

Tratamiento hormonal y sus complicaciones en el paciente con disforia de género

Hormonal treatment and complications in patients with gender dysphoria

Gisel Ovies Carballo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Emma Alonso Domínguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Ezequiel Duarte Cazerres¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: govies@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las personas con disforia de género sienten incongruencia entre el sexo con el que nacen y aquel al que sienten pertenecer, por lo que necesitan adaptar su cuerpo a este último, y uno de los pilares en el logro de ese propósito es el empleo del tratamiento hormonal cruzado.

Objetivo: Identificar los esquemas terapéuticos más empleados en la automedicación y en el manejo especializado, y sus complicaciones en pacientes con disforia de género.

Métodos: Se revisaron 78 historias, de las cuales 76 correspondían a transexuales hombre-mujer, atendidos en el periodo 2012-2017 en la Consulta Nacional de Atención Integral a Personas Transgénero. Se recuperó información relacionada con los esquemas terapéuticos utilizados, tanto durante la automedicación como durante el manejo por el endocrinólogo, y las complicaciones. Para el análisis de los datos se obtuvieron distribuciones de frecuencia de las variables cualitativas, media y desviación estándar de las cuantitativas.

Resultados: La frecuencia de pacientes que se autoadministraron hormonas antes de comenzar la atención especializada fue de 82,9 %. El medicamento más utilizado en la automedicación fue la cipresta (acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 50 µg) en el 90,5 % de los casos. De los tratamientos indicados por el endocrinólogo al inicio de la atención;

al 50,0 % se les administró cipresta más androcur (acetato de ciproterona 50 mg) de 1 a 2 tabletas de cada uno, mientras que al 39,5 % estrógenos conjugados asociado a androcur, igualmente de 1 a 2 tabletas de cada uno de estos medicamentos. En cuanto a la frecuencia de complicaciones como consecuencia del tratamiento hormonal, el 40,7 % de los casos tuvo en algún momento niveles elevados de prolactina, al 26,3 % los niveles de triglicéridos se le elevaron luego de iniciada la terapia.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes acuden por primera vez automedicados. Los medicamentos más utilizados son la cipresta y el androcur. La complicación más frecuente como consecuencia del tratamiento es la hiperprolactinemia.

Palabras clave: disforia de género; tratamiento hormonal; esquema terapéutico; complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: Persons with gender dysphoria feel incongruity between the sex they are born with and the one they feel they belong to, therefore they need to adapt their body to the latter, and one of the pillars in achieving that purpose is the use of cross hormonal treatment.

Objective: To identify the therapeutic schemes most used in self-medication and specialized management, and their complications in patients with gender dysphoria.

Methods: Seventy eight medical records were reviewed. Seventy six of them corresponded to male-female transsexuals, assisted in the 2012-2017 period at the National Consultation of Comprehensive Care to Transgender Persons. The study team recovered information related to the therapeutic schemes used, both during self-medication and during the endocrinological management, as well as complications. Frequency distributions of the qualitative variables, mean and standard deviation of the quantitative variables were obtained for data analysis.

Results: The frequency of patients who self-administered hormones before beginning specialized care was 82.9%. The most commonly medication used in self-medication was cypress (cyproterone acetate 2 mg / ethinylestradiol 50 µg) in 90.5% of cases. Out of the treatments indicated by the endocrinologist at the beginning of the care; 50.0% were given cypress plus androcur (50 mg cyproterone acetate) of 1 to 2 tablets each, while 39.5% conjugated estrogens associated with androcur, also 1 to 2 tablets of each of these medications. Regarding the frequency of complications as a result of hormonal treatment,

40.7% of the cases had elevated prolactin levels at some time, and triglyceride levels increased to 26.3% after the start of therapy.

Conclusions: Most patients who come for the first time, are self-medicated. The most used medications are cipresta and androcur. The most frequent complication is hyperprolactinemia as a consequence of treatment.

Keywords: gender dysphoria; hormonal treatment; therapeutic scheme; complications.

