

Valoración del tratamiento hormonal cruzado en transexuales: experiencia de una unidad de trastornos de identidad de género

Antonio Becerra-Fernández^{a,b,c}, Gilberto Pérez-López^b, María Jesús Lucio^a, Nuria Asenjo^a, José Miguel Rodríguez-Molina^{a,d}, María Jesús Fernández-Serrano^a, Concepción Izquierdo^a, Rosario Martín^b y María Frenzi Rabito^d

^aUnidad de Trastornos de Identidad de Género. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^cUniversidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^dUniversidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

RESUMEN

Introducción: La Unidad de Trastornos de Identidad de Género (UTIG) del Hospital Universitario Ramón y Cajal es la encargada del diagnóstico, tratamiento endocrinológico, tratamiento quirúrgico y seguimiento de la transexualidad, y es centro de referencia para la Comunidad de Madrid en lo referente al tratamiento de las disforias de género. La investigación en este campo es cada vez más notoria a medida que crece la aceptación social y profesional de este trastorno, y aumenta el conocimiento tan complejo del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, con pacientes que estuvieran en seguimiento en la UTIG del Hospital Ramón y Cajal, en el período comprendido entre mayo de 2007 y marzo de 2009 (23 meses). El seguimiento clínico, bioquímico y hormonal se realizó cada 3 meses. Inicialmente se incluyeron 148 pacientes, de los cuales se excluyeron 34, al encontrarse en evaluación inicial. Se incluyeron finalmente en el estudio 110 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Resultados: En el grupo de transexuales femeninos, después de cumplir 1 año de tratamiento hormonal cruzado, la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH) presentaron un discreto aumento de cifras a medida que se prolongaba el período de tratamiento, aunque no fue significativo. Tampoco se observaron diferencias después de 1 año de tratamiento en los valores basales de cortisol y hormona adrenocorticotrópica (ACTH). En los transexuales masculinos, tras 1 año de tratamiento hormonal cruzado, la FSH aumentó discretamente durante el tratamiento, aunque estos cambios tampoco fueron significativos. Sin embargo, sí se produjo una elevación significativa en las concentraciones de LH. Este cambio no se correlacionó

ABSTRACT

Evaluation of cross-sex hormonal treatment in transsexuals: experience of an unit of gender identity disorders

Introduction: The Unit of Gender Identity Disorders (UTIG) of the Hospital Ramón y Cajal is responsible for the diagnosis, endocrinological and surgical treatment, and monitoring of transsexuality, and is a referral center for Madrid regarding the treatment of gender dysphorias. The research in this field is becoming more noticeable as it grows the social and professional acceptance, and increased knowledge about the complex hypothalamus-pituitary-gonadal axis.

Material and methods: This is a longitudinal descriptive study, with patients who were tracked at UTIG of Hospital Ramón y Cajal, in the period between May 2007 and March 2009 (23 months). The clinical, biochemical and hormonal monitoring was performed every three months. We initially included 148 patients, of which 34 were excluded, for initial evaluation. Eventually included in the study 110 patients and who met the inclusion criteria.

Results: In the group of female transsexuals after serving one year of cross-sex hormonal treatment, LH and FSH showed a slight increase, but was not significant. Any differences after one year of treatment in the basal levels of cortisol and ACTH were observed. In male transsexuals, after one year cross-sex hormonal treatment, FSH increased slightly during treatment, although these changes were not significant. However, a significant increase in LH levels was observed. This change did not correlate with the levels of estradiol. We determined a relative increase in the levels of ACTH and cortisol.

Correspondencia: Dr. A. Becerra-Fernández.
Unidad de Trastornos de Identidad de Género.
Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: a.becerrafernandez@gmail.com

con los valores de estradiol. También se produjo un aumento relativo de los valores de cortisol y ACTH.

