

# XXII<sup>è</sup> CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA D'ENDOCRINOLOGIA I NUTRICIÓ

28 i 29 de novembre 2019

Female

Male

Intersex

Transgender

## Taula 3: Maneig integral de la transexualitat

### Abordatge mèdic en poblacions especials

Federico Vázquez, HUGTiP, Badalona



Genderless

Non-binary  
transgender

Other gender

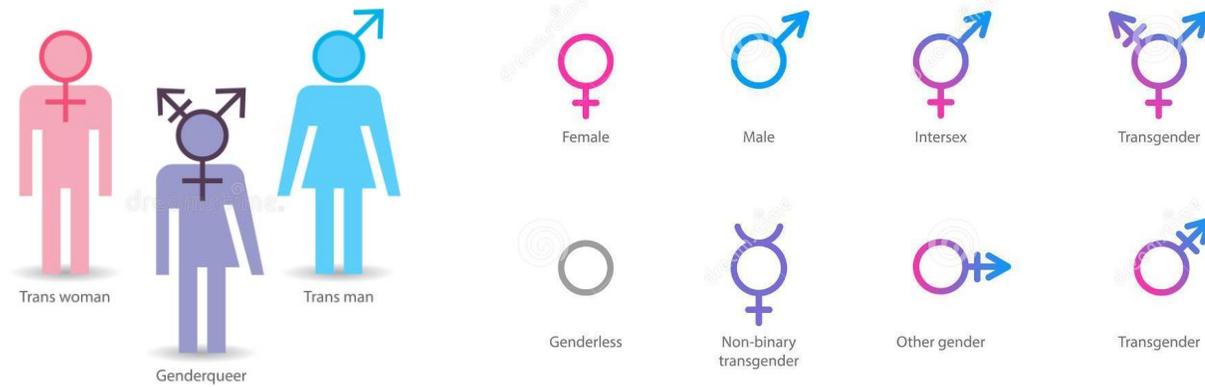
Transgender

# Conflicto de intereses



- No tengo conflicto de intereses en el tema relacionado con esta charla
- Comentaré el uso de fármacos fuera de indicación de la ficha técnica

# Terminología



Transgénero, Disforia de género, Transexual

Cis Cissexual

- Mujer cis
- Hombre cis

Transexual

- Mujer transexual, Transexual de varón a mujer
- Hombre transexual, Transexual de mujer a varón

Genero no binario

# Agenda

**El tratamiento hormonal consideraciones, objetivos y guías**

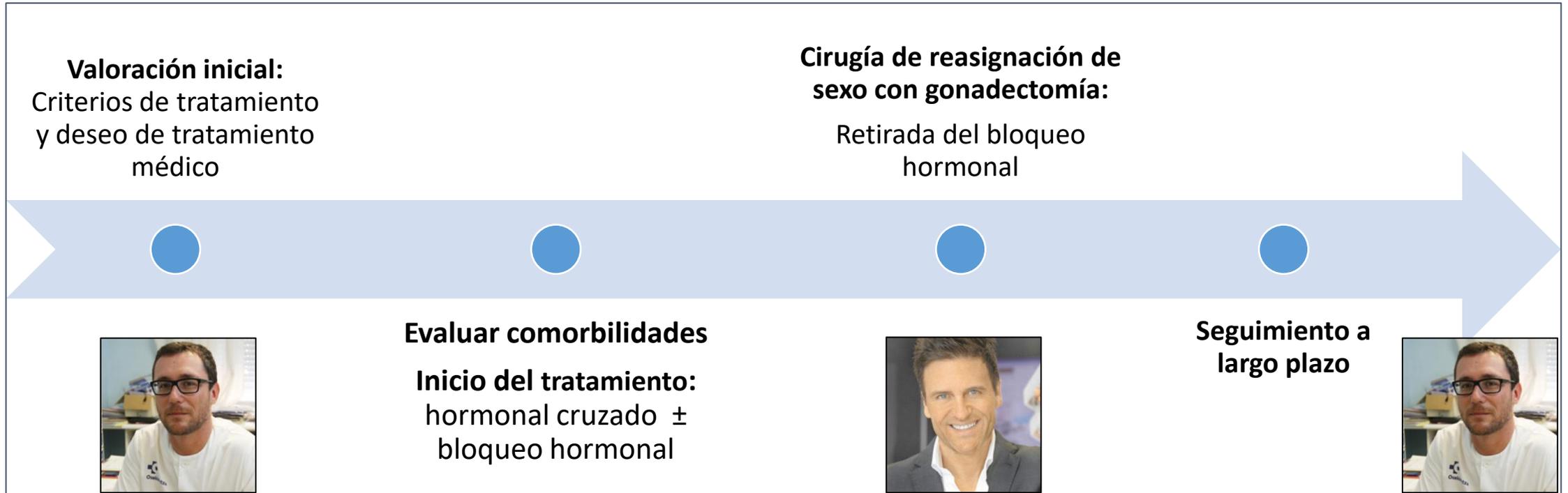
**Tratamiento hormonal en mujeres trans y hombres trans**

- Seguridad cardiovascular y tromboembólica
- Salud ósea
- Mortalidad y tumores

**Tratamiento hormonal en poblaciones especiales:**

**Niños / adolescentes/Edad madura/otros**

# Tratamiento personas transexuales



# ¿Por qué es importante conocer el tratamiento médico?

## Prevalencia

### Prevalence of other endocrine diseases

Transgender (adults)	1 out of 1,000
Thyroid cancer	1 out of 15,000
Precocious puberty	1 out of 25,000
Pituitary tumors	1 out of 100,000
Pheochromocytoma	1 out of 100,000
Adrenal carcinoma	1 out of 1,000,000

Golden et al 2009, JCEM

## Seguridad



Available evidence from the United States and Europe suggests that hormone therapy initiated and monitored under the supervision of a medical professional is associated with very low rates of adverse events

# Objetivos y criterios del tratamiento



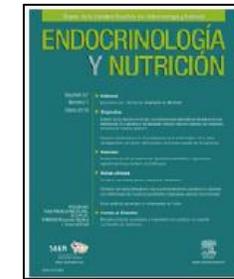
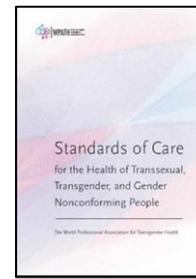
## La terapia hormonal debe ser individualizada basada en:

- Los objetivos del paciente
- La relación riesgo beneficio de la medicación
- La presencia de condicionantes médicos asociados
- La consideración de factores sociales y económicos

## Los criterios de tratamiento según WPATH y Endocrine Society:

- Una incongruencia / disforia de género bien documentada y persistente
- Tener la capacidad de tomar una decisión informada de consentir al tratamiento
- Mayoría de edad para cada país (si es más joven seguir criterios de adolescentes)
- Los problemas mentales, si están presentes, deben estar razonablemente bien controlados

# Estándares de tratamiento



***World Professional Association for Transgender Health***



***Endocrine society 2017***

**Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/  
Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society\*  
Clinical Practice Guideline**

**Guía de SEEN 2012**

DOCUMENTO DE CONSENSO

Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN)\*(anexo 1)

Óscar Moreno-Pérez<sup>a,\*</sup>, Isabel Esteva De Antonio<sup>b</sup> y Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN)<sup>◇</sup>

**Tratamientos en adolescentes-edad pediátrica**

Heterogeneidad según Países, disponibilidad de fármacos, legislación

[https://www.wpath.org/media/cms/Documents/SOC%20v7/Standards%20of%20Care\\_V7%20Full%20Book\\_English.pdf](https://www.wpath.org/media/cms/Documents/SOC%20v7/Standards%20of%20Care_V7%20Full%20Book_English.pdf)

J Clin Endocrinol Metab. 2017 ;102(11):3869 –3903.

[Endocrinol Nutr.](#) 2012 Jun-Jul;59(6):367-82

Horm Res Paediatr 2018;90:1–6; PEDIATRICS Volume 141, number 4, April 2018:e20173742

# Tratamiento hormonal y salud mental

Problemas de salud mental son frecuentes sobre todo **en mujeres trans**<sup>1</sup>

La **falta de tratamiento** cuando es deseado es el principal factor predictor de problemas de salud mental<sup>2</sup>

Estudios longitudinales en Europa (Suecia, Italia, Bélgica<sup>3</sup> o Alemania) encuentran **mejoría significativa en salud mental y calidad de vida** con el tratamiento hormonal sobre todo en esferas de:

- Depresión
- Ansiedad

**Meta-análisis 17 estudios mejoría casi siempre en todas las esferas estudiadas**<sup>4</sup>

- Depresión, ánimo y autoestima
- Ansiedad, Calidad de vida
- Síntomas disociativos
- Distrés social y malestar con el cuerpo

1. Gómez-Gil et al Arch Sex Behav (2009) 38:378–392

2. Endocrine Reviews, Volume 40, Issue 1, February 2019, Pages 97–117

3. Heylens G . J Sex Med. 2014;11(1:119–126.

4. Costa R et al. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016:12 1953–1966

# Mortalidad ¿?

## Holanda retrospectivo 1 centro 1975-2006<sup>1</sup>

N = 2236 Mujeres trans y 876 hombres trans 876

- Aumento de morbilidad y FRCV con E
- No aumento mortalidad

## Suecia estudio de cohortes (10:1), 1973-2003<sup>2</sup>

N= 192 Mujeres trans y 133 hombres trans

- Mayor mortalidad HRa 2,8 sobre todo por suicidio
- Mas intentos de suicidio e ingresos psiquiátricos
- VS su sexo inicial y final
- **No mas mortalidad CV o por cáncer**

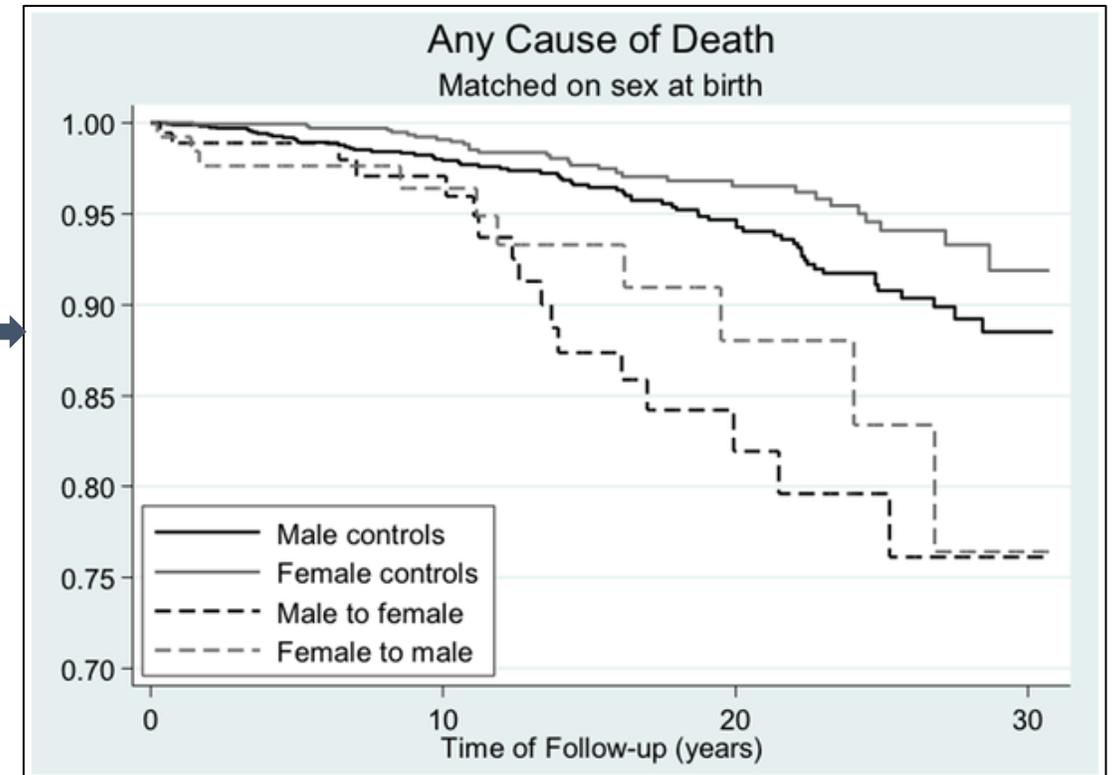
## Holanda, cohorte, seguimiento medio 18,5 años<sup>3</sup>

N= 966 Mujeres trans y 365 hombres trans

- **Mujeres trans:** 122 fallecidas **51% más mortalidad**
  - Causas Suicidio, drogas, **CV (IAM)** y VIH
  - **No aumento de cáncer**

