transgender+) OR (TI transgender* OR AB transgender*) OR (TI "gender transition*" OR AB "gender transition*") OR (TI "trans gender*" OR AB "trans gender*") OR (TI transchild* OR AB transchild*) OR (TI "trans child*" OR AB "trans child*") OR (TI transyouth* OR AB transyouth*) OR (TI "trans youth*" OR AB "trans youth*") OR (TI transteen* OR AB transteen*) OR (TI "trans teen*" OR AB "trans teen*") OR (TI transadoles* OR AB transadoles*) OR (TI "trans adoles*" OR AB "trans adoles*") OR (TI trans ...	10067
S2	((TI "female-to-male trans*" OR AB "female-to-male trans*") OR (TI "female to male trans*" OR AB "female to male trans*")) OR (TI ftm OR AB ftm) OR (TI transmale* OR AB transmale*) OR (TI "trans male*" OR AB "trans male*") OR (TI "male trans" OR AB "male trans") OR (TI transmascul* OR AB transmascul*) OR (TI "trans mascul*" OR AB "trans mascul*") OR (TI "trans man" OR AB "trans man") OR (TI transman OR AB transman) OR (TI transmen OR AB transmen) OR (TI "trans men" OR AB "trans men") OR (TI "ass ...	1073
S3	((TI "male-to-female trans*" OR AB "male-to-female trans*") OR (TI "male to female trans*" OR AB "male to female trans*")) OR (TI mtf OR AB mtf) OR (TI transfemale* OR AB transfemale*) OR (TI "trans female*" OR AB "trans female*") OR (TI "female trans" OR AB "female trans") OR (TI transfem* OR AB transfem*) OR (TI "trans fem*" OR AB "trans fem*") OR (TI "trans woman" OR AB "trans woman") OR (TI transwoman OR AB transwoman) OR (TI transwomen OR AB transwomen) OR (TI "trans women" OR AB "trans wom ...	3922
S4	(MH "gender dysphoria+") OR (TI "dysphoria, gender" OR AB "dysphoria, gender") OR (TI "gender dysphoria*" OR AB "gender dysphoria*") OR (TI "gender dysphoric disorder*" OR AB "gender dysphoric disorder*") OR (TI "gender transition*" OR AB "gender transition*") OR (TI "gender identity disorder*" OR AB "gender identity disorder*") OR (TI "sexual identity disorder*" OR AB "sexual identity disorder*") OR (TI "sexual dysphoria" OR AB "sexual dysphoria")	1417
S5	((TI gender OR AB gender) N2 ((TI dysphor* OR AB dysphor*) OR (TI incongruen* OR AB incongruen*) OR (TI identit* OR AB identit*) OR (TI change* OR AB change*) OR (TI transition* OR AB transition*) OR (TI transitioning OR AB transitioning) OR (TI divers* OR AB divers*) OR (TI "non conform*" OR AB "non conform*"))	7062
S6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	17677
S7	(MH "Triptorelin Pamoate+")	6
S8	((TI triptorelin* OR AB triptorelin*) OR (TI decapeptyl* OR AB decapeptyl*))	122
S9	(MH "puberty inhibitors")	105
S10	((TI "puberty suppression" OR AB "puberty suppression") OR (TI "puberty suppression therapy" OR AB "puberty suppression therapy") OR (TI "puberty suppression treatment" OR AB "puberty suppression treatment") OR (TI puberty-blocking OR AB puberty-blocking) OR (TI "puberty-blocking therapy" OR AB "puberty-blocking therapy") OR (TI "puberty-blocking treatment" OR AB "puberty-blocking treatment"))	60
S11	((((TI puber* OR AB puber*) OR (TI peripuber* OR AB peripuber*)) N2 ((TI block* OR AB block*) OR (TI inhib* OR AB inhib*) OR (TI suppres* OR AB suppres*)))	193

