



72° CONGRESO ARGENTINO DE BIOQUÍMICA

"Afrontando el Constante Desafío de la Bioquímica"



Medicina Transgénero

Aspectos hormonales

Dra Patricia Otero

División Endocrinología, Hospital Durand

La Bioquímica Argentina se da cita en Buenos Aires

Transgénero

Insatisfacción resultante del conflicto entre el sexo biológico y la identidad de género.



Identidad Sexual / Orientación

- ***No es una elección***
- ***Es un descubrimiento***
- **Producto de múltiples factores**
- **Interacción entre una matriz biológica y el medio?**

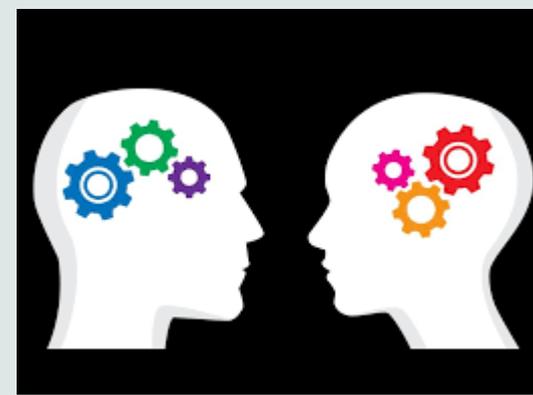




**No existen estudios biológicos
ni psicológicos que brinden una
explicación **satisfactoria** acerca del
complejo grupo de **trans****



Trans tendrían características cerebrales dismórficas



- ✚ **Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation.** Dick F. Swaab, Alicia Garcia-Falgueras, *Functional Neurology* 2009
- ✚ **Sex Dimorphism of the Brain in Male-Female Transsexuals.** Ivanka Savic and Stefan Arver *Cerebral Cortex* November 2011
- ✚ **Increased Cortical Thickness in Male-to-Female Transsexualism.** Luders E, *J Behav. Brain Sci* 2012
- ✚ **Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls—A Voxel Based Morphometry Study.** Lajos Simon. *PLOS ONE* | www.plosone.org 1 December 2013
- ✚ **Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter the gender dysphoric brain.** Psychoneuroendocrinology. 2015



origen de la condición trans



- ➡ **Diferenciación sexual genital 8^{va} semana**
- ➡ **Diferenciación sexual cerebral 20^{va} semana**

Si esta se ve alterada, el feto ya tiene sus genitales asignados, pero el cerebro podría desarrollarse en forma diferente:

ESTRUCTURA SEXUAL FEMENINA CON CEREbro MASCULINO Y VICEVERSA

Factores prenatales → **podrían influenciar la identidad de género y desencadenarían en transgenerismo.**



-Factores genéticos – Raros desordenes cromosómicos.

Hengstschläger M, Fertil Steril 2003

- Polimorfismos del ER β , receptor de androgenos y genes de aromatasa. Henningsson S, Psychoneuroendocrinology 2005.

- Exposición prenatal a Fenobarbital /Fenitoína

Gender Identity Research and Education Society, information Page.

Functional Neurology 2009 Swaab, Garcia-Falgueras,

-Exposición androgénica aumentada *in utero* y post natal temprana en mujeres (HSC) resultan no sólo en aumento de masculinización, sino también en aumento de transexualidad





varón biológico que se **identifica** o desea ser un **miembro del género femenino.**



mujer biológica que se **identifica** o desea ser un **miembro del género masculino.**

Hospital Durand



La División Urología comienza con asesoramiento quirúrgico y profesionales de salud mental

La División Endocrinología atiende los primeros casos en el año 2002

En el año 2005, las Divisiones Endocrinología y Urología, constituyen formalmente el

GAPET

(Grupo de Atención a Personas Transgénero)

Posteriormente se integraron los Servicios de Ginecología, Inmunología, Cirugía Plástica, Psicología

Grupo de Atención a Personas Transgénero

GAPET

Hospital Carlos Durand - Estadística de Atención 2017

Total 711 Personas con THC

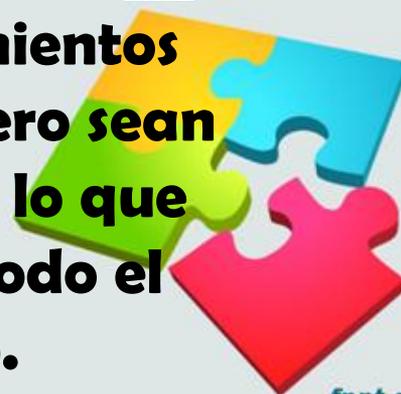
- **246 Personas Trans varones** (M → V)
- **465 Personas Trans mujeres** (V → M)

9 de mayo de 2012

Se aprueba la

Ley de identidad de género N° 26743

permite que las personas trans sean inscriptas en sus documentos personales con el nombre y el género de elección, además ordena que todos los tratamientos médicos de adecuación a la expresión de género sean incluidos en el Programa Médico Obligatorio, lo que garantiza una cobertura de las prácticas en todo el sistema de salud, tanto público como privado.



