



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFFECTOS METABÓLICOS DEL
TRATAMIENTO CON ANÁLOGO DE
GNRH Y/O REEMPLAZO
HORMONAL EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES TRANSGÉNERO
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. Adriana Inzunza Aragón

TUTOR:

Dr. Darío Jorge Mario Molina



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



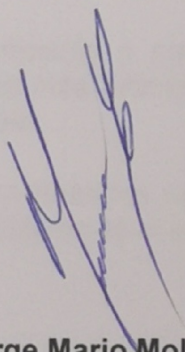
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr Sarbelio Moreno Espinosa
Director de enseñanza y desarrollo académico

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'D. Darío Jorge Mario Molina Díaz', written in a cursive style.

Dr Darío Jorge Mario Molina Díaz
Médico adscrito endocrinología pediátrica

DEDICATORIA

A mis padres; a Juan, que siempre has sido un ejemplo de perseverancia y claridad en sus metas, sin olvidar que un buen chiste o broma puede mejorar tu día. A Paty, la maestra de trabajar por los demás y ayudar a la familia, demostrando que siempre será una gran recompensa. A los dos, porque sin su ayuda y sin formar las bases de mi vida no podría estar aquí, gracias por creer en mí.

A mi hermana Indira y a Edmundo, quienes me abrieron la puerta de su casa, me recibieron en las peores postguardias y siempre estaban disponibles para un sábado de cumpleaños.

Al doctor Mario Molina, por su paciencia, conocimientos y guía en estos dos años, en especial para la realización de este trabajo.

A mis amigos, los cuales me han acompañado a través de todos estos años, escuchaban y compartían mis quejas; por esas risas hasta el cansancio y las aventuras inesperadas, sobretodo a Pauli y Noe, sin ustedes esta vida familiar no hubiera sido la misma.

A mis R más de la residencia, sobre todo a Moni y Lindita, las cuales fueron un ejemplo de trabajo, paciencia y Miyagi, que junto con Valeria me dieron una de las amistades inesperadas más bonitas y honestas.

A mis co R, por todas las risas, compañía y consejos, sobre todo Enrique, Gaby y Daniel, quienes estuvieron en los días más difíciles. A mis R menos, ya que con su energía y dedicación toda lucha es posible.

Finalmente a los niños, mis pacientes y maestros de vida; por su risa, perseverancia y disciplina, recordándome que ningún problema es lo suficientemente grande.

ÍNDICE

	PÁGINA
ANTECEDENTES.....	4
MARCO TEÓRICO.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	13
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	13
MÉTODOS.....	14
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
VARIABLES.....	15
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIÓN.....	26
CRONOGRAMA.....	26
REFERENCIAS.....	27
LIMITANTES	27

I. ANTECEDENTES

Al nacer, casi todos los bebés pueden ser asignados con un sexo: hombre o mujer, de acuerdo con las características de sus genitales externos. Sin embargo, mientras el sexo es una condición que casi siempre se conoce al momento del nacimiento y depende de características biológicas verificables, la identidad de género es la sensación subjetiva de la persona respecto a ser varón, mujer o estar en algún punto entre o más allá de estos dos polos de masculino y femenino, y que se manifiesta en algún momento de la vida, generalmente después de los 2 años.¹

Aunque el “sexo” de una persona se refiere a los atributos físicos que caracterizan la masculinidad o la femineidad biológicas (p. ej., los genitales), la “identidad de género” se refiere al sentido interno fundamental de una persona como hombre o mujer (y no siempre es binario). La literatura médica y de salud mental contiene amplias referencias a “asignación de género/género natal” por un lado, y a “asignación de sexo”/ “sexo de nacimiento”/“sexo de crianza” por el otro, lo que a veces genera confusión. La asignación de género (o género natal) se basa en la “asignación inicial como hombre o mujer”, por lo general al nacer, que, a su vez, en ausencia de un trastorno del desarrollo sexual (DSD), es típicamente basado en la apariencia de los genitales externos. Aunque el sexo de crianza se puede asignar al nacer, la identidad de género solo se puede asumir y, de hecho, no se puede conocer hasta que un individuo alcanza un nivel particular de desarrollo psicológico y autoconciencia.²

“Transgénero” ha sido definido de manera un tanto diferente por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría y por la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH). En el primero, transgénero se refiere a una persona que transitoria o persistentemente se identifica con un género diferente a su género natal. Como se define en los estándares de atención (SOC) de WPATH, transgénero (adjetivo) describe “un grupo diverso de individuos que cruzan o trascienden las categorías de género culturalmente definidas”. En el SOC de WPATH, “transexual” (adjetivo) describe a “individuos que buscan cambiar o han cambiado sus características sexuales primarias y/o secundarias a través de intervenciones médicas de feminización o masculinización (hormonas y/o cirugía), típicamente acompañadas de acompañada por un cambio permanente en el rol de género”. Transexual también se ha utilizado para describir a una persona que se identifica como miembro del género opuesto al asignado al nacer, pero que no necesariamente ha buscado intervenciones médicas y/o quirúrgicas.²

Por el contrario, “conforme al género” (a veces se usa indistintamente con “cisgénero”) se refiere a una persona cuya identidad de género es congruente con el género natal. “Comportamiento de género” (a veces denominado “rol de género”) no es equivalente a la identidad de género. De hecho, la mayoría de los jóvenes con un comportamiento de género no conforme no tendrán una identidad transgénero. Anteriormente conocido como “trastorno de identidad de género” (GID) en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM)-IV, este término ahora ha sido reemplazado por “disforia de género” en el DSM-5, con distintos criterios de diagnóstico para “género”. disforia en niños” y “disforia de género en adolescentes y adultos” (especificando con o sin DSD). Reemplazar “desorden” por “disforia” despatologiza la identidad transgénero y en cambio se enfoca en la disforia como el problema clínico. Cabe señalar que la mayoría de los pacientes con disforia de género no tienen DSD. Ya sea en niños o adolescentes, una característica central de la disforia de género es “una marcada incongruencia entre el género experimentado/expresado y el género asignado” de al menos 6 meses de duración. La “identidad sexual” (u “orientación sexual”) a menudo se confunde con la “identidad de género”. Ambos son aspectos distintos del desarrollo humano. Mientras que la identidad sexual pertenece a las personas por las que uno se siente atraído sexualmente, la identidad de género indica quién “es” uno como hombre, mujer o en algún lugar del continuo de género. Así como las personas conformes al género pueden tener una orientación heterosexual, homosexual o bisexual, lo mismo se aplica a las personas transgénero.²

Se ha llamado incongruencia de género (IG), variabilidad de género o discordancia de género a la situación en la que los comportamientos, la apariencia y la identidad de una persona no concuerdan con aquellos culturalmente asignados por su sexo de nacimiento. Las personas con IG

pueden autodenominarse como transgénero o utilizar otros términos relacionados con géneros no binarios, como gender-queer o gender fluid, entre una larga lista en continua evolución.¹

La identidad de género (sentirse hombre o mujer) cambia gradualmente durante la vida infantil y es producto de una compleja interacción entre factores biológicos, ambientales y culturales. Existe un calendario bastante preciso que describe los pasos de este proceso, si bien, la literatura psicológica no llega a concluir con seguridad en qué momento de la vida se cristaliza definitivamente y qué factores contribuyen al desarrollo de una identidad de género que no es congruente con el género de la crianza.³

La IG se puede presentar desde la edad preescolar, aunque no se cuenta con estudios epidemiológicos confiables sobre la prevalencia de esta condición en la población infantil. Los estudios poblacionales más recientes han reportado una prevalencia de adolescentes que se identifican a sí mismos como transgénero de entre el 1.2 y el 1.3%, y es similar entre personas de sexo femenino o masculino al nacimiento. No todos los niños con IG persisten con esta condición hasta la edad adulta; se ha estimado que tan solo alrededor del 27% lo hace. Por otro lado, no todos los adolescentes o adultos transgénero relatan una historia de comportamientos de variabilidad de género en la infancia. La prevalencia de identificación como transgénero disminuye con la edad: en adultos, se ha estimado entre el 0.5 y el 1.1%.² Los factores predictores de la persistencia de IG en la edad adulta son la consistencia, la intensidad y la persistencia de las manifestaciones transgénero. Se entiende por consistencia a la presencia de identificación y expresiones transgénero de manera repetida en diversas formas y situaciones; y por persistencia, la repetición de estos comportamientos a lo largo del tiempo conforme la persona crece. La persistencia durante la adolescencia es el principal predictor transgénero durante la adultez.¹