### Hombres trans:

- **No más de mortalidad total o causa específica**



1. Gooren LJ et al. J Clin Endocrinol Metab, January 2008, 93(1):19–25

2. Dhejne C et al PLOS ONE 6(2): e16885.

3. Asscherman H et al. European Journal of Endocrinology (2011) 164 635–642

# Riesgos asociados al tratamiento hormonal

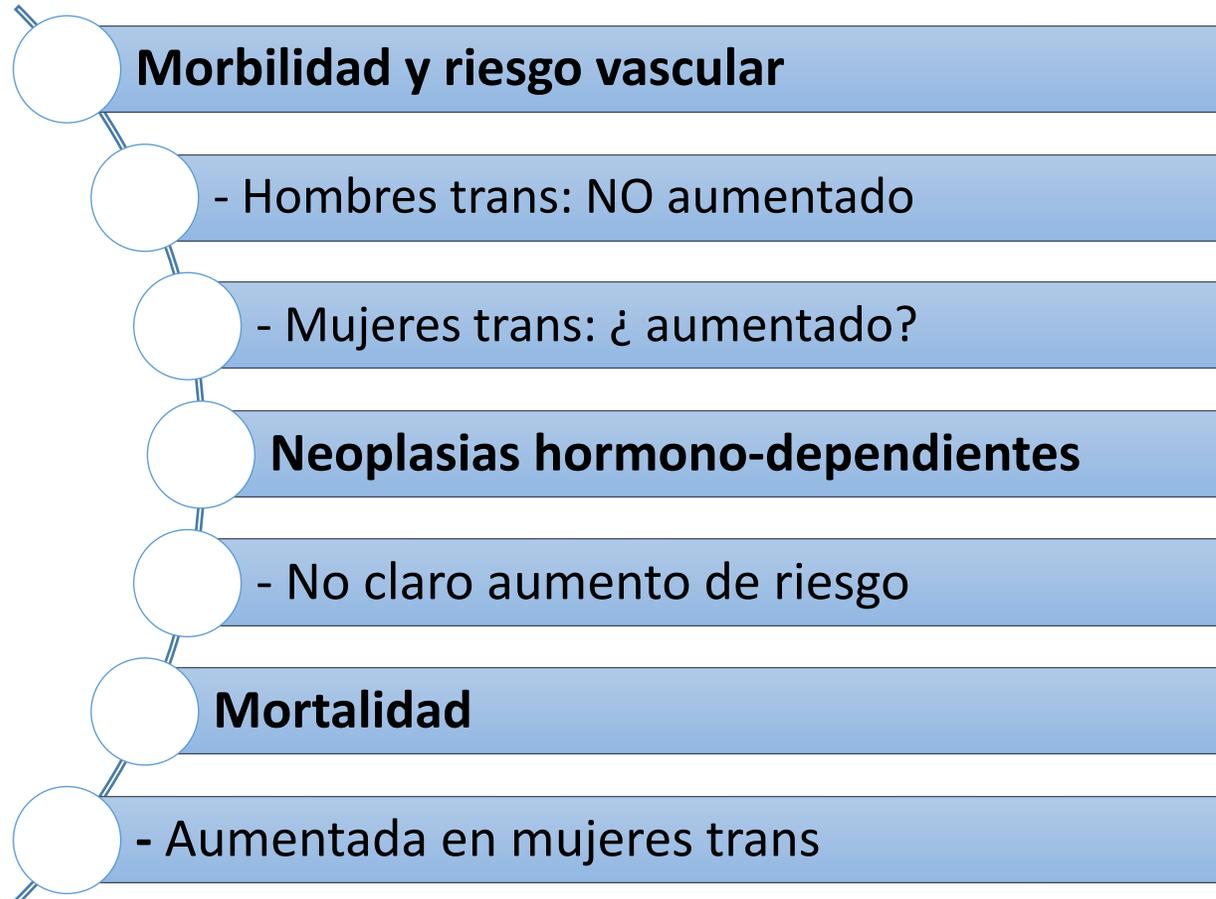
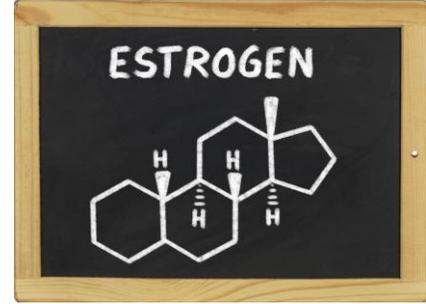


TABLE 2: RISKS ASSOCIATED WITH HORMONE THERAPY. BOLDDED ITEMS ARE CLINICALLY SIGNIFICANT

Risk Level	Feminizing hormones	Masculinizing hormones
Likely increased risk	Venous thromboembolic disease <sup>a</sup> Gallstones Elevated liver enzymes Weight gain Hypertriglyceridemia	Polycythemia Weight gain Acne Androgenic alopecia (balding) Sleep apnea
Likely increased risk with presence of additional risk factors <sup>a</sup>	Cardiovascular disease	
Possible increased risk	Hypertension Hyperprolactinemia or prolactinoma	Elevated liver enzymes Hyperlipidemia
Possible increased risk with presence of additional risk factors <sup>b</sup>	Type 2 diabetes <sup>a</sup>	Destabilization of certain psychiatric disorders <sup>c</sup> Cardiovascular disease Hypertension Type 2 diabetes
No increased risk or inconclusive	Breast cancer	Loss of bone density Breast cancer Cervical cancer Ovarian cancer Uterine cancer

# Tratamiento hormonal en mujeres trans (1)



## Estrógenos

### Oral

Estradiol 2.0-6.0 mg/dia

### Transdérmico

Parches 0,025-0,2 mg/dia

### Parenteral

Valerato cipionato 5-30 mg IM/2 sem  
2-10 mg IM/1 sem

La guía de la *Endocrine Society* recomienda ajustar el tratamiento para niveles de estradiol sérico **de ~200 pg/mL** (734 pmol/L)

J Clin Endocrinol Metab, November 2017, 102(11):3869–3903

## Antiandrógenos (hasta orquiectomía)

**Espironolactona (USA)** 100-300 mg/dia

Reduce la **síntesis** de testosterona y la **acción** a través del receptor

**Acetato de ciproterona (EU)** 25-50 mg/dia

Bloqueo de receptor de andrógenos + algo de actividad progesterone-like

**Agonistas GNRH (UK)** 3,75 mg SC mensual

11,25 mg SC/ 3meses

Flutamida o Dutasterida NO INDICADOS

\***Reino Unido NHS** aprobado por aumento de riesgo de:

- meningioma ( 9 casos hasta 2018)
- asociación con depresión
- hiperprolactinemia

# Tratamiento hormonal en mujeres trans (2)

## Tratamientos hormonales de segunda línea

### Progestágenos: Medroxiprogesterona

- Para bajar testosterona
- Aumento del desarrollo mamario
  - No hay datos clínico que apoyen su uso
  - **Aumento de riesgo en mujeres de riesgo tromboembólico y ACV**

### Inhibidores de 5 alfa reductasa: Finasteride

- Para frenar o evitar caída del cabello
  - Casos aislados
  - Precaución por **riesgo de disfunción sexual y depresión**

## Antecedentes a valorar antes de iniciar un tratamiento hormonal

### Alto riesgo de eventos adversos

- Enfermedad tromboembólica (TVP, TEP)

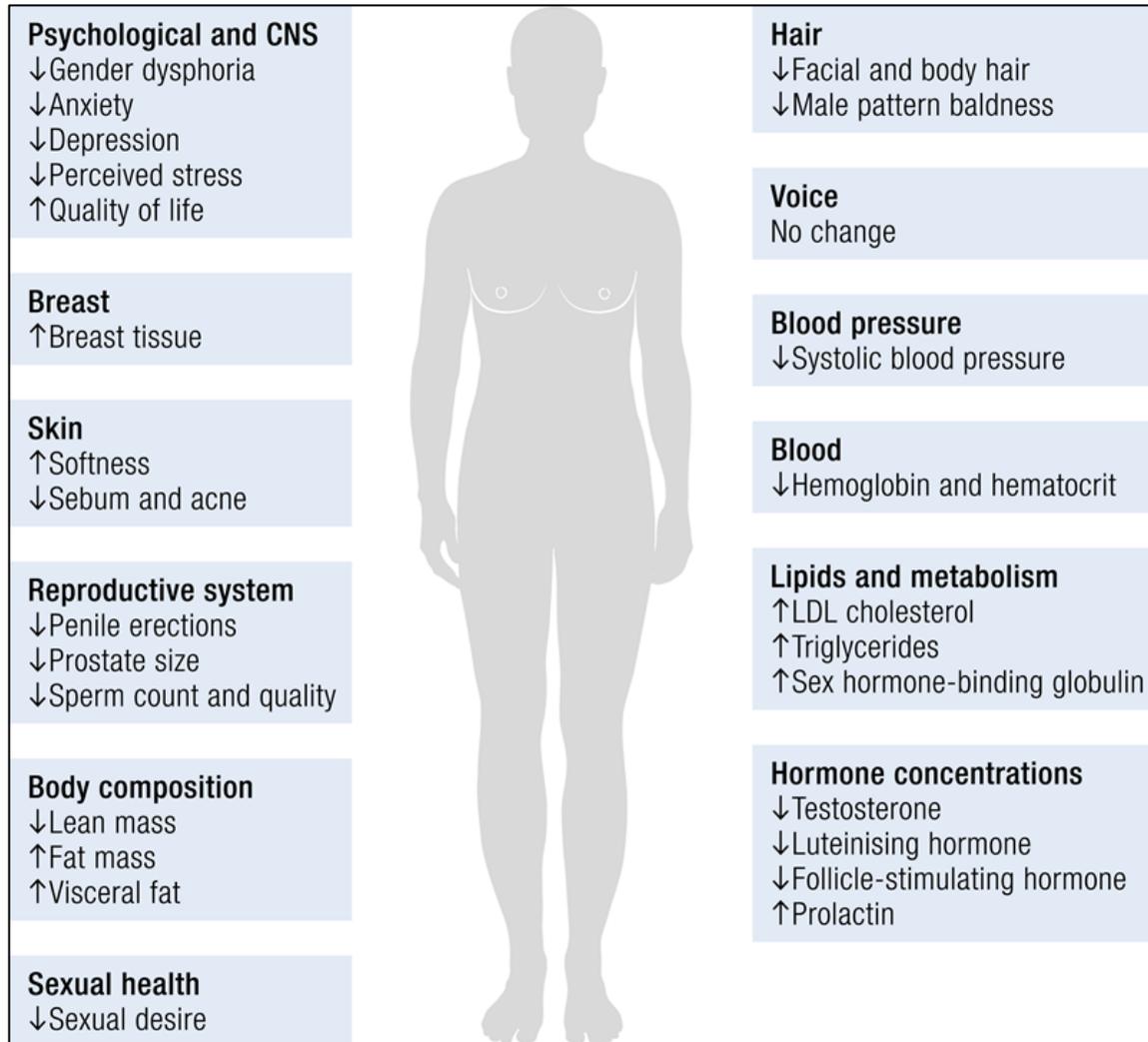
### Moderado riesgo de eventos adversos

- Cánceres hormonosensibles
- Enfermedad arterial coronaria
- Enfermedad cerebrovascular
- Hipertrigliceridemia
- Colelitiasis

### Factores de riesgo de patología tromboembólica

- Tabaquismo
- Obesidad
- Sedentarismo
- Trombofilia
- Historia de familiar de enf. tromboembólica