Tratamiento

**TERAPIA HORMONAL CRUZADA
(THC)**

**CIRUGIA DE READecuACIÓN
GENITAL (CRG)**



Tratamiento hormonal cruzado

Objetivos

- **suprimir caracteres secundarios del sexo original**
- **inducir los del sexo con el cual se identifica**
- **mantener niveles hormonales acordes con dicho sexo**
- **minimizar los riesgos potenciales**

rápido , efectivo, parcialmente reversible



La supresión de los caracteres sexuales secundarios del sexo original se logra en forma incompleta

*¡ Varios de ellos **NO PUEDEN MODIFICARSE** después del desarrollo puberal !*



Valoración clínico-endocrinológica inicial

- ➡ **Antecedentes familiares: neoplasias, enfermedad vascular, trombosis**
- ➡ **Hábitos de vida / Tabaco / Alcohol / Tóxicos**
- ➡ **Intervenciones quirúrgicas**
- ➡ **Desarrollo puberal y antecedentes de función gonadal**
- ➡ **Antecedentes psiquiátricos**
- ➡ **Exploración física :TA, antropometría, índice cintura-cadera, genitales, etc.**
- ➡ **Métodos adicionales empleados para modificar caracteres sexuales secundarios: depilación, electrolisis, cirugías, implantes, etc.**
- ➡ **Tratamientos previos: fármacos, dosis, duración !**

Evaluación e Interconsultas

- ❖ Hemograma
- ❖ Hepatograma
- ❖ Glucemia
- ❖ Lípidos
- ❖ Ac. Úrico
- ❖ PSA

- ❖ Evaluación Ginecológica / Urológica
- ❖ Eventual Cariotipo por bandeado de alta resolución

En caso de toma no supervisada de hormonas sexuales, proceder al lavado previo (al menos un mes, depende del preparado empleado)



Investigar posibles asociaciones

(obliga a un enfoque diferente desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico)

- ❏ **hiperplasia adrenal congénita**
 - ❏ **tumor virilizante**
 - ❏ **resistencia androgénica**
 - ❏ **cromosomopatía**
 - ❏ **agenesia testicular**
- ❏ **hipogonadismo de cualquier tipo**



Valoración endocrinológica inicial

(ajustada a cada caso en particular)

- ▶ **Gonadotrofinas**
- ▶ **Estradiol**
- ▶ **Testosterona total / biodisponible**
- ▶ **Prolactina**
- ▶ **17 OH Progesterona – Androstenediona**
- ▶ **Cortisol – DHEA- δ – ACTH**

- ▶ **Imágenes: RNM hipófisis – TAC abdominal / gonadal**



INFORMAR...

- **Efectos positivos y potencialmente negativos de las hormonas**
- **Tiempos en obtener resultados !!!**
- **Dosis supra-fisiológicas no logran mayor efecto**
- **Acordar las visitas para monitoreo**
- **Opciones de preservación de la fertilidad previo al tratamiento hormonal o quirúrgico**



TERAPIA HORMONAL CRUZADA



Tratamiento Feminizante (Mujer Trans)

Estradiol:

mantener en valores medios normales de mujer premenopáusica o límite superior de FF normal (100 pg/ml)

+

Testosterona total:

en límites femeninos (< 0,8 ng/mL)

Monoterapia

Estrógenos

Terapia Combinada

Estrógenos
+
Anti-andrógenos

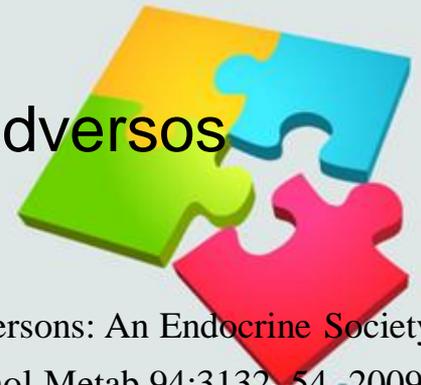
nuestra experiencia

***33% de individuos
no realiza CRG***

terapia combinada por
años

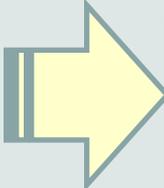
↑ costo

↑ efectos adversos



Terapia hormonal cruzada en trans mujer:
los niveles de testosterona basal como predictores de
requerir terapia con antiandrógenos

Objetivos



Monoterapia con estrógenos es efectiva para cumplir con las metas bioquímicas de la THC ?



Niveles hormonales basales pueden predecir la necesidad de agregar anti-andrógenos ?



Punto de corte de los posibles predictores?

BASAL: Testosterona (To), E2, LH, FSH, PRL



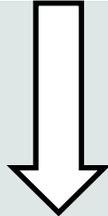
17 B estradiol gel TD por 3 meses (5gr/día)



OBJETIVO: Testosterona en el rango femenino (< 0.8ng/ml)



SI



GRUPO A



NO



Acetato de Ciproterona

GRUPO B

Materiales y Métodos

- Se compararon los niveles hormonales basales entre grupos (*Test de t*) como posibles predictores de respuesta a tratamiento.
- Curva ROC para establecer valor de corte del parámetro predictor.
- Se considero significativo una $p < 0.05$.

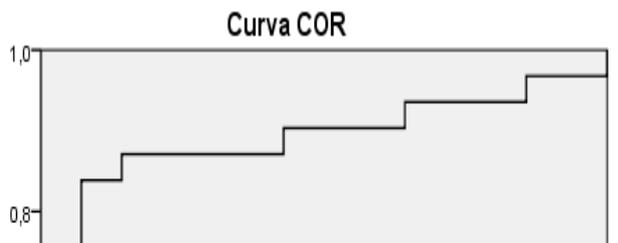


Factores hormonales determinantes

NIVELES HORMONALES BASALES	Grupo A (X ± SD)	Grupo B (X ± SD)	p
Testosterona (ng/ml)	4,118± 0,653	5,92 ± 1,20	< 0,001
Estradiol (ng/ml)	27,9 ± 10,6	30,42 ± 9,73	0,47
LH (UI/L)	4,55 ± 2,40	4,04 ± 1,80	0,52
FSH (UI/L)	3,5 ± 0,9	4,2 ± 2,0	0,18
PRL (ng/dl)	16,4 ± 7,3	16,0 ± 8,3	0,85