Conclusiones: Hay factores desconocidos en la regulación de los ejes hipotálamo-hipófisis-gónadas e hipotálamo-hipófiso-adrenal en las personas transexuales. Estos factores parecen tener efectos en todos los niveles involucrados y pueden ser motivo de estudios a largo plazo. Faltan estudios analíticos que valoren el efecto real de los parámetros estudiados en la mortalidad de estos pacientes.

Palabras clave: Transexual. Tratamiento hormonal cruzado. Gonadotropinas. Activina. Inhibina.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento endocrinológico de las personas transexuales (en el actual sistema de clasificación psiquiátrica, DSM-IV, el término trastorno de identidad de género se utiliza en lugar de transsexualismo), es una realidad gracias a la creación en España de unidades de trastornos de identidad de género (UTIG).

La UTIG del Hospital Universitario Ramón y Cajal es la encargada del diagnóstico, tratamiento endocrinológico, tratamiento quirúrgico y seguimiento de la transexualidad, y es centro de referencia para la Comunidad de Madrid, en lo referente al tratamiento de las disforias de género. Esta unidad fue inaugurada oficialmente en mayo de 2007, y desde entonces desarrolla una importante actividad asistencial, con un aumento progresivo de atención a personas transexuales.

Esta experiencia de casi 2 años aporta datos importantes, tanto en la vertiente psicológica como en la endocrinológica. Hemos querido describir la evolución de los pacientes con tratamiento hormonal para encontrar comportamientos en todos los ejes involucrados, con especial atención al eje hipotálamo-hipófisis-gónadas e hipotálamo-hipófisis-adrenal. A su vez, intentar describir los cambios en el perfil lipídico y en el riesgo cardiovascular.

Aunque el tratamiento endocrinológico de la transexualidad no es reciente, todavía quedan muchas cuestiones por aclarar. Actualmente, son varios los centros en España, Europa y el resto del mundo, dedicados a esta área de la endocrinología, pero la investigación en este campo es cada vez más notoria a medida que crece la aceptación social y profesional, y aumenta el conocimiento tan complejo del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Otros centros han aportado también sus experiencias, de tal forma que sirven de base para la investigación en este campo^{1,2}. La descripción de estos datos obtenidos durante estos años, orientará cuestiones de interés y delimitará las líneas de investigación que hay que seguir en nuestra unidad en el futuro.

Conclusions: There are unknown factors in the regulation of hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in transsexual people. These factors appear to have involved at all levels. Can be a source of long-term studies. Analytical studies are lacking to assess the actual effect of the parameters studied on the mortality of these patients.

Key words: Transgender. Cross-sex hormonal treatment. Gonadotropin. Activin. Inhibin.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo longitudinal, con pacientes que estuvieran en seguimiento en la UTIG del Hospital Ramón y Cajal en el período comprendido entre mayo de 2007 y marzo de 2009 (23 meses).

Las analíticas realizadas a los pacientes forman parte de una batería de rutina que engloba: función renal e iones; calcio (corregido por albúmina); fósforo; perfil hepático y metabólico; creatincinasa; hierro sérico; transferin; ferritina; ácido fólico; vitamina B₁₂; albúmina; perfil lipídico completo (incluyendo homocisteína total, lipoproteína (a) [Lp (a)], apoproteína A-I [apo A-I] y apo B); hemoglobina glicada; hemograma completo; hemostasia; tirotropina (TSH); hormona luteinizante (LH); hormona foliculostimulante (FSH); estradiol; progesterona; calcitonina; hormona paratiroides; factor reumatoide; proteína C reactiva (PCR); antiestreptolisina O (ASLO); anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa); prolactina; factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1); insulinemia; dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S); 17OH-progesterona (17OH-P); hormona del crecimiento (GH) basal; testosterona total; globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), Δ4-androstenediona; cortisol, y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) basal. También se realizó serología para el virus de la inmunodeficiencia humana, lúes y virus hepatitis.

