TESIS DOCTORAL

Atención integral a personas trans: perfil clínico y socio-demográfico, salud sexual y efectos metabólicos del tratamiento hormonal reafirmante de género

Esteban Sánchez Toscano

DIRECTORES

Dr. D. Manuel Aguilar Diosdado

Dr. Dª. Isabel Mateo Gavira

Cádiz, 2026

PROGRAMA DE DOCTORADO
CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Atención integral a personas trans: perfil clínico y socio-demográfico, salud sexual y efectos metabólicos del tratamiento hormonal reafirmante de género

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

Realizada en:

UGC de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario Puerta del Mar

Tesis doctoral en modalidad de compendio de artículos presentada por:

D. Esteban Sánchez Toscano

Graduado en Medicina

para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz

Dirigida por:

Dr. D. Manuel Aguilar Diosdado

Catedrático del Departamento de Medicina

Universidad de Cádiz

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario Puerta del Mar

Co-Dirigida por:

Dra. Dª. Isabel Mateo Gavira

Doctora en Medicina por la Universidad de Cádiz

Facultativo Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario Puerta del Mar

Tutorizada por:

Dr. D. Manuel Aguilar Diosdado

Catedrático del Departamento de Medicina

Universidad de Cádiz

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario Puerta del Mar

PRESENTACIÓN

La presente tesis ha sido estructurada según la normativa de compendio de publicaciones de la Universidad de Cádiz. Se organiza en torno a tres trabajos que abordan de manera complementaria distintos aspectos de la atención sanitaria a personas trans: el perfil clínico de la población atendida, la prevalencia de infecciones de transmisión sexual y el impacto metabólico del tratamiento hormonal afirmativo de género. Los tres artículos originales han sido publicados en revistas nacionales e internacionales indexadas en *JCR*, en los que D. Esteban Sánchez Toscano es primer autor de todos ellos. Este trabajo de investigación ha sido realizado en el Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, entre 2021 y 2026.

Todos los manuscritos han sido dirigidos, supervisados estrechamente y corregidos por la Dra. Dª. Isabel Mateo Gavira (Doctora en Medicina por la Universidad de Cádiz y Facultativo Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar) con la aprobación y supervisión del Dr. D. Manuel Aguilar Diosdado (Catedrático del Departamento de Medicina en la Universidad de Cádiz y Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar).

AGRADECIMIENTOS

No ha sido un camino fácil.

A día de hoy, el acceso a ayudas y becas para la investigación continúa siendo limitado y altamente competitivo, lo que dificulta el desarrollo pleno de la actividad científica. A esta situación se suma el escaso reconocimiento que, en muchos casos, recibe la labor investigadora en los concursos públicos de oposición, donde su valor no siempre se ve reflejado de manera proporcional. En este contexto, una parte significativa del trabajo investigador se sostiene gracias al esfuerzo personal y al tiempo libre dedicado más allá de las obligaciones profesionales, por lo que aprovecho estas palabras para poner en valor el sacrificio de muchos investigadores.

Sin duda, este proyecto no habría sido posible sin la Dra. Isabel Mateo Gavira. Lo que comenzó hace ya una década con la dirección de mi trabajo de fin de grado encuentra hoy su culminación en la tutorización de esta tesis doctoral. No puedo sino expresar mi más sincero y profundo agradecimiento por tu confianza depositada en mi desde la etapa universitaria, tus valiosos consejos que sigo poniendo en práctica, tu ayuda desinteresada, tu constante predisposición y tu actitud positiva, especialmente en aquellos momentos en los que el desánimo amenazaba con hacerme desistir. Gracias por ser un ejemplo a seguir.

Por supuesto, al Dr. Manuel Aguilar Diosdado, director de la presente tesis doctoral, por despertar mi interés por una especialidad tan apasionante como la Endocrinología con sus clases magistrales durante el cuarto año de carrera, así como por incentivar mi vocación investigadora a lo largo de la residencia. Gracias por transmitirme no solo tus conocimientos, sino también tu saber estar y tu temple. Ha sido un verdadero orgullo poder trabajar contigo durante estos años.

Quisiera extender mi gratitud al equipo que integra la UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Puerta del Mar, desde facultativos hasta auxiliares, pasando por enfermería, personal administrativo y técnicos de laboratorio. Todos habéis sido partícipe de este proyecto. Especial mención a Jesús Domínguez, por ser como un tutor más; a Ana Arroba, por seguir descubriéndome el mundo de la investigación; a Meri,

por enseñarme a trabajar en un laboratorio; a María González, por esos madrugones para hacer bioimpedanciometrías; a Mari Ángeles, por soportar mis eternas divagaciones en la secretaría; y a Isabel, Antonio, Marga y Mari Paz, por las incontables analíticas. Este trabajo también es vuestro.

No puedo olvidarme de las dos mujeres que sustentan mi vida. A mi madre, por los valores inclucados, brindarme la mejor educación posible y mostrarme el verdadero significado del esfuerzo y la constancia. A mi pareja, María, por soportar mis momentos de frustración, comprender mis ausencias y tener siempre una palabra de ánimo. Gracias por estar siempre ahí.

Por último, a las estrellas que, desde el cielo, continúan cuidándome y han contribuido a moldear la persona que soy hoy en día.

No ha sido un camino fácil, pero ha merecido la pena.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS 15

ÍNDICE DE FIGURAS 18

ÍNDICE DE TABLAS 19

RESÚMENES 21

INTRODUCCIÓN Y ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS ANTECEDENTES 29

1. Transexualidad 31
   1.1. Conceptos clave 31
   1.2. Marco histórico 32
   1.3. Evolución de la terminología en el DSM 33
   1.4. Evolución de la terminología en la CIE 34
   1.5. Marco legal en España 34
   1.6. Evolución de la atención sanitaria en España 35
   1.7. Modelo asistencial en Andalucía 36
   1.8. Abordaje psicológico 37
   1.9. Tratamiento hormonal 38
      1.9.1. Bloqueadores de la pubertad 39
      1.9.2. Tratamiento hormonal reafirmante de género 41
         1.9.2.1. THRG en mujeres trans 42
         1.9.2.2. THRG en hombres trans 43
   1.10. Cirugías de reafirmación de género 44
   1.11. Detransiciones 45

2. Salud sexual 47
   2.1. Cribado de ITS en población trans 47
   2.2. Sífilis 48
      2.2.1. Virología y mecanismos de transmisión 48
      2.2.2. Manifestaciones clínicas 48
      2.2.3. Diagnóstico 49

2.3. Hepatitis víricas 50
2.3.1. VHA 51
2.3.1.1. Virología y mecanismos de transmisión 51
2.3.1.2. Diagnóstico 51
2.3.2. VHB 51
2.3.2.1. Virología y mecanismos de transmisión 51
2.3.2.2. Diagnóstico 52
2.3.3. VHC 53
2.3.3.1. Virología y mecanismos de transmisión 53
2.3.3.2. Diagnóstico 54
2.4. VIH 54
2.4.1. Virología y mecanismos de transmisión 54
2.4.2. Manifestaciones clínicas 55
2.4.3. Diagnóstico 55
2.4.4. Tratamiento 56

3. Repercusión metabólica del THRG 59
3.1. Riesgo cardiovascular y trombótico en personas trans 59
3.1.1. Mujeres trans 60
3.1.2. Hombres trans 61
3.2. Peso y composición corporal 62
3.2.1. Definiciones 62
3.2.2. Diferencias en población cis 63
3.3. Perfil glucémico 64
3.3.1. Definiciones 64
3.3.2. Diferencias en población cis 65
3.4. Perfil lipídico 66
3.4.1. Definiciones 66
3.4.2. Diferencias en población cis 67
3.5. Presión arterial 68
3.5.1. Definiciones 68
3.5.2. Diferencias en población cis 68