Por otra parte, el número de personas que busca atención médica especializada relacionada con la afirmación de género es muy baja, y se ha reportado entre 1:11,900 y 1:200,000.¹ Las directrices sobre las terapias médicas en la infancia y la adolescencia trans contemplan la necesidad de atender a estos menores por equipos multidisciplinares expertos en identidad, pudiéndose requerir profesionales de pediatría, psicología, endocrinología, servicios sociales, entre otros. Sería deseable el modelo de decisión compartida en donde las familias sean informadas por un profesional con formación especializada en identidad, así como en los tratamientos disponibles, sus efectos, consecuencias y limitaciones, para establecer expectativas realistas, elaborar un itinerario individual del proceso de confirmación de género. y, en caso de ser requeridas, establecer las pautas de la terapia endocrina.⁴

A pesar de la experiencia en el manejo de los tratamientos hormonales y en los quirúrgicos es cada vez más extensa, la evidencia científica es poco sólida y relativamente escasa debido a la falta de estudios metodológicamente adecuados que valoren resultados a largo plazo, sobre todo en los tratamientos iniciados en etapas peripuberales; sin embargo, hay evidencia que demuestra los beneficios tanto del bloqueo puberal como del tratamiento de afirmación de género sobre las personas trans. De este modo, si tales terapias se retrasan en exceso o no existe una intervención social afirmativa de apoyo a estos menores, podría haber un incremento global de psicopatología y otras situaciones no deseables, tales como estigmatización, bullying, distimias, depresión ansiedad, fobias, bajo rendimiento escolar, autolesiones, ideación suicida y trastornos de conducta alimentaria.⁴

El tratamiento hormonal en menores transexuales consta de dos fases claramente diferenciadas con dos objetivos:

1. Frenar el desarrollo puberal en el sexo asignado usando análogos de GnRH.
2. Inducir el desarrollo de caracteres sexuales secundarios en el sexo sentido usando hormonas sexuales (testosterona o estrógenos).⁵

1. TERAPIA CON BLOQUEO CON ANÁLOGO DE GNRH

En la actualidad, la experiencia clínica sugiere que la persistencia de la IG sólo puede evaluarse de forma fiable después de los primeros signos de la pubertad, y solo a partir de ese momento tiene sentido plantearse la terapia bloqueadora. En las niñas, el primer signo físico de la pubertad es el botón mamario asociado habitualmente al estirón de crecimiento, mientras que en los niños lo es el crecimiento testicular (≥ 4 cc). Con el objetivo de demostrar analíticamente esta situación y valorar empezar con la supresión puberal, debe tenerse en cuenta que, en fases muy incipientes, los niveles de gonadotropinas, estradiol y testosterona siguen siendo bajos, hecho que no permite siempre un diagnóstico fiable del inicio de la pubertad. En tales casos, y fundamentalmente en las niñas, la evolución clínica, la determinación de esteroides sexuales al final de la madrugada con métodos ultrasensibles o los tests de estímulo, son alternativas que podrían mejorar la precisión diagnóstica.³

En este punto, el tratamiento bloqueador constituye una opción necesaria si no hay deseo (o resulta insoportable) de desarrollo sexual en el sentido biológico esperado por parte del adolescente que empieza la pubertad, o cuando todavía ésta no la ha finalizado, mientras que representa una opción a valorar si se desea suprimir pronto las menstruaciones en el adolescente FtM (*Female to Male*, o varón trans) que ya la finalizó. Se considera reversible, al menos en el corto-medio plazo, y permite al adolescente a reafirmarse en su identidad de género antes de decidir la terapia hormonal cruzada, a la par que se evita la adquisición de aquellos caracteres sexuales irreversibles (las mamas en FtM, y el vello facial, la estructura ósea facial, el crecimiento laríngeo y masculinización de la voz en MtF - *Male to Female* o mujer trans) que obligaría a procedimientos de afirmación de género complejos e invasivos (v.g. mastectomía, cirugía laríngea y cirugía de feminización facial).³

El GnRH es un neuropéptido de 10 aminoácidos. Las neuronas secretoras que lo producen se originan en la placa olfatoria y migran hacia el hipotálamo durante el desarrollo fetal. Para lograr el efecto óptimo del GnRH sobre su receptor hipofisario, se requiere que el estímulo sea de manera pulsátil. De esta forma, los receptores se sintetizan aumentando su número y los que se encuentran enmascarados en la membrana se vuelven a hacer visibles mejorando así la respuesta; este mecanismo se conoce como up-regulation. Por el contrario, si la estimulación del GnRH es continua y homogénea, los receptores dejan de producirse y los presentes en la membrana se enmascaran, anulando así la respuesta. Este fenómeno es conocido como desensibilización o down-regulation.⁶

El incremento de la secreción pulsátil de GnRH induce, a su vez, la liberación pulsátil de gonadotropinas hipofisarias: LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculoestimulante). En respuesta a las gonadotropinas y a un complejo sistema de regulación autocrina y paracrina, las gónadas (testículos y ovarios) producen esteroides sexuales (testosterona y estradiol, respectivamente) los cuales ejercerán una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis. El incremento de esteroides sexuales causa cambios físicos graduales que se acompañan de profundos cambios psicológicos y sociales. Estos últimos son el producto de la marcada modificación del esquema corporal que constituye el rasgo más visible de la pubertad.⁶

Los análogos de GnRH se obtienen mediante modificaciones en la molécula de GnRH endógena que le confieren mayor potencia por su mayor afinidad de unión al receptor y mayor resistencia a la degradación enzimática. Estos fármacos producen una estimulación continua de las células gonadotropas hipofisarias, que conlleva una desensibilización de estas y, por ende, una disminución de la secreción de LH y, en menor medida, de FSH. Es así que actúan a nivel hipofisario por el mecanismo de desensibilización antes mencionado, logrando frenar los cambios puberales previamente descritos.⁶

Los criterios de elegibilidad para el inicio de la terapia bloqueadora se detallan a continuación:

1. Un experto en salud mental cualificado ha confirmado que:
 - El adolescente ha demostrado un patrón duradero e intenso de inconformidad de género, ya sea expresado o no (con o sin disforia).

- La disforia de género empeoró con la aparición de la pubertad.
- Se han abordado los problemas psicológicos, médicos o sociales que puedan interferir con el tratamiento, de manera que la situación y el funcionamiento del adolescente son lo suficientemente estables como para iniciar la terapia.
- El adolescente tiene capacidad mental suficiente para dar su consentimiento informado a este tratamiento.

2. El adolescente:

- Se ha informado de los cambios físicos que va a sufrir y de los efectos secundarios posibles del tratamiento (incluida la posible pérdida de fertilidad si el individuo continúa posteriormente con el tratamiento con hormonas sexuales), así como de las opciones para preservar la fertilidad.
- Ha dado su consentimiento informado y, particularmente cuando el adolescente no ha alcanzado la edad de consentimiento médico legal (dependiendo de la legislación vigente), los padres u otros cuidadores o tutores han dado su consentimiento para el tratamiento y participan en el apoyo a la adolescente durante todo el proceso de tratamiento.⁷

3. Y un endocrinólogo pediátrico u otro clínico experimentado en la evaluación puberal:

- Está de acuerdo con la indicación para el tratamiento agonista de GnRH.
- Ha confirmado que la pubertad ha comenzado en el adolescente (estadio de Tanner \geq G2/B2).
- Ha confirmado que no hay contraindicaciones médicas para el tratamiento agonista de GnRH.⁷

Los fármacos de elección para suprimir la pubertad son los análogos de GnRH de acción prolongada (mensuales, trimestrales o semestrales si se administran intramuscularmente, o los implantes subcutáneos anuales). Éstos, producen una elevación inicial de gonadotropinas durante los primeros 10 días en la primera y segunda inyección, que luego cesa al desensibilizarse su receptor, lográndose una eficaz supresión permanente. Durante esta terapia, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios puede retroceder total o parcialmente en fases iniciales de la pubertad (M2-M3 o testes <8-10 cc), mientras que se detendrá en fases posteriores de la misma: en los adolescentes trans FtM el tejido mamario se volverá atrófico y la menstruación se detendrá; en las adolescentes trans-MtF, la virilización se detendrá y el volumen testicular podrá disminuir, sin posibilidad alguna de retroceso, sin embargo, en la configuración ósea masculina, el tamaño de la nuez adquirida ni la voz grave. Como se ha referido, una ventaja fundamental de usar análogos de GnRH es la reversibilidad de la intervención de modo que, si el adolescente en su proceso de exploración de su identidad de género no desea la transición, éste puede interrumpir la supresión de su pubertad para que ésta se reinicie y continúe normalmente.³

Los riesgos de bloqueo puberal son varios, dentro de los que destacan los siguientes:

- Crecimiento: el bloqueo puberal retrasa el momento del estirón de crecimiento y reduce la talla en términos relativos con respecto a los adolescentes de su misma edad, aunque el efecto sobre talla final, que suele alterarse poco, parece más dependiente del momento de la terapia hormonal cruzada.
- Fertilidad: estará inhibida durante el bloqueo y puede estar comprometida, sobre todo si la pubertad se suprime en una etapa y se completa la transición con el uso de hormonas sexuales. No existen estudios a largo plazo por lo que se exige ofrecer a los padres y al adolescente la posibilidad de criopreservar gametos o tejido (según estadio puberal) antes del bloqueo. Esta posibilidad, sin embargo, solo puede realizarse en determinados centros.

