



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

**Estudio del PSA durante la terapia de androgenización en el hombre transgénero**

PSA study during androgenisation therapy in transgender men

**Autor/a:** Carlos Latorre Mesa

**Director/es:** María Teresa García Unzueta y Aurelia Villar Bonet

**Santander, junio de 2023**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ALT: Alanina aminotransferasa
- AST: Aspartato aminotransferasa
- DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato
- dL: Decilitro
- FSH: Hormona foliculoestimulante
- g: Gramo
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
- GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina
- HbA1c: Hemoglobina glicada
- HDL: Lipoproteína de alta densidad
- Hk2: Calicreína humana 2
- hk3: Calicreína humana 3
- IAL: Índice de andrógenos libres
- im: Intramuscular
- IMC: Índice de masa corporal
- L: Litro
- LDL: Lipoproteína de baja densidad
- LH: Hormona luteinizante
- µg: Microgramo
- mg: Miligramo
- mL: Mililitro
- mUI: Miliunidades internacionales
- ng: Nanogramo
- nmol: Nanomol
- PCR: Proteína C reactiva
- pg: Picogramo
- PSA: Antígeno prostático específico
- SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales
- TSH: Hormona estimulante del tiroides
- TXM: Transgénero masculino
- UI: Unidades Internacionales

# **ÍNDICE**

## **1.-Resumen/Abstract**

## **2.-Introducción**

### **2.1-Epidemiología**

### **2.2-Etiología**

### **2.3-Tratamiento utilizado**

### **2.4-Actualidad**

## **3.-Objetivos**

## **4.-Metodología**

## **5.-Resultados y Discusión**

### **5.1-Datos de los TXM en relación a sus respectivos CIS:**

### **5.2-Comparación de los TXM con CIS**

## **6.-Conclusiones**

## **7.-Anexos**

### **7.1-Hoja de información al paciente**

### **7.2-Consentimiento informado**

### **7.3-Pósters:**

### **7.4-Comité de Ética**

## **8.-Agradecimientos**

## **9.-Bibliografía**

## **1.-RESUMEN**

Los hombres transgénero (TXM) son personas a las que se les asignó género 'femenino' al nacer y manifiestan una identidad de género masculina.

Existe una carencia de datos de calidad en cuanto a la investigación de las consecuencias del uso a largo plazo de testosterona (terapia de afirmación de género), ya que los protocolos actuales promueven un tratamiento con andrógenos ilimitado.

El objetivo principal es encontrar nuevos marcadores que permitan evaluar de forma objetiva el proceso de androgenización del hombre transgénero, para así ofrecer un tratamiento personalizado y prevenir efectos indeseados. Uno de los marcadores en estudio es el PSA, que incrementa su producción tras la terapia de androgenización.

En nuestro estudio presentamos datos de 19 TXM en seguimiento cada 3 meses durante 1 año de tratamiento hormonal cruzado. Entre los parámetros básicos analizados en su control evolutivo se observa incremento estadísticamente significativo en el hematocrito, hemoglobina, número de hematíes y creatinina ya desde los 6 meses post-tratamiento. También se incrementan los niveles de ALT, GGT y fosfatasa alcalina, siendo significativos desde los 9 meses. De manera específica analizamos los niveles de andrógenos y el PSA sérico, mostrando significación a partir del tiempo 6 y 9, respectivamente. La mayor originalidad de nuestro estudio ha sido la comparación frente a sujetos CIS tanto mujeres como hombres.

## **ABSTRACT**

Transgender men (TXM) are people who were assigned a 'female' gender at birth and manifest a male gender identity.

There is a lack of quality data regarding the investigation of the consequences of long-term testosterone use (gender affirming therapy), as current protocols promote unlimited androgen therapy.

The main objective is to find new markers that allow us to objectively evaluate the androgenization process of transgender men, in order to offer personalized treatment and prevent unwanted effects. One of the markers under study is PSA, which increases its production after androgenization therapy.

In our study, we present data from 19 TXM followed-up every 3 months during 1 year of crossover hormonal treatment. Among the basic parameters analyzed in their evolutionary control, a statistically significant increase in hematocrit, hemoglobin, number of red blood cells and creatinine was observed already from 6 months post-treatment. The levels of ALT, GGT and alkaline phosphatase also increase, being significant from 9 months. Specifically, we analyzed androgen levels and serum PSA, showing significance from time 6 and 9, respectively. The greatest originality of our study has been the comparison against CIS subjects both women and men.

## **2.-INTRODUCCIÓN**

El término transgénero hace referencia a aquellas personas cuya identidad de género y expresión no conforman las normas y expectativas tradicionales asociadas al género asignado al nacer. Por tanto, hombres transgénero (TXM) son personas a las que se les asignó género 'femenino' a la hora de nacer y tienen una identidad de género y/o una expresión de género masculina. Las personas que no son transgénero son llamadas CIS, que es la forma en la que nos vamos a referir en este estudio a nuestros controles no transgénero (1).

Con el anteproyecto de Ley para la igualdad real y efectiva de las personas trans y para la garantía de los derechos de las personas LGTBI en España en el año 2022, se ha cambiado el concepto de persona transgénero, permitiéndose ahora la "autodeterminación de género", ya que se legaliza el cambio de sexo sin necesidad de informe médico ni psicológico, y sin la necesidad de realizar ningún tratamiento médico (2).

### **2.1-EPIDEMIOLOGÍA**

Estudios realizados a la población estadounidense describen una prevalencia actual en torno al 0,5% en la población, siendo esta mayor para las mujeres transgénero que para los hombres transgénero. Además, también se observa un aumento en la prevalencia entre individuos con edades comprendidas entre los 13 y 17 años, llegando al 1,4% de prevalencia. La prevalencia ha aumentado considerablemente con respecto a décadas anteriores. Entre las posibles causas de este aumento están el aumento de la visibilización del colectivo en los medios, y la mejora tanto en la atención proporcionada como de los medios disponibles para llevar a cabo el proceso (3). En España, la prevalencia se sitúa en mujeres transgénero de 1:9685, y de hombres transgénero 1:15.456, aunque esta prevalencia no está del todo estudiada (4).

El número de hombres transgénero se está acercando al de mujeres transgénero, de hecho, en Cantabria, hay profesionales que afirman que actualmente hay más nuevos casos de hombre transgénero.

### **2.2-ETIOLOGÍA**

La etiología es un tema complejo y poco investigado. Existen teorías que la relacionan al ambiente familiar o las relaciones interpersonales. Algunos estudios llegan a la conclusión de que existe causa genética, siendo esta influencia mayor en hombres que en mujeres. En resumen, la etiología es un complejo proceso biopsicosocial junto con influencias genéticas aún no investigadas en profundidad (5).

Las personas transgénero tienen un aumento en la prevalencia de trastornos afectivos y trastornos psiquiátricos, y, también, en la tasa de suicidio. Esto es debido a las dificultades que suelen encontrar en el ámbito familiar y social, y al arduo proceso médico al que deben someterse, entre otras posibles causas. Por ello, debemos mejorar el proceso asistencial, con ello podremos combatir uno de los puntos más importante a la hora de provocar alteraciones psicológicas en los sujetos transgénero (6).

Sin embargo, existen estudios recientes que cambian la visión sobre este asunto, ya que demuestran que, tras 2 años de tratamiento de afirmación de género, los sujetos transgénero mejoran su funcionamiento psicosocial (7).

## **2.3-TRATAMIENTO UTILIZADO**

En la actualidad, el tratamiento principal de los hombres transgénero se basa en la administración de testosterona para conseguir el desarrollo de los caracteres secundarios sexuales propios al varón CIS. El uso de análogos de la GHRH queda restringido en menores para retrasar la pubertad o en el adulto que presenta importante disforia por la aparición de la menstruación. Otra opción farmacológica es el acetato de medroxiprogesterona; tanto esta opción como los análogos de GnRH se barajan ante sujetos con diagnóstico poco claro, en los cuales es recomendable llevar a cabo medidas reversibles.

Lo más comúnmente usado son los ésteres de testosterona inyectables (testosterona cipionato y propionato son los usados en Cantabria, también se puede usar el enantato) (4), el undecanoato de testosterona también se puede usar en Europa, no así en EE. UU (8). Con este tratamiento, conseguimos varios objetivos, como es el cese de la menstruación, aumento del vello, profundización de la voz, aumento de la masa magra y disminución de la masa grasa, aumento del tamaño del clítoris...Sin embargo, también existen bastantes efectos indeseados, en especial cardiovasculares, asociados a esta androgenización, como son una reducción de la lipoproteína de alta densidad (HDL) con aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL), aumento de triglicéridos o aumento de la tensión arterial; riesgo de trombosis, incremento de la resistencia a la insulina, entre otros. La vía de administración de la testosterona juega un papel importante en el riesgo cardiovascular, ya que la absorción varía y según cual se use existe más riesgo de efectos secundarios. También se ha comprobado que, con el uso de testosterona, se reducen los niveles de prolactina y de gonadotropinas (9).

Uno de los efectos secundarios que se encuentra con más frecuencia es el aumento del hematocrito. Este parámetro nos sirve de forma indirecta para ajustar la dosis de testosterona, bien se prolonga el espacio de la dosis o algunos autores proponen realizar sangrías. Otro efecto adverso encontrado en algunos estudios es el aumento de la homocisteína (10). También cabe destacar un estudio que demostró el descenso de adiponectina, relacionándose con el aumento del riesgo cardiovascular previamente comentado (11).

En otro estudio se observó un aumento de la Proteína C reactiva (PCR), lo que se relaciona con un estado inflamatorio presente en los sujetos que están siendo tratados (12). Existe también un aumento de los niveles basales de cortisol, tras haber estado usando el tratamiento con testosterona por largo tiempo (11).

Es muy importante que se informe a los hombres transgénero de todas las posibles consecuencias fisiológicas, los riesgos para la salud, así como las limitaciones existentes del uso prolongado de andrógenos (14).

Los principales cambios fenotípicos y hormonales ocurridos en las personas transgénero se resumen en la Imagen 1.

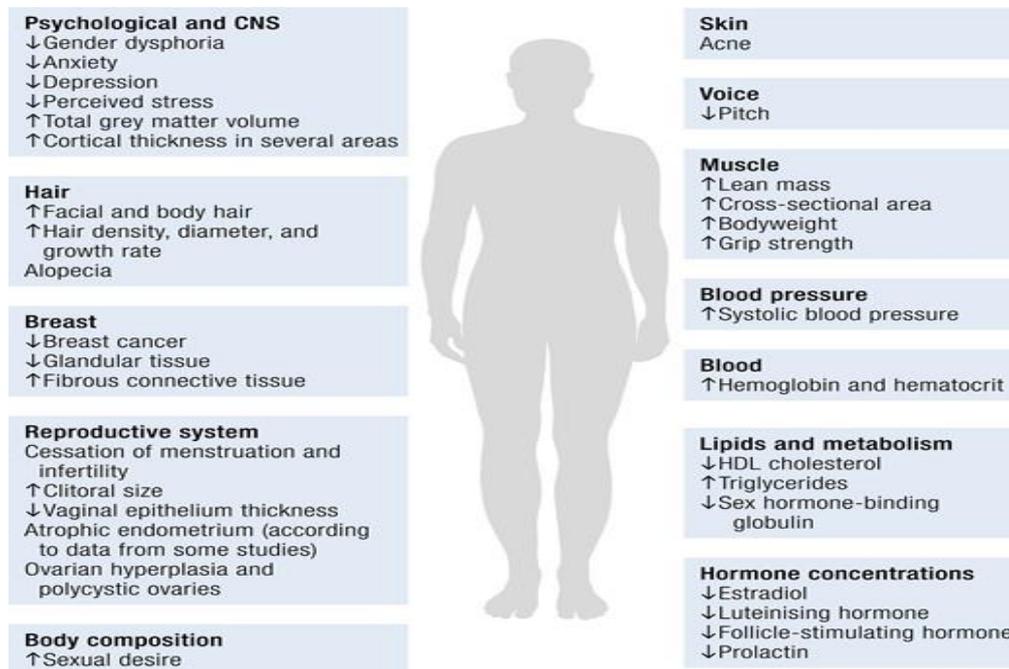


Imagen 1. Efectos del tratamiento con testosterona en hombres transgénero. Tomado de: Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):301-311 (15).