JUSTIFICACIÓN 71

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 75
Hipótesis 77
Objetivos 78
Objetivos generales 78
Objetivos específicos 78

PUBLICACIONES 79

Experience of a Gender Identity Unit in Spain (2015–2023): Trends, Treatments, Surgeries, and Detransitions 81

Screening for Sexually Transmitted Infections in the Transgender Population and Interaction of Gender-Affirming Hormonal Treatment with Antiretroviral Therapy 105

Cardiovascular Risk Factors in Transgender People after Gender-Affirming Hormone Therapy 121

DISCUSIÓN 139

1. Perfil clínico y socio-demográfico de las personas trans 141
   1.1. Evolución de la demanda asistencial 141
   1.2. Acompañamiento psicológico 142
   1.3. Bloqueadores de la pubertad 144
   1.4. Tratamiento hormonal reafirmante de género 145
   1.5. Cirugías de reafirmación de género 146
   1.6. Detransiciones 148

2. Salud sexual 149
   2.1. Prevalencia de ITS en población trans 149
   2.2. Interacciones del THRG con el TAR 151

3. Impacto del THRG sobre los FRCV 153
   3.1. Impacto del THRG sobre la composición corporal 153
   3.2. Impacto del THRG sobre el perfil glucémico 154
   3.3. Impacto del THRG sobre el perfil lipídico 156
   3.4. Impacto del THRG sobre la presión arterial 158

4. Limitaciones del estudio 159

CONCLUSIONES 161

PERSPECTIVAS FUTURAS 165

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 169

ANEXOS 197

1. Hoja informativa de participación en el estudio 199

2. Consentimiento informado 203

   2.1. Consentimiento informado del paciente 203

   2.2. Consentimiento informado del representante 204

3. Informe favorable del comité de ética 205

4. Publicaciones científicas de la tesis por compendio 207

   4.1. Primer manuscrito 207

   4.2. Segundo manuscrito 208

   4.3. Tercer manuscrito 209

5. Producción científica relacionada con la tesis doctoral 211

   5.1. Otras publicaciones en revistas 211

   5.2. Capítulos de libro 212

   5.3. Comunicaciones a congresos 213

   5.4. Ponencias en congresos 226

   5.5. Premios de investigación 227

6. Informe de las publicaciones y conformidad de autores 229

   6.1. Informe de las publicaciones 229

   6.2. Contribución del doctorando 231

   6.3. Conformidad del resto de autores 232

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACV	Accidente cerebrovascular
ADA	American Diabetes Association
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgHBc	Antígeno core del VHB
AgHBe	Antígeno «e» del VHB
AgHBs	Antígeno de superficie del VHB
aGnRH	Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas
Anti-HBc	Anticuerpos frente al antígeno core del VHB
Anti-HBe	Anticuerpo frente al antígeno «e» del VHB
Anti-HBs	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB
Anti-VHC	Anticuerpos frente al VHC
Apo	Apolipoproteína
ARN	Ácido ribonucleico
BIA	Bioimpedancia eléctrica
BIC	Bictegravir
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
COBI	Cobicistat
CRG	Cirugía de reafirmación de género
DM	Diabetes mellitus
DOR	Doravirina
DRV	Darunavir
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DTG	Dolutegravir
DXA	Absorciometría de rayos X de energía dual
ECV	Enfermedad cardiovascular
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzimoinmunoanálisis de adsorción
ER-α	Receptor estrogénico alfa
ER-β	Receptor estrogénico beta
ESC	Sociedad Europea de Cardiología

ESH	Sociedad Europea de Hipertensión
ETV	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FTA-ABS	Absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes
FTC	Emtricitabina
GPER	Receptor estrogénico acoplado a proteína G
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
Ig	Inmunoglobulina
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IMC	Índice de masa corporal
INI	Inhibidor de la integrasa
IP	Inhibidor de la proteasa
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos
ITINN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósidos
ITS	Infecciones de transmisión sexual
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LGTBI	Lesbianas, Gais, Trans, Bisexuales e Intersexuales
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAI	Proceso Asistencial Integrado
PAS	Presión arterial sistólica
PrEP	Profilaxis pre-exposición
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RAL	Raltegravir
RPR	Reagina plasmática rápida
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SEEDO	Sociedad Española de Obesidad

SHBG	Globulina transportadora de hormonas sexuales
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TDx	Tenofovir disoproxil
TFV	Tenofovir (en cualquiera de sus presentaciones)
THRG	Tratamiento hormonal reafirmante de género
TPHA	Ensayo de hemaglutinación *T. pallidum*
UAPT	Unidad de Atención a Personas Trans
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
VDRL	Pruebas del laboratorio de investigación de enfermedades venéreas
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
WPATH	World Professional Association for Transgender Health
ZDV	Zidovudina

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Conceptos relacionados con el género y la sexualidad 32

Figura 2. Distribución de las derivaciones a la UAPT por áreas sanitarias..... 141

Figura 3. Prevalencia de ITS estratificada por identidad de género 150

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadios de Tanner 39

Tabla 2. Tratamiento hormonal de supresión de la pubertad 40

Tabla 3. Efectos del THRG 41

Tabla 4. THRG en mujeres trans 43

Tabla 5. THRG en hombres trans 44

Tabla 6. Interpretación de las pruebas serológicas para el diagnóstico de sífilis 50

Tabla 7. Interpretación de los marcadores serológicos de la infección por VHB 53

Tabla 8. Interpretación de los marcadores serológicos de la infección por VHC 54

Tabla 9. Interacciones entre el TAR y el THRG 58

Tabla 10. Niveles de SHBG en función de la terapia estrogénica 61

Tabla 11.Clasificación de la obesidad según criterios de la SEEDO 63

Tabla 12. Criterios diagnósticos de diabetes según la ADA 64

Tabla 13. Clasificación del Adult Treatment Panel III para el colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos 66

Tabla 14. Criterios de HTA según la ESH y la ESC 68

Tabla 15. Frecuencia observada de hombres y mujeres trans en distintas cohortes 142

RESÚMENES

Experience of a Gender Identity Unit in Spain (2015–2023): Trends, Treatments, Surgeries, and Detransitions

Introducción: En Andalucía, tras la implantación del nuevo marco legislativo, se han instaurado cambios en el modelo asistencial de atención a personas trans, descentralizándose la atención de la UTIG de Málaga y creándose UAPT provinciales. Objetivo: Analizar la demanda asistencial de las personas trans atendidas en la UAPT de Cádiz y su evolución a lo largo del tiempo.

Metodología: Estudio observacional, de carácter retrospectivo basado en los historiales médicos de la población trans atendida en la UAPT del Hospital Puerta del Mar des abril de 2015 a diciembre de 2023.

Resultados: Un total de 771 personas fueron atendidas durante el período de estudio, de las cuales 338 fueron asignadas al nacer como hombres (43.8%) y 433 como mujeres (56.2%). La edad media en el momento de la evaluación inicial fue de 21.36 ± 8.96 años. Con respecto a la identidad de género, 422 (54.73%) se identificaban como hombres trans, 334 (43.32%) como mujeres trans, 13 (1.69%) como género no binario y 2 como género fluido (0.26%). El tratamiento hormonal de reafirmación de género ha sido iniciado por 620 personas (80.41%), con una edad promedio de 20.9 ± 7.43 años, y el 7% de la población recibió bloqueadores de la pubertad (exclusivamente o previo a la terapia reafirmante de género). Un total de 213 personas solicitaron apoyo psicológico, en su mayoría adolescentes. Se realizaron 194 cirugías de mama y 130 cirugías genitales. Solo 9 personas (1.3%) presentaron cambios en la identidad de género inicialmente expresada, y una de ellas manifestó arrepentimiento sobre el tratamiento.

