

Pubertad Precoz Central en Niñas

Central Precocious Puberty in Girls

*Natalia Villegas¹, Leticia Serralta¹

¹ Hospital General de Agudos "José M. Penna", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: lorenanataliavillegas@gmail.com

Conflictos de intereses: las personas autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Resumen

La pubertad precoz en niñas, la cual se caracteriza por la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios, maduración esquelética acelerada y aumento en la velocidad de crecimiento, es una causa frecuente de consulta endocrinológica que representa un desafío diagnóstico. El objetivo de esta revisión es proporcionar herramientas para identificar la pubertad precoz y diferenciarla de variantes fisiológicas permitiendo de esta manera iniciar oportunamente tratamiento con análogos de Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)

Abstract

Precocious puberty, characterized by the early onset of secondary sexual characteristics, accelerated skeletal maturation, and increased growth velocity, is a frequent cause of endocrinological consultation and represents a diagnostic challenge. The objective of this review is to provide tools for identifying precocious puberty and distinguishing it from physiological variants, thereby enabling the timely initiation of treatment with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs.

Palabras clave: Pubertad Precoz; Análogo de GnRH

Key words: *Precocious Puberty; GnRH analog*

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un proceso biológico complejo que marca la transición de la infancia a la edad adulta y durante el cual se desarrollan caracteres sexuales secundarios, se alcanza la maduración sexual y se obtiene la talla adulta¹. Este proceso no solo implica cambios hormonales y físicos sino también conductuales y psicológicos².

El *timing y tempo puberal*, es decir, el inicio y la evolución de los cambios puberales, es variable y se ha modificado a lo largo de los años. Diversos factores genéticos, biológicos y ambientales influyen en el desarrollo puberal³⁻⁵. Entre los factores ambientales, la obesidad juega un papel importante, ya que el aumento de la grasa visceral genera una serie de cambios hormonales que pueden adelantar la maduración sexual, así como la exposición a disruptores endocrinos^{5,6}.

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de signos de pubertad a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una población determinada. En términos prácticos, se define como la aparición y progresión de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños, acompañada de la aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea^{7,8}.

La pubertad adelantada, por otro lado, se refiere a la presentación de caracteres sexuales secundarios entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y los 10 años en los niños. Esta no se considera patológica, sin embargo, al igual que la pubertad precoz, puede generar problemas de adaptación o disminución de la talla final.

Historia de la pubertad precoz

El primer caso documentado del PP fue descrito en 1939 donde una niña peruana de 5 años y 6 meses dio a luz a un bebé saludable. Fue llevada a la consulta por aumento del tamaño abdominal, inicialmente se sospechó la presencia de un tumor, posteriormente se diagnosticó un embarazo de 7 meses y se le realizó una cesárea después de 6 semanas del diagnóstico. La niña habría tenido su menarca a los 2 años y 8 meses de edad⁹.

A lo largo de la historia, el inicio puberal ha experimentado cambios notables, especialmente en las niñas. Se describe una tendencia secular hacia una pubertad más temprana, particularmente en el último siglo y medio. En el siglo XIX, la edad promedio de la menarca era de alrededor de los 17 años, pero a mediados del siglo XX, la edad de la menarca promediaba los 13 años^{3,4,7}.

Esta disminución significativa en la edad de la menarca se ha atribuido a diversos factores, principalmente a las mejoras en las condiciones de vida, mejor nutrición y salud general⁷.

Es importante destacar que la obesidad parece estar contribuyendo a esta tendencia hacia un inicio puberal más temprano en las niñas¹⁰⁻¹².

Esta progresión hacia una pubertad más temprana parece haberse estabilizado en las últimas décadas. La edad promedio de la menarca se ha mantenido relativamente estable en los últimos 50 años. Sin embargo, la edad de inicio del desarrollo mamario en las niñas parece haber continuado disminuyendo en las últimas dos décadas⁷.

Clasificación de la pubertad precoz

Desde el punto de vista fisiopatológico, la PP puede clasificarse en:

Pubertad precoz central (PPC), dependiente de gonadotropinas, que se caracteriza por la activación precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG), con liberación temprana de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y consecuentemente de gonadotropinas⁸. Por lo tanto, la secuencia de los eventos puberales respeta la sincronización de la pubertad normal y se manifiesta clínicamente en niñas con la aparición del botón mamario y en niños por agrandamiento del tamaño testicular a volumen de 4 ml o 2,5 cm de longitud^{7,8}.

La PPC puede estar asociada a lesiones del sistema nervioso central, tales como tumores (gliomas, astrocitomas y hamartomas hipotalámicos), infecciones, traumatismos e irradiación, y también puede ser desencadenada a partir de una pubertad precoz periférica (PPP) en la que se activa el eje HHG favorecido por el avance de la edad ósea^{7,8,13}.

En los últimos años, con el advenimiento de

técnicas de estudios de biología molecular, se han descrito causas genéticas asociadas a la PPC, como las mutaciones activantes del gen *KISS1/KISS1R* y *MKRN3*¹⁴. Finalmente, se definen como idiopática a la PPC donde no puede identificarse la causa de la activación del eje HHG. Este tipo de PPC es la más frecuente en niñas.

La PPP, o independiente de gonadotropinas, se produce por un aumento de esteroides sexuales sin elevación de gonadotropinas.

Dentro de las causas que favorecen el desarrollo de PPP se incluyen las de origen gonadal, como tumores ováricos, síndrome de McCune-Albright, las de origen adrenal, como la hiperplasia adrenal congénita, tumores adrenales, las de origen ectópico, como los tumores secretores de gonadotropina coriónica humana (hCG) y el hipotiroidismo. Así como causas iatrogénicas por exposición a esteroides sexuales exógenos^{8,15}.

Además de la PPC y PPP, existen variantes del desarrollo puberal, como la telarquia prematura, definida como desarrollo mamario sin vello pubiano ni aceleración de la maduración ósea⁸; la adrenarquia prematura, manifestada clínicamente por la aparición de vello púbico sin otras manifestaciones puberales y, por último, la menarquia prematura, que se define como sangrado menstrual sin otros signos puberales, antes de los 10 años^{8,16}.

Fisiología de la activación del eje Hipotálamo Hipofisaria Gonadal (HHG)

Si bien el mecanismo de activación y funcionamiento del eje HHG no está totalmente dilucidado, en las últimas décadas se han realizado importantes avances¹⁷. La evidencia actual demuestra que la GnRH producida en la eminencia media de manera pulsátil estimula la secreción de gonadotropinas hipofisarias que finalmente actúan en las gónadas, estimulando la síntesis de esteroides sexuales. El estradiol producido en los ovarios, estimula el desarrollo del tejido mamario en niñas, así como el crecimiento y desarrollo de los túbulos seminíferos y la mitosis de las células de Sertoli, generando agrandamiento testicular en niños¹⁸.

Debemos tener en cuenta, que el eje HHG se encuentra activo en la vida fetal y hasta los primeros

6 meses de vida, cuando empiezan a decaer las gonadotropinas, con excepción de las concentraciones de FSH en niñas que pueden permanecer elevadas hasta los 3-4 años. Este proceso se lo conoce como minipubertad, si bien aún no está totalmente dilucidada su significancia biológica, se lo asocia con crecimiento del falo, el descenso y crecimiento testicular en niños, así como con la maduración folicular en niñas^{18,19}.

Posteriormente se genera inhibición de la secreción de GnRH, que se mantiene hasta el inicio de la pubertad. Los mecanismos que gatillan la reactivación de la secreción de GnRH no están del todo identificados, la evidencia indica que existe una compleja interacción entre factores nutricionales, ambientales y genéticos¹⁸.

A pesar de la conocida secreción pulsátil de GnRH, aún se desconoce dónde se generan estos pulsos. Inicialmente se postuló que un grupo interconectado de neuronas GnRH podría producir sus propios pulsos regulares²⁰. Sin embargo, los estudios de cultivos celulares no lograron demostrar una sincronización espontánea entre neuronas.

Existe evidencia de que la pulsatilidad de GnRH surge de localizaciones extrínsecas a las neuronas de GnRH. Un mapeo de la actividad eléctrica hipotalámica en monos, reveló una estrecha correlación entre la secreción de LH y la actividad eléctrica en el núcleo arcuato²¹. La co-expresión de neurotransmisores kisspeptina, neurokinina B y dinorfina A en las neuronas KNDy del núcleo arcuato sugiere la posibilidad de ciclicidad autocrina o paracrina y las convirtió en las candidatas generadoras de pulsos^{22,23}.