Curva ROC: Testosterona



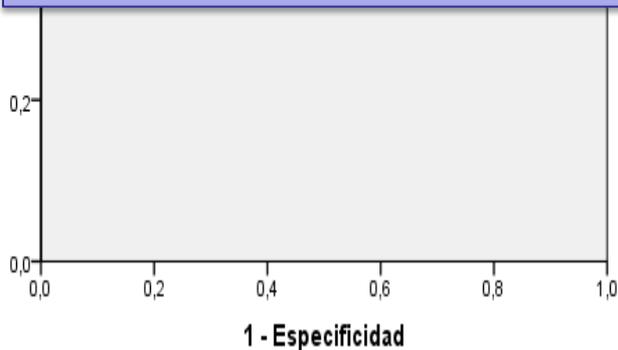
AUC	95% de intervalo de confianza asintótico	
	Límite inferior	Límite superior
0,887	,788	,986

Valor de Corte: 4,91 ng/ml

Especificidad: 92,9% VPP: 96,3%

Sensibilidad: 83,9% VPN: 72,2%

Sensibilidad



Valor de Corte (ng/ml)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)
4,3850	,871	,286
4,6000	,871	,214
4,7650	,871	,143
4,8650	,839	,143
4,9150	,839	,071
4,9650	,806	,071
5,1050	,774	,071
5,2850	,742	,071
5,4300	,710	,071
5,5300	,677	,071
5,5800	,645	,071
5,6500	,645	,000
5,7500	,613	,000
5,8500	,581	,000
5,9400	,548	,000

Conclusiones



- La monoterapia con estrógenos fue efectiva para disminuir los valores de testosterona hacia rango femenino (**31%**), en los indiv en los que no se logró el objetivo (**69%**) ➔ se agregó terapia con antiandrógenos
- Los niveles de **testosterona basal** fueron **predictores de la necesidad de agregar anti-andrógenos**



Conclusiones

**TO
BASAL**

<
4,91ng/ml

**Monoterapia con
estrógenos**

- ✓ 72,2% de probabilidad de que obtengan su objetivo sin la necesidad de un anti andrógeno
- ✓ Evita exposición a efectos adversos

>
4,91ng/ml

**Estrogenos +
Antiandrogenos**

- ✓ 3,7% de probabilidades de responder a monoterapia con estrógenos

Tras la gonadectomía no será necesaria la terapia anti-androgénica

➤ Tratamiento estrogénico:
se mantendrá tras la cirugía genital
a dosis adecuadas para evitar el
hipogonadismo y pérdida de masa ósea



Contraindicaciones del tratamiento estrogénico

Absolutas

- **Enfermedad tromboembólica**
- **Obesidad mórbida**
- **Cardiopatía isquémica**
- **Enfermedad cerebro vascular**
- **Hepatopatía crónica**
- **Hipertrigliceridemia severa**

Relativas

- **Hipertensión arterial**
- **Diabetes Mellitus**
- **AHF de CA de mama**
- **Tabaquismo**
- **Cefalea refractaria**
- **Drogas de abuso**
- **Alcoholismo**



Efectos feminizantes en Mujer Trans (Varón a Mujer)

Efecto	Inicio (meses)	Máximo (años)
● Cambios en la voz	NO	NO
● Disminución de vello	6 a 12	4 a 5
● Redistribución grasa	3 a 6	2 a 3
● Disminución masa/fuerza muscular	3 a 6	1 a 2
● Piel suave / menor grasitud	3 a 6	?
● Disminución erección espontánea	1 a 3	3 a 6
● Disfunción eréctil	variable	variable
● Aumento mamario	3 a 6	2 a 3
● Reducción Vol testicular/semen	3 a 6	2 a 3

TERAPIA HORMONAL CRUZADA

Tratamiento Virilizante (Varón Trans)

Objetivos

- detener la menstruación
 - inducir virilización
- patrón de vello sexual masculino
 - fenotipo masculino
 - hipertrofia del clítoris

El tratamiento hormonal también implica aumento de masa muscular, descenso de masa grasa e incremento de libido

En Varón Trans



- **Mantener concentraciones de testosterona total dentro de valores de referencia para la población masculina**

El momento oportuno para la determinación de testosterona, dependerá del preparado





Varón Trans

En general se logra amenorrea tras 2 - 6 meses de tratamiento androgénico

El tratamiento androgénico se mantiene tras la cirugía genital a dosis adecuadas para evitar sofocos y pérdida de masa ósea





Andrógenos: Contraindicaciones

Absolutas:

Poliglobulia

Ca de mama

Ca de útero

Relativas:

Dislipemia severa

DBT mal controlada

Disfunción hepática severa

Apnea del sueño



Efectos masculinizantes en Varón Trans (Mujer a Varón)

Efecto	Inicio (meses)	Máximo (años)
• Grasitud de la piel	1 a 6	1 a 2
● Crecimiento de vello	6 a 12	4 a 5
● Aumento masa/fuerza muscular	6 a 12	2 a 5
● Redistribución grasa	6 a 12	2 a 5
● Cese menstruaciones	2 a 6	
● Aumento del clítoris (4-4,5 cm)	3 a 6	1 a 2
● Atrofia vaginal	3 a 6	1 a 2
● Engrosamiento de la voz	6 a 12	1 a 2

No se puede revertir

Mujer Trans (Varón a Mujer)

Talla

Forma de mandíbula

Tamaño y forma de manos y pies

Pelvis estrecha



Varón Trans (Mujer a Varón)