El manejo quirúrgico de los hombres transgénero consiste en la realización de una ablación endometrial, y, de forma más radical, realizar una histerectomía con doble anexectomía y mastectomía (8).

En cuanto a la mortalidad, existen pocos estudios al respecto, pero en la mayoría se encuentra una mortalidad aumentada en personas transgénero sometidas a terapia hormonal como tratamiento. Esta mortalidad no disminuye con el paso del tiempo (16).

Necesitamos mejorar la educación prestada sobre las personas transgénero tanto en las facultades de medicina, como a todos los niveles educativos, y aún más importante, entre los proveedores de atención médica. Cuanto más conocimiento tengamos sobre estos sujetos, mejor podremos optimizar el tratamiento en ellos, conseguiremos proporcionar un trato más justo, de manera que se sienta más comprendidos y aceptados, y el seguimiento médico en ellos será más cercano a la normalidad (16).

## 2.4-ACTUALIDAD

El principal problema al que nos enfrentamos a la hora de estudiar y perfeccionar el tratamiento de los hombres transgénero es la gran limitación existente en la investigación de las consecuencias del uso a largo plazo de testosterona, y la carencia de datos de calidad. Algunas causas de esto son, la escasez de ensayos clínicos aleatorizados (donde las cuestiones éticas han jugado un papel importante), el uso subóptimo de grupos de control, pérdidas durante el seguimiento, y una gran dificultad

a la hora de reclutar muestras representativas de la población transgénero masculina (15).

Los protocolos actuales promueven un tratamiento con andrógenos ilimitado. Con una monitorización basada en la determinación de testosterona sérica a los tres meses, y luego semestral-anual. El objetivo es mantener unos niveles de testosterona entre 3-10 nanogramos/mililitro (ng/mL), y de estradiol niveles por debajo de 50 picogramos/ml (pg/ml) (4). Sin embargo, estos protocolos se han realizado por consenso, ante la falta de evidencia científica debido a las causas antes expuestas.

En las determinaciones bioquímicas encontramos que las variables que se miden en los diferentes estudios varían notablemente, siendo los más usados la determinación del perfil lipídico y el hematocrito (como marcador indirecto de la respuesta tisular), pero en muchos se añaden variables sin relación con parámetros hormonales. Las calicreínas, han sido estudiadas como marcador en un estudio, donde se concluyó que la calicreína humana 3 (hk3) (H-quininógeno), también llamado antígeno prostático específico (PSA) aumentaba tanto en suero como en orina, y la calicreína humana 2 (hk2) en orina, siendo los demás subtipos normales (17). Su uso como marcador de androgenización sería de gran ayuda a la hora de establecer los límites de dosis en el tratamiento de los hombres transgénero.

El PSA es una glicoproteína secretada por las glándulas prostáticas, que actualmente es usado como marcador tumoral del cáncer de próstata, por su demostrada implicación en el microambiente cancerígeno, como se puede ver en la Imagen 2.

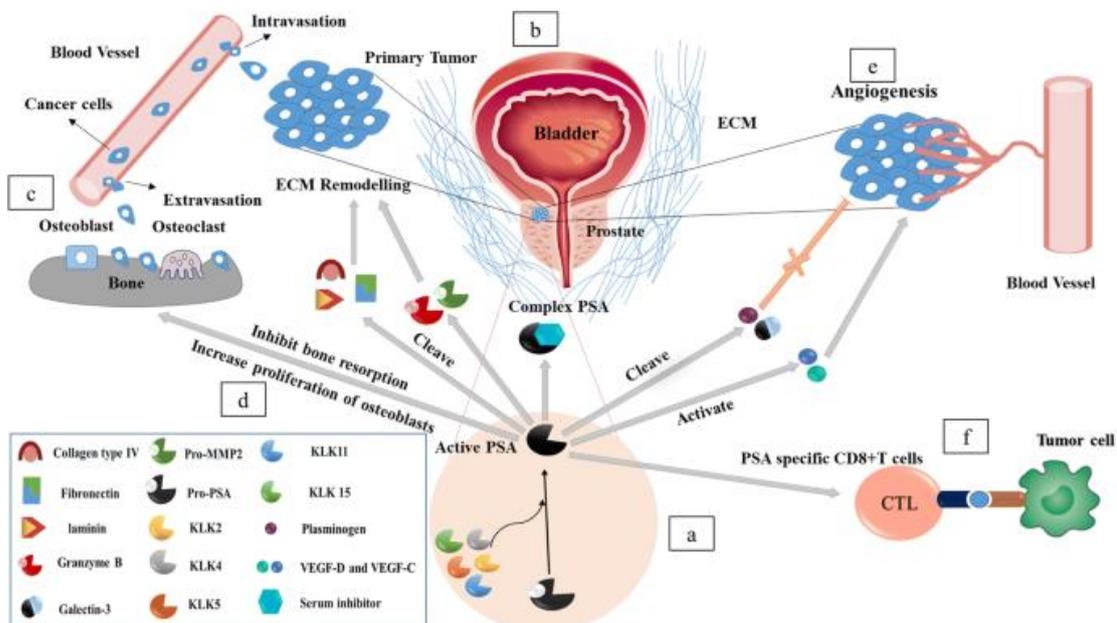


Imagen 2. PSA en el microambiente cancerígeno. Tomado de: Moradi A, Srinivasan S, Clements J, Batra J. Beyond the biomarker role: prostate-specific antigen (PSA) in the prostate cancer microenvironment. *Cancer Metastasis Rev.* 2019; 38(3):333-346 (24).

En las mujeres, existen estudios que han demostrado que también se produce en el tejido mamario, en el ovárico, glándulas de Skene periuretrales y en el líquido amniótico (18). La síntesis de PSA se encuentra bajo la regulación de las hormonas esteroideas como andrógenos, glucocorticoides y progestágenos, que se une a los receptores que expresan estos tejidos (19). Se han realizado estudios en mujeres con hiperandrogenismo, donde se ha comprobado que los niveles urinarios de PSA están significativamente elevados, demostrando su incremento debido a la hiperandrogenización. Existen estudios que han estudiado el PSA como control de androgenización en mujeres con hirsutismo (20).

Se cree que, en los hombres transgénero, el principal productor del PSA encontrado en orina sean las glándulas de Skene, que se encuentran en la cúpula vaginal, podemos ver su anatomía en la Imagen 3. Esto no está del todo investigado y harían falta más estudios. Estas glándulas tienen un origen embrionario común con la próstata (21).

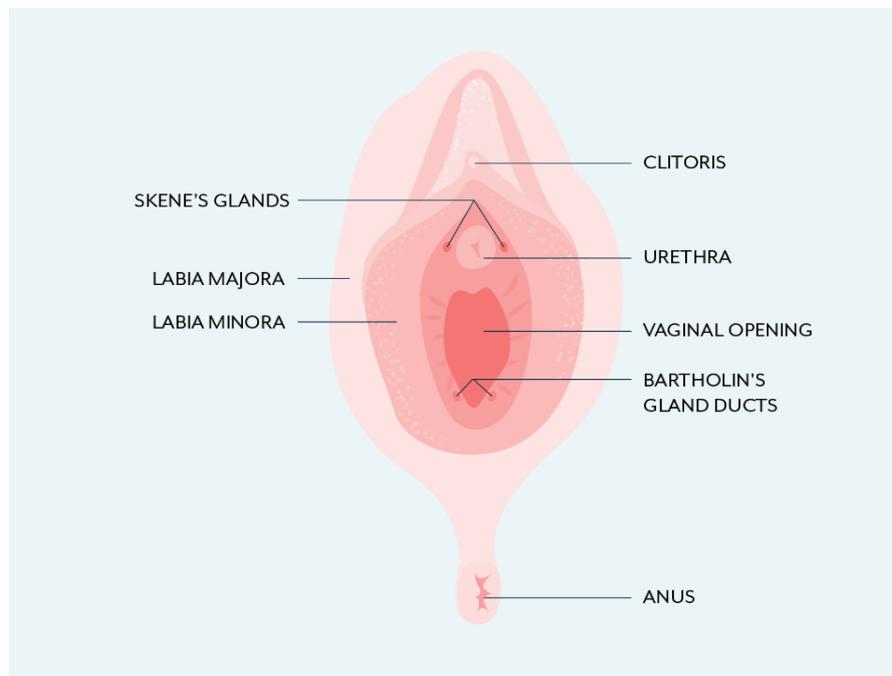


Imagen 3. Anatomía de las glándulas de Skene femeninas. Tomado de: Sue Bedford. Skene's Glands and Recurrent UTI [Internet]. Live UTI Free; Dec 12 2022. [Consultado 28/02/2023]. Disponible en: <https://liveutifree.com/skenes-glands/> (25).

Lo que sí ha quedado demostrado es que, con el tratamiento hormonal proporcionado a los hombres transgénero, es decir, con el uso de dosis incrementales de andrógenos, se incrementan tanto los niveles de PSA sérico como urinario (19). Tras realizar una mastectomía a los sujetos transgénero, los niveles de PSA descienden, lo que apoya que el tejido mamario juega un rol en la generación de este antígeno; sin embargo, los niveles de PSA en estos siguen estando más elevados que los encontrados en la población general no transgénero, quedando con esto demostrado que existen otros tejidos donde se produce el PSA (17).

Este trabajo se fundamenta en la necesidad de realizar estudios actualizados sobre una demanda que, como se ha dicho previamente, se encuentra en incremento por la sociedad. Nuestro objetivo principal es el de encontrar nuevos marcadores que permitan evaluar de forma objetiva el proceso de androgenización del hombre transgénero, y de esta manera poder ofrecer un tratamiento personalizado, y poder prevenir los efectos indeseados que ocurren con el tratamiento actual. Además, en este estudio vamos a tener dos grupos de control comparativos por cada sujeto transgénero. Los grupos control estarán conformados hombres y mujeres CIS emparejados por edad. De esta manera, por cada hombre transgénero, tendrá como comparación una mujer y un hombre CIS, con el objetivo de encontrar las dosis mínimas necesarias para encontrar diferencias hormonales y bioquímicas con respecto a las mujeres de control, o en las que desaparecen las diferencias con respecto a los hombres de control.

### 3.-OBJETIVOS

Actualmente, la terapia hormonal usada en los sujetos transgénero se basa en la administración de testosterona. Se utiliza un protocolo basado en el aumento progresivo de la dosis, en función de parámetros bioquímicos de androgenización y de riesgo cardiovascular, porque es bien conocida la asociación entre el tratamiento de androgenización y el incremento de riesgo cardiovascular.