Recibido: 12/04/2019

Aprobado: 09/07/2019

Introducción

Las personas con disforia de género al sentir una incongruencia entre el sexo con el que nace y al que siente pertenecer necesitan adaptar su cuerpo a este último. Por ello es común que comiencen a "autohormonarse" antes de acudir a consulta y a maximizar la dosis, usando muy diversas pautas terapéuticas aprendidas de la experiencia de otros transexuales, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos.⁽¹⁾

El empleo de preparados con contenido hormonal es importante en este proceso, el que idealmente debe suprimir los caracteres sexuales secundarios del sexo original e inducir los del sexo opuesto, lo más completa y rápidamente posible.

Los objetivos principales de la terapia hormonal son reducir la concentración de hormonas endógenas, y con ello las características sexuales secundarias del sexo biológico, así como reemplazar estas por aquellas propias del sexo de identificación.⁽²⁾ Para lograr este objetivo, se utilizan en el caso de los Transexuales Hombre-Mujer (THM), preparados con estrógenos y antiandrógenos y en el caso de los Transexuales Mujer-Hombre (TMH) preparados de testosterona. Por tanto este estudio se propuso identificar los esquemas terapéuticos más empleados, tanto en la automedicación como en el manejo especializado, y sus complicaciones en pacientes con disforia de género atendidos en el periodo 2012-2017 en la Consulta Nacional de Atención Integral a Personas Transgénero (CNAITG).

Métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que solicitaron atención por disforia de género en los últimos 15 años en la CNAITG del CENESEX y el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Fueron útiles 78 historias, de las cuales 76 correspondían a THM y serán de los que se expondrán los resultados. De las historias clínicas se extrajo información relacionada con: los esquemas terapéuticos utilizados, tanto durante la automedicación como durante el manejo por el endocrinólogo, y las complicaciones. Para el análisis de los datos se obtuvieron distribuciones de frecuencia de las variables cualitativas, así como media y desviación estándar de las cuantitativas.

Resultados

La frecuencia de pacientes que se autoadministraron hormonas antes de comenzar la atención especializada fue de 82,9 %. Los medicamentos más utilizados en la automedicación fueron: cipresta (acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 50 µg) en el 90,5% de los casos, seguidos de androcur (acetato de ciproterona 50 mg) en el 33,3 %. Otros medicamentos como el trienor y los estrógenos conjugados se usaron en 4,8 % de las pacientes respectivamente; Tanto el estracip, como el etinor y el dietilelbestrol fueron usados por el 1,6 % respectivamente (tabla 1).

Tabla 1 - Frecuencia de medicamentos utilizados durante la autohormonación

Medicamento	n = 63	%
Cipresta	57	90,5
Androcur	21	33,3
Trienor	3	4,8
Estrógenos conjugados	3	4,8
Medroxiprogesterona	2	3,1
Estracip	1	1,6
Etinor	1	1,6
Dietilelbestrol	1	1,6

La media de la edad de inicio de automedicación fue de 20,4 años y la duración de la misma antes de acudir a la consulta se comportó de forma muy variable desde 4 meses hasta 18

años con un promedio de 5 años. El 55,6 % se automedicó con cipresta solamente, a una dosis que varió desde 1 hasta 8 tabletas al día, el 25,6 % uso 1 tableta al día y el 34,8 % 2 tabletas diarias y con cipresta y androcur el 27,0 %, de los cuales mayormente se usó de 1 a 3 tabletas de cipresta y de 1 a 2 de androcur. Otros esquemas fueron usados en mucha menor frecuencia.

La tabla 2 expone los diferentes tipos de tratamiento indicado por el endocrinólogo al inicio de la atención; al 50,0 % se les administró cipresta más androcur, mientras que al 39,5% Estrógenos conjugados asociado a androcur. A los 3 meses, de los 16 casos consultados, al 62,7 % se les indicó cipresta en combinación con androcur y al 18,8 % Estrógenos Conjugados con el antiandrógeno ya mencionado y a igual por ciento se le indicó tratamiento con androcur exclusivamente. A los 6 meses, de los 33 casos vistos, se tuvo el dato de 31 y a más de la mitad de éstos (54,9 %) se les indicó tratamiento con Estrógenos conjugados más androcur, mientras que el esquema con cipresta y androcur le fue indicado al 22,6 %. Al año, de las 58 pacientes vistas, al 48,3 % se le puso tratamiento con cipresta y androcur; mientras que el 37,9 % usó igual antiandrógeno más estrógenos conjugados. Este último esquema fue indicado al 57,9 % de los 38 casos consultados a los 2 años, por ciento que se elevó al 70,0 % en los casos vistos a los 3 años y al 83,3 en las 6 pacientes evaluadas a los 5 años.