Talla

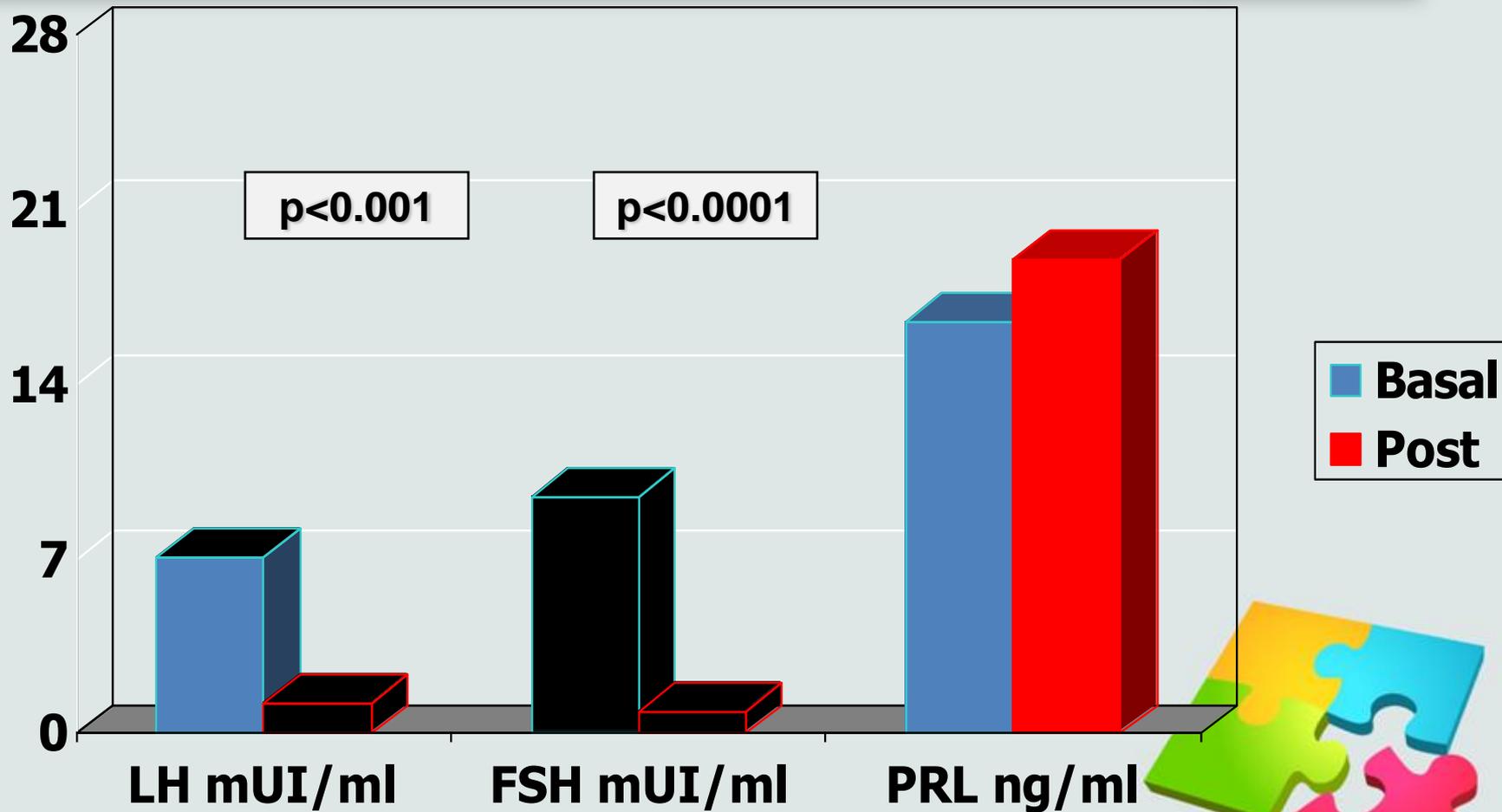
Mayor ancho de pelvis

CAMBIOS HORMONALES



Mujer Trans (Varón a Mujer)

