Revista científica digital **INSPILIP**

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i2.143

Acceso abierto

Citación

Delgado-Ron J. et. al. **Revisión de la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de afirmación de género off-label de medicamentos autorizados en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador.** Revista científica INSPILIP V. (3), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Dr. Andrés Delgado:

mail: andres@delgado.ec

Fecha de ingreso: 11/04/2019
Fecha de aprobación: 31/11/2019
Fecha de publicación: 01/12/2019

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, DIS, Medio Ambiente, entre otros. Además la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Artículo Original

Revisión de la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de afirmación de género *off-label* de medicamentos autorizados en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador

J. Andrés Delgado-Ron (1).
https://orcid.org/0000-0001-7051-6481
J. Elizabeth Guambo-Coello (2).
https://orcid.org/0000-0002-8436-1529
Grado académico de cada autor
(1) Master of Public Policy and Global Affairs, Médico Cirujano.
(2) Master Universitario en Inmunología Avanzada, Ingeniera Biotecnóloga.
(1, 2) Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud, Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud, Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
Institución del Crédito Científico
(1, 2) Dirección Nacional de Inteligencia en Salud, Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud, Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Grado de responsabilidad y contribución de cada autor
JADR y JEGC realizaron contribuciones a la concepción del artículo. JADR redactó el manuscrito, JEGC revisó el manuscrito y ambos autores aprobaron su versión final.

Resumen

En 2018, la Organización Mundial de la Salud reclasificó a la incongruencia de género como una condición relacionada a la salud sexual para facilitar el acceso de la población trans a servicios especializados en salud. Al mismo tiempo, se ha incrementado la demanda de terapia hormonal de afirmación de género a nivel mundial, por lo que el personal de salud requiere información actualizada para brindar una atención adecuada a esta población. El objetivo de esta revisión es brindar evidencia actualizada respecto a la eficacia y seguridad de las opciones terapéuticas para afirmación de género incluidas en la décima edición del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos de Ecuador.

Palabras clave

Personas transgénero, servicios de salud para las personas transgénero, transexualismo, identidad de género, terapia de reemplazo hormonal.

Abstract

In 2018, the World Health Organization reclassified gender incongruence as a sexual health condition; aiming to facilitate the access of the trans population to specialized health services. At the same time, the demand for gender-affirming endocrine therapy has increased worldwide. Thus, health personnel need up-to-date information to provide adequate health care to this segment of the population. The objective of this review is to provide updated evidence regarding the efficacy and safety of the therapeutic options for gender affirmation included in the Book of Essential Drugs of Ecuador.

Key words

Transgender persons, health services for transgender persons, transsexualism, gender identity, hormone replacement therapy.

Introducción

La incongruencia de género se refiere a una discrepancia fuerte y persistente entre el sexo asignado al nacer y el género psicológico. Una persona que nace hombre y se percibe como mujer es una mujer trans (trans femenino); en cambio, una persona que nace mujer y se percibe como hombre es un hombre trans (trans masculino). Inicialmente, se trató a esta condición como un trastorno de salud mental. Sin embargo, en junio de 2018, la Organización Mundial de la Salud reclasificó la *incongruencia de género* de una condición psiquiátrica a una relacionada a la salud sexual: "La evidencia ahora está clara: no es un trastorno mental" [(1)]. El servicio nacional de salud del Reino Unido determina que se puede hacer un diagnóstico de disforia

de género después de una evaluación en profundidad realizada por dos o más especialistas; psiquiatras y endocrinólogos tienen un papel esencial debido al rol en el diagnóstico y tratamiento, respectivamente.

En adultos, el diagnóstico se realiza con la presencia, durante varios meses, de al menos dos de los siguientes criterios [(1)]:

Una fuerte aversión o incomodidad con las características sexuales primarias o secundarias propias (en adolescentes, características sexuales secundarias anticipadas), debido a su incongruencia con el género experimentado;

Un fuerte deseo de deshacerse de algunas o todas las características sexuales primarias y/o secundarias (en adolescentes, características sexuales secundarias anticipadas), debido a su incongruencia con el género experimentado; y

Un fuerte deseo de tener las características sexuales primarias y/o secundarias del género experimentado.

Mientras que, en la niñez, la CIE-11 indica que la incongruencia de género incluye la presencia de las siguientes características mantenidas durante al menos dos años:

Un fuerte deseo de ser un género diferente al sexo asignado;

Un fuerte disgusto por su anatomía sexual o características sexuales secundarias anticipadas y/o un fuerte deseo por las características sexuales anticipadas que coincidan con el género experimentado; y

Juegos (de fantasía, de roles u otros), juguetes, actividades y compañeros de juego que son típicos del género experimentado en lugar del sexo asignado.

Asimismo, la Asociación Estadounidense de Psiquiatría actualizó su definición en la quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V), eliminando su condición de trastorno para convertirlo en disforia. El diagnóstico se mantuvo dentro del manual con el fin de ayudar a los pacientes a acceder a recursos adecuados en el área de salud mental.