Por otra parte, desde hace varios años, diversos autores han descrito la importancia de hormonas periféricas, en la activación y mantenimiento de la actividad del eje HHG¹⁸. Entre ellas la leptina, hormona derivada de los adipocitos que representa un indicador de la reserva de energía y masa grasa corporal; se ha comprobado que su secreción es indispensable para la activación del eje, progresión puberal y mantenimiento de la fertilidad^{24,25}. Se han descrito mutaciones en los genes que codifican para la leptina o su receptor asociadas a hipogonadismo hipogonadotrófico²⁶.

La insulina es otra hormona implicada en la activación del eje HHG, no solo por su actividad como regulador de la secreción de leptina²⁷ sino también por su actividad directa sobre el hipotálamo²⁸. Existe evidencia de que el factor de crecimiento insulino similar 1 (IGF-1), que es un homólogo estructural de la insulina, actuaría sobre el hipotálamo regulando la actividad del eje HHG²⁹. Por otra parte, la Ghrelina, un péptido secretado por células enteroendocrinas durante el ayuno, que tiene efecto orexígeno y pareciera actuar directamente sobre las neuronas productoras de GnRH, inhibiendo su actividad³⁰.

Yang y col. demostraron que ayunos prolongados, con balance energético negativo, así como dietas ricas en calorías (balance energético positivo) generan desregulación de las neuronas KNDy del núcleo arcuato³¹.

Por otro lado, alrededor de los 6 años se produce la maduración de la zona reticularis de las glándulas suprarrenales, dando lugar a la liberación de andrógenos suprarrenales, en particular el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), marcador de la adrenarca, cuyos signos físicos incluyen vello púbico, vello axilar y olor apocrino y en general se hacen clínicamente evidentes poco después del inicio clínico de la pubertad^{32,33}. En ausencia de desarrollo mamario o agrandamiento testicular, estos cambios físicos no indican activación del eje HHG⁷.

Diagnóstico de la pubertad precoz central

El diagnóstico de pubertad precoz requiere una evaluación integral incluyendo la confección de una historia clínica detallada, con edad de inicio de los signos puberales, antecedentes familiares de pubertad precoz, talla parental y edad de la menarquia materna, así como la presencia de síntomas neurológicos. Durante el examen físico debe evaluarse el estadio de Tanner, antropometría, evaluación de la piel, en búsqueda de manchas café con leche y la exploración neurológica³⁴.

El test de estimulación con GnRH o con un análogo sintético como el leuprolide, es considerada la prueba de referencia para el diagnóstico, sin embargo existen variaciones en los valores de corte utilizados³⁵. Una concentración máxima de LH > 5

UI/L o la relación pico de LH/pico de FSH $\geq 0,6$ son consistentes con la activación del eje HHG³⁶.

Actualmente, hay evidencia que la determinación aislada de LH, cuando se utilizan ensayos ultrasensibles, es un excelente parámetro bioquímico para el diagnóstico de PPC, valores > 0,2UI/L puede considerarse puberal³⁷⁻³⁹. Valores menores, no descartan PPC y se sugiere realizar test de estímulo, sin embargo, con valores entre 0,3 y 0,83 UI/L cuando la presentación clínica no es concluyente también se sugiere realizar un test de estímulo³⁹.

Las determinaciones de estradiol pueden mejorar la sensibilidad de los test de estímulo cuando se realizan entre 18 y 24 h luego de la prueba⁴⁰.

Los valores elevados de estradiol o testosterona si bien apoyan el diagnóstico, no lo excluyen cuando están bajos³⁶.

Por otro lado, la ecografía pélvica en niñas permite evaluar el tamaño y las características del útero y los ovarios, así como descartar patología ovárica. El crecimiento uterino refleja la estimulación estrogénica mientras que el crecimiento ovárico indica estimulación por gonadotrofinas. Una longitud uterina >35 cm y volúmenes ováricos >2 ml se las considera puberales⁴¹.

Durante la infancia, el tamaño uterino se mantiene estable, con una forma cilíndrica y la altura del cuello uterino es mayor que el cuerpo (relación cuerpo/cuello =1:2) Durante la pubertad, se produce un incremento progresivo de la longitud uterina, adquiere una conformación de pera, y la relación cuerpo cuello se invierte (2:1), con evidente engrosamiento endometrial⁴²⁻⁴⁴.

La radiografía de mano y muñeca izquierda permite calcular la edad ósea y es una herramienta fundamental para confirmar el avance de la maduración esquelética asociada a la PP. Para su valoración, generalmente se utiliza el atlas de Greulich y Pyle que facilita calcular la proyección de talla y resulta esencial para evaluar la respuesta al tratamiento^{39,45}.

La resonancia magnética (RM) nuclear de cerebro con foco en la región selar se indica para descartar lesiones del sistema nervioso central. Siempre se recomienda realizarla en niños y en niñas menores de 6 años. Un metaanálisis realizado en 2018 demostró

que solo el 1,6% de las niñas tienen alteraciones del sistema nervioso que requieran intervención⁴⁶.

Tratamiento de la pubertad precoz central

El tratamiento de la pubertad precoz depende de su causa y de la edad del paciente.

Hasta la década de 1980 existían tres enfoques farmacológicos para el tratamiento de la PP. El primero de ellos fue el acetato de medroxiprogesterona (MPA), se administraba por vía oral en una dosis de 10 mg por día o en forma de inyección intramuscular de 100 a 150 mg cada 2 semanas. La MPA disminuye los niveles de gonadotropinas en un grado variable.

Las niñas generalmente experimentaban el cese de la menstruación junto con regresión del desarrollo mamario, así como la estrogenización de la mucosa vaginal. Sin embargo, tuvo poco impacto en la maduración esquelética o en la velocidad de crecimiento^{47,48}. Posteriormente se utilizó danazol, un derivado sintético del 2,3-isoxazol de la 17 α -etilnil testosterona. El primer informe publicado en 1975, involucró a 3 niñas y 2 niños. Si bien las concentraciones de esteroides sexuales disminuyeron, la LH se suprimió de manera inconsistente y no se observó ningún efecto sobre la FSH⁴⁹.

Al igual que el MPA, el danazol resultó ineficiente para la aceleración del crecimiento lineal y la rápida maduración esquelética. También se describieron la aparición de signos de virilización en niñas, especialmente en dosis superiores a 150 mg/m²/día. El tercer agente farmacológico que se utilizó fue el acetato de ciproterona (CA), un esteroide sintético con propiedades antigonadotrópicas y antiandrogénicas. Si bien se comprobó el efecto beneficioso sobre los índices clínicos y bioquímicos de la progresión puberal, así como sobre las tasas de crecimiento y maduración esquelética, posteriormente se reportó el riesgo de desencadenar insuficiencia suprarrenal primaria^{50,51}.

En 1981, se describió el uso de un GnRHa de acción prolongada en una niña de 2 años con PPC idiopática. Después de ocho semanas de tratamiento disminuyeron los valores de gonadotropinas y de estradiol⁵².

En los últimos años, se ha registrado un notable

incremento en la disponibilidad de análogos de GnRH aprobados para el tratamiento de la pubertad precoz en niños. Estos análogos se distinguen por la sustitución de la L-glicina natural en la posición 6 del decapeptido por un aminoácido isómero D. Adicionalmente, en algunos casos se elimina el décimo aminoácido y se modifica la L-prolina natural en la posición 9. Estas modificaciones estructurales interfieren con los sitios de acción de las peptidasas, aumentando significativamente la vida media de las moléculas y mejorando su eficacia terapéutica¹⁷.

La exposición prolongada a GnRH, debido a los análogos de GnRH de depósito, genera una desensibilización del eje HHG produciendo supresión puberal transitoria, deteniendo el avance de la edad ósea, así como frenando el incremento de la velocidad de crecimiento. Debe advertirse que la estimulación inicial puede generar un ligero aumento del tamaño de las mamas, así como un breve sangrado uterino⁵³.

El leuprolide se comercializa en forma de inyecciones intramusculares mensuales en dosis de 7,5 mg o en inyección subcutánea administrada cada 6 meses a 45 mg⁵⁴.

La triptorelina se comercializa en dosis de 3,75 mg, para la aplicación mensual; 11,25 mg para la formulación trimestral o 22,5 mg cada 6 meses, todas se administran por vía intramuscular³⁹.