- Imposibilidad de emplear prepucio como tejido de vaginoplastia futura en el bloqueo de adolescentes MtF que comienzan precozmente.
- Otros efectos metabólicos que hablaremos más adelante.⁸

2. TERAPIA HORMONAL

Varios consensos de expertos, incluyendo el de la Sociedad Americana de Endocrinología, proponen iniciar el tratamiento con hormonas sexuales del sexo sentido en menores transexuales a partir de los 16 años de edad. A pesar de ello, hay expertos que apuntan la conveniencia de valorar en algunos menores la posibilidad de flexibilizar esta edad en función de su situación clínica concreta (sexo, talla, edad ósea, edad a la que ha hecho la transición y situación).⁵

Las expectativas de este tratamiento incluyen el desarrollo de caracteres sexuales secundarios del sexo sentido y la infertilidad. Durante esta terapia los menores serán controlados desde el punto de vista endocrinológico para valorar la eficacia de la misma y hacer un seguimiento de los posibles efectos adversos que pueden aparecer. Los efectos esperados con la terapia incluyen:

- Tratamiento con estrógenos: inicio y progresión del desarrollo mamario, aumento del crecimiento variable en función de la edad ósea que se tenga, y disposición femenina de la grasa corporal.
- Testosterona: aumento de vello corporal y distribución masculina del mismo, aparición de vello facial, aumento del tamaño del clítoris, aparición de acné, aumento de musculatura y distribución masculina de la misma, aumento del crecimiento en función de la edad ósea que se tenga y cambio de voz a tono más grave.⁹

En la siguiente tabla se enlistan las intervenciones sugeridas para personas transgénero¹⁰

TABLA 1

Intervenciones hormonales para adolescentes transgénero
A. Inhibidores de la secreción o acción de los esteroides sexuales gonadales
1. Análogos de GnRH: inhibición del eje hipotálamo-pituitario-gonadal (FTM y MTF)
a. Acetato de Leuprolida IM (preparaciones de 1 o 3 meses) o sc (preparaciones de 1, 3, 4 o 6 meses) en dosis suficientes para suprimir las gonadotropinas hipofisarias y los esteroides sexuales gonadales
b. Implante subcutáneo de Acetato de Histrelina (dosificación una vez al año, aunque puede tener una eficacia más prolongada)
c. Otras opciones: implante sc de Acetato de Goserelina (preparaciones de 4 o 12 semanas); Acetato de nafarelina intranasal (múltiples dosis diarias) también disponible, pero sin uso informado en población pediátrica

2. Enfoques alternativos

- a. Acetato de medroxiprogesterona por vía oral (hasta 40 mg/d) o IM (150 mg cada 3 meses): inhibición del eje hipotálamo-pituitario-gonadal e inhibición directa de la esteroidogénesis gonadal (FTM y MTF)
- b. Espironolactona (25 a 50 mg/d con aumento gradual a 100 a 300 mg/d por vía oral, divididos en dosis dos veces al día): inhibición de la síntesis y acción de Testosterona (MTF)
- c. Acetato de ciproterona (aumento gradual hasta 100 mg/día por vía oral; no disponible en Estados Unidos): inhibición de la síntesis y acción de T (MTF)
- d. Finasteride (2.5–5 mg/día por vía oral): inhibición de la 5 alfa-reductasa tipo II, bloqueo de la conversión de T en 5 alfa- dihidrotestosterona (MTF)

B. Hormonas del sexo cruzado

1. MTF: estrógeno—17 B-estradiol

- a. Transdérmico: parches dos veces por semana (6,25 µg [logrado cortando un parche de 25 µg] con aumento gradual hasta la dosis completa para adultos)
- b. Oral/sublingual: diariamente (0,25 mg con aumento gradual hasta la dosis completa para adultos de 6 a 8 mg/d)
- c. Parenteral IM (ésteres sintéticos de 17 B estradiol): Valerato de estradiol (5 a 20 mg hasta 30 a 40 mg/2 semanas) o cipionato de estradiol (2–10 mg/semana)

2. FTM: testosterona

- a. Parenteral im o sc (ésteres sintéticos de T): T Cipionato o Enantato (12,5 mg/semana o 25 mg/2 semana, con aumento gradual a 50–100 mg/semana o 100–200 mg/2 semana)
- b. Transdérmico (considerar una vez que se haya alcanzado la dosis completa de T para adultos por vía parenteral): parche (2,5 a 7,5 mg/día) o gel al 1 % (2,5 a 10 g/día de gel, 25 a 100 mg/día de T)

EFFECTOS METABÓLICOS ADVERSOS DEL USO DE TERAPIA HORMONAL y ANÁLOGOS DE GnRH

En el año 2016 se publicaron los resultados preliminares de la evolución del Índice de Masa Corporal en niñas con pubertad precoz central idiopática tratadas con análogos de GnRH hasta la talla adulta. Se analizaron los datos de 333 niñas (22,2 % adoptadas) y se presentaron datos de seguimiento de 6, 12, 24, 36, 48, 60 meses y de talla adulta de 269, 232, 198, 153, 105, 56 y 49 niñas respectivamente. Durante el tratamiento, hubo un incremento del IMC-SDS de $0,43 \pm 1,17$ (95% CI: 0,20–0,64). A talla adulta ($n = 49$), IMCSDS fue $1,51 \pm 1,38$, que era $0,60 \pm 1,09$ mayor que al diagnóstico (95% CI: 0,43–0,75). Se concluyó que durante el tratamiento con aGnRH, las niñas experimentaron un aumento significativo del IMC-SDS que persistía tras interrumpir el tratamiento y se había alcanzado la talla adulta.¹¹

Pocos estudios han evaluado la DMO (Densidad mineral ósea) durante el tratamiento con análogo GnRH en el caso de pacientes con pubertad precoz central, mostrando ninguno o mínimos cambios en los parámetros de DMO.⁶ Un grupo encontró DMO normal para la edad cronológica, pero disminuido para edad ósea tras 2 años de tratamiento con GnRH.¹² Otro reportó una disminución al

interrumpir el tratamiento pero que recuperaba al restablecerse la función gonadal.¹³ Así la DMO no parece afectada por la PPC y el tratamiento con GnRH no parece provocar un detrimento en la adquisición de masa ósea a largo plazo.⁶

Sin embargo, en personas transgénero donde no se espera a una suspensión próxima del bloqueo con GnRH no se ha documentado los cambios en la densidad mineral ósea. Su reducción es un riesgo potencial, aunque parece recuperarse cuando se inicia la terapia hormonal cruzada o se suspende el bloqueo puberal. No obstante, los estudios existentes, aunque poco numerosos, son discrepantes e instan a mantener una salud ósea óptima con una ingesta adecuada de calcio, suplementos de vitamina D (si está indicado) y ejercicio con pesas.¹⁴

Otros efectos secundarios descritos en el uso de análogo de GnRH son: absceso estéril de la zona de pinchazo por leuprolide, cefalea aislada, aunque rara vez asociada a hipertensión intracraneal (papiledema) e hipertensión arterial (pubertades precoces o adelantadas en FtM). No demostrado los efectos sobre el desarrollo cerebral a nivel cognitivo en humanos.¹⁵

Los posibles efectos adversos derivados del tratamiento hormonal son poco frecuentes, pero pueden aparecer y algunos de ellos ser graves. Los que se conocen hasta la fecha incluyen:

