

activity of the gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9) in the fetal membranes and decidua, associated with labour. *Mol Hum Reprod* 2003; 9:367-73.

43. Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2004; 27:2824-8.

44. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Collagenolytic enzymes (gelatinases) and their inhibitors in human amniochorionic membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:731-41.

45. Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Pliego A, Merchant-Larios H, Vadillo-Ortega F. In vitro secretion and activity profiles of matrix metalloproteinases, MMP-9 and MMP-2, in human term extra-placental membranes after exposure to *Escherichia coli*. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9:13.

46. Weiss A, Goldman S, Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci* 2007; 12:649-59.

Revisión

Trastorno de identidad de género (TIG), un enfoque integral *Gender identity disorder, an integral approach*

Dr. Uriel Marcelo Pragier

Médico endocrinólogo, sexólogo clínico

Sección Andrología, Servicio de Endocrinología, Complejo Médico de la PFA Churrucá-Visca

E-mail: upragier@yahoo.com

Resumen

Los trastornos de identidad de género (TIG) constituyen un grupo de entidades agrupadas por la presencia de una sensación de incomodidad con el sexo biológico e identificación con el sexo opuesto, sin compromiso de la orientación sexual ni de la morfología de genitales. El transexual representa el extremo del espectro.

Estos trastornos comienzan a manifestarse en la infancia, si bien la mayor parte de estos no progresa a la adultez. Es controvertida la etiología, que sería multifactorial.

Se requiere de un adecuado diagnóstico y posterior tratamiento, que deberá ser multidisciplinario e incluir a profesionales de la salud mental, endocrinólogos, urólogos, ginecólogos y cirujanos con experiencia en la materia, para garantizar los mejores resultados en el desarrollo de la “experiencia de vida real” (RLE, por sus siglas en inglés) –período de prueba en el que el transexual vivirá como integrante del sexo opuesto–, así como también en la administración del tratamiento hormonal cruzado (TH), la cirugía de readecuación genital (CG) y demás cirugías y en el pronóstico global y funcionamiento sexual a corto y largo plazo.

Palabras clave: transexual, trastorno de identidad de género, MTF, FTM (*).

(*) MTF: *male to female*; FTM: *female to male*.

Abstract

Gender disorders constitute a group of entities with a common denominator characterised by the inability to accept one's own biological sex. This involves

identification with the opposite sex without compromising the sexual orientation or the genitalia's morphology.

These disorders start in infancy but in most cases they do not progress into adulthood. The disorder's etiology is controversial and it is believed to be over-determined.

An accurate assessment and diagnosis are required, followed by the appropriate treatment involving mental health professionals, endocrinologists, urologists, gynaecologists and surgeons, in order to guarantee an optimal outcome. This will include the “Real Life Experience” (RLE) whereby the transsexual will be living in the community as a member of the opposite sex, cross hormonal treatment, gender surgery and the prognosis of long and short term sexual function and life in general.

Key words: *transsexual, gender identity disorder, MTF, FTM (*).*

(*) MTF: *male to female*; FTM: *female to male*.

Introducción

En la gran mayoría de los nacimientos, aquellos que portan el genotipo XY tienen fenotipo masculino y se sienten varones, y lo mismo ocurre para el caso femenino con el genotipo XX. Pero esto no siempre es así y de las distintas combinaciones es que en nuestra sociedad viven, también, intersexuales y transexuales, entre otros.

El primer registro del término “transexual” data de 1923, cuando M. Hirschfield lo utilizó para denominar a hombres y mujeres “atrapados” en el cuerpo equivocado¹.

Los aportes de H. Benjamin, endocrinólogo alemán y pionero en la evaluación del TIG, fueron

significativos. En 1966 publica un trabajo con 172 pacientes al que llamó “El fenómeno transexual”. Green y Money (1969) publicaron su trabajo “Transexualismo y reasignación de sexo”, que constituye la primera descripción científicamente sistematizada. En 1951 en Copenhague, Hamburger realiza la primera cirugía de adaptación morfológica genital (CG)². En 1979 se crea la Asociación Internacional de Disforia de Género Harry Benjamin (HBI-GDA, por sus siglas en inglés)³.

La transexualidad se incorpora a la nosografía psiquiátrica en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) III, en 1980, dentro del capítulo de “Disfunciones Psicosexuales” y, 14 años después, el DSM IV describirá los “Desórdenes de Identidad de Género”². La *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10)⁴ describe criterios diagnósticos similares a los del DSM IV en la sección “Trastornos de la personalidad y conducta adultas”.

Los criterios diagnósticos del TIG del DSM IV⁵ son 4: la identificación acusada y persistente con el sexo opuesto es el primero. En los niños implicará la práctica de juegos, el uso de vestimentas, así como el deseo repetido de pertenecer al sexo opuesto. En los adultos, el deseo de vivir y ser tratado como persona del otro sexo. El segundo criterio complementa al primero e implica el malestar persistente e inadecuación con el propio sexo: esto llevará a niños a readecuar sus ropas, juegos y hábitos, y a adultos, a realizar tratamientos hormonales y quirúrgicos.

El tercer criterio indica que la alteración no debe coexistir con una enfermedad intersexual. Aquí cabría preguntarse si alguien que nace con una mínima expresión de ambigüedad genital y cumple con el resto de los criterios de TIG no debe ser considerado como tal. ¿Es que esa leve ambigüedad es, acaso, la causa de la presencia del resto de los criterios del TIG en ese individuo?

Finalmente, el cuarto criterio señala el malestar que esta alteración debe producir a nivel clínico, social y/o laboral.

El DSM IV especifica si el trastorno se presenta en niños o en adolescentes/adultos. La formación de la identidad sexual es un proceso que comienza en la concepción y se prolonga hasta los 3 años de vida posnatal. Por ende, cabe deducir que aquel trastorno de la vida adulta tiene su correlato en la infancia. No obstante, el 80% de los que ocurren en la infancia no persiste en edad adulta⁶. Esto tiene implicancias terapéuticas que serán discutidas luego.

En esta revisión se analizarán, en primer término, algunas cuestiones inherentes a la terminología, para luego desarrollar aspectos etiológicos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos.

Generalidades - Terminología

En contra de lo que muchos creen, basándose tal vez en la especial atención que ha recibido el tema últimamente, la transexualidad no es un fenómeno del siglo XX. Los avances acaecidos a finales del segundo milenio han facilitado y acelerado su visibilidad pero hay claras pruebas de que la permutación de los roles de género es tan antigua como la especie humana. Las referencias se remontan al neolítico⁷. Aclaremos aquí algunos términos³:

Identidad de género: sentido de pertenencia al sexo masculino, femenino o indeterminado.

Rol de género: comportamientos y actitudes que una sociedad atribuye, en un tiempo determinado, al varón o la mujer.

Disforia de género: malestar derivado de la discordancia entre sexo biológico e identidad de género.

Transexual: aquél que desea vivir y ser aceptado como un miembro del sexo opuesto. Es la forma más extrema de los TIG. Existe el varón transexual (mujer a varón, FTM) y la mujer transexual (varón a mujer, MTF).