A pesar de que la reclasificación de la incongruencia de género representa una intención de desestigmatizar y despatologizar a los individuos transgénero [(2)], aún existen brechas importantes en la relación médico-paciente transgénero. En Estados Unidos, por ejemplo, se ha reportado maltrato entre profesionales de la salud y personas trans: las expresiones de disgusto por parte de los profesionales de la salud hacen que muchas personas trans eviten los entornos de atención médica [(3)]. Además, estos pacientes reportan ansiedad generada por los tratamientos endocrinos, la cirugía de afirmación de género y problemas legales. La falta de una atención de salud adecuada tiene un gran impacto en esta población vulnerable que, debido al estigma social, enfrenta situaciones de aislamiento, violencia y compromiso de la salud [(5,32)].

Un enfoque integral de salud pública para abordar la salud de las personas transgénero requiere el acceso a servicios de afirmación de género —que involucran aspectos sociales (por ejemplo, usos de nombre y pronombre), psicológicos, médicos (especialistas en salud mental, tratamiento hormonal, intervención quirúrgica y otras modificaciones del cuerpo) y legales—; sistemas de prestación de atención de salud basados en evidencia y

asociaciones efectivas con las comunidades transgénero locales [6].

La mayoría de pacientes transgénero utiliza o está interesada en usar terapia hormonal de afirmación del género (THAG) [7]. Un metaanálisis publicado en 2016 estimó que existen 9,2 personas transgénero (IC 95 %: 4.9-13.6) por cada 100 000 habitantes buscando o usando THAG; siendo la prevalencia mayor de mujeres transgénero u "hombre a mujer": 12,5 por cada 100 000 habitantes (IC 95 % 7.0-17.9); que de hombres transgénero o "mujer a hombre": 5,1 por cada 100 000 habitantes (IC 95 %: 2.6-7.6) [8]. Aunque no se cuenta con datos epidemiológicos sobre población transgénero adolescente, durante los últimos años también se ha observado un incremento en el número de pacientes que acuden a clínicas en búsqueda de tratamiento que incluye supresión de la pubertad y THAG [9,10].

El Manual de Atención en Salud a personas lesbianas, gays, bisexuales, transgénero e intersex (LGBTI) del Ministerio de Salud Pública del Ecuador recomienda el monitoreo cuidadoso de las personas trans que reciben terapia hormonal, pero no hace mención al tratamiento de supresión de la pubertad [11].

El Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos ecuatoriano (10ª edición) contiene cuatro opciones terapéuticas para el tratamiento endocrino de afirmación de género: Leuprolide para el retraso de la pubertad, testosterona para masculinización y estrógenos con o sin espironolactona para la feminización. Ninguno de estos medicamentos cuenta con una indicación oficial para su uso en la población trans, por lo que su aplicación se considera *off-label*; esto es así en casi todos los países de la región y el mundo (se verificó en FDA, Unión

Europea y toda Latinoamérica mediante búsqueda manual). Debido a que estos fármacos no están protegidos por patente ni se distribuyen de forma exclusiva [12,13], y a las implicaciones éticas de experimentación con la población trans, es poco probable que se investigue su eficacia y seguridad en ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados [14].

El objetivo de esta revisión es actualizar a los médicos respecto a la eficacia y seguridad de las cuatro opciones terapéuticas para afirmación de género incluidas en la décima edición del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos de Ecuador (CNMB).

Metodología

Esta revisión se realizó con evidencia obtenida a partir de una búsqueda sistemática en las bases de datos científicas *Medline* y *Cochrane Library*, empleando lenguaje libre y controlado con cuatro búsquedas específicas para cada medicamento. Adicionalmente, se realizó búsqueda manual de referencias. La búsqueda en las diferentes bases de datos se realizó basada en las siguientes preguntas PICO:

Población: Transmasculino

Intervención: Testosterona

P: Transfemenino

I: Espironolactona

P: Transfemenino

I: Estrógenos conjugados

P: Transgénero (transmasculino y transfemenino)

I: Leuprolide

En ninguno de los casos se utilizó un comparador y en todos los casos los desenlaces evaluados fueron eficacia,

seguridad y calidad de vida. Los términos de búsqueda se detallan en el Anexo 1.

La búsqueda se realizó hasta octubre de 2018. Se incluyeron artículos disponibles a texto completo, en idioma inglés y/o español, sin límite de fecha de publicación. Se clasificó a los artículos según los niveles de evidencia: revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, casos-controles y series de casos [15]. El cribado por título y resumen (y posteriormente por texto completo) se realiza inicialmente en el nivel más alto de evidencia; de no encontrarse información que responda a la pregunta de investigación planteada, se procede al nivel siguiente. Se repite este proceso hasta encontrar la información requerida o hasta agotar la evidencia disponible. La aplicación web Rayyan fue utilizada en este proceso [16].