Gonadotrofinas y PRL

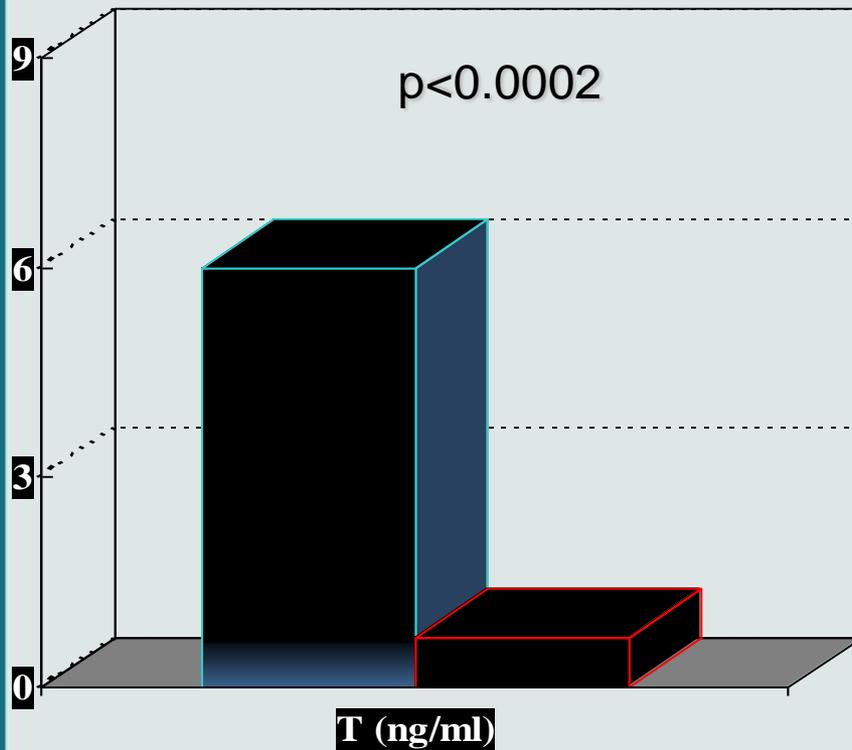


Basal vs. Post tratamiento
estrogénico

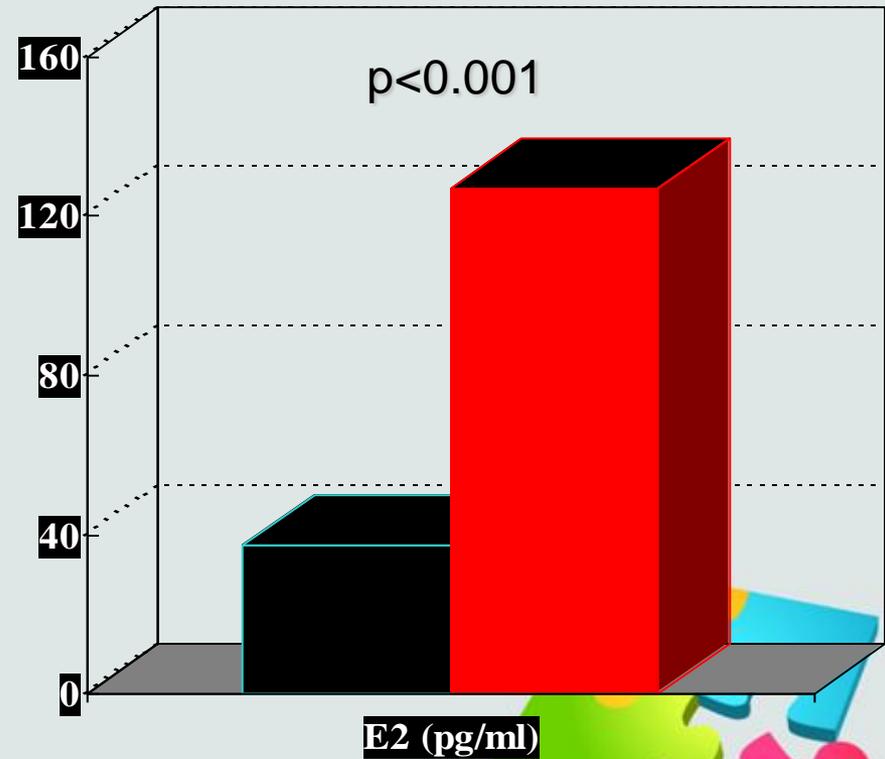
Mujer Trans (Varón a Mujer)