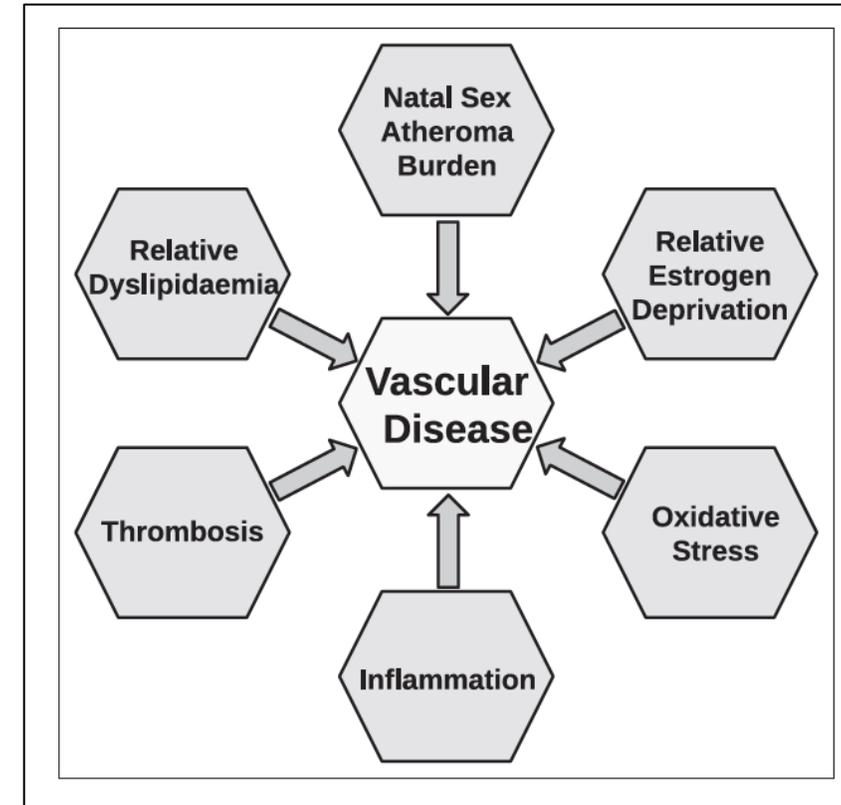
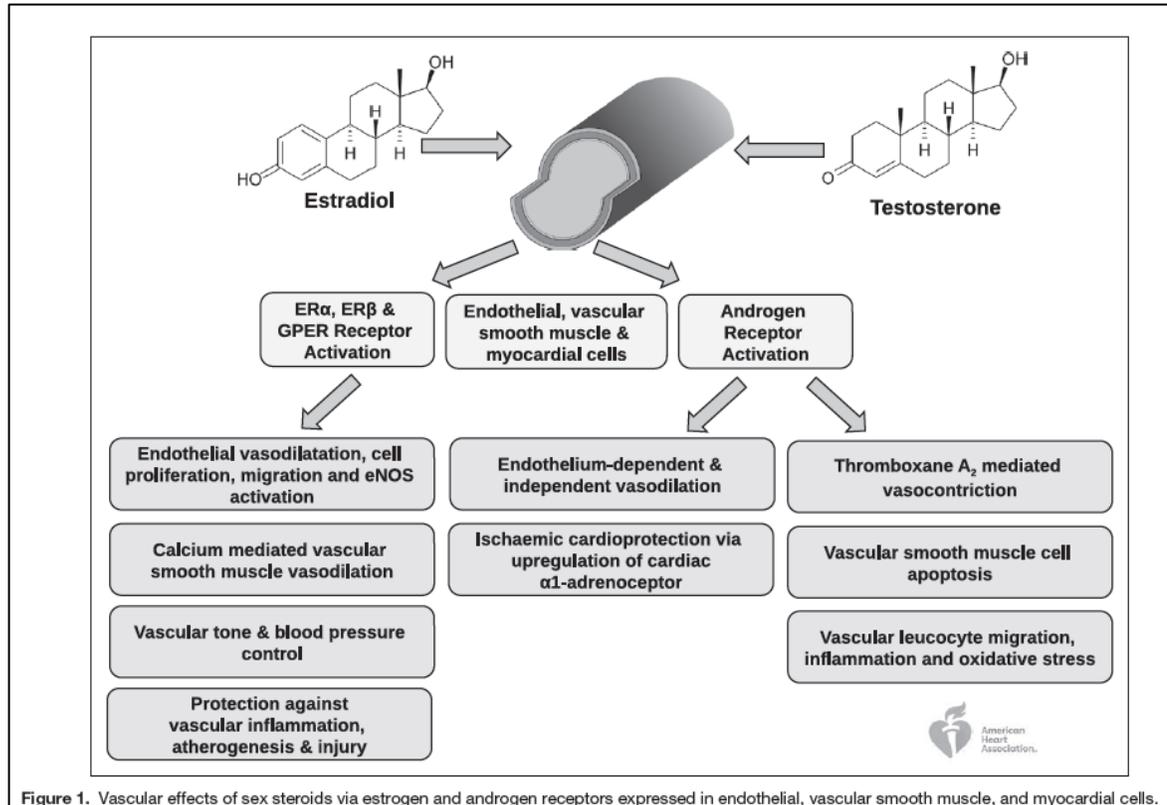
# Efectos del tratamiento con estrógenos y antiandrógenos en mujeres trans



**TABLE 1B: EFFECTS AND EXPECTED TIME COURSE OF FEMINIZING HORMONES<sup>a</sup>**

Effect	Expected onset <sup>a</sup>	Expected maximum effect <sup>a</sup>
Body fat redistribution	3–6 months	2–5 years
Decreased muscle mass/strength	3–6 months	1–2 years <sup>c</sup>
Softening of skin/decreased oiliness	3–6 months	Unknown
Decreased libido	1–3 months	1–2 years
Decreased spontaneous erections	1–3 months	3–6 months
Male sexual dysfunction	Variable	Variable
Breast growth	3–6 months	2–3 years
Decreased testicular volume	3–6 months	2–3 years
Decreased sperm production	Variable	Variable
Thinning and slowed growth of body and facial hair	6–12 months	> 3 years <sup>p</sup>
Male pattern baldness	No regrowth, loss stops 1–3 months	1–2 years

# Efectos de los esteroides sexuales en el árbol vascular



## Parámetros

- Naturaleza química del estrógeno
- Ruta de administración
- Riesgo cardiovascular del sujeto FRCV

# Riesgo de tromboembolismo venoso en tratamiento con etinilestradiol

- **Revisión 10 artículos 1980-2012**

- Etinil estradiol riesgo trombosis 2003
- Auto-prescripción no supervisada a dosis altas
- Con /sin acetato de ciproterona
- Riesgo sobre todo en el **primer año**

- **Estrategias prevención:**

- No uso de etinil estradiol
- Profilaxis de trombosis en la cirugía
- Suspender 2 semanas antes de cirugía mayor
- Reiniciar solo tras 3 semanas de movilización completa

**Table 1** Published papers on prevalence of VTE in oestrogen-treated male-to-female transsexual subjects and calculated incidence per 10 000 user-years (95% CI) with prescribed oestrogen therapy and remarks

Centre + reference	Observed VTE <i>n</i> and % of group	MtF ( <i>n</i> )	User-years	Incidence <i>n</i> per 10 000 user-years (95%CI)	Remarks on type of cross-sex hormone treatment
Amsterdam-1 (1989) (Asscheman et al., 1989)	19 (6.3%)	303	1333	142 (128–157)	EE 0.05 mg bid + CPA 50 mg bid
Amsterdam-2 (1997) (Van Kesteren et al., 1997)	45 (5.5%)	816	7734	58 (54–62)	EE + CPA, only one VTE on transdermal E <sub>2</sub> ( <i>n</i> = 138)
Vancouver (1998) (Prior et al., 1989)	0	61	61	0 (0–500)	Premarin 2.5 mg (3/4 weeks) + 10 mg MPA (2/4 weeks) + 100–200 mg spironolactone per day
Munich (1998) (Schlatterer et al., 1998)	2 (4.4%) but occurred before start prescribed E	46	±100	100 (2.5–540)	Oestrogen esters IM 100 mg per 2 weeks + CPA 100 mg day <sup>-1</sup> . In two cases on unknown oestrogen
Madrid (1999) (Becerra Fernandez et al., 1999)	0	31	±120	0 (0–244)	Oestrogen esters IM 100–200 mg month <sup>-1</sup>
Ghent (2005) (De Cuypere et al., 2005)	0	32	±200	0 (0–180)	Oestradiol 2 mg day <sup>-1</sup> + CPA 50 mg day <sup>-1</sup>
Erlangen (2005) (Dittrich et al., 2005)	1 (1.7%) on 6 mg oestradiol per day	60	120	83 (9.6–300)	Oestradiol 2–4 mg day <sup>-1</sup> + GnRH-analogue 1 × per month. Some on 6 mg day <sup>-1</sup>
Glasgow (2009) (Wilson et al., 2009)	0	30	15	0 (0–2000)	Premarin 2.5 mg day <sup>-1</sup> ( <i>n</i> = 23) or tdE <sub>2</sub> ( <i>n</i> = 7) + CPA 50 mg
Vienna (2009) (Ott et al., 2010)	0, but 5 had a 'thrombotic' incident before on CPA ± EE	162	860	0 (0–29) or 58 (28–87) if five before are included	tdE <sub>2</sub> 0.1 mg 2 × per week + CPA 50 mg day <sup>-1</sup> + finasteride 5 mg every other day. 37% before on CPA ± EE
Gent (2012) (Wierckx et al., 2012)	1 DVT (2%), and 2 cerebral thrombosis (total 6%)	50	473	21 (2–55) or 63 (60–85) with cerebral thrombosis	Conjugated oestrogens 0.625 mg day <sup>-1</sup> , cerebral thrombosis on EE 0.05 mg day <sup>-1</sup> (1) and CA 50 mg day <sup>-1</sup> (1)

CPA, cyproterone acetate; EE, ethinyl oestradiol; E<sub>2</sub>, oestradiol; tdE<sub>2</sub>, transdermal oestradiol; MPA, medroxyprogesterone acetate; OC, oral contraceptives; VTE, venous thromboembolism.

# Factores de riesgo CV

## *European Network for the Investigation of Gender Incongruence*

Prospectivo de 2010 a 2017

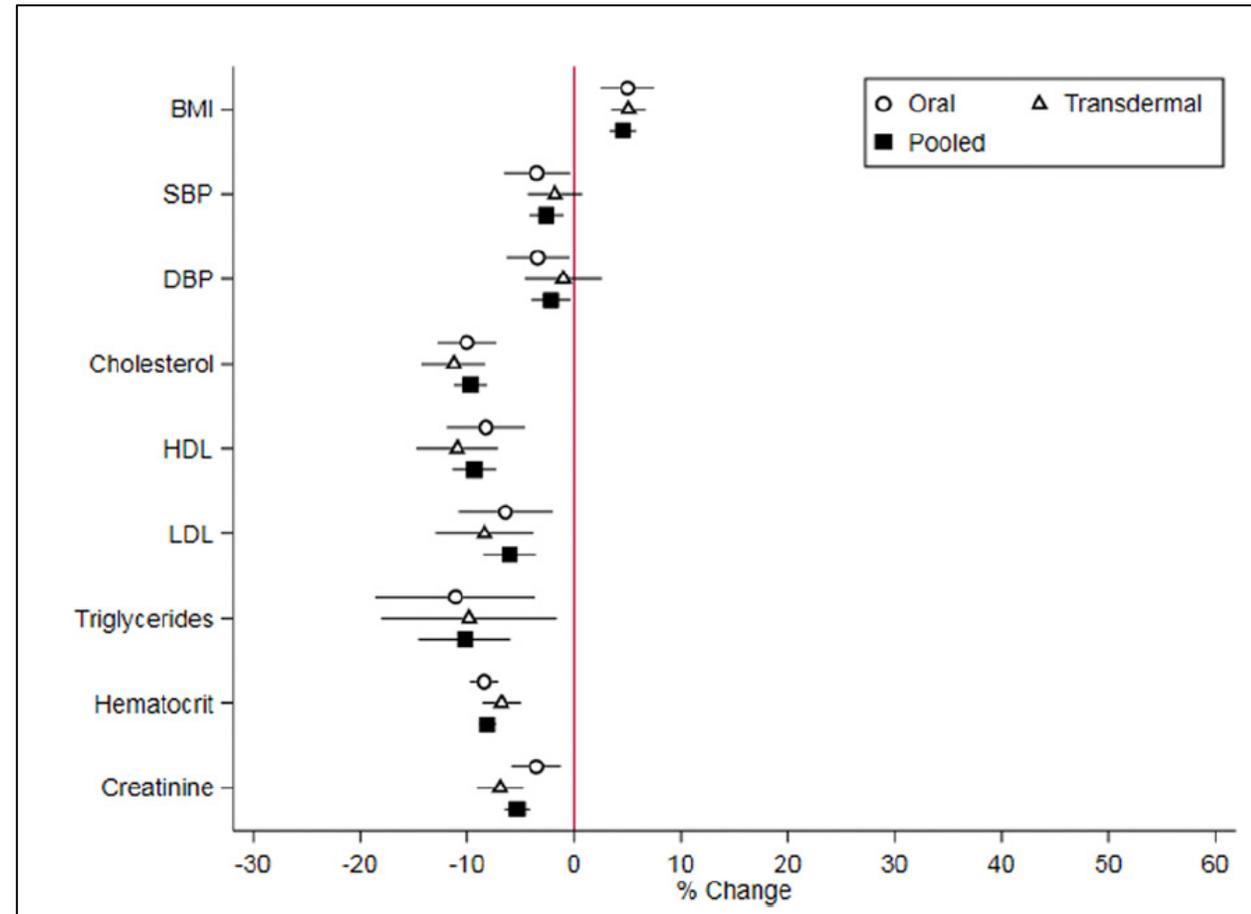
Observacional tras 12 meses de tratamiento