Terapia hormonal de afirmación de género

El tratamiento hormonal de la incongruencia de género se compone de tres etapas:

1. Suspensión puberal o supresión gonadal mediante análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (leuprolide, goserelina, triptorelina, buserelina o nafarelina);
2. Terapia hormonal de afirmación de género deseado; y
3. La cirugía de remoción de las gónadas sexuales.

La primera fase es totalmente reversible y la segunda solo parcialmente [17,18]. Cabe recalcar que no todos los pacientes optan por las tres etapas de la terapia. La primera etapa es utilizada exclusivamente en pacientes cuyo desarrollo sexual se encuentra en una etapa temprana. Por otra parte, la

segunda y tercera etapas son electivas para todos los pacientes y se recomienda su uso únicamente tras una discusión profunda con el equipo multidisciplinario a cargo del paciente [17,19].

Las preparaciones hormonales que se usan en la terapia hormonal de afirmación de género son las mismas que se usan en la endocrinología gonadal y existen varias guías de práctica clínica sobre su aplicación [18]. Sin embargo, las agencias reguladoras, por lo general, no han aprobado indicaciones para este tipo de tratamientos, por lo que generalmente no existen esquemas específicos oficiales.

A continuación, presentamos un resumen de la evidencia correspondiente a cada fase de tratamiento (segmentada por género cuando sea el caso). Sin embargo, es importante destacar que muchos de los pacientes que acuden a clínicas especializadas —donde se han realizado la mayoría de los estudios clínicos— reciben tratamientos multidisciplinarios, por lo que es difícil aislar los efectos de cada intervención. Adicionalmente, debido a consideraciones éticas, existen pocas oportunidades para la realización de ensayos clínicos aleatorizados.

Supresión puberal

La supresión de la pubertad proporciona una opción físicamente reversible para suspender la producción de hormonas sexuales, reducir la ansiedad del desarrollo físico continuo y permitir más espacio para la intervención y exploración psicoterapéutica [19].

La edad óptima de inicio del tratamiento no es clara: un inicio temprano podría

impedir la criopreservación de gametos o incidir en futuras cirugías de reconversión de género, mientras que un inicio tardío podría implicar el desarrollo de caracteres sexuales secundarios no deseados. Es recomendable esperar hasta la etapa Tanner II de la pubertad (definida, entre otras características, por el brote del botón mamario y la presencia de vello liso en mujeres y por el aumento de testículos a 4 ml en hombres) antes de iniciar la primera fase de tratamiento; esto permite evaluar si el desarrollo de los primeros caracteres sexuales secundarios se asocia con una aversión hacia el cuerpo y deterioro del bienestar psicológico [(20)].

La supresión de la pubertad óptima se realiza hasta el estadío Tanner III, pero puede realizarse hasta un estadío Tanner V del desarrollo genital y es usual que continúe durante las primeras fases de la terapia hormonal [(20)]. Usualmente es necesario extender la terapia de suspensión puberal durante la suplementación de hormonas gonadales (testosterona para hombres trans y estrógenos conjugados para mujeres trans), ya que estas últimas no son lo suficientemente fuertes por sí solas para detener la secreción de hormonas endógenas.

Pocos estudios han evaluado el efecto de la supresión de la pubertad para aliviar el distrés ocasionado por la identidad transgénero. Debido a que la prevalencia de incongruencia de género es bastante baja, a menudo se usan muestras a conveniencia con un número de participantes reducido. La mayoría de estudios son longitudinales, lo que ocasiona que muchos pacientes se pierdan durante el seguimiento.

El método más potente para la suspensión de la pubertad se logra mediante el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa, por sus siglas en inglés); la otra opción terapéutica son las progestinas que, a pesar de ser más asequibles, son menos efectivas y pueden suprimir la actividad de las glándulas adrenales.

En Ecuador, el único agonista incluido en el CNMB es el acetato de leuprolida. El acetato de leuprolida es un agonista de la GnRH: actúa como un inhibidor de la secreción de gonadotropina. Después de una estimulación inicial, la administración continua de acetato de leuprolida produce la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular (el efecto es reversible al suspender la terapia). La administración de acetato de leuprolida también ha provocado la inhibición del crecimiento de ciertos tumores dependientes de hormonas, así como la atrofia de los órganos reproductivos.

Una revisión que incluyó ocho estudios en aproximadamente 660 personas y evaluó los efectos de la supresión de la pubertad, mediante agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en niños y adolescentes transgénero, concluyó que no se conocen efectos adversos graves del uso de acetato de leuprolida, pero es necesario evaluar su efecto en el riesgo de fracturas a largo plazo. De momento se han estudiado específicamente los efectos en marcadores renales, hepáticos, óseos y de función ejecutiva [(20)].

