

UAH

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y/O METAANÁLISIS SOBRE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO HORMONAL CRÓNICO EN PERSONAS TRANSEXUALES

Grado en Medicina

Presentado por:
D^a MAR CANO RUIZ

Tutorizado por:
Dra. D^a AMELIA LUQUE GARCÍA

Co- Tutorizado por:
Dra. D^a ELENA MENDOZA SIERRA

Alcalá de Henares, a 4 de Mayo de 2022.

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y/O METAANÁLISIS SOBRE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO HORMONAL CRÓNICO EN PERSONAS TRANSEXUALES

SYSTEMATIC REVIEWS AND/OR META-ANALYSES ON THE SAFETY OF CHRONIC HORMONAL TREATMENT IN TRANSEXUAL PEOPLE

RESUMEN: Las personas transgénero reciben terapia hormonal cruzada de forma crónica para suprimir las características sexuales secundarias natales. El objetivo de esta revisión bibliográfica (revisiones sistemáticas y/o metaanálisis sobre seguridad entre 2016 y 2021) fue conocer la seguridad de este tratamiento a largo plazo. Los resultados obtenidos no encuentran una asociación significativa entre el cáncer de mama y el uso de testosterona en hombres transgénero, ni entre el riesgo quirúrgico en hombres y mujeres transgénero comparado con cisgénero. Sin embargo sí que existieron diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo quirúrgico, la función cognitiva, y el perfil lipídico en pacientes transgénero y cisgénero. Se concluye una escasa evidencia científica sobre la seguridad del tratamiento hormonal crónico en pacientes transexuales, objetivándose la necesidad de realizar estudios observacionales en vida real para conocer a largo plazo el riesgo cardiovascular, cognitivo, oncológico y quirúrgico en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Transexual; Efectos secundarios; Transgénero; Disforia de género; Hormonas sexuales

ABSTRACT: Transgender people receive chronic cross-hormonal therapy to suppress natal secondary sex characteristics. The objective of this bibliographic review (systematic reviews and/or meta-analyses on safety between 2016 and 2021) was to determine the long-term safety of this treatment. The results obtained do not find a significant association between breast cancer and the use of testosterone in transgender men, nor between the surgical risk in transgender men and women compared to cisgender. However, there were statistically significant differences between surgical risk, cognitive function, and lipid profile in transgender and cisgender patients. Little scientific evidence is concluded on the safety of chronic hormonal treatment in transsexual patients, pointing out the need to carry out observational studies in real life to determine the long-term cardiovascular, cognitive, oncological and surgical risk in this group of patients.

KEY WORDS: Transsexual; Side effects; Transgender; Gender dysphoria; Sex Hormones

ABREVIATURAS:

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

BVS: Biblioteca Virtual de Salud

CAIS: Síndrome de Insensibilidad Completa a los Andrógenos

CSHT: Tratamiento Hormonal Cruzado

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

DIG: Discordancia entre la identidad de género y el sexo biológico.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual

GnRH: Hormona Liberadora de Gonadotropina

HDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

LDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

TFG: Trabajo Fin de Grado

TG: Triglicéridos

THM: Transexual Hombre a Mujer

TMH: Transexual Mujer a Hombre

WPATH: World Professional Association for Transgender Health

ÍNDICE

ABREVIATURAS:	3
1) INTRODUCCIÓN	5
1.1. Definiciones	5
1.2. Criterios del DSM-5 y CIE-10	5
1.3. Otros criterios de evaluación y diagnóstico	7
1.4. Cirugía de reasignación de sexo	9
1.5. Tratamiento hormonal	10
1.5.1. Tratamiento hormonal cruzado en transexuales THM	10
1.5.2. Tratamiento hormonal cruzado en transexuales TMH	10
1.6. Ficha técnica de los fármacos empleados en el tratamiento hormonal cruzado	11
1.6.1 Medicamentos antiandrógenos	11
1.6.2 Análogos de la GNRH	12
1.6.3 Estrógenos	13
1.6.4 Progestágenos	13
1.6.5 Andrógenos	14
2) OBJETIVO	14
3) MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1. Estrategia de búsqueda y base de datos consultada	14
3.2. Utilización de CASPe para valorar las revisiones sistemáticas	15
4) RESULTADOS	15
4.1 Diagrama de flujo de los artículos seleccionados	15
4.3. Resultados de las revisiones sistemáticas	16
4.3.1 Efecto del tratamiento hormonal sobre el perfil lipídico	17
4.3.2. Efecto del tratamiento hormonal sobre la función cognitiva	18
4.3.3. Efecto del tratamiento hormonal sobre el riesgo quirúrgico	19
4.3.4. Efecto del tratamiento hormonal en el cáncer de mama	21
5. DISCUSIÓN	23
5.1. Del transexualismo a la disforia de género en el DSM	23
5.2. Esteroides sexuales y riesgo cardiovascular en personas transgénero	23
5.3. Tratamiento hormonal de afirmación de género y función cognitiva en adultos jóvenes transgénero	24
5.4. Asociación del riesgo quirúrgico con el uso de hormonas exógenas en pacientes transgénero	25
5.5. Cáncer de mama en transexuales de mujer a hombre	26
6) CONCLUSIONES	27
7) AGRADECIMIENTOS	27
8) ANEXOS	27
9) BIBLIOGRAFÍA	38

1) INTRODUCCIÓN

La sociedad actual está basada en un sistema de sexo/género binario. A la persona a la que se asigna un sexo en función de los genitales que presenta al nacer se le asigna un rol de género y se espera que tenga una expresión de género acorde con su sexo biológico. Merece mención hacer una diferencia entre el sexo y el género. El **sexo** se asigna al nacer, hace referencia al estado biológico de una persona como hombre o mujer, y está asociado a los cromosomas, la prevalencia hormonal y anatomía interna y externa. El **género** hace referencia a los atributos, las actividades, las conductas y los roles establecidos en una sociedad, que en particular considera apropiados para niños y hombres, o niñas y mujeres [1].

1.1. Definiciones

Transgénero se refiere al amplio espectro de personas que se identifican con un género diferente de su género actual [2].

Transexual denota un individuo que busca, o ha experimentado, una transición social de hombre a mujer o de mujer a hombre, que en muchos casos, pero no en todos, también implica una transición somática mediante tratamiento hormonal cruzado y cirugía genital [2].

El **tratamiento hormonal cruzado** denota el uso de hormonas feminizantes en un individuo al que se le asignó varón al nacer (en base a indicadores biológicos tradicionales) o el uso de hormonas masculinizantes al individuo que se le asignó mujer al nacer (en base a los indicadores biológicos tradicionales) [2].

La **identidad de género** hace referencia a la experiencia personal de ser hombre, mujer o de ser diferente que tiene una persona [2].

La **expresión de género** se refiere al modo en que una persona comunica su identidad de género a otras a través de conductas, su manera de vestir, peinados, voz o características corporales [1].

La **disforia de género** se refiere a las angustias que pueden acompañar a la incongruencia entre el género expresado o experimentado y el género asignado. Aunque no todos los individuos experimentarán angustia como resultado de tal incongruencia, muchos se angustian si no se dispone de la intervención física deseada por medio de hormonas y / o cirugía [2].

1.2. Criterios del DSM-5 y CIE-10

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), entiende este fenómeno como un trastorno que denomina disforia de género, definiéndolo como “malestar que puede

acompañar a la incongruencia ente el género experimentado o expresado por un sujeto y el género asignado”. Hoy en día para establecer un diagnóstico de “disforia de género” (302.85). Se tiene en cuenta:

A. La incongruencia debe establecerse durante al menos 6 meses de duración, manifestada por al menos dos de los siguientes criterios:

- Una marcada incongruencia entre el género experimentado / expresado y las características sexuales primarias y / o secundarias (o en adolescentes jóvenes, las características sexuales secundarias anticipadas).
- Un fuerte deseo de deshacerse de las características sexuales primarias y / o secundarias debido a una marcada incongruencia con el género experimentado / expresado (o en adolescentes jóvenes, un deseo de prevenir el desarrollo de las características sexuales secundarias anticipadas).
- Un fuerte deseo por las características sexuales primarias y / o secundarias del otro género.
- Un fuerte deseo de ser del otro género (o algún género alternativo diferente del género asignado a uno).
- Un fuerte deseo de ser tratado como el otro género (o algún género alternativo diferente del género asignado a uno).
- Una fuerte convicción de que uno tiene los sentimientos y reacciones típicos por el otro género (o algún género alternativo diferente del género asignado).

B. La condición está asociada con angustias clínicamente significativas o deterioro en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento [2].

Los cambios efectuados tras la última revisión de dicho manual respecto al DSM-4 [3], consiste básicamente en la eliminación del apartado “trastorno o desorden de la identidad de género” y el desplazamiento de la “disforia de género” de la categoría de “Disfunciones sexuales y trastornos parafilicos” a una propia, denominada “Disforia de género” [2].

Por otra parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10), redactada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluye dentro de los trastornos mentales y del comportamiento, los “trastornos de la identidad de género” entre los cuales se encuentra la “transexualidad”, que viene definida como “un deseo de vivir y de ser aceptado como integrante del sexo opuesto, habitualmente acompañado de un sentimiento de incomodidad o de inadecuación al sexo anatómico propio, y un deseo de someterse a cirugía y a tratamiento hormonal para hacer el propio cuerpo tan congruente como sea posible con el sexo preferido por la persona”. Sin embargo, en la CIE-11, que ha entrado en vigor este año 2022, no está incluido este término y, además no se ha categorizado como un trastorno mental o desorden de la identidad de género, ya que aparece recogido dentro de las “Condiciones relacionadas con la salud sexual, asignándolo como “discordancia de género” [4].

Se conocen como hombres transexuales las personas cuyo sexo asignado es femenino, pero que viven y se identifican como hombres, y alteran o desean alterar sus físicos mediante operaciones quirúrgicas y tratamiento hormonal para parecerse más fielmente a su identidad de género [1].

Por otra parte, se conocen como mujeres transexuales las personas cuyo sexo asignado es masculino, pero que se identifican y viven como mujeres, y alteran o desean alterar sus físicos mediante operaciones quirúrgicas y tratamiento hormonal para parecerse más fielmente a su identidad de género [1].

1.3. Otros criterios de evaluación y diagnóstico

Para la evaluación de los pacientes afectos en las alteraciones de la identidad de género es aconsejable seguir los protocolos internacionales de la Asociación Internacional Harry Benjamin (HBIAGDA) (actualmente llamada World Professional Association for Transgender Health (WPATH)) y la Endocrine Society.

El objetivo de la **asociación WPATH** es promover atención, tratamiento, educación, investigación, defensa y actuación pública basados en las pruebas existentes sobre la salud transgénero. El objeto de tratamiento de la séptima y última versión son las personas que presentan disforia de género, siempre y cuando la disforia no sea secundaria o esté mejor explicada por otros diagnósticos. Esta versión establece que para personas con disforia de género se pueden considerar estas opciones de tratamiento [5]:

- Cambios en la expresión e identidad (como vivir parcial o totalmente en un rol de género distinto al asignado y consistente con la identidad de género que siente como propia).
- Terapia hormonal para masculinizar o feminizar el cuerpo.
- Cirugía para cambiar las características sexuales primarias y/o secundarias.
- Psicoterapia (individual, en pareja, en familia o en grupo) con diversos objetivos como: explorar la identidad, rol y expresión de género; centrarse en el impacto negativo de la disforia de género y el estigma en la salud mental; reducir la transfobia internalizada; buscar el apoyo social y de iguales; mejorar la imagen personal; o fomentar la resiliencia.