N= 242 mujeres trans

E2 98 oral / 144 transdérmico

Hallazgos: **FAVORABLES**

- TAS y TAD ↓
- Colesterol total, LDLc y TG ↓
- Hematocrito y creatinina ↓



## Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis

N= 3231 (23 estudios) de 19-44 años

Todo tipo de tto hormonal

Exposición de 3 meses a 41 años

TG↑ en 30 mg/dl HDL ≈ LDL ≈

### Enfermedad cardiovascular

- Enf. Tromboembólica 56/1767
- ACV 8/859
- IAM 14/673

Mortalidad 139/1486 (0-13%)

- Cardiovascular n= 23
- Suicidio n=26

## Morbilidad cardiovascular

### IAM y enf cerebrovascular

- 3 estudios de cohortes retrospectivos **aumento respecto a hombres y mujeres cis**
- 1 encuesta **USA aumento solo respecto a mujeres cis**

### ACV

- Un estudio transversal Belga y uno de cohortes **aumento respecto mujeres cis** pero no respecto a hombres cis
- Dos estudios retrospectivos antiguos y uno transversal reciente **no aumento respecto a hombre y mujeres cis**

### Enfermedad tromboembólica

- Estudios antiguos con etinilestradiol y EEC **claro aumento**
- Estudios recientes con valerato de estradiol o transdérmico con antiandrógenos **leve o no aumento**

# Resumen riesgo cardiovascular mujeres trans

- **Cardiopatía isquémica** aumenta el riesgo\*
- **Accidente cerebro vascular** aumentado
- **Tromboembolismo venoso** riesgo aumentado
- Se debe intervenir en factores de riesgo
  - Tabaco
  - Peso
  - Comorbilidades
- Efecto global difícil de interpretar por:
  - Variedad de tratamientos
  - Cortos periodos de exposición (*cohortes retrospectivas, pocos casos, controles..*)
  - Factores confundentes (*uso de etinilestradiol..*)

**Table 3. Summary of the Effects of GHT in the Vascular Health of Transgender Females and Males**

Condition	Effect of GHT		Strength of Evidence*
	Transgender Females	Transgender Males	
Ischemic heart disease	↕↔	↔	B-NR
Cerebrovascular disease	↑	↔	B-NR
Blood pressure	↕↔	↕↔	B-NR
Venous thromboembolism	↑	↔	B-NR
Lipids (HDL)	↔	↓	B-NR
Diabetes mellitus	↔	↔	B-NR

Seal, L. J. Et al. JRSM Cardiovascular Disease, 8, set 2019\*

Defreyne J et al Clinical Chemistry 65:1 119–134; 2019

Nota NM et al Circulation. 2019;139:00–00.

Connely PJ et al Hypertension. 2019;74:00-00.

# Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy

Results From a Large Cohort Study



## Cohorte retrospectiva Holanda 1 centro vs población control Holanda y Noruega

- N= 2517 mujeres trans de edad media 30 años con seguimiento medio 9.07 años (SD, 8.72)

**Table.** Standardized Incidence Ratios for Acute Cardiovascular Events in Transwomen and Transmen Receiving Hormone Therapy

Acute Cardiovascular Events	OCs (IR)*	Using Women as Reference		Using Men as Reference	
		ECs	SIR (95% CI)	ECs	SIR (95% CI)
Transwomen					
Stroke	29 (127)	12.01	2.42 (1.65–3.42)†	16.08	1.80 (1.23–2.56)†
Myocardial infarction	30 (131)	11.38	2.64 (1.81–3.72)†	38.03	0.79 (0.54–1.11)
Venous thromboembolism	73 (320)	13.22	5.52 (4.36–6.90)†	16.04	4.55 (3.59–5.69)†
Transmen					
Stroke	6 (55)	3.49	1.72 (0.70–3.58)	4.10	1.46 (0.59–3.04)
Myocardial infarction	11 (100)	2.98	3.69 (1.94–6.42)†	10.99	1.00 (0.53–1.74)
Venous thromboembolism	2 (18)	4.84	0.41 (0.07–1.37)	5.56	0.36 (0.06–1.19)

ECs indicates expected cases; IR, incidence rate; OCs, observed cases; and SIR, standardized incidence ratio.

\*Per 100000 person-years.

†Significant finding.

# Salud ósea mujeres trans

## Antes del tratamiento hormonal:

- **Menor mas ósea antes de iniciar el tratamiento hormonal (16% T < -2,5 ref. masculina)**  
menores niveles de ejercicio y vitamina D

## Después del tratamiento hormonal:

- **Tras iniciar el tratamiento hormonal ganan ligeramente masa ósea**
  - Columna lumbar aumento de mas ósea en el primer año
  - Cuello femoral no cambios
- No hay cambios en marcadores óseos: calcio, fósforo, FA, y osteocalcina
- Aumento leve de PINP (propéptido N terminal del procolágeno)
- Los seguimientos **a largo plazo pueden producir una leve reducción de DMO**
- **No se conoce la tasa de fracturas asociada al tratamiento hormonal**

Singh-Ospina N et al. J Clin Endocrinol Metab 102: 3904–3913, 2017

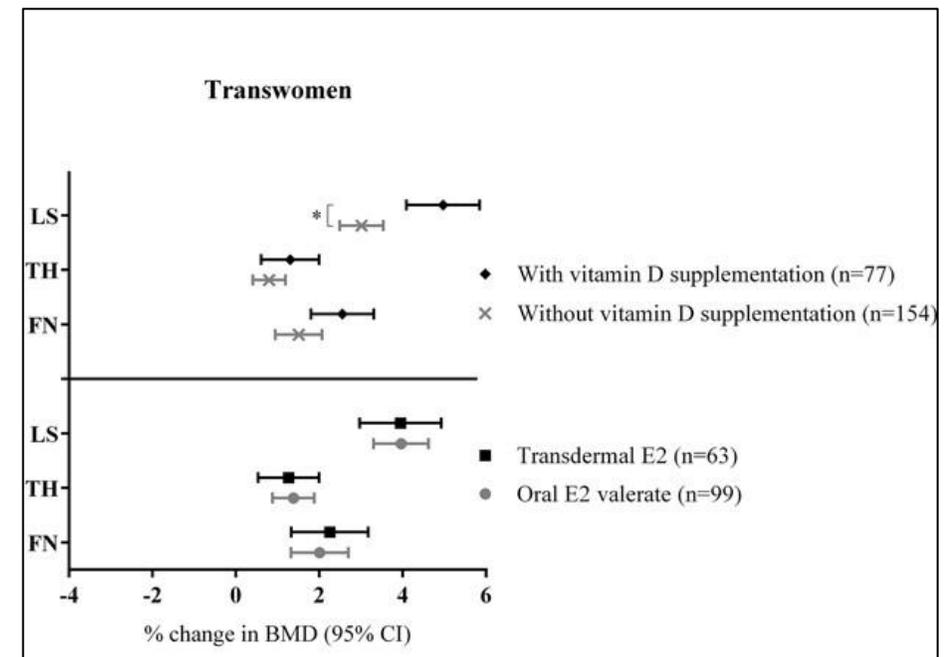
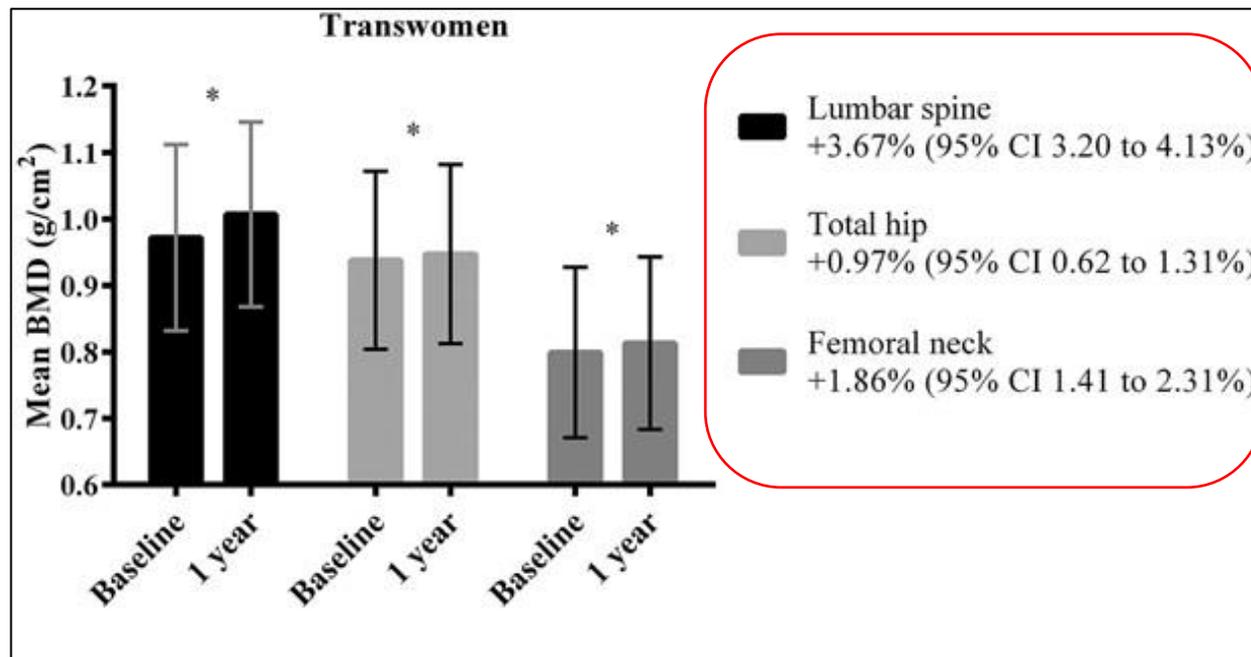
Delgado Ruiz et al. J. Clin. Med. 2019, 8, 784;

Clin Rev Bone Miner Metab. 2019 June ; 17(2): 77–85.

# Aumento de masa ósea a corto plazo en mujeres trans

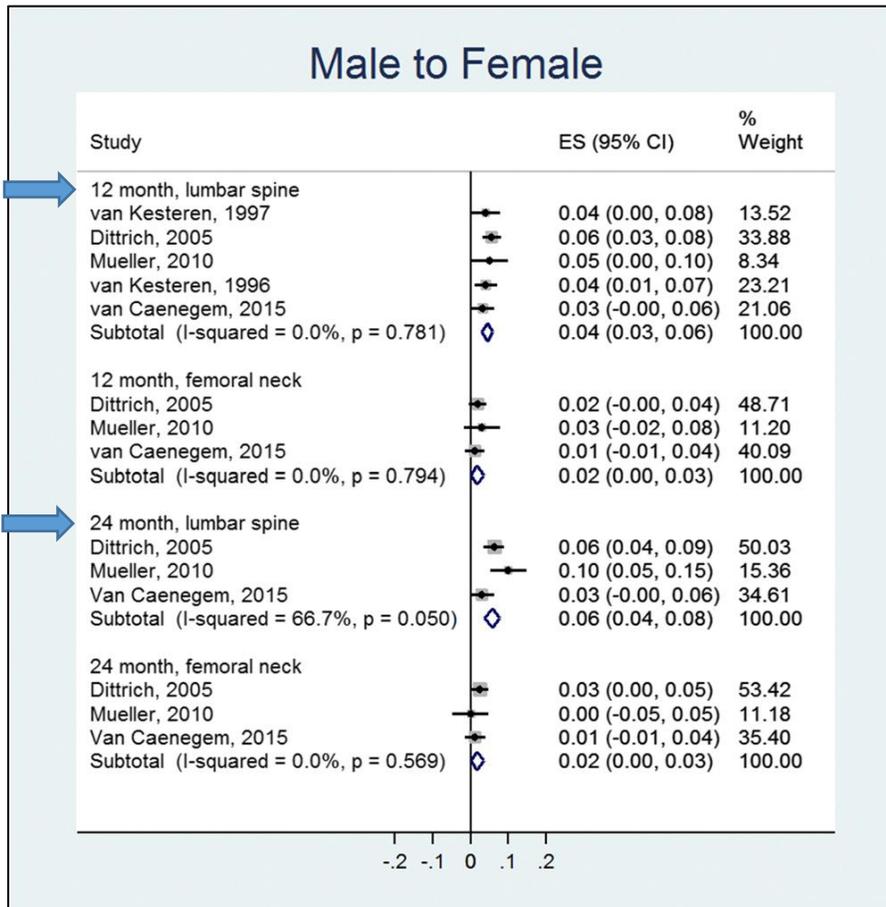
## Estudio observacional prospectivo multicéntrico Europeo