Orientación sexual: sexo de la persona por la que se siente atracción. Se combina en forma variable con la identidad de género. Así, existen los transexuales homosexuales o no homosexuales. La nomenclatura de la orientación sexual se establece sobre la base del sexo biológico (p. ej. una mujer biológica que hace la transformación al sexo masculino y siente atracción por las mujeres será un varón transexual homosexual).

Travesti: aquél que utiliza ropas del sexo opuesto. La ICD-10 incluye la figura del Travesti no fetichista, que es quien encuentra placer y sentido de pertenencia al sexo opuesto mientras se extienda el acto de transvestirse. El travesti fetichista utiliza las ropas del sexo opuesto únicamente como fuente de placer sexual. La orientación sexual en estos casos también es variable. Nunca hay deseos de CG. En 1966 Benjamin estableció la presencia de 3 clases de transexuales: leves o no quirúrgicos, moderados, y severos (el leve es el que más se asemeja al travesti) y estableció la diferencia entre travesti y transexual: en el primero, los genitales son fuente de placer, y en el segundo, de disgusto².

Intersexual: abarca todos los casos de genitales ambiguos, cualquiera sea su etiología.

¿Es una enfermedad?

En el documento de la OMS de 1948⁸ se define la enfermedad como una alteración estructural o funcional que afecta negativamente la salud, es decir, el estado de bienestar físico, mental y social.

El cuarto punto diagnóstico de los TIG en el DSM IV indica que para que el trastorno sea tal, debe provocar algún tipo de malestar. En una sociedad bina-

ria, donde se es varón desde el nacimiento si los genitales son masculinos o se parecen a ellos, o mujer en el caso contrario, parece una utopía que alguien con TIG no se vea afectado. Con criterio similar, debería considerarse enfermedad los “trastornos” de la orientación sexual por provocar malestar en quien los vive, aun sabiendo que éste es secundario netamente a cuestiones sociales.

¿Es este el caso de los TIG o el sufrimiento de ellos va más allá de la influencia del entorno? En las sociedades cazadoras-recolectoras, los transexuales eran signo de buen augurio. Para los pueblos de la selva peruana, eran los hermanos de los dioses. Entre los frígios, existían mujeres transgénero que eran sacerdotisas⁷. Si bien es posible, parece poco probable que estas personas hayan sufrido como sufre hoy una persona transexual.

La despatologización que tanto reclaman entidades varias a nivel internacional no es una cuestión ideológica que tiende a santificar a los desfavorecidos⁹, es un asunto científico que busca terminar con la estigmatización y el sufrimiento, así como también a modificar el abordaje de las personas que sufren TIG, el que será discutido luego.

Etiología

Se ha intentado buscar los orígenes del transexualismo desde la perspectiva biológica y psicológica¹⁰. Dentro de la primera, se señalan las anomalías hormonales perinatales, como la hiperplasia adrenal congénita y la exposición a andrógenos durante la gestación, si bien en la mayor parte de estas patologías no se desarrolla un TIG. Baba y cols.¹¹ describen una prevalencia de poliquistosis ovárica del 58% en un grupo de 69 FTM vírgenes de tratamiento hormonal cruzado (TH), claramente superior a la de la población general.

Asimismo, se menciona la alteración de la secreción gonadotrófica (*feed-back* positivo de estrógenos sobre la hormona luteínica (LH) en MTF luego del TH, y negativo antes de éste)¹².

Otro de los terrenos en los que se llevaron a cabo investigaciones es el de los disruptores endocrinos (plaguicidas, plásticos y metales pesados, entre otros, de efectos poco dimensionados en el hombre). Éstos han sido identificados como activos en procesos animales, como disparadores de alteraciones del género y conducta sexual². Por último, la hipótesis de las diferencias en estructuras neuronales entre los géneros es un objeto agregado de controversia. En adultos humanos, el volumen cerebral e hipotalámico es mayor en varones que en mujeres. Las mujeres tienen más sustancia gris pero menos sustancia blanca que los varones¹³. Distintos estudios como los de Kruijver¹⁴, Zhou¹⁵ y García Falgueiras¹⁶ observaron similitudes en la disposición y densidad neuronal en distintas estructuras del cerebro de MTF y

mujeres biológicas aunque el número de pacientes era menor a 10 y estas pacientes habían recibido TH. Luders y cols.¹⁷ compararon 24 MTF vírgenes de TH con 30 varones y 30 mujeres y describieron igual cantidad de sustancia gris y blanca para varones y MTF con excepción del putamen, donde los MTF se comportaban como mujeres. Con todas estas evidencias, no estamos en condiciones de saber si las diferencias son causa del TIG o consecuencia de éste (más allá del TH).

Finalmente, varios enfoques psicológicos arriesgan potenciales mecanismos para el desarrollo del TIG: 1) la simbiosis madre-hijo, donde este último se identifica con el género materno y la familia adopta esta femineidad de forma no conflictiva; 2) la defensa contra la homosexualidad; 3) el trastorno *border* de la personalidad, entre otros¹⁰.

Diagnóstico diferencial^{6,10,18}

Ante una persona con posible TIG, debemos descartar que no se trate de un caso de intersexualidad.

La esquizofrenia y demás psicosis también deberán ser tenidas en cuenta, ya que pueden presentar delirios relacionados con el género sexual y confundirse, en primera instancia.

Por último, las crisis transexuales en la niñez que se alivian al comenzar la pubertad probablemente no evolucionarán a la adultez.

Prevalencia

No existen, a la fecha, estudios estadísticos que puedan considerarse significativos. La prevalencia se estima en 1:42.000-54.000 y la relación varón-mujer (considerando el sexo biológico), en 4-5:1¹⁰.

En nuestro medio, es menos aceptado socialmente el varón con aspecto femenino que la mujer con aspecto masculino, de allí tal vez las diferencias numéricas de consulta².

Tratamiento

Debe comenzar con una adecuada valoración diagnóstica que incluirá al profesional de la salud mental y al endocrinólogo. Ambos deberán evaluar los posibles diagnósticos diferenciales y el primero, además, la presencia de comorbilidades que sean pasibles de tratamiento adicional y/o que retrasen o impidan el tratamiento adecuado de readecuación sexual. A su vez, deberá evaluar la necesidad de psicoterapia a lo largo del tratamiento más allá de la intervención inicial diagnóstica.

Con relación al niño con TIG, éste, así como su familia, deberían tener un seguimiento psiquiátrico para el acompañamiento del proceso y para la prevención y detección del posible surgimiento de comorbilidades¹⁹.

Dentro del protocolo de readecuación de sexo, la experiencia de vida real (RLE, por sus siglas en inglés) es un período de, generalmente, un año en el cual el individuo adopta el rol, la conducta, la vestimenta y demás aspectos del sexo deseado^{3,20}. En este período se evalúa la capacidad de funcionamiento y adecuación social, económica y psíquica dentro del sexo deseado.

Las guías de cuidado de la Asociación H. Benjamin²⁰ mencionan la tríada terapéutica: TH-RLE-CG, aunque el orden cronológico es dinámico de acuerdo con cada caso.