Esta última versión elimina la psicoterapia como criterio de elegibilidad para el acceso a terapia hormonal o quirúrgica, aunque le otorga importancia a través de la cantidad de funciones que se le asignan.

El profesional de salud mental debe ayudar a las personas con disforia de género a afirmar su identidad de género, explorando la gran cantidad de posibilidades para la expresión de dicha identidad y tomando decisiones al respecto de las distintas opciones que hay de tratamiento para aliviar esa disforia [5].

La **Endocrine Society** recomienda que el diagnóstico de disforia de género se lleve a cabo por un equipo especializado basándose en los criterios de DSM-5 y el CIE-10 [6].

Estas recomendaciones recogen los parámetros y las instrucciones, como un consenso internacional para el diagnóstico y tratamiento de las disforias entre identidad de género y sexo biológico (DIG). Este tratamiento se debe llevar a cabo en unidades especializadas con un abordaje multidisciplinar. Dentro de estos equipos tenemos a los especialistas en la salud mental que confirmaran el diagnóstico inicial y serán los encargados de llevar a cabo una tarea psicoterapéutica del seguimiento de estos pacientes [7].

El paciente va a desarrollar el tratamiento en tres fases: el diagnóstico y su experiencia real, el tratamiento hormonal y las cirugías de reasignación sexual. Hay que tener en cuenta que no todas las personas transgénero hacen la transición. No todo el mundo que lo hace transiciona de la misma forma. Algunas personas hacen una transición social y no médica. Hay personas que deciden recluir

al tratamiento médico y no hacerse cirugías, o simplemente eligen un tipo de cirugía antes que otro [1].

—> Diagnóstico y experiencia en la vida real.

Evaluación inicial de la salud mental con psicoterapia y soporte terapéutico. La evaluación diagnóstica es un proceso complejo que debe ser evaluado y controlado de manera rigurosa. Esta primera fase se continuará a lo largo del proceso de transición de la persona, con su correspondiente evaluación periódica, psicoterapia y en caso que fuera necesaria la terapia familiar. Se deberá coordinar con endocrinos y cirujanos. Esta evaluación precisa de unos 4-6 meses como mínimo. Importante recalcar la importancia del diagnóstico diferencial ya que la falta de certeza en esta fase está asociada a un incremento de arrepentimiento tras la realización del tratamiento de reasignación sexual.

—> Valoración endocrinológica e intervención hormonal

Los dos principales objetivos de la terapia hormonal son reducir la concentración de hormonas endógenas, y de esta forma, las características sexuales secundarias de su mismo sexo biológico, así como reemplazar estas por aquellas propias del sexo con el que se identifica. Se puede decir que la terapia hormonal utilizada es similar a la de los pacientes que sufren hipogonadismo [8]. La desaparición total de estas características no siempre es posible. En los transexuales de hombre a mujer (THM) no hay forma de revertir el desarrollo del esqueleto si ya se ha completado la maduración puberal, tampoco se podrá eliminar el vello facial ni la masculinización de la voz, tampoco se consigue un desarrollo mamario deseado. En los transexuales de mujer a hombre (TMH) es más fácil de conseguir caracteres masculinos. El efecto máximo de los tratamientos no se consigue hasta 2 o 3 años de tratamiento [6].

Los tratamientos deben ser prescritos y monitorizados por un especialista endocrinólogo ya que la elección del tratamiento hormonal, su método de liberación y dosificación, debe ajustarse al paciente con el mínimo riesgo para su salud y máxima eficacia.

1.4. Cirugía de reasignación de sexo

Para la mayoría de los pacientes, la reasignación quirúrgica genital es el paso esencial para conseguir una vida satisfactoria en el rol del sexo con el que se identifican. Se debe valorar cada caso de forma individual. La genitoplastia con preservación de la sensibilidad neurológica es la técnica estándar.

1.5. Tratamiento hormonal

1.5.1. Tratamiento hormonal cruzado en transexuales THM

Por una parte el tratamiento hormonal cruzado en transexuales THM es más complejo que en los TMH. El objetivo es eliminar el crecimiento del vello, inducir al crecimiento de las mamas y proporcionar una distribución de grasa corporal.

Los **estrógenos** son aconsejables por vía oral (estrógenos conjugados o valerato de estradiol) o como estrógenos transdérmicos. Las concentraciones de estradiol deberían mantenerse en los valores medios normales de una mujer premenopáusica o en el límite superior de la fase folicular normal (estradiol 100 pg/ml) [7].

El uso de progestágenos no se aconseja dado que puede elevar los riesgos tromboembólicos, alteraciones hepáticas, cambios de humor, hipertensión arterial y potenciar el resto de efectos negativos que son posibles con el tratamiento estrogénico. En caso de requerir una disminución de estrógenos o intolerancia sí se haría uso de un progestágeno [7].

El objetivo es conseguir unas concentraciones de testosterona total en los límites femeninos (0,5-0,8 mg/ml). Para inhibir la secreción de los andrógenos se suele utilizar en los compuestos con efecto antiandrogénico y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El fármaco de elección es el **acetato de ciproterona** que posee efecto doble, bloquea el receptor androgénico e inhibe la secreción gonadotrópica. Otro antiandrogénico utilizado es la espironolactona. Si el paciente decide realizarse la gonadectomía no será necesario la terapia antiandrogénica.

Otros tratamientos utilizados en menor medida son los agonistas de la GnRh como el acetato de goserelina o leuprorelina, combinado con estrógeno. Ver tabla 1.

1.5.2. Tratamiento hormonal cruzado en transexuales TMH

El objetivo en los hombres transexuales es paralizar la menstruación e inducir una virilización, incluyendo un patrón de vello sexual y una hipertrofia del órgano eréctil. También se pretende generar un descenso de masa grasa y un aumento de masa corporal y de la libido.

Los preparados androgénicos más frecuentes son los ésteres de **testosterona** administrados por vía intramuscular y vía tópica.

El objetivo es mantener unas concentraciones de testosterona total dentro de los valores de referencia de la población masculina (320-1000 ng/dL). El efecto virilizador de los andrógenos y su capacidad de inhibición de las gonadotropinas permite el no tener que usar de forma obligatoria los fármacos antigonadotrópicos para eliminar las menstruaciones. Se suele lograr la amenorrea tras 2-3 meses de tratamiento androgénico. Además, el tratamiento androgénico debe mantenerse tras la cirugía genital para evitar sofocos y pérdida de masa ósea [8].

1.6. Ficha técnica de los fármacos empleados en el tratamiento hormonal cruzado

Población	Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina o antiandrógenos	Hormonas esteroideas
TMH	No aplicable	Testosterona transdérmica en gel, testosterona subcutánea o intramuscular
THM	Antiandrógenos	Valerato de estradiol vía oral o tópico, acetato de medroxiprogesterona

Tabla 1: Régimen hormonal utilizado pacientes transgénero. Fuente: propia.

1.6.1 Medicamentos antiandrógenos

Los antiandrógenos son medicamentos que inhiben la producción de andrógenos gonadales. El efecto de estos medicamentos sobre la fertilidad y la función sexual masculina es reversible, sin embargo puede producirse una infertilidad irreversible tras varios meses de tratamiento. Entre los medicamentos antiandrógenos encontramos:

- **Acetato de ciproterona:** Es el tratamiento de elección. Es un antagonista de los receptores de andrógenos, la dosis normal es de 50 mg/día, y puede incrementarse hasta 150 mg/día. Entre los posibles efectos adversos se cita la afectación hepática, ganancia de peso, riesgo aumentado de enfermedades tromboembólicas, fatiga, entre otras. [9]
- **Flutamida:** Medicamento utilizado tras la falta de respuesta con el acetato de ciproterona. La dosis usada es de 250 mg a 750 mg diarios. Entre las posibles reacciones adversas, puede producir efectos adversos hematológicos, insomnio, aumento de la presión arterial, además puede producir efectos gastrointestinales como náuseas y diarrea. [10]
- **Espironolactona:** Es mucho menos efectivo que el acetato de ciproterona pero puede ser útil en pacientes que tienen hipertensión o retención de fluidos como resultado del tratamiento hormonal anterior. La dosis oscila entre 100 mg a 400 mg. Entre los efectos adversos destaca la hiperpotasemia, diarrea, náuseas, estado confusional entre otras. [11]

- **Finasterida:** No es aconsejable como antiandógeno, pero puede ser útil para combatir los patrones masculinos de la calvicie. Suele usarse una dosis de 5 mg/día. Presenta efectos secundarios como impotencia, alteraciones en la eyaculación, reducción de la libido, ginecomastia, erupción cutánea [12].

Es un ensayo controlado aleatorio simple y ciego que involucró a 52 THM obtenido a partir del artículo de Haupt C [13], donde cada participante recibió 4mg/día de valerato de estradiol oral combinado con antiandrógeno, 100mg/día de espironolactona o 25mg/día de acetato de ciproterona, según el grupo se asignaron al azar. Se pudo ver que tras 12 semanas de terapia hormonal feminizante, el cambio de nivel de testosterona en el grupo de ciproterona fue significativamente mayor que el grupo de espironolactona. Por otra parte, las participantes que tomaron acetato de ciproterona alcanzaron un rango femenino de testosterona mayor (>50 ng/dL) mayor en comparación con el grupo de espironolactona.

Entre los efectos adversos que se encontraron, más comúnmente fue la pérdida de la libido. Otros efectos encontrados fue la sensibilidad de los senos, mialgia y aumento de la frecuencia urinaria. También se diagnosticó hiperprolactinemia en un participante del grupo de acetato de ciproterona al final del estudio. Se observaron algunos efectos adversos graves y dos participantes tuvieron que dejar el estudio, uno fue por desarrollo de urticaria después de 2 semanas de terapia hormonal feminizante, el otro paciente se retiró del estudio por aumento de transaminasas en el grupo de acetato de ciproterona. Posteriormente las enzimas hepáticas del participante disminuyeron espontáneamente al nivel inicial sin ningún tratamiento.

La mayoría de los efectos adversos con el tratamiento hormonal feminizante fueron mínimos y bien tolerados en este estudio. Para la terapia hormonal feminizante, el acetato de ciproterona tuvo una mayor eficacia de supresión de testosterona que la espironolactona [14].