- N = 231 con 1 año de tratamiento oral / transdérmico



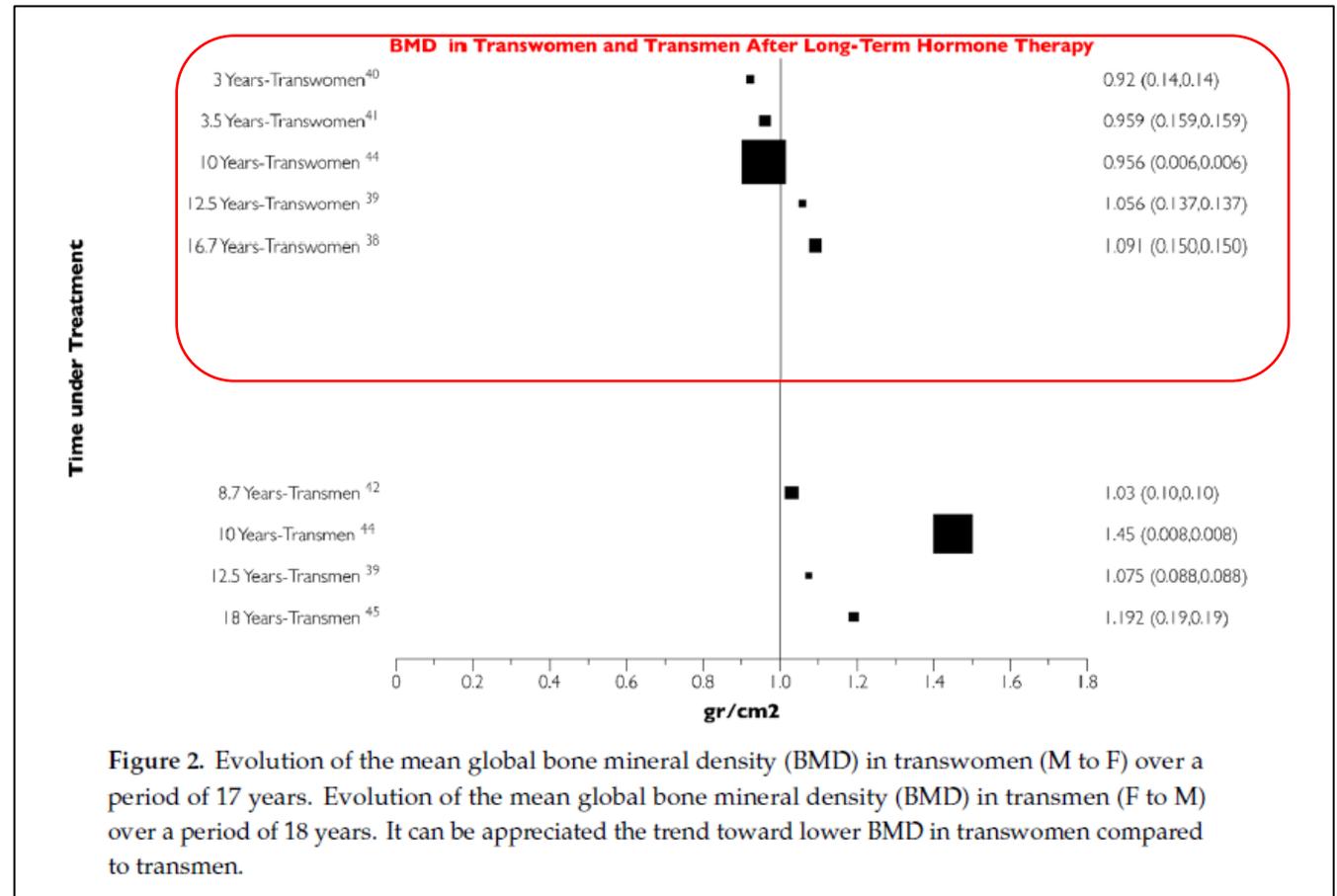
# Evolución de DMO a medio y largo plazo en mujeres trans

## Metaanálisis: n=392 mujeres trans



Singh-Ospina N et al. J Clin Endocrinol Metab 102: 3904–3913, 2017

## Revisión sistemática: 9 estudios n=921 mujeres trans

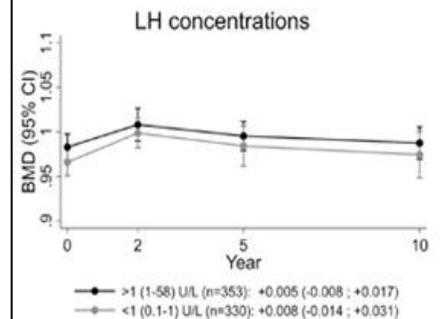
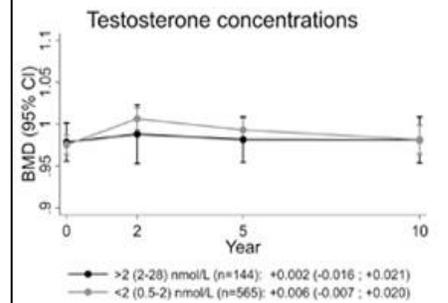
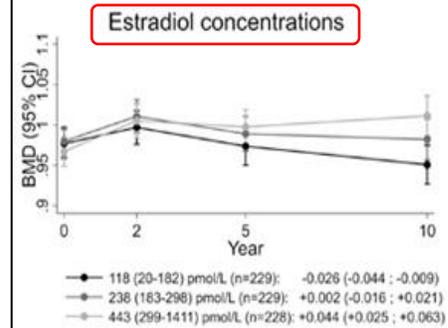
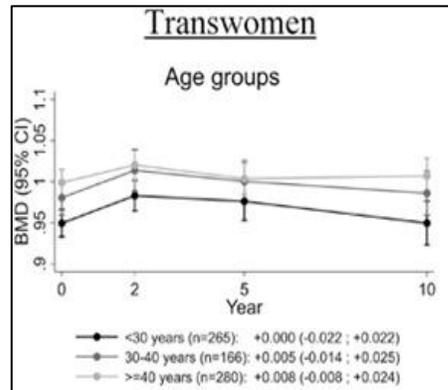
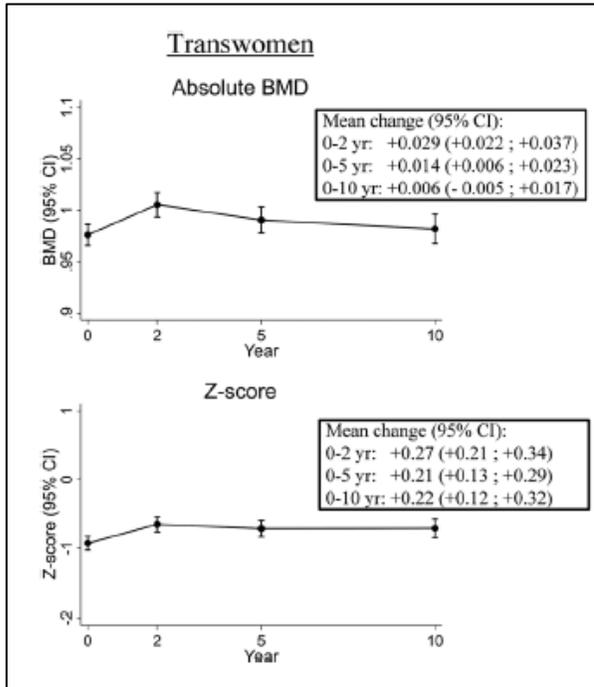


**Figure 2.** Evolution of the mean global bone mineral density (BMD) in transwomen (M to F) over a period of 17 years. Evolution of the mean global bone mineral density (BMD) in transmen (F to M) over a period of 18 years. It can be appreciated the trend toward lower BMD in transwomen compared to transmen.

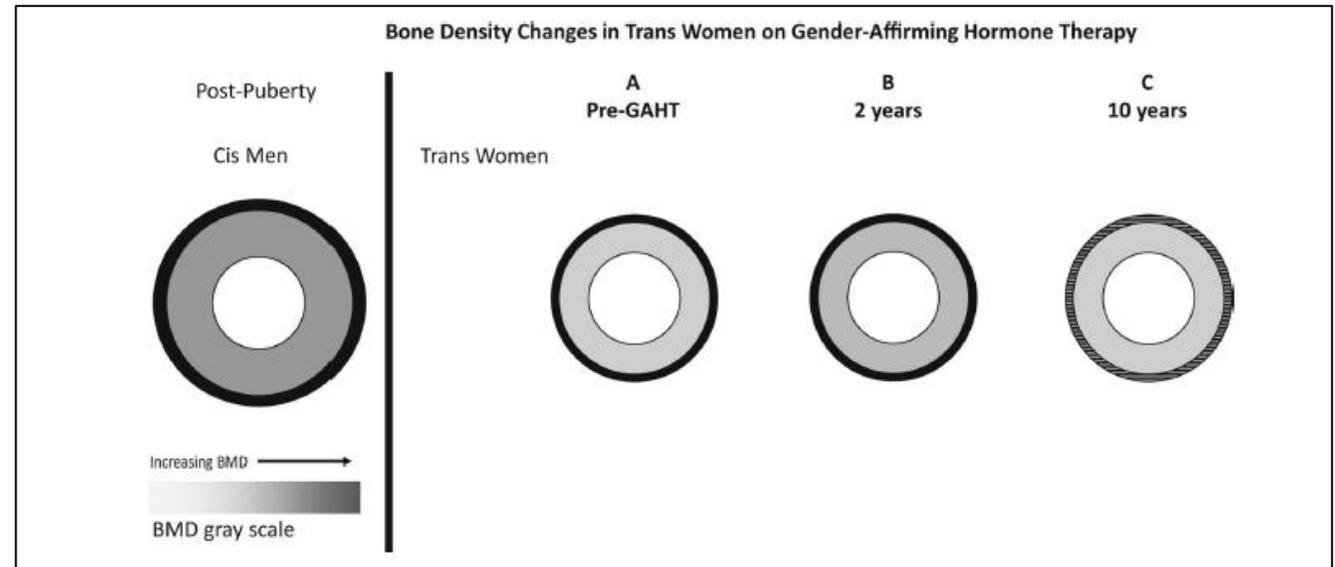
Delgado Ruiz et al. J. Clin. Med. 2019, 8, 784;

WIEPJES ET AL. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 34, No. 3, March 2019, pp 447–454

**Estudio observacional retrospectivo  
1998-2016 n= 107/711**



# Evolución de DMO a largo plazo en mujeres trans



Wiepjes et al. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 34, No. 3, March 2019, pp 447–454

Clin Rev Bone Miner Metab. 2019 June ; 17(2): 77–85.

# Mortalidad y tumores en mujeres trans

## La prevalencia de tumores hormono-sensibles (mama y próstata) es baja

- **Serie Holandesa** > 2000 mujeres trans: No aumento de cáncer mama vs controles mujeres cis<sup>1</sup>
- **Serie veteranos americanos** > 5000 casos: 9 casos (2 en mujeres trans)<sup>2</sup>
- **Kaiser Permanente:** 2791 mujeres trans<sup>3</sup>:
  - No aumento de cáncer de mama o de otros tipos vs mujeres cis. Standard Incidence Ratio 0,7 (0,03-5,57)
  - Si aumento de cáncer de mama y tumores de glándulas endocrinas vs hombre cis (SIR 33 (22-45))
  - Menor frecuencia de ca próstata vs hombre cis

1. Gooren LJ et al. J Sex Med. 2013 ;10 (12 ):3129–3134 .

2. Brown GR et al. Breast Cancer Res Treat . 2015;149(1):191–198.

3. Silverberg MJ et al. Ann Epidemiol. 2017;27(8):499–501.

# Monitorización en mujeres trans

1. Evaluar cada 3 meses el primer año y luego 1-2 veces al año para monitorizar los signos de feminización adecuados y el desarrollo de efectos secundarios.

2. Medir testosterona y estradiol cada 3 meses

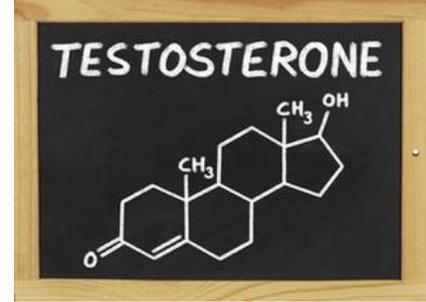
- Los nivel de testosterona debes ser  $< 50$  ng/dl
- EL nivel de estradiol no debe superar el pico del rango fisiológico: 100-200 pg/ml

3. **Si espironolactona:** electrolitos, sobre todo potasio, cada 3 meses el primer año y luego anualmente.

4. Se recomienda **cribado de cáncer rutinario como en los pacientes no trans** (en los tejidos presentes)

5. Considerar DMO basal. En individuos de bajo riesgo iniciar cribado de osteoporosis a los 60 años o antes en los que no tienen buen cumplimiento del tratamiento hormonal.