S12	((("TI "gonadotropin-releasing hormone" OR AB "gonadotropin-releasing hormone") OR (TI gonadotropin-releasing OR AB gonadotropin-releasing) OR (TI gnrrh OR AB gnrrh)) N2 (TI analog* OR AB analog* OR TI agonist* OR AB agonist*))	1591
S13	((("TI "gnrrh a" OR AB "gnrrh a") OR (TI gnrrha OR AB gnrrha) OR (TI gnrrhas OR AB gnrrhas))	345
S14	S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	2087
S15	S6 AND S14	179

Cochrane Library – 23 de septiembre de 2024		
#1	[mh transgender] OR transgender*:ti,ab OR ("gender" NEXT transition*):ti,ab OR ("trans" NEXT gender*):ti,ab OR transchild*:ti,ab OR ("trans" NEXT child*):ti,ab OR transyouth*:ti,ab OR ("trans" NEXT youth*):ti,ab OR transteen*:ti,ab OR ("trans" NEXT teen*):ti,ab OR transadoles*:ti,ab OR ("trans" NEXT adoles*):ti,ab OR transgirl*:ti,ab OR ("trans" NEXT girl*):ti,ab OR transboy*:ti,ab OR ("trans" NEXT boy*):ti,ab OR transpeople*:ti,ab OR "trans people":ti,ab OR transpopulation*:ti,ab OR ("trans" NEXT population*):ti,ab OR transperson*:ti,ab OR ("trans" NEXT person*):ti,ab OR transsexual*:ti,ab OR ("trans" NEXT sexual*):ti,ab OR transsex*:ti,ab OR ("trans" NEXT sex*):ti,ab OR "sex assigned at birth":ti,ab OR "assigned sex at birth":ti,ab OR "sex registered at birth":ti,ab OR "gender nonconforming":ti,ab OR ("gender" NEXT incongruenc*):ti,ab	791
#2	((("female-to-male" NEXT trans*):ti,ab OR ("female to male" NEXT trans*):ti,ab) OR ftm:ti,ab OR transmale*:ti,ab OR ("trans" NEXT male*):ti,ab OR "male trans":ti,ab OR transmascul*:ti,ab OR ("trans" NEXT mascul*):ti,ab OR "trans man":ti,ab OR transman:ti,ab OR transmen:ti,ab OR "trans men":ti,ab OR "assigned female at birth":ti,ab OR afab:ti,ab OR "female assigned at birth":ti,ab OR "designated female at birth":ti,ab OR dfab:ti,ab OR "female at birth":ti,ab	188
#3	((("male-to-female" NEXT trans*):ti,ab OR ("male to female" NEXT trans*):ti,ab) OR mtf:ti,ab OR transfemale*:ti,ab OR ("trans" NEXT female*):ti,ab OR "female trans":ti,ab OR transfem*:ti,ab OR ("trans" NEXT fem*):ti,ab OR "trans woman":ti,ab OR transwoman:ti,ab OR transwomen:ti,ab OR "trans women":ti,ab OR "assigned male at birth":ti,ab OR amab:ti,ab OR "male assigned at birth":ti,ab OR "designated male at birth":ti,ab OR dmab:ti,ab OR "male at birth":ti,ab	1384
#4	[mh "gender dysphoria"] OR "dysphoria, gender":ti,ab OR ("gender" NEXT dysphoria*):ti,ab OR ("gender dysphoric" NEXT disorder*):ti,ab OR ("gender" NEXT transition*):ti,ab OR ("gender identity" NEXT disorder*):ti,ab OR ("sexual identity" NEXT disorder*):ti,ab OR "sexual dysphoria":ti,ab	57
#5	(gender:ti,ab NEAR/2 (dysphor*:ti,ab OR incongruen*:ti,ab OR identit*:ti,ab OR change*:ti,ab OR transition*:ti,ab OR transitioning:ti,ab OR divers*:ti,ab OR ("non" NEXT conform*):ti,ab))	378
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2460
#7	[mh "Triptorelin Pamoate"]	541
#8	(triptorelin*:ti,ab OR decapeptyl*:ti,ab)	751
#9	puberty-blocking	1
#10	("puberty suppression":ti,ab OR "puberty suppression therapy":ti,ab OR "puberty suppression treatment":ti,ab OR puberty-blocking:ti,ab OR "puberty-blocking therapy":ti,ab OR "puberty-blocking treatment":ti,ab)	2
#11	((puber*:ti,ab OR peripuber*:ti,ab) NEAR/2 (block*:ti,ab OR inhib*:ti,ab OR suppres*:ti,ab))	23
#12	((("gonadotropin-releasing hormone":ti,ab OR gonadotropin-releasing:ti,ab OR gnrrh:ti,ab) NEAR/2 (analog*:ti,ab or agonist*:ti,ab))	3110
#13	("gnrrh a":ti,ab OR gnrrha:ti,ab OR gnrrhas:ti,ab)	1056
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3907
#15	#6 AND #14	13