1.6.2 Análogos de la GnRH

Actúan sobre la pituitaria, sobreestimándola y rápidamente inhibiendo la GnRH. En unas semanas la producción de andrógenos gonadales se reduce considerablemente. Sus efectos son reversibles por lo que resulta útil en el tratamiento de adolescentes para evitar los cambios durante la pubertad y no inducir la feminización. Entre los antagonistas de la GnRH merece mención:

- **Acetato de Nafarelina:** Se administra vía nasal. Su dosis es de 2mg. Puede causar disminución de peso, parestesia, sofocos, hiper o hipotensión, rinitis, acné, seborrea, artralgia entre otras. [15]
- **Acetato de Goserelina:** Se administra vía subcutánea. Su dosis es de 3,6 mg/mes. Puede causar depresión, parestesia, cefalea, hiperhidrosis, acné, disminución de la densidad mineral ósea entre otras. [16]
- **Acetato de Leuprorelina:** Se administra vía subcutánea. Su dosis es de 3,75 mg/mes. Puede causar vértigos, cefalea, hiperhidrosis, dolor de espalda, entre otros. [17]

1.6.3 Estrógenos

Los estrógenos son los encargados del desarrollo de las características sexuales secundarias de la mujer. La terapia con estrógenos debe mantenerse de por vida aunque el individuo se haya realizado cirugía. Entre los estrógenos destacamos:

- **Valerato de Estradiol:** Es un equivalente al estrógeno natural 17-beta-estradiol. Está considerado como el estrógeno de elección para un mantenimiento a largo plazo en pacientes THM. La dosis prescrita suele ser de 2mg/día vía oral. Entre los efectos adversos destaca cáncer de mama, hipersensibilidad, embolismo, mareo, vómitos, entre otros. [18]
- **Parches transdérmicos de estradiol:** El uso de estrógenos transdérmicos podría conferir una ventaja en pacientes THM de mayor edad ya que éstas tienden a padecer un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica. La dosis utilizada sería 100 microgramos cada 3-7 días [7]. Entre algunos de sus efectos adversos destacan como más frecuentes el dolor mamario, reacciones en el lugar de la aplicación, retención de líquidos, entre otros. [19]

1.6.4 Progestágenos

Los progestágenos no inducen a la feminización, sin embargo son anti-androgénicos. Son utilizados en caso de requerir una disminución en la dosis de estrógenos o si se presenta intolerancia. En estos casos se recomienda:

- **Acetato de Medroxiprogesterona:** Este fármaco se usa para tratar las menstruaciones irregulares hemorrágicas o endometriosis. Es menos virilizante que la testosterona. Entre los efectos secundarios destaca la disminución de la densidad ósea en usos prolongados [20].

1.6.5 Andrógenos

Los andrógenos son las hormonas sexuales masculinas y su función principal es el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. La más utilizada es la testosterona. El objetivo principal es inducir a la virilización [21].

- **Enantato de testosterona:** Vía de administración intramuscular. Se alcanza unos niveles superiores a los fisiológicos posteriormente a la inyección, que va descendiendo significativamente en los días siguientes. Entre sus efectos adversos están los trastornos en sangre, aumento de peso, acné, hiperplasia prostática benigna entre otros. [22]
- **Gel transdérmico de testosterona:** La virilización inicial es más lenta, evita los niveles supra fisiológicos. Se da en una dosis de 2,5-10 g de gel por día. Entre los posibles efectos adversos se encuentra el aumento de la presión arterial, aumento del antígeno prostático específico y trastornos hematológicos. [23]
- **Testosterona Undecanoato:** Tiene una vida media corta y presenta variaciones en niveles séricos de testosterona. Se da una dosis de 1000 mg cada 12 semanas. Entre sus efectos adversos se encuentran los trastornos de sangre y del sistema linfático, aumento de peso, acné y sofocos entre otros. [24]

Haupt, C et al, recientemente pretenden realizar una revisión sistemática para conocer la seguridad de los antiandrógenos o estradiol en THM, encontrando que no hayan estudios analíticos (ensayos clínicos y estudios de cohortes) que analizan esta pregunta de investigación y concluyen que es necesario más investigación en este área [25].

2) OBJETIVO

Conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados de forma crónica en las personas con disforia de género.

3) MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Estrategia de búsqueda y base de datos consultada

Se ha realizado una revisión bibliográfica en PubMed y en la página web de Agencia de Evaluación de Tecnológicas Sanitarias (AETS). También se han consultado las fichas técnicas de los medicamentos utilizados, rechazando los relacionados con el área psicológica.

En un primer momento, se definieron las palabras clave en español y se buscaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), obteniendo la traducción en inglés de cada una:

- Transsexual
- Transsexualism
- Transsexuality
- Side effects
- Transgender
- Gender dysphoria

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed y en la página web AETS.

Los términos de búsqueda en PubMed fueron “(side effects) AND (gender dysphoria[MeSH Terms] AND (2016:2021[pdat])) y “(side effects) AND (transsexualism[MeSH Terms] AND (2016:2021[pdat]))”. Otros criterios que se tuvieron en cuenta:

- El periodo de tiempo entre el 1/01/2016 al 31/12/2021.
- Idioma en inglés y español.
- Tipo de artículo: revisión sistemática o metaanálisis.

Por último, se realizó una búsqueda en la página web AETS introduciendo en el buscador “Transexual” y “Transgénero”.

3.2. Utilización de CASPe para valorar las revisiones sistemáticas

Para valorar la calidad de los artículos se les aplicó el checklist de CASPe (Anexo I).

CASPe es una herramienta de lectura crítica de artículos científicos con tres preguntas generales:

- ¿Es válido el estudio?
- ¿Cuales son los resultados?
- ¿Los resultados ayudarán localmente?

4) RESULTADOS

4.1 Diagrama de flujo de los artículos seleccionados

En la figura 1 podemos observar que la mayoría de resultados proviene de la base de datos de PubMed. Un total de 90 artículos no cumplen el criterio de ser una revisión sistemática y/o metaanálisis. Por otro lado, de los 5 artículos restantes para evaluación completa, uno fue descartado por no estudiar “seguridad”. Finalmente, 4 estudios se consideraron elegibles para esta revisión sistemática. Ver Anexo II.

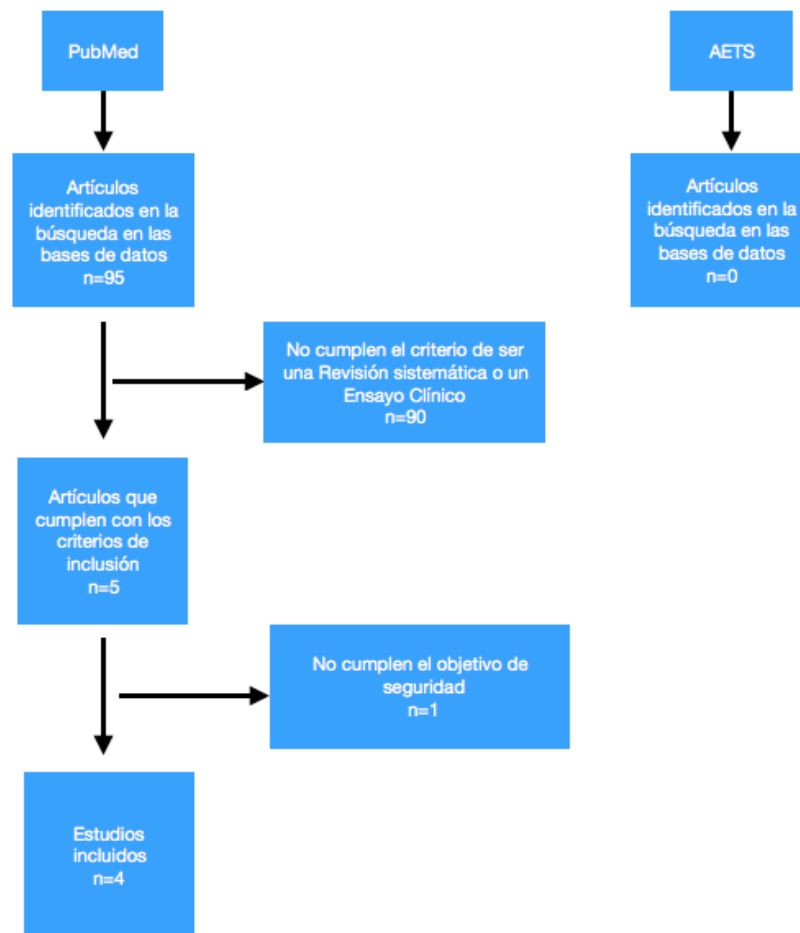


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

4.2 Validez interna de las Revisiones Sistemáticas

En el Anexo III se muestra de forma cualitativa los resultados de las preguntas incluidas en la lectura crítica CASPe consensuada entre alumno y tutor. Esta tabla informa de la validez de las Revisiones Sistemáticas incluidas en este trabajo de fin de grado (TFG). Se puede observar como la validez interna de las dos primeras revisiones sistemáticas es muy elevada siendo menor el de las dos últimas.

4.3. Resultados de las revisiones sistemáticas

En los siguientes apartados se exponen los resultados de las cuatro revisiones sistemáticas de forma individual.

4.3.1 Efecto del tratamiento hormonal sobre el perfil lipídico

En la revisión sistemática de Maraka, S et al; [26] se examina si hay riesgo de padecer alteraciones cardiovasculares en personas transgénero tratadas con hormonas sexuales. Se incluyeron 29 estudios originales con riesgo moderado de sesgo. En pacientes TMH, la terapia con esteroides sexuales se asoció con aumentos estadísticamente significativos en los niveles de triglicéridos séricos (TG) a los 3, 6 y 24 meses y en niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) a los 12 meses y 24 meses (17,8 mg/dL; IC del 95 %: 3,5 a 32,1). Los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) disminuyeron significativamente en todos los períodos de seguimiento (máximo a los 24 meses, -8,5 mg/dL; IC del 95%: -13,0 a -3.9). En pacientes THM, los niveles séricos de TG fueron significativamente más altos a los 24 meses (31,9 mg/dL; IC del 95 %: 3,9 a 59,9) sin ningún cambio en otros parámetros. Se informaron 14/1073 en pacientes THM y en 1/478 en pacientes TMH de eventos de infarto de miocardio, también se vieron eventos de accidente cerebrovascular, TEV y muerte (más frecuentemente en individuos THM). Ver tabla 2.

J Clin Endocrinol Metab, November 2017			
Cambios en el perfil lipídico en mujeres transgénero en diferentes periodos			
	3-6 meses Diferencia de medias IC 95%	12 meses Diferencia de medias IC 95%	≥ 24 meses Diferencia de medias IC 95%
Triglicéridos	9 mg/dL; 95% CI:2.5 a 15.5 mg/dL	14.7mg/dL; 95% CI:-2.7 a 32.1 mg/dL	21.4mg/dL; 95% CI: 0.1 a 42.6mg/dL
LDL	7.1mg/dL; 95% CI:-3.2 a 17.3 mg/dL	11.3 mg/dL; 95% CI:5.5 a 17.1 mg/dL	17.8mg/dL; 95% CI: 3.5 a 32.1 mg/dL
HDL	-6.5 mg/dL; 95% CI:-11.9 a -1.0 mg/dL	-8.1mg/dL; 95% CI:-10.6 a -5.7 mg/dL	- 8.5mg/dL; 95% CI: -13. a -3.9 mg/dL
Colesterol total	10.6 mg/dL; 95% CI:-4.2 a 25.4 mg/dL	12mg/dL; 95% CI:-3.7 a 27.8 mg/dL	14.6mg/dL; 95% CI:-5.1 a 34.3 mg/dL
Cambios en el perfil lipídico en hombres transgénero en diferentes periodos			
	3-6 meses	12 meses	≥ 24 meses
Triglicéridos	3.8 mg/dL; 95% CI:-11.6 a 19.3 mg/dL	13.6mg/dL; 95% CI:-6.4 a 36.6 mg/dL	31.9mg/dL; 95% CI:3.9 a 59.9mg/dL
LDL	-3.1mg/dL; 95% CI:-11.6 a 5.4 mg/dL	-5.7 mg/dL; 95% CI:-19.5 a 8.1 mg/dL	6.6mg/dL; 95% CI: -9.7 a 22.9 mg/dL
HDL	1.2 mg/dL; 95% CI:-5.7 a 8.1 mg/dL	0.3mg/dL; 95% CI:-4.3 a 5.0 mg/dL	0.4mg/dL; 95% CI: -7.7. a 8.5 mg/dL
Colesterol total	-1.1 mg/dL; 95% CI:-9.4 a 7.2 mg/dL	-7.9 mg/dL; 95% CI:-19.9 a 4.01 mg/dL	9.5mg/dL; 95% CI:-5.8 a 24.9 mg/dL

Tabla 2. Cambios en el perfil lipídico en personas transgénero. Fuente: J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3914-3923

4.3.2. Efecto del tratamiento hormonal sobre la función cognitiva

La revisión sistemática desarrollada por Karalexi, MA et al; [27] se estudia el efecto del tratamiento hormonal sobre la habilidad visoespacial, memoria verbal, razonamiento verbal, memoria de trabajo visual, cálculo y coordinación motora. Se eligen diez estudios (siete de cohortes y tres transversales) con un total de 234 pacientes THM y 150 pacientes TMH. La síntesis de estudios de cohortes (n = 5) para la capacidad visoespacial después del tratamiento hormonal mostró una mejora estadísticamente significativa entre paciente THM (g = 0,55, intervalos de confianza [IC] del 95 %: 0,29 0,82) y una mejora con tendencia hacia la significación estadística entre paciente TMH (g = 0,28, IC del 95 %: -0,01, 0,58). Por el contrario, no se demostraron efectos adversos de la administración de hormonas. No se mostraron cambios estadísticamente significativos en los dominios cognitivos restantes (memoria verbal, razonamiento verbal, memoria de trabajo verbal, computación y coordinación motora) de la mayoría de los metaanálisis. La figura 2 y 3 muestran el efecto del tratamiento hormonal crónico visto desde la función cognitiva.