Todas las determinaciones bioquímicas, excepto las hormonales, se realizaron automáticamente en un autoanalizador BM/Hitachi 717, mediante técnicas enzimáticas a punto final. La concentración en suero de glucosa, colesterol total (CT) y triglicéridos se determinó mediante un método enzimático colorimétrico. Las determinaciones hormonales se realizaron por métodos de quimioluminiscencia (IMMULITE, DPC, LA, CA), excepto la TSH, que se determinó por IRMA (Auto Delfia, Wallac, Gaithersburg, MD). Los coeficientes de variación interensayo e intraensayo para pro-

lactina fueron del 6,6 y el 10,5%, respectivamente. En los pacientes con valores de prolactina > 100 ng/ml se efectuó resonancia magnética hipofisaria. Todas las determinaciones analíticas fueron realizadas en muestras obtenidas en ayunas, entre las 8:00 y las 10:00 h.

Durante cada consulta, que se realizaron aproximadamente cada 3 meses, se determinaron variables antropométricas (peso en kilogramos y talla en metros), para calcular el índice de masa corporal (IMC = peso [kg]/talla [m^2]). Por motivos logísticos, no se incluyó en la recogida de los datos información acerca del tabaquismo, consumo de alcohol o de otras drogas.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: *a)* estar en fase T1 (menos de 2 años) y T2 (más de 2 años) de tratamiento hormonal; *b)* tener al menos 3 analíticas espaciadas en el tiempo entre 3 y 6 meses, desde N1 (aun sin haber iniciado tratamiento hormonal), y *c)* firma del consentimiento informado para participar en los estudios de la UTIG.

Los criterios de exclusión fueron: *a)* estar en fase N1 (sin haber iniciado el tratamiento hormonal); *b)* haber llegado a la fase quirúrgica y haber sido gonalectomizados. El tratamiento hormonal en transexuales femeninos (de varón a mujer, MF) fue valerato de estradiol (1 mg/día) vía oral o estradiol (8-16 mg/semana) vía transdérmica o estrógenos conjugados (2,5-3,75 mg/día) vía oral, más acetato de ciproterona (100 mg/día) vía oral. El tratamiento hormonal en transexuales masculinos (de mujer a varón, FM) fue testosterona (50 mg/día) gel transdérmico o cipionato de testosterona (250 mg/15 días) intramuscular (i.m.) o undecanoato de testosterona (1.000 mg/3 meses) i.m. Inicialmente se incluyeron 148 pacientes (50 transexuales masculinos [FM] y 98 transexuales femeninos [MF]), de los cuales se excluyeron 34 al encontrarse en evaluación inicial sin tratamiento hormonal. Finalmente, se incluyeron en el estudio 110 pacientes (36 FM y 74 MF) ya que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Se realizó un análisis descriptivo en búsqueda de las variables que pudiesen representar líneas de investigación. Para calcular el índice HOMA (*homeostasis model assessment*) se utilizó el programa HOMA Calculator® v 2.2.2 (The University of Oxford, Diabetes Trials Unit—2007). Para diseñar la base de datos se utilizó el programa Microsoft® Acces 2007. Para el análisis estadístico (obtención de promedio y desviación estándar, prevalencia) se utilizó Microsoft® Excel 2007. Conjuntamente se analizaron los datos con SPSS Statistics 17.0®. Todos los datos fueron reportados como promedio ± desviación estándar. Si las medidas parecían estar por debajo del límite inferior de detección, el valor del límite inferior se utilizó para cálculos estadísticos. Para determinar la significación estadística de más de 2 o 3 medidas consecutivas, se utilizó el análisis de

varianza múltiple (ANOVA). Para transformar las variables cuantitativas en cualitativas y poder comparar ambos grupos mediante el test de χ^2 , se realizó un estudio de prevalencia de anomalías de las distintas variables. También se estudiaron las posibles asociaciones entre todas las variables utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según el tipo y la distribución de las variables. Como nivel de significación se consideró válido una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Transexuales femeninos

