

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

EFECTOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN EL EJE HIPOFISOGONADAL Y EN EL PERFIL METABÓLICO DE LA TERAPIA HORMONAL CRUZADA EN PACIENTES CON DISFORIA DE GÉNERO

AUTOR: Daniel Wewerka Reveriego

TUTORA: Emilia Gómez Hoyos.

COTUTORES: Rebeca Jiménez Sahagun, Esther Delgado García,
Daniel De Luis Román

Filiación: Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico
Universitario de Valladolid. Instituto de investigación en
Endocrinología y Nutrición (IENVA). Universidad de Valladolid.
Facultad de Medicina.

Trabajo fin de grado. Curso 2018-2019



FACULTAD
DE MEDICINA



Universidad de Valladolid

INDICE

Resumen.....	Pág. 2
Palabras clave.....	Pág. 3
Introducción.....	Pág. 3
Objetivos.....	Pág. 6
Material y métodos.....	Pág. 7
Resultados.....	Pág. 11
Discusión.....	Pág. 15
Conclusiones.....	Pág. 18
Agradecimientos.....	Pág. 18
Bibliografía.....	Pág. 19
Anexo	

RESUMEN

Introducción: La terapia hormonal cruzada (THC) es el principal tratamiento en sujetos con disforia de género. Su finalidad es obtener un cambio hormonal para establecer una reasignación de género mediante la supresión hormonal del género biológico y la reposición con hormonas del género deseado. Además de modificar los caracteres sexuales 2º asocia cambios metabólicos y en la composición corporal. El objetivo de este estudio es describir los cambios asociados a la THC, previamente citados.

Material y Métodos: Estudio prospectivo observacional. Criterios de inclusión: pacientes con disforia de género que inician THC durante el periodo de estudio (Enero 2014-Enero 2019) y la completan a los 2 años. Datos analíticos recogidos (Basal, 6 meses, 1 año y 2 años): hormonales ((LH, FSH, Testosterona y Estradiol, PRL), parámetros metabólicos (LDL, HDL, Colesterol total, Triglicéridos), perfil hepático y Htco e Hb. Así como, se registraron las complicaciones clínicas asociadas a la THC. Además, mediante bioimpedanciometría se han obtenido datos corporales como masa muscular y grasa. Análisis estadísticos. SPSS 15.

Resultados: Se registraron un total de 38 sujetos con disforia de género completando los dos años de THC 12 pacientes, siendo un 50% varones transgénero y un 50% mujeres transgénero. La mediana de edad es de 29.5 [22.75-43.50] años. Los tratamientos administrados fueron: 50% estrógenos en parche + Androcur®, 25% Testes Prolongatum®, 16,7% Testogel® y 8.3% Reandrom®. En cuanto a la terapia virilizante, un 83.3% consiguieron niveles de testosterona en rango (350-700 ng/dl) a los 2 años. Sin embargo, solo un 50% alcanzó niveles de estradiol suprimidos (<50 pg/ml). Con la terapia feminizante, ninguno de los sujetos consiguió niveles de estradiol en el rango de mujer biológica en pre-menopausia (100-200 ng/pg). Sin embargo el 100% alcanzaron la supresión de niveles de testosterona. En los transgéneros femeninos se objetivó un descenso del colesterol total, LDL y un incremento de triglicéridos sin objetivarse un incremento de HDL. Sin embargo en los transgéneros masculinos, se objetivó un incremento evidente del colesterol total, colesterol LDL y un descenso del HDL. Además, se observa un incremento del nivel de triglicéridos. En relación a la composición corporal, la masa muscular se incrementó en los transgénero masculinos y disminuyó en los femeninos. El fenómeno inverso se observó en la masa grasa. En cuanto a los efectos adversos observados, no se objetivó ningún paciente con enfermedad cardiovascular clínica ni eventos

trombóticos. Tampoco se objetivó desarrollo de poliglobulia en la terapia virilizante. Se objetivó la presencia de hipertransaminemia en dos pacientes con diferente THC. Únicamente un sujeto con THC feminizante desarrolló hiperprolactinemia sin relevancia clínica.

Conclusiones: La THC favorece un perfil lípido más aterogénico en transgéneros masculinos así como una composición corporal de mayor riesgo cardiovascular en los transgéneros femeninos. Por ello es importante controlar el resto de factores de riesgo cardiovascular. Respecto a la monitorización analítica de la terapia, el estradiol plasmático no es un indicador fiable. Por último, en cuanto a su seguridad, a corto plazo se han objetivado escasos efectos adversos.

PALABRAS CLAVE

Disforia género; transgénero; terapia hormonal cruzada; impedanciometria

INTRODUCCIÓN

Podemos hablar de la disforia o incongruencia de género como como la insatisfacción resultante del conflicto entre la identidad de género y el sexo asignado al nacimiento. La prevalencia de mujer transgénero es mayor que la del varón transgénero (transexual masculino-TMH, mujer biológica con sentimiento de masculinidad), en una proporción de 2:1^(1, 2).

La estimación de la frecuencia en España es una tarea complicada debido a la falta de información anterior a 1999 y las diferencias metodológicas de los diversos estudios, a diferencia de otros países en los que si se recogen datos anteriormente (Suecia, Holanda, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania y Singapur). La mayoría de los estudios epidemiológicos indican que la proporción de personas trans es similar en todo el mundo, no se descarta la influencia de las diversidades culturales en el grado de la disforia de género en determinadas poblaciones. Estos estudios principalmente se han centrado en personas transexuales que han acudido a clínicas para atención sanitaria en relación a un tratamiento de reasignación de género. En los estudios recientes, se observa una tendencia hacia tasas de prevalencia más altas, lo que posiblemente indica un número creciente de personas que buscan atención clínica^(1,2).