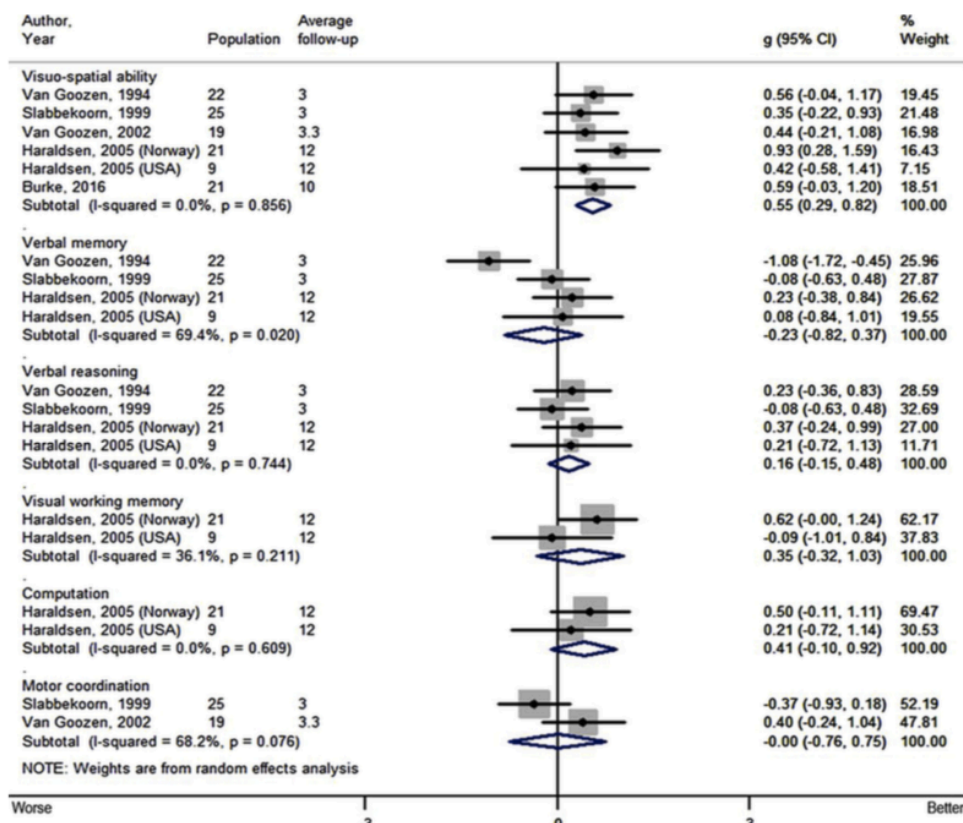


Figura 2. Efecto del tratamiento hormonal cruzado en la función cognitiva en paciente THM.

Fuente: “Psyconeuroendocrinology. 2020; 199:104721 [27].

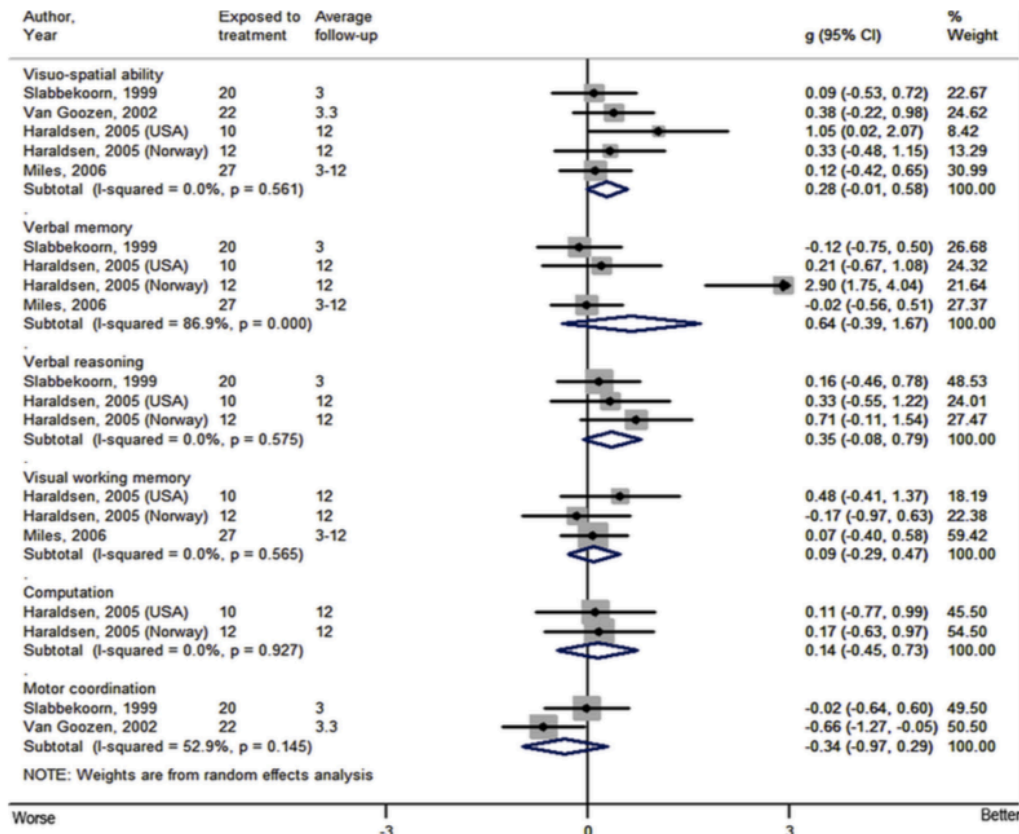


Figura 3. Efecto del tratamiento hormonal cruzado en la función cognitiva en paciente TMH.

Fuente: "Psyconeuroendocrinology. 2020; 199:104721 [27].

4.3.3. Efecto del tratamiento hormonal sobre el riesgo quirúrgico

El artículo realizado por Boskey, ER et al; [28] evalúa si la medicación usada en el tratamiento hormonal cruzado puede tener un riesgo perioperatorio. Se identificaron 18 artículos que abordaban los resultados perioperatorios, n=1 sobre tratamiento hormonal cruzado (CSHT), n=12 sobre estrógenos y progesteronas, n=1 sobre testosterona y n=4 sobre espironolactona y antiandrógenos. No se encontró que el uso de testosterona exógena estuviera asociada con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso u otras complicaciones durante la cirugía. Tampoco la espironolactona no estuvo asociada con resultados quirúrgicos negativos. Los datos que vinculan el uso de estrógenos y la trombosis concluyen los autores que son inconsistentes en el período perioperatorio y no abordan los tipos de estrógenos que se usan con más frecuencia para la CSHT. Por tanto no recomienda suspender esta medicación previo a la cirugía. Ver tabla 3 y 4.

Fuente	Diseño	Nivel de evidencia	Población	Población de control	Hormonas estudiadas	Resultados	Tipo de cirugía	Resultados relevantes	Recomendaciones
Berry et al, 2012	Cohort e retrospectiva	3/ Bajo	88 hombres transgénero de 18 a 44 años que tomaban testosterona en el momento de la cirugía	12 hombres transgénero de 18 a 44 años que no tomaban testosterona en el momento de la cirugía	Testosterona	Varios	Reconstrucción de tórax	11 complicaciones en la cohorte, incluyendo 6 hematomas; todos los hematomas estaban en pacientes que usaban testosterona, pero la diferencia en las complicaciones generales no fue significativa.	La suplementación con testosterona no predispone a los pacientes a complicaciones.
Argalio us et al, 2017	Cohort e retrospectiva	2/ Moderada	947 pacientes masculinos >40 años recibiendo testosterona	4598 pacientes masculinos > 40 años, emparejados por tipo de cirugía y puntaje de propensión	Testosterona	Mortalidad perioperatoria y eventos cardiovasculares	Cirugía no cardíaca	No hubo diferencia en la mortalidad hospitalaria postoperatoria o los eventos cardiovasculares (incluidos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, EP y TVP) para los pacientes que recibieron testosterona exógena antes de la operación.	Concluyó que la testosterona preoperatoria no afecta la mortalidad hospitalaria ni los resultados cardíacos.
Özaydin et al, 2010	Cohort e prospectivo	3/ Bajo	37 pacientes que tomaron espironolactona durante 13-60 días	232 Pacientes que no toman espironolactona	Espironolactona	Fibrilación auricular después de la cirugía	Bypass de arteria coronaria o cirugía valvular	No se pueden sacar conclusiones sobre la seguridad de la espironolactona debido a la baja proporción de pacientes que la reciben.	No se pueden sacar conclusiones sobre la seguridad de la espironolactona debido a la baja proporción de pacientes que la reciben.
Simopoulos et al, 2015	Cohort e retrospectiva	4/ Bajo	132 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida tratados con un agonista de la aldosterona	200 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida tratados con terapia estándar	Espironolactona	Fibrilación auricular después de cirugía cardíaca	Cirugía cardíaca con bomba	Los agonistas de la aldosterona (incluida la espironolactona) redujeron el riesgo de fibrilación auricular posoperatoria después de la cirugía cardíaca con bomba (odds ratio, 2,10 [IC del 95 %, 1,18-3,73]; P = 0,01 para los no usuarios en comparación con los usuarios).	Se necesitan ensayos clínicos aleatorios para determinar si los agonistas de la aldosterona pueden reducir la fibrilación auricular después de la cirugía cardíaca.
Barbano et al, 2017	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo	2/ Bajo	115 Pacientes tomando espironolactona a 12-24 h antes de la cirugía	118 pacientes que tomaron placebo 12-24 h antes de la cirugía	100 mg de espironolactona o placebo	Lesión renal aguda	Cirugía cardíaca	Los resultados sugirieron que una dosis única de espironolactona no protegió contra la lesión renal aguda; el subanálisis de pacientes en el grupo de placebo no encontró un aumento significativo en el riesgo para los pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo con espironolactona en comparación con los no usuarios.	No hay conclusiones claras para el uso de espironolactona en el período perioperatorio.
Billon et al, 2017	Cohort e retrospectiva	4/ Muy bajo	48 pacientes que toman SERM, 39 que toman inhibidores de la aromataasa (anastrozol, letrozol o exemestano)	145 Pacientes que no toman terapia hormonal	Antiestrógenos	Complicaciones perioperatorias	Reconstrucción mamaria	No hubo diferencias en las complicaciones vasculares interoperatorias, la trombosis posoperatoria, la pérdida del colgajo o los eventos tromboembólicos para las mujeres que recibieron inhibidores de la aromataasa. Las probabilidades de complicaciones en la cicatrización de heridas fueron de 4,2 (IC del 95 %, 2,39-7,39; P < 0,001) para las mujeres que recibieron cualquier terapia hormonal. Se observaron aumentos en las tasas de infección, necrosis grasa y retraso en la cicatrización de heridas.	Los antiestrógenos pueden complicar la cicatrización de heridas después de la cirugía. Puede ser aconsejable la suspensión temporal.