Conclusión: La demanda de atención a personas trans ha crecido exponencialmente en los últimos años, especialmente entre población adolescente, con una tendencia a favor de los hombres trans. La mayoría de las personas solicitaron terapia hormonal y, en menor medida, cirugías de afirmación de género. La tasa de personas que cambiaron su identidad de género inicialmente expresada fue pequeña, aunque podría estar subestimada debido a la alta pérdida de seguimiento por razones desconocidas.

Screening for Sexually Transmitted Infections in the Transgender Population and Interaction Of Gender-Affirming Hormonal Treatment with Antiretroviral Therapy

Introducción: La evidencia actual sugiere que las personas trans presentan mayor riesgo de ITS que la población general, aunque la mayoría de la bibliografía se centra en mujeres trans con VIH. *Objetivo*: determinar la prevalencia de las ITS diagnosticadas mediante serología en la población trans de nuestro medio y analizar el impacto del tratamiento antirretroviral sobre la terapia hormonal.

Metodología: Se diseña un estudio transversal basado en las historias clínicas de la población trans atendida en la Unidad de Atención a Personas Trans de Cádiz desde junio de 2022 hasta junio de 2023. Se solicitó serología de VHA, VHB, VHC, VIH y sífilis a las personas entre 16 y 65 años.

Resultados: De las 295 personas incluidas, el 48,14% eran mujeres trans (n=142) y el 51,86% hombres trans (n=153), con una edad media de 24,78 ± 9,2 años. Se detectaron 14 casos de VHA, 5 de sífilis, 3 de VHB y 3 de VHC. La prevalencia de VIH fue del 3,73% (n=11). De las 9 mujeres trans con infección por VIH, 3 de ellas precisaron cambio de antirretroviral y 2 casos requirieron modificaciones en la vía de administración de estrógenos para conseguir niveles hormonales plasmáticos óptimos.

Conclusiones: Con el modelo de atención a personas trans en Andalucía, en nuestro entorno sociocultural, la prevalencia de ITS detectada es baja. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones entre el tratamiento antirretroviral y la terapia hormonal, especialmente en mujeres trans.

Cardiovascular Risk Factors in Transgender People after Gender-Affirming Hormone Therapy

Introducción: En los últimos años, la demanda en la atención sanitaria a personas trans ha crecido de forma exponencial. En la mayoría de casos se inicia tratamiento hormonal de afirmación de género (THAG) para acomodar los caracteres sexuales secundarios al sexo deseado.

Objetivo: Evaluar el efecto del THAG sobre los factores de riesgo cardiovascular al año de iniciar la terapia hormonal.

Metodología. Se diseña un estudio antes - después de carácter retrospectivo basado en las historias clínicas de las personas trans bajo THAG, atendidas en la UAPT (Unidad de Atención a Personas Transexuales) de Cádiz desde enero de 2017 a diciembre de 2020.

Resultados. Se incluyeron 227 personas, 136 (59.91%) hombres trans y 97 (40.09%) mujeres trans. La edad media de inicio del THAG fue de 20.37 ± 9.23 años. Se detectó un aumento significativo del peso, IMC, TAS y TAD en ambos géneros, así como un peor perfil lipídico a expensas de colesterol-HDL ($p<0.001$) y triglicéridos ($p<0.001$) en hombres trans y colesterol total ($p=0.008$) en mujeres trans. En cuanto al metabolismo hidrocarbonado, la HbA_{1c} incrementó de forma significativa en hombres trans ($p=0.040$) y la glucemia basal en mujeres trans ($p=0.008$), aunque no se tradujo en una mayor prevalencia de prediabetes tras el THAG en ninguno de los dos géneros. No se reportaron eventos cardiovasculares mayores ni procesos tromboembólicos.

Conclusiones. En nuestro medio, el THAG empeora el perfil metabólico en ambos géneros, a expensas de desarrollo de dislipemia, hipertensión arterial y una ganancia ponderal significativa. Es necesario plantear intervenciones tempranas sobre el estilo de vida desde el momento de inicio del tratamiento hormonal. Sin embargo, son precisos estudios prospectivos a largo plazo que confirmen estos resultados y analicen la repercusión clínica de dichos cambios.

INTRODUCCIÓN

Y ANÁLISIS CRÍTICO

DE LOS ANTECEDENTES

1. TRANSEXUALIDAD

1.1. Conceptos clave

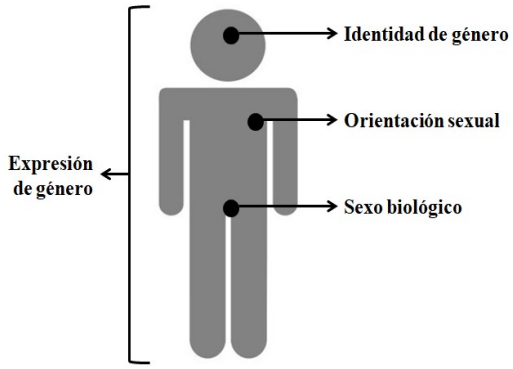
El concepto de género hace referencia a los roles, comportamientos y expectativas que una sociedad asocia a las personas según su sexo biológico. Por el hecho de tratarse de un constructo social, puede variar según la cultura y el tiempo. En términos académicos, se distinguen tres componentes[1,2]:

- **Sexo biológico**. Es el conjunto de características genéticas, hormonales, anatómicas y fisiológicas en base a las que una persona se clasifica como hombre o mujer al nacer. Se entiende por intersexo a aquellas personas que experimentan variaciones durante la etapa embrionaria de diferenciación sexual, dando lugar a una apariencia sexual atípica que no corresponde con las características habituales de lo que clásicamente se identifica como hombre y mujer. Este término se ha empleado de forma errónea para referirse a las personas trans.
- **Expresión de género**. Es la representación externa del género mediante la apariencia física, el lenguaje corporal, la inflexión vocal y el comportamiento. Se categoriza como femenino, masculino o andrógeno. Cuando la expresión de género no es congruente con la identidad de género se habla de comportamiento de género no normativo, aunque esto no implica que la persona tenga una identidad de género diferente a su sexo asignado al nacer.
- **Identidad de género**. Es la vivencia interna e individual del género según cada persona la siente y que puede corresponder o uno con el sexo asignado al nacer. Una persona cis es aquella en la que la identidad de género coincide con el sexo biológico, mientras que una personas trans es aquella cuya identidad de género difiere del sexo asignado al nacer. Por lo tanto, un hombre trans es una persona asignada al nacer como mujer que se identifica como hombre y una mujer trans es una persona asignada al nacer como hombre que se identifica como mujer.

Tradicionalmente, el género ha sido considerado un concepto dicotómico, pero con el paso de los años ha ido evolucionado hacia una visión más amplia bajo la que tienen cabida otros formas de identidad de género alejadas del clásico binarismo tales como el género fluido y el género no binario. Es conveniente no confundir el género con

la orientación afectivo-sexual, entendida como el tipo de tipo de atracción sexual que una persona siente por otra[3].

Figura 1. Conceptos relacionados con el género y la sexualidad



1.2. Marco histórico

El término transexual es utilizado por primera vez en 1949 por el sexólogo David O. Cauldwell para describir el caso clínico de una chica que deseaba ser chico, denominando a su estado «*Psychopathia transsexualis*». Sin embargo, fue el endocrinólogo estadounidense Harry Benjamin quien lo popularizó en 1953 con la publicación de su primeras observaciones sobre el tema en el libro *The transsexual phenomenon*[4]. En 1973, Norman Fisk habla de síndrome de disforia del género para hacer especial hincapié en la insatisfacción resultante del conflicto entre la identidad de género y el sexo asignado al nacer[5].

