GOBIERNO DE LA PROVINCIA DEL NEUQUÉN
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE SALUD
Comité Provincial de **Biotecnología**

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Triptorelina para uso en púberes con necesidad de terapia hormonal para **alcanzar su libre desarrollo personal**

Triptorelina para uso en púberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal

Fecha de realización: Febrero 2021

Contacto: biotecnologíasneuquen@gmail.com

Autores:

- Pablo Colletti
- Guadalupe Montero
- Gabriela Carrasco
- Santiago Hasdeu
- Daniela Maidana

Conflictos de interés: no se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.

RESUMEN EJECUTIVO

Tecnología: Triptorelina es un análogo de la GnRH que se utiliza para inhibir el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal.

Indicaciones: Pubertad precoz. Cáncer de próstata. Miomas uterinos y endometriosis. Se plantea su uso como inhibidor del eje en púberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal.

Características de la tecnología: Se administra intramuscularmente, con presentaciones que permiten intervalos de uno (3,75 mg) o tres meses (11,25 mg) de aplicación.

.

Contexto: El Sistema de Salud Pública de Neuquén cuenta con Leuprolide en su Formulario Terapéutico Provincial (FTP) para tratamiento de estas indicaciones. Desde el Ministerio de Salud de Nación se comenzó a enviar Triptorelina, lo que motivó la realización del presente informe, buscando responder las siguientes preguntas:

1. ¿Es eficaz el tratamiento con triptorelina en púberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal comparado con medicamentos alternativos disponibles en el FTP (leuprolide)?

2. ¿Es seguro el tratamiento con triptorelina en púberes necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal comparado con medicamentos alternativos disponibles en el FTP (leuprolide)?

3. ¿Cuál es el costo por tratamiento y el potencial impacto presupuestario del tratamiento con triptorelina a necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal?

4. ¿Cuál es el potencial impacto en la equidad de la incorporación de la tecnología?

Métodos: un equipo multidisciplinario e independiente realizó una búsqueda sistemática de bibliografía científica priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia que fueran independientes.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: No se encontraron comparaciones cabeza a cabeza entre Leuprolide y Triptorelina. Triptorelina ha demostrado eficacia en suprimir el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal en púberes, tanto en aplicaciones mensuales y trimestrales. Presenta un perfil de efectos adversos similares a otros análogos disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial. Es una medicación que no es de mayor costo a otros análogos disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial.

Recomendaciones: Se recomienda la aprobación de Triptorelina para inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en puberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal

Fuerza de las recomendaciones: Débil

CONTEXTO:

En la literatura médica se han descripto desde siempre casos de individuos con angustia y disconformidad con su género asignado. Estas descripciones y debates sobre la designación binaria de géneros (masculino/femenino) se acrecentaron en el siglo XX. En 1923 se acuño el término “transexual” para describir a personas que deseaban vivir una vida con el género autopercibido y no con el impuesto. Desde entonces, diversas terminologías se han utilizado para describir las sensaciones de las personas que no se sienten representados por el género asignado. En la actualidad, los términos “disforia de género” e “incongruencia de género” son los recomendados por la Asociación Americana de Psiquiatría y la OMS en el CIE-11, respectivamente.

Desde la década del 30, los tratamientos hormonales han sido parte importante de las terapias requeridas por este grupo de personas (junto con las intervenciones quirúrgicas y de psicología/psiquiatría), independientemente de la existencia o no de un trastorno endocrinológico subyacente.

En la Argentina la Ley 26.743 de Identidad de Género, establece en su artículo 2°: “Definición. Se entiende por identidad de género a la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente, la cual puede corresponder o no con el sexo asignado al momento del nacimiento, incluyendo la vivencia personal del cuerpo. Esto puede involucrar la modificación de la apariencia o la función corporal a través de medios farmacológicos, quirúrgicos o de otra índole, siempre que ello sea libremente escogido. También incluye otras expresiones de género, como la vestimenta, el modo de hablar y los modales.”

Por otro lado su artículo 11 establece el “Derecho al libre desarrollo personal.” garantizando el acceso a los tratamientos hormonales integrales como parte del derecho al libre desarrollo personal y establece que dichos tratamientos quedan incluidos en el Programa Médico Obligatorio (PMO). En este sentido se expresa la Resolución 3459/2019 publicada en el Boletín Oficial.

Existen personas que requieren alguna terapia de modificación corporal para lograr el pleno disfrute del derecho al libre desarrollo personal.

PREGUNTAS

1. ¿Es eficaz el tratamiento con triptorelina en púberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal comparado con medicamentos alternativos disponibles en el FTP (leuprolide)?