Prevalencia y proporción entre sexos en Cataluña	Prevalencia y proporción entre sexos en Andalucía
<ul style="list-style-type: none"> • THM: 1/21.031 • TMH: 1/48.096 • THM/TMH: 2,6 	<ul style="list-style-type: none"> • THM: 1/9685 • TMH: 1/15.546 • THM/TMH: 1,9

Figura 1: Prevalencias de disforia de género en diferentes zonas de España. THM= transexual hombre/mujer; TMH= transexual mujer/hombre

Debemos prestar atención a la diferencia entre los conceptos de disforia de género y variabilidad de género. Este último hace referencia al nivel de identidad de género diferente a las normas culturales y sociales predeterminadas para un sexo en particular, el cuál no se considera actualmente una patología desde el 2010 y no todas las personas con variabilidad de género presentan disforia o incongruencia de género. Esta condición, puede hacer padecer en mayor o menor medida un sentimiento de contrariedad, cuyo diagnóstico puede ser clasificado de trastorno mental. Sin embargo, no se considera que las personas con disforia de género sean enfermas, sino más bien este malestar experimentado es susceptible de ser diagnosticado, para instaurar una terapia adecuada que pueda aliviarlo. A día de hoy el único tratamiento posible para paliar este sentimiento de disconfort es el tratamiento rehabilitador, que consiste en la reasignación de sexo ^(1, 2).

La reasignación de sexo se basa fundamentalmente en adecuar de la manera más completa el fenotipo al sexo que el sujeto se siente pertenecer, mediante intervenciones psicológicas, hormonal y quirúrgica. Según se refleja en la figura número 2. Esta terapia, ha demostrado eficacia en cuanto al estado psicoemocional del paciente, su calidad de vida y actividad sexual. Incluso, únicamente con la terapia hormonal, se ha observado una mejoría significativa del bienestar psicológico. Esta mejoría, podría atribuirse a los cambios corporales generados por la misma. Por ello, centraremos el presente trabajo en analizar los beneficios corporales de la terapia hormonal. Así como, lo efectos adversos asociados a la misma ⁽¹⁻⁵⁾.

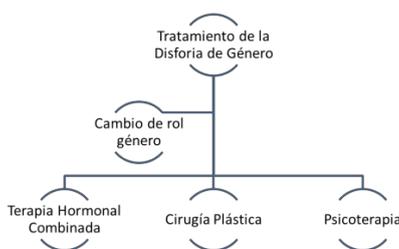


Figura 2. Líneas de tratamiento de la disforia de género

Previamente al inicio del tratamiento hormonal, es imprescindible una correcta evaluación de la disforia de género por parte del equipo de salud mental. Este debe confirmar la incongruencia de género, así como identificar posibles comorbilidades psiquiátricas asociadas susceptibles de tratamiento. Así como, de descartar patología psiquiátrica que contraindique la terapia hormonal. La psicoterapia debe enfocarse a reducir la angustia y sufrimiento del paciente y reforzar el apoyo familiar mediante la terapia familiar ⁽⁶⁾. La evaluación no puede conseguirse en una sola visita, sino que es un proceso de varias entrevistas a lo largo de varios meses, normalmente a lo largo de tres meses ⁽²⁾.

Una vez, el profesional de salud mental ha evaluado al paciente, emite un informe favorable al Endocrinólogo encargado de la Terapia Hormonal Cruzada. Este tratamiento se centra en la eliminación de los caracteres sexuales propios del paciente, pese a que una desaparición total no es posible, y la inducción de los caracteres sexuales con los que realmente se identifica la persona transexual. El conocimiento de las hormonas sexuales y su manejo es especialmente necesario en este tratamiento siendo evaluado periódicamente cada seis meses como mínimo durante uno o dos años previos a cualquier intervención quirúrgica del paciente para conseguir un ajuste hormonal satisfactorio en el paciente; posteriormente, se realizan evaluaciones de control cada doce meses de por vida ^(2, 4, 5).

Se ha demostrado que pacientes con disforia de género que han sido tratados con Terapia Hormonal Cruzada (THC) refieren menor malestar corporal y síntomas depresivos que los pacientes que no han sido tratados, además de presentar mejor aceptación psicológica sobre sí mismos. Se han identificado como marcadores significativos de impacto en la reducción de la psicopatología: el aumento de los senos y el aumento del IMC en sujetos transexuales hombre-mujer y mujer-hombre respectivamente ⁽⁶⁾.

Efecto de hormonas masculinizantes	Oleosidad de la piel/Acné
	Crecimiento de vello facial y corporal
	Alopecia androgénica
	Aumento de masa muscular
	Redistribución de la grasa corporal
	Cese de la menstruación
	Atrofia vaginal y aumento del clitoris
	Engrosamiento de la voz
Efecto de las hormonas feminizantes	Suavización de la piel y disminución de oleosidad
	Pérdida y crecimiento desacelerado de vello facial y corporal
	Calvicie de patrón masculino
	Disminución de la masa muscular
	Redistribución de la grasa corporal
	Disminución de la libido, erecciones espontáneas y disfunción sexual masculina
	Crecimiento mamario, disminución del volumen testicular y del esperma

Figura 3. Principales efectos físicos de la THC

Los principales efectos físicos de la terapia hormonal cruzada se engloban en la figura 3. La composición corporal se fundamenta en un sistema central de los cinco niveles, en el que la masa corporal total está constituida por la suma de los diferentes componentes de cada nivel: atómico, molecular, celular, tisular y corporal total ^(3, 7). Los datos antropométricos del paciente inicialmente y su composición corporal se encuentran influidos por su estado hormonal inicial, modificándose progresivamente con la terapia de sustitución hormonal y alterando la regulación del eje hipofisario-gonadal, siendo el objetivo final de la terapia ⁽⁷⁻⁹⁾.

Los cambios inducidos por la THC en estos pacientes resultan más congruentes con su identidad de género. La mayoría de estos efectos se producen a lo largo del tratamiento, existiendo una amplia variabilidad interindividual y alcanzando su efecto máximo en algunas esferas a los 2 años. Se ha estudiado el efecto de la THC sobre la proporción entre la cintura y la cadera, siendo menor en pacientes transexuales de ambos géneros una vez tratados; a su vez, también se ha demostrado una mayor distribución de grasa corporal en ambos transgéneros mediante DXA. Sin embargo, hasta el momento no se han documentado cambios en la composición corporal con bioimpedanciometría. Una de las técnicas más accesibles en la práctica clínica habitual. La THC no está exenta de efectos secundarios, clasificados según su evidencia y frecuencia de presentación, y probabilidad de riesgo. Los principales efectos secundarios de la THC se recogen en la figura 4 ^(2, 3, 7-10).