En 1979, se constituyó la Asociación Internacional de Disforia de Género Harry Benjamin, rebautizada en 2007 como Asociación Mundial de Profesionales para la Salud Transgénero (WPATH). El objetivo de esta organización es promover la atención, tratamiento, educación, investigación y defensa de la salud transgénero a través de la publicación periódica de una serie de directrices que sirven de guía asistencial para los profesionales de la medicina transgénero, siendo la última versión de 2022[6]. La primera referencia a nivel europeo en transexualidad se ubica data de 1975, con la fundación de la Clínica de Género en 1975 en Ámsterdam, que cubrió de forma íntegra la financiación del tratamiento hormonal a partir de 1982[7].

En 1980, la transexualidad se incluyó en la tercera versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) y, una década más tarde,

en la décima versión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE)[8]. Esto desencadenó una campaña internacional bajo el lema "*Stop Trans Pathologization*", integrada por colectivos de más de 40 países entre cuyos objetivos figuraban la eliminación de la transexualidad de los manuales médicos y la reivindicación del libre acceso al sistema sanitario sin la necesidad de un diagnóstico psiquiátrico previo. El resultado de estos movimientos culminó con los principios de Yogyakarta presentados por la Organización de las Naciones Unidas en 2017, en cuyo punto número 18 expone que *"ninguna persona será obligada a someterse a ninguna forma de tratamiento, procedimiento o exámenes médicos o psicológicos, ni a permanecer confinada en un centro médico, por motivo de su orientación sexual o identidad de género. Con independencia de cualquier clasificación que afirme lo contrario, la orientación sexual y la identidad de género de una persona no son, en sí mismas, condiciones médicas y no deberán ser tratadas, curadas o suprimidas"*[9]. Ante esto, muchas asociaciones alegan a la definición de "*salud*" de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como *"bienestar físico, mental y psicosocial y no la ausencia de enfermedad"* para justificar la necesidad de una cobertura sanitaria a la población trans a pesar de la eliminación del término transexualidad como diagnóstico médico.

1.3. Evolución de la terminología en el DSM

El DSM-III añadió el "*transexualismo"* como diagnóstico en su versión de 1980, en parte por la presión ejercida por la WPATH. La versión revisión de 1994 (DSM-IV) sustituye dicho término por el de "*trastorno de identidad de género"*, que designa a aquellos sujetos que muestran una fuerte identificación con el género contrario e insatisfacción constante con su sexo anatómico[10]. En la última actualización de 2013 (DSM-V) aparece el concepto "*disforia de género"*, para cuyo diagnóstico se precisa la valoración por profesionales de la salud mental y requiere la presencia de los siguientes factores[11]:

- Incongruencia marcada entre el sexo asignado al nacerla y la identidad de género que ha estado presente durante un periodo igual o superior a 6 meses.
- Expresión de un fuerte deseo de no tener sus caracteres sexuales primarios o secundarios.
- Malestar clínicamente significativo o deterioro funcional que resulta de esta incongruencia.

1.4. Evolución de la terminología en la CIE

En 1992, la CIE-10 incluye el transexualismo dentro del capítulo sobre "*Trastornos mentales y del comportamiento"*, definido como el deseo de vivir y ser aceptado como un miembro del sexo opuesto, que suele acompañarse de sentimientos de malestar con el sexo anatómico propio y un deseo de someterse a tratamiento hormonal o quirúrgico para que el cuerpo se adapte al sexo sentido. La CIE-11, publicada en 2018 y entrada en vigor en enero de 2022, hace una revisión de los aspectos relacionados con las personas trans[12]:

- Se reemplaza el término "*transexualidad*" por "*discordancia de género*", redefiniéndose como la incongruencia o falta de conformidad marcada y persistente entre el género sentido por el individuo y el sexo asignado al nacer, lo que a menudo a conduce a un deseo de transición para vivir y ser aceptado como una persona del género experimentado, ya sea por medio de un tratamiento hormonal o quirúrgico u otros servicios de salud.
- La discordancia de género pasa a formar parte del capítulo de "*Afecciones de la salud sexual*".
- El diagnóstico no se puede hacer antes de la pubertad.
- Las variaciones en el comportamiento de género no constituyen por sí mismas un criterio diagnóstico.

1.5. Marco legal en España

El fenómeno de la transexualidad también ha sufrido una notable evolución en el ámbito jurídico. En primer lugar, la Reforma del Código Penal de 1983 (*Ley orgánica 8/1983, de 25 de junio*) despenalizó la práctica de cirugías de reafirmación de género (CRG). El artículo 428 de dicha reforma establece que la cirugía bajo consentimiento informado por parte de un individuo mayor de edad y capacitado exime al profesional de responsabilidad penal por delito de lesiones[13]. Posteriormente, la aprobación de la *Ley Orgánica 3/2007, de 15 de marzo,* reguló los requisitos necesarios para cambiar la mención registral del sexo. El artículo 4 implantaba la obligación de que la persona tuviese un diagnóstico de disforia de género emitido por dos profesionales sanitarios de

manera simultánea o sucesiva y de que haya sido sometida a un tratamiento hormonal reafirmante de género (THRG) bajo tutela médica por un plazo mínimo de dos años[14].

El cambio legislativo más relevante tiene lugar con la aprobación de la *Ley 4/2023, de 28 de febrero, para la igualdad real y efectiva de las personas trans y para la garantía de los derechos del colectivo de Lesbianas, Gais, Trans, Bisexuales e Intersexuales (LGTBI)*[15]. Una de las principales novedades de esta ley, popularmente conocida como *Ley Trans,* es la autodeterminación de género, manifestada como el derecho a la rectificación registral de la mención relativa al sexo sin estar condicionado a la previa exhibición de informe médico o psicológico, ni a la previa modificación de la apariencia o función corporal de la persona a través de procedimientos médicos, quirúrgicos o de otra índole. En personas menores de dieciséis años y mayores de catorce años es preciso el consentimiento de los padres o representates legales. En el supuesto de desacuerdo entre las personas progenitoras o representantes legales, o entre estas y la persona menor de edad, se procederá al nombramiento de un defensor judicial.

Si bien la ley está enfocada principalmente en la comunidad trans, también ha avanzado en el derecho de las personas no binarias, permitiendo que, en algunos casos, se reconozca una identidad de género distinta a "masculino" o "femenino" en los registros oficiales.

1.6. Evolución de la atención sanitaria en España.

Tras la inclusión de la transexualidad dentro de la sanidad pública holandesa en 1975, números países europeos han ido instaurando sus propios modelos de atención y financiación. El inicio de la asistencia sanitaria a personas trans en España ha sido lento y no equitativo[16]. Aunque es difícil establecer una fecha concreta, a mediados de la década de los 80 ya existe constancia de historias clínicas en las que algunos profesionales sanitarios de Cataluña sensibilizados con el colectivo trans ofrecen aporte psicológico y pautas de tratamiento hormonal a estas personas[17]. Las CRG comienzan a practicarse tras la reforma del Código Penal anteriormente mencionada, datando la primera cirugía integral (mastectomía, histerectomía con doble anexectomía y faloplastia) de 1989 y llevada a cabo por el cirujano Miguel Ángel Rodrigo de Cucalón[18].

La primera unidad multidisciplinar de atención a personas trans se creó en la provincia andaluza de Málaga en 1999, fruto de la experiencia y trayectoria de la endocrinóloga Isabel Esteva, la psicóloga Trinidad Bergero y el cirujano plástico Francisco Giraldo[19]. Posteriormente, se fueron sumando otras comunidades autónomas como Cataluña, Madrid y Aragón en 2006; Asturias en 2007, Comunidad Valenciana, País Vasco y Canarias en 2008; Navarra en 2010 y Castilla y León en 2014. Las distintas unidades asistenciales se han aglutinado en torno a un grupo de trabajo promovido por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición[20].