2. ¿Es seguro el tratamiento con triptorelina en púberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal comparado con medicamentos alternativos disponibles en el FTP (leuprolide)?

3. ¿Cuál es el costo por tratamiento y el potencial impacto presupuestario del tratamiento con triptorelina a púberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal?

4. ¿Cuál es el potencial impacto en la equidad de la incorporación de la tecnología?

INTRODUCCIÓN

Información Epidemiológica

Existen pocos estudios que hablen de prevalencia de incongruencia de género en púberes. Mediante preguntas estandarizadas sobre autopercepción, han descripto tasas del 1,3% de personas autopercibidas como trans en edad escolar (6to a 8vo grado). En Nueva Zelanda, 1,2% estudiantes de secundario respondieron afirmativamente a la pregunta “piensas que sos transgenero?”. En una muestra de 940 adolescentes en Alemania hasta un 4% se autodefinieron como con incongruencia de género.

De la misma manera, se evidencia variabilidad en la prevalencia de incongruencia de género en adultos en la población, dependiendo de varios factores, como el acceso a la salud y aspectos culturales. Se han descripto prevalencias de 1:3.000 hasta 1:100.000)

Como se menciona en la bibliografía [1], se observa un aumento de incidencia en los lugares donde se abren centros de atención a personas usuarias con incongruencia de género, lo que plantea el interrogante respecto a la prevalencia real de la condición, dado que ampliar la oferta de salud y sensibilizar al personal de salud respecto al tema puede favorecer la consulta tradicionalmente tabú hasta fines del siglo XX[2].

En la provincia funcionan dispositivos de atención multidisciplinaria (que incluyen pediatras, hebiatras, endocrinólogos, ginecólogos, asistentes sociales), accesibles desde toda la Provincia, garantizando equidad en el acceso a satisfacer la necesidad de la población.

La medicación es provista a las Provincias por el Ministerio de Salud Nacional a través del Programa de Salud Integral de las Personas Trans. En la Provincia de Neuquén se elaboró desde el Ministerio de Salud Provincial en 2018 una Guía de Atención Integral de Salud de Personas Trans.

1 Skordis N. et, al Gender Dysphoria in children and adolescents: an overview. Hormones 19. 267-276 (2020) https://doi.org/10.1007/s42000-020-00174-1
2 Martinerie L. et al. Approach to the management of children and adolescents with Gender Dysphoria. European Journal of Endocrinology 2018 - 179:5 R219-237

Descripción de la Tecnología

Mecanismo de acción.

Actúa a nivel adenohipofisario, estimulando la síntesis y liberación de las gonadotropinas LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimulante del folículo). El incremento de los niveles de gonadotropinas ocasiona el aumento de la producción de testosterona en testículo o estrógenos en ovario, que a su vez inhiben la producción hipotalámica de GnRH, por feed-back negativo, retroalimentando el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. La administración de un análogo de depósito interfiere el ciclo de liberación en pulsos que tiene la GnRH [3].

Dosis

Existen dos formulaciones de aplicación intramuscular. 3,75 mg y 11,25 mg, de aplicación mensual o trimestral respectivamente.

Se utiliza mientras se quiera sostener inhibido el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, una vez iniciada la pubertad.

Propiedades farmacocinéticas:

Los picos de absorción se evidencian entre 1 a 3 horas de administrada la triptorelina intramuscular, logrando concentraciones estables a lo largo del tiempo estimado de acción (uno o tres meses). No se han descripto metabolitos de la triptorelina en el ser humano.

La triptorelina se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción renal. Se ha descripto que la falla renal o hepática prolongan la vida media de la triptorelina, aunque no es necesaria ninguna adaptación de posología para los pacientes con insuficiencias hepática o renal.

Indicaciones

ANMAT[4]: Tratamiento de la pubertad precoz (niños), reducción prequirurgica del tamaño de miomas uterinos, endometriosis sintomática (personas con endometrio), tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente avanzado (personas con próstata)

Riesgos

Se han descripto cambios de humor (depresión) y pérdida de masa ósea. Hay publicaciones sobre riesgo de hemorragia cerebral (apoplejia hipofisaria), siendo este un evento infrecuente. Pueden existir hemorragias vaginales.