La eficacia bioquímica puede demostrarse mediante la determinación de LH por un método ultrasensible o LH estimulada, luego de recibir el análogo. La evidencia clínica incluye, desaceleración de la velocidad de crecimiento, falta de progresión e incluso regresión de signos puberales³⁹. Ambos fármacos han demostrado ser efectivos, seguros y similares en términos de eficacia y tolerancia⁵⁵.

El objetivo del tratamiento es mejorar el pronóstico de talla y evitar las posibles consecuencias psicológicas de una pubertad temprana.

DISCUSIÓN

La pubertad precoz, caracterizada por la aparición temprana de los caracteres sexuales secundarios, es una consulta frecuente al endocrinólogo infantil. El inicio y tempo puberal se han modificado

a lo largo de los años, siendo cada vez más tempranos y rápidamente evolutivos. Los mecanismos de activación y funcionamiento del eje HHG aún no están totalmente dilucidados, por lo que un importante porcentaje de casos de PPC en niñas son clasificados como idiopáticos. Los nuevos ensayos ultrasensibles utilizados para la determinación aislada de LH, junto a la evaluación clínica, edad ósea

y ecografía ginecológica permiten realizar una adecuada aproximación diagnóstica. El tratamiento con análogos de GnRH de depósito es la primera línea de elección. Por último, es importante destacar la realización de un diagnóstico oportuno, con el fin de individualizar la decisión terapéutica, teniendo en cuenta las características del paciente, el impacto psicosocial y las expectativas de talla adulta.

Referencias Bibliográficas

- Cartault A, Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Normal Puberty. *La Revue Du Praticien*. 2008 Jun 30;58(12):1311-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18714651/>
- Bourguignon JP, Parent AS. Puberty from Bench to Clinic: Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorder. *Endocrine development*. Vol 29. *Karger Publishers*; 2015. <https://karger.com/books/book/255/Puberty-from-Bench-to-Clinic-Lessons-for-Clinical>
- Sørensen K, Mouritsen A, Aksglæde L, Hagen C, Sloth Mogensen S, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;77(3):137-45. <https://doi.org/10.1159/000336325>.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*, 2003 Oct;24(5):668-693. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0019>.
- Huang A, Reinehr T, Roth C. Connections between Obesity and Puberty. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020 Oct;14:160-168. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.08.004>.
- López-Rodríguez D, Franssen D, Heger S. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects on Puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep;35(5):101579. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/288347>
- Laufer D, Davrieux M, Garcia L. Desarrollo Puberal En La Niña Y Adolescente. *Arch Pediatr Urug*. 2023 Jun;94(s1):e403. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v94nnspe1/1688-1249-adp-94-nspe1-e403.pdf>
- Castro-Feijóo L, Pombo M. Pubertad precoz. *An Pediatr Contin*. 2006;4(2):79-87. <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-sumario-vol-4-num-2-S1696281806X72608>
- Escomel E. La Plus Jeune Mere du Monde. *La Presse Medicale*; 1939 may 31;47(43):875.
- Kaplowitz PB. Link Between Body Fat and the Timing of Puberty. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(Supplement 3):S208-S217. https://pediatrics.aapublications.org/content/121/Supplement_3/S208
- Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):84-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117864>
- Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017 Oct 24;14(10):1266. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101266>.
- Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023 Dec 1;7(12):886-96. [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(23\)00237-7](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(23)00237-7)
- Pagani S, Calcaterra V, Acquafredda G, Montalbano C, Bozzola E, Ferrara P, et al. MKRN3 and KISS1R Mutations in Precocious and Early Puberty. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020 Mar 30;46:39. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0808-6>.

15. Eugster EA. Peripheral Precocious Puberty: Causes and Current Management. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;71(1):64–7. <https://karger.com/hrp/article-abstract/71/Suppl.%201/64/369949/Peripheral-Precocious-Puberty-Causes-and-Current?redirectedFrom=fulltext>
16. Brito, VN, Latronico AC, Arnhold I, Bilharinho Mendonca B. Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;51/1:18–31. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000100005>.
17. Fuqua JS, Eugster EA. History of Puberty: Normal and Precocious. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95(6):568–78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446322/>
18. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016 Mar;4(3):254–64. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5192018/>
19. Kuiru-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82(2):73–80. <https://karger.com/hrp/article/82/2/73/162597/Activation-of-the-Hypothalamic-Pituitary-Gonadal>
20. Herbison AE. The Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator. *Endocrinology*. 2018 Sep 28;159(11):3723–36. <https://academic.oup.com/endo/article/159/11/3723/5078409#137745161>
21. Goodman RL, Coolen LM, Lehman MN. A Role for Neurokinin B in Pulsatile GnRH Secretion in the Ewe. *Neuroendocrinology*. 2014;99(1):18–32. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3976461/>
22. Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, et al. Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021 Jan 26;118(5):e2009156118. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7865162/>
23. Goodman R, Herbison AE, Lehman MN, Navarro VJ. Neuroendocrine control of gonadotropin-releasing hormone: Pulsatile and surge modes of secretion. *J Neuroendocrinol*. 2022 Jan;34(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9948945/>
24. Farooqi IS, O’Rahilly S. 20 years of leptin: Human disorders of leptin action. *Journal of Endocrinology*. 2014 Oct;223(1):T63–70. <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/223/1/T63.xml>
25. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin’s Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biology of Reproduction*. 1999 Feb;60(2):216–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915984/>
26. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jan 18;356(3):237–47. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2670197/>
27. Tsai M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Stimulation of leptin secretion by insulin. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012 Dec;16(Suppl 3):S543–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602982/>
28. Moret M, Stettler R, Rodieux F, Gaillard RC, Waeber G, Wirthner D, et al. Insulin Modulation of Luteinizing Hormone Secretion in Normal Female Volunteers and Lean Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Neuroendocrinology*. 2008 Oct 2;89(2):131–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832802/>
29. Wolfe A, Divall S, Wu S. The regulation of reproductive neuroendocrine function by insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014 Oct;35(4):558–72. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4175134/>
30. Farkas I, Vastagh C, Sárvári M, Liposits Z. Ghrelin Decreases Firing Activity of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in an Estrous Cycle and Endocannabinoid Signaling Dependent Manner. *PLoS ONE*. 2013 Oct;8(10):e78178. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3790731/>

31. Yang JA, Yasrebi A, Snyder M, Roepke TA. The interaction of fasting, caloric restriction, and diet-induced obesity with 17 α -estradiol on the expression of KNDy neuropeptides and their receptors in the female mouse. *Molecular and cellular endocrinology*. 2016 May;437:35–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507595/>
32. Kempná P, Marti N, Udhane SS, Flück CE. Regulation of androgen biosynthesis – A short review and preliminary results from the hyperandrogenic starvation NCI-H295R cell model. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015 Jun 1;408:124–<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25543021/>
33. Xing Y, Lerario AM, Rainey W, Hammer GD. Development of Adrenal Cortex Zonation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015 Jun;44(2):243–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038200/>
34. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocrine development*. 2016;29:230–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345994/>
35. Sodero G, Pane LC, Di Samo L, Rigante D, Cipolla C. Clinical Pediatric Endocrinology. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2023 Apr;32(3):192–194. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10288295/pdf/cpe-32-192.pdf>
36. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(2):123–130. <https://scholarworks.indianapolis.iu.edu/items/c7db74ed-b829-4061-8c4c-6fbd088926f5>
37. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 2013 Oct 29;99(1):15–20. <https://adc.bmj.com/content/99/1/15.long>
38. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a Single Unstimulated Luteinizing Hormone Level to Diagnose Central Precocious Puberty in Girls. *PEDIATRICS*. 2009 May 26;123(6):e1059–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482738/>
39. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;91(6):357–72. <https://karger.com/hrp/article/91/6/357/162902/Use-of-Gonadotropin-Releasing-Hormone-Analogs-in>
40. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clinical Endocrinology*. 2013 Jan;78(3):398–404. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2012.04517.x>
41. de Vries L, Phillip M. Role of Pelvic Ultrasound in Girls with Precocious Puberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 2011;75(2):148–52. <https://karger.com/hrp/article-abstract/75/2/148/166045/Role-of-Pelvic-Ultrasound-in-Girls-with-Precocious?redirectedFrom=fulltext>
42. Caprio MG, Di Serafino M, De Feo A, Guerriero E, Perillo T, Barbuto L, et al. Ultrasonographic and multimodal imaging of pediatric genital female diseases. *Journal of Ultrasound*. 2019 Feb;22(3):273–89. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6704207/>
43. Holm K, Mosfeldt Laursen E, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995 Sep 1;6(3):175–81. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.1995.06030175.x>
44. Talarico V, Rodio MG, Viscomi A, Galea E, Galati MC, Raiola G. The role of pelvic ultrasound for the diagnosis and management of central precocious puberty: An update. *Acta Biomédica*. 2021 Nov 4;92(5):e2021480–0. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8689311/>
45. Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced Bone Age as an Indicator Facilitates the Diagnosis of Precocious Puberty. *Jornal de Pediatria*. 2018 Jan;94(1):69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.03.010>
46. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018 Jun;31(7):701–10. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2018-0052/html>
47. Reiter EO, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM. Responsivity of Pituitary Gonadotropes to Luteinizing Hormone-releasing Factor in Idiopathic

