

<https://doi.org/10.24245/mim.v41i8.10069>

Eficacia y seguridad de la terapia hormonal en pacientes con disforia de género: una revisión sistemática de la bibliografía

Effectiveness and safety of hormonal therapy in patients with gender dysphoria: A systematic literature review.

Juan Alzate,¹ Pedro Herrera Calle,¹ Kevin Alexander Mosquera Restrepo,² Danilo Alejandro Solarte Ordóñez,³ Gloria Tirado⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia hormonal en pacientes con disforia de género, identificar posibles riesgos y complicaciones y proponer recomendaciones para su aplicación clínica.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática de la bibliografía efectuada en las bases de datos de Medline (PubMed), Embase, Psycinfo, LILACS, Scopus y Web of Science con los términos MeSH: *gender dysphoria*, *hormone therapy*, *adverse effects*, and *clinical outcomes*. Los criterios de búsqueda consistieron en estudios primarios de diseño observacional y experimental: ensayos clínicos controlados (aleatorizados y no aleatorizados), estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos.

RESULTADOS: Se encontraron 17 estudios primarios en donde los principales hallazgos incluyeron a la terapia con testosterona con disminución significativa de la disforia de género, la depresión y la ideación suicida en adultos transgénero; y se agregaron tres para favorecer el análisis. Se observó una disminución del 3% en el epitelio mamario cada seis meses en personas transmasculinas que recibieron testosterona, lo que podría reducir el riesgo de cáncer de mama. Se identificaron complicaciones metabólicas y una alta prevalencia de automedicación.

CONCLUSIONES: La terapia hormonal de afirmación de género mejora la salud mental y la calidad de vida de los pacientes con disforia de género. No obstante, persisten discrepancias referentes a la seguridad a largo plazo, sobre todo en relación con complicaciones metabólicas y la variabilidad en los protocolos de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Disforia de género; calidad de vida; depresión; ideas suicidas; testosterona; cáncer de mama; salud mental; terapia hormonal.

Abstract

OBJECTIVE: Evaluate the effectiveness and safety of hormone therapy for patients with gender dysphoria, identify potential risks and complications, and make recommendations for clinical application.

METHODOLOGY: A systematic literature review was conducted using the Medline (PubMed), Embase, PsycINFO, LILACS, Scopus, and Web of Science databases. The search used the MeSH terms "gender dysphoria," "hormone therapy," "adverse effects," and "clinical outcomes." The search included primary studies with observational and experimental designs, such as controlled clinical trials (randomized and non-randomized), cohort studies, case-control studies, and case series.

RESULTS: Seventeen primary studies were found, the main findings of which included a significant reduction in gender dysphoria, depression, and suicidal ideation in transgender adults with testosterone therapy. Three additional studies were included

¹ Médico internista, Clínica Portoazul, Barranquilla, Colombia.

² Médico experto en programas especiales, AngioSur, Medellín, Colombia.

³ Médico residente, Universidad Cooperativa de Colombia.

⁴ Médico internista, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0002-6433-2306>

<https://orcid.org/0009-0008-4722-7030>

<https://orcid.org/0009-0009-1559-7552>

<https://orcid.org/0009-0000-3759-5448>

Recibido: septiembre 2024

Aceptado: noviembre 2024

Correspondencia

Juan Alzate

jpg6@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Alzate J, Herrera-Calle P, Mosquera-Restrepo KA, Solarte-Ordóñez DA, Tirado G. Eficacia y seguridad de la terapia hormonal en pacientes con disforia de género: una revisión sistemática de la bibliografía. Med Int Méx 2025; 41 (8): 487-497.

to support the analysis. A 3% decrease in breast tissue was observed every six months in transmasculine individuals receiving testosterone, which could reduce the risk of breast cancer. Metabolic complications and a high prevalence of self-medication were also identified.

CONCLUSIONS: Gender-affirming hormone therapy improves mental health and quality of life in patients with gender dysphoria. However, discrepancies remain regarding long-term safety, particularly with regard to metabolic complications and variability in treatment protocols.

KEYWORDS: Gender dysphoria; Quality of Life; Depression; Suicidal ideation; Testosterone; Breast cancer; Mental health; Hormonal therapy.

ANTECEDENTES

La disforia de género es un padecimiento médico reconocido en la que existe una discrepancia profunda entre el género experimentado o expresado por un individuo y el género que le correspondió al nacer. Esta incongruencia puede generar un malestar significativo, con manifestación de una variedad de síntomas psicológicos y emocionales que afectan gravemente la salud mental y la calidad de vida de las personas en esa condición. Los individuos que experimentan disforia de género pueden sentir una profunda incomodidad con su cuerpo y una angustia persistente debido a la percepción social de su género. Estos sentimientos pueden llevar a estados graves de ansiedad, depresión y, en casos extremos, a ideaciones suicidas si no se recibe el tratamiento adecuado.¹

En las últimas décadas se ha registrado un notable incremento en la visibilidad y el reconocimiento de las personas transgénero, lo que ha catalizado cambios significativos en la percepción social y en el acceso a tratamientos médicos especializados.² Este reconocimiento ha impulsado una mayor demanda de intervenciones médicas destinadas a aliviar la disforia

de género. La terapia hormonal es una de las opciones más solicitadas y efectivas.

La terapia hormonal de afirmación de género, que incluye la administración de hormonas para inducir características físicas congruentes con la identidad de género del paciente, ha sido ampliamente reconocida como un tratamiento clave.³ Diversos estudios han demostrado que esta intervención no solo alivia los síntomas de disforia, sino que también mejora de manera considerable la salud mental al reducir la incidencia de depresión y ansiedad. Además, se ha observado un incremento en la satisfacción corporal y una mejora general en la calidad de vida de las personas que reciben esta terapia.^{2,3}

A pesar del creciente cuerpo de evidencia que respalda los beneficios de la terapia hormonal en la población transgénero, persisten importantes lagunas en el conocimiento científico.^{2,3} Gran parte de los estudios efectuados hasta la fecha se han enfocado, principalmente, en los efectos a corto plazo de la terapia hormonal, documentando mejoras iniciales en la salud mental y la satisfacción corporal. Sin embargo, hay una escasez de datos de los efectos a largo plazo, incluidas las posibles complicaciones médicas

y la sostenibilidad de los beneficios psicológicos a lo largo del tiempo.⁴ Asimismo, la bibliografía existente no ha logrado un consenso sólido acerca de las mejores prácticas para la administración de estas terapias, lo que ha resultado en una considerable variabilidad en los protocolos clínicos aplicados y en los resultados observados entre diferentes pacientes y entornos médicos.⁴

Frente a esta realidad surgió la necesidad de emprender una revisión sistemática de la bibliografía para evaluar de manera exhaustiva los efectos de la terapia hormonal en personas con disforia de género, identificar posibles riesgos y complicaciones y proponer recomendaciones para su indicación clínica.⁵

El objetivo de esta revisión sistemática fue: sintetizar la evidencia disponible de los efectos de la terapia hormonal en personas con disforia de género.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de la bibliografía efectuada en las bases de datos de Medline (PubMed), Embase, Psycinfo, LILACS, Scopus y Web of Science con los términos MeSH: *gender dysphoria, hormone therapy, adverse effects, and clinical outcomes*. Los criterios de búsqueda consistieron en estudios primarios de diseño observacional y experimental: ensayos clínicos controlados (aleatorizados y no aleatorizados), estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos.

Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de disforia de género, independientemente de su sexo asignado al nacer. Se consideraron estudios con participantes que ya estaban recibiendo o que habían iniciado, recientemente, la terapia hormonal, incluidos los tratamientos con estrógenos, andrógenos u otros moduladores hormonales. Se incluyeron, además, estudios que evaluaron la indicación de terapia hormonal de afirmación de género.

Las intervenciones comprendieron tratamientos hormonales feminizantes (estrógenos y antiandrogénos) y masculinizantes (testosterona), así como combinaciones y regímenes específicos de dosificación.

Tipos de desenlaces

- Eficacia de la terapia hormonal en la alineación de características sexuales secundarias con la identidad de género.
- Seguridad y efectos adversos de la terapia hormonal en los pacientes, incluyendo riesgos cardiovasculares, tromboembólicos, y alteraciones hepáticas.
- Impacto de la terapia hormonal en la calidad de vida y bienestar psicológico de los pacientes.

Dos revisores independientes evaluaron los títulos y resúmenes identificados en la búsqueda. Los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se revisaron en texto completo. En caso de discrepancias, un tercer revisor fue consultado para resolver los desacuerdos.

Evaluación de los estudios

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos con herramientas según el diseño:

- Para ensayos clínicos y revisiones sistemáticas: Cochrane risk of bias tool.
- Para estudios observacionales: Newcastle-Ottawa.

RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica se encontraron 17 referencias que cumplieron con los criterios de inclusión. Enseguida se exponen los principales hallazgos de los estudios analizados. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Características de los estudios primarios incluidos (continúa en la siguiente página)

Autor, año	Diseño	Población	Intervención	Comparador	Resultados
Heng, 2024. ⁶	Corte transversal.	Personas trans masculinas que se sometieron a cirugías de contorno de pecho entre 2013 y 2019.	La TT fue administrada por inyección intramuscular, pellet subcutáneo, gel-parche transdérmico, con una duración variada (mediana de 1-2 años para la mayoría).	No usuarios de TT.	- TT asociada con disminución de 3% en epitelio mamario cada 6 meses (exp(β) = 0.97, p = 0.005). - No asociación significativa entre TT y contenido fibroso del estroma (exp(β) = 0.99, p = 0.05). - Ninguna asociación entre TT y densidad mamográfica por radiología (p = 0.58).
Nolan, 2023. ⁷	Ensayo clínico.	Adultos transgénero y de género diverso de entre 18 y 70 años que buscan iniciar la terapia con testosterona.	La terapia con testosterona consistió en la administración de undecanoato de testosterona intramuscular, 1000 mg, o gel de testosterona transdérmico al 1% (12.5 mg por aplicación), administrado diariamente.	Atención estándar, donde los participantes estuvieron en una lista de espera durante 3 meses antes de iniciar la terapia con testosterona.	- Disforia de género: Diferencia media, -7.2 puntos (IC del 95%, -8.3 a -6.1 puntos; P < .001). - Depresión: Diferencia media, -5.6 puntos (IC del 95%, -6.8 a -4.4 puntos; P < .001). - Ideación suicida: Diferencia media, -6.5 puntos (IC del 95%, -8.2 a -4.8 puntos; P < .001).
de Blok, 2018. ⁸	Estudio de cohortes.	Transmujeres (personas transgénero de hombre a mujer) que completaron el primer año de terapia hormonal cruzada (CHT).	Administración de antiandrógenos (acetato de ciproterona o espironolactona) combinada con estradiol (valerato de estradiol, parches de estradiol o gel de estradiol).	N/A.	- Diferencia media en el desarrollo mamario (pecho - tórax) fue de 3.7 cm (95% CI, 3.3 a 4.2) después de un año de CHT. - El 48.7% de las participantes alcanzaron menos de una copa AAA, y solo el 3.6% alcanzó una copa mayor a una A. - Los niveles de estradiol, testosterona y LH, así como la edad y el IMC, no predijeron el desarrollo mamario después de un año.
Ovies Carballo, 2019. ⁹	Estudio de cohortes.	Pacientes con disforia de género atendidos en la Consulta Nacional de Atención Integral a Personas Transgénero (CNAITG) en Cuba.	Tratamiento con estrógenos y antiandrógenos, incluyendo cipresta (acetato de ciproterona 2 mg/etionilestradiol 50 µg) y androcur (acetato de ciproterona 50 mg).	No aplica.	- 82,9% de los pacientes se automedicaron antes de recibir atención especializada. - 90,5% de los automedicados usaron cipresta. - 40,7% presentaron hiperprolactinemia. - 26,3% desarrollaron hipertrigliceridemia. - 9,2% prediabetes. - 2,6% hipertransaminemia. - 1,3% hepatopatía y vórices.
Foster Skewis, 2021. ¹⁰	Estudio de cohortes.	Personas transgénero adultas (identidades binarias y no binarias) que inician terapia hormonal de afirmación de género (GAHT) estándar, dosis completas; y participantes cisgénero para comparación.	Iniciación de dosis completas de terapia hormonal feminizante o masculinizante.	Personas cisgénero emparejadas por edad y sexo presumido al nacer, sin tratamiento hormonal.	Disforia de género: - Masculinización: disminución significativa (-6.80 puntos, p < 0.001). - Feminización: disminución significativa (-4.22 puntos, p < 0.001). Calidad de vida (dominios específicos) - Bienestar emocional: mejora significativa en el grupo de GAHT masculinizante (7.48 puntos, p = 0.018). - Funcionamiento social: mejora significativa en el grupo de GAHT masculinizante (12.50 puntos, p = 0.011).

Cuadro 1. Características de los estudios primarios incluidos (continuación)

Autor, año	Diseño	Población	Intervención	Comparador	Resultados
Grant, 2021. ¹¹	Serie de casos.	Personas transgénero: Hombres transgénero (TGM) y mujeres transgénero (TGW), así como hombres cisgénero (CGM) y mujeres cisgénero (CGW).	Administración diaria de FTC/TDF con dosificación directamente observada durante 4 semanas.	Controles históricos del estudio DOT-DBS que recibieron dosis directamente observada de FTC/TDF.	- No hubo diferencias significativas en las concentraciones de TFV-DP entre TGW y CGM (diferencia media: -12%, IC95%: -27% a 7%, p = .21). - Las concentraciones de TFV-DP fueron más bajas en TGM en comparación con CGW (diferencia media: -23%, IC95%: -36% a -7%, p = .007).
Cunha, 2018. ¹²	Serie de casos.	Mujeres transgénero con diagnóstico confirmado de disforia de género (46, cariotipo XY, fenotipo masculino, sin orquiectomía previa).	CEE 0.625 mg o 1.25 mg diarios; CA 50 mg o 100 mg diarios.	Terapia con CEE sin acetato de ciproterona.	Testosterona: Reducción a 18 ng/dL (CEE solo), 21 ng/dL (CEE+CA) LH: Reducción a 1.1 U/L (CEE solo), 0.6 U/L (CEE+CA).
Yun, 2021. ¹³	Serie de casos.	Mujeres transgénero diagnosticadas con disforia de género, mayores de 19 años.	Estradiol valerato oral o intramuscular, combinado con bloqueadores de andrógenos (ciproterona o espironolactona) durante 6 meses.	No aplica.	Incremento de grasa total del cuerpo: 16.2%. Reducción de masa corporal magra: 4.3%. Incremento en densidad mineral ósea de la columna lumbar: 3.9% (p = 0.0051). Disminución de la fuerza de agarre de la mano derecha: 7.7% (p = 0.0467).
Colizzi, 2015. ¹⁴	Serie de casos.	Individuos con disforia de género (GD) tratados con terapia hormonal cruzada.	Para MtF: Gel transdérmico de estradiol (2.12 ± 0.57 mg/día) y acetato de ciproterona oral (100 mg/día). Para FtM: Inyecciones intramusculares de testosterona (250 mg cada 21 días).	No aplica.	Prevalencia de MetS: 14.8% al año 1 y 17.2% al año 2. En pacientes con problemas psiquiátricos: 50% al año 1 y 55% al año 2. En pacientes sin problemas psiquiátricos: 7.8% al año 1 y 9.8% al año 2.

TT: terapia con testosterona; IC: intervalo de confianza; CHT: terapia hormonal cruzada; LH: hormona luteinizante; IMC: índice de masa corporal; CNAITG: consulta nacional de atención integral a personas transgénero; GAHT: terapia hormonal de afirmación de género; TGM: hombres transgénero; TGW: mujeres transgénero; CGM: hombres cisgénero; CGW: mujeres cisgénero; FTC/TDF: emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato; TFV-DP: tenofovir difosfato; CEE: estrógenos conjugados equinos; CA: acetato de ciproterona; MetS: síndrome metabólico; MtF: de hombre a mujer; FtM: de mujer a hombre; GD: disforia de género.

Heng y colaboradores emprendieron un estudio transversal con 444 personas transmasculinas y encontraron que la terapia con testosterona disminuyó el epitelio mamario en un 3% cada seis meses ($\exp(\beta) = 0.97$, $p = 0.005$), sin asociaciones significativas con el contenido de fibras del estroma ni la densidad mamográfica ($p = 0.58$).⁶

Nolan y su grupo condujeron un ensayo clínico aleatorizado con 64 adultos transgénero y de género diverso y demostraron que la terapia con testosterona redujo de manera muy importante la disforia de género (diferencia media: -7.2 puntos, IC95%: -8.3 a -6.1, $p < .001$), la depresión (diferencia media: -5.6 puntos, IC95%: -6.8 a -4.4, $p < .001$) y la ideación suicida (diferencia media: -6.5 puntos, IC95%: -8.2 a -4.8, $p < .001$).⁷

De Blok y coautores estudiaron el desarrollo mamario en 229 mujeres transgénero al cabo de un año de terapia hormonal y encontraron un desarrollo mamario modesto, con una diferencia media de 3.7 cm en el tamaño de las mamas (IC95%: 3.3 a 4.2).⁸

Ovies Carballo y su equipo documentaron que el 82.9% de los pacientes con disforia de género en Cuba se automedicaron antes de recibir atención especializada; la hiperprolactinemia fue la complicación más común (40.7%).⁹

Foster Skewis y colaboradores reportaron que la terapia hormonal de afirmación de género mejoró significativamente la disforia de género en seis meses, tanto en afirmación masculinizante (disminución de 6.80 puntos, $p < 0.001$) como feminizante (-4.22 puntos, $p < 0.001$).¹⁰

Grant y su grupo encontraron que las concentraciones de difosfato de tenofovir (TFV-DP) fueron comparables entre personas transgénero y cisgénero al cabo de cuatro semanas de uso diario de PrEP con FTC/TDF, sin afectar las concentraciones hormonales.¹¹

Yun y coautores investigaron los efectos de la terapia hormonal feminizante en la composición corporal y observaron un aumento del 16.2% en masa grasa, una reducción del 4.3% en masa corporal magra y una disminución del 7.7% en la fuerza de agarre tras seis meses.^{12,13}

Colizzi y su equipo reportaron una prevalencia significativamente mayor de síndrome metabólico en pacientes con disforia de género tratados con terapia hormonal de afirmación de género que tenían problemas psiquiátricos (50% al año 1, 55% al año 2), en comparación con quienes no tenían problemas psiquiátricos (7.8% al año 1, 9.8% al año 2).¹⁴

Resultados de estudios secundarios

Mwamba y colaboradores hicieron una revisión narrativa de la terapia de reemplazo de testosterona en hombres transgénero. A partir de 12 estudios, encontraron que ese tratamiento fue altamente efectivo para inducir amenorrea en el 100% de los pacientes en 30 semanas, así como en la masculinización, que incluyó el engrosamiento de la voz en el 87.1% de los participantes y el aumento del vello facial en el 52.9%.¹⁵

Gorton y su grupo revisaron las opciones de tratamiento hormonal y quirúrgico para hombres transgénero y encontraron una alta satisfacción con la mastectomía (79% a 100% de los pacientes), aunque hasta un 27% experimentaron acné.¹⁶

Ford y coautores analizaron 20 estudios de la composición corporal y salud ósea en personas transgénero que reciben terapia hormonal de afirmación de género. Encontraron que las mujeres transgénero tienden a aumentar la masa grasa y el IMC, mientras que los hombres transgénero aumentan la masa magra, sin observarse cambios consistentes en la densidad mineral ósea en ninguno de los grupos.¹⁷

Albrethsen y su equipo revisaron la supresión testicular experimental y terapéutica, incluidos adolescentes transgénero tratados con agonistas de GnRH. Observaron una disminución significativa en las concentraciones de testosterona, LH e INSL3, lo que refleja la efectividad de la supresión testicular y sugiere que INSL3 es un marcador sensible para vigilar la función de las células de Leydig y la supresión testicular.¹⁸

Adaury y su equipo revisaron las guías clínicas de terapia hormonal para personas transgénero y reportaron un aumento en el riesgo de trombosis venosa profunda con la terapia feminizante, sobre todo con etinil estradiol, y un aumento del riesgo de eritrocitosis con la terapia masculinizante. No se encontró un aumento significativo en la mortalidad cardiovascular con otras formulaciones distintas al etinil estradiol.¹⁹

Doyle y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática de 46 artículos relacionados con los cambios en el funcionamiento psicosocial luego de la terapia hormonal de afirmación de género. Observaron una reducción en los síntomas depresivos y la angustia psicológica, aunque los resultados para la ansiedad, calidad de vida y expresión emocional fueron mixtos.²⁰

Colizzi M y Costa R analizaron 17 estudios del efecto del tratamiento hormonal cruzado en la salud mental de personas con disforia de género y advirtieron mejoras en la calidad de vida, autoestima, y una reducción en la ansiedad y disociación. Sin embargo, los resultados fueron mixtos para la depresión y la psicopatología global.⁴ **Cuadro 2**

Bibliografía gris

Este estudio de bibliografía gris expone un análisis retrospectivo de la población de veteranos transgénero en un Centro Médico de Asuntos de Veteranos para evaluar la correlación entre la duración de la terapia hormonal y la incidencia

de eventos adversos. Se revisaron las historias clínicas de 87 pacientes identificados con códigos ICD 9 o 10 relacionados con trastornos de identidad de género, disforia de género, mujer u hombre transgénero.

De los pacientes evaluados, 78 (89.7%) habían recibido o estaban recibiendo terapia hormonal, que incluía prescripciones de estrógenos, testosterona, espironolactona o leuprolide. Se encontraron eventos adversos en 8 (9.2%) pacientes, que incluyeron: tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, hematocrito elevado, prolactina elevada e hiperpotasemia. De esos eventos, 5 (5.7%) fueron sintomáticos, mientras que 3 (3.4%) fueron asintomáticos.

El análisis reveló que el evento adverso promedio ocurrió a los 57.7 años, con un tiempo promedio de 3.2 años desde el inicio de la terapia hormonal hasta la aparición del evento adverso. Los eventos adversos sintomáticos más comunes, como tromboembolismo venoso, infarto de miocardio e hiperpotasemia, ocurrieron durante los primeros tres años de terapia.

Evaluación de riesgo de sesgo

Estudios primarios: se observan algunas diferencias significativas en términos de representatividad, comparabilidad y manejo de los datos de resultados. Por ejemplo, el estudio de Heng muestra una preocupación moderada por el sesgo derivado del proceso de aleatorización, debido a que la secuencia de asignación no fue claramente descrita.⁶ Además, aunque los grupos iniciales no tuvieron diferencias significativas, las desviaciones de la intervención original podrían haber influido en los resultados, lo que lleva a una evaluación global de alto riesgo de sesgo, especialmente favoreciendo los resultados experimentales.

Los estudios de Blok y Ovies Carballo, aunque muestran un buen seguimiento de los participan-

Cuadro 2. Características de los artículos secundarios (continúa en la siguiente página)

Autor, año	Diseño	Población	Intervención	Comparador	Resultados
Mwamba, 2023. ¹⁵	Revisión narrativa.	Hombres transgénero (TM).	Incluye testosterona intramuscular, subcutánea, geles transdérmicos, orales, bucales y nasales.	-	Amenorrea: 100% en 45 pacientes después de 30 semanas. Voz más grave: 87.1% de 85 participantes. Aumento de vello facial: 52.9% de 85 participantes. Aumento de masa muscular: Incremento significativo después de 1 año.
Gorton, 2017. ¹⁶	Revisión narrativa.	Hombres transgénero (personas que realizan la transición de mujer a hombre).	La terapia hormonal generalmente implica la administración de testosterona. Las opciones quirúrgicas incluyen mastectomía, metoidioplastia y faloplastia.	-	Acné significativo en 5% a 27% de los pacientes. Satisfacción con mastectomía en 79% a 100% de los pacientes. Complicaciones en mastectomía entre 8% a 25% (la mayoría menores).
Ford, 2022. ¹⁷	Revisión narrativa.	Personas transgénero que reciben terapia hormonal de afirmación de género (THAG).	Mujeres transgénero tratadas con estrógenos y antiandrógenos; hombres transgénero tratados con testosterona.	-	Mujeres transgénero: Disminución en la masa magra, aumento en la masa grasa y en el IMC, sin cambios consistentes en la DMO. Hombres transgénero: Aumento en la masa magra, cambios inconsistentes en el IMC, disminución en la masa grasa, sin cambios consistentes en la DMO.
Albrethsen, 2023. ¹⁸	Revisión narrativa.	1. Hombres jóvenes sanos. 2. Adolescentes transgénero (chicas asignadas como varones al nacer). 3. Pacientes con cáncer de próstata.	1. Inyección intramuscular de Sustanon (250 mg). 2. Tratamiento con agonista GnRH, leuprorelina 11.25 mg cada 90 días. 3. Orquiectomía subcapsular o inyecciones de triptorelina 22.5 mg IM.	-	1. Hombres sanos: Testosterona: aumento a 64.9 nM (día 1) y 81.4 nM (día 21), luego declinación LH: disminución a 0.9 U/l (día 3) INSL3: disminución a 0.1 µg/L (día 5-10). 2. Transgénero: Testosterona: disminución a 0.9 nM (día 30). LH: disminución a 0.7 U/l (día 30) INSL3: disminución a 0.1 µg/L (día 30). 3. Cáncer de próstata: Testosterona: disminución a 0.6 nM (día 90, orquiectomía), 0.4 nM (día 90, triptorelina). LH: aumento a 31.2 U/l (día 90, orquiectomía), disminución a 0.3 U/l (día 90, triptorelina). INSL3: descenso a niveles indetectables en la mayoría de los casos (día 90, ambos tratamientos).
Adaui, 2018. ¹⁹	Revisión narrativa.	Personas transgénero.	Incluye terapia hormonal feminizante y masculinizante: Estrógenos, anti-andrógenos, testosterona, etc.	-	Terapia hormonal feminizante: Aumento del riesgo de trombosis venosa, especialmente con el uso de etinil estradiol; No se observó aumento en la mortalidad cardiovascular al utilizar otras formulaciones de estrógenos. Terapia hormonal masculinizante: Aumento del riesgo de eritrocitosis, potencial impacto en el perfil lipídico. No hay evidencia de un aumento significativo en la mortalidad cardiovascular.

Cuadro 2. Características de los artículos secundarios (continuación)

Autor, año	Diseño	Población	Intervención	Comparador	Resultados
Doyle, 2023. ²⁰	Revisión sistemática.	Personas transgénero que han utilizado o están utilizando terapia hormonal de afirmación de género.	Administración de hormonas exógenas, incluyendo testosterona para personas transmasculinas y estradiol con antiandrógenos para personas transfemeninas.	Transgénero sin terapia hormonal de afirmación de género.	Reducción en síntomas depresivos y angustia psicológica. Reducción inconsistente en ansiedad. Aumento inconsistente en calidad de vida. Resultados mixtos en afecto positivo-negativo y expresión emocional.
Costa, 2016. ⁴	Revisión sistemática.	Individuos con disforia de género.	Evaluación del efecto del tratamiento hormonal cruzado en la salud mental y bienestar de los individuos con disforia de género.	Individuos con disforia de género que no recibieron tratamiento hormonal cruzado.	Reducción de la ansiedad y la disociación, mejora en la calidad de vida y la autoestima. Resultados mixtos para la depresión y la psicopatología global.

TM: hombres transgénero; THAG: terapia hormonal de afirmación de género; IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante; INSL3: factor 3 similar a la insulina, IM: intramuscular.

tes y una exposición adecuada tienen problemas de comparabilidad y evaluación independiente, lo que introduce un riesgo moderado a alto de sesgo.^{8,9} Foster Skewis destacó, por una adecuada selección y seguimiento de la muestra, pero con un riesgo considerable de sesgo en la medición de los resultados debido a la dependencia en el autoinforme.¹⁰

Estudios secundarios: en la evaluación de sesgo de las revisiones sistemáticas de Doyle y Costa se observa que ambos estudios cumplen con los criterios de elegibilidad y selección de estudios de manera adecuada, aunque con algunas diferencias en la evaluación de ciertos aspectos.^{12,20} Doyle muestra consistencia en la aplicación de criterios de elegibilidad y en la identificación y selección de estudios.

En cuanto a la recolección de datos y la evaluación de los estudios, ambos estudios tienen un riesgo bajo de sesgo, con Costa manteniendo un enfoque más robusto y sistemático.^{12,20} **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

Lo encontrado en esta revisión sistemática corrobora la efectividad de la terapia hormonal de afirmación de género en la mejora de la salud mental y la calidad de vida de los pacientes con disforia de género. Diversos estudios han demostrado reducciones significativas en los niveles de disforia de género, depresión e ideación suicida en personas que reciben terapia hormonal, tanto feminizante como masculinizante.⁵ Sin embargo, también se identificaron riesgos asociados, como complicaciones metabólicas y otros efectos adversos que requieren una supervisión médica constante.³

Los hallazgos de esta revisión están en línea con estudios previos que documentan la efectividad de la terapia hormonal en la disminución de síntomas de disforia de género y en la mejora del bienestar emocional. Por ejemplo, hay estudios que encontraron que la terapia hormonal mejora significativamente la calidad de vida y reduce la

Cuadro 3. Evaluación del riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas incluidas

Pregunta	Doyle, 2023	Costa, 2016
Dominio 1: Criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Bajo
Dominio 2: Identificación y selección de los estudios	Bajo	Bajo
Dominio 3: Recolección de datos y evaluación de los estudios	Bajo	Bajo
Dominio 4: Síntesis y resultados	Alto	Bajo

depresión en personas transgénero,² lo que es consistente con las mejoras clínicas y psicosociales observadas en gran parte de los estudios revisados. Además, tanto las terapias feminizantes como masculinizantes contribuyen a una mayor satisfacción corporal y una mejor calidad de vida.¹

Se identificaron discrepancias en cuanto a la seguridad a largo plazo de estas terapias. Si bien algunos estudios, como los de Costa y su grupo, sugieren que no hay cambios significativos en la densidad mineral ósea, otros ensayos han encontrado un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico, en particular en pacientes con trastornos psiquiátricos concomitantes.¹⁴

Es fundamental resaltar que la heterogeneidad observada en los estudios consultados se debe a la amplia diversidad en los métodos aplicados, los criterios de inclusión y exclusión, así como a las diferencias en las poblaciones y protocolos de intervención. Esta variabilidad no solo dificulta la comparación directa de los resultados, sino que también refleja la pluralidad de enfoques en la investigación de la terapia hormonal en disforia de género. Esta disparidad metodológica hace hincapié en la necesidad de establecer criterios estandarizados en futuros estudios, lo que permitiría obtener conclusiones más robustas y generalizables.¹⁰ No obstante, una fortaleza importante de esta revisión es la inclusión de una amplia variedad de estudios que abarcan diferentes enfoques y contextos, lo que proporciona una visión más comprensiva del estado actual del conocimiento de la terapia hormonal en personas con disforia de género.

CONCLUSIÓN

En el ámbito clínico se reafirma la necesidad de una supervisión médica continua y personalizada para mitigar los riesgos asociados con la terapia hormonal, especialmente en lo que respecta a complicaciones metabólicas y otros efectos adversos.¹ Desde la perspectiva del internista, la indicación de la terapia hormonal de afirmación de género va más allá de la simple supervisión del tratamiento. El internista es clave para la detección temprana de complicaciones metabólicas, cardiovasculares y psiquiátricas, integrando el seguimiento de comorbilidades y coordinando la atención multidisciplinaria. Su participación permite ofrecer una atención personalizada y continua, actuando como puente entre especialistas para implementar estrategias preventivas y de intervención oportuna, lo que resulta fundamental para optimizar la calidad de vida y los resultados de los tratamientos a largo plazo de esta población. Se reconoce que el internista tiene una participación fundamental en el seguimiento de las complicaciones, asegurando una vigilancia continua de la salud del paciente. Sin embargo, es el médico quien inicia la terapia, generalmente el endocrinólogo, quien debe hacer los ajustes pertinentes en el tratamiento. Este tratamiento, que requiere precisión y adaptación constante, se enriquece al contar con un enfoque multidisciplinario que incluye el apoyo del psiquiatra que permite una atención integral y personalizada para optimizar los desenlaces clínicos. Desde el punto de vista de la investigación, destaca la necesidad urgente de estudios longitudinales que evalúen

los efectos a largo plazo de estas terapias y de investigaciones que exploren la optimización de los protocolos de tratamiento para maximizar los beneficios clínicos y minimizar los riesgos.²⁰

REFERENCIAS

1. Nguyen HB, Chavez AM, Lipner E, Hantsoo L, et al. Gender-affirming hormone use in transgender individuals: impact on behavioral health and cognition. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20 (12): 110. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0973-0>
2. White Hughto JM, Reisner SL. A Systematic review of the effects of hormone therapy on psychological functioning and quality of life in transgender individuals. *Transgender Health* 2016; 1 (1): 21-31. <https://doi.org/10.1089/trgh.2015.0008>
3. van Leerdam TR, Zajac JD, Cheung AS. The effect of gender-affirming hormones on gender dysphoria, quality of life, and psychological functioning in transgender individuals: a systematic review. *Transgender Health* 2023; 8 (1): 6-21. <https://doi.org/10.1089/trgh.2020.0094>
4. Colizzi M, Costa R. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1953-66. <https://doi.org/10.2147/NDT.S95310>
5. Baker KE, Wilson LM, Sharma R, Dukhanin V, ET AL. Hormone therapy, mental health, and quality of life among transgender people: a systematic review. *J Endocr Soc* 2021; 5 (4): bvab011. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab011>
6. Heng YJ, Baker GM, Fein-Zachary VJ, Guzman-Arocho YD, et al. Effect of testosterone therapy on breast tissue composition and mammographic breast density in trans masculine individuals. *MedRxiv* 2024. <https://doi.org/doi:10.1101/2024.01.09.24300987>
7. Nolan BJ, Zwickl S, Locke P, Zajac JD, et al. Early access to testosterone therapy in transgender and gender-diverse adults seeking masculinization: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6 (9): e2331919. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.31919>
8. de Blok CJM, Klaver M, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast development in transwomen after 1 year of cross-sex hormone therapy: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (2): 532-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01927>
9. Ovies Carballo G, Alonso Domínguez E, Gómez Alzugaray M, Duarte Cazerres E. Tratamiento hormonal y sus complicaciones en el paciente con disforia de género. *Rev Cuba Endocrinol* 2019; 30 (2): e182-e182.
10. Foster Skewis L, Bretherton I, Leemaqz SY, Zajac JD, et al. Short-term effects of gender-affirming hormone therapy on dysphoria and quality of life in transgender individuals: a prospective controlled study. *Front Endocrinol* 2021; 12: 717766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.717766>
11. Grant RM, Pellegrini M, Defechereux PA, Anderson PL, et al. Sex hormone therapy and tenofovir diphosphate concentration in dried blood spots: primary results of the interactions between antiretrovirals and transgender hormones study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2021; 73 (7): e2117-23. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1160>
12. Cunha FS, Domenice S, Sircili MHP, Mendonca BB de, et al. Low estrogen doses normalize testosterone and estradiol levels to the female range in transgender women. *Clin Sao Paulo Braz* 2018; 73: e86. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e86>
13. Yun Y, Kim D, Lee ES. Effect of cross-sex hormones on body composition, bone mineral density, and muscle strength in trans women. *J Bone Metab* 2021; 28 (1): 59. <https://doi.org/10.11005/jbm.2021.28.1.59>
14. Colizzi M, Costa R, Scaramuzzi F, Palumbo C, et al. Concomitant psychiatric problems and hormonal treatment induced metabolic syndrome in gender dysphoria individuals: A 2year follow-up study. *J Psychosom Res* 2015; 78 (4): 399-406. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.001>
15. Mwamba RN, Ekwonu A, Guimaraes PVB, Raheem OA. The efficacy, safety, and outcomes of testosterone use among transgender men patients: A review of the literature. *NeuroUrol Urodyn* 2023; 42 (5): 921-30. <https://doi.org/10.1002/nau.25094>
16. Gorton RN, Erickson-Schroth L. Hormonal and surgical treatment options for transgender men (female-to-male). *Psychiatr Clin North Am* 2017; 40 (1): 79-97.
17. Ford K, Huggins E, Sheean P. Characterising body composition and bone health in transgender individuals receiving gender-affirming hormone therapy. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc* 2022; 35 (6): 1105-14. <https://doi.org/10.1111/jhn.13027>
18. Albrethsen J, Østergren PB, Norup PB, Sønksen J, et al. Serum insulin-like factor 3, testosterone, and LH in experimental and therapeutic testicular suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108 (11): 2834-9. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad291>
19. Aday A, Sandoval J, Ríos R, Cartes A, et al. Terapia hormonal en persona transgénero según world professional association for transgender health (WPATH) y guías clínicas de la endocrine society. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2018; 83 (4): 426-41. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000400426>
20. Doyle DM, Lewis TOG, Barreto M. A systematic review of psychosocial functioning changes after gender-affirming hormone therapy among transgender people. *Nat Hum Behav* 2023; 7 (8): 1320-31. <https://doi.org/10.1038/s41562-023-01605-w>