Fuente	Diseño	Nivel de evidencia	Población	Población de control	Hormonas estudiadas	Resultados	Tipo de cirugía	Resultados relevantes	Recomendaciones
Batra et al, 2003	Caso-control	4/ Bajo	16 Mujeres posmenopáusicas con exposición a estrógenos y 6 mujeres premenopáusicas con exposición a estrógenos	22 controles combinados	Anticonceptivos orales y terapia hormonal oral	Cicatrización de la herida	Rejuvenecimiento cutáneo con láser	No se encontraron diferencias significativas en la cicatrización de heridas en mujeres que tomaban estrógenos.	No hay necesidad de suspender el estrógeno antes de este tipo de procedimiento. Hay alguna evidencia de que el estrógeno puede promover la curación, pero no hay suficiente evidencia para prescribirlo.

Tabla 3: Estudios que evalúan la asociación de fármacos utilizados en el tratamiento hormonal cruzado con resultados perioperatorios Fuente: JAMA Surg. 2019; 154(2):159-169 [28].

Tipo de Hormona	Población que usa Hormona	Preocupaciones	Resumen de evidencia
Estrógenos	Mujeres transgénero	Trombosis	La evidencia es inconsistente en cuanto a si el uso de estrógenos aumenta el riesgo de trombosis perioperatoria. Los cirujanos pueden querer discutir los pros y los contras de interrumpir el tratamiento con los pacientes. La mayor parte de la investigación perioperatoria ha estudiado los anticonceptivos orales y la terapia hormonal en lugar de los estrógenos transdérmicos que se usan para las mujeres transgénero. No se ha estudiado directamente el efecto de la vía de administración de estrógenos sobre el riesgo perioperatorio, pero los estrógenos transdérmicos se asocian con un riesgo general más bajo de tromboembolismo venoso.
Antiandrógenos	Mujeres transgénero	Poco claro	Evidencia limitada de que la espironolactona no afecta la morbilidad perioperatoria, pero la investigación se limita a la cirugía cardíaca.
testosterona	Hombres transgénero	Trombosis, hematoma	Evidencia limitada sugiere que la testosterona no afecta la morbilidad perioperatoria.
Liberador de gonadotropina agonistas hormonales	Adolescentes transgénero antes de iniciar el tratamiento hormonal cruzado	No aplica	Hasta donde sabemos, no hay evidencia directa de cómo estos medicamentos afectan la morbilidad perioperatoria.

Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre el riesgo perioperatorio de los tratamientos hormonales para personas transgénero. Fuente: JAMA Surg. 2019; 154(2):159-169 [28].

4.3.4. Efecto del tratamiento hormonal en el cáncer de mama

En la revisión sistemática llevada a cabo por Fledderus AC et al; [29] se investiga la evidencia analítica con respecto a la terapia con testosterona y la neoplasia mamaria en pacientes TMH. En este estudio se incluyeron 22 artículos (12 reportes de un caso y 10 estudios de cohortes retrospectivo) con un total de eventos de 23 cáncer de mama en pacientes TMH. En nueve casos se informó un historial positivo de cáncer de mama y la prueba del gen BRCA fue negativa en cinco de estos. El estado de los receptores de estrógeno y progesterona se informó en veinte y diecinueve casos respectivamente. El estrógeno fue positivo en diecisiete (17/20), y la progesterona fue positiva en trece (13/19). El receptor HER2 se informó en trece casos, siendo positivo en siete (7/13). El receptor de andrógenos se informó en seis sujetos y fue positivo en cinco (5/6). Se informó un cáncer de mama triple negativo. En cinco de los diez estudios de cohorte, no se encontraron casos de cáncer de mama, estos estudios de cohorte fueron relativamente pequeños.

Uno de estos estudios solo encontró un caso de malignidad mamaria en el grupo de hombres transexuales que no usaban testosterona (n = 130), concluyendo que no existe un riesgo elevado para las personas que usan testosterona en comparación con las que no usan testosterona.

Tres estudios de cohortes que incluyeron hombres transexuales que recibieron testosterona encontraron un sujeto con malignidad mamaria o premalignidad en su cohorte.

Los autores de la revisión sistemática concluyen que la incidencia de cáncer de mama descritos en los estudios de cohorte de hombres transexuales es significativamente menor que la incidencia de cáncer de mama en mujeres natales. Ver tabla 5.

Cases of Female-to-Male transsexuals developing breast cancer after testosterone therapy.

Author	Study Design	Age (in years) at diagnosis	Mastectomy prior to diagnosis	Family history	Testosterone use in years	Tumor type	BRCA status	Receptor status
Barghouthi et al. (2018) [22]	Case report	28	No	Paternal great grandmother with breast cancer, maternal great grandmother with ovarian cancer.	1	Invasive ductal carcinoma grade 3	Negative	ER-, PR-, AR-, HER2+
Brown & Jones (2015) [16]	Retrospective cohort study	77	Unknown	Unknown	11	Unknown	Unknown	ER+, PR-
Burcombe et al. (2003) [23]	Case report	33	Yes (10 years after mastectomy)	Negative	13	Ductal carcinoma	Unknown	ER+, PR+
Chotai et al. (2019) [24]	Case report	58	Yes (20 years after mastectomy)	Positive	10	Invasive ductal carcinoma grade 3	Unknown	ER+, PR+, HER2+
De Blok et al. (2019) <u>Describes four cases (n = 4)</u> [20]	Retrospective cohort study	30-50 (n = 2), >50 (n = 2)	Yes (n = 3) ("several years after mastectomy") and Yes, incidental finding (n = 1)	Unknown	Median 15; range 2-17	Ductal origin (n = 3)	Unknown	ER+(n = 2), PR+(n = 2), HER2+(n = 1), AR+(n = 1)
Eismann et al. (2019) and Baker et al. (2019) [19, 25]	Case report and retrospective cohort study	29	Yes, incidental finding	Positive	4	High-grade DCIS	Negative	ER+
Fundyus et al. (2019) [26]	Case report	48	Yes, incidental finding	Positive	19	Invasive ductal carcinoma	Unknown	ER+, PR+, AR+, HER2-
Gooren et al. (2013) [17]	Retrospective cohort study	27	Yes, incidental finding	Unknown	3	Tubular adenocarcinoma	Unknown	ER+, PR+
Gooren et al. (2015) [27]	Case report	41	Yes, incidental finding	Unknown	1	Tubular adenocarcinoma	Unknown	ER+, PR+, HER2-
Gooren et al. (2015) [27]	Case report	48	Yes	Unknown	9	Infiltrative ductal carcinoma	Unknown	ER-, PR-, HER2-
Katayama et al. (2016) [28]	Case report	41	Yes (12 years after mastectomy)	Negative	15	Invasive ductal carcinoma	Unknown	ER+, PR+, HER2-
Light et al. (2020) [29]	Case report	44	No*	Unknown, due to adoption	4 months	Invasive ductal carcinoma grade 2	Unknown	ER+, PR+, AR+, HER2-
Nikolic et al. (2012) [30]	Case report	42	Yes (1 year after mastectomy)	Negative	2.5	Invasive ductal carcinoma	Not Tested	ER-, PR-, AR+, HER2+
Shao et al. (2011) [31]	Case report	27	No*	Positive	6	Invasive ductal carcinoma grade 3	Negative	ER+, PR+, HER2+
Shao et al. (2011) [31]	Case report	53	No*	Positive	5	Invasive ductal carcinoma grade 2	Negative	ER+, PR, HER2+
Tanini et al. (2019) [32]	Case report	33	Yes, incidental finding	Positive	2.5	DCIS grade 3	Unknown	ER+, PR+, AR+
Tanini et al. (2019) [32]	Case report	36	No	Positive	3	Poorly differentiated invasive carcinoma of no special type	Negative	ER+, PR+, HER2+, AR+ (60%)
Treskova et al. (2018) [33]	Case report	58	Yes, incidental finding	Unknown	25	Invasive ductal carcinoma	Unknown	ER+, PR-, HER2-
Van Renterghem et al. (2018) [18]	Retrospective cohort study	31	Yes, incidental finding	Negative	1.3	Moderately differentiated invasive carcinoma	Unknown	ER+, PR+, HER2-
Hedderus et al. (2020) (current article)	Case report	50	Yes, incidental finding	Positive	3	DCIS	Not tested	Not tested

No*: suspicion for malignancy, diagnosis confirmed by histological examination after mastectomy; Yes, incidental finding: by histological analysis after mastectomy; ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor; AR: androgen receptor; -: negative; +: positive; DCIS: ductal carcinoma in situ.

Tabla 5: Datos de cáncer de mama en pacientes TMH con antecedentes de uso de testosterona. Fuente: Breast. 2020;53:92-100 [29].

5. DISCUSIÓN

5.1. Del transexualismo a la disforia de género en el DSM

Los cambios realizados en el DSM-4, consisten en la eliminación del apartado “trastorno o desorden de la identidad de género” y el desplazamiento de la “disforia de género” de la categoría de “Disfunciones sexuales y trastornos parafilicos” a la denominada “Disforia de género”, muestra en una evolución en el concepto de este fenómeno.

Las variaciones realizadas en esta última edición afectan a la ubicación del trastorno dentro del manual. En cuanto a la ubicación, hay que señalar que la “disforia de género” forma una nueva clase diagnóstica dentro del DSM-5, ha sido separada de las “disfunciones sexuales” y las “parafilias” [30]. De alguna forma, con esta nueva clasificación se intenta no estigmatizar a estas personas.

Con el cambio de esta denominación, la base del diagnóstico no es la identificación del género cruzado sino “el malestar que puede acompañar a la incongruencia entre el género experimentado o expresado y el género que se asigna” [30], aunque hay personas que no sientan “malestar” o angustia.

En la sociedad actual existe un debate sobre si la inclusión de la transexualidad en los trastornos mentales, es lo más óptimo ya que a nivel de cada individuo, la persona diagnosticada puede sentir que su condición es una patología. Sin embargo la retirada de la transexualidad como patología, de los manuales podría conllevar a dificultades en el acceso a los recursos sanitarios para este colectivo [30].

5.2. Esteroides sexuales y riesgo cardiovascular en personas transgénero

La calidad de la revisión sistemática señalada en resultados ha sido considerada y aceptada por estudiante y tutor. Ver Anexo III.

En hombres transgénero la terapia hormonal se asoció con un aumento en los niveles de LDL-C y TG y una disminución en el nivel de HDL-C. Con diferencias significativas, en pacientes THM la terapia con estrógenos se asoció con un aumento en el nivel de TG. Los casos de infarto de

miocardio, accidente cerebrovascular, TEV y mortalidad, fueron escasos, aunque se encontró una mayor incidencia de estos eventos entre las pacientes THM [26]. Sin embargo la relevancia clínica de estos resultados fue muy escasa.