El tratamiento con GnRHa previo al inicio de la THAG redujo la proporción de adolescentes con morbilidad psicológica clínicamente significativa de 30 % a 7 %; redujo significativamente

los síntomas de depresión medidos mediante el Inventario de Depresión de Beck-II, de un promedio de 8.31 (±7.12) en la línea base a uno de 4.95 (±6.72; p = 0.004); y mejoró significativamente el funcionamiento global respecto a la línea base de un promedio de 70.24 a 73.90 (p = 0.005).

Se necesita más investigación para identificar qué pacientes se benefician más y quienes tienen un mayor riesgo de arrepentimiento, deseos cambiados o resultados de calidad de vida más deficientes. Tampoco están claros los riesgos a largo plazo del tratamiento [20].

Terapia de reemplazo hormonal para afirmación del género trans masculino

El objetivo del tratamiento hormonal en personas transgénero masculino es ajustar sus características sexuales secundarias para que sean más congruentes con su género experimentado [18]. La testosterona en pacientes trans-hombre profundiza la voz, estimula el crecimiento de vello corporal y acentúa patrones físicos masculinos además de cesar de la menstruación [21].

La aplicación de testosterona puede administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular, transdérmica (mediante uso de gel) o subcutánea (a través de implantes); las dosis varían según la vía de administración [22]. Aunque se desconoce la dosis óptima de testosterona, usualmente el objetivo terapéutico es mantener los niveles en sangre en valores similares a las de los hombres *cis* (se denominan “cis” a aquellas personas alineadas cuyo género está alineado con su sexo asignado al nacer); las formulaciones han mostrado tener resultados similares [23].

La evidencia científica sobre eficacia y seguridad de la terapia hormonal con testosterona en hombres transgénero en esta revisión proviene de dos revisiones sistemáticas [24,25]. La primera incluyó 12 estudios transversales y 8 estudios longitudinales en 1 990 personas y evaluó el efecto de la THAG en la salud mental y bienestar de individuos con disforia de género. La segunda revisión evaluó la seguridad de la THAG en individuos transgénero. Si bien fue posible, en la mayoría de los casos, separar los resultados específicos de la aplicación de testosterona en hombres trans, ambas revisiones analizaron la THAG en personas trans en general; lo que podría generar inconvenientes de interpretación en los resultados, ya que es común en los hombres trans el uso de hormonas femeninas adicional a la testosterona para suprimir la menstruación cuando la testosterona no lo hace por sí sola; finalmente, las formulaciones de testosterona y la duración del tratamiento varían mucho entre ensayos y estudios incluidos.

Debido a que la incongruencia de género estuvo clasificada previamente como una condición psiquiátrica (disforia de género), la mayoría de estudios realizados evalúa la eficacia del THAG respecto a desenlaces relacionados a la salud mental. Los estudios con resultados concluyentes estudian: ansiedad, estrés, malestar social, depresión, autoestima y calidad de vida. Los resultados de estudios que evalúan la relación entre THAG y psicopatología, funcionamiento emocional, interpersonal y psicosocial presentan resultados heterogéneos. Antes de proseguir, es importante aclarar también que los reportes de salud mental de estudios en población trans en general corren el riesgo de asumir la

homogeneidad en grupos diversos, puesto que la prevalencia de patología mental varía ampliamente entre diferentes géneros.

Resultados aplicables a la terapia hormonal transgénero femenino y masculino

El uso de testosterona ha mostrado de forma consistente una reducción en los síntomas de *ansiedad* entre las personas que reciben THAG [26,28]. Además, se ha asociado con menor *malestar social* [26]. En concordancia con estos hallazgos, las personas con disforia de género tratadas con hormonas mostraron una menor *percepción de estrés* [29].

Cuatro estudios han investigado la asociación entre el THAG y la *depresión* utilizando instrumentos validados [26,28,30]. Aparte de un estudio en mujeres transgénero, que no informó diferencias significativas en términos de depresión [28], los estudios restantes informaron síntomas depresivos más bajos en personas con disforia de género que recibieron THAG (ratio mujeres trans a hombres trans: 1:2.44) [26,29,30]. Dos de estos estudios también evaluaron la *autoestima* y reportaron niveles más altos de autoestima asociados a la THAG [28,30].

Resultados aplicables a la terapia hormonal transgénero masculino exclusivamente

Un estudio realizado en 376 hombres trans reportó una mayor *calidad de vida* emocional, social y mental en los adultos transgénero varones tratados con THAG ($p < 0.01$ en todos los casos), con una duración del tratamiento hormonal asociada con una mayor calidad de vida emocional [31].

En cuanto a seguridad, los hombres transgénero no experimentaron el aumento de las complicaciones trombogénicas o riesgo de cáncer. Tanto hombres como mujeres transgénero experimentaron un aumento en la resistencia a la insulina, glucosa en ayunas, cambios en la redistribución de la grasa corporal y aumentos muy pequeños de hematocrito. Los tres estudios más grandes hasta la fecha sobre mortalidad y terapia hormonal transgénero sugieren que no hay un aumento directo del riesgo en la mortalidad [32,34]. Finalmente, un estudio en 15 centros diferentes con más de 2 000 adultos transgénero no encontró un aumento en la mortalidad en comparación con los controles [34].