# Tratamiento hormonal en hombres trans



## Testosterona

- **Testosterona**
- Parenteral
  - Enantato o cipionato 100-200 mg (SC o IM) /2 sem.
  - Undecanoato 1000 mg / 12 semanas
- Transdérmica
  - Gel 1,6 % 50-100 mg/dia
  - Parche transdérmico 2,5-7,5 mg/dia

## Tratamientos hormonales de segunda línea Para evitar sangrado menstrual\*

### Progestágenos:

- Medroxiprogesterona 5-10 mg/ dia
- Lynestrenol 5-10 mg/dia

### Análogos de GNRH:

\*Sobre todo en uso de testosterona transdérmica o undecanoato oral

Se suspenden tras ovariectomía

# Antecedentes a valorar antes de iniciar un tratamiento hormonal

## Contraindicado

- Embarazo

## Contraindicaciones relativas

- Hipertensión no controlada
- Apnea del sueño
- Policitemia

## Pueden empeorar:

- Eritrocitosis: Hematocrito > 50%
- Hematocrito elevado 2º Tabaco, EPOC
- Apnea de sueño
- Insuficiencia cardiaca congestiva

La testosterona es segura en estudios a corto y largo plazo

**Diferencias regionales de uso** \*USA entrenamiento para undecanoato x riesgo de embolia grasa

## Vías de administración:

- **Parenteral**
  - Intramuscular
  - **Subcutánea** enantato o cipionato semanal (media 75 mg /semanal)\*
- **Transdérmica gel**
- **Otras:** Oral undecanoato, solución axilar, parches, sprays nasal, tabletas bucales o pellets

**Duración de POR VIDA:** Mantener virilización y evitar osteoporosis, síntomas vasomotores

# Modalidades de tratamiento en hombres trans

N= 45 hombres trans

Basal y 1 año tras inicio de testosterona

- Testoviron depot 100 mg/ 10 días
- Undecanoato 100 mg/ 12 semanas
- Gel 50 mg/día

## Cambios similares:

Amenorrea =

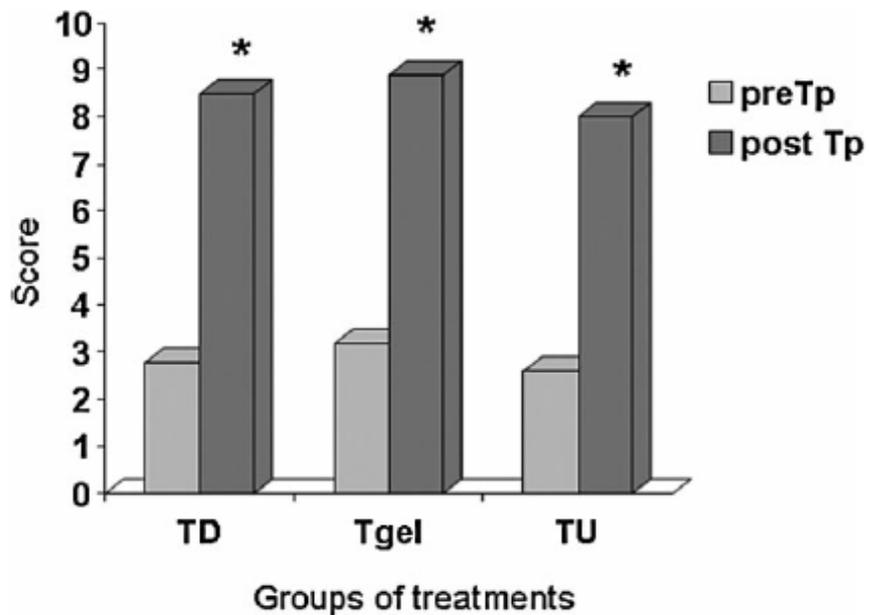
Aumento de masa magra y disminución masa grasa

Insulina y sensibilidad a insulina igual

HDL ↓ y LDL ↑

TPTA = y protrombina ↑

**Satisfacción similar**



**Figure 1** Visual analog scale for satisfaction (VAS score) in the three subject groups at baseline and week 54 of T administration. \* $P < 0.05$ . T = testosterone; Tp = therapy.

# Efectos del tratamiento con andrógenos en hombres trans

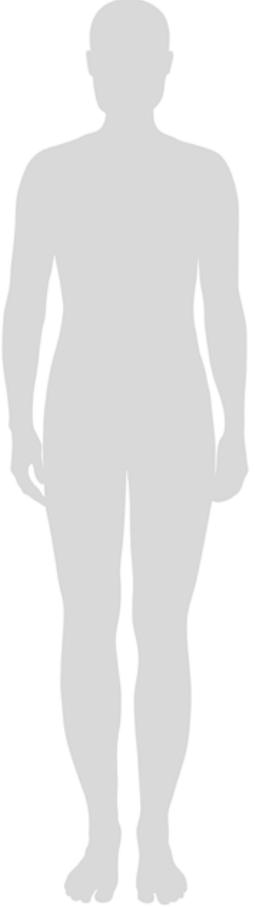
<b>Psychological and CNS</b> ↓Gender dysphoria ↓Anxiety ↓Depression ↓Perceived stress ↑Total grey matter volume ↑Cortical thickness in several areas		<b>Skin</b> Acne
<b>Hair</b> ↑Facial and body hair ↑Hair density, diameter, and growth rate Alopecia		<b>Voice</b> ↓Pitch
<b>Breast</b> ↓Breast cancer ↓Glandular tissue ↑Fibrous connective tissue		<b>Muscle</b> ↑Lean mass ↑Cross-sectional area ↑Bodyweight ↑Grip strength
<b>Reproductive system</b> Cessation of menstruation and infertility ↑Clitoral size ↓Vaginal epithelium thickness Atrophic endometrium (according to data from some studies) Ovarian hyperplasia and polycystic ovaries		<b>Blood pressure</b> ↑Systolic blood pressure
<b>Body composition</b> ↑Sexual desire		<b>Blood</b> ↑Hemoglobin and hematocrit
		<b>Lipids and metabolism</b> ↓HDL cholesterol ↑Triglycerides ↓Sex hormone-binding globulin
		<b>Hormone concentrations</b> ↓Estradiol ↓Luteinising hormone ↓Follicle-stimulating hormone ↓Prolactin

TABLE 1A: EFFECTS AND EXPECTED TIME COURSE OF MASCULINIZING HORMONES<sup>A</sup>

Effect	Expected onset <sup>B</sup>	Expected maximum effect <sup>B</sup>
Skin oiliness/acne	1–6 months	1–2 years
Facial/body hair growth	3–6 months	3–5 years
Scalp hair loss	>12 months <sup>C</sup>	Variable
Increased muscle mass/strength	6–12 months	2–5 years <sup>D</sup>
Body fat redistribution	3–6 months	2–5 years
Cessation of menses	2–6 months	n/a
Clitoral enlargement	3–6 months	1–2 years
Vaginal atrophy	3–6 months	1–2 years
Deepened voice	3–12 months	1–2 years

# Seguridad cardiovascular y tromboembólica en hombres trans

**N= 150 hombres trans<sup>1</sup>**

Antes y tras 24 m de tratamiento

- Aumento de peso y IMC
- No cambios en TA
- Aumento colesterol, LDLc y TG
- Disminución de HDLc

Table 3 Changes over 24 months in cardiovascular risk factors in female to male (FtM) transsexuals.

Variable	Baseline	24 months	p-Value <sup>a</sup>
Weight (kg)	66.6 ± 13.7	68.9 ± 12.2	.009
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 4.7	26.0 ± 3.8	.003
Systolic pressure (mmHg)	118.2 ± 9.1	120.4 ± 13.0	ns
Diastolic pressure (mmHg)	75.2 ± 8.9	76.7 ± 9.4	.529
Total cholesterol (mg/dL)	166.0 ± 35.1	175.6 ± 38.2	.001
Triglycerides (mg/dL)	70.6 ± 30.7	102.3 ± 68.5	<.001
LDL cholesterol (mg/dL)	103.8 ± 28.7	112.8 ± 30.3	.013
HDL cholesterol (mg/dL)	52.2 ± 12.2	45.4 ± 13.8	.001
Testosterone (mg/dL)	87.8 ± 145.0	836.2 ± 397.0	<.001
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 12.1	15.3 ± 18.0	<.001

<sup>a</sup> T-test for paired data was used.

**N= 20 hombres trans<sup>2</sup>**

Antes y tras 12 m de tratamiento

- Peor perfil factores de riesgo
- No disfunción endotelial
- Cambios vasculares desfavorables

Table 2 Carotid ultrasound results in transgender men.

Parameters	0 month	12 months	p value
RLCCA mean (mm)	0.5140 ± 0.0903	0.5572 ± 0.1176	0.059
RLCCA mean-max (mm)	0.5448 ± 0.0955	0.5973 ± 0.1185	0.016
Bulb mean (mm)	0.5694 ± 0.1850	0.6247 ± 0.1731	0.332
Bulb mean-max (mm)	0.6335 ± 0.1924	0.7169 ± 0.1875	0.241
IC mean (mm)	0.4629 ± 0.0790	0.6010 ± 0.1576	0.052
IC mean-max (mm)	0.4950 ± 0.0748	0.6497 ± 0.1755	0.060

RLCCA: right-left common carotid artery; IC: internal carotid artery.

1. Quirós C et al Endocrinol Nutr. 2015;62(5):210---216

2. G Aranda et al. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(6):385---392

# Factores de riesgo cardiovascular en hombres trans

## *European Network for the Investigation of Gender Incongruence*

Prospectivo de 2010 a 2017

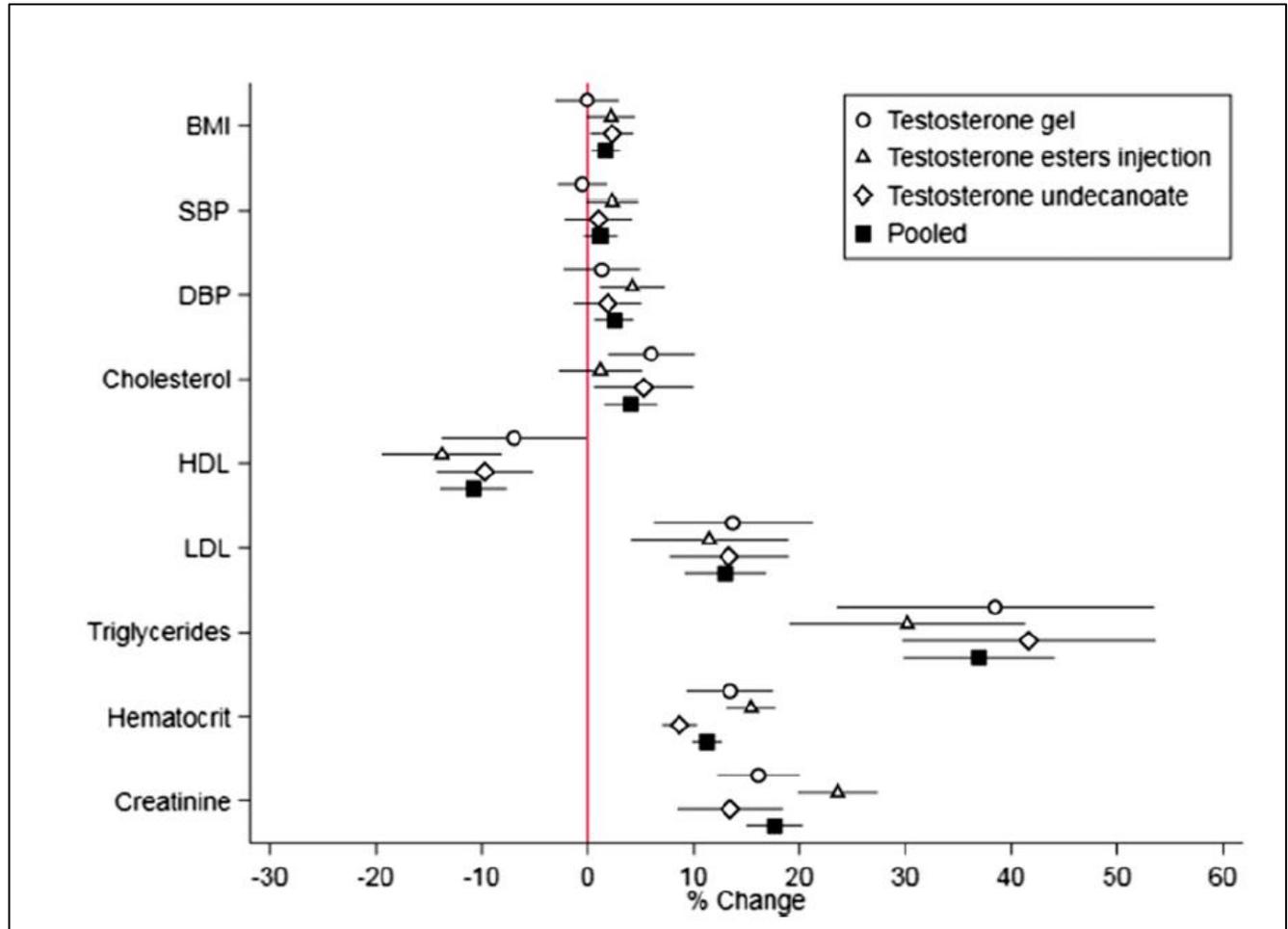
Observacional tras 12 meses de tratamiento