En 2015 se publicó una revisión sistemática que evalúa la terapia hormonal con estrógenos en mujeres cisgénero posmenopáusicas y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, se observó que para la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares tenía pocos beneficios el tratamiento hormonal y que podía provocar un aumento de riesgo de accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos [31].

Un metaanálisis de 35 ensayos clínicos aleatorios incluyeron a hombres cisgénero encontró un riesgo cardiovascular significativo en los participantes que usaban testosterona oral, mientras que ni la testosterona intramuscular ni la transdérmica cambiaron el riesgo cardiovascular [26]. Ante los hallazgos de un posible aumento de anticonceptivos orales y eventos tromboembólicos sería interesante realizar registros prospectivos de seguridad de las personas sometidas a estos tratamientos.

5.3. Tratamiento hormonal de afirmación de género y función cognitiva en adultos jóvenes transgénero

La calidad de la revisión sistemática ha sido considerada aceptable. Ver Anexo III.

Los resultados destacan una mejora en la capacidad visuoespacial en pacientes TMH después del tratamiento hormonal de reafirmación de género (diferencia estadísticamente significativa).

En este sentido merece mención como los hombres transexuales con síndrome de Turner, que en general ya tienen niveles más bajos de andrógenos parecen tener déficits cognitivos en la capacidad espacial. Así mismo, en el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (CAIS) que caracteriza a los individuos con un cariotipo 46XY (testículos no descendidos, niveles de testosterona normales/altos y un fenotipo femenino asignado al nacimiento debido a la falta de receptores androgénicos funcionales), parece que desempeñan peor tareas espaciales en comparación con mujeres transgénero y hombres transgénero sin CAIS [27].

Respecto a otros dominios cognitivos más allá de la capacidad visuoespacial, los autores de la revisión sistemática incluida en el TFG señalan que la ausencia de mejoras cognitivas verbales,

además de la memoria de trabajo verbal entre las mujeres transgénero que siguen un tratamiento hormonal podría deberse a la ausencia de progesterona circulante, lo que las diferencia de los hombres transexuales. [27].

5.4. Asociación del riesgo quirúrgico con el uso de hormonas exógenas en pacientes transgénero

La calidad de la revisión sistemática incluida en el TFG ha sido considerada como media debido a que se han mezclado varios estudios y la calidad de dichos estudios es baja. Ver Anexo III.

Esta revisión sistémica no respalda la necesidad de suspender de forma rutinaria todas las terapias hormonales cruzadas antes de la cirugía, siendo importante valorar el beneficio/riesgo individual. La evidencia sugiere que no hay necesidad de interrumpir de forma rutinaria el tratamiento con testosterona en hombres transgénero antes de una cirugía. Estudios previos de CSHT en hombres transgénero tampoco han demostrado que la testosterona aumente significativamente el riesgo de trombosis o mortalidad cardiovascular fuera del entorno quirúrgico. Además, en hombres cisgénero, los eventos cardiovasculares adversos se observaron principalmente con el tratamiento con testosterona a corto plazo o poco después del inicio del tratamiento, sin un aumento en el riesgo asociado con el uso a largo plazo.

La decisión de suspender el tratamiento con estrógenos de forma rutinaria en mujeres transgénero sometidas a cirugía es menos claro. Existe una gran cantidad de evidencia que muestra el potencial trombogénico del estrógeno en mujeres cisgénero. Sin embargo, los autores cuestionan si el estrógeno aumenta la tasa de TEV por encima y del riesgo ya asociado con varios procedimientos quirúrgicos [28].

Las discusiones sobre la interrupción de la anticoncepción hormonal se centra en las consecuencias físicas y conductuales al suspender el uso de estrógenos. Estos incluyen labilidad emocional, ansiedad y depresión, así como otros síntomas similares a los de la perimenopausia asociados con la abstinencia de estrógenos. Específicamente para las mujeres transgénero, la evidencia de un mayor riesgo de coagulación es mayor para los tratamientos que incluyen etinilestradiol oral y más débil para otros estrógenos como el 17β estradiol transdérmico que se usa con mayor frecuencia en el tratamiento actual [28].

Al igual que con los estrógenos transdérmicos, no está claro si es necesario suspender la espironolactona, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y otros antiandrógenos antes de la cirugía para pacientes THM. Suspender estos medicamentos puede ser psicológicamente problemático para las pacientes THM debido a la fuerte actividad virilizante de la testosterona endógena. [28]

La falta de evidencia para respaldar la interrupción rutinaria de CSHT antes de someterse a cirugías planificadas se refleja en la escasez de práctica para las personas transgénero y la población en general.

5.5. Cáncer de mama en transexuales de mujer a hombre

La valoración de este estudio respecto a la calidad del estudio por el tutor y estudiante es dudoso ya que de los 22 artículos seleccionados 12/22 son reportes de un caso y este tipo de estudio no permiten realizar asociaciones estadísticas por la ausencia de un grupo de comparación. Ver anexo III.

Son pocos los casos descritos de hombres transexuales con neoplasia mamaria, debido al bajo nivel de evidencia (informes de casos) y al alto riesgo de sesgo de los estudios de cohortes incluidos, no es posible concluir una correlación entre la terapia hormonal y el desarrollo de cáncer de mama. [29].

En la literatura, dos teorías sugieren una asociación entre el desarrollo del cáncer de mama y la terapia con testosterona. La primera teoría sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama porque la testosterona se aromatiza en estradiol, que a su vez se asocia con el crecimiento del tumor de mama. Varios estudios han mostrado asociaciones entre los niveles elevados de testosterona endógena y el desarrollo de cáncer de mama. Se ha sugerido que los niveles más altos de andrógenos en el plasma sanguíneo pueden aumentar específicamente el riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos [29]. La segunda teoría sugiere que la testosterona reduce el riesgo de cáncer de mama. Un estudio sugiere que el uso de testosterona reduce la densidad del tejido mamario, y se ha considerado que el tejido mamario denso es un factor de riesgo de cáncer de mama. Otro estudio obtiene que otro factor de riesgo para el cáncer de mama es un alto número de ciclos menstruales y una alta actividad menstrual a lo largo de la vida. [29]

6) CONCLUSIONES

Existe escasa evidencia científica sobre la seguridad del tratamiento hormonal crónico en pacientes transexuales. Se objetiva la necesidad de realizar estudios observacionales en vida real para conocer a largo plazo el riesgo cardiovascular, cognitivo, oncológico y quirúrgico en este grupo de pacientes.

7) AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todas aquellas personas que me han apoyado durante la redacción de esta memoria. Gracias por todas las opiniones, correcciones y ánimos que han contribuido a la creación y mejoría del trabajo.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Dra. García Luque, por su dedicación a todos los alumnos y en especial a la supervisión de este trabajo desde el principio ya que, gracias a sus sugerencias y aportaciones, ha mejorado el texto original. De igual forma, me gustaría plasmar mi gratitud hacia el Dra. Mendoza Sierra, por revisar mi trabajo y aportar mejoras sustanciales al mismo.

También, a todos mis amigos, por motivarme desde el principio a seguir adelante y en especial a mi amiga Alex por ser la inspiración de este proyecto. Un especial agradecimiento a toda mi familia, que me ha acompañado desde el comienzo sintiendo mis logros como los suyos propios.

A todos, mi más sincero agradecimiento.

8) ANEXOS

ANEXO I

Programa de lectura crítica CASPe.



PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe

Leyendo críticamente la evidencia clínica

10 preguntas para ayudarte a entender una revisión

Comentarios generales

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace la lectura crítica de una revisión:

¿Son válidos esos resultados?

¿Cuáles son los resultados?

¿Son aplicables en tu medio?

- Las 10 preguntas de las próximas páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos aspectos. Las dos primeras preguntas son preguntas "de eliminación" y se pueden responder rápidamente. Sólo si la respuesta es "sí" en ambas, entonces merece la pena continuar con las preguntas restantes.
- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En itálica y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las preguntas. Están pensadas para recordarte por que la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!
- Estas 10 preguntas están adaptadas de: Oxman AD, Guyatt GH et al, Users' Guides to The Medical Literature, VI How to use an overview. (JAMA 1994; 272 (17): 1367-1371)

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados ("outcomes") considerados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

¿Merece la pena continuar?

Preguntas detalladas

<p>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p><i>PISTA: Busca</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Qué bases de datos bibliográficas se han usado.- Seguimiento de las referencias.- Contacto personal con expertos.- Búsqueda de estudios no publicados.- Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p><i>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Los resultados de los estudios eran similares entre sí.- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

<p>8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</p> <p><i>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

ANEXO II

Listado de artículos analizados.

1. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, Murad MH. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):3914-3923.
2. Karalexi MA, Georgakis MK, Dimitriou NG, Vichos T, Katsimpris A, Petridou ET, Papadopoulos FC. Gender-affirming hormone treatment and cognitive function in transgender young adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Sep; 119:104721. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104721. Epub 2020 May 31.
3. Boskey ER, Taghinia AH, Ganor O. Association of Surgical Risk With Exogenous Hormone Use in Transgender Patients: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2019 Feb 1;154(2):159-169. doi: 10.1001/jamasurg.2018.4598.
4. Fledderus AC, Gout HA, Ogilvie AC, van Loenen DKG. Breast malignancy in female-to-male transsexuals: systematic review, case report, and recommendations for screening. *Breast.* 2020 Oct;53:92-100. doi: 10.1016/j.breast.2020.06.008. Epub 2020 Jul 2.

ANEXO III

	J Clin Endocrinol Metab; 2017	Psychoneuroendocrinology; 2020	The Breast; 2020	JAMA Surgery; 2019
A/ ¿Los resultados de la revisión son validos?				
1. ¿Se hizo una revisión sobre un tema claramente definido?				
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?				
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?				
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?				
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combiando", ¿era razonable hacer eso?				
B/ ¿Cuáles son los resultados?				
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	 Diferencia de media	 Diferencia de media		
7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?	 Intervalo de confianza	 Intervalo de confianza		
C/ ¿Son los resultados aplicables en tu medio?				
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?				
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?				
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?				