Los resultados del grupo MF se muestran en la tabla 1. Después de cumplir 1 año de tratamiento hormonal cruzado, no se encontraron diferencias significativas en el metabolismo hidrocarbonado, medidas antropométricas, insulínemia, HOMA-IR, función renal y función hepática. Con relación a los valores de ácido úrico, se observa una disminución progresiva significativa a medida que aumentan los valores de estradiol plasmáticos ($r = -0,67$, $p < 0,01$). Los valores de CT al año de tratamiento disminuyeron de forma significativa ($r = -0,09$, $p < 0,01$), al igual que los de triglicéridos ($r = -0,13$, $p < 0,01$), pero no hubo diferencias significativas con relación al descenso de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ($r = -0,03$, $p = ns$) y aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ($r = 0,08$, $p = ns$). No hay cambios con relación a apo A y apo B-I, pero sí en los de Lp(a), con un descenso significativo ($p < 0,01$). También se observó un descenso de las cifras de homocisteína total plasmática ($r = -0,84$, $p < 0,01$). Asimismo, hubo descenso de otros marcadores inflamatorios (ferritina y hierro sérico, $p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente).

Al analizar las gonadotropinas (LH y FSH), se aprecia un discreto aumento de cifras a medida que se prolonga el tratamiento hormonal cruzado, aunque no es significativo para FSH sí lo es para LH ($p < 0,05$). Tampoco se encuentran diferencias después de 1 año de tratamiento en los valores basales de cortisol y ACTH, pero sí aumentan discretamente los de prolactina ($r = 0,23$, $p < 0,01$). Hay un aumento de los valores de SHBG y una disminución de testosterona total ($p < 0,001$). Los valores de DHEA-S aumentaron dentro del año de tratamiento ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Aunque los valores basales de GH no varían, se distingue un descenso de los valores de IGF-1, que no es homogéneo en todos los grupos de edad. En los extremos de edades (18-24 y 55-59 años) no se encuentran diferencias significativas con relación a los valores de IGF-1 al inicio del tratamiento ($r = 0,01$, $p = ns$, y $r = 0,02$,

TABLA 1. Parámetros analíticos en transexuales femeninos: basal, a los 3 meses y al año de tratamiento hormonal cruzado

	Basal (n = 74)	A los 3 meses	Al año	p
Edad (años)	30 ± 16,4			
IMC (kg/m ²)	23,2 ± 2,4	23,6 ± 2,2	24 ± 3,2	ns
Glucosa (mg/dl)	96,1 ± 28,2	94,2 ± 34,7	95 ± 36,3	ns
Insulinemia (mU/l)	11,8 ± 6,1	12,1 ± 4,8	12,2 ± 5,2	ns
HOMA-IR	2,4 ± 1,1	2,3 ± 0,9	2,6 ± 0,8	ns
Colesterol total (mg/dl)	219,1 ± 34,5	220,7 ± 42,7	200,3 ± 25,7	< 0,01
Triglicéridos (mg/dl)	198,7 ± 22,6	186,2 ± 18,7	175,6 ± 20,2	< 0,01
Hierro sérico (μg/dl)	94,2 ± 64,5	88,4 ± 42,2	84,5 ± 13,7	< 0,01
FSH (mUI/ml)	6,8 ± 1,9	7,0 ± 1,6	7,5 ± 1,6	ns
LH (mUI/ml)	5,9 ± 3,1	6,2 ± 3,6	6,7 ± 4,2	< 0,05
Estradiol (pg/ml)	30,2 ± 10,1	124,5 ± 60,9	195,0 ± 42,5	< 0,001
Testosterona total (ng/dl)	635,7 ± 135,2	386,3 ± 24,5	214,8 ± 37,1	< 0,001
DHEA-S (ng/ml)	2456,9 ± 176,8	2679,3 ± 324,7	3076,7 ± 424,5	< 0,001
Ferritina (μg/dl)	142,34 ± 60,7	127,6 ± 55,7	118,2 ± 48,7	< 0,05
Prolactina (ng/ml)	12,2 ± 5,4	15,2 ± 6,4	18,2 ± 4,8	< 0,01
GH basal (ng/ml)	2,6 ± 2,0	2,4 ± 1,8	2,5 ± 1,7	ns
ACTH (pg/ml)	13,7 ± 8,2	12,9 ± 7,9	12,8 ± 7,5	ns
Cortisol basal (μg/dl)	14,4 ± 9,1	14,9 ± 8,3	14,7 ± 8,6	ns
Homocisteína (μM/l)	14,0 ± 5,2	11,7 ± 4,8	9,7 ± 4,1	< 0,01
Lp (a) (mg/dl)	45,2 ± 17,5	38,9 ± 15,5	29,2 ± 10,5	< 0,01
Apolipoproteína A-I (mg/dl)	158,6 ± 80,7	160,2 ± 60,1	157,3 ± 64,3	ns
Apolipoproteína B (mg/dl)	74,5 ± 25,6	73,9 ± 26,4	72,3 ± 27,1	ns