Terapia de reemplazo hormonal para afirmación del género trans femenino

Las opciones terapéuticas para la feminización incluidas en el CNMB son la espironolactona y los estrógenos conjugados. La espironolactona posee un efecto antiandrogénico, reduce la biodisponibilidad de la testosterona interfiriendo con su producción, aumentando su tasa de aclaramiento metabólico y reduciendo la actividad cutánea de la 5-alfareductasa, además de unirse al receptor intracelular de andrógenos formando un compuesto biológicamente inactivo. Adicionalmente tiene cierta actividad progestagénica, la cual contribuye a disminuir los niveles de hormona luteinizante, atenuando así su efecto sobre la esteroidogénesis [35]. Los estrógenos, por otra parte, modulan la secreción pituitaria de las gonadotropinas y son en gran parte responsables del desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor femenino y de las características

femeninas sexuales secundarias, como el crecimiento de mama y los patrones de vello púbico [36].

Es muy difícil encontrar estudios que evalúen el uso de espironolactona como agente único en la población trans. Los estudios usualmente evalúan el efecto de la espironolactona en conjunto con hormonas femeninas y, casi siempre, en comparación con otro antiandrógeno. Por tanto, es difícil separar los efectos de la espironolactona, especialmente porque sus efectos son sinérgicos a los de las hormonas femeninas. La variabilidad entre los regímenes y las dosis de medicamentos administrados es otro problema, tanto en el caso de hormonas femeninas como de la espironolactona. Los estudios que evalúan la eficacia de la espironolactona, por ejemplo, evalúan dosis que van desde menos de 100 mg/día hasta los 600 mg/día; sin dejar claro los regímenes específicos de cada grupo de pacientes. El diseño de los estudios es también cuestionable [43].

Otra limitación es el uso del nivel sérico de testosterona —que debe ser cercano a los niveles fisiológicos en mujeres cisgénero— como un nivel de eficacia absoluto: la espironolactona también afecta la respuesta del organismo ante la testosterona (entorpece su acción a nivel de receptor), por lo que su efectividad debe ser medida mediante indicadores adicionales. También hubo variabilidad en el tiempo de intervención entre estudios y las muestras fueron, en general, bastante pequeñas.

Espironolactona

La evidencia científica analizada para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de feminización con espironolactona proviene de siete estudios observacionales que incluyeron

ocho estudios en aproximadamente 1 154 personas trans y evaluaron los efectos de la terapia combinada de estrógenos (con o sin progestágenos) [37] y espironolactona en poblaciones trans [38,41].

Dos estudios encontraron que no hubo una relación significativa entre la administración de espironolactona y los niveles séricos de testosterona. El primero concluyó que la espironolactona no tuvo un efecto significativo en el nivel de testosterona sérica, OR = 0.75 (IC 95 %: 0.44-1.29) y el segundo dividió a los pacientes en cuartiles según el promedio de las dosis prescritas durante todas las visitas (0-100 mg, 100-150 mg, 150-200 mg y >200 mg) sin hallar diferencias entre los grupos (no se muestran los datos) [37,42]. Un tercer estudio, el que utilizó dosis de hasta 600 mg/día, halló que la testosterona sérica fue significativamente más baja al año respecto al inicio del tratamiento en pacientes con tratamiento hormonal previo (169 ± 193 a 87.4 ± 110.9 ng/dL; $p < 0.001$) y sin tratamiento previo (642 ± 236.2 a 49.2 ± 41 ng/dL; $p < 0.001$) [43].

No se han reportado efectos adversos graves secundarios al uso de espironolactona y preparaciones hormonales en población trans. La incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes trans que utilizaron estrógenos más espironolactona es menor a la reportada en poblaciones trans utilizando estrógenos más acetato de ciproterona (otro antiandrógeno): 0,15 % de la población sufrió un evento de tromboembolia venosa versus 6,4 % en Holanda (1997) y 5,1 % en Bélgica (2013) [42].

En pacientes tratados con estrógenos más espironolactona, el colesterol HDL incrementó significativamente en dos estudios; lo cual es positivo en términos de salud. La creatinina, por otro lado, disminuyó dentro de su rango de normalidad de 0.90 ± 0.03 mg/dL antes del tratamiento a 0.85 ± 0.03 mg/dL a los 3-6 meses ($p < 0.05$) en uno de los estudios [40].

Durante un periodo de 6 años, no hubo una relación estadísticamente significativa entre los niveles de estradiol más espironolactona y los niveles de prolactina en pacientes trans con terapia hormonal que incluía espironolactona (esto debido a la preocupación por la aparición de prolactinomas) [38].