Esteroides sexuales

Bajo E2 y antiandrógenos



■ Basal ■ Post

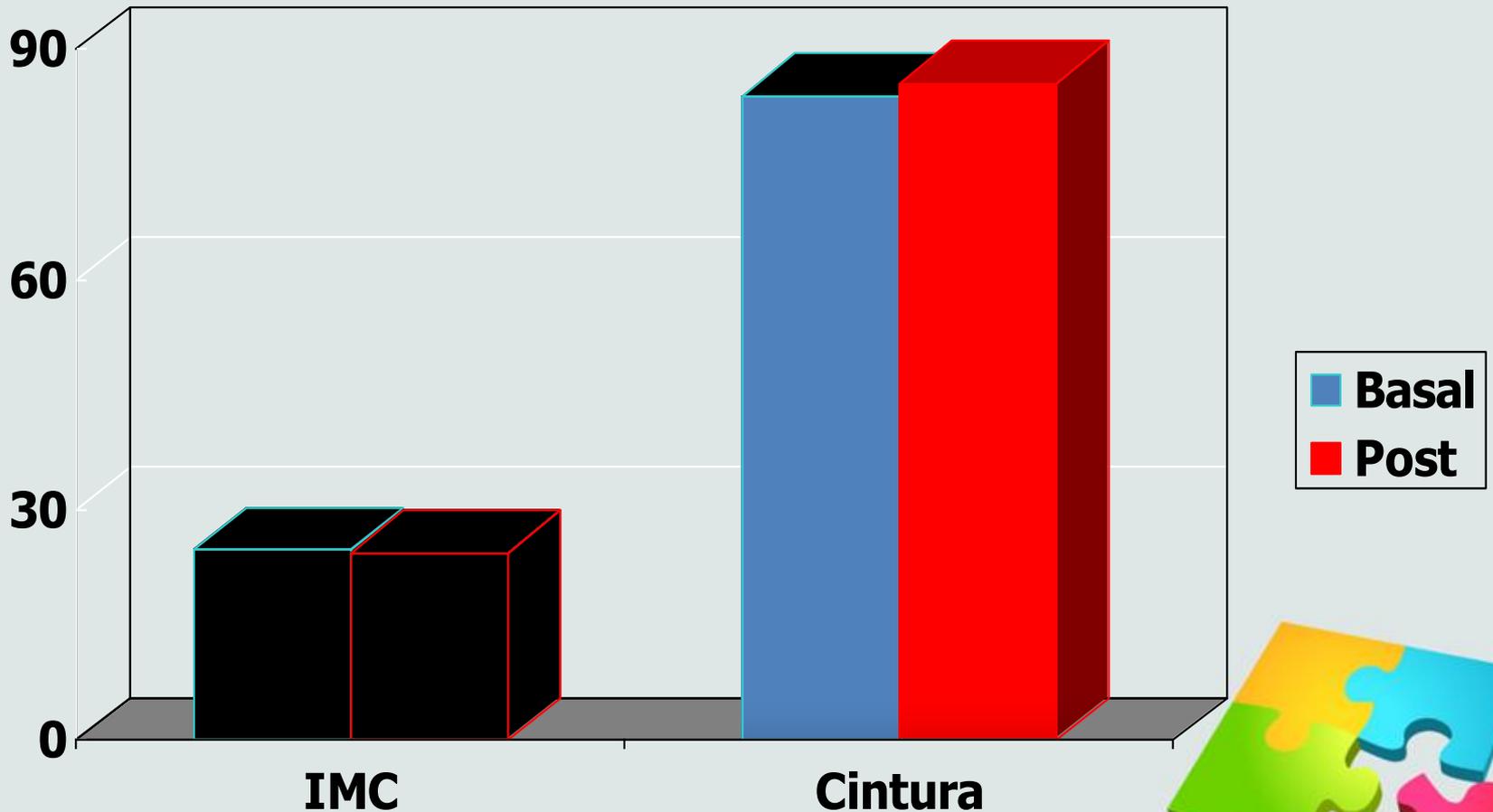


■ Basal ■ Post

Basal vs. Post tratamiento

Mujer Trans (Varón a Mujer)

Datos antropométricos (bajo estrógenos)



IMC

Cintura

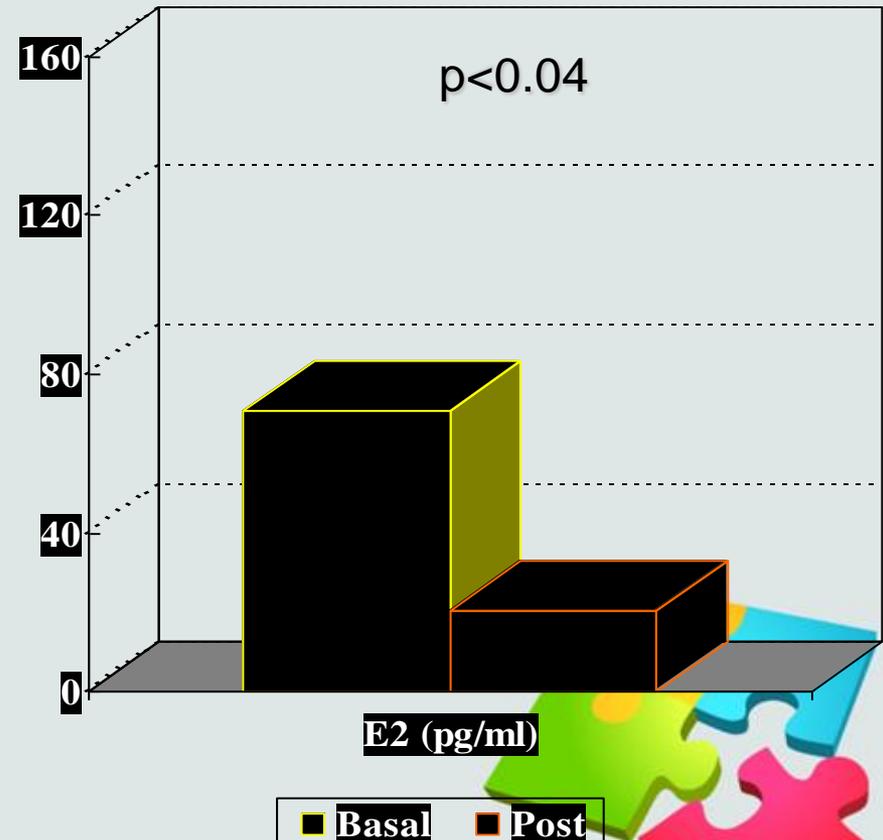
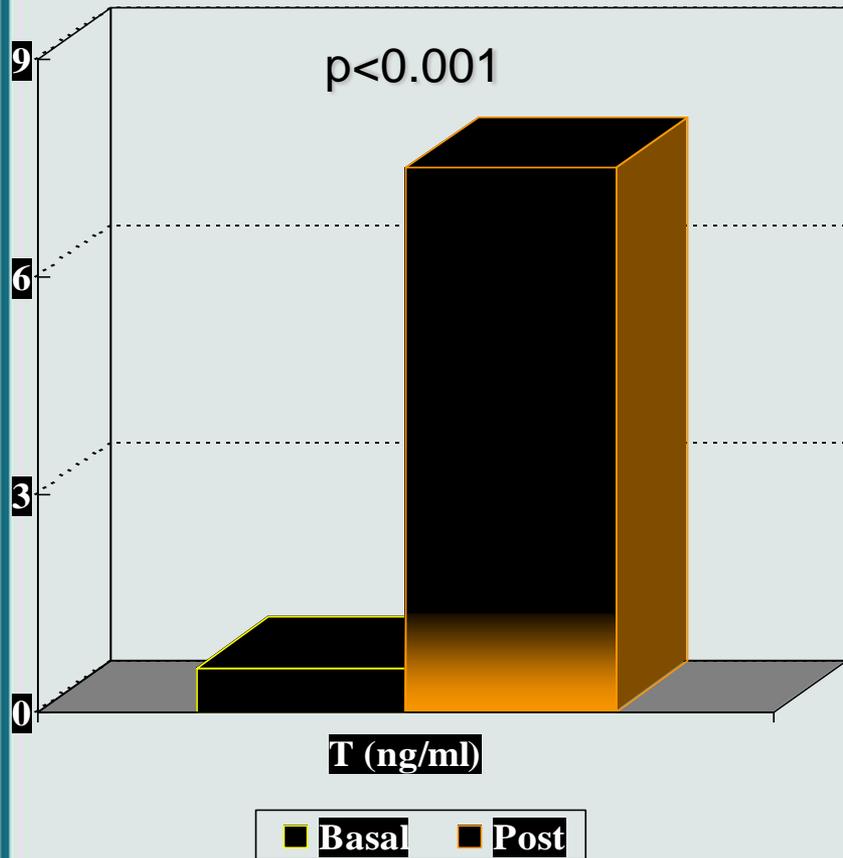
Basal vs. Post tratamiento