Pese a la mejora en la organización y la calidad de la cobertura sanitaria, la distribución geográfica y los recursos económicos destinados a tal fin siguen siendo dispares y la oferta quirúrgica es escasa pues no todas las unidades cuentas con equipos especializados. Los nuevos modelos de atención, promovidos por el incremento de la demanda, la despatologización y la autodeterminación del género, abogan por la descentralización de la asistencia médica y la exclusión u oferta opcional de la evaluación psicológica. Estos cambios suscitan preocupaciones como la atención por facultativos con poca experiencia en medicina transgénero, la pérdida de conocimiento científico sobre el tema y el riesgo de toma de decisiones sanitarias precoces por parte de los individuos que pueda incrementar la tasa de arrepentimientos[21].

1.7. Modelo asistencial en Andalucía

El modelo asistencial implantado en Andalucía se caracteriza por un enfoque descentralizado, multidisciplinar y centrado en la persona, que facilita el acceso a la atención sanitaria sin necesidad de un diagnóstico psiquiátrico previo.

El parlamento andaluz aprobó el 8 de julio de 2014 la "*Ley integral para la no discriminación por motivos de identidad de género y reconocimiento de los derechos de las personas transexuales de Andalucía"*[22]. Esta ley supuso la descentralización de la atención sanitaria del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga y la creación de las denominadas Unidad de Atención a Personas Trans (UAPT) en cada provincia, localizadas en el Hospital Torrecárdenas (Almería), Hospital Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Reina Sofía (Córdoba), Complejo Hospitalario de Granada, Complejo Hospitalario de Huelva, Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital Regional de Málaga, Hospital Virgen del Rocío y Hospital Virgen Macarena (Sevilla)[23].

Estas unidades ofrecen una enfoque holístico de la persona trans y están compuestas por un equipo multidisciplinar que incluyen médicos generales, ginecólogos, urólogos, otorrinolaringólogos, cirujanos plásticos, pediatras y especialistas en salud mental, coordinados por un endocrinólogo. El protocolo de atención y las pautas terapéuticas se recogen en el Proceso Asistencial Integrado (PAI) a personas trans de la Junta de Andalucía. Este documento toma como referencia los estándares de cuidado de la WPATH[6] y la Guía de Práctica Clínica de la Endocrine Society, que califica tanto la evidencia como la fuerza de las recomendaciones del tratamiento hormonal[24]. La puerta de entrada habitual a una UAPT es a través de los médicos de atención primaria, si bien las derivaciones pueden ser realizadas por cualquier médico especialista. Durante la primera visita, el endocrinólogo explica el funcionamiento de la unidad y ofrece una atención individualizada tras delimitar la demanda concreta: resolución de dudas acerca de la identidad de género, solicitud de acompañamiento psicológico y/o deseo de tratamiento hormonal y/o quirúrgico.

1.8. Abordaje psicológico

Como se ha mencionado previamente, los últimos cambios legislativos promulgan el derecho a la autodeterminación de las personas transgénero, por lo que la evaluación psiquiátrica ya no es una condición necesaria para acceder al tratamiento hormonal y el papel de los psicólogos se limita al acompañamiento durante el proceso de transición[25]. Sin embargo, los prejuicios y discriminaciones arraigados en la sociedad hacia el colectivo LGTBI pueden afectar negativamente a la calidad de vida de las personas trans por el mero hecho de pertenecer a grupos sexuales minoritarios, lo que se conoce como estrés de minorías[26]. En un estudio mediante cuestionarios a un total de 378 personas trans se ha observado que los síntomas depresivos, la ideación suicida y los intentos autolíticos presentan una asociación positiva con los prejuicios internalizados y una correlación negativa con el apoyo social[27]. Esta vulnerabilidad emocional se ve potenciada por la irritabilidad, hostilidad, enojo y descontento ligado al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, si bien es cierto que no todas las personas trans presentan disforia de género[28]. Hasta el momento, la Nepean Dysphoria Scale es el único instrumento validado para medir el estado disfórico de las personas trans a partir de la determinación de 24 ítems que han demostrado una correlación significativa con los síntomas depresivos[29].

Por esta razón, las UAPT cuentan con profesionales de la salud mental para aquellas personas que solicitan apoyo para explorar su identidad de género, desarrollar habilidades sociales y autocontrol emocional, reestructurar ideas irracionales, promover la adherencia al tratamiento hormonal y prepararse de cara a futuras intervecmiones quirúrgicas[30]. En este sentido, la UAPT de Cádiz dispone de dos psicólogos, uno especializado en la atención a población infantojuvenil y otro en población adulta, lo que permite ofrecer un abordaje integral e individualizado de las necesidades de las personas trans a lo largo de todo su proceso de transición, mediante una atención paralela y complementaria al seguimiento endocrinológico. En situaciones de ansiedad y depresión severa o somatización, los pacientes son derivados a unidades de salud mental específicas donde son tratados por psiquiatras. Además, si una persona está en seguimiento por psicólogos de atención primaria o ha sido tratada en una unidad de salud mental comunitaria, se garantiza la coordinación y continuidad de los cuidados[31].

1.9. Tratamiento hormonal

A toda persona que solicita tratamiento hormonal se le realiza una minuciosa anamnesis, con especial atención a antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular precoz, fenómenos trombóticos y neoplasias hormono-dependientes con el fin de descartar procesos que contraindiquen o condicionen la terapia hormonal. De igual manera, en la historia clínica se recoge la medicación habitual para valorar posibles interacciones farmacológicas con la futura prescripción de THRG. La exploración física engloba parámetros antropométricos, tensión arterial, estadios de Tanner[32] (tabla 1) y palpación mamaria y genital. El estudio inicial se completa con una analítica sanguínea que incluye hemograma, coagulación, función renal y hepática, glucosa, iones, metabolismo lipídico y perfil hormonal completo[31].

La decisión de iniciar un tratamiento hormonal (en ausencia de contraindicaciones médicas) es individualizada y consensuada con el paciente (y sus padres en caso de menores de edad) tras una explicación detallada de los riesgos y beneficios. El consentimiento informado siempre es requerido antes de comenzar tanto bloqueadores de la pubertad como THRG. Según la normativa vigente, dicho consentimiento debe ser firmado por el paciente si es mayor de 16 años o por ambos progenitores (o tutor legal en su defecto) en el caso de personas menores de 16 años (aunque para individuos entre 16 y 18 años se recomienda la firma de al menos uno de

los progenitores). El diagnóstico de enfermedad mental grave se considera una posible contraindicación para el tratamiento hormonal por lo que estos casos son evaluados de forma individualizada por un comité multidisciplinar[31].

Tabla 1. Estadios de Tanner

Genitales (varones trans)		Mamas (mujeres trans)		Vello pubiano (ambos géneros)	
G1	- Genitales prepuberales. - Testes < 4ml.	**T1**	Ausencia de tejido mamario.	**P1**	Ausencia de vello (o algo de vello no terminal).
G2	- Testes 4-8 ml. - Piel escrotal más enrojecida y rugosa. - Escaso aumento del pene.	**T2**	Botón mamario.	**P2**	Vello escaso, largo, algo pigmentado, en base del pene o en labios mayores (solo visible de cerca).
G3	- Testes 8-12 ml. - Aumento del pene en longitud.	**T3**	Aumento de la mama y la areola, sin separación de sus contornos.	**P3**	Vello más oscuro, grueso y rizado, que se extiende ligeramente sobre pubis (visible a distancia).
G4	- Testes 12-20 ml. - Aumento del pene en grosor. - Piel escrotal más pigmentada.	**T4**	Areola y pezón forman una pequeña elevación que sobresale de la mama.	**P4**	Vello similar al adulto, pero cubre un área más pequeña y no se extiende a cara interna de muslos.
G5	- Testes >2 ml. - Genitales adultos.	**T5**	Recesión de la areola; solo protruye el pezón sobre la mama.	**P5**	Vello adulto, en triángulo inverso, y extensión a cara interna de muslos.