- Precocious Puberty, Precocious Thelarche, Precocious Adrenarche, and in Patients Treated with Medroxyprogesterone Acetate. *Pediatric Research*. 1975 Feb;9(2):111–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1090891/>
48. Warren MP, Mathews JH, Morishima A, Vande Wiele R. The effect of medroxyprogesterone acetate on gonadotropin secretion in girls with precocious puberty. *The American journal of the medical sciences*. 1975 May;269(3):375–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1155493/>
49. Lee PA, Thompson RG, Migeon CJ, Blizzard RM. The effect of danazol in sexual precocity. *The Johns Hopkins Medical Journal*. 1975 Dec;137(6):265–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/173912/>
50. Kauli R, A Pertzalan, R Prager-Lewin, Grunebaum MF, Laron Z. Cyproterone acetate in treatment of precocious puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 1976 Mar 1;51(3):202–8. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1545909/>
51. Girard J, Baumann JM, U Bühler, K Zuppinger, Haas HG, Staub JJ, et al. Cyproteroneacetate and ACTH Adrenal Function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1978 Sep;47(3):581–6. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/47/3/581/2678811?redirectedFrom=fulltext>
52. Crowley WF,Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrm agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1981 Feb;52(2):370–2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6780592/>
53. Banerjee S, Bajpai A. Precocious Puberty. *Indian Journal of Pediatrics*. 2023 Apr;90(6). <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-023-04554-4>
54. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1371–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1863>[PubMed]0021-972X
55. Valenzise M, Nasso C, Scarfone A, Rottura M , Cafarella G, Pallio G, et al. Leuprolide and Triptorelin Treatment in Children with Idiopathic Central Precocious Puberty: An Efficacy/Tolerability Comparison Study. *Frontiers in Pediatrics*. 2023 May 17:11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1170025>



Desafíos clínicos en la transición de género en un varón trans con síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos en el contexto de la menopausia

Clinical challenges in gender transition in a trans man with metabolic syndrome and psychiatric disorders in the context of menopause

*Ana Belén Orrigo¹, Mariela Sigal¹, Miriam Llano¹, Irma Cruzado¹

¹Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Álvarez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: orrioganabelen@gmail.com

Conflictos de intereses: las personas autoras declaran no tener conflictos de interés.

Resumen

La diversidad de género y las intervenciones médicas relacionadas han adquirido mayor visibilidad en las últimas décadas, destacándose la importancia de enfoques integrales para la afirmación de género. Iniciar terapia hormonal de afirmación de género (THAG) en personas trans mayores de 50 años con múltiples comorbilidades, como el síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos, representa un desafío clínico significativo, especialmente en el contexto de la posmenopausia.

Se presenta el caso de un varón trans de 58 años con antecedentes de trastorno bipolar, obesidad y resistencia a la insulina, quien inició terapia con testosterona en gel, ajustada gradualmente según la respuesta clínica, bajo un monitoreo continuo e interdisciplinario. Durante el tratamiento, se observaron cambios masculinizantes leves, estabilización parcial de los síntomas psiquiátricos y mejoras en parámetros metabólicos. Este caso destaca la complejidad y los retos de implementar estrategias interdisciplinarias para abordar con seguridad y eficacia los desafíos asociados al tratamiento hormonal en personas trans mayores con factores de riesgo significativos.

Palabras Clave: Diversidad de Género; Terapia de Afirmación de Género; Testosterona; Menopausia; Síndrome Metabólico; Trastornos Psiquiátricos.

Abstract

Gender diversity and related medical interventions have gained greater visibility in recent decades, highlighting the importance of comprehensive approaches to gender affirmation. Initiating gender-affirming hormone therapy (GAHT) in transgender individuals over 50 years of age with multiple comorbidities, such as metabolic syndrome and psychiatric disorders, represents a significant clinical challenge, especially in the postmenopausal context.

This report presents the case of a 58-year-old transgender man with a history of bipolar disorder, obesity, and insulin resistance, who began treatment with testosterone gel, gradually adjusted according to clinical response, under continuous and interdisciplinary monitoring. During treatment, mild masculinizing changes, partial stabilization of psychiatric symptoms, and improvements in metabolic parameters were observed. This case highlights the complexity and challenges of implementing interdisciplinary strategies to safely and effectively address the risks associated with hormone therapy in older transgender individuals with significant risk factors.

Key words: Gender Diversity; Gender-Affirming Therapy; Testosterone; Menopause; Metabolic Syndrome; Psychiatric Disorders.

INTRODUCCIÓN

La diversidad de género ha cobrado mayor visibilidad en las últimas décadas, afectando a un porcentaje significativo de la población. Se estima que su prevalencia puede variar entre el 0,5% y el 1,3% en personas asignadas hombres al nacer, y entre el 0,4% y el 1,2% en aquellas asignadas mujeres¹.

Diferentes guías clínicas proporcionan recomendaciones sobre las modalidades de tratamiento hormonal para la afirmación de género^{2,3}. Con respecto al tratamiento masculinizante, si bien los hombres trans que reciben terapia con testosterona no presentan evidencia consistente de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, se ha observado un aumento leve en la presión arterial sistólica, elevaciones en los triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, así como una reducción de las lipoproteínas de alta densidad, sin cambios significativos en el colesterol sérico total^{4,5}. En hombres trans se ha documentado disminución de la resistencia a la insulina y reducción del 10% en la grasa corporal total durante el primer año de tratamiento. A pesar de estas alteraciones metabólicas, la incidencia de diabetes tipo 2 (DBT 2) en personas trans después del inicio de la terapia hormonal no difiere de la población general. Esto sugiere que, aunque la terapia hormonal puede influir en los componentes del síndrome metabólico, otros factores también juegan un papel crucial en el desarrollo de la DBT 2 en esta población^{4,7}.

Por otro lado, la terapia hormonal puede desencadenar o exacerbar episodios maníacos, especialmente en individuos con una predisposición a trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, el inicio del tratamiento hormonal en personas con profundo deseo de hormonización podría tener un impacto positivo en su imagen y autoestima. La fluctuación de los niveles hormonales puede influir en la estabilidad emocional del paciente, aumentando el riesgo de impulsividad y conductas autolesivas⁸.

Con respecto a las dosis y monitoreo de tratamiento, se recomienda iniciar con dosis conservadoras y progresar según la respuesta del paciente^{2,3}. Esto es especialmente relevante para el período de la posmenopausia ya que pueden tener diferentes necesidades y riesgos. Los efectos de la masculinización suelen evidenciarse entre los tres y seis meses de iniciado el tratamiento, con cambios observables como la modificación de la voz, redistribución de grasa corporal y aumento del vello corporal^{2,3}.

Es fundamental un enfoque multidisciplinario en el manejo de la salud mental y hormonal de las personas trans, asegurando que se implementen estrategias de intervención adecuadas para mitigar los riesgos asociados, al tiempo que se apoya su

bienestar psicológico y su deseo de afirmación de género.

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un individuo trans varón de 58 años de edad, que consulta en julio de 2022 solicitando tratamiento de hormonización. Desde la infancia se ha identificado como masculino, aunque experimentó una significativa represión por parte de su familia. A la fecha de la consulta se dedicaba al comercio informal y tenía estudios secundarios completos.