El TH puede comenzarse junto con, antes o después de la RLE. En algunas mujeres biológicas, la mastectomía puede preceder a la RLE. La CG puede no realizarse nunca y en otros, es el único procedimiento del tratamiento, acompañado de una valoración psíquica exhaustiva (aunque son pocos estos casos). Si alguien cumple con los criterios de TIG, lo es aunque nunca se someta a CG. La importancia que cada uno da a los genitales en su identidad sexual varía de una persona a otra, sean o no transexuales⁹.

Para el TH se necesita una carta de autorización de un profesional de la salud mental, y para la CG, preferentemente dos. Asimismo, las guías H. Benjamin señalan que el paciente deberá conocer las tres categorías de intervención: a) totalmente reversibles (uso de agonistas GnRH para retrasar la pubertad); b) parcialmente reversibles (uso de TH); y c) irreversibles (cirugías).

Finalmente, no es de poca importancia subrayar que, luego de varios años de sufrimiento, las fantasías de un transexual con relación al tratamiento exceden muchas veces la realidad misma: un buen asesoramiento, así como la puesta en contacto con quienes ya hayan vivido este proceso, puede resultar de gran utilidad²¹.

Tratamiento hormonal (TH)

El objetivo será la adquisición de los caracteres sexuales del sexo deseado en la mayor medida posible y, para tal efecto, se perseguirá mantener niveles séricos hormonales acordes con dicho sexo^{3,10,20,22}.

Respecto del tratamiento en niños y adolescentes, sabemos que muchos de los casos se perpetuarán en la edad adulta pero la falta de factores pronósticos indicadores fehacientes de cuáles progresarán y cuáles no, nos obliga a ser extremadamente cautelosos a la hora de tomar decisiones intervencionistas. Las intervenciones terapéuticas que se lleven a cabo en menores de edad deberán discutirse activamente y consensuarse con los padres del interesado¹⁹.

En aquellos niños/adolescentes en los que la pubertad acentúe el trastorno de identidad (lo que daría cuenta de que progresaría a la adultez), el uso de agonistas GnRH (en el estadio Tanner II), cuyas acciones son

reversibles, evitará el desarrollo puberal no deseado para así procurar un mayor éxito con el posterior uso del TH, el que no se recomienda antes de los 16 años³ aunque se utiliza infrecuentemente durante la adolescencia por lo comentado recientemente. La terapia con agonistas GnRH deberá acompañarse de un monitoreo de las posibles complicaciones a largo plazo como el deterioro de la masa ósea, si bien este problema será menor en el caso en que el TH se comience dentro de los 2 a 3 años de instituidos los agonistas GnRH. El uso de estos agonistas de prolongará hasta que el TH logre inhibir la producción endógena de esteroides sexuales o, en su defecto, hasta la gonadectomía¹⁹. Los antiestrógenos en niñas y los antiandrógenos en varones también pueden utilizarse para retrasar pubertad pero la eficacia es mucho menor²³.

Los esquemas hormonales masculinizantes y feminizantes que ofrece la literatura son muy variables, y la eficacia y seguridad a largo plazo no está determinada para ninguno de ellos.

Esquemas feminizantes

- Etinilestradiol 50-100 mcg/día^{10,20,24,25}.
- Estrógenos equinos conjugados 0,625-10 mg/día^{10, 24}.
- 17β-estradiol transdérmico 100 mcg dos veces por semana²⁴.
- Valerato de estradiol 2-4 mg/día²⁶.
- Valerato o cipionato de estradiol i.m. 2-10 mg/semana²¹.

Se recomienda el agregado simultáneo²⁴ o posterior²⁷ de antiandrógenos como la ciproterona 50-100 mg/día o la espironolactona 100-200 mg/día. El finasteride a 5 mg/día es menos utilizado^{22,28}.

El uso adicional de agonistas GnRH como supresor de gonadotropinas y esteroides es opcional¹⁰.

El acetato de medroxiprogesterona 5-10 mg/día 10 días al mes durante los primeros 6 meses de TH puede contribuir al crecimiento mamario²⁵ y tiene, a su vez, efectos antiandrogénicos leves²¹.

Hoy día, sólo pocos MTF utilizan etinilestradiol u otra preparación oral en altas dosis por los cada vez más conocidos efectos deletéreos protrombóticos y a nivel de morbimortalidad cardiovascular²⁹.

Esquemas masculinizantes

La literatura menciona el uso de testosterona intramuscular (i.m.), transdérmica u oral. Por la corta vida media y variabilidad farmacocinética intra e interindividual, el undecanoato de testosterona oral no se recomienda en varones³⁰.

- Enantato/cipionato/propionato de testosterona 250-400 mg i.m. cada 2-4 semanas^{10,24,25}.
- Undecanoato de testosterona 1 g cada 10-12 semanas^{3,31,32}.

- Testosterona transdérmica en gel 2,5-10 g/día, o
- Testosterona parches 2,5-7,5 mg/día³.

El uso de progestágenos se recomienda cuando los andrógenos solos no logran suprimir los ciclos menstruales¹⁰ particularmente cuando se utiliza la formulación en gel²¹. Puede utilizarse noretisterona 5-10 mg/día¹⁰ o progesterona i.m. 500 mg dos dosis entre las inyecciones de testosterona²⁷.

La utilización concomitante de agonistas GnRH es opcional.

Luego de la gonadectomía, usualmente se reduce la dosis de esteroides y en los MTF se eliminan los antiandrógenos²¹.

Efectos feminizantes^{3,21,22}

Reducción del grosor y grasitud de la piel, disminución del crecimiento del vello, disminución de fuerza y masa musculares, redistribución de la grasa ginecoide, crecimiento mamario, disminución de la libido, las erecciones, el tamaño testicular y la producción espermática. Debido a que no se producen cambios significativos en la voz, será necesario un tratamiento foniátrico complementario.

La disminución de la libido y las erecciones así como también el crecimiento mamario se observan tempranamente a los 1-2 meses de iniciado el TH. El crecimiento de la barba es resistente al TH y requiere tratamientos adicionales (láser, electrólisis), los que deberán realizarse antes de comenzar el TH preferentemente, ya que tienen mejores resultados cuando el pelo crece con más fuerza.

Efectos masculinizantes^{3,21,22}

Aumento de la grasitud cutánea y el acné, crecimiento del vello facial y corporal, favorecimiento de la calvicie, aumento de la masa y fuerza musculares, redistribución grasa, engrosamiento de cuerdas vocales y masculinización de la voz, clitoromegalia (suficiente para lograr penetración vaginal en el 5-8% de los casos), atrofia vaginal y mamaria, supresión de las menstruaciones, hipersexualidad y tendencia a la mayor agresividad.

El acné, la redistribución grasa y el cese de las menstruaciones son los efectos más precoces, que se observan entre el primer y segundo mes de TH, en tanto que el aumento de masa muscular, crecimiento del vello y engrosamiento de cuerdas vocales pueden demorar hasta seis meses en desarrollarse.

Contraindicaciones (CI)

Estas son las mismas que se aplican al uso de esteroides correspondientes al mismo sexo biológico.