- Tratamiento con testosterona: cefalea, retención hidrosalina, hipertensión arterial, poliglobulia, dislipemias, hepatopatías, trastornos del comportamiento, aumento de la libido, acné, calvicie e hiperprolactinemia. En general se relacionan con dosis elevadas de testosterona y su aparición puede obligar a disminuir la dosis o incluso suspender la terapia.
- Tratamiento con estrógenos: flebitis, tromboembolismos, cáncer de mama, hepatopatías, trastornos del comportamiento, hipertensión arterial, dislipemias, hiperprolactinemia, náuseas, astenia, anorexia, ganancia de peso, labilidad emocional, cefaleas, vértigos, y retención hidrosalina.⁸

Con respecto específico al tratamiento con estrógenos, se prefiere el 17 B-estradiol (transdérmico, oral o parenteral) a los estrógenos conjugados (p. ej., Premarin) o sintéticos (p. ej., etinilestradiol), dado que los niveles de estrógenos conjugados y sintéticos no se pueden controlar en el suero y que el etinilestradiol (en comparación con el 17 B-estradiol) está asociado con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y muerte por causas cardiovasculares. Las personas MTF tratadas con estrógeno pueden tener sensibilidad a la insulina alterada e hiperprolactinemia. Los riesgos principales asociados con el tratamiento con T en individuos FTM incluyen acné quístico, policitemia, hipertensión, un perfil lipídico aterogénico y una posible disminución de la sensibilidad a la insulina.¹⁶

La resistencia a la insulina (RI) se define como la inhabilidad de una cantidad conocida de insulina para incrementar la utilización de la glucosa en tejidos periféricos: músculo, hígado, tejido adiposo, entre otros. Es un fenómeno patológico tan importante, que se le considera el enlace crítico entre la adiposidad y el riesgo para una enfermedad crónica, asociándose a diabetes mellitus tipo 2 así como al síndrome metabólico.¹⁶

El estándar de oro para el estudio y diagnóstico de la resistencia a la insulina es la pinza euglucémica hiperinsulinémica (HEC). Sin embargo, debido a la complejidad de la técnica, se han buscado otras formas de evaluar la sensibilidad tisular a la insulina. Es así, que Turner y Matthews propusieron como alternativa un método sencillo y replicable, que es el índice de evaluación del modelo homeostático (*homeostatic model assessment for insuline resistance* HOMA-IR por sus siglas en inglés).¹⁷ Este índice, permite el diagnóstico de resistencia a la insulina con la evaluación de la homeostasis entre el nivel de la glucosa (producido en el hígado) y el de la insulina (producido en las células β del páncreas).¹⁸ Principalmente refleja la sensibilidad hepática a la insulina, ya que la glucosa plasmática en ayuno está determinada principalmente por el ritmo de producción de glucosa hepática y la insulina es el regulador primario de esta.¹⁷ El problema de este índice es que se han sugerido diversos puntos de corte para su diagnóstico, siendo de 2.5 a 2.8 el punto de corte.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) se ha convertido ahora en un problema de salud pública en niños con obesidad y adolescentes. Si no se detecta en etapas tempranas, esta enfermedad será progresiva y crónica.¹⁹ Esta enfermedad se define como la presencia de esteatosis en más de 5% de hepatocitos en pacientes sin antecedente de consumo de alcohol, o algún tratamiento farmacológico y ausencia de enfermedades congénitas.²⁰

Las transaminasas o aminotransferasas son enzimas intracelulares que catalizan la transferencia reversible del grupo α -amino de los aminoácidos aminados (ácido aspártico en la AST y alanina en la ALT al grupo α -ceto del ácido ceto-glutámico), dos son importantes: GOT o AST y GPT o ALT. La hipertransaminasemia representa la elevación de los niveles séricos de una o las dos transaminasas principales, que refleja la lisis de las células que las contienen (hepatocitos y otras) o aumento de la permeabilidad de sus membranas.²¹

Se consideran patológicos los valores por encima del percentil 95 o 97,5 de los valores obtenidos de una muestra sana y representativa de la población. Recomendamos estratificados por edad y sexo, los siguientes puntos de corte de ALT para población sana: para menores de 18 meses > 60 U/L en niños y > 55 U/L en niñas, y para mayores de 18 meses > 40 U/L en niños y > 35 U/L en niñas. Para el cribado inicial de esteatosis hepática o hepatitis crónica por VHC en el adolescente, se proponen los siguientes valores de ALT: 26 U/L en niños y 22 U/L en niñas. Proponemos estratificados por edad, los siguientes puntos de corte de AST: > 65 U/L para menores de un año, > 55 U/L de 1 a 4 años, > 50 U/L de 5 a 8 años y > 40 U/L de 9 a 18 años.²¹ Esto posteriormente podría desencadenar hepatopatía crónica, con el consecuente daño y lesión hepática en etapas adultas.

Las recomendaciones de vigilancia para los efectos adversos y deseados durante el tratamiento con bloqueadores de la pubertad solos y en combinación con hormonas del sexo cruzado se adaptaron de las pautas actuales de la Endocrine Society y se resumen en la siguiente tabla:²²

PARÁMETRO	FRECUENCIA
A. Supresión puberal	
1. Examen físico: altura, peso, estadio de Tanner	Al inicio y cada 3 meses
2. Estudios hormonales: ultrasensibles LH, FSH, estradiol/Testosterona	Al inicio y cada 3 meses
3. Metabólicas: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D	Al inicio y anual
4. Densidad ósea: DEXA	Al inicio y anual
5. Edad ósea	Al inicio y anual
B. Tratamiento de hormonas del sexo cruzado en pacientes previamente suprimidos o en pacientes con pubertad tardía no suprimidos previamente	
1. Examen físico: talla, peso, estadio de Tanner, presión arterial (para FTM, en particular); monitorear las reacciones adversas	Al inicio y cada 3 meses durante el primer año, posteriormente anual
2. Estudios hormonales: ultrasensibles LH, FSH, estradiol/T,	Al inicio y cada 3 meses durante el primer año, posteriormente anual
Si MTF también prolactina	Al inicio y anual

3. Metabólicas: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D, hemograma completo, función renal y hepática, lípidos en ayunas, glucosa, insulina, hemoglobina glicada si MTF o espirolactona, electrolitos séricos	Al inicio y cada 3 meses durante el primer año, posteriormente anual
4. Densidad ósea: DEXA (si la pubertad se suprimió previamente)	Al inicio y anual, hasta que la pubertad se complete
5. Edad ósea (si la pubertad se suprimió previamente)	Al inicio y anual, hasta que la pubertad se complete

II. MARCO TEÓRICO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las personas transgénero se identifican a sí mismas con un género distinto al que les correspondería por su sexo al nacimiento. La prevalencia en niños es desconocida, pero se estima mayor del 1% en adolescentes, situación que puede conducir a disforia de género. Las directrices sobre las terapias médicas contemplan un equipo multidisciplinario, incluyendo a un endocrinólogo pediatra que puede asesorar en el bloqueo y uso de terapia hormonal de reemplazo. A pesar de que existen protocolos que sugieren algoritmos terapéuticos para esto, no se ha profundizado sobre los efectos metabólicos en el uso de este tratamiento, tiempo de aparición de dichas comorbilidades y pronóstico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Ante lo anterior mencionado, se planteó la siguiente interrogante:

¿Cuales son los efectos metabólicos del uso de análogos de GnRh y/o terapia de reemplazo hormonal en personas transgénero menores de 18 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

III. JUSTIFICACIÓN

Debido a la falta de estudios realizados sobre niños y adolescentes transgénero en nuestro país, y a la experiencia vivida con los pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México se vió la necesidad de analizar dicho tema, ya que la mayoría inician una terapia de bloqueo o de sustitución hormonal, sin embargo, poco se ha estudiado los efectos metabólicos a corto y largo plazo que esto provoca.

El conocer el impacto que tiene el uso de terapia con análogo de GnRh y terapia de sustitución hormonal, así como el tiempo en el que pueden aparecer alteraciones metabólicas, nos permite realizar intervenciones oportunas de prevención, detección y terapéutica desde la instauración del tratamiento.