Nivel de riesgo	Hormonas feminizantes	Hormonas masculinizantes
Probable riesgo aumentado	Enfermedad tromboembólica venosa ^a Cálculos biliares Enzimas hepáticas elevadas Aumento de peso Hipertrigliceridemia	Policitemia Aumento de peso Acné Alopecia androgénica (calvicie) Apnea del sueño
Probable aumento de riesgo en presencia de factores de riesgo adicionales ^b	Enfermedad cardiovascular	
Posible aumento de riesgo	Hipertensión Hiperprolactinemia o prolactinoma	Enzimas hepáticas elevadas Hiperlipidemia
Posible aumento de riesgo en presencia de factores de riesgo adicionales ^b	Diabetes tipo 2	Desestabilización de ciertos trastornos psiquiátricos Enfermedad cardiovascular Hipertensión Diabetes tipo 2
Sin aumento de riesgo o evidencia de riesgo no concluyente o no documentada	Cáncer de mama	Pérdida de densidad ósea Cáncer de mama Cáncer cervical Cáncer de ovario Cáncer uterino

Figura 4. Riesgos asociados a la terapia hormonal (La Asociación Mundial para la Salud Transgénero. Normas de atención para la salud de personas trans y con variabilidad de género. 2012)

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta investigación consiste en describir los cambios de composición corporal inducidos por la terapia hormonal cruzada en sujetos con disforia de género.

En cuanto a los objetivos secundarios, podemos definir los siguientes puntos:

- 1) Describir la modificación del patrón hipofiso-gonadal con la terapia hormonal cruzada en pacientes con disforia de género en los primeros 2 años de tratamiento.
- 2) Describir las modificaciones en los siguientes parámetros metabólicos: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, hemoglobina (Hb), hematocrito (Htco).
- 3) Describir la prevalencia de los siguientes efectos adversos en los primeros dos años de tratamiento hormonal: alteración del perfil hepático, eventos cardiovasculares, HTA, DM2, eventos trombóticos, policitemia e hiperprolactinemia

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo. . Aprobado por el comité ético del Hospital Clínico de Valladolid. (ANEXO)

Población

Pacientes con disforia de género valorados por el servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, desde Enero del 2014 hasta Enero del 2019.

Criterios de inclusión: Pacientes con disforia de género que inician tratamiento hormonal cruzado durante el periodo de estudio y completan 2 años de tratamiento hormonal.

Criterios de exclusión: pacientes con terapia hormonal cruzada ya iniciada previamente en otro centro, pacientes con disforia de género en tratamiento con análogos de GnRH para frenar la pubertad.

Protocolo del estudio

En pacientes con disforia/incongruencia de género, previamente confirmada por el profesional de salud mental, y con indicación de terapia hormonal cruzada, tras la firma del consentimiento informado según práctica clínica habitual, se iniciaba el tratamiento hormonal. Al inicio se realizaba una analítica completa (bioquímica, hemograma, perfiles hepático y lipídico), hipofisario completo y estudio de coagulación. Así como, el análisis de la composición corporal por bioimpedanciometría eléctrica. Tanto al año como a los dos años, se repetirá el análisis de la composición corporal al año y a los dos años. También, se realizarán la analítica completa y perfil hipófiso-gonadal cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses durante el segundo año y de por vida, según práctica clínica habitual. A su vez, desde el inicio del tratamiento y de por vida se monitorizarán los efectos adversos de la THC.

Análisis de composición corporal

Se realizó, en los pacientes incluidos, un análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) para estimar la resistencia, la reactancia, el ángulo de fase, el agua corporal total (ACT), agua intracelular (AIC), agua extracelular (AEC), la masa magra (MM) o masa libre de grasa (MLG) y la masa grasa (MG). Estas mediciones fueron realizadas antes de la realización de la cirugía bariátrica y al año tras la misma.

Esta técnica se fundamenta en que la aplicación de una corriente eléctrica alterna constante y de baja intensidad a través de las estructuras biológicas produce una oposición o impedancia (Z) al flujo de esta corriente que es dependiente de la frecuencia. La impedancia es la combinación de la reactancia (resistencia de las membranas celulares al paso de la corriente), y la resistencia (resistencia de los fluidos intra y extracelulares).

El agua corporal, debido a la presencia de electrolitos disueltos, transmite la corriente eléctrica mientras que la grasa y el tejido óseo son relativamente no conductores. De esta forma, la impedancia sería una medida del ACT. Asumiendo que el cuerpo es un solo cilindro de sección uniforme, la relación entre el ACT y la impedancia sería: $ACT = \rho H^2 / Z$ (ρ =coeficiente de resistividad, H=altura y Z=impedancia).

A frecuencias bajas (0 kHz) la corriente no penetra en las membranas celulares y sólo circularía por los fluidos extracelulares (AEC), con lo que la Z estará constituida exclusivamente por la resistencia del AEC; mientras que a frecuencias muy elevadas (o teóricamente a valor infinito), la corriente atravesaría también el interior celular, y el valor de la Z representaría la combinación de la resistencia de ambos compartimentos:

AEC y AIC. A frecuencias intermedias de 50 kHz, la más utilizada en los estudios y el estándar de BIA monofrecuencia, existe cierta penetración intracelular de la corriente, con lo que la Z es una medida de la R sobre todo del AEC y sólo parte del AIC.

La BIA asume un modelo de composición corporal en el que el cuerpo humano está constituido por dos compartimentos principales, MG y MLG. A partir del valor estimado de ACT se obtiene la MLG asumiendo que, en el organismo sano y sin alteraciones de los compartimentos hídricos, el ACT supone una fracción constante del 73,2% de la MLG, por lo que $MLG=ACT/0,732$ y $MG=Peso\ corporal-MLG$ (Kyle, 2004).

Teniendo en cuenta estos conceptos, se han desarrollado distintas ecuaciones predictivas basadas en técnicas de referencia.

La BIA se realizó en todos los sujetos después de un ayuno de al menos cinco horas, según las instrucciones del fabricante. Dado que puede verse influenciado por el grado de hidratación, se advirtió a los sujetos que no podrían realizar ejercicio físico o beber alcohol en las 48 horas previas a la realización de la prueba.

Se determinó mediante un equipo tetrapolar monofrecuencia en decúbito. Se utilizó una corriente alterna de 0,8mA a 50kHz producida por un generador de señales calibrado (BIA Anniversary, EFG, Akern, Italy) y se aplicó a la piel mediante electrodos adhesivos colocados sobre el dorso de mano y pie derecho. Se valoraron directamente los parámetros eléctricos de resistencia (R) y reactancia (Xc) y se estimaron el ángulo de fase alfa y la impedancia (Z). Se estimó la composición corporal y se valoró la impedancia vectorial con Biva® y software Bodygram®.