Este estudio pretende analizar evolutivamente los parámetros hormonales, junto con el PSA (que en los sujetos TXM se produce en las glándulas de Skene de la cúpula vaginal) y el riesgo cardiovascular asociado, en un intento de lograr un ajuste de dosis personalizado en función del grado de androgenización que presenta el individuo a lo largo de la terapia, con el fin de evitar una sobreexposición innecesaria del individuo a los andrógenos, equiparando la dosis al hombre CIS.

#### Objetivos concretos:

- Valoración de los niveles de andrógenos (testosterona, testosterona libre, índice androgénico libre (IAL), dehidroepiandrosterona (DHEA-s), androstenediona y de su metabolito en orina, androstanodiol), cada 3 meses, en una cohorte de hombres transgénero, tras el tratamiento de afirmación de género.

- Valoración de los niveles de PSA en los mismos tiempos.

- Determinación de parámetros clínicos de riesgo cardiovascular (índice de masa corporal (IMC), y de parámetros bioquímicos de evaluación de riesgo cardiovascular (glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico, índice HOMA-IR).

- Comparación de esta cohorte con un grupo de hombres y mujeres no transgénero (CIS) emparejados por edad, y evaluación de a qué tiempo y dosis de la terapia transgénero ya no existen diferencias con el hombre CIS.

- Relación del nivel de andrógenos con el nivel de PSA y con los parámetros de riesgo cardiovascular.

## 4.-METODOLOGÍA

### Población a estudio

Este es un estudio piloto de 19 hombres transgénero que han completado el año de evolución post-tratamiento dentro de un estudio que continúa el reclutamiento y evaluación de hombres transgénero hasta llegar a los 40 hombres transgénero, con los objetivos arriba propuestos entre otros. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de Cantabria (CEIC) y se obtuvo el consentimiento informado y por escrito de todos los participantes y es un subgrupo piloto del proyecto BECA MENTORING del IDIVAL MTVAL21/01.

En cada visita además de la evaluación clínica se procede a una extracción de sangre para realización de la analítica necesaria para el proceso asistencial más extracción de suero y plasma extra para los estudios específicos del estudio. Tras la extracción las muestras destinadas al estudio se centrifugarán, alicuotarán y congelarán a -40°C hasta el ensayo para realización conjunta de las muestras evitando la variación interensayo. Además, se recogerá y guardará a -40°C orina de 24h para las determinaciones urinarias.

Las visitas y extracción de muestras para el estudio analítico se realizaron cada 3 meses una vez incluido el sujeto en el estudio y firmado el consentimiento informado (Ver anexo).

En la primera visita a la consulta de identidad de género en nuestro Hospital se recogieron los datos demográficos (edad, peso, talla e IMC), se solicita estudio citogenético, impedanciometría, radiografía de tórax, ecografía abdominal y escrotal y bioquímica completa. La analítica basal se obtiene cuando el hombre transgénero se encuentra en fase folicular, para que el ovario se encuentre en reposo. En la segunda consulta, si es adecuado, se comienza el tratamiento con propionato de testosterona (Testex) a dosis de 25mg/mes im durante tres meses, tras esto se citará con nueva analítica a la consulta. En la siguiente consulta y tras valoración clínico-analítica se incrementa la dosis a 50 mg/mes durante tres meses (media ampolla de 100mg, Testex prolongatum) y de nuevo control, se solicita nueva analítica antes de la siguiente consulta. Tras 3 meses y tras nueva valoración se incrementa la dosis a 100 mg/mes durante tres meses. En la quinta consulta si los resultados son normales se incrementa la dosis a 250 mg/mes durante tres meses (Una ampolla de 250 de Testex prolongatum). En la sexta consulta con resultados adecuados hay dos opciones: 1) Administrar una nueva dosis de 250mg/mes durante tres meses y citar a partir de ese momento cada 6 meses prescribiendo ese mismo medicamento o, 2) Iniciar tratamiento con la forma de liberación prolongada, testosterona undecanoato 1000 mg/3 meses (Reandron 1000mg). Con consultas también cada 6 meses para seguimiento.

Además, hasta el momento de presentación de este trabajo se reclutaron 27 mujeres CIS y 15 varones CIS emparejados por edad en los que se realizaron de manera basal las mismas determinaciones analíticas para estudio de comparaciones con los varones transgénero.

## Determinaciones analíticas

El hemograma para análisis de hemoglobina, hematocrito y número de hemáties se realizó empleando el analizador DXL800 de Beckman Coulter® y los parámetros dímero D y fibrinógeno se realizaron en la plataforma ACL Top de Werfen®.

Las determinaciones séricas más habituales en el seguimiento clínico de estos sujetos (glucosa, creatinina, urea, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, colesterol total, HDL, triglicéridos y PSA) se realizaron mediante análisis automatizado (espectrofotometría) estandarizado en un equipo Atellica CH Solution® IM (Siemens® Healthineers, Tarrytown, NY, USA). El colesterol LDL fue calculado partiendo de los parámetros lipídicos por la fórmula de Friedewald (22).

Las determinaciones hormonales de la hormona estimulante del tiroides (TSH), insulina, LH, FSH, progesterona y cortisol fueron realizadas mediante inmunoensayo específico automatizado (quimioluminiscencia) en un equipo Atellica IM (Siemens® Healthineers, Tarrytown, NY, USA), usando los reactivos suministrados por Siemens y siguiendo estrictamente las instrucciones suministradas por el fabricante en ficha técnica. El índice HOMA-IR –modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina- se obtuvo mediante el siguiente cálculo  $[(\text{Glucosa (mg/dl)} \times \text{Insulina } (\mu\text{UI/l)}) / 405]$  (23).

La fracción de HbA1c se cuantificó en los analizadores Arkray de Menarini® (Menarini Diagnostics, Badalona).

Las determinaciones hormonales más específicas del estudio (testosterona, testosterona libre, DHEAs, SHBG (para el cálculo del índice de andrógenos libre con la testosterona:  $\text{IAL (\%)} = [\text{Testosterona total (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)}] \times 100$ ), estradiol y 17-OH-progesterona) fueron analizadas mediante inmunoensayo quimioluminiscente automatizado en el autoanalizador Maglumi de Snibe® (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, CHINA).

El androstanodiol ( $5\alpha$ -androstandio-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol) se cuantificó mediante un enzimoimmunoensayo específico de tipo competitivo de DRG (EIA-4192, DRG International, Springfield, NJ). La sensibilidad del ensayo es de 0,1 ng/ml. En cuanto a la especificidad, existe una reacción cruzada <0.1% con testosterona, progesterona y androstendiona.

La androstendiona se determinó mediante radioinmunoensayo de DiaSource (KIP 0451, DiaSource Immunoassays. Belgium). La sensibilidad es de 0,03 ng/ml. La reactividad cruzada con otros esteroides es < 0,01% y para testosterona es de 0,2%. El Coeficiente de variación intra e interensayo es <4,5 y <9% respectivamente.

En cada ensayo se introducen emparejadas las muestras evolutivas del hombre transgénero y su control CIS de cada sexo para evitar la variabilidad interensayo.

## Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos para la ejecución del análisis estadístico con el programa estadístico SPSS. V25.0.

En cuanto al análisis de las variables, en primer lugar, se someterá a las variables cuantitativas al test de Kolmogórov-Smirnov para valoración de la distribución paramétrica o no de las mismas. Las variables que tuvieron una distribución paramétrica son: Glucosa, Urea, AST, Bilirrubina, Cortisol, el perfil lipídico completo, Dímero D, Fibrinógeno, HbA1c, Insulina, el índice HOMA-IR, TSH, LH, FSH, Estradiol, 17-OH-Progesterona, DHEAS, Androstendiona y el PSA 24/horas (en orina); a pesar de que estas variables tuvieron distribución paramétrica, en todo el análisis se realizaron tests no paramétricos dada la n de los sujetos incluidos en el estudio ( $n < 30$ ).

El estudio de las diferencias a lo largo del tiempo de las diferentes variables se analizó con el test de Friedman para múltiples comparaciones de datos emparejados. En el caso de existir diferencias se hicieron comparaciones de cada tiempo con la basal con el test de Wilcoxon. Dadas las múltiples comparaciones respecto a la basal (0-3m; 0-6m; 0-9m y 0-12m), aplicamos el ajuste de Bonferroni para múltiples comparaciones exigiendo por ello para la significación en las comparaciones temporales respecto de la basal una  $p < 0.0125$ .

Para la comparación de los varones transgénero con los respectivos CIS se utilizó igualmente un test no paramétrico para datos independientes (test de Mann-Whitney).

En el estudio de las correlaciones simples entre las diferentes variables utilizamos el coeficiente de correlación de rango de Spearman (rs).

Las diferencias se consideraron significativas si los valores de p eran inferiores a 0,05 (excepto para las múltiples comparaciones, dato comentado más arriba). Todos los valores de p informados son bilaterales.

## Limitaciones del estudio

- Se trata de una serie pequeña para un primer análisis. Este estudio sigue actualmente aumentando la serie.
- Aunque esta serie está completa a 12 meses de tratamiento hay alguna pérdida de datos por visitas en las que no ha acudido el sujeto transgénero, lo que nos ha hecho perder potencia estadística.
- Las referencias bibliográficas y los estudios previos en los que nos basamos son muy reducidos, por lo que nuestras hipótesis de partida se sustentan en una evidencia limitada.

## 5.-RESULTADOS y DISCUSIÓN

Hemos incluido en este estudio piloto 19 varones transgénero, con una edad media de 23 años, con un peso medio de 67,6 kg y un IMC medio de 26,1; en seguimiento evolutivo cada 3 meses durante 1 año de tratamiento con incremento sucesivo de las dosis de andrógenos.

En la Tabla 1 se muestran los datos bioquímicos y hematológicos de nuestra población de estudio, a lo largo de 12 meses en tratamiento androgénico de afirmación de género, desde la primera vez (basal), midiendo los parámetros cada 3 meses, hasta completar los 12 meses en total.

Los datos se presentaron como media  $\pm$  SD y mediana (rango intercuartílico); como se comentó en el apartado de material y métodos, aunque algunas de las variables presentan distribución paramétrica dada la n menor a 30 casos utilizamos estadística no paramétrica.