Historia personal y familiar

El paciente estuvo casado y tiene dos hijos, ambos nacidos por parto natural. En cuanto a su desarrollo puberal, su menarca ocurrió a los 15 años; mientras que su última menstruación fue a los 50. Entre sus antecedentes médicos, se destaca un diagnóstico de trastorno bipolar con internación en 2020 tras un intento autolítico (dos años antes de la consulta inicial), lo que resalta la importancia de un abordaje integral que considere tanto su salud mental como endocrinológica. Es tabaquista y no tiene antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas o alcohol.

A nivel familiar, se registra que su tío paterno fue diagnosticado con cáncer de próstata, mientras que su hermana padeció cáncer hepático asociado a Hepatitis C.

Evaluación clínica inicial

El paciente se encontraba en tratamiento farmacológico con litio (1000 mg), risperidona (6 mg), quetiapina (50 mg), citalopram (20 mg) y clonazepam (1 mg). En el examen físico, presentaba talla de 1,60 m, peso de 92,3 kg y un índice de masa corporal (IMC) de 36 kg/m², lo que indica obesidad y su riesgo metabólico asociado. La presión arterial era de 120/60 mmHg. Se observaba la presencia de acantosis nigricans en pliegues cutáneos, lo que sugiere resistencia a la insulina.

Los estudios complementarios incluyeron citología: negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NILM), mamografía bilateral con proyección axilar (BI-RADS II), y electrocardiograma con trazado normal. Se realizaron análisis de laboratorio de rutina y hormonales para evaluar los niveles de testosterona y otros parámetros relevantes (ver Tabla 1).

Plan de tratamiento

Se inició tratamiento hormonal con gel transdérmico de testosterona al 1% en dosis progresivas, con el objetivo de alcanzar niveles androgénicos en rango masculino. Complementariamente, se

recomienda cese del consumo de tabaco y se enfatiza en el plan alimentario adecuado, acompañado de actividad física. Aporta bajo tratamiento con testosterona, valores de glucemia 113 mg/dl y 129 mg/dl por lo que se inicia tratamiento con metformina 850 mg/día.

Seguimiento y evolución

Durante el seguimiento mensual del paciente se evaluó la respuesta al tratamiento hormonal y el estado de salud mental. En las primeras consultas, se observó leve hirsutismo en las extremidades superiores; efecto esperado y bien recibido por el paciente.

Si bien el objetivo bioquímico del tratamiento de hormonización en varones trans es lograr un nivel de testosterona total entre 3,5 y 7 ng/mL, no está claro si estos valores son también adecuados en menopausia. Por otra parte, en este paciente las comorbilidades presentadas indujeron un inicio de tratamiento a muy bajas dosis lo que retrasó el logro de dicho objetivo.

En cuanto al resto del perfil bioquímico, se observó una tendencia hacia la normalización de los parámetros metabólicos (ver Tabla 2).

Se continuó el tratamiento con metformina y se realizaron modificaciones en el tratamiento psiquiátrico por el equipo de salud mental según la

Tabla 1. Resultados iniciales de laboratorio, julio 2022.

Análisis	Resultado	Rango normal
FSH	15.4 mUI/mL	23.0-116.3 mUI/mL (posmenopausia)
LH	6.04 mUI/mL	15.9-54.0 mUI/mL (posmenopausia)
PRL (Prolactina)	36 ng/mL	4.8-23.3 ng/mL
Estradiol (E2)	34 pg/mL	<20 pg/mL (posmenopausia)
17 OH Progesterona	0.84 ng/mL	0.1-1.2 ng/mL
Testosterona total	0.11 ng/mL	Hombres: 3.5-7.0 ng/mL Mujeres: 0.1-0.8 ng/mL
Testosterona libre	1.73 pg/mL	Hombres: 58.8 - 184 pg/mL / Mujeres: 1.2 - 11.2 pg/mL Mujeres postmenopausia: 0.6 - 10.7 pg/mL
Testosterona biodisponible	5.47 ng/mL	Mujeres: 0.02 - 0.27 ng/mL / Mujeres postmenopausia: 0.06 - 0.25 ng/mL / Hombres: 1.4 - 4.3 ng/mL
SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales)	35 nmol/L	Mujeres: 26 - 110 nmol/L / Mujeres postmenopausia: 14 - 69 nmol/L / Hombres: 19 - 90 nmol/L
DHEAS	179 µg/dL	35-430 µg/dL (adulto)
Androstenediona (D4)	1.2 ng/mL	0.3-2.5 ng/mL
TSH	2.78 µUI/mL	0.4-4.0 µUI/mL
T4 Libre	0.7 ng/dL	0.8-1.8 ng/dL
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Atpo)	Negativo	Negativo
Anticuerpos antitiroglobulina (aTg)	Negativo	Negativo
Glucosa	120 mg/dL	70-110 mg/dL
Insulina	13.3 µU/mL	2.0-25.0 µU/mL
HbA1C	5.1	<5.7 (no diabético)
Colesterol total	158 mg/dL	<200 mg/dL
LDL	75 mg/dL	<100 mg/dL
HDL	45 mg/dL	>50 mg/dL
TAG	189 mg/dL	<150 mg/dL
TGO	24 UI/L	Hasta 32 UI/L
TGP	32 UI/L	Hasta 33 UI/L

Tabla 2. Laboratorio de control bajo terapia hormonal, abril 2023

Análisis	Resultado	Rango normal
Testosterona total	2.18 ng/mL	Hombre: 3.5-7.0 ng/mL / Mujeres: 0.1-0.8 ng/mL
Testosterona libre	21.5 ng/dL	0.8-1.8 ng/dL
SHBG	84.1 nmol/L	Mujer postmenopausia: 14-69 nmol/L Hombres:19-90 nmol/L
Glucosa en ayunas	95 mg/dL	70-110 mg/dL
Colesterol total	119 mg/dL	<200 mg/dL
LDL	52 mg/dL	<100 mg/dL
HDL	32 mg/dL	>50 mg/dL
TAG	174 mg/dL	<150 mg/dL

evolución anímica del paciente. El paciente reportó mejoría significativa, con menos episodios de angustia y mayor estabilidad en su vida diaria.

En mayo de 2024, se identificó una opacidad nodular en el cuadrante inferior derecho mediante mamografía. Ante este hallazgo, se optó por mantener el tratamiento con testosterona en gel, con un seguimiento riguroso y una evaluación continua en patología mamaria.

El paciente fue atendido de manera interdisciplinaria, incluyendo el servicio de nutrición, con el objetivo de optimizar su plan alimentario y fomentar la actividad física regular. La mejora en su bienestar psicológico, atribuida en parte a los efectos positivos de la terapia hormonal, contribuyó a un aumento significativo en la frecuencia y duración de sus actividades físicas. Este incremento, junto con un plan nutricional adecuado, se reflejó en una pérdida de peso progresiva y en mejoras tanto en sus parámetros metabólicos como en su salud general, fortaleciendo los resultados del tratamiento médico de manera integral.

DISCUSIÓN

La terapia hormonal de afirmación de género (THAG) siempre representa un desafío. En este paciente, el antecedente de patología psiquiátrica, el diagnóstico de DBT 2 y la menopausia constituyen situaciones que hacen aún más dificultoso su abordaje y seguimiento.

Numerosas publicaciones han destacado los efectos positivos de la THAG en individuos que reciben tratamiento psiquiátrico, especialmente en relación con su bienestar psicológico. Distintos estudios demuestran que la THAG se asocia con una notable disminución de síntomas depresivos, ansiedad y otros trastornos psicológicos en personas transgénero. En un estudio a largo plazo de

Ruppin y Pfäfflin publicado en 2015 se evaluaron a 35 mujeres trans (edad media: 52,9) y a 36 hombres trans (edad media: 41,2) en tratamiento durante al menos 10 años. Los resultados mostraron significativamente menos trastornos psicológicos y dificultades interpersonales en el seguimiento, además de mayor satisfacción personal con la vida⁹. De manera similar, un seguimiento de 2 años realizado en Italia reveló que 54 personas trans bajo THAG presentaron menos enfermedades psicopatológicas, malestar corporal y síntomas depresivos en comparación con aquellos sin tratamiento¹⁰. Más recientemente, un estudio de Aldridge y col desarrollado en el Reino Unido mostró una notable disminución de depresión y ansiedad en una cohorte de 178 personas trans bajo THAG, seguidas durante 18 meses en servicios de salud mental¹¹. En el caso presentado, el paciente reportó una mejoría significativa en su ánimo, con mayor estabilidad emocional y disminución de episodios de angustia. Este efecto puede atribuirse tanto al impacto positivo de la testosterona en el bienestar psicológico como al abordaje interdisciplinario, incluyendo la intervención del equipo de salud mental.