IV. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

No existen efectos metabólicos en el tratamiento con análogo de GnRh y/o terapia hormonal en personas transgénero menores de 18 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPÓTESIS ALTERNA

Existen efectos metabólicos en el tratamiento con análogo de GnRh y/o terapia hormonal, tales como transaminasemia de al menos el doble del límite superior, densidad mineral ósea disminuida de más de 2 desviaciones estándar, dislipidemia o resistencia a la insulina, en personas menores de 18 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los efectos metabólicos del uso de análogos de GnRh y/o terapia de reemplazo hormonal en personas transgénero menores de 18 años que acuden a la consulta externa de endocrinología del HIMFG.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el perfil metabólico en el que se encontraban las personas transgénero menores de 18 años previo al uso de análogos de GnRh y/o terapia de reemplazo hormonal en el HIMFG.
- Evaluar el tiempo en el cual aparecen efectos metabólicos posterior al inicio de análogos de GnRh y/o terapia de reemplazo hormonal en personas transgénero de menores de 18 años en el HIMFG.
- Describir las alteraciones psicológicas y psiquiátricas con las que se encontraban las personas transgénero al momento de su referencia y posterior al inicio de tratamiento.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: observacional, transversal, descriptivo

Tipo de estudio: Cohorte y serie de casos

Población en estudio: Personas transgénero menores de 18 años, candidatos a aplicación de terapia de bloqueo puberal con análogo de GnRH y/o reemplazo hormonal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Tamaño de la muestra: Se formó un grupo de pacientes menores de 18 años que acudieron a consultar al servicio de endocrinología pediátrica de 2013-2023, donde se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, integrándose una muestra de 7 pacientes.

Método de asignación: Por conveniencia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Personas transgénero menores de 18 años que acudieron a consultar al servicio de endocrinología pediátrica del HIMFG del periodo enero 2013 a abril 2023.
- Personas que contaban con información completa en el expediente médico, de la consulta externa de endocrinología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Personas cuyos expedientes no contaron con información completa a recabar.

VII. METODOLOGÍA

En primer lugar, el protocolo se sometió a revisión y aprobación del departamento de titulación y tesis del Hospital Infantil de México. Posteriormente se integró por conveniencia, el grupo de estudio compuesto por personas transgénero menores de 18 años que acudían a la consulta externa de endocrinología pediátrica y que fueron candidatos para tratamiento con análogo de GnRh y/o terapia hormonal.

Se inició la revisión de expedientes de dichas personas, recabando datos como fecha de inicio de tratamiento, valores antropométricos y medidas bioquímicas.

VIII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información capturada se recabó en una base de datos elaborada en Microsoft Excel 2010; se realizó descripción de la serie de casos, donde se mencionan datos demográficos tales

como edad, identidad de género, Tanner y valores antropométricos previos al inicio del tratamiento farmacológico y posterior a este.

Los valores de laboratorio, tales como glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, ALT y AST fueron obtenidos por el método de quimioluminiscencia y los valores de 25 OH Vitamina D se procesaron por medio de ELISA, todos ellos contando con un ayuno al menos de 8 hrs y mediante venopunción. La densitometría ósea fue tomada mediante densitometría radiológica de doble energía (DEXA).

IX. VARIABLES

TABLA 1

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR/ UNIDAD DE MEDIDA
Identidad de género	Independiente Cualitativa	Sensación subjetiva de la persona respecto a ser hombre, mujer o estar en algún punto entre o más allá de estos dos polos de masculino y femenino, y que se manifiesta en algún momento después de los 2 años de edad	Identificación como género masculino o femenino según percepción del menor	Nominal	Masculino Femenino
Edad	Independiente Cuantitativa	Tiempo transcurrido de un individuo a partir del nacimiento.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento del inicio de terapia con análogo de GnRh y/o terapia hormonal Se tomarán del expediente clínico.	Nominal	Años
Peso	Independiente Cuantitativa	Parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Continua	Kilos
Talla	Independiente Cuantitativa	Parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo y es la	Se obtuvo de los datos proporcionados	Continua	cm

		distancia entre el vértex y el plano de sustentación, obtenido mediante un estadímetro y ajustado al	en la hoja de recolección		
Índice de masa corporal [IMC]	Dependiente Cuantitativa	Valor que se obtiene de dividir el peso en kilogramos sobre la talla en metros al cuadrado.	Se calculó de acuerdo al peso y talla del momento de la exploración física tomada de la valoración médica plasmada en el expediente físico y/o electrónico. Se realizó clasificación de acuerdo a percentiles de la CDC para IMC en población de 2 a 20 años de edad por sexo. p<5=peso bajo p5-<85=eutrófico p85-<95=sobrepeso p≥ 95=obesidad	Continua	Kg/m2
Glucosa en ayuno	Dependiente Cuantitativa	Monosacárido de 6 átomos de carbono necesario para llevar a cabo las funciones metabólicas del hombre.	Nivel sérico de glucosa al momento del inicio de tratamiento. Se tomaron de los resultados del expediente físico y/o electrónico. Tomando en cuenta una glucosa alterada en ayuno cuando se encuentre >126 mg/dl	Dicotómica	Normal Alterada
Insulina	Dependiente Cuantitativa	Hormona polipeptídica producida y secretada por las células beta del páncreas	Nivel sérico de insulina en ayuno medida en $\mu\text{U/mL}$ al momento del inicio de tratamiento. Se tomaron de los resultados del expediente físico y/o electrónico y se considera una insulina elevada	Dicotómica	Normal Alterada

			cuando se encuentra >10 μ U/mL		
Índice HOMA IR	Dependiente Cuantitativa	Relación entre la medición de la glucosa sérica y la insulina sérica en ayuno.	Relación de nivel de glucosa sérica y el nivel de insulina sérica en ayuno obtenida de la siguiente expresión matemática: Glucosa [mg/dl] x Insulina [μ U/mL] /405	Continua	
Resistencia a la insulina	Dependiente Cualitativa	Alteración adquirida de la respuesta tisular a la acción de la insulina.	Relación de la glucemia y la insulinemia en ayuno, con un índice HOMA-IR >3.0. Se tomarán de los resultados del expediente físico y/o electrónico y se evidenciará el tiempo que transcurrió desde el inicio de tratamiento con terapia hormonal y/o análogo de GnRh hasta su diagnóstico.	Dicotómica	Normal Alterado
Triglicéridos	Dependiente Cualitativa	Molécula compuesta por un éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos	Nivel sérico de triglicéridos. Se tomó en cuenta únicamente los estudios realizados con ayuno mayor a 12 horas. Se tomaron de los resultados del expediente físico y/o electrónico y se consideró positivo cuando el resultado estuvo >p95 para la edad y sexo	Dicotómica	Con hipertrigliceridemia Sin hipertrigliceridemia
Colesterol total	Dependiente Cualitativa	Prueba de laboratorio que determina la concentración total de colesterol en sangre, en la que se incluye la medición de colesterol de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), y colesterol de alta	Nivel sérico de Colesterol total Se tomaron de los resultados del expediente físico y/o electrónico y se consideró positivo cuando el resultado estuvo >p95 para edad y sexo.	Dicotómica	Con hipercolesterolemia Sin hipercolesterolemia

		densidad (HDL, por sus siglas en inglés).			
LDL en ayuno	Dependiente Cualitativa	Prueba de laboratorio que determina la concentración de colesterol de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) en sangre. La mayoría del colesterol se transporta en estas lipoproteínas, cuyos niveles elevados se han asociado fuertemente con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica.	Nivel sérico de C-LDL Se tomaron de los resultados del expediente físico y/o electrónico y se consideró positivo cuando el resultado estuvo >p95 para edad y sexo	Dicotómica	Alterado Normal
HDL en ayuno	Dependiente Cualitativa	Lipoproteína de alta densidad responsable del transporte del colesterol de los tejidos periféricos al hígado	Nivel sérico de C-HDL. Se tomaron de los resultados del expediente físico y/o electrónico y se consideró positivo cuando el resultado estuvo <p5 para la edad y sexo	Dicotómica	Alterado Normal
Dislipidemia	Dependiente Cualitativa	Aumento en los niveles de triglicéridos y/o colesterol total o LDL por encima de p 95 para edad y sexo	Se obtuvo de los datos proporcionados del expediente	Dicotómica	Con dislipidemia Sin dislipidemia
Enfermedad de hígado graso no alcohólica	Dependiente Cualitativa	Acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección donde se calificaba de acuerdo a hallazgos ultrasonográficos	Dicotómica	Con esteatosis Sin esteatosis
Transaminasemia	Dependiente Cualitativa	Elevación de los niveles séricos de una o las dos transaminasas principales, que refleja la lisis de las células que las contienen	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección. Para el cribado inicial de esteatosis hepática o hepatitis	Dicotómica	Con transaminasemia Sin transaminasemia