No debe utilizarse durante embarazo y lactancia

3 Florez, J. Farmacología Humana, 3era edición – 1997 – Editorial Masson, S.A. – Pag. 849
4 ANMAT – Disposición 8442 – Octubre 2015

Precio

Kairos fecha de consulta 10/12/2020:

Triptorelina 3.75 mg Kit inyectable IM	$ 29.360
Triptorelina 11,25 mg Kit inyectable IM	$ 79.273

Tecnologías alternativas

Leuprolide

Leuprolide 7,5 mg IM	$ 33.173
Leuprolide 22,5 mg IM	$ 94.289

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo. Se realizó además una búsqueda del precio de las tecnologías en Kairos (www.kairosweb.com con fecha 10/12/20).

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés o español a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta el 10 de diciembre de 2020.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.
Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Se evaluaron los riesgos de sesgos con las herramientas AMSTAR2, RoB2 y RoB2 CRT.

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
PUBMED	(("triptoreline" [MESH Major Topic]) Filtros para Metaa-nalisis y Revisiones sistemáticas	3	1
PUBMED	(("triptoreline" [MESH Major Topic]) Filtros para RCT	205	7
TRIP DATA BASE/ EXCELENCIA CLÍNICA	(title:triptorelin)(title:-gender)	23	2
COCHRANE DATA BASE	Triptorelin	3 revisiones 601 artícu-los (revisión incompleta)	NINGUNO
LILACS	Triptorelin	7	0

Se complementó la búsqueda en Epistemonikos, CRD York y sitios especializados en informes de ETS y GPC basadas en la evidencia, no encontrando artículos incluíbles en la evaluación.

RESULTADOS

1- Eficacia

La eficacia de la triptorelina como inhibidor del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal fue demostrada en diversos estudios. Un meta análisis (Durand et al [5]) que evaluó cinco estudios con un total de 153 personas (13 personas con próstata, 140 personas con endometrio y pubertad precoz) mostró que se logró suprimir efectivamente el eje (medido como disminución del pico de LH en respuesta a la GnRH) en 87,6% de las personas a los 3 meses y en 92,8% de las personas a los 6 meses cuando se administró triptorelina de depósito trimestralmente. También se observó disminución de los niveles circulantes de estrógenos o testosterona a los 3 meses de tratamiento.

Zenaty et al[6] , comparó el pamoato de triptorelina contra el acetato de triptorelina administrado trimestralmente, encontrando eficacias similares entre ambos y con un similar perfil de efectos adversos, concluyendo que ambas formulaciones son equivalentes para el manejo de la pubertad precoz.

Un estudio fase III[7] evaluó la eficacia de una presentación de 22,5 mg de triptorelina de aplicación semestral durante 48 meses en 44 personas con pubertad precoz vírgenes de tratamiento previo. Dos administraciones semestrales lograron inhibir el eje (niveles prepuberales de LH) en 93, 2% y 97,7 % a los 6 y 12 meses.

No debe dejarse de mencionar que si bien estudios de baja calidad muestran que se logran objetivos hormonales deseados, no hay evidencia adecuada respecto al impacto en las esferas psicosociales y cognitivas de los púberes con disforia/incongruencia de género[8] .

Tabla 1 - Eficacia de Triptorelina

TRABAJO		RESULTADO	CONCLUSIÓN
Durand, A. et al (2017) Eficacia de la triptorelina 11,25 mg para inhibir eje hipofiso-gonadal en personas con pubertad precoz a los tres meses	Metaanalisis - 5 estudios fase III abiertos, sin comparación 153 personas (13 varones, 140 mujeres) con pubertad precoz	Personas con pico de LH<3 IU/L a los 3 meses: 87,6% (IC 95% 81.3-92.4) Mujeres 85.8% (IC 95% 77.7-91.1) Varones 83.3 % (IC 95% 51.6 - 97.9)	La triptorelina 11,25 mg es efectiva para inhibir el eje hipofiso-gonadal a los tres meses
Zenaty,D. et al (2017) Comparación de eficacia de pamoato de triptorelina (PT) vs acetato de triptorelina (AT) para inhibir eje hipofiso-gonadal	Comparación de eficacia entre muestra histórica (AT) y estudio actual (PT) PT 31/37 vs. AT 53/64	Personas con pico de LH<3 IU/L a los 3 meses: 83.8 % con PT y 82.8 % con AT	El pamoato de triptorelina es igual de eficaz que el acetato de triptorelina en inhibir el eje hipofiso-gonadal
Klein, K. et al (2016) Evaluación de eficacia de aplicaciones de triptorelina semestral.	Estudio multicéntrico, no comparativo, fase III N=44 (M:5 F:39)	Personas con pico de LH<5 IU/L a los 6 meses: 93.2 %	La formulación de aplicación semestral de triptorelina es eficaz en inhibir el eje hipofiso-gonadal
Chew, D. et al (2018) Revisión sistemática de tratamientos hormonales en personas con disforia/incongruencia de género	Revisión sistemática de 13 estudios, solo 9 con análogos GnRH	Se logra adecuada supresión de la secreción de hormonas sexuales (gonadotropinas, estradiol, testosterona)	La triptorelina es eficaz en inhibir el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal en personas con disforia/incongruencia de género.