En cuanto al perfil glucídico, los estudios a corto plazo sugieren un aumento en la insulinosensibilidad con terapia androgénica y una disminución con la terapia feminizante¹². La Red Europea para la Investigación de la Incongruencia de Género (ENIGI, por sus siglas en inglés) mostró que la testosterona en hombres trans genera cambios significativos en el perfil lipídico, como aumento en colesterol total, LDL y triglicéridos, y reducción de HDL, lo cual sugiere la necesidad de un monitoreo cercano del riesgo cardiovascular y de estrategias personalizadas para mitigar posibles complicaciones metabólicas en esta población^{12,13}. Otros estudios, como los de Liu y col.¹⁴ y Allen y col.¹⁵, corroboran estos

hallazgos, subrayando la necesidad de un monitoreo cercano, especialmente durante el primer año de terapia hormonal. Asimismo, en correlación con la literatura pudimos observar que la evolución del perfil metabólico mostró una tendencia hacia la normalización: glucosa en ayunas de 95 mg/dL y una reducción del colesterol total a 119 mg/dL tras el inicio de tratamiento con metformina y el control nutricional. A pesar de que el HDL permaneció bajo (32 mg/dL), los triglicéridos se redujeron levemente de 189 mg/dL a 174 mg/dL, reflejando una respuesta inicial favorable.

El inicio de la terapia hormonal con testosterona en este paciente trans varón en posmenopausia mostró mejoras significativas en varios parámetros clínicos, incluyendo una reducción progresiva de la glucosa en ayunas, estabilización parcial de los parámetros lipídicos y un aumento en su bienestar emocional, acompañado de una mayor motivación para adoptar hábitos saludables como el ejercicio regular. Estos cambios reflejan el impacto positivo de la terapia hormonal, no solo en la afirmación

de género sino también en el perfil metabólico y psicológico del paciente.

Sin embargo, este caso destaca los desafíos de iniciar y ajustar el tratamiento en personas con múltiples comorbilidades, como el síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos. La administración de dosis bajas de testosterona, ajustadas de manera progresiva según la respuesta clínica, permitió minimizar riesgos y asegurar un manejo seguro y efectivo.

El enfoque interdisciplinario fue esencial para optimizar los resultados, integrando atención psiquiátrica, endocrinológica, ginecológica, nutricional y clínica. Esta colaboración facilitó un seguimiento cercano, asegurando no solo la mejora de los parámetros metabólicos sino también el apoyo emocional y psicológico necesario para el éxito del tratamiento.

En conclusión, este caso resalta la importancia de estrategias integrales y monitoreo continuo para maximizar los beneficios de la terapia hormonal y mejorar la calidad de vida de pacientes trans mayores con factores de riesgo significativos.

Referencias Bibliográficas

- D'hoore L, T'Sjoen G. Gender-affirming hormone therapy: An updated literature review with an eye on the future. *J Intern Med.* 2022 May;291(5):574-592.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3869-3903.
- Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman JL, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism.* 2012;13(4): 165-232.
- Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, Ewan J, Touyz RM, Currie G, et al. Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults. *Hypertension.* 2019 Dec;74(6):1266-1274.
- Van Velzen D, Wiepjes C, Nota N, van Raalte D, de Mutsert R, Simsek S, et al. Incident Diabetes Risk Is Not Increased in Transgender Individuals Using Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):e2000-e2007.
- Tangpricha, Gender-affirming Hormone Therapy and Risk of Diabetes in Transgender Persons. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022;107(6):e2632-e2633.
- Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology.* 2023;11(2):204-214.
- Budge SL, Adelson JL, Howard KA. Anxiety and depression in transgender individuals: the roles of transition status, loss, social support and coping. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(3):545-557.
- Rupp U, Pfäfflin F. Long-Term Follow-Up of Adults with Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav.* 2015;44(5):1321-9.
- Fisher AD, Castellini G, Ristori J, Casale H, Cassioli E, Sensi C, et al. Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4260-4269.
- Aldridge Z, Patel S, Guo B, Nixon E, Bouman WP, Witcomb GL, et al. Long-term effect of gender-affirming hormone treatment on depression and anxiety symptoms in transgender people: A prospective cohort study. *Andrology.* 2021;9(6):1808-1816.
- Cocchetti C, Romani A, Collet S, Greenman Y, Schreiner T, Wiepjes C, et al. The ENIGI (European Network for the Investigation of Gender Incongruence) Study: Overview of Acquired Endocrine Knowledge and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2022 Mar 24;11(7):1784.
- Van Velzen DM, Paldino A, Klaver M, Nota NM, Defreyne J, Hovingh GK, et al. Cardiometabolic Effects of Testosterone in Transmen and Estrogen Plus Cyproterone Acetate in Transwomen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):1937-1947.
- Liu YH, Wu TH, Chu CH, Lin YC, Lin LY. Metabolic effects of cross-sex hormone therapy in transgender individuals in Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2021;84(3):267-272.
- Allen AN, Jiao R, Day P, Pagels P, Gimpel N, SoRelle JA. Dynamic Impact of Hormone Therapy on Laboratory Values in Transgender Patients over Time. *J Appl Lab Med.* 2021;6(1):27-40.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

Impacto de las olas de calor en la calidad del semen: Un estudio retrospectivo en Argentina entre 2005 y 2023

Impact of heat waves on semen quality: A retrospective study in Argentina between 2005 and 2023

Gustavo Luis Verón¹, Ania Antonella Manjon¹, Lidia Arévalo², Jorge Santiago², Mónica Hebe Vazquez-Levin¹.

¹ Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Laboratorio CEUSA-LAEH, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: mhvazl@gmail.com

Resumen

Las olas de calor (OC), definidas como períodos con temperaturas diarias mayores al promedio histórico en una región específica, son cada vez más frecuentes en los últimos años. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el impacto de las OC sobre la calidad del semen. El estudio de Verón y col. analizó los datos de 54 926 hombres (18-60 años) sometidos a análisis de rutina de semen entre 2005 y 2023 en la unidad de andrología del Laboratorio CEUSA-LAEH (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina). Los registros de temperatura fueron proporcionados por el Servicio Meteorológico Nacional. Se registraron 124 días de OC (al menos 3 días consecutivos con más de 32,3°C de máxima y 22°C de mínima). Los hombres expuestos a OC durante la espermatogénesis exhibieron menor número de espermatozoides (concentración y recuento; $P < 0,0001$) y morfología normal (% espermatozoides normales y recuento de mótilos normales; $P < 0,05$). Estas diferencias fueron más pronunciadas cuando se compararon eyaculados expuestos a varias OC (2013/2023) o a ninguna (2005/2007/2016). Se encontró una asociación negativa entre la calidad seminal y la duración del OC. Además, la exposición a ≥ 6 días de OC durante la espermatogénesis resultó en una asociación negativa ($P < 0,05$) entre la exposición temprana (espermatocitogénesis: 64-90 días antes de la recolección de semen) y la calidad del semen.

Este estudio destaca la asociación negativa entre la exposición temprana a OC durante el desarrollo espermático, evidenciado por una disminución en la calidad seminal. Estos resultados aportan al manejo de los pacientes en consulta por fertilidad, así como a tener un enfoque colaborativo integral que involucre políticas gubernamentales globales, prácticas sostenibles y esfuerzos coordinados entre políticas, atención médica e investigaciones científicas.

Palabras Clave: Olas de Calor; Temperatura; Calidad del Semen; Espermatogénesis; Edad; Cambio Climático

Abstract

Heat waves (HW; periods with daily temperatures surpassing the historical average for a specific region) have become more frequent worldwide in recent years, but few studies have reported their association with semen quality. The study by Verón et al. evaluated data from 54 926 men (18-60 years) undergoing routine semen analysis between 2005-2023 at CEUSA-LAEH andrology unit, in Buenos Aires, Argentina. Temperature readings were provided by the Servicio Meteorológico Nacional. A total of 124 days had HW (at least 3 consecutive days with over 22°C (minimum) and 32.3°C (maximum) for Buenos Aires). Men exposed to HW during spermatogenesis exhibited lower sperm number (concentration and count; $P < 0.0001$) and normal morphology (% normal sperm and normal motile count; $P < 0.05$). These differences were most pronounced between semen samples from years with several HW (2013/ 2023) and none (2005/2007/2016). A multiple regression analysis revealed a negative association between semen quality and HW length, suggesting a prolonged exposure more detrimental than an acute one. Exposure to ≥ 6 -days HW during spermatogenesis resulted in a negative ($P < 0.05$) association between early exposure (spermatocytogenesis: 64-90 days prior semen collection) and semen quality.