Tabla 2 - Frecuencia de los diferentes esquemas de tratamientos especializados en los diferentes momentos evolutivos

Esquema de tratamiento	Inicio		3 meses		6 meses		1 año		2 años		3 años		5 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cipresta	5	6,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cipresta + Androcur	38	50,0	10	62,7	7	22,6	28	48,3	8	21,1	2	10,0	1	16,7
Androcur	2	2,6	3	18,8	4	12,9	5	8,6	5	13,1	1	5,0	0	0,0
Estrógenos conjugados +Androcur	30	39,5	3	18,8	17	54,9	22	37,9	22	57,9	14	70,0	5	83,3
Estrógenos conjugados	0	0,0	0	0,0	1	3,2	1	1,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Bromocriptina +Androcur	1	1,3	0	0,0	2	6,4	2	3,5	3	7,9	0	0,0	0	0,0
Bromocriptina +Androcur +Estrógenos conjugados	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0
Androcur + Estracip	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	10,0	0	0,0
Total	76	100,0	16	100,0	31	100,0	58	100,0	35	100,0	20	100,0	6	100,0

En cuanto a la frecuencia de complicaciones como consecuencia del tratamiento hormonal, el 40,7 % de los casos tuvo en algún momento niveles elevados de prolactina, en el 26,3%

los niveles de triglicéridos se elevaron luego de iniciada la terapia. Apareció una prediabetes en 7 pacientes (9,2 %). Las transaminasas se elevaron en dos pacientes (2,6 %) y se diagnosticó una hepatopatía en un paciente que resolvió luego de suspendido el tratamiento, así como un paciente con varices de miembros inferiores (tabla 3). En el 100 % de los casos las complicaciones aparecieron en pacientes que estaban tomando cipresta.

Tabla 3 - Frecuencia de complicaciones atribuibles al tratamiento hormonal

Complicación	n	%
Hiperprolactinemia	31	40,7
Hipertrigliceridemia	20	26,3
Trastorno del metabolismo hidrocarbonado	7	9,2
Hipertransaminemia	2	2,6
Hepatopatía	1	1,3
Várices	1	1,3

Discusión

Uno de los aspectos a tener en cuenta relacionados con el tratamiento en las personas con disforia de género es la tendencia a la automedicación, lo cual además de los riesgos que conlleva, explica por qué, en ocasiones, cuando acuden por primera vez a la consulta de endocrinología ya tienen cambios fenotípicos y modificaciones en el patrón hormonal. *Fernández y otros*⁽¹⁾ plantean que por el deseo intenso de lograr una apariencia acorde al sexo de su identidad es común que estas personas comiencen a automedicarse con hormonas antes de acudir a consulta, usando muy diversas pautas terapéuticas aprendidas de la experiencia de otros transexuales, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos. En su investigación el 52,6 % de los THM se automedicaron con algún preparado hormonal, aunque un por ciento menor al de este estudio, pero nada despreciable. De las pacientes incluidas en este estudio, la inmensa mayoría se automedicó en algún momento por periodos variables, desde pocos meses hasta varios años, utilizando esquemas de tratamiento disimiles tal y como reportó el autor antes mencionado.

En cuanto a la terapéutica especializada, en los THM se basa en el uso de estrógenos y antiandrógenos. *Fisher y otros*⁽³⁾ plantean que se requieren dosis de estrógenos 2 o 3 veces mayores a las recomendadas para la terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas. El 17 β estradiol transdérmico u oral es el de elección, dado que es el que tiene menor poder trombogénico. La vía transdérmica debe ser considerada en THM con alto

riesgo de trombosis, mayores de 40 años, fumadoras, con diabetes mellitus o con enfermedad hepática.^(4,5) Este autor recomienda que se evite el eletinil-estradiol, que aumenta 20 veces el riesgo tromboembólico, y 3 veces la mortalidad cardiovascular. La mayoría de las guías relacionadas con el tema,^(6,7,8,9,10,11) comparten estas recomendaciones, es decir el uso de estrógenos naturales.