Variables a estudio

1. Variables demográficas y antropométricas

- Edad (años)
- Sexo biológico (varón/mujer)
- Genero sentido (transgénero masculino/femenino)
- Peso (Kg) basal, pesa calibrada de 50 en 50 g. Cambios en el peso, al año y a los dos años. Diferencia entre el peso basal y el peso al año/ dos años.
- Talla (metros) basal, tallímetro calibrado en mm.
- Índice de masa corporal (Kg/m²) basal.

- Tipo de tratamiento hormonal: Estrógenos en parche, estrógenos orales, acetato de ciproterona, espironolactona, ester de testosterona en gel, cipionato de testosterona, enantato de testosterona.
- Cambio en masa grasa: diferencias entre la masa grasa basal y la masa grasa al año/dos años.
- Cambio en masa muscular: diferencias entre la masa muscular basal y la masa muscular al año/dos años.
- Cambio en la masa magra: diferencia entre la masa magra basal, y la masa magra al al año y los dos años.

2. Variables clínicas

- Hipertensión arterial
- Desarrollo de diabetes tipo 2.
- Eventos cardiovasculares: presencia de evento a nivel coronario o a nivel cerebrovascular. ,
- Episodio Trombótico: presencia de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar.

3. Variables analíticas

- Cambios en los niveles de los siguientes parámetros analíticos desde la situación basal, previa al inicio del tratamiento:
 - Parámetros metabólicos: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina y hematocrito.
 - Perfil hipofiso gonadal: LH, FSH, testosterona total y estradiol
- Alteración del perfil hepático: elevación de las transaminasas, dos veces por encima del límite alto de la normalidad.
- Policitemia (principalmente en transgéneros masculinos): hematocrito mayor del 52% y/o hemoglobina mayor de 18 g/dl.
- Cambios en los niveles de L,

Recogida de datos

Recogida de los datos de las variables a estudio de la historia clínica del paciente, tras manifestar su consentimiento por escrito, en relación al uso de datos clínicos y analíticos para el presente estudio observacional.

Análisis de datos

El análisis de datos se realizará utilizando el programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL). Las variables cuantitativas se expresarán como la media \pm desviación estándar y como intervalos de confianza del 95%. La comparación entre variables cualitativas se realizará mediante la prueba de Chi-cuadrado, utilizando la fórmula exacta de Fisher en casos necesarios. La distribución de variables cuantitativas será examinada mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov. Diferencias significativas entre variables cuantitativas se analizarán mediante la prueba de la t de Student y se utilizarán pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) cuando las variables a analizar no sigan una distribución normal. Las asociaciones de variables serán evaluadas mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Para la comparación entre grupos (más de dos) se realizará el test de Anova o bien el test Kruskal- Wallis. Para todos los cálculos será considerado significativa una probabilidad p menor de 0,05.

RESULTADOS

1. Características demográficas

Se registraron un total de 38 sujetos con disforia de género completando los dos años de tratamiento hormonal cruzado 12 pacientes. El sexo biológico de estos 12 pacientes el 50% eran varones y un 50% mujeres, siendo un 50% varones transgénero y un 50% mujeres transgénero. La mediana de edad es de 29.5 [22.75-43.50].

Los tratamientos administrados fueron los siguientes: 50% estrógenos en parche + Androcur, 25% Testes Prolongatum, 16,7% Testogel y 8.3% Reandrom.

2. Cambios antropométricos

2.1. Terapia hormonal virilizante

Tabla 1. Peso, IMC, Masa Grasa y Masa Muscular basal, al año y los dos años.

VARIABLE	BASAL	1ER AÑO	2º AÑO
PESO	58.94 [51 – 64.65]	64.65 [63.80 -]	62.10 [59.10 -]
IMC	22.18 [19.69 – 23.81]	23.47 [21.38 -]	25.11 [20.99 -]
MASA GRASA	15.50 [13.12 – 17.90]	14.30 [12.20 -]	13.70 [8.7 -]
MASA MUSCULAR	29.65 [27.65 – 31.05]	36.75 [34.10 -]	33 [32.60 -]

Tabla 2. Diferencia basal-1er año y diferencia basal-2º año.

VARIABLE	DIFERENCIA BASAL-1ER AÑO	DIFERENCIA BASAL-2º AÑO
PESO	2.15 [(-0.80) -]	4 [2.91 -]
IMC	0.89 - [(-0.26) -]	1.60 [0.98 -]
MASA GRASA	-4.70 [(-4.70) -]	-1.90 [(-8.10) -]
MASA MUSCULAR	7.1 [3.60 -]	8.40 [1.60 -]

2.2. Terapia hormonal feminizante

Tabla 3. Peso, IMC, Masa Grasa y Masa Muscular basal, al año y los dos años.

VARIABLE	BASAL	1ER AÑO	2º AÑO
PESO	67.45 [60.15 – 72.78]	68.80 [64.35 – 74.30]	66.30 [62.90 – 76.45]
IMC	22.67 [18.77 – 23.51]	22.46 [19.96 – 23.70]	21.02 [19.62 – 24.10]
MASA GRASA	12.20 [9.59 – 15.35]	13.55 [10.20 – 79.15]	8.49 [3.25 – 14.97]
MASA MUSCULAR	38.30 [37.35 – 43.47]	36.50 [34.50 – 42.25]	35.95 [33.82 – 45.35]

Tabla 4. Diferencia basal-1er año y diferencia basal-2º año.

VARIABLE	DIFERENCIA BASAL-1ER AÑO	DIFERENCIA BASAL-2º AÑO
PESO	1.09 [(-0.95) – 4.45]	1.60 [(-2.03) – 3.95]
IMC	0.35 [(-0.37) – 1.37]	0.43 [(-0.70) – 1.20]
MASA GRASA	2.5 [(-1.75) – 6.61]	3.85 [3.25 – 14.97]
MASA MUSCULAR	-1.30 [(-3.05) – 1.10]	-1.80 [(-2.85) – 2.47]

3. Cambios en el perfil hipofiso gonadal

3.1. Terapia hormonal virilizante

Tabla 5. LH, FSH, Testosterona total, estradiol y PRL: basal, 6 meses, 1 año y a los 2 años.

