

## PERFIL DE SEGURIDAD A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA HORMONAL CRUZADA EN TRANS-VARONES

RUBÉN ABDALA<sup>1</sup>, ALBERTO NAGELBERG<sup>2</sup>, FERNANDO SILVEIRA<sup>1</sup>,  
PATRICIA OTERO<sup>3</sup>, EDUARDO MORMANDI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), <sup>2</sup>División Endocrinología, Hospital Carlos G. Durand, <sup>3</sup>Laboratorio de Endocrinología Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Se denomina trans-varón (TV) a una persona de sexo biológico femenino con identidad de género masculino. Para adquirir caracteres sexuales y expresar un rol social semejante podría utilizarse: terapia hormonal cruzada (THC) y/o genitoplastia masculinizante. Se evaluó el perfil de seguridad a corto plazo (primer año) de la THC con las distintas formas farmacéuticas de testosterona disponibles en nuestro país. El estudio se realizó de manera retrospectiva, analizando las historias clínicas de 30 pacientes trans-varón que cumplieran con los requisitos para ser incluidos. La edad media de la población fue de 27 años. La media basal de testosterona fue de 0.43 ng/ml, que luego aumentó a 6.36 ng/ml (valores normales para sexo masculino). El hematocrito incrementó de su valor basal 40.0 a 45.2% ( $p < 0.01$ ) mientras la Hb de 13.6 a 15.2 g/dl ( $p < 0.01$ ). El colesterol total se mantuvo estable con valores de 175 y 185 mg/dl ( $p = 0.81$ ). No hubo cambios significativos en triglicéridos: 88.3 y 102 mg/dl ( $p = 0.08$ ). El colesterol LDL incrementó en los primeros 6 a 12 meses de THC de 101.2 a 112.5 mg/dl ( $p = 0.17$ ). A los 12 meses los niveles de colesterol HDL aumentaron de 50.1 a 52.0 mg/dl ( $p < 0.01$ ). Las enzimas hepáticas se mantuvieron estables. No existen datos en nuestro país sobre seguridad de la testosterona en TV. No tuvimos necesidad de suspender la medicación por efectos no deseados en los parámetros estudiados.

**Palabras clave:** trans-varón, transgénero varón, terapia hormonal cruzada, testosterona

**Abstract** *Short-term safety profile of cross-hormonal therapy in trans-male subjects.* A trans-male (TM) is a biologically female person with male gender identity who wishes to acquire male sexual characteristics and fulfill a male social role. To achieve that purpose, both cross-hormonal therapy (CHT) and surgical phalloplasty can be used. We evaluated the short term (12 months) safety profile of CHT using different forms of testosterone available for prescription in Argentina. In this retrospective study, we analyzed the medical history of 30 trans-male patients fitting the inclusion criteria. The mean age of the population was 27 years. The mean basal serum level of testosterone was 0.43 ng/ml, which increased to 6.36 ng/ml (male hormonal levels). The hematocrit increased from a baseline of 40.0 to 45.2% ( $p < 0.01$ ) and hemoglobin increased from 13.6 to 15.2 g/dl ( $p < 0.01$ ). Total cholesterol remained stable with values of 175 and 185 mg/dl ( $p = 0.81$ ). There were no significant changes in serum triglycerides: 88.3 and 102 mg/dl ( $p = 0.08$ ). LDL increased in the first 6 to 12 months of CHT from 101.2 to 112.5 mg/dl ( $p = 0.17$ ). At 12 months HDL levels increased from 50.1 to 52 mg/dl ( $p < 0.01$ ). Hepatic enzymes remained stable. There is no available data regarding safety of testosterone use in TM in our country. In no case did we need to suspend the medication due to unwanted effects.

**Key words:** trans-male, female to male transsexual, cross-sex hormone therapy, testosterone

La Sociedad de Psiquiatría Americana define a la persona transgénero como aquella que se identifica con un género diferente a su sexo natal<sup>1</sup>. Estas personas pueden buscar modificar y adaptar sus características sexuales tanto primarias como secundarias recurriendo a distintos tratamientos de reafirmación, incluyendo hormonas y/o cirugía de reafirmación genital<sup>2,3</sup>.

El trans-varón (TV) o transgénero varón es una persona de sexo biológico femenino con identidad de género masculino, quien puede requerir la asistencia médica para adquirir caracteres sexuales y expresar un rol de género y social semejante. Para lograr estos objetivos, en los trans-adultos puede emplearse la terapia hormonal cruzada (THC) con testosterona (To) y/o la genitoplastia masculinizante<sup>4,5</sup>.