Varón Trans (Mujer a Varón)

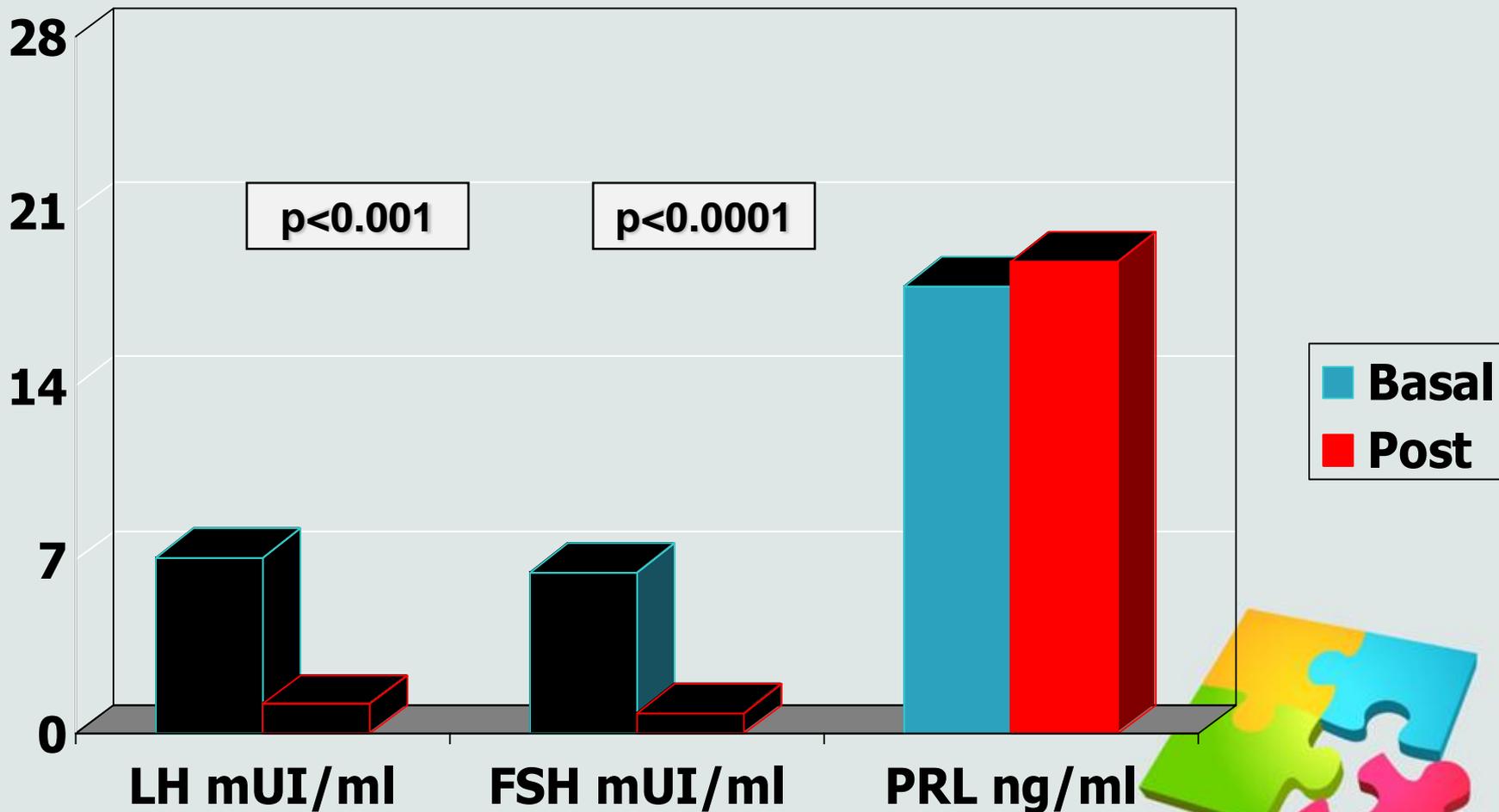
Esteroides sexuales

Bajo testosterona



Basal vs. Post tratamiento

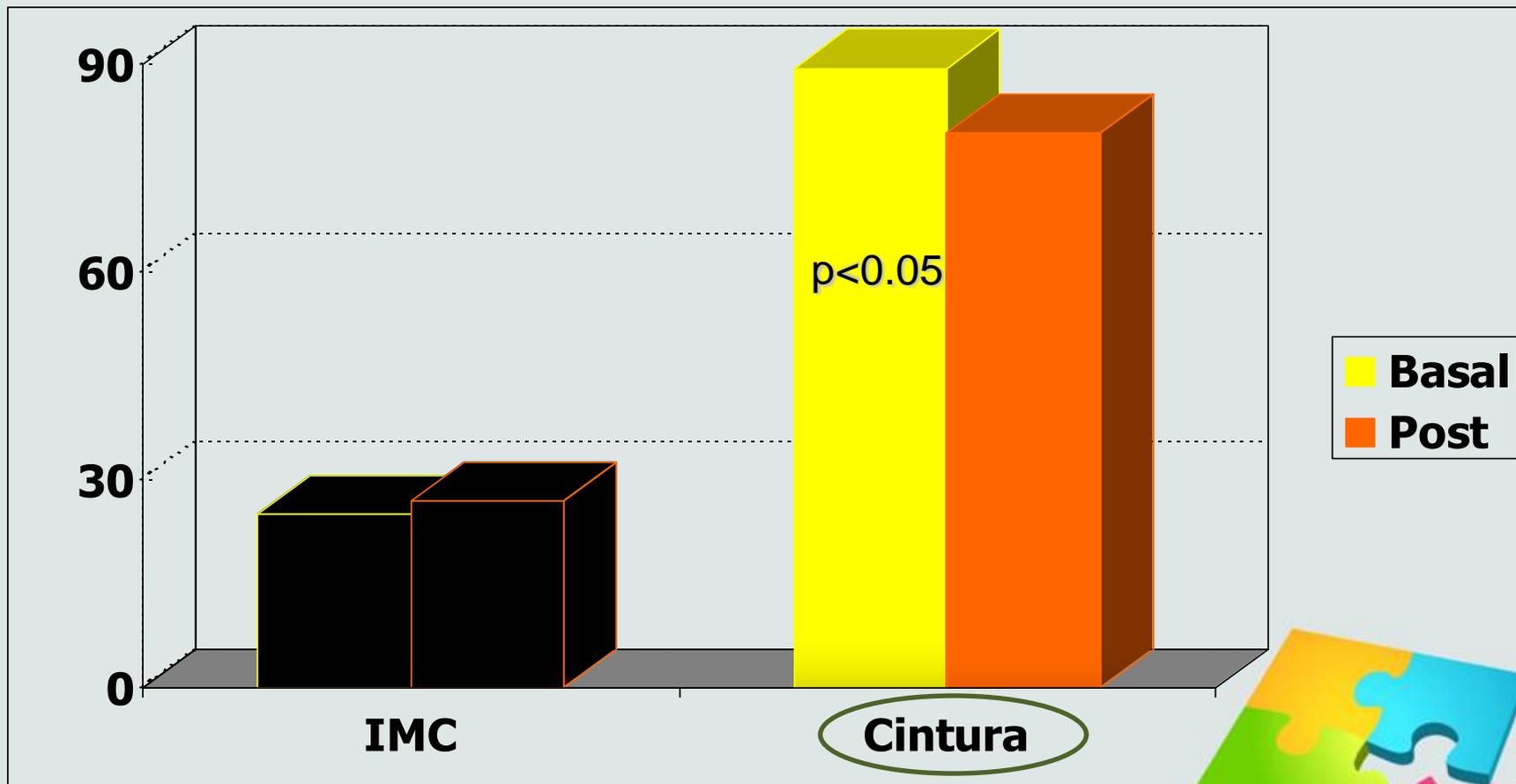
Varón Trans(Mujer a varón) Gonadotrofinas y PRL



Basal vs. Post tratamiento
androgénico

Varón Trans (Mujer a Varón)

Datos antropométricos (*bajo testosterona*)



Basal vs. Post tratamiento



Recomendaciones finales

- ✓ **Trabajo en equipo** → endocrinólogo, salud mental, urólogo, ginecólogo, inmunólogo, cirujano plástico, fonoaudiólogo, *bioquímico*, etc.)
- ✓ **Adecuado diagnóstico y evaluación previa**
- ✓ **Planteo claro sobre qué esperar y límites del tratamiento hormonal**
- ✓ **Factores que predicen buen pronóstico: edad temprana, acompañamiento familiar**
- ✓ **Procurar valores hormonales fisiológicos para el sexo deseado**
- ✓ **Seguimiento y control evolutivo: reduce el riesgo de complicaciones**



Grupo de Atención a Personas Transexuales

Hospital Carlos G. Durand

Integrantes:

Endocrinología

Dr. Juan Manuel Gamez

Dr. Alberto Nagelberg

Dra. Patricia Otero

Dr. Eduardo Mormandi

Urología

Dr. Adrian Helien

(Coordinador)

Dr. Javier Belinky

Dr. Horacio Rey

Inmunología

Dr. Gabriel Carballo

Dra. Graciela Ramos

Dra. Fernanda Ingénito

Dra. Carmen Lessa

Psicopatología