1.9.1. Bloqueadores de la pubertad

El inicio de la pubertad en niños trans viene definido por la telarquia, que suele aparecer entre los 10.5 y 11 años; mientras que en niñas trans viene marcado por un tamaño testicular superior a 4 mL entre los 11.5 y 12 años. Los adolescentes trans pueden o no presentar disforia genital, catamenial y/o mamaria[33]. El eventual rechazo de las características sexuales secundarias puede tener un impacto negativo en la salud mental, generando un profundo sentimiento de angustia que puede derivar en conductas autolesivas e incluso tendencias suicidas[34]. Los fármacos bloqueadores de la pubertad, además de frenar el desarrollo mamario y testicular y la aparición de vello, contribuyen a una mejora de la autoestima y la autopercepción corporal, proporcionan más tiempo para que la persona explore y consolide su identidad y facilitan la transición hacia el THRG. Un bloqueo puberal temprano en chicas trans se ha relacionado con frecuencias de voz significativamente más altas y una menor incomodad vocal[35].

El uso de bloqueadores de la pubertad se recomiendan en niños y niñas trans con un estadio Tanner II o superior que refieren malestar secundario al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, siempre y cuando no exista contraindicación médica. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH) constituyen el grupo farmacológico más utilizados en nuestro medio, aunque existen otras alternativas como espironolactona e inhibidores de la 5-alfa-reductasa (tabla 2)[20].

Tabla 2. Tratamiento hormonal para la supresión de la pubertad

Principio activo	Administración	Dosis
Triptorelina		
- Presentación mensual 3.75 mg	Intramuscular	80-100 mg/kg/21-28 días
- Presentación trimestral 11.25 mg	Intramuscular	11.25 mg/75-84 días
- Presentación semestral 22.5 mg	Intramuscular	22.5 mg/6 meses
Leuprorelina		
- Presentación mensual 3.75 mg	Intramuscular	80-100 mg/kg/21-28 días
- Presentación trimestral 22.5 mg	Intramuscular	22.5 mg/75-84 días
- Presentación semestral 30 y 45 mg	Intramuscular	30-45 mg/6 meses
Acetato de ciproterona	Oral	25-50 mg/día
Acetato de medroxiprogesterona	Oral	10-40 mg/día
Espironolactona	Oral	25-50 mg/día
Finasterida	Oral	2.5-5 mg/día

Cabe señalar que la indicación de estos fármacos en personas trans está fuera de ficha técnica y resulta de la extrapolación de la experiencia acumulada por su empleo en casos de pubertad precoz o como terapia de fertilidad. Por tanto, los efectos secundarios a largo plazo en este colectivo son desconocidos, aunque a día de hoy se han descrito los siguientes[31]:

- Incremento del índice de masa corporal (IMC).
- Posible reducción de la talla final, que suele preocupar más a varones trans.
- Desproporción de los segmentos corporales.
- Disminución de la masa ósea, con recuperación tras el inicio del THRG.
- Humor fluctuante y/o síntomas ansioso-depresivos.
- Cefaleas y/o migrañas.
- Compromiso de la fertilidad, sobre todo si posteriormente se continúa con THRG.
- Reducción el tejido prepucial en chicas trans cuando se realiza un bloqueo precoz, lo que podría condicionar una futura vaginoplastia.
- Síntomas de deprivación hormonal en chicos trans cuando el bloquo es tardío.

1.9.2. Tratamiento hormonal reafirmante de género

El THRG permite alinear las características físicas con la identidad de género sentido. Los cambios físicos suelen ir asociados a un bienestar emocional y psicológico, una disminución de los síntomas ansioso-depresivos e ideas suicidas, y un mayor sentido de satisfacción con el propio cuerpo[36]. La mayoría de los efectos favorables se evidencian entre los 3 y 6 primeros meses del inicio de la terapia, siendo máximos a partir de los 2 años, si bien existen variaciones de una persona a otra. Los principales cambios inducidos por el THRG se recogen en la tabla 3[37]. La terapia hormonal con testosterona en hombres trans afecta a la morfología de los tejidos laríngeos, lo que se traduce en cambios en la voz que perduran en el tiempo, incluso si se abandona la medicación. En cambio, el tratamiento farmacológico en mujeres trans carece de influencia en la voz, siendo necesario un tratamiento logopédico para adecuar su tono y frecuencia con el género sentido. Si pese a la terapia vocal no se logran resultados óptimo se puede valorar la cirugía de feminización de la voz[38].

Tabla 3. Efectos del THRG

	Hombres trans	**Mujeres trans**
Composición corporal	Aumenta la masa muscular. Aumenta el IMC. Distribución androide de la grasa.	Disminuye la masa muscular. Aumenta el IMC. Distribución ginoide de la grasa.
Vello	Mayor alopecia androgenética. Aumento de vello facial y corporal.	Menor alopecia androgenética. Descenso de vello facial y corporal.
Piel	Menor suavidad cutánea. Aumento de sebo y acné.	Mayor suavidad cutánea. Descenso de sebo y acné.
Glándulas mamarias	Atrofia mamaria parcial.	Hiperplasia mamaria.
Salud sexual	Aumento de la libido.	Disminución de la libido.
Sistema reproductivo	Amenorrea secundaria. Atrofia vaginal. Hiperplasia endometrial. Hipertrofia de órgano eréctil.	Atrofia testicular. Reducción del tamaño prostático. Disminución de la cantidad y calidad espermática.
Voz	Se torna más grave.	Sin cambios.

Entre los efectos secundarios comunes a hombres y mujeres trans se encuentran el riesgo de infertilidad, neoplasias hormono-dependientes (cáncer de mama y próstata en mujeres trans y cáncer de útero y ovario en hombres trans), eventos cardiovasculares y fenómenos tromboembólicos[39].

1.9.2.1. THRG en mujeres trans

El THRG en mujeres trans persigue alcanzar una ratio testosterona/estradiol inferior a 10 para conseguir un efecto feminizante. Se recomienda mantener concentraciones plasmáticas de estradiol en los valores medios de una mujer premenopausica (inferior a 200 pg/mL) o en el límite superior de la fase folicular normal para cada laboratorio de referencia, mientras que los niveles de testosterona deben ser inferiores a 0.5-0.8 ng/mL. Para ello, se precisa un tratamiento combinado de antiandrógenos y estrógenos, ya que estos últimos no llegan a reducir lo suficiente las concentraciones plasmáticas de testosterona endógena[40].

En nuestro medio, el antiandógeno de primera elección es acetato de ciproterona, un progestágeno con actividad antiandrogénica que actúa inhibiendo la secreción de la hormona luteinizante, bloqueando la unión de la testosterona y la dihidrotestosterona a sus receptores periféricos y disminuyendo la actividad de la 5-alfa-reductasa. Dosis altas de acetato de ciproterona durante periodos de tiempo prolongados se han asociado con riesgo de meningioma por lo que, una vez conseguida la supresión, se aconseja reducir las dosis y añadir un segundo antiandrogénico si fuese necesario[41]. Esto recibe el nombre de terapia secuencial. Habitualmente, se opta por espironolactona que compite con la testosterona y la dihidrotestosterona por la unión a sus receptores, degrada un cofactor del citocromo P450 implicado en la síntesis de testosterona y aumenta los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), con lo que se reducen los niveles de testosterona libre. Además, al ser un agonista parcial de los receptores de estrógenos, juega cierto papel en el desarrollo mamario. La espironolactona puede ser mal tolerada por su efecto diurético e hipotensor y requiere de una monitorización de los niveles de kaliemia[42]. Los aGnRH, a pesar de su rápido efecto supresor, son menos utilizados debido a su alto coste. La tabla 4 recoge los antiandrógenos disponibles en España.