		(hepatocitos y otras) o aumento de la permeabilidad de sus membranas. Se consideran los valores patológicos por encima del percentil 95 o 97,5 de los valores obtenidos de una muestra sana y representativa de la población.	crónica por transaminasemia en el adolescente, se proponen los siguientes valores de ALT: 26 U/L en niños y 22 U/L en niñas. Y AST: y > 40 U/L de 9 a 18 años		minase mia
Densitometría ósea	Dependiente Cualitativa	Prueba diagnóstica que mide la densidad mineral ósea.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección donde se calificaba con una densidad mineral ósea: -Baja (z-core ≤ -2) Normal (z-core > -2)	Dicotómica	Baja Normal
Estadio de Tanner o madurez sexual	Independiente Cualitativa	Estadios de madurez sexual genital (EMS) (que van desde el estadio 1 o prepuberal hasta el 5 o de madurez sexual) o estadios de Tanner que describen progresión del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en la pubertad.	Se tomó de la exploración física del paciente y se registró en el expediente clínico. Se tomaron de los resultados del expediente físico y/o electrónico. Para las mujeres: I: Mamas infantiles, no hay vello púbico. II: Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores. III: Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre el pubis. IV: Areola y pezón sobreelevados sobre la mama. Vello púbico tipo adulto, pero no en muslos. V: Mamas adultas, areola no está sobreelevada. Vello adulto que se	Ordinal	1: I 2: II 3: III 4: IV 5: V

			<p>extiende hasta zona medial del muslo.</p> <p>Para los hombres:</p> <p>I: Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles (volumen testicular < 4 cc).</p> <p>II: Aumento del escroto y testículos (volumen 4-6 cc), piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.</p> <p>III: Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos (volumen de 8-12 cc) y escroto. Vello sobre el pubis rizado, grueso y oscuro.</p> <p>IV: Ensanchamiento del pene y del glande, aumento del volumen testicular (volumen de 12-15 cc), aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.</p> <p>V: Genitales adultos (volumen testicular > 15 cc). Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos</p>		
Niveles de 25 OH vitamina D	<p>Dependiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	Biomarcador útil de las reservas de vitamina D en el organismo.	<p>Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección, donde niveles</p> <p>>30 ng/ml: normales</p> <p>30-20 ng/ml se consideraban insuficiencia</p> <p><20 ng/ml: deficiencia</p>	Continua	<p>Normales</p> <p>Insuficiencia</p> <p>Deficiencia</p>

X. RESULTADOS DEL ESTUDIO

En este estudio se incluyeron un total de 7 pacientes transgénero, de 0 a 18 años de edad, que acudieron a la consulta externa de endocrinología para valoración del uso de terapia con análogo de GnRh y/o terapia de sustitución hormonal, de los cuales 2 se identifican con el rol femenino (28%) y 5 restantes con el masculino (72%), en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

CASO 1

Persona identificada en el rol masculino, de 10 años 11 meses, acude referido por la Clínica Integral Transgénero Condesa, por presentar desde los 4 años incongruencia de género. Como antecedentes heredofamiliares de importancia, madre de 49 años con DM tipo 2. Producto de la gesta 3, obtenido por cesárea por preeclampsia, pretérmino, no recuerda semanas de gestación, peso al nacer de 3,350 gr, talla 52 cm.

Al momento de su valoración es Tanner mamario 4 y púbico 3, con antecedente de menarca 20 días previos a su envío, contaba con gonadotropinas con LH de 11.02 mIU/ml, FSH 5.3 mIU/ml, estradiol 22.09 pg/ml, testosterona de 0.025 ng/ml, glucosa 87 mg/dl, Urea 19.6 mg/dl, BUN 9.16 mg/dl, ácido úrico 4.5 mg/dl, colesterol total 154.8 mg/dl, triglicéridos 82 mg/dl, HDL 45 mg/dl, LDL 93.4 mg/dl, VLDL 16.4 mg/dl, edad ósea de 11 años en mano y 12.5 años en codo.

Inició tratamiento con análogo de GnRh mensual hasta los 11 años 5 meses, secundario a falta de insumos hospitalarios y recursos económicos familiares, refiere bochornos de predominio vespertino acompañados de diaforesis desde el inicio del tratamiento. Se tomaron gonadotropinas posterior a dos dosis de análogo, las cuales se reportan con FSH 1.12 mIU/ml LH 0.62 mIU/ml y estradiol <20 pg/ml, por el momento a 12 cm por arriba de carril familiar, sin embargo se pronosticó que al continuar bloqueo se esperará una talla final similar a la talla blanco familiar.

A los 11 años 11 meses presentó niveles de gonadotropinas en descenso, sin embargo aún sin tratamiento sustitutivo, en esos momentos el paciente aún con cuestiones psicológicas por resolver, con un aumento importante de peso de 5 kgs, glucosa 79 mg/dl, insulina 8.11 uIU/ml, colesterol 166 mg/dl, triglicéridos 38 mg/dl, Col LDL 107 mg/dl, Col HDL 51 mg/dl, densitometría ósea con Z score total de -0,2 y columna de 0.1; sin ganancia en la velocidad de crecimiento, por lo que no consideramos que en ese momento fuera candidato a iniciar tratamiento con testosterona; se explicó a la madre los riesgos y se vigilará en la siguiente consulta. Se explicó ampliamente sobre un plan nutricional y plan de ejercicio.

A los 12 años 3 meses, el adolescente refirió plena seguridad del rol masculino, con 8 aplicaciones de análogo mensual, por lo que se decidió continuar con bloqueo e iniciar testosterona a razón de 50 mg cada 30 días (se firmó consentimiento informado), se informó ampliamente de los riesgos y beneficios y se cita dentro de 6 meses con FSH, LH, Testosterona, BH, PFH, insulina y glucosa basal, perfil de lípidos. En siguiente cita tras determinar riesgo metabólicos y el pronóstico de talla se decidirá sobre el inicio de somatropina, ya que presenta una disminución importante de velocidad de crecimiento (en 3.5 cm/año). Pendiente siguiente valoración.

CASO 2

Persona identificada en rol masculino, acude referido a los 12 años por hospital de segundo nivel con el diagnóstico de disforia de género.

Como antecedentes heredofamiliares de importancia, madre de 37 años con diagnóstico de bipolaridad en tratamiento con Fluoxetina, padre de 47 años, usuario de drogas, existe violencia intrafamiliar.

Antecedente de epilepsia asintomática posterior a TCE con fractura de hueso cigomático, en tratamiento con Valproato de Magnesio, así como Risperidona y Fluoxetina desde los 8 años por disforia de género. La madre refiere que desde los 3 años el adolescente refería “haber nacido en el cuerpo equivocado”, pero identificó dicha inconformidad hasta los 7 años inferido por la maestra de primaria.

En el momento de nuestra valoración, paciente lábil, en llanto constante, con falta de gusto por cosas que antes disfrutaba; refiere recibir violencia por parte de su padre, quien todas las noches le dice que “Va a irse al infierno, por que Dios no permite personas como ella”. El adolescente mencionó su inquietud por el tratamiento quirúrgico (quien desde los 8 años se lo ha planteado a la madre), sin embargo se explicó detalladamente que esa posibilidad tendrá que ser planteada en un futuro, posterior a terapia de bloqueo y hormonal.

Menarca a los 10 años, ciclos menstruales regulares de 28 x 7 días. A la exploración física Tanner mamario III, púbico III, escala de Ferriman de 7 puntos. Se decidió inicio de análogo de GnRh, se citó a psicología y en 4 meses con gonadotropinas, edad ósea y pruebas de función hepática. No acudió nuevamente a consultas de seguimiento.

CASO 3

Adolescente de 10 años 11 meses, en rol masculino, referido de la Clínica Especializada Condesa por incongruencia de género.

Antecedente de prematurez, obtenido por cesárea a las 29 SDG, secundario a ruptura prematura de membranas, permaneció hospitalizado por 3 meses, PCA y displasia broncopulmonar, peso al nacer 1035 gr, talla no recuerda.

Refiere incongruencia de género un año previo, en manejo con psicólogo externo 7 meses previos, quienes descartan esquizofrenia (abuelo materno con dicho padecimiento) y en seguimiento por psiquiatría por Síndrome de Asperger.

A la exploración física, Tanner mamario III y púbico II, telarca 10 años, pubarca 10 años, sin menarca. LH 5.3 mU/ml, FSH 5.97 mU/ml, estradiol 46p pg/ml, testosterona 0.07 pg/ml, glucosa 87 mg/dl, ALT 9.8, AST 20.8, colesterol 137 mg/dl, triglicéridos 74 mg/dl LDL 59 mg/dl, Hb glicada 5.2%. Se explicaron los beneficios del inicio de análogo de GnRh y el impacto en talla final, por lo que se ofertó el uso concomitante de hormona de crecimiento, sin embargo no contaban con condiciones económicas para adquirirlos. Se inició tratamiento con vitamina D 4,000 ui c 24 hrs y trámite de fármacos.