Fuente: elaboración propia

5 Durand A, Tauber M, Patel B, Dutailly P. Meta-Analysis of Paediatric Patients with Central Precocious Puberty Treated with Intramuscular Triptorelin 11.25 mg 3-Month Prolonged-Release Formulation. Horm Res Paediatr. 2017;87(4):224-232. doi: 10.1159/000456545. Epub 2017 Mar 23.

6 Zenaty D, Blumberg J, Liyanage N, et al. A 6-month trial of the efficacy and safety of triptorelin pamoate (11.25 mg) every 3 months in children with precocious puberty: a retrospective comparison with triptorelin acetate. Horm Res Paediatr. 2016; 86: 188-195.

7 Klein K, Yang J, Aisenberg J, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016; 29: 1241-1248

8 Chew, D., Anderson, J., Williams, K., May, T., & Pang, K. Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review. Pediatrics, 2018, 141(4), e20173742. doi:10.1542/peds.2017-3742

2- Seguridad

Se han reportado efectos adversos menores con el uso de triptorelina IM[9] . Las reacciones cutáneas locales (rashes) son las más comunes aunque no suelen representar causal de discontinuidad de tratamiento. También se han descripto síntomas gastrointestinales y cefalea, temporales y autolimitados. Con la primera dosis de análogos puede aparecer sangrado vaginal en niñas premenarquicas.

Abscesos estériles se han descripto, aunque con baja incidencia (<1%), siendo la incidencia similar entre la triptorelina (1/152) y el leuprolide (3/469)[10].

Se ha descripto disminución de la densidad ósea posterior al tratamiento con análogos de la GnRH (probablemente por falta de estímulo hormonal para mineralización de hueso) así como disminución de la velocidad de crecimiento (esto último, efecto esperable de la inhibición de la pubertad)[11][12][13][14]. No se hallaron alteraciones de la función renal o hepática con el tratamiento durante un año con triptorelina12.

Tabla 2 - Seguridad de Triptorelina

TRABAJO		RESULTADO	CONCLUSIÓN
Klein, K. et al (2016) Evaluación de eficacia de aplicaciones de triptorelina semestral.	Estudio multicentrico, no comparativo, fase III N=44 (M:5 F:39)	Dos personas presentaron sangrado vaginal post aplicación. Una mujer presentó sangrados menstruales Una persona refirió dolor en la zona de inyección	La formulación de aplicación semestral de triptorelina es segura.
Lee, J. et al (2014) Descripción de efectos adversos en personas con pubertad precoz en tratamiento con análogos GnRH	Revisión retrospectiva de efectos adversos significativos en 621 personas tratados con triptorelina (n:152) y leuprolide (n:469)	4 abscesos esteriles (0,6 %) 1 anafilaxia 1 epifisiolisis de cadera	Los efectos adversos son infrecuentes, aunque deben tenerse en consideración.
Klink, D. et al (2015) Evaluación de la densidad osea en personas con disforia/incongruencia de genero tratados con GnRH	N=34 personas trans Tratamiento con análogos seguido de gonadectomia y terapia de reemplazo hormonal.	Se evidencia disminución de la densidad ósea de la columna lumbar a los 22 años en comparación con los valores iniciales pre-tratamiento con análogos GnRH, medida como Z score	Existe una disminución de la masa ósea lumbar tras el tratamiento con análogos y terapia de reemplazo hormonal.
Schagen, S. et al (2016) Evaluación de la seguridad de triptorelina en personas con disforia/incongruencia de género	N: 116 personas trans 49 hombres a mujeres 67 mujeres a hombres Comparación pre y post 1 año de tratamiento con triptorelina	Hombres a Mujeres Grasa corporal [n:26] Pre 22.4%(6.9) – Post 26.8%(6.6) p<0.01 Mujeres a Hombres Grasa corporal [n:27] Pre 25.0%(6.9) – 29.5%(7.3) p<0.01	Se observa disminución de la masa magra y aumento de la grasa corporal No hay diferencias en los valores de creatinina ni en las enzimas hepáticas.