Estrógenos conjugados

La evidencia científica analizada para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de feminización con estrógenos conjugados proviene de tres revisiones sistemáticas que evaluaron los efectos de la terapia combinada de estrógenos en mujeres trans [44,46].

Además de los resultados presentados en secciones previas, el nivel de LDL-C fue estadísticamente significativamente más bajo en pacientes transgénero que recibieron tratamiento hormonal con estrógenos y sus derivados (-20.3 mg/dL; IC 95 %: -30.7 a -10.0 mg/dL; I2 = 0 %) en comparación con hombres cisgénero. Adicionalmente, los niveles séricos de triglicéridos de los 3 a 6 meses aumento de 28.2 mg/dL (IC 95 %: 0.5 a 55.9 mg / dL; I2 = 0 %) en el grupo de estrógeno oral frente a una disminución de 4.8 mg/dL (IC 95 %: -21.2 a 11.6 mg/dL; I2 = 0 %) en el grupo transdérmico ($p = 0.04$) [45].

No existen datos suficientes sobre la asociación entre el uso de estrógenos y sus derivados en poblaciones trans y eventos cardiovasculares. No existen estudios de buena calidad que vinculen el uso de estrógenos y sus derivados en poblaciones trans con el incremento de riesgo de tumores dependientes de hormonas. Las advertencias existentes sobre este medicamento se aplican únicamente a mujeres cisgénero.

Debido a la escasez de resultados, es importante destacar que actualmente se encuentra en elaboración una revisión sistemática Cochrane que busca evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo hormonal con antiandróginos o estradiol, o ambos, en mujeres transgénero en transición [47].

Discusión

La evidencia sobre el arsenal farmacológico endocrino de afirmación de género incluido en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (10ª edición) —compuesto por leuprolide, testosterona, espironolactona y estrógenos— indica que su uso es relativamente seguro. Sin embargo, esta evidencia está limitada por la mala calidad de los estudios realizados, por la variabilidad de las dosis y presentaciones, por el uso concomitante de otras terapias y medicamentos y por el tiempo limitado de seguimiento que han tenido los pacientes: no existen estudios a largo plazo que evalúen la seguridad de estos fármacos en conjunto.

Por otro lado, los estudios que han valorado la eficacia de la terapia farmacológica de afirmación de género no cuentan con desenlaces

estandarizados. Muchos de ellos se han guiado por la clasificación previa de la incongruencia de género (disforia de género como enfermedad mental) y han evaluado la morbilidad psicológica y psiquiátrica con resultados probablemente beneficiosos en algunos casos y mixtos en otros. Sin embargo, es difícil diferenciar el efecto del tratamiento farmacológico, ya que estos pacientes han sido, en su mayoría, tratados mediante un abordaje multidisciplinario. Un único estudio reportó desenlaces sobre calidad de vida con hallazgos positivos para hombres trans. Ninguno de los estudios analizados fue realizado en el país.

La tendencia creciente en el uso de terapia hormonal de afirmación de género impone retos para los sistemas públicos de salud. Los estudios en este campo están limitados, debido a las implicaciones éticas de realizar ensayos clínicos en sujetos vulnerables, como es el caso específico de la población trans. Adicionalmente, no existen instrumentos públicos específicos para la vigilancia epidemiológica de la población trans en casi ningún país, por lo que tampoco es fácil para los investigadores acceder a registros de investigación que permitan análisis retrospectivos. Recomendamos que investigaciones futuras se centren en el desarrollo de herramientas estandarizadas para la vigilancia epidemiológica de estas poblaciones y para el desarrollo de programas y proyectos de soporte a la población trans.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de interés de cada autor

Los autores declaramos no tener conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecemos el apoyo brindado por la Econ. Ruth Lucio y Med. Adriana Granizo a la redacción de este manuscrito.

Presentación o publicaciones previas

Partes de este artículo han sido publicados previamente como parte de Criterios Técnicos Basados en Evidencia elaborados por la Dirección Nacional de Inteligencia en Salud. Estos documentos han sido utilizados únicamente para gestión interna del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Certificamos que el trabajo en extenso no ha sido publicado previamente.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Leuprolide

Search ((((("Transgender Persons"[Mesh] OR “male-to-female” OR "female-to-male" OR "transgender women" OR "transgender men" OR "trans women" OR "trans men" OR "gender dysphoria" OR transsexual OR "gender incongruence" OR “gender identity”)) AND Humans[Mesh])) AND (((Leuprolide OR "leuprolide acetate" OR Leuprorelin OR "puberty supression" OR puberty block* OR “suppression treatment”)) AND Humans[Mesh]) Filters: Humans.

Testosterona

Search ((((("Transgender Persons"[Mesh]) OR “female-to-male”) OR "transgender men")) AND ((("Testosterone Congeners"[Mesh]) OR testosterone) OR “cross sex hormone therapy”).