Valorado por neurología, quienes descartaron epilepsia y refirieron electroencefalograma normal, sugirieron continuar valoración por paidopsiquiatría por trastorno generalizado del desarrollo. Psiquiatría mencionó que únicamente contaba con disfunción mínima, por lo que inició manejo con suplementación alimentaria con Omega-3 y multivitamínico, se otorgó cita para valorar respuesta.

Presentó menarca a los 11 años 1 mes, inició análogo de GnRh trimestral hasta los 11 años 2 meses, por falta de insumos y se presentó únicamente un ciclo menstrual más a los 11 años y 3 meses. A la valoración 10 meses posterior a iniciado el tratamiento, contó con una velocidad de crecimiento de 2.6 cm, menor a la encontrada en la cita previa (6.5 cm) pero esperado por el uso de análogo de GnRH, sin progresión puberal, con gonadotropinas con LH: 1.07 mU/ml FSH: 0.83 mU/ml Estradiol: <20 pg/ml y edad ósea de 12 años. Aunque las gonadotropinas continuaban aun en rango puberal, presentaron disminución respecto a previas, por lo que se consideró una adecuada respuesta al análogo, aunque se esperaba conseguir inhibición del eje completo, por lo que se continuó con Leuprorelina 3.75 mg cada 28 días.

Si bien en condiciones habituales sería candidata a inicio de sustitución hormonal con testosterona y el inicio de hormona de crecimiento, en valoraciones realizadas por psicología existían ciertas dudas y preocupaciones en el adolescente en torno a su identidad, por lo que se decidió el

envió a Paido-psiquiatría a la Unidad de salud integral para personas trans acorde a lo cual se normará conducta. Pendientes de valoración previamente mencionada y de nueva cita de control en nuestro servicio.

CASO 4

Escolar en rol femenino, de 5 años 11 meses al momento de su referencia a este instituto. Se refirió que desde los 2 años mostró interés por el rol femenino, a su primera valoración con IMC >p97, Tanner 1, por lo que se envió a nutrición (quien inició dieta de 1,300 kcal con poco apego) y a psicología para valoración, así mismo se envió a genética para realización de cariotipo ante preocupación de familiar, el cual se reportó como 46 XY.

Posterior a pérdida de seguimiento por pandemia, se valoró a los 8 años con 2 meses donde se encontró con una insulina de 8.5. uUI/ml, glucosa 96 mg/dl, colesterol 152 mg/dl, triglicéridos de 76 mg/dl, HDL 47 mg/dl, LDL 89 mg/dl, con persistencia de obesidad, por lo que se insistió en apego alimenticio y de actividad física, así como se envió a clínica de obesidad; continuó en Tanner 1, por lo que persistió en vigilancia.

Sin embargo, a los 9 años 5 meses, continuó con aumento de peso e IMC hasta en p98, reportándose insulina: 15.10 uUI/ml, insulina 120 min 61.50 uUI/m, glucosa en ayuno: 90 mg/dl, glucosa a los 120 min 115 mg/dl, HOMA 3.35. ALT 50.0 U/L, AST 27.0 U/L, colesterol 182 mg/dl, triglicéridos 68.0 mg/dl, Col- HDL 52.0 mg/dl, Col LDL 116.4 mg/dl, compatible con resistencia a la insulina e hipercolesterolemia, con un ultrasonido hepático con reporte de esteatosis grado moderado por lo que iniciamos manejo con omega 3 y vitamina E, por otra parte se insistió nuevamente en la actividad física y plan de alimentación como base del manejo; ya cuenta con cita en nutrición programada.

Hasta el momento sin inicio de pubertad, por lo que aún no se inició tratamiento con análogo de GnRh, sin embargo ya con alteraciones metabólicas, secundarias a obesidad y malos hábitos dietéticos y de estilo de vida.

CASO 5

Adolescente en rol masculino, de 12 años 5 meses referida a este servicio por la Clínica Condesa. A su valoración, refiere identificarse con el rol con masculino desde los 9 años; a la exploración física con acantosis nigricans grado III en cuello y axilas, Tanner mamario y púbico IV e IMC en 27.6 >p 95, menarca aún sin presentarse. Paraclínicos con glucosa en 86 mg/dl, Hb glicada 6%, colesterol de 176 mg/dl, triglicéridos de 295 m/dl, LDL 77.6 mg/dl, HDL 40 mg/dl, AST 61.6 U/L, ALT 120 U/L, LH 5.36 mUI/ml, FSH 6.31 mUI/ml, estradiol 33 pg/ml, USG hepático que mostró parénquima con aumento de su ecogenicidad en forma difusa. Se integró el diagnóstico de esteatosis hepática grado 1, prediabetes, hipertrigliceridemia, obesidad.

Se inició tratamiento con análogo de GnRh, aun sin ser candidato a inicio con testosterona, se indicó dieta de 2,000 kcal y se refirió a nutrición y psicología. No acudió a la siguiente cita de control.

CASO 6

Escolar en rol femenino, de 6 años 7 meses acude secundario a referir expresión de género femenino desde el año y medio de vida, por lo que acudió con psicólogo quien sugirió que era transitorio, por lo que los padres insistieron en educar en género masculino, causando disforia de género, ansiedad y depresión, además refirió recibir bullying en la escuela por dicha situación. Siete meses previos a su valoración acude con sexóloga, quien inició acompañamiento familiar, con mejoría del estado anímico.

A la exploración física, genitales fenotípicamente masculinos, Tanner 1, testículos de 3 cc bilateral, con IMC en 18.8 en percentiles 80-95. Paraclínicos con glucosa de 96 mg/dl, colesterol 158 mg/dl, triglicéridos de 103 mg/dl, HDL 40 mg/dl, LDL 81 mg/dl: en ese momento en período de transición en esfera familiar y escolar, con sobrepeso e IMC limítrofe para obesidad, por lo que se brindaron recomendaciones alimenticias y se realizó referencia a psicología y nutrición.

A los 7 años 11 meses, se documentó incremento en IMC en hasta 19.4 >p 95, sin contar con paraclínicos indicados en consulta previa, catalogando diagnóstico nutricional como obesidad; se hizo hincapié nuevamente en la importancia de la dieta balanceada y correcta, así como del ejercicio como parte del tratamiento y para prevenir desenlaces adversos secundarios posterior al inicio de terapia hormonal. Se extendió documento para apertura de expediente en 4 meses, ya que si bien la paciente cuenta con seguridad social, no hay quien atienda este tipo de problemas en el medio donde viven. No acude a nueva cita de control.

CASO 7

Adolescente de 13 años, en rol femenino, es referida por la Clínica Especialidades Condesa, ya valorada por el servicio de paidopsiquiatría con diagnóstico de incongruencia de género, refiriendo identificación en género femenino desde 11 meses previos. En ese momento en Tanner testicular III, cuenta con paraclínicos con glucosa de 86 mg/dl, FA ALT 26 U/L, AST 16 U/L, colesterol 117 mg/dl, triglicéridos de 69 mg/dl, HDL 36 mg/dl, LDL 67 mg/dl, LH 7.26 mUI/ml, testosterona 273 pg/ml, estradiol <20, FSH 7.7 mUI/ml, insulina 20.5uUI/ml, HOMA 4.35.

Se decidió inicio de bloqueo hormonal con análogo de GnRh, en aceptación del paciente y familia y revaloración en 3 meses con nuevo perfil hormonal y decidir inicio de terapia hormonal con densitometría ósea. Vale la pena mencionar IMC en p 97 y resistencia a la insulina con HOMA de 4.35, por lo cual se decidió igualmente envío a nutrición para apoyo dietético.

Cuatro meses posteriores al inicio con análogo de GnRh mensual acudió nuevamente a control médico, donde acudió sin laboratorios previamente indicados, sin embargo no presentó progresión en Tanner y presentó mejoría del IMC, en ese momento en sobrepeso. Además se consideró que como parte del manejo integral debía ser valorada de por psicología y psiquiatría, por lo que se realizó referencia a Unidad de Salud Integral para personas trans, esto secundario a que aún tenía reservas para el uso de ropa y adaptación completa de rol por miedo a los juicios externos; con baja autoestima, ella estaba segura del cambio de rol y pide a los padres hacer el cambio legal de nombre. Se indica cambio a análogo de GnRh trimestral y se cita en 4 meses, no acudió a cita de control.