En Cuba, como resultado del bloqueo, no se dispone de la variedad de fármacos recomendados en las guías internacionales,^(6,7,8,9,10,11) de ahí, que en muchos momentos se ha tenido que usar preparados que contienen estrógenos sintéticos. Si se analiza con detenimiento estos resultados se observa que en los primeros momentos evolutivos se indicaron más esquemas con este tipo de fármaco; pero a medida que ha pasado el tiempo, se han incorporado más pacientes bajo tratamiento con estrógenos naturales. Esto se debe a que ha mejorado la oferta de los mismos, aunque solo se cuenta con el estrógeno conjugado; además del interés por ajustarnos más a las normas internacionales.

Con relación al uso de los antiandrógenos, en todos los casos que se utilizó, se indicó el androcur o cipresta. El acetato de ciproterona está considerado el antiandrógeno de elección, es un esteroide sintético con efecto doble: bloqueador del receptor androgénico e inhibidor de la secreción gonadotropa.^(12,13) La posología habitual es de 50 mg 2 veces al día, aunque la dosis y duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo del grado de impregnación androgénica de cada paciente y sobre todo de la edad de comienzo del tratamiento. Como efecto secundario es habitual cierto incremento ponderal y retención hídrica moderada. Se ha descrito hepatotoxicidad y dificultad de visión nocturna.⁽¹⁴⁾

La espironolactona, un diurético con propiedades antiandrogénicas a elevadas dosis, al inhibir directamente la secreción de testosterona y su unión con el receptor androgénico;⁽¹⁵⁾ no es de uso habitual y a los casos incluidos en esta investigación no se le indicó a ninguno. Existen, además, otros antiandrógenos disponibles como la flutamida y el finasteride, que impiden la acción final de la testosterona, pero no disminuyen sus concentraciones, cuya eficacia no ha sido demostrada en el tratamiento de los transexuales.

Tal y como reporta la literatura y lo confirma los resultados de este estudio, la hiperprolactinemia es de los efectos adversos más frecuentes.^(9,10,11) Los estrógenos inducen hiperplasia de las células lactotropas hipofisarias, por tanto, los niveles de prolactina aumentan al inicio del tratamiento. A pesar de esto, el riesgo de formación de prolactinoma es muy bajo. Si los niveles de prolactina son extremadamente altos deberá ser necesaria la

realización de una resonancia magnética de silla turca y en ocasiones asociar agonistas dopaminérgicos al tratamiento.⁽³⁾

Existen reportes que plantean que hasta el 20 % de mujeres transexuales experimentan elevaciones en las cifras de prolactina, asociadas o no con agrandamiento de la glándula hipofisaria,^(16,17) lo cual se explica por el estímulo crónico de la terapia con estrógenos en las células lactotropas o por interferencia directa con el factor inhibidor de la prolactina.⁽¹⁸⁾ Por tanto, es fundamental la monitorización de su concentración plasmática. La reducción de dosis o suspensión de los estrógenos suele ser suficiente para la resolución del proceso.⁽¹³⁾

De los trastornos metabólicos la hipertrigliceridemia fue al más frecuente, similar a lo que reportan otros autores,^(9,19,20) aunque se debe tener en cuenta la influencia de factores relacionados con los estilos de vida y la predisposición genética. En mucha menor frecuencia se diagnosticó casos de prediabetes y no hubo ningún caso de diabetes mellitus. *Elbers J y otros*⁽¹⁸⁾ plantean que la terapia hormonal puede provocar resistencia a la insulina e incrementar el riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Las guías uruguayas definen que el riesgo de diabetes mellitus solo se incrementa ante otros factores de riesgo.⁽²⁰⁾

En cuanto a los eventos tromboembólicos, estos parecen estar aumentados, más en relación al tipo de estrógeno (etinilestradiol) y a otros factores de riesgo (edad mayor a 40 años, personas fumadoras, sedentarias, obesas o con trombofilia).⁽²¹⁾ De los casos incluidos en este estudio solo se tuvo una paciente que desarrolló varices en miembros inferiores.