Para estrógenos son absolutas la enfermedad tromboembólica activa, disfunción hepática activa o

crónica severa, enfermedad renal en diálisis³³ y la enfermedad cerebrovascular^{10,22}. Relativas: melanoma, porfiria, otoesclerosis, migraña, hipertensión arterial (HTA) severa, litiasis biliar, terreno varicoso intenso, diabetes mellitas, hipertrigliceridemia³³, tabaquismo severo, historia familiar de cáncer de mama, hiperprolactinemia e índice de cintura-cadera mayor a 0,95^{10,22}.

Para andrógenos, son CI absolutas la poliglobulia, el cáncer de mama³⁰ y el uterino²¹. Las relativas, la dislipidemia severa, la diabetes mellitas mal controlada, el índice cintura-cadera mayor a 0,95¹⁰ y la disfunción hepática severa³.

Efectos adversos (EA)

- **Trombosis venosa y tromboembolismo:** observado en el 2-6% de transexuales tratados con etinilestradiol. El riesgo se incrementa 20 veces³⁴.
- **Aterosclerosis:** la administración de estrógenos a MTF parece tener mayores efectos negativos cardiovasculares que la de andrógenos a FTM³⁵. Se discutirá más adelante.
- **Prolactinoma:** hay casos aislados descriptos tras el tratamiento con altas³⁴ y medianas²¹ dosis de estrógenos en MTF. La relación causal no ha sido establecida.
- **Alteraciones del hepatograma:** con administración de esteroides por vía oral fundamentalmente^{3,22,30}.
- **Eritrocitosis:** secundario a la administración de andrógenos en varones³⁰ y mujeres¹⁰.
- **Depresión:** principalmente relacionado con los antiandrógenos¹⁰.
- **Cáncer de mama:** se observaron casos aislados en MTF²¹. Excepcional en FTM con mastectomía y tras varios años de TH³⁶.
- **Hiperplasia benigna (HBP) y cáncer de próstata (CP):** los MTF no suelen someterse a prostatectomía. La exposición a estrógenos no induce hiperplasia *per se* en hombres añosos³⁷. Los casos de HBP y CP en MTF se produjeron en los que eran mayores de 40 y 50 años cuando comenzaron la TH, respectivamente²¹.
- **Cáncer de ovario:** se describieron casos aislados²¹. La ooforectomía suele incluirse en la cirugía de los FTM.
- **Endometrio:** en FTM, el uso de testosterona debería atrofiar el endometrio si prevalece el efecto androgénico, o promover su hiperplasia en caso de predominar el estrogénico (por aromatización periférica). Perrone y cols.³⁸ compararon el endometrio de 27 FTM que habían recibido, al menos, 1 año de TH antes de la histerectomía con el de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Describieron los porcentajes de expresión de Ki-67 (indicador de actividad proliferativa), que fueron similares en FTM y en menopáusicas, y ambos menores que en preme-

nopásicas (prevalció el efecto de atrofia). Mueller y cols.³¹ observaron, también, atrofia endometrial utilizando testosterona de depósito trimestral. Sin embargo, otros autores³⁹ observaron hiperplasia endometrial con el TH.

- **Apnea del sueño:** descrito en hombres y mujeres^{22,30}.
- **Colelitiasis:** descrito para estrógenos³³.

Impacto metabólico y cardiovascular

En la mediana edad, el varón tiene un riesgo entre dos y cinco veces mayor que la mujer de morir por enfermedad cardiovascular. Por otro lado, se han descrito diferencias entre los sexos en perfil lipídico, glucemia, insulinemia y presión arterial. Los esteroides sexuales podrían ser, en parte, responsables de estas diferencias³⁵. Sin embargo, los datos que arroja la literatura resultan, por demás, confusos. Los estrógenos han demostrado mejorar el perfil metabólico en mujeres⁴⁰ aunque sin reducción de la mortalidad cardiovascular, independientemente de la presencia de factores de riesgo³⁵. En esta línea, el Estudio WHI (*Women's Health Initiative*) y el *Heart Estrogen Progestin Replacement Study* refutan los efectos cardioprotectores de los estrógenos exógenos²⁹.

En varones, los valores altos de testosterona no aumentan el riesgo cardiovascular, sino, aparentemente, todo lo contrario. Distintos trabajos mostraron una relación inversa entre niveles de testosterona total y bio-disponible y mortalidad, tanto global como cardiovascular⁴¹; se observó una relación directa entre niveles bajos de testosterona e insulinorresistencia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y mayor riesgo de diabetes⁴².

Los transexuales son un interesante grupo de evaluación de los efectos de los esteroides sexuales, partiendo de la base de que su perfil hormonal no difiere, en forma basal, de aquellos individuos no transexuales de su mismo sexo biológico³². Los trabajos que evalúan el efecto de los esteroides sexuales en este grupo son heterogéneos en cuanto a diseño, tipo de tratamiento y tiempo de seguimiento, fundamentalmente. Además, el número de pacientes es generalmente pequeño y la mayoría no posee grupo control⁴³.

Berra y cols.⁴⁴ observaron, tras 6 meses de TH a 16 FTM vírgenes de tratamiento, un descenso del 20% de los niveles de adiponectina (insulinosensibilizador 2 a 3 veces mayor en mujeres que en varones), de más del 50% de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG), un aumento de 5% del índice de masa corporal (IMC), de 1 cm en la cintura, junto con una caída del 20% de la masa grasa y casi el 10% de aumento en la magra.

Elbers y cols.³⁵ analizaron los efectos del TH al año: no hallaron diferencias en los niveles de colesterol total y colesterol-LDL, aunque sí un descenso del 20%

en los valores de colesterol-HDL y un aumento del 25% en los triglicéridos. Asimismo hubo un incremento del IMC, aunque también registraron una elevación del porcentaje de masa grasa del 15%. Los valores de tensión arterial no se vieron modificados.

Jacobeit y cols.³², utilizando undecanoato de testosterona de depósito trimestral, evidenciaron una caída del 10% en los niveles de colesterol total y del 15% para colesterol-LDL, sin cambios en el colesterol-HDL, al año de tratamiento.

Esta dispersión de datos se aprecia claramente en el metaanálisis de Elamin y cols.⁴³ donde se incluyen 16 trabajos prospectivos con pacientes tanto gonadectomizados como no. Los autores concluyen que el colesterol total y el LDL no varían significativamente con el TH, lo mismo que la presión diastólica, aunque sí lo hacen el HDL, que desciende, y los triglicéridos y la presión sistólica, que se elevan.

En MTF, Elbers y cols.³⁵ describen, al año de TH en 20 pacientes, una reducción del colesterol total y LDL, y un aumento del HDL pero también de los triglicéridos, el IMC, el porcentaje de grasa corporal, el índice HOMA y la presión arterial. Por su parte, Elamin y cols.⁴³ concluyen que el aumento de triglicéridos es el único cambio significativo.

Puede concluirse que ni el TH con estrógenos disminuye el riesgo cardiovascular ni el uso de andrógenos lo aumenta en forma definida. Las evidencias, de baja calidad debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, sugieren un aumento de triglicéridos con todos los tratamientos.