Lic. MC. Rodolico

Dra. R. Pappolla

Dra. K. Iza

Ginecología: *Dra. Victoria Bertolino*

Cirugía Plástica: *Dr. A. Dimopulos*



AGRADECIMIENTOS

Dr. Oscar Levalle

Dr. Alberto Nagelberg



Muchas gracias!!

División Endocrinología Jefe: Dr. Marcos Abalovich

Laboratorio de Endocrinología Hospital Durand

Bioquímicos:

Coordinadora: Dra. Patricia Otero

Dra Graciela Astarita

Técnicas

Dra Nadia Kogovsek

Ma del C. Rosciano

Dra M.E. Gonzalez Rosas

Ma. Cecilia Gorla

Dr Eduardo Mormandi

Sandra Postiglione

Dra. Sandra Filippini

Adm.: Viviana Butone-Pablo Ayala-Natalia Wilhelm

patricia.otero8790@gmail.com

ESTROGENOS

Oral

Dosis

Habitual

Estradiol micronizado o estradiol hemihidrato	2–6 mg/día
Valerato de estradiol	2.5–5 mg/día
Etinilestradiol	0.1–0.2 mg/día

Transdérmico

Estradiol hemihidrato (parches)	0.1–0.4 mg 2 veces/ sem
17b Estradiol (gel)	0.75-3 mg / día

Intramuscular

Estradiol valerato	5–20 mg/2 semanas
Estradiol ciprionato	2–10 mg/semana

ANTIANDROGENOS

Dosis Habitual

Acetato de ciproterona	50–100 mg/día
Espironolactona	50–200 mg/día
Flutamida	125–250 mg/día
Finasteride	2.5–5 mg/día

AGONISTAS DE Gn-RH

Leuprolide	3.75 mg/mes
Goserelina y triptorelina	3.6 mg y 3.75mg/mes

Fabris B, Bernardi S, Trombetta C. J Endocrinol Invest. 38:269-82, 2015.