Alonso C⁽¹³⁾ reporta que al inicio de la terapia puede observarse un aumento transitorio de las transaminasas, que en breve tiempo retornan a valores normales aún sin suspender la terapéutica. Al analizar estos resultados se observa que la mayor elevación de las transaminasas ocurrió los 2 primeros años y en ninguno de los casos hubo el antecedente de hepatopatía.

Conclusiones

La gran mayoría de los pacientes acuden por primera vez automedicados. Los medicamentos más utilizados en nuestro medio son la cipresta y el androcur. La complicación más frecuente como consecuencia del tratamiento es la hiperprolactinemia.

Referencias bibliográficas

1. Fernández M, García-Vega E. Variables clínicas en el trastorno de identidad de género. *Psicothema*. 2012; 24:555-80.
2. Ettner S, Monstrey E. Principles of transgender medicine and surgery. New York: Haworth Press; 2007. p. 87-106.
3. Fisher A, Maggi M. Endocrine Treatment of Transexual Male-to-Female Persons. En: Management of Gender Dysphoria. A multidisciplinary approach. 2015.
4. Hadj- Moussa M, Ohl D, Kuzon W. Evaluation and Treatment of gender dysphoria to prepare for gender confirmation surgery. *Sex Med Rev*. 2018;43:1-11.
5. Groot L, Jamenson J. The endocrinology of sexual behaviour and gender identity En: *Endocrinology. Adult and Pediatric*. Capítulo 124. USA: Ed. Saunders; 2016. p. 2163-76.
6. Moreno-Pérez O, Esteva de Antonio I. Guía de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de identidad y diferenciación sexual de la SEEN. *Rev Nutr*. 2012;59:367-82.
7. Moreno-Pérez O. Transexualidad: control del tratamiento. En: *Función androgénica en el laboratorio*. Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2010.
8. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spack NP. Endocrine treatment of transsexual persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3132-54.
9. Coleman E. Normas de atención para la salud de personas trans y con variabilidad de género. Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH). [Acceso: 25 Mar 2016]. Disponible en: www.wpath.org. 2012.
10. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud Uruguay. Guías Clínicas para la hominización en personas trans. UNFPA. 2016 [acceso: 23 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/>.
11. Good practice guidelines for the assessment and treatment of adults with gender dysphoria; Royal College of Psychiatrists. London; 2013 [acceso: 13 Feb 2019] Disponible en: <http://www.rcpsych.ac.uk/publications/collegereports.aspx>
12. Becerra A. Transexualismo: diagnóstico y tratamiento médico. *Endocrinol Nutr*. 2004; 51:26-32.
13. Alonso C. Guía clínica para la hormonización en personas trans. *Hormonización MSP*. Montevideo: UNFPA; 2014:31-47.

14. Levy A, Crown A, Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59:409-18.
15. Dittrich R, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I. Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. Endocrine treatment of male-to-female transsexuals using gonadotropin-releasing hormone agonist. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005;113:586-92.
16. Asscheman H, Gooren L, Assies J, Smits J, de Slegte R. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone treated male-to-female transsexuals. Clin Endocrinol (Oxf).1988;28:583-8.
17. Garcia K, Martin A, Rocha M, Gómez M, Hernández A. Prolactinoma induced by estrogen and cyproterona acetate in a male-to-female transsexual. Fertil Steril. 2010;94:1097-105.
18. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. J Clin Endocrinol Metab. 1986;62:16-21.
19. Becerra A, De Luis DA, Piédrola G. Morbilidad en pacientes transexuales con autotratamiento hormonal para cambio de sexo. Med Clin (Barc). 1999;113:484-7.
20. Elbers J, Giltay E, Teerlink T, Scheffer P, Asscheman H, Seidell J, *et al.* Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58:562-71.
21. Coromoto Y. Receptores de estrógenos, estructura, mecanismo de acción y su relación con el desarrollo de embriones de mamíferos. Boletín Med Postg. 2009;25:1-10.

Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Gisel Ovies Carballo. Concepción y diseño del estudio; interpretación de los análisis y realización del informe final.

Emma Alonso Domínguez. Realización del plan de análisis desde el diseño y análisis estadístico de los resultados.

Manuel Gómez Alzugaray. Recolección de datos y revisión crítica del manuscrito.

Ezequiel Duarte Cazeres. Recolección de datos