9) BIBLIOGRAFÍA

1. *Las personas trans y la identidad de género.* (2013). American Psychological Association. (Asociación Estadounidense de Psiquiatría).
2. Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) (Quinta edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
3. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR. Barcelona: Masson. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1997)
4. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1992.
5. Rodríguez FM, Guerra MP, Garcia-Vega E. La 7a versión de los Estándares Asistenciales de la WPATH. Un enfoque diferente que supera el dimorfismo sexual y de género. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. vol.34 no.122 Madrid abr./jun. 2014.
6. Aday A, Sandoval J, Ríos R, Cartes A, Salinas H. Terapia hormonal en persona transgénero según world professional association for transgender health (WPATH) () y guías clínicas de la endocrine society. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2018 [citado 2021 Nov 04]; 83(4): 426-441.Disponible:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000400426&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000400426>.
7. Moreno-Pérez O, Esteva De Antonio I. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN. Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN. julio de 2012.
8. Dittrich R, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review, et al. Endocrine treatment of male- to-female transsexuals using gonadotropin-releasing hormone agonist. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Acetato de ciproterona. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/52691/FT_52691.pdf
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Flutamida. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62912/FT_62912.pdf

11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Espironolactona. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54900/54900_ft.pdf
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Finasterida. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70631/70631_ft.pdf
13. Haupt C, Henke M, Kutschmar A, Hauser B, Baldinger S, et al. Antiandrogen or estradiol treatment or both during hormone therapy in transitioning transgender women (Review). 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013138.pub213>
14. Burinkul S, Panyakhamlerd K, Suwan A, Tuntiviriyapun P, Wainipitapong S. Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women: A Randomized Controlled Trial. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.003>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Acetato de Nafarelina. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60079/60079_ft.pdf
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Acetato de Groselina. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Acetato de Leuprorelina. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74980/FT_74980.pdf
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Valerato estradiol. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60206/60206_ft.pdf
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Parches transdérmicos de estradiol. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59153/59153_ft.pdf
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Acetato de medroxiprogesterona. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/42643/42643_ft.pdf

21. Aday A, Sandoval J, Ríos R, Cartes A, Salinas H. Terapia hormonal en la transición femenino a masculino (ftm), androgénica, para trans masculino o para hombre transgénero. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2018 Jun [citado 2022 Feb 19]; 83(3): 318-328.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Enantato de Testosterona. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/27691/FT_27691.pdf
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del gel transdérmico de testosterona. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65016/FT_65016.pdf
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Undecanoato de testosterona. (Consultado el 27 de febrero de 2022.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66470/FT_66470.pdf
25. Haupt C, Henke M, Kutschmar A, Hauser B, Baldinger S, Saenz SR, et al. Antiandrogen or estradiol treatment or both during hormone therapy in transitioning transgender women (Review). 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013138.pub2>
26. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):3914-3923.
27. Karalexi MA, Georgakis MK, Dimitriou NG, Vichos T, Katsimpris A, Petridou, et al. Gender-affirming hormone treatment and cognitive function in transgender young adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Sep;119:104721. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104721. Epub 2020 May 31.
28. Boskey ER, Taghinia AH, Ganor O. Association of Surgical Risk With Exogenous Hormone Use in Transgender Patients: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2019 Feb 1;154(2):159-169. doi: 10.1001/jamasurg.2018.4598.
29. Fledderus AC, Gout HA, Ogilvie AC, van Loenen DKG. Breast malignancy in female-to-male transsexuals: systematic review, case report, and recommendations for screening. *Breast.* 2020 Oct;53:92-100. doi: 10.1016/j.breast.2020.06.008. Epub 2020 Jul 2.
30. Mas Grau, J. 2017. “Del transexualismo a la disforia de género en el DSM. Cambios terminológicos, misma esencia patologizante”. *Revista Internacional de Sociología* 75 (2): e059. doi: [http:// dx.doi.org/10.3989/ris.2017.75.2.15.63](http://dx.doi.org/10.3989/ris.2017.75.2.15.63)
31. Burinkul S, Panyakhamlerd K, Suwan A, Tuntiviriyapun P, Wainipitapong S. Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women:

A Randomized Controlled Trial. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.003>

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y/O METAANÁLISIS SOBRE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO HORMONAL CRÓNICO EN PERSONAS TRANSEXUALES

Introducción

Las personas transgénero reciben terapia hormonal cruzada para suprimir las características sexuales secundarias natales e inducir cambios consistentes con su género deseado. Para la transición de hombre a mujer, los componentes principales de la terapia hormonal cruzada son estrógenos y antiandrógenos; para la transición de mujer a hombre el principal tratamiento es la testosterona.

Objetivo

Conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados de forma crónica en las personas con disforia de género

Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica en la bases de datos: "Pubmed/Medline" con los siguientes criterios. Periodo: 01/01/2016 y el 31/12/2021; idioma castellano e inglés; tipo de estudio: "Revisión Sistemática y/o Metaanálisis". Búsquedas: a) "(side effects) AND (gender dysphoria[MeSH Terms])"; b) "(side effects) AND (transsexualism[MeSH Terms])". También se consultó la página web Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS) introduciendo en el buscador "Transexual" y "Transgénero". Para valorar la calidad de los artículos se les aplicó el checklist de CASPE.

Resultados y Discusión

En la figura 1 podemos observar que todos los artículos seleccionados provienen de la base de datos de PubMed.

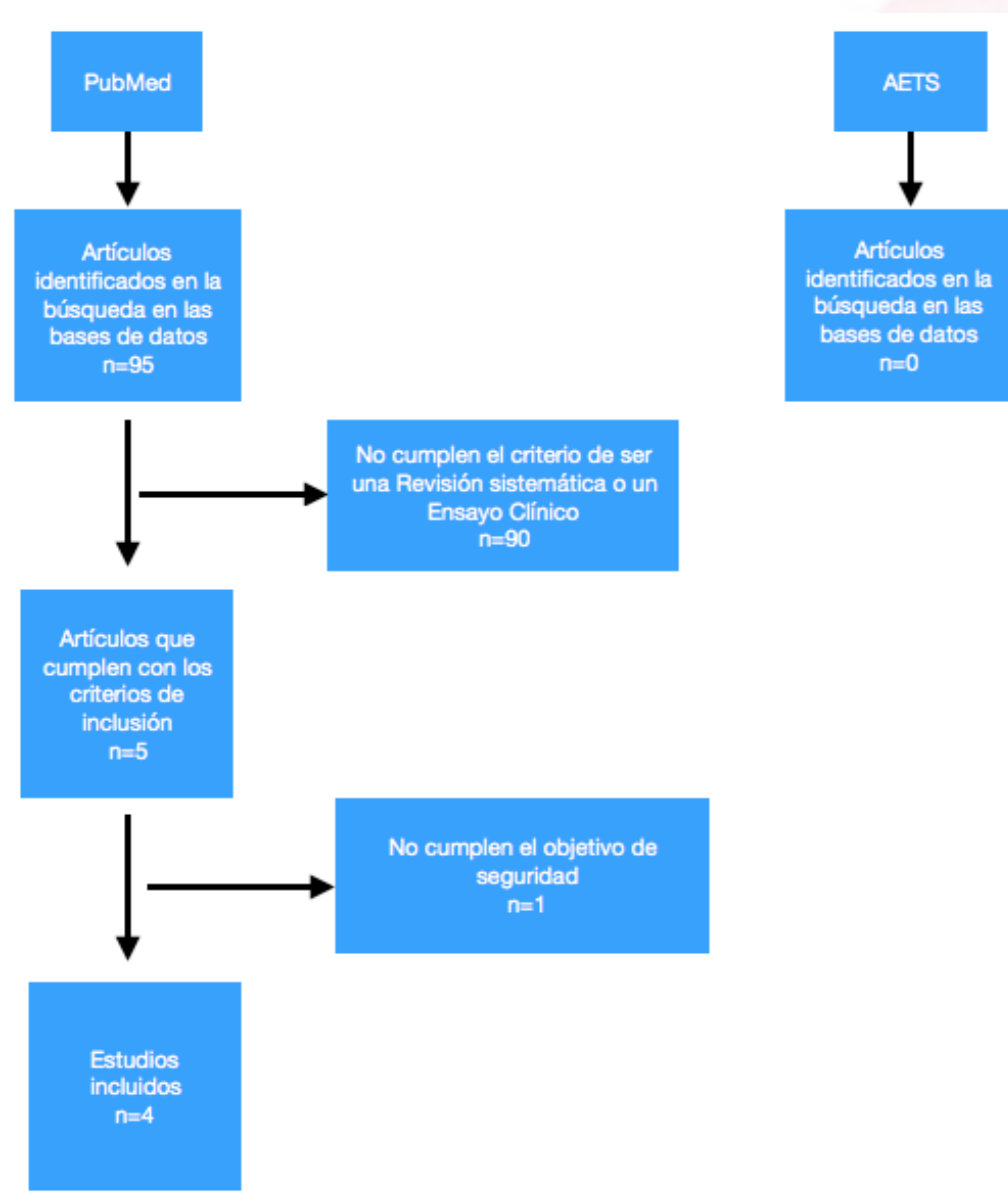


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

En la tabla 1 se observa la calidad de cada revisión sistemática valorado por alumno y tutor utilizando el checklist de CASPE.

	J Clin Endocrinol Metab; 2017	Psychoneuroendocrinology; 2020	The Breast; 2020	JAMA Surgery; 2019
A/ ¿Los resultados de la revisión son validos?				
1. ¿Se hizo una revisión sobre un tema claramente definido?	Si	Si	Si	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si	Si	No	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si	Si	No	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si	Si	No	No
B/ ¿Cuáles son los resultados?				
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Diferencia de media	Diferencia de media	Si	Si
	Si	Si	No	No
7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?	Intervalo de confianza	Intervalo de confianza	Si	Si
	Si	Si	No	No
C/ ¿Son los resultados aplicables en tu medio?				
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si	Si	Si	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No	Si	No	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si	Si	Si	Si

Tabla 1. Checklist de CASPE

Efecto del tratamiento hormonal sobre el perfil lipídico

En hombres transexuales, la terapia con esteroides sexuales se asoció con un aumento estadísticamente significativos en los niveles de TG a los 3, 6 y 24 meses y en niveles de colesterol de LDL-C a los 12 meses y 24 meses. Los niveles HDL-C disminuyeron significativamente en todos los períodos de seguimiento. En mujeres transexuales, los niveles séricos de TG fueron significativamente más altos a los 24 meses sin ningún cambio en otros parámetros. Tabla 2.

J Clin Endocrinol Metab, November 2017				
Cambios en el perfil lipídico en mujeres transexuales en diferentes periodos				
	3-6 meses	12 meses	≥24 meses	
Triglicéridos	9 mg/dL; 95% CI:2.5 a 15.5 mg/dL	14.7mg/dL; 95% CI:-2.7 a 32.1 mg/dL	21.4mg/dL; 95% CI: 0.1 a 42.6mg/dL	
LDL	7.1mg/dL; 95% CI:-3.2 a 17.3 mg/dL	11.3 mg/dL; 95% CI:5.5 a 17.1 mg/dL	17.8mg/dL; 95% CI: 3.5 a 32.1 mg/dL	
HDL	-6.5 mg/dL; 95% CI:-11.9 a -1.0 mg/dL	-8.1mg/dL; 95% CI:-10.6 a -5.7 mg/dL	-8.5mg/dL; 95% CI:-13. a -3.9 mg/dL	
Colesterol total	10.6 mg/dL; 95% CI:-4.2 a 25.4 mg/dL	12mg/dL; 95% CI:-3.7 a 27.8 mg/dL	14.6mg/dL; 95% CI:-5.1 a 34.3 mg/dL	
Cambios en el perfil lipídico en hombres transexuales en diferentes periodos				
	3-6 meses	12 meses	≥24 meses	
Triglicéridos	3.8 mg/dL; 95% CI:-1.6 a 19.3 mg/dL	13.6mg/dL; 95% CI:-6.4 a 36.6 mg/dL	31.9mg/dL; 95% CI:3.9 a 59.9mg/dL	
LDL	-3.1mg/dL; 95% CI:-11.6 a 5.4 mg/dL	-5.7 mg/dL; 95% CI:-19.5 a 8.1 mg/dL	6.6mg/dL; 95% CI: -9.7 a 22.9 mg/dL	
HDL	1.2 mg/dL; 95% CI:-5.7 a 8.1 mg/dL	0.3mg/dL; 95% CI:-4.3 a 5.0 mg/dL	0.4mg/dL; 95% CI: -7.7 a 8.5 mg/dL	
Colesterol total	-1.1 mg/dL; 95% CI:-9.4 a 7.2 mg/dL	-7.9 mg/dL; 95% CI:-19.9 a 4.01 mg/dL	9.5mg/dL; 95% CI:-5.8 a 24.9 mg/dL	

Tabla 2. Cambios en el perfil lipídico en personas transgénero. Fuente: J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3914-3923

Efecto del tratamiento hormonal sobre el riesgo quirúrgico

Se evalúa si la medicación usada en el tratamiento hormonal cruzado puede tener un riesgo perioperatorio. No se encontró que el uso de testosterona exógena estuviera asociada con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso u otras complicaciones durante la cirugía. Tampoco la espironolactona estuvo asociada con resultados quirúrgicos negativos. Los datos que vinculan el uso de estrógenos y la trombosis concluyen los autores que son inconsistentes en el período perioperatorio y no abordan los tipos de estrógenos que se usan con más frecuencia para el tratamiento hormonal cruzado. Por tanto no recomiendan suspender esta medicación previo a la cirugía. Tabla 3.