**Tabla 1. Datos bioquímicos y hematológicos de la población a estudio**

	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>6 MESES</b>	<b>9 MESES</b>	<b>12 MESES</b>	<b>p (*)</b>
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	85,8 $\pm$ 6,6 85 (10)	82,8 $\pm$ 7,4 83 (9)	83,7 $\pm$ 7,2 82 (9)	84,1 $\pm$ 11,2 84 (11)	85,7 $\pm$ 8,5 86 (13,3)	p=0,628
<b>Creatinina</b> (mg/dL)	0,69 $\pm$ 0,10 0,68 (0,17)	0,71 $\pm$ 0,09 0,7 (0,14)	0,75 $\pm$ 0,09 0,77 (0,12)	0,78 $\pm$ 0,10 0,81 (0,2)	0,81 $\pm$ 0,11 0,84 (0,21)	p<0,001 0-6: p=0,004 0-9: p<0,001 0-12: p<0,001
<b>Urea</b> (mg/dL)	27,79 $\pm$ 6,19 26 (9)	25,68 $\pm$ 4,9 27 (7)	30,26 $\pm$ 8,94 29 (13)	28,95 $\pm$ 7,76 27 (14)	29,67 $\pm$ 7,65 28 (12)	p=0,054 0-3: p=0,07
<b>ALT</b> (UI/L)	18,2 $\pm$ 11,6 14 (9)	16,5 $\pm$ 9,4 14 (9)	23,3 $\pm$ 18,3 18 (13)	23,4 $\pm$ 13,1 19 (13)	21,9 $\pm$ 12,3 18 (12,7)	p=0,011 0-9: p<0,016
<b>AST</b> (UI/L)	20,5 $\pm$ 4,9 19 (6)	18,9 $\pm$ 4,2 18 (5)	21,6 $\pm$ 7,1 19 (8)	21,6 $\pm$ 5 20 (5)	21,3 $\pm$ 6,1 21 (8,7)	p=0,677
<b>GGT</b> (UI/L)	15,4 $\pm$ 8,4 14 (9)	15,6 $\pm$ 7,3 13 (7)	17,2 $\pm$ 6,34 16 (11)	19,2 $\pm$ 9,08 17 (10)	17,9 $\pm$ 5,7 18 (7,8)	p<0,003 0-6: p=0,035 0-9: p=0,001 0-12: p=0,058
<b>Fosfatasa alcalina</b> (UI/L)	67,2 $\pm$ 14,8 62 (24)	66,7 $\pm$ 17,1 61 (16)	67,7 $\pm$ 12,9 66 (23)	76,3 $\pm$ 20,3 74 (31)	72,9 $\pm$ 18,9 72 (28,5)	p=0,036 0-9: p=0,010 0-12: p=0,039
<b>Bilirrubina total</b> (mg/dL)	0,5 $\pm$ 0,2 0,5 (0,4)	0,48 $\pm$ 0,25 0,5 (0,3)	0,47 $\pm$ 0,17 0,4 (0,1)	0,55 $\pm$ 0,2 0,5 (0,3)	0,59 $\pm$ 0,23 0,55 (0,43)	p=0,549

Continuación Tabla 1. Datos bioquímicos y hematológicos de la población a estudio

<b>Colesterol</b> (mg/dL)	164±28 155 (37)	162±32 154 (46)	165±33 161 (44)	173±37 164 (58)	168±30 167 (36)	p=0,399
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	73±23 76 (32)	70±38 61 (32)	72±30 70 (31)	84±34 82 (60)	91±56 79 (47)	p=0,095
<b>HDL Colesterol</b> (mg/dL)	53±9 53 (16)	52±10 52 (12)	52±11 53 (20)	51±11 50 (13)	46±10 47 (14)	p=0,516
<b>LDL Colesterol</b> (mg/dL)	97±26 93 (45)	96±29 86 (35)	100±26 97 (29)	107±31 105 (41)	106±21 103 (17)	p=0,263
<b>Hematíes</b> (x10 <sup>6</sup> )	4,42±0,36 4,42 (0,28)	4,51±0,34 4,54 (0,41)	4,63±0,41 4,63 (0,62)	4,79±0,38 4,77 (0,6)	4,94±0,4 5 (0,6)	p<0,001 0-6: p=0,002 0-9: p<0,001 0-12: p<0,001
<b>Hematocrito</b> (%)	38,7±3,3 38,7 (5,2)	39,8±3,1 40,1 (4,7)	40,9±3,5 40,9 (5,2)	42,8±2,9 42,8 (4,1)	43,9±2,7 44,2 (4,8)	p<0,001 0-3: p=0,052 0-6: p=0,002 0-9: p<0,001 0-12: p<0,001
<b>Hemoglobina</b> (g/dL)	13,12±1,35 13,25 (2)	13,47±1,27 13,6 (1,8)	13,65±1,39 13,75 (2,3)	14,27±0,98 14,3 (1,4)	14,81±0,91 15,2 (1,7)	p<0,001 0-3: p=0,088 0-6: p=0,001 0-9: p<0,001 0-12: p<0,001
<b>Dímero D</b> (ng/mL)	594±982 272 (202)	240±144 197 (236)	208±116 201 (171)	293±229 219 (263)	189±91 169 (112)	p=0,283
<b>Fibrinógeno</b> (mg/dL)	412±81 391 (89)	436±87 484 (157)	436±83 435 (144)	438±95 446 (129)	414±64 399 (80)	p=0,46

Los datos se presentan como media ± SD y mediana (rango intercuartílico).

(\*) Se considera significativa una p<0,05 en el análisis inter tiempos. Al hacer las comparaciones por parejas para ver entre que tiempos existen diferencias exigimos una p<0,01 por el Ajuste de Bonferroni para múltiples comparaciones.

La glucosa, la bilirrubina, la urea, el dímero D, el fibrinógeno y el AST no presentaron cambios significativos a lo largo del tiempo.

Tampoco se encontraron diferencias significativas para el perfil lipídico (aunque el HDL tiende a disminuir, y los triglicéridos a aumentar, pero no llegan a ser significativos, probablemente dado el escaso número de sujetos).

Por otro lado, sí que obtenemos significación en los parámetros hematológicos del hematocrito (Gráfico 1), de la hemoglobina y del número de hematíes; estos valores aumentan conforme se incrementa secuencialmente la dosis de andrógenos,

obteniéndose significación por vez primera a los 6 meses post-tratamiento. Este aumento ya se esperaba dado que está indicado en varios estudios ya realizados.

La creatinina también presentó un aumento significativo a partir de los 6 meses (Gráfico 2).

En cuanto al perfil hepático, la ALT, la GGT y la fosfatasa alcalina aumentaron de forma significativa a partir de los 9 meses post tratamiento, pero hemos de tener en cuenta que dicha elevación no supera los rangos de referencia de normalidad de estos parámetros.

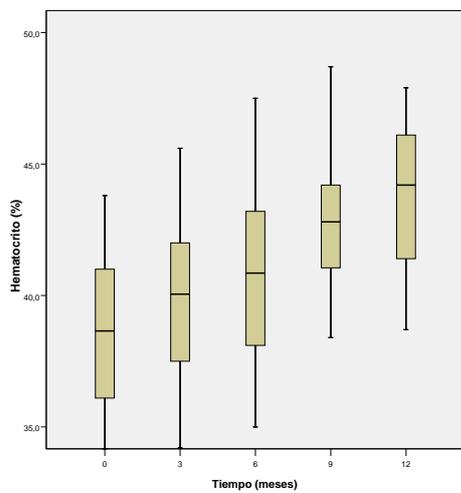


Gráfico 1. Evolutivo Hematocrito

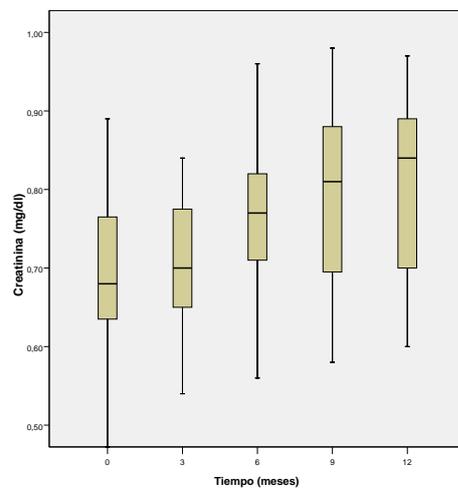


Gráfico 2. Evolutivo Creatinina

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los parámetros hormonales y metabólicos más específicos analizados en nuestra población de estudio a lo largo del tiempo tras tratamiento.

**Tabla 2. Datos específicos metabólicos y hormonales de la población a estudio**

	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>6 MESES</b>	<b>9 MESES</b>	<b>12 MESES</b>	<b>p (*)</b>
<b>Insulina</b> (mUI/mL)	13,2±12,3 11,1 (7,6)	15,5±11,3 12,9 (16,7)	12,4±8,9 10 (8,5)	12,2±8,1 10,6 (6,5)	13,3±11,5 10,9 (6,4)	p=0,166
<b>HbA1c</b> (%)	5,2±0,3 5,1 (0,5)	5,2±0,3 5,2 (0,4)	5,1±0,3 5,2 (0,5)	5,2±0,3 5,3 (0,4)	5,2±0,3 5,2 (0,5)	p=0,721
<b>HOMA-IR</b>	2,87±2,98 2,24 (1,65)	3,12±2,08 2,57 (3,31)	2,53±1,67 2,1 (1,66)	2,7±1,94 2,2 (1,62)	2,83±2,3 2,34 (1,88)	p=0,220
<b>TSH</b> (mUI/L)	2,41±1,2 2,01 (1,76)	2,29±1,39 1,96 (1,06)	2,74±1,74 2,25 (1,94)	3,01±2,02 2,51 (1,96)	2,56±1,52 2,3 (1,63)	p=0,483
<b>Cortisol</b> (µg/dL)	17,3±4,1 17,9 (7)	17,7±6,7 15 (11,2)	18,5±4,3 17,5 (7,6)	20,3±4,4 19,4 (8)	16,2±8,1 15,5 (11,2)	p=0,75
<b>LH</b> (mUI/mL)	9,2±8,2 7,6 (10,6)	7,2±3,5 6,8 (4,8)	8,4±6,9 8,3 (7,3)	8,8±8,1 6,6 (7)	7,2±5,3 5,8 (5,4)	p=0,084
<b>FSH</b> (mUI/mL)	7,5±6,6 6,7 (4,3)	5,4±1,5 5,6 (2,3)	6,8±5,4 5,3 (2,3)	7,3±4,9 6,5 (3,1)	7±4,2 6,2 (2,7)	p=0,782
<b>Estradiol</b> (pg/mL)	92,1±54,6 69,1 (60,4)	115,8±130,3 79,4 (73,8)	60,6±16,1 55,5 (19,8)	101,5±71,8 68,04 (75,4)	74,5±62,4 60,5 (23,6)	p=0,115
<b>Progesterona</b> (ng/mL)	2,2±3 0,9 (1,8)	5,2±5,5 2,9 (10,1)	1,6±1,3 1 (2,2)	3±3 1,8 (4,5)	0,8±0,3 0,9 (0,4)	p=0,024 (**)
<b>17-OH- Progesterona</b> (ng/mL)	4,8±12,97 1,3 (1,67)	2,59±1,32 2,9 (2,65)	2,24±1,27 2,02 (2,03)	1,88±1,52 1,12 (1,65)	1,52±0,57 1,49 (0,77)	p=0,805
<b>Testosterona libre</b> (pg/mL)	3,27±0,88 2,87 (1,13)	6,47±11,09 3,41 (1,46)	9,64±6,53 6,91 (5,09)	14,64±18,25 6,22 (12,31)	25,0±19,67 18,79 (26,48)	p<0,001 0-6: p=0,003 0-9: p=0,005 0-12: p=0,003
<b>Testosterona total</b> (ng/mL)	0,56±0,27 0,51 (0,22)	1,25±2,26 0,48 (0,45)	2,13±1,55 1,67 (1,26)	2,95±3,52 1,39 (4,07)	5,47±4,22 5,46 (5,59)	p<0,001 0-6: p=0,003 0-9: p=0,005 0-12: p=0,003

Continuación Tabla 2. Datos específicos metabólicos y hormonales de la población a estudio

<b>SHBG</b> (nmol/L)	69,1±44,9 48,1 (61,8)	63,6±32,5 58 (68,1)	44,8±19,2 40,3 (17,5)	69,8±67,3 42,5 (59,9)	55,9±45,5 38,6 (40,8)	p<0,001 0-6: p=0,001 0-9: p=0,002 0-12: p=0,001
<b>IAL</b> (%)	1,27±1,18 0,96 (0,89)	2,71±4,77 0,83 (2,54)	7,17±10,16 3,94 (2,98)	5,55±7,12 3,10 (5,17)	15,89±16,49 10,41 (22,14)	p<0,001 0-6: p=0,004 0-9: p=0,003 0-12: p=0,002
<b>DHEAS</b> (µg/dL)	237±106 246 (138)	262±115 271 (178)	278±109 270 (188)	253±120 290 (197)	367±138 354 (156)	p=0,024 0-3: p=0,033 0-6: p=0,071 0-12: p=0,021
<b>PSA (suero)</b> (ng/mL)	0,030±0,015 0,030 (0,03)	0,028±0,018 0,020 (0,02)	0,041±0,033 0,035 (0,04)	0,054±0,042 0,050 (0,05)	0,058±0,036 0,055 (0,05)	p=0,010 0-9: p=0,023 0-12: p=0,012
<b>PSA (orina)</b> (ng/24 horas)	64±47 55 (54)	243±517 106 (106)	327±646 79 (214)	429±328 370 (332)	554±698 250 (674)	p=0,206
<b>3-alfa- androstano diol- glucurónico</b> (ng/mL)	6,6±5 6 (5,3)	7,2±2,9 7 (4,5)	9,7±6,3 11,1 (12,6)	10,5±4,4 9,8 (7,4)	9,4±4,3 7,3 (5,1)	p=0,36 0-9: p=0,028 0-12: p=0,018
<b>Androstendiona</b> (ng/mL)	2,91±0,77 2,9 (1,08)	3,28±1,10 3,5 (2,05)	3,38±0,99 3 (1,8)	3,76±1,04 3,7 (1,75)	3,98±1,62 4,2 (3,03)	p=0,199

Los datos se presentan como media ± SD y mediana (rango intercuartílico).