En cuanto a la uricemia, sabemos que ésta es mayor en varones que en mujeres. Se ha observado una disminución de la uricemia en MTF y un aumento de ésta en FTM, tras los TH⁴⁵.

Impacto óseo

Hay grandes diferencias entre las evidencias del impacto del TH a nivel óseo, tanto en FTM como en MTF. Éstas se deben a que los tiempos de TH son distintos según los trabajos, a que el cumplimiento terapéutico del TH a veces es deficiente, las vías de administración de los esquemas varían, el análisis de pacientes gonadectomizados y no operados es indiscriminado, a la falta de grupos control y, por último, a la no determinación de la influencia de otros factores importantes para la salud ósea, como el tabaquismo, los hábitos de vida, etc.

En FTM no operados tratados con testosterona trimestral de depósito, no se observaron cambios significativos en densidad mineral ósea (DMO) a nivel de columna lumbar al año de comenzado el TH⁴⁶, aun siendo este último insuficiente, evidenciado esto por los altos valores de gonadotrofinas séricas.

Van Kesteren y cols.²⁴ corroboraron un aumento de DMO en columna lumbar al año de TH en MTF y una caída a niveles basales a los 2-5 años de éste, habiendo mediado la orquiectomía. Los marcadores óseos de formación y resorción cayeron al año de TH y se recuperaron parcialmente en la evaluación final. En FTM observaron mantenimiento de la DMO al año de TH pero una caída de ésta tras la gonadectomía, con elevación progresiva de marcadores. La pérdida de DMO fue menor en MTF, los que, a su vez, mostraron menores niveles de LH que los FTM.

Sin embargo, otras observaciones⁴⁷ sugieren que un buen cumplimiento terapéutico del TH conlleva un adecuado mantenimiento de DMO en FTM y MTF, y que es deficiente en aquellos pacientes con mayores niveles de LH. En esta misma línea, Lips y cols.⁴⁸ encuentran preservada la DMO cortical y trabecular en FTM luego de 3 años de TH y de dos años de gonadectomía, aun con gonadotropinas altas.

Sin embargo, otros autores⁴⁹, en análisis transversales de MTF operados y con TH deficiente (altos niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y LH), describen disminución de la DMO en hueso cortical y trabecular con relación a controles masculinos, si bien no hay controles femeninos ni se conoce el estatus óseo prequirúrgico de los transexuales.

Cirugía

El TH debe interrumpirse al menos un mes antes de la cirugía para evitar complicaciones tromboembólicas, y en forma gradual para no producir cambios bruscos por su falta. Se reinicia a las 3 semanas del posquirúrgico⁵⁰.

Cirugía mamaria

En FTM se realiza la mastectomía que es, usualmente, la primera cirugía de estos pacientes (puede haber pérdida de la sensibilidad en areola y pezón, aunque suele recuperarse total o parcialmente con el tiempo). Se recomienda combinarla en el mismo acto con la histerectomía para reducir riesgos quirúrgicos y anestésicos. El objetivo de esta última intervención es doble: eliminar la fuente de secreción estrogénica y evitar el desarrollo de futuras alteraciones en útero y anexos como consecuencia del TH, si bien algunos pacientes conservan el útero por pedido personal. Se preservará el fondo vaginal para la reconstrucción uretral durante la faloplastia⁵¹.

En MTF se procede a la mastoplastia (colocación de prótesis). Esta puede no ser necesaria si, tras 18 meses de TH, hay satisfacción con el volumen mamario alcanzado²⁰.

Cirugía genital

Esta revisión no tiene por objeto la descripción detallada de los procedimientos quirúrgicos, por lo que se hará una descripción breve.

- MTF^{50,52}: se siguen los pasos que se detallan: apertura peneana, eliminación de cuerpos esponjoso y cavernosos junto con parte de uretra peneana, redireccionamiento uretral, apertura escrotal y orquiectomía, formación de labios mayores y menores con piel escrotal y circundante, creación de espacio vaginal entre recto y próstata, formación de neovagina con piel peneana invertida (o, en su defecto, con asa sigmoidea), colocación de apósito vaginal, y reconstrucción clitorídea utilizando glande y sus terminaciones nerviosas y vasculares. Se deberá evitar la penetración vaginal por el término de dos meses. Luego de la cirugía serán necesarias las dilataciones vaginales que se irán espaciando paulatinamente. Sobre 129 pacientes, Jarolim y cols.⁵² describieron, en forma retrospectiva, complicaciones perioperatorias (daño rectal), posoperatorias de corto plazo (sangrados uretrales y retención urinaria) y de largo plazo (estenosis vaginal y neouretral, foliculitis del neocapuchón clitorídeo e incontinencia urinaria de estrés) con una prevalencia del 1,5%, 4,5%, 5,2%, 5,2%, 4,5%, 2,2% y 1,5%, respectivamente.
- FTM^{51,53}: en la reconstrucción de los genitales externos (en un segundo tiempo, posterior a la mastectomía y anexohisterectomía), se procede del siguiente modo: formación escrotal a partir de labios mayores con utilización adicional de capuchón clitorídeo, prolongación uretral utilizando labios menores y pared anterior vaginal y faloplastia con colocación opcional de prótesis eréctil. Se describen distintas técnicas para la formación del falo: la faloplastia por colgajos a distancia (que utilizan tejido antebraquial u osteocutáneo del peroné, este último incluye un segmento óseo para proporcionar rigidez para la penetración. Estas técnicas son de elección ya que se realizan en un solo tiempo quirúrgico y dan como resultado un pene sensible que puede recibir una prótesis), la faloplastia por colgajos pediculados a partir de tejido crural, abdominal y del músculo recto interno (se usan poco porque requieren de varios tiempos quirúrgicos, son de alta complejidad, su efectividad es discutida y dejan un gran defecto cicatrizal en la zona dadora) y la metaidoplastia o metaidoioplastia (implica reconstruir el pene a partir del clítoris hipertrofiado tras el TH. Se realiza en un solo tiempo, garantiza mayor sensibilidad que las técnicas anteriores, pero no permite un miembro apto para la penetración). En las dos primeras técnicas, el glande se construye a partir de tejido clitorídeo. La colocación de prótesis testiculares se realiza, a su vez, en un tiempo posterior.

Hoebeke y cols.⁵⁴ tras un seguimiento de 30 meses a 129 FTM sometidos a la faloplastia, describen el

41,1% de complicaciones que requirieron cambio de la prótesis, entre las que encontramos las infecciones, erosión, disfunción o malposición.

Mañero Vázquez y cols.⁵¹ describen a las dehiscencias de las anastomosis uretrales y sus estenosis entre las complicaciones más frecuentes.

Cirugías secundarias

En MTF: condroplastia tiroidea para reducción de volumen, cirugía de reducción facial, cirugía de liposucción^{20,21}.

En FTM: liposucción de caderas y pecho, cierre de los orificios de las orejas, condroplastia tiroidea para aumento de volumen, mentoplastia con prótesis de mentón, etc. Afortunadamente para estos pacientes, a diferencia de los MTF, el efecto del TH es muy evidente, por lo que no suelen necesitar estas intervenciones⁵¹.