El objetivo de la THC consiste en lograr niveles hormonales adecuados al género auto-percibido, así como reducir las características secundarias del sexo de nacimiento. Los regímenes utilizados con estos fines son similares a los empleados en hombres hipogonádicos<sup>6</sup>. Las formas

Recibido: 17-I-2018

Aceptado: 1-X-2018

**Dirección postal:** Dr. Rubén Abdala, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina

e-mail: rubenabdala92@outlook.com

farmacéuticas más utilizadas en nuestro medio son las administradas tanto por vía parenteral IM (undecanoato de To 1000 mg con un refuerzo a los 45 días y luego cada 12 semanas, o bien enantato de To 250 mg cada  $21 \pm 7$  días) o bien por vía transdérmica con gel de To al 1% (5 g). Se busca lograr niveles de To entre 320 y 1000 ng/dl y adquirir características sexuales masculinas tal como ya se mencionó. Los cambios pueden comenzar a observarse ya hacia el tercer mes de tratamiento y suelen ser máximos a los cuatro años. El tratamiento puede prolongarse por décadas. Las determinaciones bioquímicas correspondientes para monitorizar el tratamiento son evaluadas dependiendo de cada forma farmacéutica<sup>7</sup>.

A partir de los eventos cardiovasculares (incremento de mortalidad cardiovascular) que se observaron en hombres hipogonádicos que recibieron tratamiento con To, se extrapoló esta preocupación a TV en THC con los distintos preparados de la hormona. Se ha planteado que la To puede provocar eritrocitosis y alteraciones lipídicas con aumento del riesgo cardiovascular. Al evaluar el perfil lipídico algunos autores observaron elevaciones significativas en los niveles de TG, LDL y colesterol total, así como disminución en los valores de HDL<sup>8,9</sup>. Sin embargo, para otros estos resultados no fueron demostrables, obteniendo un perfil de seguridad aceptable con las inyecciones de To. En cuanto a la población transgénero, no existen estudios a gran escala donde se evalúe la mortalidad cardiovascular, existiendo controversia acerca de las implicancias del tratamiento a largo plazo en esta población<sup>10-14</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la seguridad a corto plazo (primeros 12 meses) de THC con las distintas formas farmacéuticas de To disponibles en nuestro país. Se determinó el efecto de la THC en TV sobre el perfil lipídico, hepático y hematológico.

## Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y analítico, donde se evaluaron los efectos metabólicos y bioquímicos de las distintas formas farmacéuticas de To disponibles en nuestro país. Se analizaron las historias clínicas de los pacientes TV que habían cumplido con los requisitos para iniciar la THC. Ingresaron al estudio 30 sujetos mayores de 18 años quienes fueron asesorados y orientados previamente por el equipo de salud mental y servicio de ginecología. La elección del preparado de To fue consensuada en base a las preferencias de cada paciente y a la disponibilidad del fármaco.

El control de la THC se realizó entre los 6 y 12 meses; con el objeto de ajustar la dosis de medicación y controlar la evolución clínica y bioquímica de cada caso. Se recopilaron los datos obtenidos en este período. Los 30 pacientes evaluados se hallaban eugonádicos, tal como se muestra en la Tabla 1.

Para la medición de los parámetros hormonales se utilizó quimioluminiscencia. Las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de la División Endocrinología del Hospital Carlos Durand de la CABA.

TABLA 1.— Características basales de las personas trans-varones (TV) (biológicamente femeninos) n = 30

Parámetros	Basal
Edad (años)	27 ± 8.0
Talla (cm)	159.4 ± 7.3
PC (cm)	85.9 ± 17.0
Peso (kg)	64.1 ± 18.1
LH (1.1-9 mUI/ml)	6.1 ± 3.5
FSH (1.5-7 mUI/ml)	6.29 ± 3.45
To (3-9 ng/ml)	0.43 ± 0.22
To BD (2.30-3.90 ng/ml)	0.10 ± 0.00
E2 (16-60 pg/ml)	108.07 ± 81.87
PRL (2-14 ng/ml)	19.49 ± 10.8

PC: perímetro de cintura LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculo estimulante; To BD: testosterona biodisponible; E2: estradiol; PRL: prolactina

Valores de referencia para población masculina. Los datos basales son los correspondientes al sexo biológico XX previo a la terapia hormonal.