Espironolactona

Search (((("Transgender Persons"[Mesh] OR “male-to-female” OR "transgender women" OR "trans women" OR "gender dysphoria" OR transsexual OR "gender incongruence" OR “gender identity”))) AND Spironolactone.

Estrógenos

Search ((((("estrogens, conjugated synthetic A"[Supplementary Concept] OR "estrogens, conjugated synthetic B"[Supplementary Concept] OR "Estrogens, Conjugated (USP)"[Mesh] OR estradiol* OR oestradiol* OR estrifam OR gynocardin OR neofollin OR lanzetti OR estrogen*)))) AND ((("Transgender Persons"[Mesh] OR “male-to-female” OR "transgender women" OR "trans women" OR "gender dysphoria" OR transsexual OR "gender incongruence" OR “gender identity”)).

Las estrategias de búsqueda adaptaron los mismos términos para su uso en la biblioteca Cochrane.

Bibliografía

1. World Health Organization. ICD-11: Classifying disease to map the way we live and die [Internet]. WHO. 2018 [cited 2018 Oct 31]. Available from: http://www.who.int/health-topics/international-classification-of-diseases

2. World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). WHO [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 31]; Available from: http://www.who.int/classifications/icd/en/

3. McPhail D, Rountree-James M, Whetter I. Addressing gaps in physician knowledge regarding transgender health and healthcare through medical education. Can Med Educ J [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Oct 31];7(2):e70–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344694

4. Lawlis SM, Donkin HR, Bates JR, Britto MT, Conard LAE. Health concerns of transgender and gender nonconforming youth and their parents upon presentation to a transgender clinic. J Adolesc Heal [Internet]. 2017;61(5):642–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.05.025

5. Divan V, Cortez C, Smelyanskaya M, Keatley J. Transgender social inclusion and equality: a pivotal path to development. J Int AIDS Soc [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 31];19(3 Suppl 2):20803. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431473

6. Reisner SL, Poteat T, Keatley JA, Cabral M, Mothopeng T, Dunham E, et al. Global health burden and needs of transgender populations: a review. Lancet [Internet]. 2016;388(10042):412–36. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00684-X

7. Shires DA, Stroumsa D, Jaffee KD, Woodford MR. Primary care providers' willingness to continue gender-affirming hormone therapy for transgender patients. Fam Pract [Internet].

2018 Sep 18 [cited 2018 Oct 31];35(5):576–81. Available from: https://academic.oup.com/fampra/article/35/5/576/4717794

8. Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of transgender depends on the "case" definition: a systematic review. J Sex Med [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Oct 31];13(4):613–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045261

9. Chen M, Fuqua J, Eugster EA. Characteristics of Referrals for Gender Dysphoria over a 13-Year Period. J Adolesc Heal [Internet]. 2016;58(3):369–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.11.010

10. Zucker KJ, Wood H, Wasserman L, Vanderlaan DP, Aitken M. Increasing referrals for gender dysphoria. J Adolesc Heal [Internet]. 2016;58(6):693–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.02.015

11. Ministerio de Salud Pública del Ecuador - MSP. Atención en salud a personas lesbianas, gays, bisexuales, transgénero e intersex (LGBTI) [Internet]. Quito; 2016. Available from: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0125_2016 15 nov.pdf

12. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos del Consejo Nacional de Salud. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico. 2014;(14). Available from: http://www.conasa.gob.ec/?p=1287

13. U.S. Food and Drug Adminstration - FDA. List of Off-Patent, Off-Exclusivity Drugs without an Approved Generic [Internet]. 2018. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/UCM564441.pdf

14. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. Mayo Clin Proc [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Feb

22];87(10):982–90. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619612006830

15. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. Evid Based Med [Internet]. 2016 Aug 1;21(4):125 LP-127. Available from: http://ebm.bmj.com/content/21/4/125.abstract

16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan---a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016;5(1):210. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4

17. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015;29(3):485–95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051304

18. Den Heijer M, Bakker A, Gooren L. Long term hormonal treatment for transgender people. BMJ [Internet]. 2018;359(November):1–6. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.j5027

19. Butler G, De Graaf N, Wren B, Carmichael P. Assessment and support of children and adolescents with gender dysphoria. Arch Dis Child [Internet]. 2018;103(7):archdischild-2018-314992. Available from: http://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2018-314992

20. Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Zepf FD, Lin A. Puberty suppression in transgender children and adolescents. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2017;5(10):816–26. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30099-2

21. Gooren LJ. Management of female-to-male transgender persons: Medical and surgical management, life expectancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]. 2014;21(3):233–8. Available from: https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000064

22. Unger CA. Hormone therapy for transgender patients. Transl Androl Urol [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Nov 7];5(6):877–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28078219

23. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. J Sex Med [Internet]. 2014;11(12):3002–11. Available from: https://doi.org/10.1111/jsm.12698