(\*) Se considera significativa una p<0,05 en el análisis inter tiempos. Al hacer las comparaciones por parejas para ver entre que tiempos existen diferencias exigimos una p<0,01 por el Ajuste de Bonferroni para múltiples comparaciones.

En los gráficos 3 y 4 se muestra la evolución de la testosterona libre y testosterona total que se incrementan significativamente a partir de los 6 meses post tratamiento. La testosterona total se ha usado, junto a la SHBG, para obtener el IAL (Testosterona total (nmol/L) / SHBG (nmol/L)] x 100), (Gráfico 5), incrementándose en la misma manera y siendo igualmente significativo a partir del tiempo 6.

La DHEAS (Gráfico 6) se incrementa lentamente durante el tratamiento, pero, sin embargo, no alcanzamos significación en la comparación de la basal con el resto de los tiempos al exigir el Ajuste de Bonferroni, lo que sugiere que, aumentando la n, sí que alcanzaríamos significación.

La progesterona en el estudio estadístico obtiene significación a lo largo de los tiempos, pero en ningún caso en la comparativa respecto al tiempo basal. El PSA sérico (Gráfico 7) se incrementa de manera significativa tras el tratamiento, alcanzando significación estadística en los tiempos 9 y 12 que se perdería en el tiempo 9 al aplicar el ajuste de Bonferroni, pero que dada la n del estudio consideramos realmente significativa.

En cuanto al 3-alfa-androstanodiol-glucurónico, se produce un aumento significativo en el tiempo 12. Se alcanza prácticamente la correlación cuando analizamos el valor del 3-alfa-androstanodiol-glucurónico con el PSA sérico ( $p=0,001$ ), y una Rho de 0,380 ( $N=80$ ).

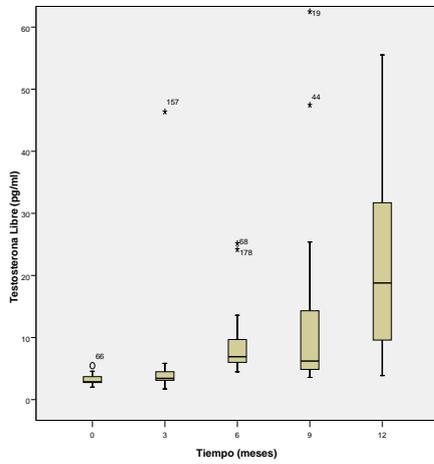


Gráfico 3. Evolutivo Testosterona libre

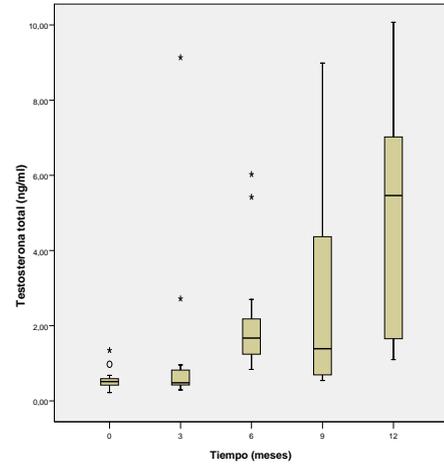


Gráfico 4. Evolutivo Testosterona total

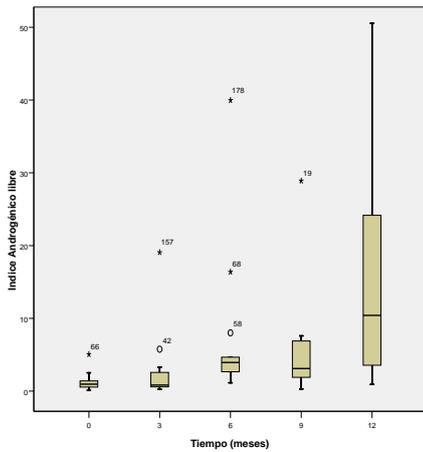


Gráfico 5. Evolutivo IAL

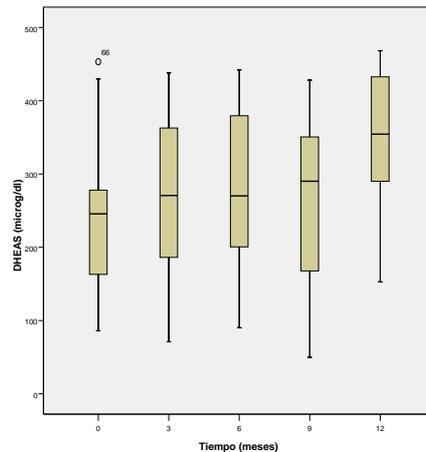


Gráfico 6. Evolutivo DHEAS

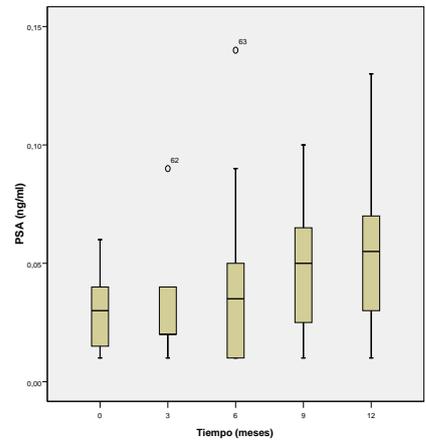


Gráfico 7. Evolutivo PSA

## 5.1-DATOS DE LOS TXM EN RELACIÓN A SUS RESPECTIVOS CIS:

En la tabla 3 se muestran los datos de los controles CIS de ambos sexos (mujeres CIS con una media de edad de 24,5 años; hombres CIS con una media de edad de 27,7 años en comparación con los valores de los hombres transgénero en los meses más significativos (6, 9 y 12).

**Tabla 3. Datos de los controles CIS varones y mujeres en comparación con los tiempos 6, 9 y 12 meses de los sujetos transgénero**

	MUJERES CIS	TXM 6 MESES	TXM 9 MESES	TXM 12 MESES	HOMBRES CIS
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	87,8±14,4 87,5 (24)	83,7±7,2 82 (9)	84,1±11,2 84 (11)	85,7±8,5 86 (13,3)	90,3±7,5 90 (7,5)
<b>Creatinina</b> (mg/dL)	0,71±0,09 0,72 (0,34)	0,75±0,09 0,77 (0,12)	0,78±0,10 0,81 (0,2)	0,81±0,11 0,84 (0,21)	0,94±0,12 0,91 (0,43)
<b>Urea</b> (mg/dL)	32,84±9,4 30 (31)	30,26±8,94 29 (13)	28,95±7,76 27 (14)	29,67±7,65 28 (12)	37,1±5,1 37,0 (22,0)
<b>ALT</b> (UI/L)	14,6±4,5 12 (14)	23,3±18,3 18 (13)	23,4±13,1 19 (13)	21,9±12,3 18 (12,7)	21,4±14,6 19 (62)
<b>AST</b> (UI/L)	19,6±3,6 21 (11)	21,6±7,1 19 (8)	21,6±5 20 (5)	21,3±6,1 21 (8,7)	25,4±7,1 23 (24)
<b>GGT</b> (UI/L)	12,5±3,2 12 (9)	17,2±6,34 16 (11)	19,2±9,08 17 (10)	17,9±5,7 18 (7,8)	23,87±18,99 19 (77)
<b>Fosfatasa alcalina</b> (UI/L)	51,4±17,7 45 (59)	67,7±12,9 66 (23)	76,3±20,3 74 (31)	72,9±18,9 72 (28,5)	49,9±12,8 48 (52)
<b>Bilirrubina total</b> (mg/dL)	0,56±0,20 0,60 (0,64)	0,47±0,17 0,4 (0,1)	0,55±0,2 0,5 (0,3)	0,59±0,23 0,55 (0,43)	0,49±0,16 0,44 (0,54)
<b>Colesterol</b> (mg/dL)	171±25 167 (63)	165±33 161 (44)	173±37 164 (58)	168±30 167 (36)	159±41 161(167)
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	71±29 78 (72)	72±30 70 (31)	84±34 82 (60)	91±56 79 (47)	80±37 78 (74)
<b>HDL Colesterol</b> (mg/dL)	66±20 70(46)	52±11 53 (20)	51±11 50 (13)	46±10 47 (14)	54±11 57 (37)
<b>LDL Colesterol</b> (mg/dL)	91±14 93 (40)	100±26 97 (29)	107±31 105 (41)	106±21 103 (17)	91±28 87 (114)
<b>Hematíes</b> (x10 <sup>6</sup> )	4,3±0,25 4,3 (0,56)	4,63±0,41 4,63 (0,62)	4,79±0,38 4,77 (0,6)	4,94±0,4 5 (0,6)	4,59±0,25 4,65 (0,5)
<b>Hematocrito</b> (%)	40,3±4,4 39,2 (17,3)	40,9±3,5 40,9 (5,2)	42,8±2,9 42,8 (4,1)	43,9±2,7 44,2 (4,8)	42,7±2,1 43,2 (6,7)

**Continuación Tabla 3. Datos de los controles CIS varones y mujeres en comparación con los tiempos 6, 9 y 12 meses de los sujetos transgénero**