Respecto al tratamiento estrogénico, las guías clínicas recomiendan valerato de estradiol por vía oral debido a su fácil administración, flexibilidad y monitorización plasmática en mujeres trans menores de 40 años y sin riesgo tromboembólico. La dosis inicial es de 1-2 mg/día, pudiéndose alcanzar una dosis máxima de 6 mg/día. Tras el metabolismo de primer paso hepático, el estradiol se convierte parcialmente en estrona, que juega un papel imprescindible en las fases iniciales del desarrollo mamario al

estimular el crecimiento ductal. En mujeres trans mayores de 40 años, fumadoras, con antecedentes de alto riesgo trombótico, hepatopatía o diabetes mellitus (DM) se prefiere la vía transdérmica (geles, parches o sprays) para evitar el metabolismo de primer paso hepático. El etinilestradiol se reserva como última opción por su mayor riesgo de trombosis venosa profunda. Los estrógenos equinos conjugados están actualmente contraindicados. La progesterona tiene indicación en mujeres trans que no superan un estadio mamario T3 a pesar de dosis adecuadas de estradiol durante más de 12 meses[20]. Los preparados hormonales para mujeres trans se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. THRG en mujeres trans

Principio activo	Administración	Dosis
Estrógenos		
Valerato de estradiol	Oral Sublingual	2-6 mg/día en 2 dosis 0.5-4 mg/día en 2 dosis
Etinilestradiol	Oral	20-3 mcg/día
Hemidrato de estradiol	Transdérmica - Parches - Geles - Aerosol	 50-200 mcg / 2 veces a la semana 3-6 mg/día 4-6 pulsos/día (1.53 mg/pulso)
Antiandrógenos		
Progestágenos		
Acetato de ciproterona	Oral	12.5-50 mg/día
Dienogest	Oral	2-3 mg/día
Drospirenona	Oral	0.5-3 mg/día
Antagonistas del receptor de andrógenos		
Espironolactona	Oral	50-400 mg/día
Flutamida	Oral	250-500 mg/día
Bicalutamida	Oral	25-50 mg/día
Análagos de GnRH		
Triptorelina	Intramuscular	3.75 mg mensual ó 11.25 mg trimestral
Leuprolelina	Intramuscular	3.75 mg mensual ó 11.25 mg trimestral
Groserelina	Intramuscular	3.6 mg mensual ó 10.8 mg trimestral
Inhibidores de la 5-alfa-reductasa		
Finasterida	Oral	5 mg/día
Dutasterida	Oral	0.5 mg/día

1.9.2.2. THRG en hombres trans

A diferencia del tratamiento combinado en mujeres trans, el THRG en varones trans se basa en la administración de testosterona en monoterapia, con la que se consigue tanto el bloqueo de la producción endógena de estrógenos como la

virilización. El objetivo es alcanzar niveles de estradiol a los 6 meses de tratamiento por debajo de 50 pg/ml y concentraciones plasmática de testosterona entre 350-850 ng/dL. Antes de iniciar el tratamiento conviene realizar cribado del síndrome de apnea e hipoapnea del sueño, que puede exacerbarse con la medicación. El aumento de la dosis de testosterona debe ser progresivo para evitar su aromatización en el tejido graso periférico[40].

En España, los fármacos más empleados son los ésteres de testosterona por via intramuscular, como cipionato de testosterona y undecanoato de testosterona (con este último se ha descrito un riesgo de microembolia oleosa pulmonar que se resuelve sin necesidad de intervención médica en la mayoría de los casos)[43]. Los preparados de geles de testosterona suelen reservarse para aquellas personas con comorbilidades asociadas (acné moderado-severo, apnea obstructiva del sueño y obesidad mórbida, entre otras) en las que se precisa un incremento de dosis muy escalonado. En caso de persistencia de menstruaciones pese a dosis óptimas de testoterona, se añade aGnRH o progestágenos con efecto parcial androgénico tales como levonorgestrel o etonorgestrel. El cese de la menstruación no siempre va acompañado de anovulación por lo que es conveniente recomendar las medidas anticonceptivas oportunas para evitar embarazos[20].

Tabla 5. THRG en hombres trans

Principio activo	Administración	Dosis habitual
Cipionato de testosterona	Intramuscular	100-250 mg/2-4 semanas
Undecanoato de testosterona	Intramuscular	1.000 mg/10-14 semanas
Testosterona	Transdérmica - Geles - Aerosoles	 1 sobre/día (50 mg/sobre) 2-3 pulsos/día (si pulsos de 23 mg) 3-4 pulsos/día (si pulsos de 10 mg)

1.10. Cirugías de reafirmación de género

Las CRG conforman el final del proceso de transición, aunque no todas las personas trans la solicitan. Algunas de las intervenciones requieren de un equipo quirúrgico especializado del que carecen muchas de las unidades de identidad de género españolas. Dado el carácter irreversible de estos procedimientos, el PAI andaluz establece que las CRG están indicadas en personas mayores de 18 años que hayan estado bajo THRG supervisado por un endocrinólogo durante un periodo mínimo de un año. Entre las contraindicaciones figuran un IMC > 32 kg/m^2, edad > 65 años y/o la

presencia de un trastorno mental grave inestable que pueda interferir en la toma de decisiones[31].

La cirugía mamaria consiste en mamoplastias de aumento mediante la implantación de prótesis en mujeres trans y mastectomísa subcutánea en hombres trans. La cirugía genital en mujeres trans abarca desde la orquiectomía simple hasta la genitoplastia feminizante (consistente en orquiectomía, extirpación de cuerpos esponjosos y cavernosos, acortamiento del orificio uretral y construcción de vagina, clítoris, vulva y labios mayores a partir de la piel del pene, glande y escroto). Por su parte, la cirugía genital en hombres trans engloba la histerectomía con doble anexectomía y la genitoplastia masculinizante, cuyo procedimiento incluye uretroplastia (alargamiento de la uretra hasta el pubis), faloplastia (reconstrucción del pene con tejido inguinal, abdominal, de antebrazo o muslo), escrotoplastia (reconstrucción del escroto a partir del tejido de los labios mayores) y posterior colocación de prótesis peneana[44].

Como el THRG feminizante no produce modificaciones en la voz, las mujeres trans pueden someterse a una glotoplastia para acortar las cuerdas vocales y conseguir alcanzar tonos más agudos en aquellos casos en los que no se consigue resultados satisfactorios con un tratamiento logopédico[45]. Las cirugías de masculinización y feminización facial son aquellos procedimientos quirúrgicos que redefinen los rasgos faciales con el fin de dar una imagen más masculina o femenina. Entre estas técnicas puede encontrarse la rinoplastia, la reducción del hueso facial, la blefaroplastia y la condroplastia[46]. Por último, la lipectomía asistida por succión contribuye a reducir la grasa de la cintura en mujeres trans[47].

1.11. Detransiciones

La detransición constituye un fenómeno complejo y heterogéneo en la que confluyen elementos identitarios, clínicos y contextuales Aunque la mayoría de las personas trans experimentan mejoras en su bienestar tras la transición, existe un pequeño porcentaje que interrumpe o revierte dicho proceso por motivos de índole muy diversa. En muchos casos, responden a factores externos como la presión social, el estigma o las dificultades de acceso a recursos sanitarios, más que a un cambio en la identidad de género sentida. Cada uno de estos casos requiere seguimiento longitudinal, un acompañamiento clínico individualizado y el uso de una terminología precisa que

permita recoger la diversidad de experiencias[48]. En este sentido, resulta pertinente defnir los términos más empleados en España a día de hoy[49]:

- *Desistencia identitaria*. Alude a la modificación o cambio en la identidad de género previamente expresada.
- *Detransición* o *retransición*. Se entiende como el proceso mediante el cual una persona revierte, de forma parcial o total, los cambios realizados durante la transición de género, ya sean de tipo médico, social o administrativo, pudiendo coexistir o no con una desistencia identitaria.
- *Arrepentimiento.* Describe la presencia de malestar o insatisfacción respecto a las decisiones adoptadas durante la transición, que puede presentarse con o sin cambios en la identidad de género y que no necesariamente implica la realización de una detransición.