El análisis estadístico para muestras pareadas se llevó a cabo mediante el test de Student y el test Wilcoxon Signed Rank para aquellas variables que no tenían distribución normal. La significancia estadística se consideró con una  $p < 0.05$ . Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Statistix 7.0.

## Resultados

Se analizó un total de 30 historias clínicas de personas TV que asistieron a nuestro servicio para comenzar con THC. La edad media fue de 27 años y el índice de masa corporal fue de  $25 \text{ kg/m}^2$ . Con respecto a las características generales de la población, cinco (17%) respondieron que consumían marihuana, mientras que diez (33%) fumaba tabaco. El gel transdérmico diario de To (50 mg) se indicó para comenzar THC en 21 TV. El undecanoato de To, 1000 mg, aplicado por vía IM en forma trimestral con un refuerzo a los 45 días se administró en ocho, mientras que un solo paciente TV recibió enantato de To 250 mg IM cada 21 días.

Como se observa en la Tabla 1, todos estaban eugonádicos, es decir con niveles hormonales dentro del rango de normalidad para el ensayo utilizado y para el sexo biológico original. El laboratorio basal se realizó en fase folicular temprana. La media de To total fue de 0.43 ng/ml (0.3 a 0.8 ng/ml rango femenino). Entre los 6 y 12 meses (Tabla 2) posteriores al inicio de la THC se alcanzó una media de To total de 6.36 ng/ml (3 a 9 ng/ml, rango masculino).

En la Tabla 2 se comparan los parámetros de laboratorio basales frente al primer control. Se observó un aumento significativo en los niveles de hematocrito (Hto)

TABLA 2— Comparación entre los parámetros basales y los obtenidos entre los 6 y 12 meses de la administración de testosterona

	Basal	Control 6-12 meses	p
Hb (13.7-17.2 g/dl)	13.6 ± 0.5	15.2 ± 1.2	< 0.01
Hto (39.5-50.3%)	40 (30.3-44.8)	45.2 (38.8-51.6)	< 0.01*
Colesterol (< 200 mg/dl)	175 (130.5-300)	185 (124-272)	0.81*
Triglicéridos (< 150 mg/dl)	88.3 ± 32.8	102 ± 27.5	0.084
LDL (< 100 mg/dl)	101.2 ± 25.1	112.5 ± 43.9	0.17
HDL (> 65 mg/dl)	50.1 ± 10.9	52.0 ± 12.0	0.01
GOT (10-40 UI/l)	18 (11-43)	22 (13-61)	0.05*
GPT (10-41 UI/l)	15.5 (10-39)	16.5 (5.9-97)	0.40*

La p corresponde al test de Student para muestras pareadas.

\*Variables sin distribución normal. Test no paramétrico: Wilcoxon Signed Rank Test

Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa, GPT: glutamato piruvato transaminasa

de 40 a 45.2% ( $p < 0.01$ ) mientras que los valores de hemoglobina (Hb) fueron de 13.6 y 15.2 g/l ( $p < 0.01$ ) respectivamente. Estos cambios fueron significativos y se mantuvieron en el primer año. Cuando se evaluó el perfil lipídico, los valores de colesterol fueron de 175 y 185 mg/dl ( $p = 0.81$ ). La media de triglicéridos fue de 88.3 para luego incrementar a 102 mg/dl ( $p = 0.08$ ), la media basal de LDL fue de 101.2 y entre los 6 y 12 meses de 112.5 mg/dl respectivamente. Se observó una elevación en los niveles de HDL de 50.1 mg/dl a 52.0 mg/dl y que se mantuvieron durante el primer año.

## Discusión

Se evaluaron pacientes transgéneros eugonádicos previo a comenzar con THC.

Como se menciona en la Tabla 2, se observó un aumento fisiológico y significativo en los niveles de Hb y Hto. Estos valores se mantuvieron elevados mientras se continuó con el tratamiento, pero dentro de parámetros normales para el sexo masculino. Ninguno debió suspender el tratamiento a causa de policitemia. Creemos que al comenzar con niveles más bajos (fisiológicos femeninos) tanto de Hb como de Hto, el margen para su incremento podría ser mayor que el esperado en hombres hipogonádicos. Estos incrementos se informan en mayor magnitud con los preparados parenterales y a dosis más elevada<sup>9, 15, 16</sup>. Sin embargo en nuestros casos, al comparar estos efectos, tanto para gel como para To parenteral no observamos diferencias importantes al año de tratamiento en los valores de Hb y Hto. Al igual que en la mayoría de los trabajos, encontramos un incremento aproximado de 10% y 15% en Hb y Hto durante el primer año<sup>17, 18</sup>.