Variable	BASAL	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
LH	7.06 [5.4-9.10]	6.45 [0.88-9.5]	4.96 [0.28-8.79]	4.94 [1.24-8.79]
FSH	4.3 [2.63-7.58]	4.96 [2.06-8.77]	5.67 [0.78-6.85]	4.6 [3.16-5.57]
TESTOSTERONA TOTAL	27.5 [12.72-45.40]	769.65 [461-1217]	773.50 [531.77-1097.25]	746 [464.82-1009.50]
ESTRADIOL	91.42 [44.72-171.25]	50.95 [28.85-118.35]	55.16 [42.29-62.17]	46.83 [32.38-61.30]
PRL	11.35 [9.85-12.4]	31 [17.8-31-61]	34.21 [23.70-48.12]	29.78 [14.12-35.52]

Tabla 6. Diferencia basal-6 meses, basal-1 año y basal-2 años.

Variable	DIFERENCIA BASAL-6 MESES	DIFERENCIA BASAL-1 AÑO	DIFERENCIA BASAL-2 AÑOS
LH	0.24 [-5.57 - 0.95]	-2.43 [-6.15 - 0.71]	-2.46 [-5.35 - 1.17]
FSH	0.67 [-0.74 - 2.02]	-0.16 [-2.48 - 1.78]	-0.82 [-1.73 - 0.77]
TESTOSTERONA TOTAL	757.12 [422.1 - 1172.75]	726.90 [514.08 - 1076.97]	717.44 [443.47 - 979.75]
ESTRADIOL	-15.64 [-97.99 - 5.07]	-50.27 [-114.54 - 6.61]	-26.27 [-131.22 - (-10.87)]
PRL	16.5 [8.7 -18.23]	20.1 [9.56 - 34.57]	15.2 [1.76 - 21.35]

El porcentaje de pacientes que consiguió niveles de testosterona, dentro del rango del rango (350 – 700 ng/dl) fue de: 66.7 % a los 6 meses, 100 % al año y 83.3% a los dos años Sin embargo, el porcentaje de niveles de estradiol suprimidos (<50 pg/ml) fue de: 50 % a los 6 meses, 33.3 % al año y 50% a los dos años.

3.2. Terapia hormonal feminizante

Tabla 7. LH, FSH, Testosterona total, estradiol y PRL: basal, 6 meses, 1 año y a los 2 años.

Variable	BASAL	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
LH	4.20 [3.41-5.57]	0.1 [0.1-0.68]	0.1 [0.1-0.15]	0.2 [0.1-5.48]
FSH	4.02 [2.47- 5.81]	0.3 [0.12-0.49]	0.14 [0.1-0.37]	0.34 [0.17-9.86]
TESTOSTERONA TOTAL	667 [601-756]	21 [14.1-36.85]	18.5 [13.32-25.06]	23.50 [14.08-30.98]
ESTRADIOL	33.5 [23.02-39.73]	32 [24.35-59.50]	42.90 [29.92-89.40]	73 [45.88-101.10]
PRL	11.35 [9.85-12.40]	31 [17.80-31.62]	34.21 [23.70-48.12]	29.78 [14.12-35.52]

Tabla 8. Diferencia basal-6 meses, basal-1 año y basal-2 años.

Variable	DIFERENCIA BASAL-6 MESES	DIFERENCIA BASAL-1 AÑO	DIFERENCIA BASAL-2 AÑOS
LH	0.24 [-5.57 - 0.95]	-2.43 [-6.15 - 0.71]	-2.46 [-5.35 - 1.17]
FSH	0.67 [-0.74 - 2.02]	-0.16 [-2.48 - 1.78]	-0.82 [-1.73 - 0.77]
TESTOSTERONA TOTAL	757.12 [422.1 - 1172.75]	726.90 [514.08 - 1076.97]	717.44 [443.47 - 979.75]
ESTRADIOL	-2.92 [-11.67 - 30.5]	3.42 [-0.83 - 55.9]	34.92 [20.60 - 62.50]
PRL	19.2 [9 -20.16]	22.41 [10.77 - 40.23]	17.53 [2.94 - 25]

El porcentaje de pacientes que consiguió niveles de estradiol, dentro del rango de mujer biológica en pre-menopausia (100-200 ng/pg) fue de: 16.7 % a los seis meses, 16,7 % al año y de 100% a los dos años. Sin embargo, el porcentaje de niveles de testosterona suprimidos (testosterona < 50 ng/dl), fue de: 16.7 % a los seis meses, 100% al año y de 100% a los dos años.

4. Cambios en los parámetros metabólicos

4.1. Terapia hormonal virilizante

Tabla 9. Colesterol total, LDL, HDL, TG, Hb, y Htco basal, 6 meses, al año y a los dos años.

VARIABLE	BASAL	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
COLESTEROL TOTAL	145 [130.25 – 159.25]	159.50 [115 – 183.25]	163.50 [133.25 – 195]	171 [149.50 – 196]
C-LDL	77.90 [67.25 – 94.50]	90.60 [53.55 – 118.85]	88.48 [68.95 – 122.10]	97.10 [77.40 – 133.30]
C-HDL	58.50 [44.75 – 72.25]	49.50 [42.50 – 62.25]	47 [40 – 62.25]	51.50 [39.25 – 62.95]
TRIGLICÉRIDOS	70.50 [52.50 – 88.75]	92.50 [63 – 152.25]	99 [49.90 – 132.25]	91.50 [69 – 106.25]
Hb	13.25 [12.65 – 14.02]	14.25 [12.65 – 15.70]	14.79 [13.20 – 16.45]	15.85 [14.80 – 16.92]
Htco	40.45 [37.47 – 43.30]	43.90 [37.40 – 48.92]	45.85 [43.17 – 49.67]	48.15 [45.85 – 50.22]

Tabla 10. Diferencia basal-6 meses, basal-año y basal-2 años.