Anexo 2. Referencias excluidas a texto completo

Excluidas por diseño:

Revisiones no sistemáticas

- Allen, N. G., Krishna, K. B., & Lee, P. A. (2021). Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Current opinion in pediatrics*, 33(4), 442-448.
- Comité Nacional de Endocrinología (2022). Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) in childhood and adolescence. *Archivos argentinos de pediatría*, 120(1), S1-S8.
- Aranda, G., Halperin, I., Gomez-Gil, E., Hanzu, F. A., Seguí, N., Guillamon, A., & Mora, M. (2021). Cardiovascular risk associated with gender affirming hormone therapy in transgender population. *Frontiers in endocrinology*, 12, 718200.
- Baxendale, S. (2024). The impact of suppressing puberty on neuropsychological function: a review. *Acta Paediatrica*, 113(6), 1156-1167.
- Cirrincione, L. R., Huang, K. J., & Sequeira, G. M. (2024). Clinical pharmacology in adolescent transgender medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 90(10), 2387-2397.
- Diaz, A., & Figueredo, V. (2023). Transgender in pediatrics: a narrative review. *Pediatric Medicine*, 6.
- Farrington, E. (2021). Pharmacotherapy of transgender children and adolescents. *Journal of Pediatric Surgical Nursing*, 10(1), 17-21.
- Fowler, K., & Gomez-Lobo, V. (2017). Care of the Transgender Child and Adolescent. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 6, 156-162.
- Fuss, J., Auer, M. K., & Briken, P. (2015). Gender dysphoria in children and adolescents: a review of recent research. *Current opinion in psychiatry*, 28(6), 430-434.
- Giovanardi, G. (2017). Buying time or arresting development? The dilemma of administering hormone blockers in trans children and adolescents. *Porto Biomedical Journal*, 2(5), 153-156.
- Jackson, D. (2023). Suicide-related outcomes following gender-affirming treatment: a review. *Cureus*, 15(3).
- Krebs, D., Harris, R. M., Steinbaum, A., Pilcher, S., Guss, C., Kremen, J., ... & Millington, K. (2022). Care for transgender young people. *Hormone research in paediatrics*, 95(5), 405-414.
- Kreukels, B. P., & Cohen-Kettenis, P. T. (2011). Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(8), 466-472.
- Lai, T. C., McDougall, R., Feldman, D., Elder, C. V., & Pang, K. C. (2020). Fertility counseling for transgender adolescents: a review. *Journal of Adolescent Health*, 66(6), 658-665.
- Lee, W. G., Butler, G., Carmichael, P., Rashid, T., Yasmin, E., Morley, R., ... & Sangster, P. (2023). Urological and gynaecological considerations for the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in transgender and nonbinary adolescents: a narrative review. *European Urology Focus*, 9(1), 35-41.
- Lim, M. W., Lucas-Herald, A. K., Mason, A., Delles, C., & Connelly, P. J. (2024). Sex differences in the cardiovascular effects of GnRH analogues. *Journal of Endocrinology*, 261(1).