<b>Hemoglobina</b> (g/dL)	13,82±1,46 13,7 (6)	13,65±1,39 13,75 (2,3)	14,27±0,98 14,3 (1,4)	14,81±0,91 15,2 (1,7)	14,81±0,72 14,8 (2,3)
<b>Dímero D</b> (ng/mL)	41±65 240 (133)	208±116 201 (171)	293±229 219 (263)	189±91 169 (112)	160±47 153 (94)
<b>Fibrinógeno</b> (mg/dL)	356±26 361 (62)	436±83 435 (144)	438±95 446 (129)	414±64 399 (80)	281±15 274 (27)
<b>Insulina</b> (mUI/mL)	14,8±17,1 8,6 (49,8)	12,4±8,9 10 (8,5)	12,2±8,1 10,6 (6,5)	13,3±11,5 10,9 (6,4)	6,9±4,5 4,7 (8,1)
<b>HOMA-IR</b>	3,55±4,82 2,02 (13,89)	2,53±1,67 2,1 (1,66)	2,7±1,94 2,2 (1,62)	2,83±2,3 2,34 (1,88)	1,5±0,85 1,14 (1,59)
<b>TSH</b> (mUI/L)	1,79±0,8 1,53 (2,57)	2,74±1,74 2,25 (1,94)	3,01±2,02 2,51 (1,96)	2,56±1,52 2,3 (1,63)	1,79±0,59 1,75 (2,11)
<b>Cortisol</b> (µg/dL)	17,9±4,63 17,4 (14,4)	18,5±4,3 17,5 (7,6)	20,3±4,4 19,4 (8)	16,2±8,1 15,5 (11,2)	19,7±4,9 19,9 (15,3)
<b>LH</b> (mUI/mL)	7,6±5,1 5,6 (14,6)	8,4±6,9 8,3 (7,3)	8,8±8,1 6,6 (7)	7,2±5,3 5,8 (5,4)	5,1±1,56 5,3 (5,73)
<b>FSH</b> (mUI/mL)	7,9±2,7 8,3 (10)	6,8±5,4 5,3 (2,3)	7,3±4,9 6,5 (3,1)	7±4,2 6,2 (2,7)	4,9±4,1 2,9 (15,7)
<b>Estradiol</b> (pg/mL)	58,7±32,8 52,1 (122,74)	60,6±16,1 55,5 (19,8)	101,5±71,8 68 (75,4)	74,5±62,4 60,5 (23,6)	44,57±32,87 52,1 (67,68)
<b>Progesterona</b> (ng/mL)	1,14±1,46 0,69 (4,64)	1,6±1,3 1 (2,2)	3±3 1,8 (4,5)	0,8±0,3 0,9 (0,4)	0,8±0,2 0,9 (0,5)
<b>17-OH- Progesterona</b> (ng/mL)	1,38±0,66 1,35 (2,76)	2,24±1,27 2,02 (2,03)	1,88±1,52 1,12 (1,65)	1,52±0,57 1,49 (0,77)	2,30±0,79 2,12(2,90)
<b>Testosterona libre</b> (pg/mL)	4,51±7,88 2,89 (41,16)	9,64±6,53 6,91 (5,09)	14,64±18,25 6,22 (12,31)	25±19,67 18,79 (26,48)	27,37±10,25 24,9 (35,54)
<b>Testosterona total</b> (ng/mL)	0,42±0,18 0,44 (0,64)	2,13±1,55 1,67 (1,26)	2,95±3,52 1,39 (4,07)	5,47±4,22 5,46 (5,59)	4,78±1,41 4,68 (4,56)
<b>SHBG</b> (nmol/L)	71,52±16,52 70 (53,1)	44,8±19,2 40,3 (17,5)	69,8±67,3 42,5 (59,9)	55,9±45,5 38,6 (40,8)	38,22±11,40 38,65 (36,05)
<b>IAL</b> (%)	1,08±0,82 0,72 (2,44)	7,17±10,16 3,94 (2,98)	5,55±7,12 3,10 (5,17)	15,89±16,49 10,41 (22,14)	36,73±20,21 34,56 (90,28)
<b>DHEAS</b> (µg/dL)	221±100 212 (296)	278±109 270 (188)	253±120 290 (197)	367±138 354 (156)	268±169 178 (299)
<b>PSA (suero)</b> (ng/mL)	0,02±0,02 0,02 (0,05)	0,041±0,033 0,035 (0,04)	0,054±0,042 0,050 (0,05)	0,058±0,036 0,055 (0,05)	0,44±0,21 0,43 (0,67)

## 5.2- COMPARACIÓN DE LOS TXM CON CIS

### En basal

**Mujeres CIS:** Cuando comparamos en tiempo basal con los resultados de las mujeres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para la **fosfatasa alcalina** ( $67,2\pm 14,8$  vs  $51,4\pm 17,7$ ;  $p<0,001$ ), **TSH** ( $2,41\pm 1,2$  vs  $1,79\pm 0,8$ ;  $p=0,032$ ), y **PSA** ( $0,03\pm 0,015$  vs  $0,02\pm 0,02$ ;  $p=0,003$ ). También hemos encontrado valores significativamente más bajos en los TXM para el **HDL** ( $53\pm 9$  vs  $66\pm 20$ ;  $p=0,028$ ).

**Hombres CIS:** Cuando comparamos en tiempo basal con los resultados de los hombres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para **fosfatasa alcalina** ( $67,2\pm 14,8$  vs  $49,9\pm 12,8$ ;  $p<0,001$ ), **estradiol** ( $92,1\pm 54,6$  vs  $44,57\pm 32,87$ ;  $p<0,001$ ) y **SHBG** ( $69,1\pm 44,9$  vs  $38,22\pm 11,40$ ;  $p=0,027$ ). A pesar de las diferencias encontradas, todos los valores se encuentran dentro del rango de normalidad, por lo que no tienen significación clínica.

Por otro lado, y como era de esperar, también hemos encontrado valores significativamente más bajos en los TXM para la **creatinina** ( $0,69\pm 0,10$  vs  $0,94\pm 0,12$ ;  $p<0,001$ ), **urea** ( $27,79\pm 6,19$  vs  $37,1\pm 5,1$ ;  $p<0,001$ ), **AST** ( $20,5\pm 4,9$  vs  $25,4\pm 7,1$ ;  $p=0,030$ ), **GGT** ( $15,4\pm 8,4$  vs  $23,87\pm 18,99$ ;  $p=0,027$ ), **hemoglobina** ( $13,12\pm 1,35$  vs  $14,81\pm 0,72$ ;  $p<0,001$ ), **hematocrito** ( $38,7\pm 3,3$  vs  $42,7\pm 2,1$ ;  $p<0,001$ ), **17-OH-progesterona** ( $2,43\pm 5,62$  vs  $2,3\pm 0,79$ ;  $p=0,042$ ), **testosterona libre** ( $3,27\pm 0,88$  vs  $27,37\pm 10,25$ ;  $p<0,001$ ), **testosterona total** ( $0,56\pm 0,27$  vs  $4,78\pm 1,41$ ;  $p<0,001$ ), **IAL** ( $1,27\pm 1,18$  vs  $36,73\pm 20,21$ ;  $p<0,001$ ), **DHEAS** ( $237\pm 106$  vs  $268\pm 169$ ;  $p=0,006$ ) y en el **PSA** ( $0,03\pm 0,015$  vs  $0,44\pm 0,21$ ;  $p<0,001$ ).

Como ya comentamos, este estudio es un extracto de 19 pacientes de un estudio más amplio que continua con el reclutamiento de TXM, por lo que, si aumentamos la serie de nuestros sujetos transgénero hasta 40, encontramos que desaparecen las diferencias significativas con respecto a las mujeres CIS; mientras que comparando con los hombres CIS, a las diferencias significativas anteriores se suma la **insulina** ( $p=0,032$ ), siendo esta mayor en la población trans.

### Tras 3 meses de terapia de afirmación de género:

**Mujeres CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 3 con los resultados de las mujeres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para **fosfatasa alcalina** ( $66,7\pm 17,1$  vs  $51,4\pm 17,7$ ;  $p<0,001$ ), y de **PSA** ( $0,028\pm 0,018$  vs  $0,02\pm 0,02$ ;  $p=0,003$ ).

Por otro lado, encontramos valores significativamente más bajos en los TXM para la **urea** ( $25,68\pm 4,9$  vs  $32,84\pm 9,4$ ;  $p=0,007$ ) y en **HDL** ( $52\pm 10$  vs  $66\pm 20$ ;  $p=0,017$ ).

Si comparamos con la serie ampliada de 40 sujetos trans, aparece también una elevación significativa en los TXM para la **AST** ( $p=0,047$ ) y el **hematocrito** ( $p<0,001$ ).

**Hombres CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 3 con los resultados de los hombres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para **fosfatasa alcalina** ( $66,7 \pm 17,1$  vs  $49,9 \pm 12,8$ ;  $p=0,001$ ), **estradiol** ( $115,8 \pm 130,3$  vs  $44,57 \pm 32,87$ ;  $p=0,003$ ) y **SHBG** ( $63,6 \pm 32,5$  vs  $38,22 \pm 11,40$ ;  $p=0,024$ ).

Por otro lado, encontramos valores significativamente más bajos en los TXM para los valores de **creatinina** ( $0,71 \pm 0,09$  vs  $0,94 \pm 0,12$ ;  $p<0,001$ ), **urea** ( $25,68 \pm 4,9$  vs  $37,1 \pm 5,1$ ;  $p<0,001$ ), **AST** ( $18,9 \pm 4,2$  vs  $25,4 \pm 7,1$ ;  $p=0,004$ ), **GGT** ( $15,6 \pm 7,3$  vs  $23,87 \pm 18,99$ ;  $p=0,03$ ), **hemoglobina** ( $13,47 \pm 1,27$  vs  $14,81 \pm 0,72$ ;  $p=0,001$ ), **hematocrito** ( $39,8 \pm 3,1$  vs  $42,7 \pm 2,1$ ;  $p=0,004$ ), **testosterona libre** ( $6,47 \pm 11,09$  vs  $27,37 \pm 10,25$ ;  $p<0,001$ ), **testosterona total** ( $1,25 \pm 2,26$  vs  $4,78 \pm 1,41$ ;  $p<0,001$ ), **IAL** ( $2,71 \pm 4,77$  vs  $36,73 \pm 20,21$ ;  $p<0,001$ ), **DHEAS** ( $262 \pm 115$  vs  $268 \pm 169$ ;  $p=0,03$ ) y **PSA** ( $0,028 \pm 0,018$  vs  $0,44 \pm 0,21$ ;  $p<0,001$ ).

Comparando con nuestra serie de 40 TXM, se añade una elevación significativa en los TXM en los niveles **insulina** ( $p=0,032$ ).

### Tras 6 meses de terapia de afirmación de género:

**Mujer CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 6 con los resultados de las mujeres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para la **creatinina** ( $p=0,042$ ), **GGT** ( $p=0,013$ ), **fosfatasa alcalina** ( $p<0,001$ ), **hematíes** ( $p=0,035$ ), **fibrinógeno** ( $p=0,033$ ), **TSH** ( $p=0,007$ ), **testosterona libre** ( $p<0,001$ ), **testosterona total** ( $p<0,001$ ), **IAL** ( $p=0,004$ ), **SHBG** ( $p=0,001$ ) y **PSA** ( $p=0,002$ ).

También encontramos valores significativamente más bajos en los TXM para el **HDL** ( $p=0,016$ ).

Comparando con nuestra serie ampliada de 40 TXM, añadimos una elevación significativa en los TXM para los valores de **GGT** ( $p=0,018$ ), **hematocrito** ( $p<0,001$ ) y **hemoglobina** ( $p=0,036$ ).

**Hombre CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 6 con los resultados de los hombres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para la **fosfatasa alcalina** ( $p<0,001$ ), **FSH** ( $p=0,043$ ) y **estradiol** ( $p=0,002$ ).

También encontramos valores significativamente más bajos en los TXM para la **creatinina** ( $p<0,001$ ), **urea** ( $p=0,010$ ), **hemoglobina** ( $p=0,012$ ), **testosterona libre** ( $p<0,001$ ), **testosterona total** ( $p<0,001$ ), **IAL** ( $p<0,001$ ) y **PSA** ( $p<0,001$ ).

Los valores de **TSH** ( $p=0,078$ ), **LH** ( $p=0,067$ ) y **DHEAS** ( $p=0,054$ ) muestran una tendencia a estar elevados en la población trans, aunque no llegan a alcanzar significación.