Los estudios que evaluaron los efectos de la THC sobre el perfil lipídico en TV son discrepantes: algunos autores observaron aumentos mínimos en LDL con disminuciones leves en HDL y triglicéridos<sup>19</sup>. Sin embargo, para otros autores no hubo cambios significativos en los parámetros mencionados<sup>9, 20</sup>. Al igual que en el transgénero, el efecto de la To sobre el perfil lipídico durante la terapia de reemplazo hormonal en hipogonádicos es discutida. Haider y col. informan mejoría sobre los factores de riesgo cardiovascular con disminución en los valores de LDL, TG y colesterol no HDL<sup>21</sup>. Nuestro grupo no presentó cambios significativos a corto plazo; si bien pudimos apreciar aumentos leves en LDL y triglicéridos, creemos que estas mínimas variaciones no podrían significar un riesgo a corto plazo como para suspender la testosterona. Observamos que los niveles de HDL aumentaron significativamente al año de tratamiento y se mantuvieron estables con una media mayor a 50 mg/dl.

Las enzimas hepáticas se mantuvieron sin variaciones significativas, y al igual que lo mencionado en otras publicaciones, solo hubo pequeños incrementos<sup>20, 22</sup>.

Teniendo en cuenta que los datos son a corto plazo, ya que fueron evaluados al año de tratamiento, y si bien se informan las medias y medianas de las variables evaluadas, sin importar el preparado utilizado, creemos importante contribuir con nuestra experiencia para el empleo de estos tratamientos.

En nuestro conocimiento, no existen datos en nuestro país sobre la seguridad de la testosterona en TV. Se deben obtener resultados a largo plazo, teniendo en cuenta que estas personas requerirán de tratamiento por varias décadas hasta que se estime oportuna su suspensión.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Meyer-Bahlburg HF. Sex steroids and variants of gender identity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 435-52.
3. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J Transgenderism* 2011; 13: 165-232.
4. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3132-54.
5. Gooren LJ. Clinical practice. Care of transsexual persons. *N Engl J Med* 2011; 364: 1251-7.
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010. 95: 2536-59.
7. Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res* 2005; 64 (suppl 2): 31-6.
8. Colizzi M, Costa R, Scaramuzzi F, et al. Concomitant psychiatric problems and hormonal treatment induced metabolic syndrome in gender dysphoria individuals: a 2 year follow-up study. *J Psychosom Res* 2015; 78: 399-406.
9. Jacobsen JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 795-8.
10. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 635-42.
11. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, et al. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One* 2011; 6: e16885.
12. Bazarra-Castro MA, Sievers C, Fulda S, et al. Comorbidities in transsexual patients under hormonal treatment compared to age- and gender-matched primary care comparison groups. *Reproductive Sys Sexual Disord* 2012; 1: 101.
13. Gooren LJ, Giltay EJ. Men and women, so different, so similar: observations from cross-sex hormone treatment of transsexual subjects. *Andrologia* 2014; 46: 570-5.
14. Wierckx K, Elaut E, Van Caenegem E, et al. Sexual desire in female-to-male transsexual persons: exploration of the role of testosterone administration. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 331-7.
15. Behre HM, Wang C, Handelsman DJ, Nieschlag E. Pharmacology of testosterone preparations. En: Testosterone, Action, Deficiency, Substitution (3rd ed). New York: Cambridge University Press, 2004, p 405-44.
16. Drinka PJ, Jochen AL, Cuisinier M, Bloom R, Rudman I, Rudman D. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43 899-901.
17. Jacobsen JW, Gooren LJ, Schulte HM. Long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *J Sex Med* 2007; 4: 1479-84.
18. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, Beckmann MW, Dittrich R. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male Transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3470-5.
19. Fernandez JD, Tannock LR. Metabolic effects of hormone therapy in transgender patients. *Endocr Pract* 2016; 22: 383-8.
20. Chandra P, Basra SS, Chen TS, Tangpricha V. Alterations in lipids and adipocyte hormones in female-to-male transsexuals. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 945053.
21. Haider A, Yassin A, Haider KS, Doros G, Saad F, Rosano GM. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 251-61.
22. Pelusi C, Costantino A, Martelli V. et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med* 2014; 11: 3002-11.