- Moustakli, E., & Tsonis, O. (2023). Exploring hormone therapy effects on reproduction and health in transgender individuals. *Medicina*, 59(12), 2094.
- Panagiotakopoulos, L. (2018). Transgender medicine-puberty suppression. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 19(3), 221-225.
- Ramos, G. G. F., Mengai, A. C. S., Daltro, C. A. T., Cutrim, P. T., Zlotnik, E., & Beck, A. P. A. (2021). Systematic review: puberty suppression with GnRH analogues in adolescents with gender incongruity. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44, 1151-1158.
- Van Caenegem, E., & T'Sjoen, G. (2015). Bone in trans persons. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 22(6), 459-466.
- Vance Jr, S. R., Ehrensaft, D., & Rosenthal, S. M. (2014). Psychological and medical care of gender nonconforming youth. *Pediatrics*, 134(6), 1184-1192.
- Verroken, C., Collet, S., Lapauw, B., & T'Sjoen, G. (2022). Osteoporosis and bone health in transgender individuals. *Calcified Tissue International*, 110(5), 615-623.

Guías de Práctica Clínica

- Hembree, W. C., Cohen-Kettenis, P. T., Gooren, L., Hannema, S. E., Meyer, W. J., Murad, M. H., ... & T'Sjoen, G. G. (2017). Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(11), 3869-3903.
- Taylor, J., Hall, R., Heathcote, C., Hewitt, C. E., Langton, T., & Fraser, L. (2024). Clinical guidelines for children and adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review of guideline quality (part 1). *Archives of disease in childhood*.

Excluidas por tipo de publicación (resumen de congreso):

- Christensen, J., Oh, J., Linder, K., Imhof, R. L., Croarkin, P. E., Bostwick, J. M., & McKean, A. (2023, October). Reducing Suicide Risk in Transgender and Gender-Diverse Youth: A Systematic Review. In AACAP's 70th Annual Meeting. AACAP.

Excluidas por idioma:

- Korte, A., Beier, K. M., & Bosinski, H. A. (2016). Behandlung von Geschlechtsidentitätsstörungen (Geschlechtsdysphorie) im Kindes- und Jugendalter—Ausgangsoffene psychotherapeutische Begleitung oder frühzeitige Festlegung und Weichenstellung durch Einleitung einer hormonellen Therapie?. *Sexuologie*, 23(3-4), 117-132.

Excluidas por intervención (no centrado en GnRHA / no específico de GnRHa)

- McDeavitt, K. (2024). Paediatric gender medicine: longitudinal studies have not consistently shown improvement in depression or suicidality. *Acta paediatrica*.
- Singh-Ospina, N., Maraka, S., Rodriguez-Gutierrez, R., Davidge-Pitts, C., Nippoldt, T. B., Prokop, L. J., & Murad, M. H. (2017). Effect of sex steroids on the bone health of transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(11), 3904-3913.

- Tang, G. T., Zwickl, S., Sinclair, R., Zajac, J. D., & Cheung, A. S. (2023). Effect of gender-affirming hormone therapy on hair growth: a systematic review of the literature. *Clinical and Experimental Dermatology*, 48(10), 1117-1127.
- Taylor, J., Hall, R., Langton, T., Fraser, L., & Hewitt, C. E. (2024). Care pathways of children and adolescents referred to specialist gender services: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*.
- Taylor, J., Mitchell, A., Hall, R., Langton, T., Fraser, L., & Hewitt, C. E. (2024). Masculinising and feminising hormone interventions for adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*.
- Thompson, L., Sarovic, D., Wilson, P., Irwin, L., Visnitchi, D., Sæmfjord, A., & Gillberg, C. (2023). A PRISMA systematic review of adolescent gender dysphoria literature: 3) treatment. *PLOS Global Public Health*, 3(8), e0001478.

Excluidas por población (personas adultas)

- Cirrincione, L. R., & Narla, R. R. (2021). Gender-affirming hormone therapy and Bone Health: Do different regimens influence outcomes in transgender adults? A narrative review and call for future studies. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 6(1), 219-235.