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; DHEA-S: dihidroepiandrosterona sulfato; FSH: hormona foliculostimulante; GH: hormona del crecimiento; HOMA-IR: *homeostasis model assessment*; IMC: índice de masa corporal; LH: hormona luteinizante; Lp: lipoproteína; ns: no significativo.

p = ns). En el rango de edad entre 25-39 y 40-54 años, se observó un descenso en los valores de IGF-1 ($r = -0,24$, $p < 0,02$, y $r = -0,42$, $p < 0,02$, respectivamente). En el resto de los parámetros (hemograma, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂, ácido fólico, ASLO, PCR, etc.), no se observaron diferencias significativas.

Transexuales masculinos

Los resultados del grupo FM se muestran en la tabla 2. Con relación al IMC, hubo un aumento de los valores antropométricos después del inicio del tratamiento y continuó al año ($r = 0,56$, $p < 0,05$). No se encontró variación con relación al metabolismo hidrocarbonado. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas de la función renal y del metabolismo fosfocálcico después de 1 año. El perfil hepático aumentó discretamente durante el primer año de tratamiento hormonal cruzado. Se encontró aumento de AST ($r = 0,47$, $p < 0,05$), GGT y FA ($r = 0,57$, $p < 0,01$, y $r = 0,68$, $p < 0,01$, respectivamente). No se encontró diferencia significativa en las concentraciones de ALT. Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico aumentaron progresivamente en este grupo ($r = 0,76$, $p < 0,01$), así como otros marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, y homocisteína: $r = 0,55$, $p < 0,01$; $r = 0,42$, $p < 0,05$, y $r = 0,87$, $p < 0,01$, respectivamente). Se determinó una fuerte asociación entre perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular al año de tratamiento hor-

monal cruzado. El CT aumentó a medida que se incrementaban los valores de testosterona, y esta asociación también se encontró con los valores de LDL ($r = 0,68$, $p < 0,01$). También encontramos aumento de los valores de apo-B y Lp(a) ($r = 0,54$, $p < 0,05$, y $r = 0,63$, $p < 0,01$). De forma inversa, a medida que aumentan los valores de testosterona sérica disminuyen las concentraciones de HDL y apo-A ($r = -0,46$, $p < 0,05$, y $r = -0,51$, $p < 0,05$). La FSH aumentó discretamente durante el tratamiento, aunque estos cambios no fueron significativos ($r = 0,08$, $p = ns$). Sí se encontró una elevación en las concentraciones de LH en comparación con los valores basales ($r = 0,44$, $p < 0,05$). Este cambio no se correlacionó con los valores de estradiol (estradiol frente a LH: $r = -0,19$, $p = ns$). Se encontró relación entre los valores de testosterona y el descenso de los de estradiol ($r = -0,44$, $p < 0,001$). En cuanto a las concentraciones de DHEA-S, hubo una disminución progresiva desde el primer trimestre, que se mantuvo al año de tratamiento ($r = -0,58$, $p < 0,001$). Del mismo modo, se determinó un aumento relativo de los valores de cortisol y ACTH ($r = 0,34$, $p < 0,05$, y $r = 0,58$, $p < 0,001$). No hubo cambios en las concentraciones de prolactina. Aunque los valores basales de GH no varían, se distingue un aumento de los de IGF-1, que no es homogéneo en todos los grupos de edad. Al igual que en el grupo MF, en los FM en el menor y mayor rango de edad (18-24 y 55-59 años) no se encontraron diferencias con relación al inicio del trata-