Monitoreo del TH^{3,22}

Se verificará el logro de los objetivos deseados y la aparición de potenciales complicaciones y efectos adversos.

En MTF y FTM se efectuará un monitoreo basal y cada 2-6 meses durante el primer año, y posteriormente cada 6-12 meses, de: medidas antropométricas, examen mamario y examen analítico (lípidos, hepatograma, glucemia, hemograma, monograma –en caso de utilizar espirolactona–, testosterona y estradiol). En cuanto a la densitometría, esta se sugiere, en pacientes gonadectomizados, siempre. En caso de poseer aún las gónadas, realizarla, de no haber factores de riesgo para fracturas, únicamente en mayores de 60 años. De existir estos o si no hubiera un buen cumplimiento terapéutico del TH, proceder como si estuvieran gonadectomizados.

En MTF se procederá, además, al control semestral-anual de prolactina y a la evaluación mamaria por métodos complementarios de imagen, al igual que en mujeres biológicas. La próstata se evaluará a partir del los 50 años, con tacto rectal, PSA y, de requerirse, ecografía.

En FTM se realizará Papanicolaou y colposcopia mientras se conserve tejido cervical uterino, y evaluación mamaria de no realizarse la mastectomía. En caso de conservar el útero, completar con ecografía bianual.

Función sexual

El buen funcionamiento sexual y el disfrute se verán opacados, en primera instancia y como es lógico prever, por el impacto negativo que produce el desarrollo mismo del TIG. A su vez el TH, la CG y la experiencia a largo plazo tendrán roles cruciales en la construcción de la sexualidad de estas personas.

De acuerdo con los conocimientos de los efectos que tienen los esteroides sexuales en varones y mujeres biológicos, pueden hipotetizarse sus efectos en transexuales. La disminución de la testosterona y el bloqueo de su receptor debería provocar una inhibición del deseo y la excitación en MTF. En estos pacientes, a su vez, los altos niveles de estrógenos deberían tener un impacto negativo agregado, como se observó en mujeres posmenopáusicas receptoras de tratamiento hormonal de reemplazo.

En contrapartida, los FTM deberían beneficiarse con mayor deseo y excitación secundarios al aumento de testosterona aunque, en ellos, la caída del tenor estrogénico debería resultar negativa.

Finalmente, en ambos, el TH puede provocar eventos que afecten la sexualidad en forma secundaria, como depresión, irritabilidad, eventos trombóticos, etc.⁵⁵.

En un grupo de 62 MTF orquiectomizados⁵⁶, la prevalencia de síndrome de deseo sexual hipoactivo (SDSH) fue del 34%, sin diferencias con un grupo control de mujeres ovuladoras, aun teniendo estas últimas niveles de testosterona total y libre mayores que las primeras. Tampoco hubo diferencias en el nivel de excitación ni hubo correlación entre excitación y valores de testosterona en el grupo transexual.

Otro reporte⁵⁷ arroja una prevalencia de SDSH del 28% en mujeres transexuales, similar a lo reportado en la literatura para mujeres en edad fértil. Estos autores observaron, en 16 MTF con SDSH, un aumento global de los niveles de testosterona tras el aporte transdérmico y un crecimiento global del deseo sexual, si bien el número de pacientes fue pequeño y no se analizó la correlación entre deseo sexual y los niveles del andrógeno.

Klein⁵⁵ en su metaanálisis evalúa el funcionamiento sexual de MTF y FTM luego de la cirugía y concluye que: 1) el deseo sexual suele aumentar en FTM y es variable en MTF; 2) la excitación en MTF es variable y no depende exclusivamente del nivel de lubricación (estas pacientes reportan, en los distintos trabajos, mayor excitación que en forma previa a la cirugía y el TH, pero menor lubricación); 3) los orgasmos en MTF son más intensos y largos (patrón femenino) y en FTM, más cortos y potentes (patrón masculino). El pronóstico sería mejor para FTM; 4) hay gran variabilidad en la función sexual posquirúrgica y no hay factores claros predictores de éxito. Influyen: situación sexual prequirúrgica, comorbilidades, presencia o no de pareja sexual y diseño del estudio; 5) los malos resultados no sólo deben atribuirse a la CG, sino también a otros factores como estrés, temor al uso de neovagina, etc., así como tampoco se deben atribuir los buenos enteramente a ella, sino también a la sensación de comodidad con un cuerpo y rol nuevos, entre otros; 6) no se cumplen los planteos

teóricos aplicables a varones y mujeres biológicos, en materia de esteroides sexuales y sexualidad.

Fertilidad

En la medicina reproductiva moderna se acepta que toda persona tiene derecho a la procreación.

Si bien son conocidos los efectos negativos de la CG y el TH sobre la fertilidad, no podemos asumir que, al someterse a dichos procedimientos, el paciente transexual está decidiendo, indirectamente, relegar su fertilidad. Esto sería lo mismo que decir que una mujer es lesbiana por elección⁵⁸. Nuestra función como agentes de la salud es, lejos de erigirnos en jueces, informar sobre las posibilidades reales para cada caso y los riesgos potenciales, ventajas y desventajas que cada uno conlleva.

En FTM puede recurrirse al tejido ovárico u oocitario conservado o de donante, con semen de donante o de la pareja. La persona gestante podrá ser la pareja, el mismo transexual si conserva el útero, o un sustituto.

En MTF se recurrirá al semen criopreservado o donado. Los oocitos pueden ser de la pareja o donados. La persona gestante será la pareja o un sustituto.

Pronóstico y evolución general

Luego de la readecuación sexual, el primer período suele ser de euforia y renacimiento. Luego podrán comenzar a aparecer las dificultades relacionadas con la nueva condición sexual⁶.

Hay un 80% de mejoría global y psiquiátrica tras la CG, con mejor pronóstico para FTM⁵⁹. La CG suele reducir los síntomas neuróticos y la tasa de suicidios^{6,59}, y deriva en aumento del número de parejas estables⁵⁹; los MTF buscan compañeros nuevos y los FTM conservan los anteriores.

El nivel de aceptación social y profesional suele ser mejor para FTM, quienes parecen mejor adaptados a la transformación⁶.

Los transexuales no homosexuales (orientados al sexo opuesto al biológico) tienen peor pronóstico, lo que, seguramente, tiene que ver con la realidad de tener que enfrentar el cambio de sexo, sumado a que comienzan a vivir como homosexuales⁵⁹.

Los factores de riesgo globales para una mala evolución son: estatus psiquiátrico alterado de base, ser mayor de 30 años al momento de la cirugía, TH o CG insatisfactorios, mala inserción social y/o profesional y falta de apoyo del entorno.