XI. DISCUSIÓN

Es de nuestro conocimiento, como menciona Castilla P. M, que el número de personas que busca atención médica especializada relacionada con la afirmación de género es muy baja, y se ha reportado entre 1:11,900 y 1:200,000. Dicha afirmación concuerda con el reporte de solamente 7 casos presentados en este artículo, donde además cabe la pena recalcar que, de dicho número, hasta el momento de la realización del presente, únicamente se mantenían acudiendo a consulta de manera regular (sin pérdida de citas) 3 de 7 personas.

Además, tal como menciona Hembree WC y colaboradores, uno de los criterios de elegibilidad para el inicio de la terapia bloqueadora es la presencia de disforia de género, situación la cual se presentaba en al menos 2 de 7 personas previamente descritos, así como que la persona en cuestión haya demostrado un patrón duradero e intenso de inconformidad de género, ya sea expresado o no, eventualidad la cual se presentaba en la totalidad de los casos descritos, cumpliendo de esta manera criterios para iniciar tratamiento. Sin embargo, es importante mencionar, que en al menos 3 de 7 casos, fue necesaria la referencia al servicio de psicología previo al inicio de tratamiento farmacológico ya que no contaban con dicho abordaje, y en el 100% de lo casos se buscó intencionadamente dicha terapia concomitante, ya que como se comentó en bibliografía previamente descrita, es necesario haber abordado los problemas psicológicos, médicos o sociales que puedan interferir con el tratamiento, de manera que la situación y el funcionamiento del adolescente son lo suficientemente estables como para iniciar la terapia.

En cuanto al objetivo principal de este estudio, el cual consiste en describir los efectos metabólicos secundarios al uso de terapia con bloqueo y/o uso de sustitución hormonal, únicamente se puede describir en los casos 1, 3 y 7, en los cuales se inició análogo de GnRh y cuentan con consultas subsecuentes de valoración; pero cabe recalcar que únicamente en el caso 1 se pudo iniciar terapia con tratamiento hormonal, ya que en los otros dos casos ya sea que no se contaba con laboratorios de control en las siguientes consultas o aún no contaban con condiciones óptimas para el inicio de dicha terapia. También, es importante mencionar que en dos de los casos, tales como el 4 y 6 aún no se iniciaba tratamiento con análogo, ya que las personas no contaban aún con criterios de Tanner para esto y/o perdieron seguimiento.

En el caso 1 previamente mencionado, el paciente ya contaba con elevación de LDL previo al inicio del tratamiento, con ligero aumento posterior al uso de terapia con análogo de GnRh, y si bien ya ha iniciado tratamiento con terapia hormonal, el tiempo de seguimiento en nuestro servicio es muy breve para determinar afección metabólica agregada, ya que no se ha presentado la nueva cita posterior al uso de terapia con testosterona. Así mismo, en cuanto a salud ósea, este es el único caso que se describe con densitometría, la cual se realiza a los 6 meses de inicio con análogo de GnRh y aún se encuentra en rangos normales.

Cabe destacar, que dentro de la muestra previamente descrita, 1 paciente ya presentaba hipertrigliceridemia(14.2%), 3 hipercolesterolemia (42.8%), 2 enfermedad grasa hepática no alcohólica (28.5%), 3 transaminasemia (42%), 2 obesidad (28%) e incluso 1 (14.2%) prediabetes, antes de siquiera haber iniciado tratamiento con análogo de GnRh, por lo cual convendría un seguimiento estrecho del perfil metabólico de dichos pacientes, independientemente del uso o no futuro de terapia hormonal contrasexual.

Finalmente, en cuanto al Tanner en el que se encontraban los objetos de estudio en el momento de referencia solamente 2 se encontraban en Tanner 1(28.5%), 1 en Tanner 2 (14.2%), 3 en Tanner 3 (42.8%) y 1 en Tanner 4 (14.2%).Lo anterior nos obliga a reflexionar en la oportuna referencia a centros de tratamiento especializados en personas trans, ya que tal como se documenta en la bibliografía, se expresa incongruencia de género, incluso desde la edad preescolar, lo cual con la falta de tratamiento oportuno, puede condicionar alteraciones psiquiátricas, sociales y psicológicas en el individuo e incluso un pronóstico de tratamiento pobre en pacientes cuyo tratamiento se inicia más tardíamente.

XII. CONCLUSIONES

La muestra analizada fue pequeña para poder realizar un estudio de tipo analítico, en gran medida por la pérdida de seguimiento que se evidenció en la consulta externa durante los últimos años secundario a la pandemia por SARS COV 2.

Un porcentaje de pacientes presentaba alteraciones metabólicas incluso antes de iniciar tratamiento con análogo de GnRh o de sustitución hormonal, únicamente una persona de la muestra presentada inició tratamiento hormonal posterior a bloqueo con análogo y cerca de la mitad de los mismos se han ausentado en sus consultas de seguimiento, imposibilitando su estudio bioquímico, endocrinológico y seguimiento psicológico.

Es primordial el abordaje psicológico y tratamiento psiquiátrico concomitante en las personas con incongruencia de género de manera temprana, tanto para la persona transgénero como para la familia, lo cual facilitará el inicio de terapia farmacológica.

Es necesario continuar el seguimiento de los pacientes transgénero que acuden al a consulta externa del Hospital Infantil de México, tomando en cuenta que por su contexto social, económico y antecedentes personales podrían presentar alteraciones metabólicas a mediano y largo plazo, tal como se describe en la bibliografía.

XIII . CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	JULIO- SEPTIEM- BRE 2022	OCTUBRE 2022- MARZO 2023	MARZO- ABRIL 2023	MAYO 2023	MAYO- JUNIO 2023	JUNIO- AGOSTO 2023
Asignación de revisor de tesis y aprobación tema de estudio	X					
Elaboración de protocolo de investigación		X				
Revisión de expedientes			X			
Procesamiento y análisis de los datos				X		
Elaboración del informe técnico final					X	
Revisión de tesis					X	
Divulgación de los resultados						X

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Castilla P. M., Manejo médico de personas transgénero en la niñez y la adolescencia. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75
2. Stephen M. Rosenthal. Approach to the Patient: Transgender Youth: Endocrine Considerations. J Clin Endocrinol Metab, December 2014, 99(12):4379–4389. doi: 10.1210/jc.2014-1919
3. Guerrero, J.F., Mora P.D., Protocolo de tratamiento hormonal en niños y adolescentes trans. *Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, 2020*
4. Amadora, M., Guerrero J., Gomez M., Guía clínica de atención a menores transexuales, transgéneros y de género diverso. Anales de Pediatría 96 (2022) 349.e1-349.e11
5. Rica I., Grau G., La atención a los menores transexuales Rev Esp Endocrinol Pediatr 2015; Volumen 6. Suplemento 2
6. Comité Nacional de Endocrinología. Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) en niñas, niños y adolescentes. Arch Argent Pediatr 2022;120(1):S1-S8
7. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3869-903.
8. Guerrero-Fernández J, Barreda-Bonis AC, González-Casado I. Pros y contras de los tratamientos hormonales desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica. Rev Española Endocrinol Pediátrica. 2015; 6 (Suppl 2):45-51. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Nov.326>.
9. Hembree, et al: Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3132–3154 (7)
10. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3132– 3154.
11. Corripio R., Indicaciones, eficacia y seguridad del tratamiento con análogos de GnRH. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017; Volumen 8. Edición 2
12. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):506-12.
13. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):190-5.
14. Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Zepf FD, Lin A. Puberty suppression in transgender children and adolescents. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(10):816-26. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30099-2).
15. Guerrero-Fernández J, Barreda-Bonis AC, González-Casado I. Pros y contras de los tratamientos hormonales desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica. Rev Española Endocrinol Pediátrica. 2015;6 (Suppl 2):45-51. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Nov.326>.

16. Lee JM. Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7(3):141–7.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
18. Vasques A, Rosado L, Alfenas R, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices HOMA na avaliação da RI e capacidade funcional das células beta pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;2(1):32–9.
19. Cheng CF, Ni YH. Editorial: Pediatric Obesity: From the Spectrum of Clinical-Physiology, Social-Psychology, and Translational Research. *Front Pediatr*. 2021;9(September):1–2.
20. Alkhatir SA. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: An overview. *Obes Rev*. 2015;16(5):393–405.
21. Ros I., Reyes J., Mercadal. M., et al. Actuación diagnóstica ante hipertransaminasemia en Pediatría. Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), 2022 Madrid
22. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:635–642.

Limitaciones del estudio

- El número de pacientes es limitado, puede integrar una muestra pequeña.
- Es un estudio transversal en donde no puede determinarse causalidad solo asociación.
- Existió una importante pérdida de consultas de seguimiento, secundario a la pandemia por SARS COV2.