TABLA 2. Parámetros analíticos en transexuales masculinos: basal, a los 3 meses y al año de tratamiento hormonal cruzado

	Basal (n = 36)	A los 3 meses	Al año	p
Edad (años)	32 ± 15,4			
IMC (kg/m ²)	23,5 ± 3,4	24,2 ± 1,9	26,7 ± 3,6	< 0,05
Glucosa (mg/dl)	104,5 ± 5,7	103,8 ± 5,5	102 ± 6,4	ns
Insulinemia (mU/l)	13,4 ± 3,3	13,7 ± 3,8	13,3 ± 3,4	ns
HOMA-IR	3,4 ± 0,6	3,2 ± 1,2	3,1 ± 1,4	ns
Colesterol total (mg/dl)	200,4 ± 10,3	224,5 ± 14,7	244,3 ± 15,8	< 0,01
Triglicéridos (mg/dl)	154,7 ± 38,9	173,5 ± 27,5	198,6 ± 10,6	< 0,01
Hierro sérico (μg/dl)	84,5 ± 54,7	97,1 ± 47,2	101,6 ± 43,2	< 0,01
FSH (mUI/ml)	7,9 ± 1,9	8,1 ± 1,7	8,5 ± 1,4	ns
LH (mUI/ml)	4,2 ± 1,7	7,0 ± 0,9	8,7 ± 4,2	< 0,05
Estradiol (pg/ml)	97,7 ± 24,3	74,5 ± 34,2	45 ± 22,5	< 0,001
Testosterona total (ng/dl)	158,8 ± 45,6	252,6 ± 33,4	315,2 ± 25,4	< 0,001
DHEA-S (ng/ml)	3300,4 ± 354,1	1345,3 ± 343,9	1098,1 ± 124,8	< 0,001
Ferritina (μg/dl)	103,4 ± 37,6	145,8 ± 24,5	204,5 ± 19,2	< 0,05
Prolactina (ng/ml)	8,9 ± 6,2	9,5 ± 5,0	9,4 ± 5,2	ns
GH basal (ng/ml)	1,9 ± 0,3	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,4	ns
ACTH (pg/ml)	10,5 ± 3,4	13,5 ± 2,2	17,2 ± 2,6	< 0,001
Cortisol basal (μg/dl)	12,4 ± 2,6	15,2 ± 3,1	18,5 ± 3,2	< 0,05
Homocisteína (μM/l)	8,9 ± 1,2	11,3 ± 2,7	13,2 ± 5,4	< 0,01
Lp (a) (mg/dl)	27,2 ± 3,5	35,2 ± 2,2	37,2 ± 3,1	< 0,01
Apolipoproteína A-I (mg/dl)	184,2 ± 44,2	175,7 ± 34,5	157,3 ± 24,3	< 0,05
Apolipoproteína B (mg/dl)	63,4 ± 14,3	76,7 ± 10,2	88,9 ± 18,9	< 0,05

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; DHEA-S: dihidroepiandrosterona sulfato; FSH: hormona foliculostimulante; GH: hormona del crecimiento; HOMA-IR: *homeostasis model assessment*; IMC: índice de masa corporal; LH: hormona luteinizante; Lp: lipoproteína; ns: no significativo.

miento hormonal después de 1 año ($r = 0,03$, $p = ns$, y $r = 0,01$, $p = ns$). En el rango de edad entre 25-39 y 40-54 años se observó un aumento en los valores de IGF-1 ($r = 0,74$, $p < 0,01$, y $r = 0,52$, $p < 0,02$, respectivamente). En el resto de los parámetros (hemograma, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂, ácido fólico, ASLO, etc.) no se observaron diferencias significativas.