Mortalidad

Un reciente estudio de cohortes con una mediana de seguimiento de 18,5 años²⁹ en 966 MTF y 365 FTM sometidos a TH y CG destaca una mortalidad el 51% mayor en MTF que en la población general a expensas

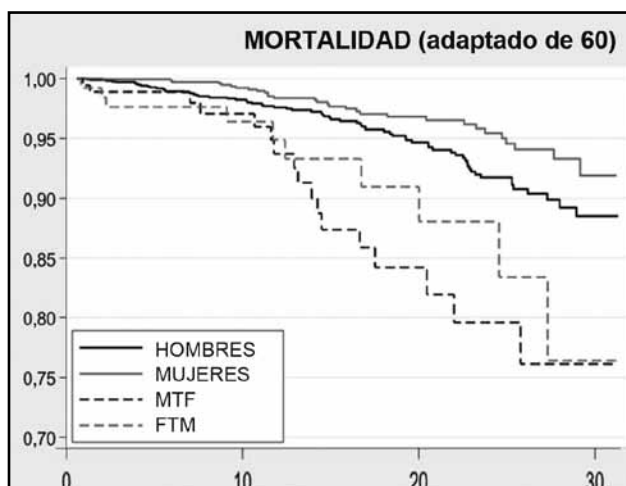
de, fundamentalmente, suicidios, uso de drogas ilícitas y HIV. También informan mayor mortalidad cardiovascular y por cáncer de pulmón y neoplasias hematológicas (si bien no hay reportes de asociación entre cáncer hematológico y hormonas sexuales, el nexo entre linfoma no Hodgkin y HIV podría ser, en parte, la explicación de este hallazgo). Al comparar aquellos MTF que utilizaron estrógenos en forma continua *versus* aquellos que así no lo hicieron, la mortalidad es la misma, excepto para la causa cardiovascular, que es mayor en el primer grupo.

La mortalidad en los varones transexuales es similar a la de la población general. El único factor que es responsable de mayor tasa de muertes en este grupo es el uso de drogas ilícitas. No se encontraron casos de cáncer de mama en ninguno de los dos grupos de transexuales.

En resumen, el aumento de mortalidad en MTF se debió, fundamentalmente, a causas no hormonales pero el uso de etinilestradiol se asoció a mayor mortalidad cardiovascular. En FTM la mortalidad en mayores de 65 años no pudo evaluarse por no haber pacientes en este grupo etario.

Los cambios en la dieta y los hábitos de vida, el abandono del tabaquismo y la realización de actividad física deben tenerse en cuenta para intentar reducir la mortalidad cardiovascular en MTF. Por otra parte, deberían instrumentarse acciones preventivas más intensas para reducir la tasa de muertes por HIV, suicidios y abuso de drogas.

Otro reciente estudio de cohortes⁶⁰ evaluó la mortalidad en 324 transexuales (191 MTF y 133 FTM) seguidos por hasta 30 años. Ésta fue globalmente mayor (2,8, 95% IC 1,8-4,3) fundamentalmente a expensas de una mayor tasa de suicidios. Se registró, a su vez, mayor índice de actos criminales en FTM pero no en MTF.



AÑOS DE SEGUIMIENTO

Conclusiones

Habiendo analizado los distintos aspectos inherentes a la realidad transgénero, queda claro que el abordaje de estos individuos debe ser multidisciplinario y llevado a cabo por personas idóneas, a fin de procurar los mejores resultados posibles, aun cuando no se conozcan con exactitud los mejores esquemas terapéuticos ni sus efectos adversos y mortalidad global a largo plazo.

Debemos, como profesionales de la salud, pero ante todo como seres humanos, ser capaces de comprender el sufrimiento de este grupo y tratar de no acrecentarlo, aún más, contribuir para reducirlo.

Importante es comprender que, aun sabiendo que hay mejores resultados globales y, probablemente, menor mortalidad en FTM, la posibilidad de no realizar intervenciones deletéreas en MTF no forma parte de nuestras opciones ya que el malestar por la disforia de género no tratada prevalece por sobre las potenciales complicaciones de cirugías y tratamientos hormonales.

Referencias

1. Meyerowitz J. How sex changed: a history of transsexuality in the United States. Cambridge, MA: Harvard University Press. 2002.
2. Corra G. Trastornos sexuales y de la identidad sexual. En: Tenconi JC (ed.). Tratado de Actualización en Psiquiatría (13ª edición). Buenos Aires: Sciens. 2007:20-26.
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer III WJ, Spack NP, Tangpricha V, Montori VM. Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab* 2009; 94(9):3132-3154.
4. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization. 1992.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ª edición). Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 2000.
6. Otero A. Conducta y patología sexual. En: Vallejo Ruiloba J (ed.). Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría (4ª edición). Barcelona: Masson. 1998:273-278.
7. Cambasani O. ¿Qué me pasa doctor? En: García Ruiz M (ed.). Guía Transexuales, Consejo de la Juventud del Principado de Asturias-Consejería de la salud y servicios sanitarios, p. 73-83.
8. Sein T, Rafei UM. No more cradles in the graveyards. *Regional Health Forum* 2002; 6:1-18.
9. Saez Sesma S. Identidad y transexualidad. En: García Ruiz M (coord.). Guía Transexuales, Consejo de la Juventud del Principado de Asturias, Consejería de la salud y servicios sanitarios. 2005:9-25.
10. Michel A, Mormont C, Legros JJ. A psycho-endocrinological overview of transsexualism. *Eur J Endocr* 2001; 145:365-376.
11. Baba T, Endo T, Honma H, Kitajima Y, Hayashi T, Ikeda H, Masumori N, Kamiya H, Moriwaka O, Saito T. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Rep* 2007; 22(4):1011-1016.
12. Gooren LJ. The neuroendocrine response of luteinizing hormone to oestrogen administration in heterosexual, homosexual, and transsexual subjects. *J Clin Endoc Metab* 1986; 63:583-588.
13. Hulshoff Pol H, Cohen Kettenis P, Van Haren NE, Peper JS, Brans RG, Cahn W, Schnack HG, Gooren LJ, Kahn RS. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocr* 2006; 155:S107-S114.
14. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endoc Metab* 2000; 85:2034-2041.
15. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 1995; 378:68-70.
16. García Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain* 2008; 131:3132-3146.
17. Luders E, Sánchez FJ, Gaser C, Toga AW, Narr KL, Hamilton LS, Vilain E. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *NeuroImage* 2009; 46:904-907.
18. Green R, Blanchard R. Trastornos de la identidad sexual. En: Kaplan H (ed.). Tratado de Psiquiatría (6ª edición). Baltimore: Intermedica. 1995:1274-1285.
19. Houk C, Lee P. The Diagnosis and Care of Transsexual Children and Adolescents: A Pediatric Endocrinologists' Perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:103-109.
20. Meyer III W, Bockting W, Cohen-Kettenis P, Coleman E, Di Ceglie D, Devor H, Gooren L, Joris Hage J, Kirk S, Kuiper B, Laub D, Lawrence A, Menard Y, Monstrey S, Patton J, Schaefer L, Webb A, Wheeler CC. The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Associations Standards of Care For Gender Identity Disorders, Sixth Version 2001:1-22.
21. Gooren L. Hormone Treatment of the Adult Transsexual Patient. *Horm Res* 2005; 64(suppl 2):31-36.
22. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine Treatment of Transsexual People: A Review of Treatment Regimens, Outcomes, and Adverse Effects. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88(8):3467-3473.
23. Mieszczyk J, Eugster EA. Treatment of precocious puberty in McCune Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4(Suppl 4):419-422.