VARIABLE	DIFERENCIA BASAL-6 MESES	DIFERENCIA BASAL-1 AÑO	DIFERENCIA BASAL-2 AÑOS
COLESTEROL TOTAL	13.50 [(-14.25) – 26]	15.50 [(-0.75) – 35]	24 [8 – 40]
C-LDL	6.1 [(-5.9) – 24.75]	12.08 [(-0.55) – 26.80]	19.60 [9.55 – 34.20]
C-HDL	-2 [(-22) – (-1.3)]	-8.5 [(-14.50) – (-1.20)]	-13.50 [(-17) – 13.25]
TRIGLICÉRIDOS	6.50 [(-17.75) – 99]	17.5 [(-0.95) – 58.75]	31 [(-8) – 40]
Hb	0.90 [(-0.3) – 1.87]	1.9 [1.32 – 2.87]	2.3 [1.27 – 4.08]
Htco	3 [(-1.4) – 7.72]	7.7 [4.85 – 10.60]	5.15 [4.02 – 9.07]

4.2. Terapia hormonal feminizante

Tabla 11. Colesterol total, LDL, HDL, TG, Hb, y Htco basal, 6 meses, al año y a los dos años.

VARIABLE	BASAL	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
COLESTEROL TOTAL	162 [134 – 185]	157.50 [133.50 – 183.75]	133.50 [110.25 – 161.50]	158 [109 – 167.75]
C-LDL	87.10 [69.45 – 132]	102.50 [75.70 – 128.50]	76 [58.30 – 103.30]	77.70 [57 – 103]
C-HDL	56 [36 – 63.25]	47.50 [34.5 – 54.25]	44.50 [36.50 – 52.75]	45.50 [37.75 – 62.25]
TG	59 [46.75 – 78]	40 [34.75 – 57.5]	52.50 [45.50 – 69.75]	80 [59.50 – 91.50]
Hb	15.25 [13.82 – 15.77]	13.70 [12.97 – 14.37]	14.79 [13.20 – 16.45]	13.90 [13.32 – 14.50]
Htco	45.10 [41.45 – 47.40]	40.50 [38.35 – 41.97]	41.10 [40.15 – 41.87]	41.15 [40.23 – 42.12]

Tabla 12. Diferencia basal-6 meses, basal-año y basal-2 años.

VARIABLE	DIFERENCIA BASAL-6 MESES	DIFERENCIA BASAL-1 AÑO	DIFERENCIA BASAL-2 AÑOS
COLESTEROL TOTAL	-9 [(-30.50) – 23.50]	-23.50 [(-54.75) – (-2.50)]	-17 [(-33.75) – (2.5)]
C-LDL	0 [(-12.05) – 22.50]	-11.70 [(-35.50) – 2.05]	-18.50 [(-27.70) – (-2.70)]
C-HDL	-3 [(-18) – (-1.75)]	-9.50 [(-16.50) – (-1.50)]	-9.50 [(-19) – 14.25]
TRIGLICÉRIDOS	-14.50 [(-43.25) – 15]	-8.5 [(-19) – 14.50]	20 [(-8) – 32.25]
Hb	-0.80 [(-2.05) – (-0.40)]	-1.55 [(-2.40) – 0.30]	-1.25 [(-1.90) – (-0.10)]
Htco	-2.70 [(-7.03) – (-1.45)]	-3.95 [(-6.12) – (-0.52)]	-4.10 [(-6.97) – 0.40]

5. Efectos adversos de la terapia hormonal cruzada en los primeros dos años

Durante los primeros 2 años del tratamiento, no se objetivó en ningún sujeto eventos cardiovasculares ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Así como tampoco desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus 2. Respecto a los episodios tromboembólicos tampoco se documentó ninguno, a pesar de presentar hábito tabáquico 4/12 pacientes. Tampoco se objetivó desarrollo de poliglobulia en ninguno de los transgéneros masculinos. Únicamente se objetivó desarrollo de hipertransaminemia en dos sujetos: un transgénero femenino en tratamiento con estrógenos transdérmicos y acetato de ciproterona, y un transgénero masculino en tratamiento con testes prolongatum (ciponato de testosterona) ^(8, 10-13, 15). Únicamente un sujeto transgénero femenino desarrolló hiperprolactinemia con prolactina en reposo (>30 mg/dl) sin objetivarse adenoma hipofisario en una resonancia magnética nuclear ⁽¹⁵⁾.

DISCUSIÓN

1. Cambios antropométricos

Según los resultados del presente trabajo, el IMC se incrementó en mayor medida en los sujetos con terapia virilizante frente a aquellos con terapia feminizante, donde por el contrario tras un discreto incremento al año se objetivó una reducción a los años. Este hallazgo, no corrobora lo documentado en estudios previos ⁽¹⁰⁾ en los que se objetivó un incremento significativo del IMC en ambas terapias hormonales. En cuanto a los cambios en masa grasa y masa muscular, nuestros datos son concluyentes con los observados en estudios previos realizados con DXA, a pesar del menor número de pacientes analizados en nuestro estudio y el uso de Bioimpedanciometría en lugar de DEXA ⁽⁷⁾. Técnica más económica y con mayor disponibilidad de la misma que la DEXA. De tal manera, que en los transgéneros femeninos se objetivó un incremento evidente de la masa grasa y una reducción de la masa muscular, siendo más pronunciados a los dos años del tratamiento hormonal ⁽⁷⁾. En cuanto a los transgéneros masculinos, se observó un incremento patente de la masa muscular más pronunciada en el primer año. Así como, una disminución evidente de la masa grasa, siendo mayor a los dos años de tratamiento ⁽¹⁰⁾.

2. Cambios en el perfil hipofiso gonadal

Al analizar el cambio en los niveles de las gonadotropinas, con la terapia hormonal virilizante a penas encontramos una supresión de la FSH durante los años de

tratamiento. Únicamente objetivamos una supresión discreta de LH, sobre todo al año. Esta débil supresión de la LH se mantiene a los dos años ⁽⁴⁾.

Por el contrario, con la terapia hormonal feminizante se objetiva una supresión clara de la gonadotropinas, evidente ya a los 6 meses del inicio de la terapia y con niveles mantenidos durante los dos años ⁽⁵⁾.

En cuanto a los niveles de testosterona y estradiol, con la terapia virilizante el 66% de los pacientes con terapia virilizante alcanzaron los niveles de objetivo de testosterona a los 6 meses y el 100% de los pacientes al año. Los niveles de testosterona observados se movían el límite alto del intervalo objetivo (769 ng/dl) y se mantuvieron estables durante los años de tratamiento. Sin embargo, sólo un 50% de los pacientes consiguieron niveles de estradiol inferiores a 50 pg/ml, tanto a los 6 meses, como al año y dos años. La mediana de niveles de estradiol fue aproximadamente de 50 pg/ml. Objetivándose, un mayor descenso al año.