N= 188 hombres trans

Test 47 gel / 62 esterres / 79 undecanoato

Hallazgos: **DESFAVORABLES**

- TAD ↑
- LDLc y TG ↑
- HDLc ↓
- Hematocrito y creatinina ↑



## Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis

N= 1500 (3 estudios) de 22-37 años

**Todo tipo de tto hormonal**

**Exposición de 3 meses a 41 años**

**TG↑ LDL ↑ HDL ↓**

**Enfermedad cardiovascular**

- Enf. Tromboembólica 1/771
- ACV 0/340
- IAM 1/478

**Mortalidad 13/651 (0-3%)**

- Cardiovascular n=1
- Suicidio n=1

## Morbilidad cardiovascular

### IAM y enf cerebrovascular

- NO diferencias

### ACV

- Un estudio **aumento** respecto a hombre y mujeres cis
- UN estudio **no aumento** respecto a hombre y mujeres cis

### Enfermedad tromboembólica

- NO aumento

# Resumen riesgo cardiovascular hombres trans

## El tratamiento con testosterona no aumenta el riesgo cardiovascular

### A pesar de impacto negativo en diferentes FRCV

- Aumento de hematocrito
- Disminución de HDLc
- Aumento de Triglicéridos y LDLc
- Aumento de parámetros de inflamación
- Aumento leve de TAS
- Disminución de adiponectina y leptina

No aumento de riesgo CV comparado con hombres o mujeres cis\*

La mayor parte de los estudios tampoco efectos adversos en glucosa o sensibilidad a la insulina

**PERO** los hombre trans de la muestras estudiadas son aún jóvenes

Table 3. Summary of the Effects of GHT in the Vascular Health of Transgender Females and Males

Condition	Effect of GHT		Strength of Evidence*
	Transgender Females	Transgender Males	
Ischemic heart disease	↕↔	↔	B-NR
Cerebrovascular disease	↑	↔	B-NR
Blood pressure	↕↔	↕↔	B-NR
Venous thromboembolism	↑	↔	B-NR
Lipids (HDL)	↔	↓	B-NR
Diabetes mellitus	↔	↔	B-NR

Seal, L. J. Et al. JRSM Cardiovascular Disease, 8, set 2019

Defreyne J et al Clinical Chemistry 65:1 119–134; 2019

Nota NM et al Circulation. 2019;139:00–00.

Connely PJ et al Hypertension. 2019;74:00-00.

# Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy

Results From a Large Cohort Study



## Cohorte retrospectiva 1 centro vs población control Holanda y Noruega

- N= 2517 mujeres trans de edad media 30 años seguimiento medio 9.07 años (SD, 8.72)
- N= **1358 hombres trans** de edad media 23 años seguimiento medio 8.10 años (SD, 8.82)

**Table.** Standardized Incidence Ratios for Acute Cardiovascular Events in Transwomen and Transmen Receiving Hormone Therapy

Acute Cardiovascular Events	OCs (IR)*	Using Women as Reference		Using Men as Reference	
		ECs	SIR (95% CI)	ECs	SIR (95% CI)
Transwomen					
Stroke	29 (127)	12.01	2.42 (1.65–3.42)†	16.08	1.80 (1.23–2.56)†
Myocardial infarction	30 (131)	11.38	2.64 (1.81–3.72)†	38.03	0.79 (0.54–1.11)
Venous thromboembolism	73 (320)	13.22	5.52 (4.36–6.90)†	16.04	4.55 (3.59–5.69)†
Transmen					
Stroke	6 (55)	3.49	1.72 (0.70–3.58)	4.10	1.46 (0.59–3.04)
Myocardial infarction	11 (100)	2.98	<b>3.69 (1.94–6.42)†</b>	10.99	1.00 (0.53–1.74)
Venous thromboembolism	2 (18)	4.84	0.41 (0.07–1.37)	5.56	0.36 (0.06–1.19)

ECs indicates expected cases; IR, incidence rate; OCs, observed cases; and SIR, standardized incidence ratio.

\*Per 100000 person-years.

†Significant finding.

# Salud ósea hombres trans

Los esteroides sexuales tiene un importante papel en al crecimiento y mantenimiento del hueso

Los varones tienen huesos mayores, más largos y fuertes durante la pubertad por efectos de esteroides sexuales carga mecánica

El tratamiento con testosterona en hombres trans preserva la DMO si el tratamiento es correcto debido a la aromatización de testosterona a estradiol

## Antes de iniciar el tratamiento hormonal

- Los hombres trans tienen similar DMO que las mujeres cis

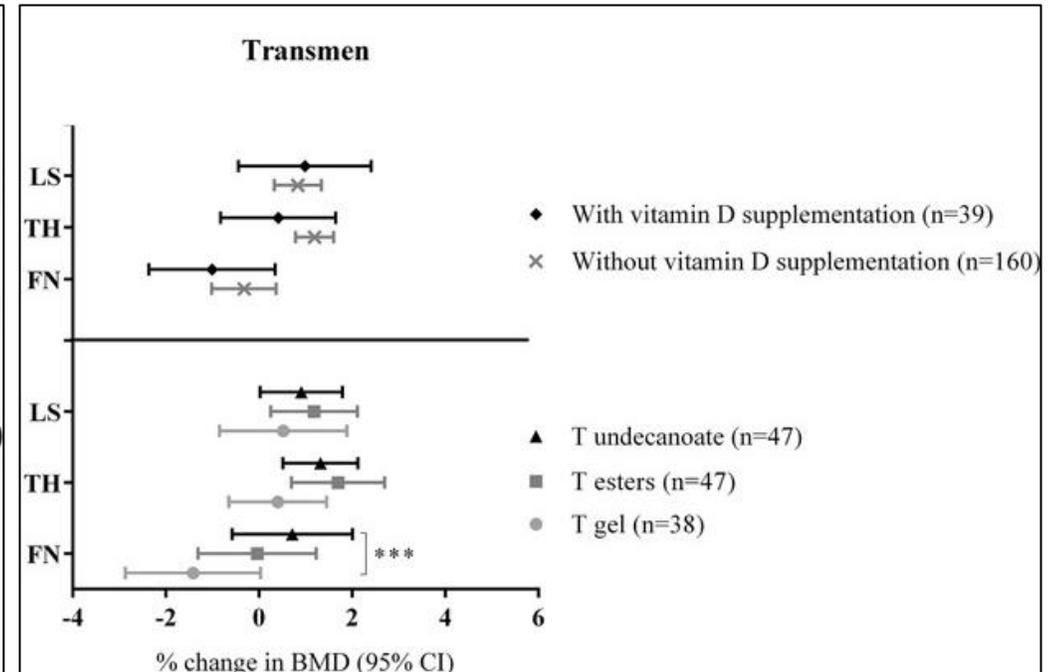
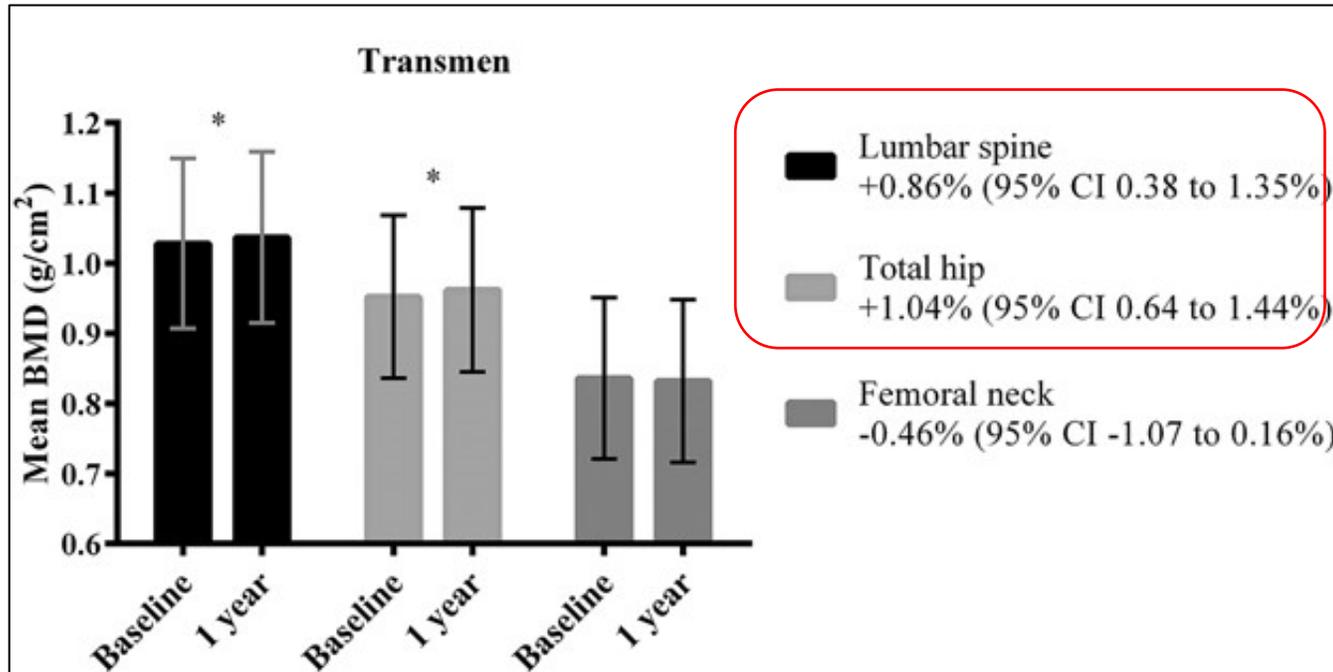
## Tras el tratamiento cruzado y ovariectomía

- La testosterona previene la pérdida de masa ósea secundario al déficit de estrógenos
- Aumento del **tamaño y densidad del hueso cortical** por DEXA e histomorfometría
- Teoría del mecanostato por aumento de masa muscular
- Solo pérdida de masa ósea en casos de tratamiento intermitente/ insuficiente

# No cambios de masa ósea a corto plazo

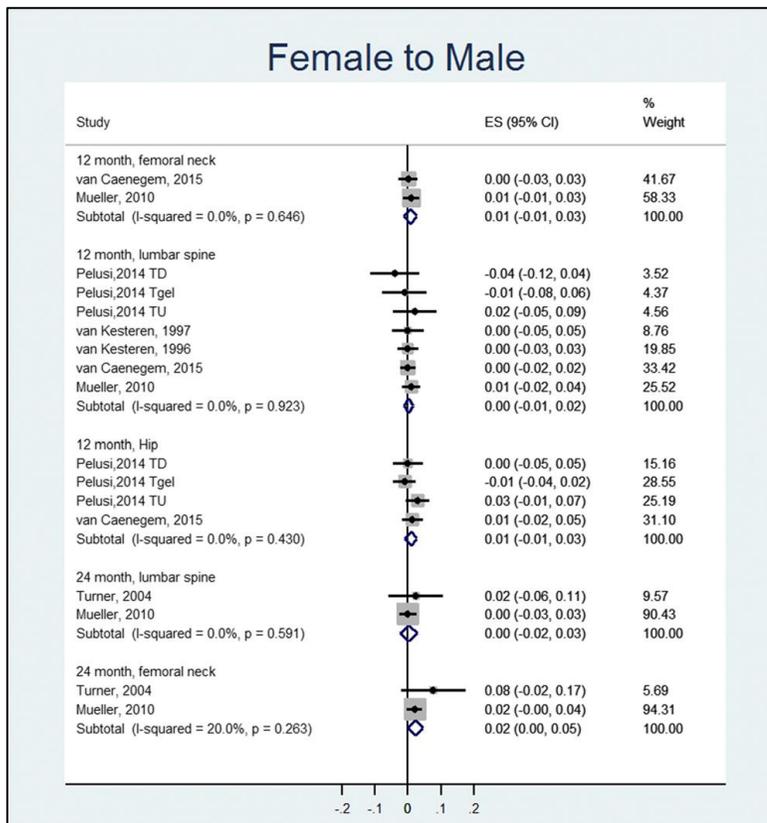
## Estudio observacional prospectivo multicéntrico Europeo