24. Van Kesteren P, Lips P, Gooren L, Asscherman H, Megens J. Long-term-follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexual people treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:347-354.
25. Leiter E, Futterweit W, Brown G. Gender reassignment: psychiatric, endocrinologic, and surgical management. En: Webster G, Kirby R, King L, Goldwasser B (eds.). *Reconstructive urology*, cap. 23. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1993:921-932.
26. Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, Magdeleyns EJ, Tans G, Gooren LJ, Rosing J. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endoc Metab* 2003; 88:5723-5729.
27. Schlatterer K, Yassouridis A, von werder K, Poland D, Kemper J, Stalla G. A follow-up study for estimating the effectiveness of a cross-gender hormone substitution therapy on transsexual patients. *Arch Sex Behav* 1998; 27:475-492.
28. Levy A, Crown A, Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:409-418.
29. Asscherman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde W, van Trotsenburg AA, Gooren LJ. A long term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocr* 2011 (en prensa).
30. Jockenhovel F. Androgen substitution. En: Jockenhovel F (ed.). *Male hypogonadism*. Bremen: Uni-Med Science. 2004:89-116.
31. Mueller A, Kiesewetter F, Binder, H, Beckmann MW, Dittrich R. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocr Metab* 2007; 92:3470-3475.
32. Jacobeit JW, Louis MD, Gooren LJ, Schutle HM. Long-Acting Intramuscular Testosterone Undecanoate for Treatment of Female-to-Male Transgender Individuals. *J Sex Med* 2007; 4:1479-1484.
33. Nolting M, Onetto C, Straminsky V. Terapia Hormonal De Reemplazo. En: SAEGRE (eds.). *Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. Buenos Aires: Journal. 2006:678-703.
34. Van Kesteren PJ, Asscherman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:337-342.
35. Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscherman H, Seidells JC, Gooren LJ. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:562-571.
36. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Finer N. Breast cancer after bilateral subcutaneous mastectomy in a female-to-male transsexual. *Breast* 2003; 12:290-293.
37. Van Kesteren P, Meinhardt W, van der Valk P, Geldof A, Megens J, Gooren L. Effects of estrogens only on the prostates of aging men. *J Urol* 1996; 156:1349-1353.
38. Perrone AM, Cerpolini S, Salfi Nc, Ceccarelli C, Badioli De Giorgi L, Formelli G, Casadio P, Ghi T, Pelusi G, Pelusi C, Meriggiola MC. Effect of Long-Term Testosterone Administration on the Endometrium of Female-to-Male (FtM) Transsexuals. *J Sex Med* 2009; 6:3193-3200.
39. Futterweit W, Deligdisch L. Histological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:16-21.
40. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3913-3918.
41. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: III. Cardiovascular Disease. *J Androl* 2009; 30:477-494.
42. Traish AM, Saad F, Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. *J Androl* 2009; 30:23-32.
43. Elamin MB, Zumaeta García M, Hassan Murad M, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol* 2010; 72:1-10.
44. Berra M, Armillotta F, Demidio L, Costantino A, Martorana G, Pelusi G, Meriggiola MC. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl* 2006; 8(6):725-729.
45. Yahyaoui R, Esteva I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martinez G, Martinez J, Gomez-Zumaquero JM, Gonzalez I, Hernando V, Soriguer F. Effect of Long Term Administration of Cross-Sex Hormone Therapy on Serum and Urinary Uric Acid in Transsexual Persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2230-2233.
46. Meriggiola MC, Amillotta F, Costantino A, Altieri P, Saad F, Kalthorn T, Perrone AM, Ghi T, Pelusi C, Pelusi G. Effects of Testosterone Undecanoate Administered Alone or in Combination with Letrozole or Dutasteride in Female to Male Transsexuals. *J Sex Med* 2008; 5:2442-2453.
47. Reutsche A, Kneubuehl R, Birkhaeuser MH, Lippuner K. Cortical and trabecular bone mineral density in transsexuals after long-term cross-sex hormonal treatment: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2005; 16:791-798.
48. Lips P, van Kesteren P, Asscherman H, Gooren L. The Effect of Androgen Treatment on Bone Metabolism in Female-to-Male Transsexuals. *J Bone Min Res* 1996; 11(11):1769-1773.
49. Lapauw B, Taes Y, Simoens S, Caenegem EV, Weyers S, Goemaere S, Toye K, Kaufman JM, Tsjoen GG. Body composition, volumetric and areal bone parame-

- ters in male-to-female transsexual persons. *Bone* 2008; 43:1016-1021.
50. Protocolo de la Cirugía de Reasignación Sexual. Guía de la Cirugía de Reasignación Sexual. Clínica Mediterránea. Barcelona. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/502970>.
51. Mañero Vázquez I, Jiménez Cano C, Montull Vila P. Cirugía de reasignación sexual de mujer a hombre. *C. Med Psicossom* 2006; 78:40-46.
52. Jarolim L, Sedy J, Schmidt M, Naňka O, Foltán R, Kawaciuk I. Gender Reassignment Surgery in Male-to-Female Transsexualism: A Retrospective 3-Month Follow-up Study with Anatomical Remarks. *J Sex Med* 2009; 6:1635-1644.
53. Selvaggi G, Monstrey S, Ceulemans P, TSjoen G, De Cuypere G, Hoebeke P. Genital Sensitivity After Sex Reassignment Surgery in Transsexual Patients. *Ann Plast Surg* 2007; 58:427-433.
54. Hoebeke PB, Decaestecker K, Beysens M, Opdenakker Y, Lumen N, Monstrey SM. Erectile implants in female-to-male transsexuals: our experience in 129 patients. *Eur Urol* 2010; 57(2):334-340.
55. Klein C, Gorzalka B. Sexual Functioning in Transsexuals Following Hormone Therapy and Genital Surgery: A Review. *J Sex Med* 2009; 6:2922-2939.
56. Elaut E, De Cuypere G, De Sutter P, Gijs L, Van Trotsenburg M, Heylens G, Kaufman JM, Rubens R, Tsjoen G. Hypoactive sexual desire in transsexual women: prevalence and association with testosterone levels. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:393-399.
57. Kronawitter D, Gooren LJ, Zollver H, Oppelt PG, Beckmann MW, Dittrich R, Mueller A. Effects of transdermal testosterone or oral dydrogesterone on hypoactive sexual desire disorder in transsexual women: results of a pilot study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:363-368.
58. De Sutter P. Gender reassignment and assisted reproduction. *Hum Repr* 2001; 16(4):612-614.
59. Hassan Murad M, Elamin MB, Zumaeta García M, Mullan RJ, Murad A, Erwin P, Montori V. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clin Endocrinol* 2010; 72:214-231.
60. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson A, Långström N, Landén M. Long-Term Follow Up of Transsexual Persons Undergoing Sex Reassignment Surgery: Cohort Study in Sweden. *PLoS One* 2011; 6(2):e16885.