En cuanto a los niveles de testosterona y estradiol, con la terapia hormonal feminizante, únicamente el 16.7% de los pacientes alcanzaron niveles de estradiol en rango a los 6 meses, sin mantenerse durante el resto del tratamiento. De tal forma que al año y a los dos años, ninguno de los pacientes presentaba niveles de estradiol en rango [100-200 pg/ml], objetivándose niveles de 73 [45-101] ng/dl. Por el contrario, en el 83% de los pacientes, los niveles de testosterona se suprimieron a los 6 meses y en el 100% al año con niveles de testosterona en torno a 23.5 ng/dl.

En base a los resultados obtenidos, se corrobora el mayor efecto supresor del eje hipofiso-gonadal de los estrógenos exógenos junto al acetato de ciproterona, principalmente éste último, frente al cipionato de testosterona. A su vez, se constata la dificultad de monitorizar los niveles plasmáticos de estradiol, a pesar de utilizar estrógenos naturales (estradiol), más potentes que el resto y a su vez detectables en plasma. Aun así, persiste la interferencia de los estrógenos exógenos con la determinación de estradiol por RIA. Aunque en ninguno de los transgéneros femeninos se objetivarán niveles de estradiol en rango de mujer pre-menopáusica, si desarrollaron cambios en la composición corporal con un incremento evidente de la masa grasa. Así, como se objetivó una disminución significativa del vello y crecimiento del tejido mamario ^(14, 16-18).

3. Cambios en los parámetros metabólicos

Acorde con lo encontrado en otros estudios, en los transgéneros femeninos se objetivó un descenso del colesterol total, el colesterol-LDL y un incremento de los niveles de triglicéridos ^(3, 7-9). Sin embargo, a diferencia de otros estudios no se objetivó un incremento del colesterol HDL. A su vez, también se objetivó un descenso progresivo evidente del hematocrito ⁽¹⁹⁾ y no tanto de los niveles de hemoglobina.

Respecto a los cambios en los parámetros metabólicos observados en los transgéneros masculinos, se objetivó un incremento evidente del colesterol total, colesterol LDL y un descenso del HDL, acorde con los resultados descritos en otros estudios ^(3, 7-9). Sin embargo, observamos un incremento del nivel de triglicéridos a diferencia de lo encontrado en algunos trabajos, donde no se modificaron los niveles ⁽⁷⁾. Aunque una serie reciente de 20 pacientes del Hospital Clinic de Barcelona, también se corroboró este último hallazgo al año de tratamiento ⁽³⁾. Por otra parte, acorde con los datos de la literatura se corroboró un incremento evidente del hematocrito y de los niveles de hemoglobina ⁽¹⁹⁾.

4. Efectos adversos de la terapia hormonal cruzada en los primeros dos años

A pesar los efectos desfavorables de la terapia hormonal cruzada en el perfil lipídico de los transgénero masculinos y la composición corporal de los transgéneros femeninos, no se objetivaron eventos cardiovasculares durante los dos primeros años de tratamiento. Tampoco en análisis retrospectivo más a largo plazo se ha documentado una relación entre los eventos cardiovasculares y la terapia hormonal cruzada ^(11-14, 20). A pesar de modificar está ultima los parámetros de riesgo cardiovascular significativamente ^(3, 9, 20).

Respecto al desarrollo de eventos trombóticos tampoco se documentó ninguno, ni siquiera en los transgéneros femeninos con tabaquismo activo. Este hallazgo podría estar justificado por el uso de estrógenos transdérmicos en lugar de etinil estradiol, estrógeno conjugado que se asocia con un mayor riesgo de eventos trombóticos ⁽¹³⁾.

En cuanto, al desarrollo de hiperprolactinemia, a pesar de objetivarse un incremento progresivo de la misma en los transgénero femeninos, únicamente uno desarrolló hiperprolactinemia mantenida (prolactina > 30) asintomática. Sin evidenciarse adenoma hipofisario y con mejoría tras disminuir la dosis de estrógenos. Según los resultados de una serie de 98 transgéneros femeninos del hospital Mont Sinai de New York, no se objetivó ningún caso de hiperprolactinemia ⁽¹⁵⁾.

Al analizar a las alteraciones hepáticas, únicamente se objetivó hipertransaminasemia en el dos pacientes, en un transgénero femenino secundaria a acetato de ciproterona que remitió tras su retirada y en un transgénero masculino por paracetamol ingerido transitoriamente por dolor articular, que también remitió en un par de meses. Hasta el momento no se ha encontrado una asociación entre el desarrollo de hepatopatía y la terapia hormonal cruzada, a penas descrita esta complicación en la literatura ⁽³⁾.

Por último a pesar, de objetivarse un incremento evidente en los niveles de hematocrito y hemoglobina en los transgéneros masculinos, en ninguno se documentó el desarrollo de poliglobulia ⁽¹⁹⁾.

Limitaciones del estudio

Entre las principales limitaciones se encuentra el bajo número de pacientes analizados, al ser la condición de transgénero poco frecuente en la población. A pesar de ser el HCUV referencia para otras 3 áreas de salud de Castilla y León. Otra limitación es la ausencia de grupo control, con la que comparar, mujeres y hombres biológicos de misma edad.

CONCLUSIONES

La terapia hormonal cruzada favorece un perfil lípido más aterogénico en transgéneros masculinos así como una composición corporal de mayor riesgo cardiovascular en los transgéneros femeninos. Por ello es importante controlar el resto de factores de riesgo cardiovascular, aconsejando al sujeto una alimentación saludable, ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico. Así como, la monitorización de los niveles de presión arterial y a su vez el tratamiento de la dislipemia.