This study highlights the negative association between early exposure to HW during sperm development, as evidenced by a decrease in seminal quality. These results contribute to the management of patients in fertility consultation, as well as to having a comprehensive collaborative approach that involves global government policies, sustainable practices and coordinated efforts between policies, medical care and scientific research.

Key words: Heat Waves; Temperature; Semen Quality; Spermatogenesis; Age; Climate Change

ANÁLISIS CRÍTICO

*Mónica Hebe Vazquez-Levin¹, Gustavo Luis Verón¹, Ania Antonella Manjon¹

¹ Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia: mhvazl@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es una enfermedad del sistema reproductor masculino y/o femenino, definida como la incapacidad de lograr un embarazo después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección¹. A nivel mundial, alrededor del 17,5 % de las personas adultas (aproximadamente 1 de cada 6 personas) sufrirán infertilidad en algún momento de su vida², de las cuales el 50 % de los casos se atribuyen a factores masculinos³. Esta creciente prevalencia se alinea hacia una tendencia mundial de disminución global del recuento de espermatozoides, que se asocia con el aumento observado de la infertilidad masculina en las últimas décadas^{4,5}. Diversos factores contribuyen a la infertilidad masculina, como los trastornos genéticos y endocrinos, las infecciones, la exposición a toxinas, la edad, estilos de vida y los cambios ambientales, entre otros⁶⁻⁸. Específicamente, en lo que concierne a la temperatura, para que se dé una espermatogénesis eficiente, la temperatura testicular de los mamíferos es regulada entre 3 y 7 °C por debajo de la temperatura corporal. En este sentido, las condiciones que inducen estrés térmico, como el varicocele, la obesidad y la exposición prolongada al calor se asocian con una menor calidad de semen⁹. En línea con estas observaciones, se ha encontrado una asociación entre la calidad seminal y la exposición a altas temperaturas en trabajadores expuestos al calor (soldadores, panaderos y herreros), quienes exhiben una calidad seminal menor en comparación con los trabajadores administrativos¹⁰. Además, varios estudios han demostrado una asociación negativa entre la temperatura ambiente y la calidad del semen¹¹, y se ha informado de una menor calidad seminal en muestras obtenidas de bancos de semen o laboratorios de andrología durante el verano en comparación con otras estaciones^{12,13}.

El cambio climático se caracteriza por la alteración de los patrones climáticos regionales y globales. Un efecto preocupante del cambio climático es

el incremento a nivel mundial en las temperaturas máximas, la frecuencia y la duración de las olas de calor (OC), definidas como períodos con temperaturas diarias que superan el promedio histórico de una región específica. Esto representa una problemática debido al efecto negativo de las OC en la salud humana, que conducen a afecciones como agotamiento por calor, síncope por calor, golpe de calor, que en última instancia resultan en la muerte. Cabe destacar que Argentina fue testigo de un aumento del 14% en el riesgo de muerte por causas naturales durante las OC entre 2005 y 2015, siendo la población <15 y >84 años la más vulnerable¹⁴. En un estudio reciente, Deng y col. exploraron el impacto de las OC sobre la calidad seminal en países de Oriente, identificando una asociación significativa negativa¹⁵, sin embargo, no existen estudios que aborden este tema en Occidente y, particularmente en Latinoamérica.

El estudio tuvo como objetivo determinar la asociación entre las OC y la calidad seminal en Argentina, particularmente en la Ciudad de Buenos Aires, mediante la realización de un análisis detallado utilizando una extensa cohorte de pacientes de la unidad de Andrología del Centro CEUSA-LAEH ubicado en la misma ciudad y que cuenta con un laboratorio clínico referente en la materia.

El diseño y el muestreo de la investigación

La asociación entre las OC y la calidad del semen se evaluó en una cohorte de 54 907 pacientes de entre 18 y 60 años que asistieron a la unidad de andrología del laboratorio clínico CEUSA-LAEH para realizar un examen de rutina del semen entre septiembre de 2005 y julio de 2023. Los datos meteorológicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires para el período 2005-2023 fueron proporcionados por el Servicio Meteorológico Nacional de Argentina. Durante el período estudiado, y según la definición de OC, hubo 287 días con temperaturas que superaron los 32,3°C de máxima y 22°C de mínima. De estos, 124 tuvieron OC pues, según la definición de OC, se deben dar estas temperaturas al menos 3 días seguidos. Cabe destacar que la ocurrencia máxima de días de OC se observó entre noviembre y marzo (finales de la primavera y verano en el hemisferio Sur), meses que coinciden con los períodos de las temperaturas más altas de bulbo seco.

Mediante el uso de herramientas de programación y estadísticas, Verón y col. encontraron una asociación negativa entre las OC y un conjunto de parámetros seminales que sirven para evaluar el potencial fértil masculino.

Objetivos y hallazgos

Inicialmente, en el estudio se compararon los valores de los parámetros seminales de las muestras de hombres expuestos (grupo expuesto) y no expuestos (grupo no expuesto) para al menos una OC durante la espermatogénesis entre 2005 y 2023. En este segmento del estudio solo se incluyeron hombres menores de 40 años, basándose en hallazgos previos del mismo grupo de investigación que reportaron una asociación negativa entre la edad masculina y la calidad del semen¹⁶. Como resultado, se determinó que la concentración, recuento, y morfología de espermatozoides móviles fueron menores en el grupo expuesto a OC comparados con los de los hombres del grupo no expuesto. Contrastando con estos hallazgos la vitalidad la vitalidad y la motilidad de los espermatozoides (total y progresiva) fueron mayores en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto, lo cual sugiere un efecto deletéreo de las OC sobre algunos parámetros seminales.

Seguidamente, se evaluó el impacto de la ocurrencia de OC sobre la calidad seminal durante alguno de los cuatro períodos previos a la eyaculación: la espermatocitogénesis (64-90 días antes de la recolección de semen), la meiosis (40-63 días antes de la recolección de semen), la espermiogénesis (17-39 días antes de la recolección de semen) y la maduración/almacenamiento del epidídimo (0-16 días antes de la recolección de semen). Se analizaron las diferencias estandarizadas entre los grupos expuesto y no expuesto y se determinó que la concentración, recuento, morfología y recuento de espermatozoides móviles normales eran menores ($P<0,05$) en el grupo expuesto que en el grupo no expuesto en casi todos los períodos. Esto sugiere que el efecto deletéreo de las OC impacta sobre los parámetros seminales en todos los procesos previos a la eyaculación, tanto en las diferentes etapas de la espermatogénesis como en la maduración y almacenamiento en el epidídimo. Se calcularon además las tasas de anomalías de los parámetros seminales para los cuatro períodos previos a la eyaculación considerando el límite de referencia inferior establecido por la OMS (percentilo 5)¹⁷. Como resultado, el grupo expuesto exhibió tasas más altas de anomalías de concentración y morfología espermáticas ($P<0,05$) en comparación con las muestras del grupo no expuesto durante varias etapas del desarrollo espermático.

Se analizó el impacto de condiciones extremas de OC sobre la calidad seminal. En 2013 y 2023 se registró el mayor número de días de OC, 18 y 23,

respectivamente, mientras que en 2005, 2007 y 2016 no se registró ninguna OC. Se realizó el análisis anterior en muestras de hombres menores de 40 años del grupo expuesto a al menos una OC en 2013 o 2023, o no expuesto (2005, 2007 o 2016) durante el desarrollo espermático. En el grupo expuesto se encontró menor volumen de semen, concentración de espermatozoides, recuento total y total de móviles, morfología y recuento de móviles normales ($P<0,05$) que en los del grupo no expuesto. La exposición durante estos períodos extremos reveló un cambio 3,86 veces mayor en el recuento total de espermatozoides móviles en comparación con todo el período de estudio. Estos hallazgos confirman un efecto deletéreo de las OC sobre los parámetros seminales y estiman el impacto en condiciones extremas.