- N = 199 hombres trans con 1 año de tratamiento Intramuscular/ transdérmico

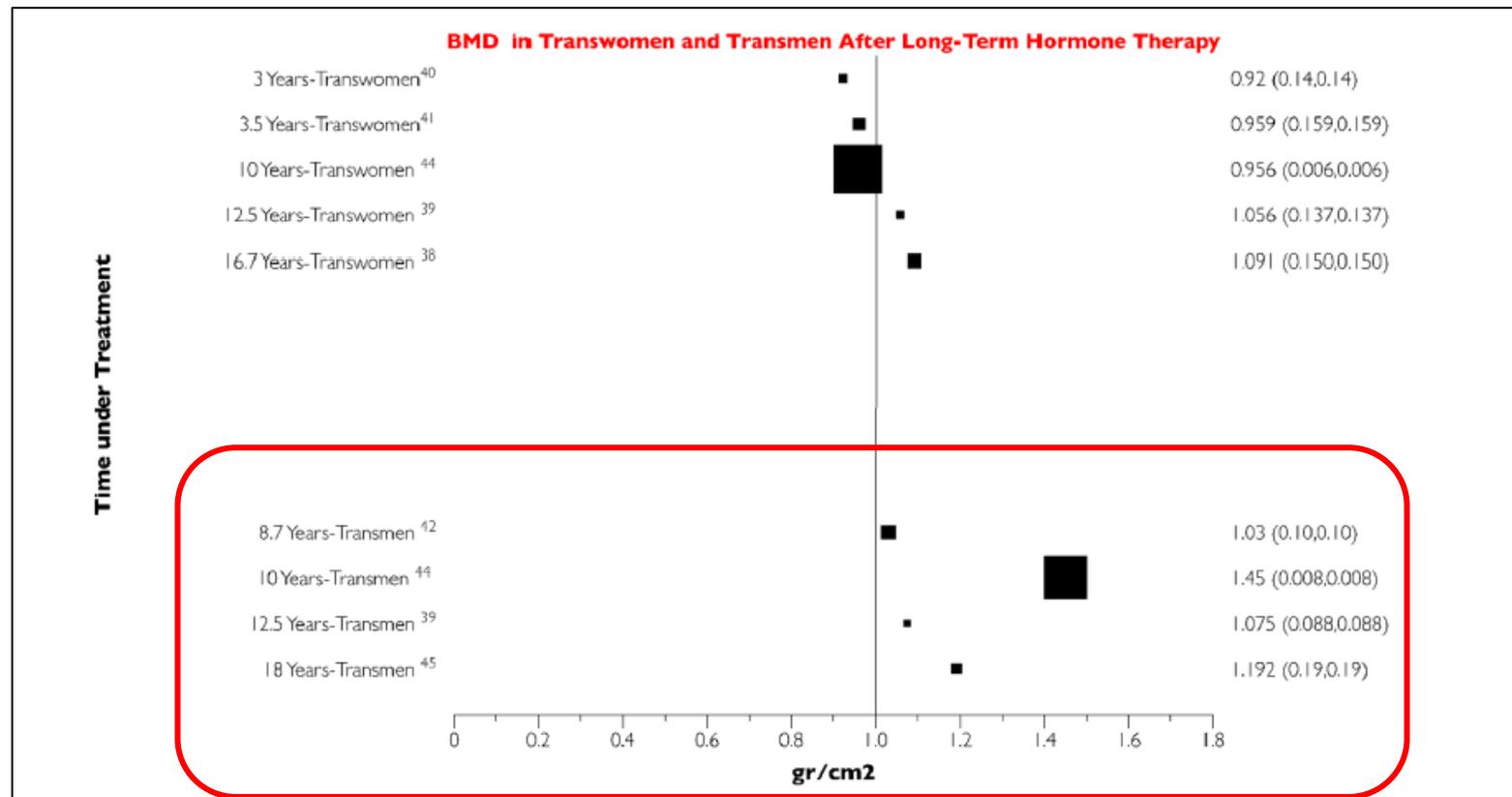


# No reducción de DMO a medio o largo plazo

## Metaanálisis: n=247 hombres trans



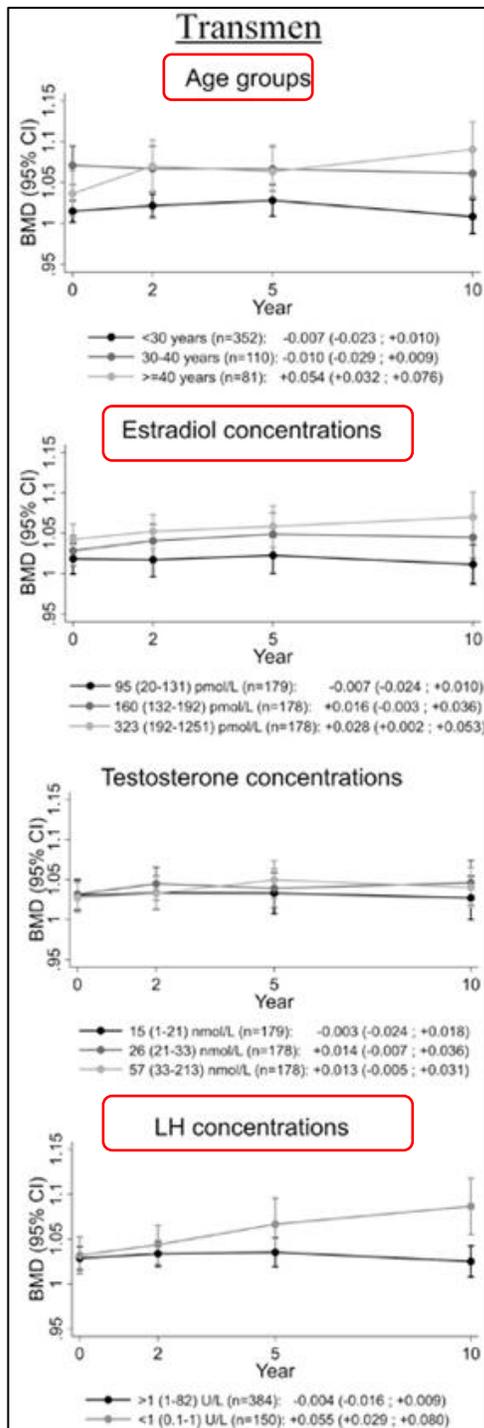
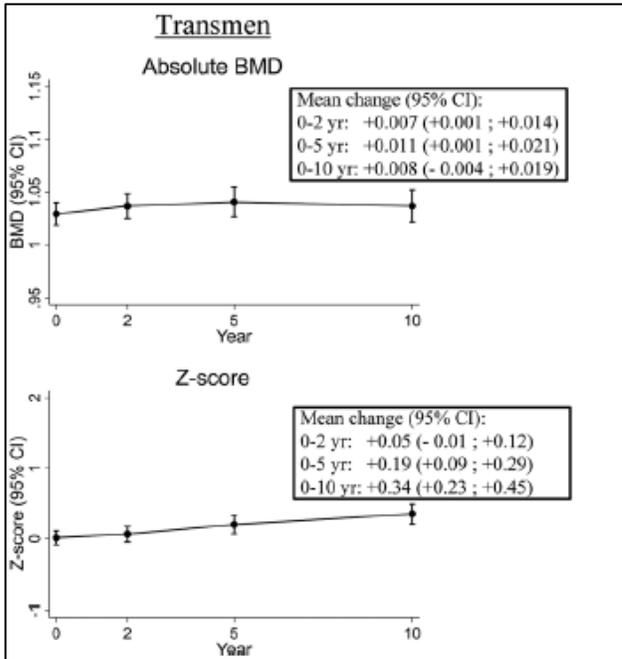
## Revisión sistemática: 9 artículos n=921 mujeres trans



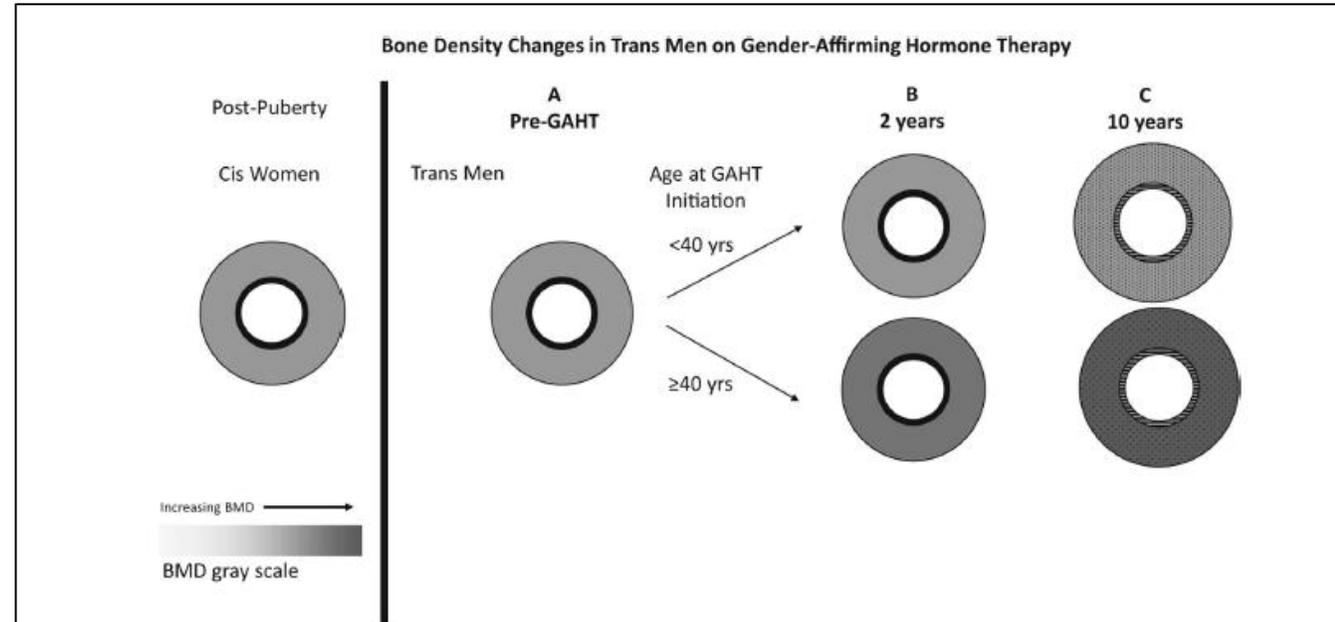
**Estudio observacional retrospectivo**

**1998-2016 n= 71/543**

**Edad 21 a 34 años**



# Evolución de DMO a largo plazo



# Monitorización hombres trans

1. Evaluar cada 3 meses el primer año y luego 1-2 veces al año para monitorizar **los signos de virilización adecuados y el desarrollo de efectos secundarios.**

2. Medir testosterona cada 3 meses hasta que este **en rango fisiológico normal**

- a. Para inyecciones de enantato / cipionato medir la testosterona en el punto medio entre dos inyecciones. El objetivo debe ser 400-700 mg/dl. También se pueden mirar pico y valle para asegurarse de que esta en rango.
- b. En undecanoato mirar antes de la siguiente inyección si  $< 400$  ng/ml ajustar el intervalo de dosis
- c. En testosterona transdérmica mirar no antes de una semana de aplicación diaria y al menos 2h tras la aplicación de ese día

3. Mirar hematocrito o hemoglobina basal y cada 3 meses en primer año y luego dos veces al año. Controlar peso, TA, y lípidos a intervalos regulares.

4. Hacer cribado de osteoporosis **si se abandona el tratamiento con testosterona, no se cumple correctamente o se tiene factores de riesgo de pérdida de masa ósea**

5. Si hay tejido cervical monitorizar según recomendaciones generales

6. Examinar anualmente tejido mamario sub y periareolar si se ha hecho mastectomía. Si no se ha hecho mastectomía cribado según recomendaciones generales.

# Situaciones especiales

## Adultos mayores<sup>1</sup>

- Mujeres trans: Recomendación bajar la dosis de E a partir de los 50 años
- Hombres trans: Reducir dosis pero intentar mantener en rango eugonadismo para su edad
- Se puede iniciar tratamiento con más de 50 años

## Niños y adolescentes

## Fertilidad

## Personas de género no binario: (sin, dos, múltiples o fluido)

## Infección VIH

## Cirugía mayor y plástica

## Eventos agudos: Manejo en hospitales de agudos

## Eventos adversos

- Testosterona: Eritrocitosis e IC
- Estrógenos: Evento CV.

# Conclusiones

- El tratamiento médico con los estándares actuales es razonablemente seguro.
- No tenemos datos actuales fiables sobre mortalidad en personas trans.
- Existe una gran falta de evidencia de calidad por:
  - La ausencia de estudios prospectivos de calidad.
  - Los cambios en las modalidades de tratamientos y en el tipo de personas tratadas.
- El riesgo de eventos cardiovasculares está aumentado en mujeres trans y parece neutro en hombre trans.
- La salud ósea a medio y largo plazo no parece amenazada en hombres y mujeres trans **pero** faltan datos de fracturas y en población de edad avanzada.
- En poblaciones especiales por ahora no hay evidencias suficientes que nos orienten en el manejo del tratamiento.