Respecto a la monitorización analítica de la terapia, el estradiol plasmático no es un indicador fiable. Por último en cuanto a su seguridad, a corto plazo a penas se han objetivados efectos adversos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a los pacientes su permiso para analizar sus datos clínico analítico. A la Dras. Esther Delgado y Emilia Gómez Hoyos por facilitar los datos de los pacientes. Y por último a la Dra. Rebeca Jiménez, por su inestimable ayuda en la tabulación de los mismos en la base de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maria Cruz Almaraz Almaraz Isabel Esteva de Antonio, Grupo GIDSEEN: Almaraz MC, Álvarez-Diz JA, Asenjo N, Audí L, Becerra A, Esteva I, Gómez-Balaguer M, Gómez-Gil E, Hurtado F, López-Siguero JP, Lucio MJ, Martínez-Tudela, J, Moreno-Pérez O, Pérez-Luis J., Rodríguez-Molina JM, et al. DISFORIA DE GÉNERO. En: Manual de Endocrinología y nutrición. SEEN; p. 31.
2. Eli Coleman, Walter Bockting, Ken Zucker. Normas de atención para la salud de personas trans y con variabilidad de género. World Professional Association for Transgender Health. 2012;132.
3. Roberto Vita, Salvatore Settinerib, Marco Liotta, Salvatore Benvenga, Francesco Trimarchia. Changes in hormonal and metabolic parameters in transgender subjects on cross-sex hormone therapy: A cohort study. *El sevier*. 2017;107:92-6.
4. Maria Cristina Meriggiola and Giulia Gava. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clinical endocrinology practice update*. 2015;83(1):10.
5. Maria Cristina Meriggiola and Giulia Gava. Endocrine care of transpeople part II. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transwomen. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(1):607-15.
6. Jaclyn M. White Hughto and Sari L. Reisner. A Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals. *Trangender Heath*. 2016;1(1):10.
7. M Klaver MD, CJM de Blok MD, CM Wiepjes MD, NM Nota MD, MJHJ Dekker MD PhD, R de Mutsert PhD, T Schreiner MD, AD Fisher MD PhD, G T'Sjoen MD PhD, M den, Heijer MD PhD. Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a multicenter prospective study. *European Society of Endocrinology*. 2017;1:26.
8. John David Fernandez, BA; Lisa R. Tannock, MD. Metabolic effects of hormone therapy in transgender patients. *ENDOCRINE PRACTICE*. abril de 2016;22(4):6.
9. Justine Defreyne, Laurens D.L. Van de Bruaene, Ernst Rietzschel, Judith Van Schuylenbergh, Guy G.R. T'Sjoen. Effects of Gender-Affirming Hormones on Lipid, Metabolic, and Cardiac Surrogate Blood Markers in Transgender Persons. *American Association for Clinical Chemistry*. 2019;65(1):119-34.
10. M. Klaver | M. J. H. J. Dekker | R. de Mutsert | J. W. R. Twisk M. den Heijer. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Wiley andrology*. junio de 2016;11.
11. Spyridoula Maraka, Naykky Singh Ospina, Rene Rodriguez-Gutierrez, Caroline J. Davidge-Pitts, Todd B. Nippoldt, Larry J. Prokop,, and M. Hassan Murad. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *C L I N I C A L P R A C T I C E G U I D E L I N E M E T A - A N A L Y S I S*. noviembre de 2017;112(11):3914-23.

12. Gloria Aranda, Mireia Mora, Felicia A. Hanzu, Josep Vera, Emilio Ortega, Irene Halperina. Effects of sex steroids on cardiovascular risk profile in transgender men under gender affirming hormone therapy. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición SEEN El Sevier*. 2018;1(1):8.
13. Darios Getahun, MD, PhD, MPH; Rebecca Nash, MPH; W. Dana Flanders, MD, MPH, DSc; Tisha C. Baird, MD; Tracy A. Becerra-Culqui, PhD; Lee Cromwell, MS; Enid Hunkeler, MA; Timothy L. Lash, PhD; Andrea Millman, MA; Virginia P. Quinn, PhD; Brandi Robinson, MPH; Douglas Roblin, PhD; Michael J. Silverberg, PhD; Joshua Safer, MD; Jennifer Slovis, MD; Vin Tangpricha, MD, PhD; and Michael Goodman, MD, MPH. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons. *Annals of Internal Medicine*. 2018;10.
14. Daan M. van Velzen, Alessia Paldino, Maartje Klaver, Nienke M. Nota, Justine Defreyne, G. Kees Hovingh, Abel Thijs, Suat Simsek, Guy T'Sjoen, Martin den Heijer. Cardiometabolic Effects of Testosterone in Transmen and Estrogen Plus Cyproterone Acetate in Transwomen. *J Clin Endocrinol Metab*. junio de 2019;104(6):1937-47.
15. Jason R. Bisson, Kelly J. Chan BA, Joshua D. Safer MD. PROLACTIN LEVELS DO NOT RISE AMONG TRANSGENDER WOMEN TREATED WITH ESTRADIOL AND SPIRONOLACTONE. *ENDOCRINE PRACTICE Rapid Electronic Article in Press*. 2018;1(1):17.
16. Ronan Thibault, Laurence Genton, Claude Pichard. Body composition: Why, when and for who? *El sevier*. 2012;1(31):435-47.
17. I. Velho, T. M. Figuera. K. Ziegelmann. M. Spritzer. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *American Society of Andrology and European Academy of Andrology*. 2017;5:881-8.
18. Alessandra D. Fisher, Giovanni Castellini, Jiska Ristori, Helen Casale, Emanuele Cassioli, Carolina Sensi, Egidia Fanni, Anna Maria Letizia Amato, Eva Bettini, Maddalena Mosconi, Davide Dèttore, Valdo Ricca, and Mario Maggi. Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data. *The Endocrine Society*. 2016;
19. J. Defreyne, B. Vantomme, E. Van Caenegem, K. Wierckx, C. J. M. De Blok, M. Klaver, N. M. Nota, D. Van Dijk, C. M. Wiepjes, M. Den Heijer and G. T'Sjoen. Prospective evaluation of hematocrit in gender-affirming hormone treatment: results from European Network for the Investigation of Gender Incongruence. *American Society of Andrology and European Academy of Andrology*. 2018;6:446-54.
20. Anna Wiika, Daniel P. Anderssonb, Torkel B. Brismarc, Setareh Chanpend, Cecilia Dhejneb, Tomas J. Ekströme, John N. Flanaganb, Mats Holmbergd, Juha Keref, Mats Liljaa, Malene E. Lindholm, Tommy R. Lundberg, Eva Mareta, Michael Melinh, Sofie M. Olssona, Eric Rullmana, Kerstin Wåhlénb, Stefan Arverb, Thomas Gustafssona. Metabolic and functional changes in transgender individuals following cross-sex hormone treatment: Design and methods of the Gender Dysphoria Treatment in Sweden study. *El sevier*. 12 de abril de 2018;10:148-53.