Tipo de Hormona	Población que usa Hormona	cirugía mayor	Resumen de evidencia
Estrógenos	Mujeres transgénero	Trombosis	La evidencia es inconsistente en cuanto a si el uso de estrógenos aumenta el riesgo de trombosis perioperatoria. Los cirujanos pueden querer discutir los pros y los contras de interrumpir el tratamiento con los pacientes. La mayor parte de la investigación perioperatoria ha estudiado los anti-coagulantes orales y la terapia hormonal en lugar de los estrógenos transdérmicos que se usan para las mujeres transgénero. No se ha estudiado directamente el efecto de la vía de administración de estrógenos sobre el riesgo perioperatorio, pero los estrógenos transdérmicos se asocian con un riesgo general más bajo de tromboembolismo venoso.
Antiandrógenos	Mujeres transgénero	Poco claro	Evidencia limitada de que la espironolactona no afecta la morbilidad perioperatoria, pero la investigación se limita a la cirugía cardíaca.
testosterona	Hombres transgénero	Trombosis, hematoma	Evidencia limitada sugiere que la testosterona no afecta la morbilidad perioperatoria.
Librador de gonadotropina agnistas hormonales	Adolescentes transgénero antes de iniciar el tratamiento hormonal cruzado	No aplica	Hasta donde sabemos, no hay evidencia directa de cómo estos medicamentos afectan la morbilidad perioperatoria.

Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre el riesgo perioperatorio de los tratamientos hormonales para personas transgénero. Fuente: JAMA Surg. 2019; 154(2):159-169 [28].

Efecto del tratamiento hormonal sobre la función cognitiva

Se estudia el efecto del tratamiento hormonal sobre la habilidad visoespacial, memoria verbal, razonamiento verbal, memoria de trabajo visual, cálculo y coordinación motora. El tratamiento hormonal mostró una mejora estadísticamente significativa en la habilidad visoespacial entre mujeres transexuales y una mejora con tendencia hacia la significación estadística entre hombres transexuales. No se mostraron cambios estadísticamente significativo en los dominios cognitivos restantes (memoria verbal, razonamiento verbal, memoria de trabajo verbal, computación y coordinación motora). Figuras 3 y 4.

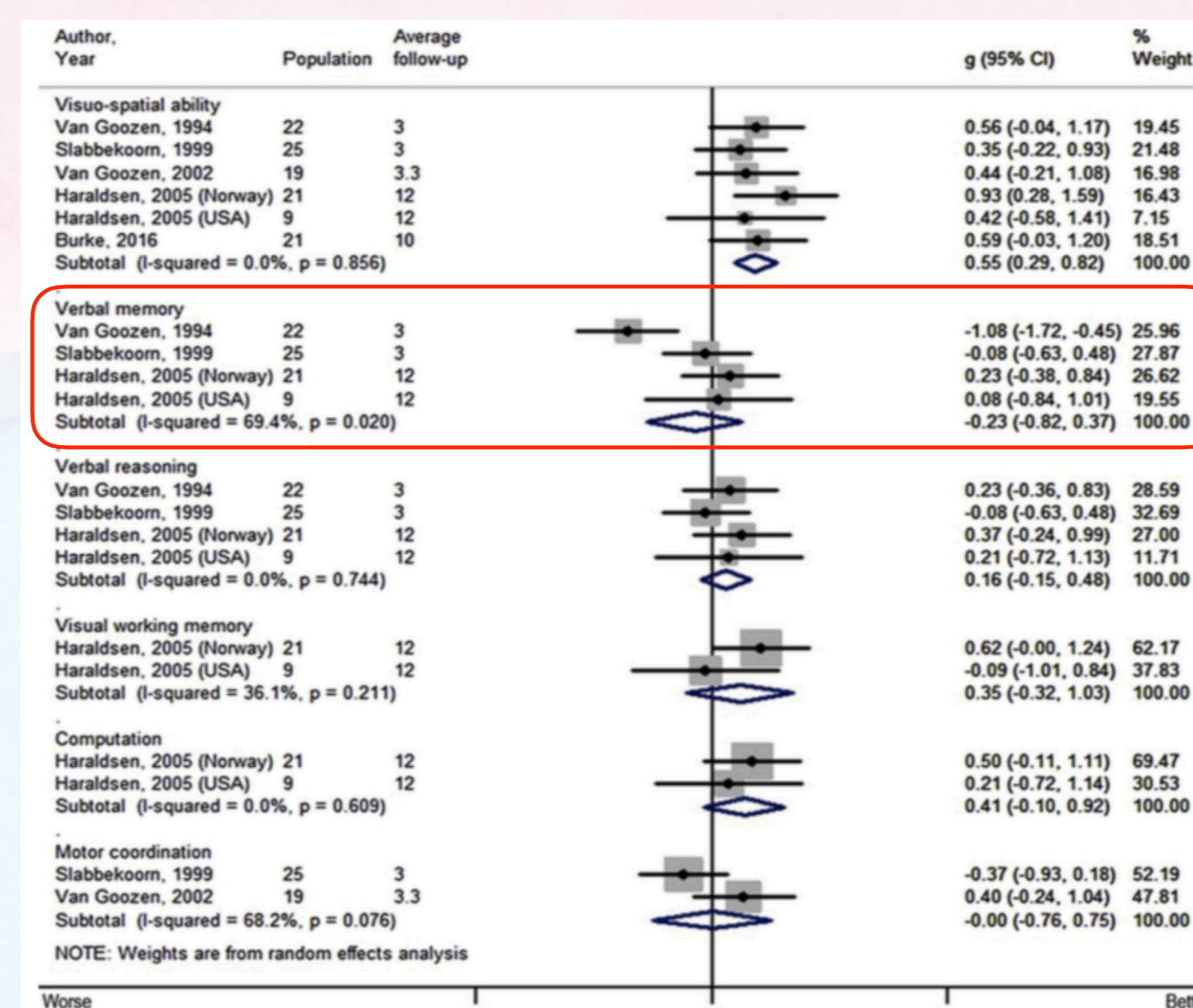


Figura 3. Efecto del tratamiento hormonal cruzado en la función cognitiva en paciente THM. Fuente: "Psychoneuroendocrinology. 2020; 199:104721 [27].

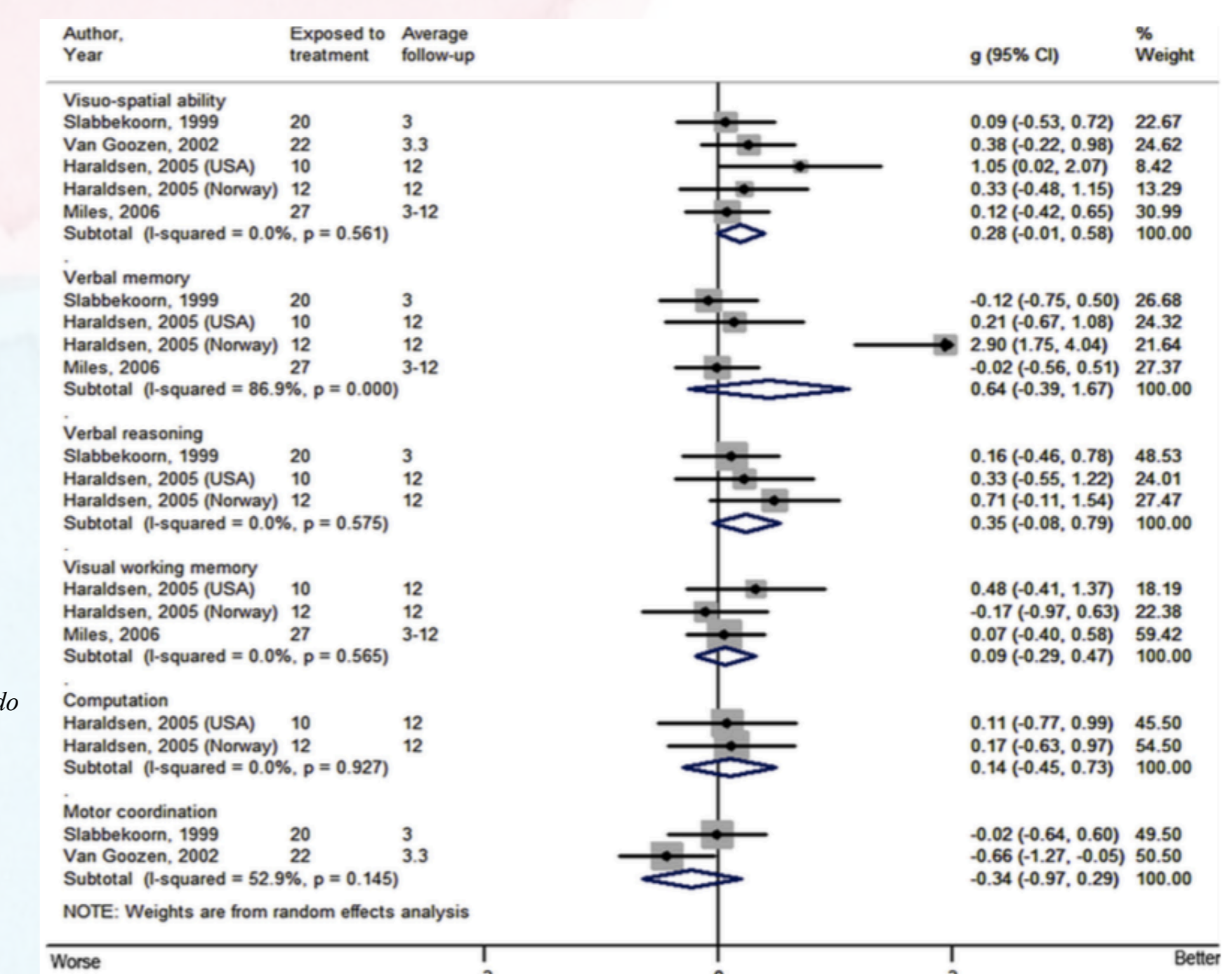


Figura 4. Efecto del tratamiento hormonal cruzado en la función cognitiva en paciente THM. Fuente: "Psychoneuroendocrinology. 2020; 199:104721 [27].

Efecto del tratamiento hormonal en el cáncer de mama

Los autores de la revisión sistemática concluyen que la incidencia de cáncer de mama descritos en los estudios de cohorte de hombres transexuales es significativamente menor que la incidencia de cáncer de mama en mujeres natales. Son pocos los casos descritos de hombres transexuales con neoplasia mamaria, debido al bajo nivel de evidencia (informes de casos) y al alto riesgo de sesgo de los estudios de cohortes incluidos, no es posible concluir una correlación entre la terapia hormonal y el desarrollo de cáncer de mama.

Conclusión

Existe escasa evidencia científica sobre la seguridad del tratamiento hormonal crónico en pacientes transexuales.

Se objetiva la necesidad de realizar estudios observacionales en vida real para conocer a largo plazo el riesgo cardiovascular, cognitivo, oncológico y quirúrgico en este grupo de pacientes.