Fuente: elaboración propia

9 Tonini G, Lazzerini M. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(Suppl 1):795-803

10 Lee JW, Kim HJ, Choe YM, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 19: 135-140

11 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;100(2):E270–E275

12 Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. Bone. 2017;95:11–19

13 Delemarre-van de Waal HA, CohenKettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. Eur J Endocrinol. 2006;155(suppl 1):S131–S137

14 Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropinreleasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. J Sex Med. 2016;13(7):1125–1132

3 – Costos comparativos

La droga evaluada (triptorelina) de aplicación mensual es hasta un 10% más económica que la ya existente en el FTP (leuprolida) de igual frecuencia de aplicación. Los costos indirectos de aplicación de las medicaciones tampoco son significativas, dado que ambas se administran intramuscularmente y con similar intervalo (1, 3 o 6 meses).

A la Provincia de Neuquén no le generaría un costo extra, dado que la medicación evaluada es enviada en este momento por Nación, por el Programa de Salud Integral de las Personas Trans. A la fecha, solo existen dos personas en tratamiento con triptorelina por esta indicación en la Provincia de Neuquén. La discontinuidad de provisión por parte de Nación tampoco generaría un impacto presupuestario significativo.

4- Potencial impacto en la equidad:

Hay identificados dos personas bajo tratamiento en Salud Pública de Neuquén. Se desconoce si esta es la población potencialmente beneficiaria, o si existen personas no identificadas por problemas de accesibilidad a los servicios especializados. Personas pertenecientes a población rural o domiciliadas en el interior provincial, aquellos pertenecientes a minorías étnicas, con familias de menor nivel educativo, capital social o poder adquisitivo podrían potencialmente encontrarse en desventaja para acceder a servicios especializados, que actualmente solo se encuentran disponibles en el Hospital de máxima complejidad en la capital provincial. Se recomienda revisar las instancias de capacitación para médicos generales y pediatras de modo de sensibilizar sobre la detección y derivación oportuna de casos potenciales. No se identifica que la incorporación de la tecnología para esta indicación pueda representar un impacto negativo en la equidad.

CONCLUSIONES

Se concluye que la triptorelina es eficaz y segura para inhibir el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. No se hallaron estudios en la bibliografía que comparen específicamente la triptorelina con los medicamentos disponibles en el FTP para esta indicación o población particular.. No representan una alternativa que implique mayores costos al sistema de salud de la Provincia de Neuquén, ni un potencial impacto negativo en la equidad.

RECOMENDACIONES

El uso de triptorelina para inhibición hormonal en puberes con necesidad de terapia hormonal para alcanzar su libre desarrollo personal tiene una recomendación DÉBIL A FAVOR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) (Quinta edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Martinerie L. et al. Approach to the management of children and adolescents with Gender Dysphoria. European Journal of Endocrinology 2018 - 179:5 R219-237

Florez, J. Farmacología Humana, 3era edición – 1997 – Editorial Masson, S.A. – Pag. 849

ANMAT – Disposición 8442 – Octubre 2015

Durand A, Tauber M, Patel B, Dutailly P. Meta-Analysis of Paediatric Patients with Central Precocious Puberty Treated with Intramuscular Triptorelin 11.25 mg 3-Month Prolonged-Release Formulation. Horm Res Paediatr. 2017;87(4):224-232. doi: 10.1159/000456545. Epub 2017 Mar 23.

Zenaty D, Blumberg J, Liyanage N, et al. A 6-month trial of the efficacy and safety of triptorelin pamoate (11.25 mg) every 3 months in children with precocious puberty: a retrospective comparison with triptorelin acetate. Horm Res Paediatr. 2016; 86: 188-195.

Klein K, Yang J, Aisenberg J, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016; 29: 1241-1248

Chew, D., Anderson, J., Williams, K., May, T., & Pang, K. Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review. Pediatrics, 2018, 141(4), e20173742. doi:10.1542/peds.2017-3742

Tonini G, Lazzerini M. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(Suppl 1):795-803

Lee JW, Kim HJ, Choe YM, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropinreleasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 19: 135-140

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;100(2):E270–E275

Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. Bone. 2017;95:11–19

Delemarre-van de Waal HA, CohenKettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. Eur J Endocrinol. 2006;155(suppl 1):S131–S137

Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropinreleasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. J Sex Med. 2016;13(7):1125–1132

ANEXOS

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____(Nombre y Apellido)
declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

a. En los útimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)

b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico

c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico

d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados

e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico

f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

_____
(firma)

_____
(fecha)

Anexo 2.
Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford[1])

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Terapéutica / Prevención, etiología / Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial / estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuals con > 80% seguimiento; regal de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidadad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospective o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estnadares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o studios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o studios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"

1 http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025

Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)[2]

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Calidad de la evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recurso o costo
FUERTE	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser mode-rado o bajo
DÉBIL	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

2 http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm