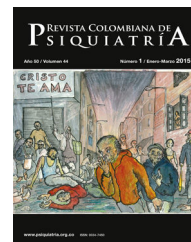




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Reporte de caso

Disforia de género en el adulto con enfermedad coronaria. Reporte de caso y revisión de la literatura



Sabina Ocampo-Serna*, Julio César Gutiérrez-Segura y Santiago Vallejo-González

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de agosto de 2017

Aceptado el 16 de octubre de 2018

On-line el 7 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Disforia de género

Personas transgénero

Tratamiento farmacológico

Enfermedad coronaria

R E S U M E N

Introducción: La disforia de género (DG) hace referencia a una marcada incongruencia entre la identidad de género y el sexo biológico, que genera un malestar clínico de al menos 6 meses de duración.

Métodos: Reporte de caso y revisión no sistemática de la literatura.

Presentación del caso: Mujer transgénero de 56 años, con historia de enfermedad coronaria y un segundo evento tromboembólico posterior a la automedicación de terapia hormonal. Después del tratamiento agudo de su afección cardiovascular, solicitó tratamiento para su DG.

Discusión: La DG requiere un tratamiento multidisciplinario. La THC es el pilar del tratamiento. Se ha documentado que el uso de presentaciones orales de estrógenos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes mayores de 40 años, principalmente cuando tienen factores de riesgo cardiovascular.

Conclusiones: Se debe ofrecer un tratamiento integral a todas las personas con DG para aliviar el malestar psicológico, disminuir la comorbilidad psiquiátrica y mejorar su calidad de vida. Hasta el momento hay poca evidencia científica respecto a la THC en mujeres transgénero mayores de 40 años, por lo que se recomienda una vigilancia multidisciplinaria, estrecha y rigurosa, en especial cuando hay riesgo cardiovascular.

© 2018 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adult Gender Dysphoria with Coronary Disease. Case Report and Literature Review

A B S T R A C T

Introduction: Gender dysphoria (GD) refers to a marked incongruity between gender identity and biological sex. GD generates a significant clinical discomfort for at least six months.

Keywords:

Gender dysphoria

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saocampo@utp.edu.co (S. Ocampo-Serna).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2018.10.003>

0034-7450/© 2018 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Transgender people
Drug therapy
Coronary disease

Methods: Case report and non-systematic literature review.

Case presentation A 56-year-old male-to-female patient, who had a history of coronary disease and a second thromboembolic event after hormone therapy (self-medicated). Once she had received acute management for the cardiovascular disease, she consulted for her GD.

Discussion: GD requires multidisciplinary management. Cross-sex hormonal therapy is considered the main treatment. It has been documented that oral oestrogen preparations may increase the risk of thromboembolic events in patients over the age of 40, especially when they have cardiovascular risk factors.

Conclusions: Comprehensive treatment should be offered to everyone who has GD, to relieve psychological distress, decrease psychiatric comorbidity and improve quality of life. To date, there is little scientific evidence regarding cross-sex hormonal therapy in transgender women over the age of 40; we therefore recommend multidisciplinary, close and rigorous monitoring, in particular when they have cardiovascular risk.

© 2018 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La clasificación de las condiciones relacionadas con identidad de género ha venido cambiando. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), apareció el término «transexualismo» en su tercera edición (1980). El DSM-IV lo denominó «trastorno de la identidad de género». Actualmente el DSM-5 lo denomina disforia de género (DG)¹⁻³. La DG se refiere a una marcada incongruencia entre la identidad de género y el sexo biológico que genera un malestar clínico significativo¹.

El sexo biológico está determinado genéticamente y se relaciona con los aspectos hormonales y anatómicos. La identidad de género se define como el sentimiento de pertenecer a un sexo (femenino o masculino); usualmente se expresa como rol de género, que se refiere a los comportamientos o actitudes atribuidos a un sexo, basado en las normas sociales, el periodo histórico y la cultura a la que pertenece³⁻⁵.

La Asociación Mundial de Profesionales para la Salud Transgénero (*World Professional Association for Transgender Health [WPATH]*) define como persona transexual a aquella que busca cambiar o ha cambiado sus características sexuales primarias o secundarias, mediante intervenciones de feminización o masculinización (hormonas o cirugía), acompañadas por un cambio permanente en su rol de género⁶. Cuando el sexo biológico es masculino y el género afirmado es femenino, se conoce como transgénero de hombre a mujer (THM); si es mujer en términos biológicos y la identidad es masculina, se denomina transgénero de mujer a hombre (TMH)⁶⁻⁸.

La DG requiere un tratamiento multidisciplinario. Las personas buscan terapia hormonal, con o sin cirugías, para cambiar su apariencia física, de tal manera que sea congruente con su género afirmado y así aliviar el malestar asociado con vivir en un género incongruente^{6,9}.

Dado que no hay consenso respecto al tratamiento para la DG del adulto con THC (THC) en el contexto de enfermedad cardiovascular, se decidió presentar un caso y discutir la información científica actual.

Métodos

Reporte de caso y revisión no sistemática de la literatura.

Presentación del caso

Paciente de 56 años; 46, XY, identificada con el género femenino desde los 4 años de edad. Es la menor de 5 hermanos. Su neurodesarrollo se produjo dentro de lo esperado, pero cuando tenía 2 años murió su madre biológica. Durante su niñez, realizó juegos de ambos géneros y socialmente desempeñó un rol masculino. A partir de sus 4 años, comenzó a vestirse con prendas de mujer a escondidas, por temor a los comentarios de su familia. Durante su pubertad no se sentía atraída sexualmente por ningún sexo, aunque establecía mejor relación con pares mujeres, porque sentía que «no encajaba» con los varones de su edad. Los caracteres sexuales secundarios masculinos aparecieron al final de la adolescencia. La actividad sexual se inició en su adultez con mujeres de manera satisfactoria, y después de los 30 años, con personas de ambos sexos. Durante la tercera década de su vida, tuvo un intento de suicidio tras una ruptura de pareja, que se acompañó de síntomas depresivos autolimitados a 1 semana, durante la cual no buscó ayuda profesional.

A la edad de 53 años, sufrió un primer infarto agudo de miocardio, asociado con síntomas de ansiedad e insomnio. La trataron con sertralina 50 mg/día por diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizado dado por psiquiatría, durante 1 año, pero no regresó a los controles.

Tras el evento coronario agudo, comenzó a expresar públicamente su género afirmado y empezó a automedicarse con estradiol 1 mg y drospirenona 2 mg. Tras 5 meses, tuvo un segundo evento isquémico. Se documentó enfermedad coronaria de 3 vasos y se implantó un resincronizador cardiaco por insuficiencia cardiaca (fracción de eyección del 22%). Tiene antecedentes personales de hipertensión arterial y consumo de alcohol ocasional e historia familiar de enfermedad cardiovascular. Al examen físico, se encontraron signos vitales

normales y un índice de masa corporal de 23,1, además de un murmullo vesicular disminuido generalizado, ruidos cardiacos rítmicos velados, sin soplos y pulsos periféricos de buena intensidad. Al examen mental, se observó que estaba vestida de mujer, con adecuada presentación personal, con inteligencia promedio, eutímica, pensamiento lógico, circunstancial y con ideas sobrevaloradas respecto al cambio de género. El lenguaje era fluido, prosódico, con tono de voz grave. El juicio estaba conservado, su introspección era positiva y su prospección, adecuada. Datos paraclínicos: estudio hormonal dentro de los valores normales para su sexo y su edad, así como los demás resultados de laboratorio, a excepción de la función renal ligeramente alterada. La densitometría ósea reportó osteoporosis en el cuello femoral y las caderas, e hipovitaminosis D.

A los 6 meses de seguimiento por endocrinología y concepto de psiquiatría, se determinó administrar tratamiento hormonal con valerato de estradiol 2 mg, previo informe de los riesgos y firma del consentimiento informado. La paciente afirmó preferir «sentirse mujer» con la hormonoterapia, aunque pudiera tener otras complicaciones físicas. Por dificultades con su aseguradora de salud y la imposibilidad para la paciente de asumir el gasto, no se han podido utilizar estrógenos por vía transdérmica. Al inicio hubo dificultades con la entrega del valerato de estradiol, por ser un medicamento «de uso no considerado para varones», pese a estar incluido en el plan de beneficios en salud. Finalmente, como antiandrogénico recibió espirolactona, que tiene indicación para la insuficiencia cardiaca, pero no se pudo aumentar la dosis por una hiperpotasemia leve. Actualmente dice sentirse mejor consigo misma, que ha tenido una adecuada aceptación social y no ha vuelto a presentar síntomas afectivos o ansiosos. En lo que se refiere a su identidad de género, expresó: «Me siento como una mujer en cuerpo de hombre, yo no me visto como mujer porque quiera acostarme con un hombre, lo mío no es atracción sexual, lo mío es que toda la vida he sentido que soy una mujer».

Revisión de la literatura

La identidad de género es un proceso multifactorial, involucra factores biológicos, ambientales y culturales^{4,7}. En estudios genéticos, hay mayor incongruencia de género en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Sin embargo, los resultados de los estudios de polimorfismos en genes específicos son incoherentes^{7,8}.

Asimismo la diferenciación de los órganos sexuales ocurre antes que la diferenciación cerebral. En el cromosoma Y se encuentra el gen determinante SRY, que promueve el desarrollo gonadal masculino, con la consecuente producción de testosterona y su transformación periférica a dehidrotestosterona (DHT), que actúa en la modificación de los órganos genitales externos, entre las semanas 6 y 12 del desarrollo embrionario. Mientras tanto, la diferenciación sexual del cerebro ocurre en la segunda mitad del embarazo, es decir, los 2 procesos no son sincrónicos. Basados en este hecho, se ha planteado la hipótesis que el efecto o la ausencia de testosterona en el desarrollo cerebral estarían relacionados con la identidad de género¹⁰. Se ha encontrado que la exposición

prenatal y posnatal a andrógenos podría estar involucrada en el desarrollo de la identidad de género⁷.

Las estructuras anatómicas con mayor dimorfismo sexual (el núcleo intersticial anterior del hipotálamo y la estría terminal) se han descrito similares al del género afirmado por las personas transgénero^{7,10}. Se cree que las diferencias sexuales en la morfología, la conectividad y el funcionamiento cerebral son subyacentes a las diferencias sexuales en el comportamiento, la psicopatología y el desempeño cognitivo. Los varones tienen un volumen cerebral mayor que las mujeres, mientras que el grosor cortical es mayor en las mujeres. Tras el tratamiento hormonal, hay mayor grosor cortical en TMH, posiblemente debido al efecto de la testosterona. La disminución del grosor cortical y la expansión de los ventrículos en los THM tendrían relación con la supresión del efecto de la testosterona y el estradiol en el encéfalo de dichos individuos tratados hormonalmente⁸.

Las hipótesis ambientales se basan en la relación padres-hijos: se postula que el aprendizaje de las expectativas de los padres y las normas de la sociedad influyen en el desarrollo de la identidad de género. Además, es después de los 3 años que los niños muestran comportamientos de inconformidad con el género⁴.

Las personas con DG tienen alta comorbilidad psiquiátrica^{4,11,12}, tienden a presentar más depresión, ansiedad¹², autoagresión y suicidio^{4,11}. Este hallazgo se ha propuesto como respuesta al estigma social que se tiene hacia ellos, así como discriminación, persecución, acoso y violencia física o sexual que sufren^{4,12}. Los jóvenes transgénero consumen más alcohol, tabaco y otras sustancias psicoactivas que sus pares no transgénero⁴. El diagnóstico diferencial es de primordial importancia, en especial con el trastorno de travestimiento, que involucra vestirse con prendas del sexo opuesto como una fantasía sexual, pero el individuo no se considera a sí mismo de otro sexo y no desea iniciar tratamiento hormonal o quirúrgico, o el trastorno dismórfico corporal, porque hay preocupación sobre defectos o imperfecciones percibidos en el aspecto físico, que en algunos casos incluyen los genitales o los senos y desear su extirpación. También se debe diferenciar con el trastorno de la personalidad límite, debido al patrón de inestabilidad de la autoimagen, que puede incluir la orientación sexual y/o la identidad de género, el trastorno de identidad disociativo, en el cual podría aparecer DG como una de las identidades disociativas y durante los episodios psicóticos con ideas delirantes de pertenecer a un género diferente⁵.

Finalmente, el psiquiatra se encargará de facilitar el diagnóstico, tratar comorbilidad mental y explorar la preparación para afirmar el género mediante intervenciones médicas y el seguimiento continuo del paciente⁶.

Discusión

La importancia de este caso radica en la dificultad y las controversias científicas respecto a brindar THC a los adultos con DG, específicamente cuando cursan con enfermedad cardiovascular.

Según la guía de la WPATH, en su séptima versión, la DG requiere un tratamiento multidisciplinario⁶. El tratamiento

incluye psicoterapia, THC y cirugía de reasignación de género. La THC reduce las características sexuales y desarrolla las deseadas¹³. Se considera que esta terapia es fundamental, ya que puede aliviar el malestar psicológico asociado con la DG, disminuye la comorbilidad mental y mejora la calidad de vida de los pacientes^{2,11,12}.

La THC para los sujetos THM busca cambiar el balance entre estrógenos y andrógenos. Se utilizan estrógenos y antiandrógenos (espirolactona, ciproterona o agonistas de la gonadolibarina). La progesterona se ha empleado para el aumento del volumen mamario, pero no está muy recomendada por el riesgo cardiovascular⁹.

La terapia hormonal no está libre de efectos adversos. El uso de presentaciones orales de estrógenos aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes mayores de 40 años. La espirolactona aumenta las concentraciones de potasio y modifica la volemia y la presión arterial. Ello obliga a que las pacientes que se someten a este tipo de terapia deban tener seguimiento médico, situación de difícil cumplimiento debido a los costos, la discriminación y las barreras socioeconómicas y culturales, entre otros. Cerca del 50% de las personas se automedican antes de acudir a un médico⁹.

Se ha demostrado que la terapia con estrógenos incrementa los triglicéridos y el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad, también reduce el valor de las lipoproteínas de baja densidad. En un metanálisis de 23 estudios, se reportaron solo 14 casos de infarto agudo de miocardio en 1.073 THM. Esta cifra es difícil de interpretar en ausencia de un grupo de control. Otros 2 estudios han demostrado un aumento de la mortalidad cardiovascular en THM en comparación con la población general. La relación entre el riesgo cardiovascular y la terapia hormonal es compleja, dado que la naturaleza química de los estrógenos, la ruta de administración, la dosis y el estado de salud cardiovascular de los pacientes pueden tener diferentes resultados⁹.

Las personas THM presentan alta prevalencia de infarto de miocardio, comparadas con mujeres de control, pero la prevalencia es similar a la de los varones, lo cual habla de un riesgo en consonancia con el sexo biológico, que en este caso es masculino. La THC a largo plazo no disminuye el riesgo de eventos coronarios en THM respecto a los varones no transsexuales. Estos resultados podrían explicarse por diferencias preexistentes entre ambos sexos¹⁴. Los efectos de la terapia estrogénica en individuos THM puede depender de la salud cardiovascular individual en el momento de comenzar la terapia, ya que puede agravar la enfermedad cardiovascular previa en THM mayores, mientras puede tener un efecto cardiovascular benéfico en THM jóvenes y saludables⁹. Lo mismo se ha encontrado en mujeres posmenopáusicas, pues la terapia hormonal tras poco tiempo del cese de la menstruación es protectora, pero resulta deletérea a medida que se aleja del momento de la menopausia.

Las hormonas sexuales esteroideas ejercen diferentes efectos directos e indirectos en la función cardiovascular por sus propiedades metabólicas y vasoactivas. Son los estrógenos los que se postula que median las diferencias cardiovasculares entre ambos sexos. Los estrógenos favorecen la vasodilatación en las mujeres, pero no en los varones, y se cree que se debe a que ellas tienen mayor expresión de receptores estrogénicos

en las paredes arteriales. A medida que pasa el tiempo tras la menopausia, los receptores estrogénicos disminuyen en los lechos vasculares y por ese motivo la terapia hormonal reduce su efectividad en mujeres con muchos años de menopausia. Se plantea que los estrógenos son protectores antes de la instauración de aterosclerosis grave, pero esto no ocurre cuando ya se ha producido, porque se ha encontrado que los estrógenos son proinflamatorios y pueden facilitar la inestabilidad de las placas y la trombosis. Además, los estrógenos orales aumentan la producción de angiotensinógeno, lo cual tiene impacto en la presión arterial¹⁵.

En el caso de los varones, se ha considerado que la administración de estrógenos es nociva a partir del estudio *Coronary Drug Project*, que demostró aumento de infarto agudo de miocardio y muerte cardiovascular. Incluso no solo se debe tener en cuenta la acción estrogénica, sino que se ha demostrado que la baja concentración de testosterona tiene relación independiente con mayor mortalidad cardiovascular entre los varones. Esto es relevante porque, en las pacientes THM, se emplean fármacos o técnicas como la orquidectomía que llevan a la disminución androgénica. Sin embargo, los efectos cardiovasculares de la testosterona están menos entendidos que los de los estrógenos¹⁵. En los escasos estudios que existen, la mayoría de los THM que sufrieron un infarto de miocardio tenían más de 50 años y 1 o más factores de riesgo cardiovascular (principalmente tabaquismo) y habían estado con THC durante un periodo corto. Basados en estos resultados, se recomienda monitorizar estrechamente las THM mayores con riesgo cardiovascular conocido, especialmente al comienzo de la THC. Se necesitan futuros estudios de los posibles mecanismos que contribuyen a incrementar el riesgo cardiovascular durante la THC, así como su seguridad en THM mayores⁹. No hay datos sobre la terapia hormonal en personas mayores de 50 años y es difícil extrapolar los resultados encontrados en las mujeres no transsexuales por las múltiples diferencias existentes. En algunas clínicas se propone disminuir las dosis estrogénicas a medida que avanza la edad¹⁶.

También se debe considerar el riesgo de cáncer de próstata en las THM, en quienes se esperaría que la incidencia fuera baja por la castración química o quirúrgica, pero se han reportado casos, por lo que se propone un cribado después de los 50 años¹⁶.

Se ha demostrado que la THC mejora la calidad de vida y los síntomas depresivos de las personas con DG. En una revisión sistemática y metanálisis de 28 estudios que incluyeron a más de 1.800 personas transgénero (alrededor de 1.100 THM), se demostró que la administración hormonal mejora la calidad de vida y la disforia de género en un 80% (intervalo de confianza del 95%, 72%-88%), pero las tasas de suicidio permanecen altas incluso con terapia hormonal⁹. En otra revisión sistemática, se concluyó que hay poca evidencia de los efectos benéficos de la THC en la salud mental de personas con DG, por ausencia de ensayos controlados¹¹.

Por lo tanto, es necesario brindar un adecuado tratamiento a esta población, dado el riesgo de mortalidad de hasta el 51%, secundario principalmente a suicidio, abuso de sustancias psicoactivas, VIH y enfermedad cardiovascular¹⁷.

Conclusiones

Se debe ofrecer un tratamiento integral a todas las personas con DG para aliviar el malestar psicológico, disminuir la comorbilidad psiquiátrica y mejorar la calidad de vida. Hasta el momento, es poca la evidencia científica respecto a la THC en personas THM mayores de 40 años, por lo que se recomienda estrecha vigilancia, rigurosa y multidisciplinaria, en especial si hay riesgo cardiovascular. Se requieren más estudios en el futuro para determinar la seguridad de la THC. Mientras esto ocurre, se deben explicar ampliamente los riesgos y beneficios de la THC para que los pacientes puedan tomar decisiones adecuadamente informados.

Consideraciones éticas

Para este reporte de caso, los datos de la paciente se han mantenido en total anonimato, se ha preservado la confidencialidad de la información y la paciente firmó el consentimiento informado.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Pub; 2013.
2. Costa R, Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1953-66.
3. Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BP. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28:5-12.
4. Shumer DE, Nokoff NJ, Spack NP. Advances in the care of transgender children and adolescents. *Adv Pediatrics*. 2016;63:79-102.
5. Atkinson SR, Russell D. Gender dysphoria. *Aust Fam Physician*. 2015;44:792-6.
6. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J Transgend*. 2012;13:165-232.
7. Rosenthal SM. Transgender youth: current concepts. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21:185-92.
8. Kreukels BP, Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28:120-8.
9. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:471-8.
10. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2011;32:214-26.
11. White Hughto JM, Reisner SL. A systematic review of the effects of hormone therapy on psychological functioning and quality of life in transgender individuals. *Transgend Health*. 2016;1:21-31.
12. Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: A review of the literature. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28:44-57.
13. Lingiardi V, Giovanardi G. Challenges in assessing personality of individuals with Gender Dysphoria with the SWAP-200. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:693-703.
14. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:635-42.
15. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:675-85.
16. Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:291-300.
17. Schmidt L, Levine R. Psychological outcomes and reproductive issues among gender dysphoric individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:773-85.