Con nuestra serie ampliada a 40 TXM, añadimos significación para la **insulina** ( $0,04$ ) y **TSH** ( $p=0,021$ ), ambos valores elevados en los trans.

## Tras 9 meses de terapia de afirmación de género:

**Mujer CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 9 con los resultados de las mujeres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para **creatinina** ( $p=0,01$ ), **fosfatasa alcalina** ( $p<0,001$ ), **ALT** ( $p=0,021$ ), **GGT** ( $p=0,004$ ), **LDL** ( $p=0,039$ ), **hematíes** ( $p=0,002$ ), **hematocrito** ( $p<0,001$ ), **hemoglobina** ( $p=0,009$ ), **TSH** ( $p=0,003$ ), **estradiol** ( $p=0,042$ ), **testosterona libre** ( $p<0,001$ ), **testosterona total** ( $p<0,001$ ), **IAL** ( $p=0,031$ ) y **PSA** ( $p<0,001$ ).

También encontramos valores significativamente más bajos en los TXM para **HDL** ( $p=0,003$ ).

La **SHBG** ( $p=0,051$ ) muestra tendencia a estar más baja en los TXM, pero tampoco alcanza diferencias significativas.

En la serie de 40, encontramos que todos los andrógenos (salvo la DHEAS) ya han alcanzado una elevación significativa en los TXM.

**Hombre CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 9 con los resultados de los hombres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para **fosfatasa alcalina** ( $p<0,001$ ), **TSH** ( $p=0,027$ ), **FSH** ( $p=0,010$ ) y **estradiol** ( $p<0,001$ ).

También encontramos valores significativamente más bajos en los TXM para **creatinina** ( $p<0,001$ ), **urea** ( $p=0,003$ ), **17-OH-progesterona** ( $p=0,031$ ), **testosterona libre** ( $p=0,003$ ), **testosterona total** ( $p=0,014$ ), **IAL** ( $p<0,001$ ), **DHEAS** ( $p=0,016$ ) y **PSA** ( $p<0,001$ ).

La **hemoglobina** ( $p=0,092$ ) muestra tendencia a presentar valores más bajos en los TXM, sin lograr alcanzar la significación.

Con nuestra serie de 40, aparece elevación significativa en los TXM en la **insulina** ( $p=0,03$ ).

## Tras 12 meses de terapia de afirmación de género:

**Mujer CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 12 con los resultados de las mujeres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para **creatinina** ( $p=0,004$ ), **GGT** ( $p=0,001$ ), **fosfatasa alcalina** ( $p<0,001$ ), **LDL** ( $p=0,009$ ), **hematíes** ( $p=0,001$ ), **hematocrito** ( $p<0,001$ ), **hemoglobina** ( $p<0,001$ ), **TSH** ( $p=0,027$ ), **testosterona libre** ( $p<0,001$ ), **testosterona total** ( $p<0,001$ ), **IAL** ( $p=0,001$ ), **DHEAS** ( $p=0,002$ ) y **PSA** ( $p<0,001$ ).

En este tiempo, el único valor en el que encontramos valores significativamente más bajos en los TXM es la **SHBG** ( $p=0,012$ ).

Los valores de **ALT** ( $p=0,058$ ) y no llegan a presentar diferencias significativas, pero muestran una tendencia a estar más elevados en los TXM.

Comparando con la serie de 40, añadimos elevación significativa para la **insulina** ( $p=0,092$ ) en la población CIS.

**Hombre CIS:** Cuando comparamos en el tiempo 12 con los resultados de los hombres CIS, hemos encontrado valores significativamente más elevados en los TXM para **fosfatasa alcalina** ( $p<0,001$ ), **FSH** ( $p=0,014$ ), **estradiol** ( $p=0,017$ ) y **LDL** ( $p=0,023$ ).

También encontramos valores significativamente más bajos en los TXM para la **creatinina** ( $p=0,013$ ), **urea** ( $p=0,002$ ), **17-OH-progesterona** ( $p=0,025$ ), **IAL** ( $p=0,004$ ) y el **PSA** ( $p<0,001$ ).

Los valores de **HDL** ( $p=0,079$ ) muestran tendencia a estar elevados en los CIS, sin alcanzar significación.

Con la serie de 40, también encontramos significación en los valores de **insulina** ( $p=0,024$ ) y en el **índice HOMA** ( $p=0,047$ ), siendo elevados en los TXM.

Podemos observar que tras la terapia de género los sujetos trans se diferencian rápidamente de las mujeres CIS, ya que a los seis meses encontramos por primera vez elevación significativa en los niveles de testosterona libre y total, en el IAL y en el PSA en los TXM respecto de las mujeres CIS. Sin embargo, los sujetos transgénero no se igualan analíticamente a los hombres CIS de forma tan precoz, necesitan llegar hasta los doce meses de terapia hormonal para dejar de encontrar diferencias significativas en los andrógenos, persistiendo aún un nivel significativamente inferior del IAL y del PSA.

Tras doce meses de terapia de género persisten parámetros metabólicos y hormonales diferentes al hombre CIS. Son necesarios estudios a más largo plazo a partir del año de tratamiento en que ya no se incrementa la dosis de testosterona para evaluar si estos parámetros siguen evolucionando y alcanzan niveles CIS o si en estos sujetos sería necesario tener valores de referencia específicos.

## 6.-CONCLUSIONES

- Al iniciar tratamiento con testosterona, el hombre trans asume las consecuencias derivadas del tratamiento hormonal.
- En nuestra serie de hombres transgénero tras 1 año de terapia existe un incremento estadísticamente significativo de los **andrógenos** (testosterona libre, testosterona total, IAL, DHEAS) a partir de los 6 meses post-tratamiento.
- El **PSA** (que en los hombres transgénero se produce en las glándulas de Skene de la cúpula vaginal) muestra un incremento significativo a lo largo de nuestro estudio, alcanzándose significación a partir de los 9 meses post-tratamiento.
- Respecto a los parámetros de riesgo cardiovascular analizados, en nuestro estudio no existe un incremento estadísticamente significativo a lo largo del tratamiento, aunque existen datos muy interesantes respecto al **HDL** que va disminuyendo hasta el punto de que llega a ser significativamente inferior al hombre CIS.
- Respecto a las mujeres CIS, los hombres transgénero muestran una elevación significativa en los niveles de **PSA** desde los 3 meses de tratamiento, y de los andrógenos a partir de los 6 meses post-tratamiento.
- Respecto a los hombres CIS, los **andrógenos** dejan de mostrar diferencias significativas a los 12 meses de tratamiento.
- Respecto a los hombres CIS, los hombres transgénero muestran una elevación significativa en los niveles de **PSA** hasta el tiempo 12, pero es importante destacar que su aumento claro y precoz indicaría una androgenización suficiente de los tejidos dependientes de los andrógenos sin necesidad de llegar a valores de rango CIS evitando así los efectos deletéreos que conlleva el tratamiento hormonal.

## **7.-ANEXOS**

## 7.1-HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio de la PSA libre vs testosterona como marcador de androgenización en hombres transexuales tras el tratamiento de afirmación de género. Comparación frente a un grupo CIS hombre y mujer emparejados por edad.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Guillermo Velasco de Cos

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

#### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y respeta la normativa vigente.

Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello lea con atención esta hoja informativa y luego podrá preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además, puede consultar con cualquier persona que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar. En caso de que decida participar en el estudio puede cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El tratamiento de afirmación de género se basa en la administración de dosis crecientes de testosterona. Tras el inicio del mismo se producen cambios a nivel bioquímico que pueden tener repercusión clínica en el paciente. Las modificaciones bioquímicas que se producen durante el tratamiento no están bien descritas en muchos casos y los estudios disponibles hasta la fecha aportan una evidencia limitada. La determinación de los parámetros de androgenización y de riesgo cardiovascular al inicio de la terapia y sucesivamente permitirían agregar una herramienta más a añadir a las determinaciones de laboratorio ya identificadas con relación a los cambios fisiológicos que se producen durante el transcurso de la terapia.

Realizaremos un estudio observacional con determinación de PSA, perfil lipídico, testosterona y otros esteroides sexuales relacionados en una cohorte de pacientes hombres transgénero al inicio de la terapia hormonal y durante el primer año de tratamiento. Para ello se emplearán las muestras de los voluntarios que acuden a la consulta de identidad de género del hospital universitario Marqués de Valdecilla, se emplearán las muestras que se extraen para el seguimiento habitual de los pacientes y un tubo adicional con el fin de ampliar algunas determinaciones como la vitamina D, androstenediona, DHEAs, etc.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

### **Beneficios de la participación en el estudio.**

Se espera mejorar el conocimiento científico relativo a la terapia de afirmación de género y puede que otros pacientes se beneficien en el futuro. Nuestro objetivo es encontrar marcadores bioquímicos que permitan una mejor individualización de la dosis de andrógenos y una mejor valoración del riesgo/beneficio cardiovascular.

Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo en su salud por su participación en este estudio.

### **Riesgos de la participación en el estudio.**

La muestra de sangre se obtendrá mediante la extracción habitual que se les realiza a todos los pacientes en el transcurso de la terapia, por lo que no supondrá una venopunción adicional. Esto no presenta ningún riesgo adicional para su salud con respecto a los pacientes en tratamiento de afirmación de género que no participen en el estudio.

Tendrá que acudir a las visitas previstas en el estudio que serán las mismas que las de su consulta habitual, por lo que no tendrá que acudir al hospital en más ocasiones que los sujetos que decidan no participar.

Si su médico del estudio considera que seguir participando puede suponer un riesgo para su salud puede retirarle del mismo aún sin su consentimiento.

## **CIRCUITO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Este estudio cumple la normativa vigente de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en cuanto a la protección de los derechos de los pacientes que quieran libremente participar y el manejo de muestras biológicas.

**Las muestras se extraerán en la consulta de identidad de género y se enviarán al laboratorio de endocrinología del servicio de Análisis clínicos/Bioquímica clínica. Allí se realizarán las determinaciones, el alicuotado, y la congelación del excedente por si fuese necesario repetir alguna determinación en el futuro. Los responsables del procesamiento serán Guillermo Velasco de Cos y María Teresa García Unzueta, residente y FEA de este servicio.**

Las muestras obtenidas de sangre supondrán de una cantidad de un tubo de suero y serán sometidas a las siguientes pruebas:

- *Determinación de parámetros de androgenización. (Hormonas y PSA)*
- *Determinaciones de riesgo cardiovascular. (Lp(a), PCRus y perfil lipídico).*

Durante el estudio las muestras se conservarán en *congeladores de -20 °C* en el servicio de análisis clínicos/bioquímica clínica (Torre B planta -1) y se mantendrán *durante el periodo durante el que se realice el estudio.*

## **CONFIDENCIALIDAD**

El procesamiento de los datos personales se realizará según el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas

físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y su regulación en España a través de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de forma que no sea posible la identificación del paciente. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código y se comprometen a usar esta información exclusivamente para los fines planteados en el estudio. Los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica o Autoridades Sanitarias pueden tener acceso a esta información en cumplimiento de requisitos legales. Se preservará la confidencialidad de estos datos y no podrán ser relacionados con usted, incluso aunque los resultados del estudio sean publicados.