DISCUSIÓN

El objetivo primario del presente estudio era valorar los efectos del tratamiento hormonal cruzado durante el primer año sobre los parámetros analíticos y antropométricos que se determinan rutinariamente en nuestra unidad para encontrar variables que sirvieran para estudios futuros. Es llamativo el aumento del IMC en el grupo de FM y la ausencia de cambios en el grupo MF. Se conoce el efecto de la testosterona sobre la densidad mineral ósea y el aumento de la masa muscular, aunque en un reciente estudio, Nair y Robert³ encontraron que en mujeres en tratamiento sustitutivo con DHEA-S por riesgo de osteoporosis, el aumento de masa corporal era sobre todo a expensas de la grasa corporal, aunque también hubo aumento muscular. Hallazgos similares se han encontrado en otras series de casos, y se ha relacionado con el aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares a largo plazo⁴.

Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico son más elevadas en varones en comparación con mujeres del mismo rango de edad⁵. A medida que aumentan los valores de testosterona en los FM, se observa un incremento en los de ácido úrico. Lo inverso ocurre en el grupo MF. Aunque no se conocen exactamente los mecanismos de estos hallazgos, se presume que se ven influenciados por los esteroides sexuales⁶. En un estudio realizado durante 2 años en una UTIG, se llegó a los mismos hallazgos que en nuestro grupo de pacientes⁷.

En el seguimiento y estudio de los efectos a largo plazo del tratamiento hormonal cruzado, se ha tenido como finalidad valorar el riesgo cardiovascular. En nuestra población estudiada se ha observado una importante variación de los factores de riesgo cardiovascular. En el grupo de MF se ha encontrado una disminución de los marcadores inflamatorios (PCR, homocisteína, ácido úrico, entre otros) y de otros factores de riesgo cardiovascular. Al año de tratamiento se ha objetivado una mejoría significativa en el CT y triglicéridos, así como en marcadores protectores de la aterogénesis, como la apo-A. En el lado opuesto, en el grupo FM se ha objetivado un aumento de los marcadores inflamatorios y, sobre todo, un aumento progresivo dentro del primer año de los valores de CT, LDL, apo-B y triglicéridos, así como la disminución de HDL y apo-A, similar a estudios previos⁸. Estos factores juegan un papel decisivo a largo plazo en la mortalidad

por causas cardiovasculares en los pacientes en tratamiento hormonal cruzado⁹. No podemos determinar con exactitud el efecto del alcohol y el tabaquismo sobre estos parámetros, ya que no consta esta información en todos los casos, por lo que no se incluyó en el análisis inicial.

Las concentraciones de gonadotropinas (LH y FSH) parecen tener variaciones distintas en ambos grupos. En el grupo MF no se encuentran diferencias significativas durante el primer año de tratamiento hormonal cruzado. Esto no es lo fisiológicamente esperado, ya que a medida que disminuyen los valores de testosterona en varones, se espera un aumento progresivo de los de gonadotropinas, aunque no se conocen los efectos directos del estrógeno en estas circunstancias¹⁰. Se ha postulado que en esta regulación hipotálamo-hipófiso-gonadal alterada, pueden estar involucrados péptidos testiculares como inhibina B y activina, aunque el mecanismo de este efecto no se conoce en la actualidad¹¹. Esto también podría guardar relación con los valores disminuidos de IGF-1 ajustados por edad. En el grupo MF se encontró descenso en los valores de IGF-1 en comparación con el inicio del tratamiento. Se conoce que en varones mayores de 65 años hay un déficit de testosterona con valores disminuidos de IGF-1. En un trabajo de Veldhuis y Keenan¹² se encontró que al sustituir pacientes en déficit de testosterona con preparaciones en parche aumentaban los valores de IGF-1. No parece haber relación de estas alteraciones con el eje adrenal, ya que no se encontraron variaciones significativas, aunque sí un aumento de los valores de DHEA-S, como respuesta fisiológica al déficit de testosterona.