24. Costa R, Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: A systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2016;12:1953–66. Available from: https://doi.org/10.2147/NDT.S95310

25. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. J Clin Transl Endocrinol [Internet]. 2015;2(2):55–60. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcte.2015.02.003

26. Gómez-Gil E, Zubiaurre-Elorza L, Esteva I, Guillamon A, Godás T, Cruz Almaraz M, et al. Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2012 May [cited 2019 Mar 8];37(5):662–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937168

27. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Transsexual patients' psychiatric comorbidity and positive effect of cross-sex hormonal treatment on mental health: Results from a longitudinal study. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Mar 8];39:65–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275005

28. Bouman WP, Claes L, Marshall E, Pinner GT, Longworth J, Maddox V, et al. Sociodemographic variables, clinical features, and the role of preassessment cross-sex

hormones in older trans people. J Sex Med [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Mar 8];13(4):711– 9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897462

29. Colizzi M, Costa R, Pace V, Todarello O. Hormonal treatment reduces psychobiological distress in gender identity disorder, independently of the attachment style. J Sex Med [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Mar 8];10(12):3049–58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574768

30. Gorin-Lazard A, Baumstarck K, Boyer L, Maquigneau A, Penochet JC, Pringuey D, et al. Hormonal therapy is associated with better self-esteem, mood, and quality of life in transsexuals. J Nerv Ment Dis [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Mar 8];201(11):996–1000. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177489

31. Newfield E, Hart S, Dibble S, Kohler L. Female-to-male transgender quality of life. Qual Life Res [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2019 Mar 8];15(9):1447–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758113

32. Asscheman H, Gooren LJG, Eklund PLE. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. Metabolism [Internet]. 1989 Sep 1 [cited 2019 Mar 8];38(9):869–73. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0026049589902333

33. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, Mas M, Meriggiola MC, Mueller A, et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. Andrologia [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2019 Mar 8];46(7):791–5. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/and.12150

34. Joint meeting of the International Society of Endocrinology and the Endocrine Society. Morbidity in a multisite retrospective study of cross-sex hormone-treated transgender persons

[Internet]. [cited 2019 Mar 8]. Available from: https://endo.confex.com/endo/2014endo/webprogram/Paper14354.html

35. Marante D. Antiandrógenos. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 27];76(1):S89–92. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000300015

36. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products: New Drug Application (NDA): 004782 [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 30]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=004782

37. Liang JJ, Jolly D, Chan KJ, Safer JD. Testosterone levels achieved by medically treated transgender women in a united states endocrinology clinic cohort. Endocr Pract [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Mar 8];24(2):135–42. Available from: http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP-2017-0116

38. Bisson JR, Chan KJ, Safer JD. Prolactin levels do not rise among transgender women treated with estradiol and spironolactone. Endocr Pract [Internet]. 2018;24(7):646–51. Available from: http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP-2018-0101

39. Fung R, Hellstern-Layefsky M, Tastenhoye C, Lega I, Steele L. Differential effects of cyproterone acetate vs. spironolactone on serum high-density lipoprotein and prolactin concentrations in the hormonal treatment of transgender women. J Sex Med [Internet]. 2016;13(11):1765–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.09.012

40. Fernandez J, Tannock L. Metabolic effects of hormone therapy in transgender patients. Endocr Pr [Internet]. 2016;22(4):383–8. Available from: https://doi.org/10.4158/EP15950.OR

41. Arnold JD, Sarkodie EP, Coleman ME, Goldstein DA. Incidence of venous thromboembolism in transgender women receiving oral estradiol. J Sex Med [Internet]. 2016;13(11):1773–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.09.001

42. Leinung MC, Feustel PJ, Joseph J. Hormonal treatment of transgender women with oral estradiol. Transgender Heal [Internet]. 2018;3(1):74–81. Available from: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/trgh.2017.0035

43. Prior JC, Vigna YM, Watson D. Spironolactone with physiological female steroids for presurgical therapy of male-to-female transsexualism. Arch Sex Behav [Internet]. 1989;18(1):49–57. Available from: https://doi.org/10.1007/BF01579291

44. Costa R, Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Nov 30];12:1953–66. Available from: https://www.dovepress.com/the-effect-of-cross-sex-hormonal-treatment-on-gender-dysphoria-individ-peer-reviewed-article-NDT

45. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2018 Nov 30];102(11):3914–23. Available from: http://academic.oup.com/jcem/article/102/11/3914/4157557

46. McFarlane T, Zajac JD, Cheung AS. Gender-affirming hormone therapy and the risk of sex hormone-dependent tumours in transgender individuals-A systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2018 Dec [cited 2018 Nov 30];89(6):700–11. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13835

47. Haupt C, Henke M, Kutschmar A, Hauser B, Baldinger S, Schreiber G. Antiandrogens or estradiol treatments or both during hormone replacement therapy in transitioning transgender

women. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Oct 4 [cited 2019 Feb 21]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013138