### **DATOS DE CONTACTO**

Si tiene dudas en cualquier momento puede contactar con el médico del estudio (*también se puede especificar un horario*):

Dr. \_\_\_Guillermo Velasco de Cos\_\_\_\_\_

Tfno.\_\_\_\_689644280\_\_\_\_\_

E-mail\_\_\_\_\_guillermo.velasco@scsalud.es\_\_\_\_\_

## 7.2-CONSENTIMIENTO INFORMADO:

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio de la PSA libre vs testosterona como marcador de androgenización en hombres transexuales tras el tratamiento de afirmación de género. Comparación frente a un grupo CIS hombre y mujer emparejados por edad.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Guillermo Velasco de Cos

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

D./Dña. \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Dra. ....  
con quien he clarificado las posibles dudas.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin dar explicaciones
- Sin que repercuta en mis cuidados médicos

Comprendo que la información personal que aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.

Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar la extracción de dos muestras de sangre adicionales y la utilización de los resultados analíticos junto con los datos de mi evolución clínica para la realización del estudio.

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha \_\_\_\_\_  
*(la fecha debe estar cumplimentada de puño y letra por el paciente)*

-----

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:**

Yo, D. \_\_\_\_\_ retiro  
el consentimiento otorgado para mi participación en el estudio arriba citado.

Fecha y firma:

## 7.3-PÓSTERS:

Abstract N°: 2604

### PERIODIC ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL-HEMATOLOGICAL CHANGES IN A SERIES OF TRANSGENDER MEN AFTER 1 YEAR OF GENDER AFFIRMING THERAPY

Guillermo Velasco de Cos<sup>1</sup>, Carlos Latorre Mesa<sup>2</sup>, María Teresa García-Unzueta<sup>1</sup>, Luis Vázquez<sup>3</sup>, Maialen Ormazabal Monterrubio<sup>1</sup>, Armando Guerra Ruiz<sup>1</sup>, Ana Moyano Martínez<sup>4</sup>, Gabriela Alexandra Zapata Maldonado<sup>3</sup>, Aurelia Villar Bonet<sup>\*3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Clinical Biochemistry, <sup>2</sup>Universidad de Cantabria - Facultad de Medicina, <sup>3</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Endocrinology and nutrition, <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Clinical Biochemistry

#### Introduction

During gender affirming therapy in transgender men (TXM), androgens are administered at escalating doses. As therapy progresses, changes in various analytical parameters occur that may be of potential use in establishing a personalised androgen dosage and avoiding deleterious effects of the medication. The aim of our study was to study the evolution of different parameters throughout the course of gender affirming therapy.

#### Material and methods

The study was conducted in a cohort of 20 TXM. Treatment was initiated with 25mg/month of IM testosterone cypionate. Every three months the dose was increased by 25, 50 and 150mg/month until the maximum dose of 250mg/month is reached after a year.

Samples at 3, 6, 9 and 12 months were analysed by spectrophotometric and automated immunoassay techniques on Snibe Maglumi and Siemens Atellica platforms. Friedman's test and Wilcoxon pairwise comparisons were performed in SPSS25.0.

#### Results:

The most significant results are summarised in the following tables:

Table 1: Friedman results and Wilcoxon pairwise comparison for biochemical parameters:

	Creatinine	GGT	ALP	Hematocrit	Haemoglobin	PSA
Significance Friedman test	p<0.001	P<0.003	*p=0.036	p<0.001	p<0.001	p=0.010
First time at which differences are found with basal	t <sub>0-6</sub> : p=0.004	t <sub>0-6</sub> : *p=0.035	t <sub>0-9</sub> : p=0.010	t <sub>0-3</sub> : *p=0.052	t <sub>0-6</sub> : p=0.001	t <sub>0-9</sub> : *p=0.023

\*Non-significant with Bonferroni adjustment ( $p > 0.01$ ), although a clear trend can be observed.

**Table 2:** Friedman results and pairwise comparison with Wilcoxon test for hormonal parameters:

	Testosterone	Free testosterone	FAI	DHEAS
Significance Friedman test	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.024$
First time at which differences are found with basal	$t_{0-6}$ : $p = 0.003$	$t_{0-6}$ : $p = 0.003$	$t_{0-6}$ : $p = 0.004$	$t_{0-3}$ : * $p = 0.033$

\* Taking into account the Bonferroni adjustment it would not be significant for any time.

No significant differences were found for lipid profile, HbA1c, bilirubin, urea, cortisol, insulin, androstenedione, gonadotrophins and oestradiol. While LH, oestradiol and HDL tended to decrease and triglycerides, cholesterol and urea tended to increase, given the sample size, this was not significant.

However, we did obtain significance for haematocrit, haemoglobin, FAI, creatinine and both free and total testosterone.

### Conclusions

Several of the parameters analysed change as gender affirmation therapy progresses. Haematocrit is the earliest change. The first significant changes occur after 6 months of treatment. It would be of interest to study a cut-off point for each parameter to allow dose adjustment according to the changes found. The study should be completed when a larger number of subjects in our study who are currently in evolution complete one year of therapy.

**Disclosure of interest:** None declared

## 7.4-COMITÉ DE ÉTICA:



### LA SECRETARÍA TÉCNICA DEL CEIm DE CANTABRIA

CERTIFICA

Que se ha depositado en las oficinas del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Cantabria, para ser evaluada, la propuesta del Investigador Principal del Proyecto de investigación:

**TÍTULO: Estudio de la PSA libre vs testosterona como marcador de androgenización en hombres transexuales tras el tratamiento de afirmación de género. Comparación frente a un grupo CIS hombre y mujer emparejados por edad.**

En caso de ser aprobado, dicho estudio será realizado en el Hospital U. Marqués de Valdecilla, actuando como investigador Principal, el Dr. Guillermo Velasco de Cos.

Lo que firmo en Santander, a 28 mayo de 2021

  
**Blanca del Pozo Fernández**  
Secretaría del CEIm

COMITÉ DE ÉTICA  
DE LA INVESTIGACIÓN  
CON MEDICAMENTOS  
DE CANTABRIA  
CEIm DE CANTABRIA

## **8.-AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría agradecer a todas las personas que han ayudado a la realización de este Trabajo. Quiero destacar a las doctoras María Teresa García Unzueta y Aurelia Villar Bonet, así como a Guillermo Velasco de Cos, R4 de Bioquímica Clínica.

Aurelia, gracias por enseñarme Endocrinología y por reafirmarme en mi decisión de llegar a ser médico endocrino.

Guillermo, gracias por estar siempre dispuesto a ayudar, por tu forma de ser tan cariñosa y abierta, por haberme prestado tanta atención y recursos para poder realizar este trabajo. Espero que tengas un gran futuro porque te lo mereces.

Y, especialmente, gracias a Mayte, gracias por estar siempre ahí, por trasmitirme tu pasión, tu bien hacer y por tu infinita implicación. Pero, sobre todo, gracias por ser tan buena persona; tener el privilegio de haber trabajado contigo es la mejor enseñanza que me llevo de este último curso y el broche de oro a la carrera.

## 9.-BIBLIOGRAFÍA

1. Clements-Nolle K, Marx R, Guzman R, Katz M. HIV prevalence, risk behaviors, health care use, and mental health status of transgender persons: Implications for public health intervention. *Am J Public Health*. 2001;91(6):915-921.
2. España. Ley 901/2022, de 23 de junio, de Régimen Jurídico del Sector Público. (Boletín Oficial del Estado de 23 de junio de 2022).
3. Herman J. L, Flores A. R, O'Neill K. K. How Many Adults and Youth Identify as Transgender in the United States? [Internet]. Los Angeles (CA): Williams Institute on Sexual Orientation and Gender Identity Law and Public Policy; 2022 [revisado 2022; citado 08-02-2023]. Disponible en: <https://williamsinstitute.law.ucla.edu/publications/trans-adults-united-states/>
4. Moreno-Pérez O, Esteva de Antonio I, Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). *Endocrinol Nutr*. 2012;59(6):367-382.
5. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Bossche HV, De Baere E, T'Sjoen G. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J Sex Med*. 2012;9(3):751-757.
6. Mueller SC, De Cuypere G, T'Sjoen G. Transgender Research in the 21st Century: A Selective Critical Review From a Neurocognitive Perspective. *Am J Psychiatry*. 2017;174(12):1155-1162.
7. Chen D, Berona J, Chan YM, Ehrensaft D, Garofalo R, Hidalgo MA, Rosenthal SM, Tishelman AC, Olson-Kennedy J. Psychosocial Functioning in Transgender Youth after 2 Years of Hormones. *N Engl J Med*. 2023;388(3):240-250.
8. Aday A, Sandoval J, Ríos R, Cartes A, Salinas H. Terapia hormonal en la transición femenino a masculino (ftm), androgénica, para trans masculino o para hombre transgénero. *Rev. chil. obstet. ginecol*. 2018;83(3):318-328.
9. Dutra E, Lee J, Torbati T, Garcia M, Merz C, Shufelt C. Cardiovascular implications of gender-affirming hormone treatment in the transgender population. *Maturitas*. 2019;129:45-49.
10. Aranda G, Mora M, Hanzu FA, Vera J, Ortega E, Halperin I. Effects of sex steroids on cardiovascular risk profile in transgender men under gender affirming hormone therapy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66(6):385-392.
11. Berra M, Armillotta F, D'Emidio 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.
12. Dubois LZ. Associations between transition-specific stress experience, nocturnal decline in ambulatory blood pressure, and C-reactive protein levels among transgender men. *Am J Hum Biol*. 2012;24(1):52-61.
13. Colizzi M, Costa R, Pace V, Todarello O. Hormonal treatment reduces psychobiological distress in gender identity disorder, independently of the attachment style. *J Sex Med*. 2013;10(12):3049-3058.
14. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):97-117.
15. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):301-311.

16. de Blok CJ, Wiepjes CM, van Velzen DM, Staphorsius AS, Nota NM, Gooren LJ, Kreukels BP, den Heijer M. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):663-670.
17. Slagter MH, Scorilas A, Gooren LJ, de Ronde W, Soosaipillai A, Giltay EJ, Paliouras M, Diamandis EP. Effect of testosterone administration on serum and urine kallikrein concentrations in female-to-male transsexuals. *Clin Chem.* 2006;52(8):1546-1551.
18. Yu H, Berkel H. Prostate-specific antigen (PSA) in women. *J La State Med Soc.* 1999;151(4):209-213.
19. Obiezu CV, Giltay EJ, Magklara A, Scorilas A, Gooren LJ, Yu H, Howarth DJ, Diamandis EP. Serum and urinary prostate-specific antigen and urinary human glandular kallikrein concentrations are significantly increased after testosterone administration in female-to-male transsexuals. *Clin Chem.* 2000;46(6 Pt 1):859-862.
20. Guzelmeric K, Seker N, Unal O, Turan C. High serum prostate-specific antigen concentrations in hirsute women do not decrease with treatment by the combination of spironolactone and the contraceptive pill. *Gynecological Endocrinology.* 2004;19(4):190-195.
21. Dodson MK, Cliby WA, Keeney GL, Peterson MF, Podratz KC. Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. *Gynecol Oncol.* 1994;55(2):304-307.
22. Niedbala RS, Schray KJ, Foery R, Clement G. Estimation of low-density lipoprotein by the Friedewald formula and by electrophoresis compared. *Clin Chem.* 1985;31(10):1762-1763.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
24. Moradi A, Srinivasan S, Clements J, Batra J. Beyond the biomarker role: prostate-specific antigen (PSA) in the prostate cancer microenvironment. *Cancer Metastasis Rev.* 2019; 38(3):333-346.
25. Sue Bedford. Skene's Glands And Recurrent UTI [Internet]. Live UTI Free; Dec 12 2022. [Consultado 28/02/2023]. Disponible en: <https://liveutifree.com/skenes-glands>.