Muy distintos son los hallazgos en el grupo MF, donde se determinó un aumento de las gonadotropinas a expensas de LH. Asimismo, se ha encontrado un descenso en los valores de DHEA-S como respuesta fisiológica al tratamiento con testosterona. A diferencia del grupo MF, en el FM se observó un aumento relativo en los valores de cortisol y ACTH. Estudios similares han encontrado estos hallazgos, aunque debido a la alta prevalencia de síndrome de ovario poliquístico e hiperandrogenismo en esta población, es muy difícil determinar los mecanismos exactos de esta hiperrespuesta adrenal a los valores suprafisiológicos de testosterona¹³. En este grupo se han encontrado valores aumentados de IGF-1, que se explica por mecanismos dependientes de testosterona¹². Hubo efectos esperados con relación al tratamiento. En el grupo MF se observó aumento de los valores de prolactina por efecto estrogénico. Asimismo, se encontró cierta alteración

en el perfil hepático en el grupo FM por efecto de testosterona.

En resumen, hay factores desconocidos en la regulación de los ejes hipotálamo-hipófisis-gónadas e hipotálamo-hipófiso-adrenal en las personas transexuales. Estos factores a determinar (probablemente inhibina B¹⁴, activina, IGF-1, hormona antimülleriana, cortisol, ACTH, somatostatina, ghrelina, GH) parecen tener efecto en cualquiera de los niveles involucrados. Pueden ser motivo de estudios a largo plazo. Asimismo, los efectos del metabolismo fosfocalcico sobre gónadas y glándula adrenal se encuentran actualmente en debate. Faltan estudios analíticos que valoren el efecto real de los parámetros estudiados en la mortalidad de estos pacientes.

Bibliografía

1. Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 2:31-6.
2. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3467-73.
3. Sreekumaran Nair K, Rizza Robert A. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med.* 2006;355:1647-59.
4. Gooren L, Giltay E. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:19-25.
5. Mikkelsen W, Dodge H, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. *Am J Med.* 1965;39:242-51.
6. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *BMJ.* 1973;1:449-51.
7. Yahyaoui R, Esteva I, Haro-Mora J. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2230-3.
8. Becerra-Fernández A, Lucio Pérez MJ, Llopis Agelan J. Tratamiento hormonal de reasignación de sexo en España: nuestra experiencia en 236 casos. *Rev Int Androl.* 2007;5:212-7.
9. Elbers JM, Giltay EJ. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:562-71.
10. Lips P, Asscheman H, Uitewaal P. The effect of cross-gender hormonal treatment on bone metabolism in male-to-female transsexuals. *J Bone Miner Res.* 1989;4:657-62.
11. Terry Y, Ameeta M, Anazodo A. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotrophin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:780-5.
12. Veldhuis J, Keenan D. Testosterone supplementation in older male restrains Insuline-like factor's dose dependent feedback inhibition of pulsatile growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:246-54.
13. Mueller A, Gooren J, Natoni-Schotz A. Prevalence of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1408-11.
14. Boepple P, Hayes F, Dwyer A, Raivio T, Lee H. Relative roles of inhibin B and sex steroids in the negative feedback regulation of follicle-stimulating hormone in men across the full spectrum of seminiferous epithelium function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1809-14.