La asociación entre las OC y la calidad del semen también fue evaluada en los años 2013 y 2023 frente a 2005, 2007 y 2016, considerando la edad como un posible factor adicional. Los hombres menores de 40 años presentaron una menor concentración ($P<0,05$), recuento de espermatozoides móviles totales y móviles normales en las muestras del grupo expuesto a OC, mientras que los de 40 años o mayores además presentaron menor ($P<0,05$) vitalidad y motilidad (total y progresiva) de los espermatozoides. Esto sugiere que un efecto deletéreo de las OC a todas las edades.

La duración de las OC mostró una asociación negativa con el volumen del semen, la concentración, el recuento, la motilidad, el recuento total de espermatozoides móviles y el recuento normal de espermatozoides móviles. Se consideró además el número de OC y su temperatura media máxima para comprender el impacto combinado, y se determinó una correlación negativa de la calidad espermática con la duración de la OC, particularmente después de 2 a 3 OC durante el desarrollo. Además, se observó una asociación negativa significativa entre la mayoría de los parámetros de calidad seminal y la duración de la OC, especialmente cuando las temperaturas superaron los 30,12°C (percentil 50). Esto sugiere que el impacto adverso en la calidad seminal se vuelve más pronunciado con un mayor número de OC y temperaturas más altas.

Estos hallazgos coinciden con los informes sobre usuarios de saunas y baños calientes, conductores profesionales, panaderos y soldadores que muestran una calidad de semen significativamente inferior después de una exposición prolongada¹⁸. Por el contrario, los aumentos agudos de la temperatura corporal, como los que se producen en los deportistas, parecen tener un efecto positivo o nulo

sobre la salud general y la calidad del semen¹⁹.

Para evaluar el período en el que la asociación perjudicial entre la duración de la ola de calor y la calidad del semen fue más pronunciada, se analizaron los datos de muestras de hombres de menos de 40 años expuestos a una sola OC de al menos 6 días consecutivos (por encima del percentil 90) durante todo el período de desarrollo espermático (90 días). Como resultado, se determinó una correlación positiva significativa entre el día de exposición durante el desarrollo espermático (1-90) y el volumen del semen, la vitalidad y la motilidad total espermática, y el recuento total de espermatozoides móviles. Esto sugiere un efecto más pronunciado de las OC que ocurren durante las primeras semanas de la espermatogénesis. Dada la naturaleza sensible a la temperatura de la espermatogénesis, es posible que las alteraciones en la termorregulación testicular pueden inducir la apoptosis de las células germinales a través del daño del ADN, lo que resulta en un arresto espermatogénico y posteriores reducciones en el recuento de espermatozoides⁹ (ver Cuadro 1).

DISCUSIÓN

- El estudio analizado es el primero de Argentina y de la Región de las Américas sobre la asociación entre OC y alteraciones en los parámetros seminales en hombres en consulta en laboratorio de andrología.

- El estudio ofrece información clave sobre la compleja conexión entre OC y calidad seminal.
- Mediante el uso de herramientas estadísticas y de programación, se encontró una asociación negativa entre las OC y los parámetros seminales que se evalúan como indicadores de potencial fértil masculino en el examen de rutina.
- Los resultados destacan la importancia de considerar los factores climáticos en el contexto de la salud reproductiva masculina.
- Los hallazgos se suman a otros factores que han contribuido a la disminución de la calidad del semen a nivel mundial en las últimas décadas.
- La evaluación de la calidad del semen, que sirve como un indicador indirecto de la infertilidad masculina, podría ser un activo valioso para el desarrollo de políticas públicas.
- El aumento en la frecuencia de OC en Argentina representa una amenaza no solo para la salud humana, sino también para el desarrollo demográfico, ya que puede conducir a un aumento en la inversión pública en salud reproductiva y reproducción médicamente asistida.
- Solo mediante el trabajo articulado entre los ámbitos asistencial, de concientización y de políticas sanitarias se podrán enfrentar los desafíos que plantea el cambio climático y anticipar un mejor escenario para la salud reproductiva y general de las personas.

Cuadro 1. Hallazgos destacados

- La exposición a olas de calor (OC) se asoció a una peor calidad seminal, encontrándose menor cantidad de espermatozoides, así como menor proporción de espermatozoides con formas normales.
- A mayor cantidad de días de OC peor calidad seminal.
- Las muestras de semen obtenidas en los períodos de mayor cantidad de OC presentaron poblacionalmente una cantidad total de espermatozoides móviles 10% menor a la registrada en las que nunca estuvieron expuestas.
- Se encontró asociación negativa entre las OC y la calidad seminal tanto en hombres de menos y más de 40 años.
- Los hombres expuestos a OC durante el desarrollo de sus espermatozoides (3 meses previos a la obtención de la muestra de semen) presentaron una menor cantidad de espermatozoides totales, móviles y con formas normales en comparación con aquellos que no estuvieron expuestos durante ese período.
- El efecto negativo es mayor cuando las OC ocurren al principio del período de tres meses de desarrollo de los espermatozoides.
- La exposición prolongada (OC de 6 días o más) es peor que la exposición aguda, como ocurre con trabajadores expuestos al calor de forma crónica (panaderos, trabajadores metalúrgicos, choferes) respecto de los que presentan exposición de forma aguda (deportistas).

Referencias Bibliográficas

- 1 World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- 2 World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: *World Health Organization*; 2023.
- 3 Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 26:37.
- 4 GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators. 2024. Global fertility in 204 countries and territories, 1950–2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021.
- 5 Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update.* 2023; 29:157-176.
- 6 Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018; 15:369-384.
- 7 Kimmins S, Anderson RA, Barratt CLR, Behre HM, Catford SR, De Jonge CJ, et al. Frequency, morbidity and equity - the case for increased research on male fertility. *Nat Rev Urol.* 2024; 21:102-124.
- 8 De Jonge CJ, Barratt CLR, Aitken RJ, Anderson RA, Baker P, Chan DYL, et al. Current global status of male reproductive health. *Hum Reprod Open.* 2024; Apr 12;2024(2):hoae017. doi: 10.1093/hropen/hoae017. PMID: 38699533; PMCID: PMC11065475.
- 9 Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online.* 2015; Jan;30(1):14-27. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.018. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25456164.
- 10 Hamerezaee M, Dehghan SF, Golbabaee F, Fathi A, Barzegar L, Heidarnajad N. Assessment of Semen Quality among Workers Exposed to Heat Stress: A Cross-Sectional Study in a Steel Industry. *Saf Health Work.* 2018; 9:232-235.
- 11 Zhang Y, Zhong L, Xu B, Yang Y, Ban R, Zhu J, et al. SpermatogenesisOnline 1.0: a resource for spermatogenesis based on manual literature curation and genome-wide data mining. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41(Database issue):D1055-62.
- 12 Rosa-Villagrán L, Barrera N, Montes J, Riso C, Sapiro R. Decline of semen quality over the last 30 years in Uruguay. *Basic Clin Androl.* 2021; 31:8.
- 13 Verón GL, Tissera AD, Bello R, Estofan GM, Hernández M, Beltramone F, et al. Association between meteorological variables and semen quality: a retrospective study. *Int J Biometeorol.* 2021; 65:1399-1414. doi: 10.1007/s00484-021-02112-1. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33834291.
- 14 Chesini F, Abrutzky R, Titto E. Mortalidad por olas de calor en la ciudad de Buenos Aires, Argentina (2005-2015). *Cad. Saude Publica* 2019; 35(9):e00165218 doi: 10.1590/0102-311x00165218
- 15 Deng X, Wang Q, Shi C, Wei J, Lv Z, Huang S, et al. Heat wave exposure and semen quality in sperm donation volunteers: A retrospective longitudinal study in south China. *Environ Res.* 2023; Nov 1;236(Pt 2):116665. doi: 10.1016/j.envres.2023.116665. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37451571.
- 16 Verón GL, Tissera AD, Bello R, Beltramone F, Estofan G, Molina RI, et al. Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics. *Fertil Steril.* 2018; 110:68-75.e4.
- 17 World Health Organization. 2021. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 6th ed.
- 18 De Toni L, Finocchi F, Jawich K, Ferlin A. Global warming and testis function: A challenging crosstalk in an equally challenging environmental scenario. *Front Cell Dev Biol.* 2023; Jan 16;10:1104326. doi: 10.3389/fcell.2022.1104326. PMID: 36726592; PMCID: PMC9885165.
- 19 Racinais S, Moussay S, Nichols D, Travers G, Belfekih T, Schumacher YO, et al. Core temperature up to 41.5°C during the UCI Road Cycling World Championships in the heat. *Br J Sports Med.* 2019; 53:426-429



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.