2. SALUD SEXUAL

2.1. Cribado de ITS en población trans

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un amplio espectro de infecciones bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias que comparten un patrón común de transmisión a través del contacto sexual[50]. La OMS estima que más de un millón de ITS afectan a personas entre 15 y 49 años cada día[51], con un notable aumento de la incidencia entre individuos de 15 y 24 años en la última década[52]. Un estudio multicéntico europeo llevado a cabo en Bélgica, Alemania, Países Bajos y Noruega apunta que entre el 46 y el 80% de las personas trans son sexualmente activas[53], aunque en menor medida que sus pares cis[54].

Hasta 2024, el documento de consenso del Ministerio de Sanidad para el cribado de ITS recomendaba el despistaje de sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) a toda persona sexualmente activa entre 20 y 59 años a la que se le haya indicado una extracción sanguínea por cualquier otro motivo. La determinación del virus de la hepatitis A (VHA) se reservaba para aquellos casos con un contexto epidemiológico en el que sea posible la transmisión fecal-oral[55]. Dicho documento no establece recomendaciones específicas para el colectivo trans, por lo que se asumían las mismas que para la población general.

Sin embargo, se ha observado que los jóvenes trans experimentan riesgos únicos que conducen a mayores tasas de ITS que sus homólogos cis[56], como el estrés de minorías, el rechazo familiar, un entorno escolar no inclusivo, la dificultad para el acceso a los servicios de salud y unas débiles redes de apoyo social[57,58]. La discriminación sufrida por las personas trans en su lugar de trabajo, con situaciones de maltrato o despidos improcedentes, puede desencadenar conductas sexuales de alto riesgo como el sexo transaccional[59]. El uso de siliconas para determinadas cirugías sin supervisión médica, la automedicación mediante la inyección de hormonas o la adicción a drogas por vía parenteral son otros factores descritos en esta población[60,61]. En hombres trans, los efectos androgénicos del TAR incluyen aumento de la libido y sequedad y atrofia vaginal, lo que aumenta el riesgo de contagio del VIH durante la actividad sexual sin preservativo. En ocasiones, las mujeres trans son menos propensas

a usar métodos de barrera durante la práctica de sexo anal receptivo por temor a ser reemplazadas por una persona cis[62].

En base a esta evidencia, la actualización de 2024 propuesta por el Ministerio de Sanidad incluye al colectivo trans dentro de las poblaciones con especial vulnerabilidad. De esta forma, además de la determinación de sífilis y la serología vírica anteriormente mencionada, se aconseja la realización de técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de gonococia y clamidiasis[63]. Estas recomendaciones van en la línea de las propuestas por el Centro de Control de las Enfermedades y Prevención de los Estados Unidos para personas sexualmente activas[64]. El cribado de *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* y *Gardnerella vaginalis* no se recomienda de rutina en población asintomática.

Dado que el periodo de realización del presente trabajo fue anterior a 2024, el estudio de prevalencia de ITS se centra en la sífilis, VIH y hepatitis virales.

2.2. Sífilis

2.2.1. Virología y mecanismos de transmisión

La sífilis es una ITS producida por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, bacteria anaerobia gran-negativa perteneciente al orden *Spirochaetales* y caracterizada por su forma helicoideal que le confiere la capacidad de autopropulsión. Se transmite principalmente por vía sexual, con una infectividad de alrededor del 30%[65]. La infección es más común en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y en personas con múltiples parejas sexuales que no utilizan las medidas adecuadas de prevención, con un riesgo añadido en caso de antecedente de VIH positivo[66,67].

2.2.2. Manifestaciones clínicas

La sífilis primaria comienza tras un periodo de incubación de 21 días con la aparición una lesión sobreelevada, de consistencia cartilaginosa, no dolorosa y sin exudado en el punto de inoculación que recibe el nombre de chancro blando, acompañada de adenopatías inguinales bilaterales. Esta fase dura entre 2 y 6 semanas y va seguida de un periodo asintomático de 6 a 8 semanas[68]. Posteriormente aparece la clínica de la sífilis secundaria, que constituye la fase más florida de la infección, la de mayor actividad serológica y más alta contagiosidad. Cursa con fiebre, adenopatías,

afectación multiorgánica y múltiples lesiones cutáneas como sifílides (exantema con afectación palmo-plantar), leucoderma sifilítico (máculas hipocrómicas en el cuello a modo de collar), foliculitis con alopecia parcheada y condiloma plano (placas no exudativas ligeramente sobreelevadas localizadas en zona de pliegues)[69].

Tras la sífilis secundaria existe un periodo de latencia en el que se diferencia una fase precoz (menos de un año desde la infección) y una fase tardía (a partir del primer año), aunque cuando no es posible precisar el momento en el que tuvo lugar la infección se habla de sífilis de evolución indeterminada[70]. Hasta un 33% de los pacientes no tratados pueden llegar a desarrollar sífilis terciara cuya lesión característica son las gomas sifilíticas, unos crecimientos blandos y gomosos que aparecen en cualquier órgano, más frecuentemente en piel, mucosas o sistema musculo-esquelético. En ocasiones, se erosionan formando una úlcera abierta[65]. En estadios avanzados de la enfermedad puede desarrollarse sífilis cardiovascular por endoarterisits obliterante de la vasa vasorum de la aorta y neurosífilis por afectación del sistema nervioso central[71,72].

2.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de sífilis se basa en las siguientes pruebas serológicas, cuya interpretación se detalla tabla 6[73]:

- **Visualización directa de *T. pallidum*** mediante inmunofluorescencia directa, microscopia de campo oscuro o técnicas de amplificación genómica. Estas pruebas son poco utilizadas en la práctica habitual.
- **Técnicas serológicas**:
  - *Pruebas reagínicas*: RPR (Reagina Plasmática Rápida) y VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Se basan en la detección de anticuerpos no treponémicos dirigidos contra un complejo de lípidos liberados por las células dañadas por la infección. Se emplean como cribado por su alta sensibilidad, aunque su especificidad es baja. Alcanzan cifras máximas en la sífilis secundaria y disminuyen con un tratamiento efectivo.
  - *Pruebas treponémicas*: ensayo de hemaglutinación *T. pallidum* (TPHA) y absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS). Se basan en la detección de anticuerpos dirigidos contra antígenos de *T. pallidum*. Dada su alta especificidad, estas técnicas permiten confirmar el diagnóstico. Son las primeras

en positivizarse tras la infección y los resultados pueden permanecer positivos toda la vida a pesar del tratamiento.

Tabla 6. Interpretación de las pruebas serológicas para el diagnóstico de sífilis

Pruebas treponémicas (TPHA y FTA-ABS)	**Pruebas reagínicas (RPR y VDRL)**	**Interpretación**
Negativa	Negativa	Ausencia de sífilis Sífilis muy precoz (<3 semanas)
Positiva	Positiva	Sífilis no tratada Sífilis incorrectamente tratada Reinfección
Positiva	Negativa	Sífilis precoz (prerreagínica) Sífilis secundaria Sífilis tratada Sífilis en fase de latencia tardía
Negativa	Positiva	Falso positivo

2.3. Hepatitis víricas

Las hepatitis víricas son causadas por virus con tropismo hepático que comparten un conjunto de manifestaciones clínicas. Tras el correspondiente periodo de incubación para cada virus aparecen síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos, astenia, poliartralgias, mialgias, cefaleas y febrícula que pueden prolongarse hasta dos semanas. Posteriormente tiene lugar la fase de estado, caracterizada por ictericia y hepatomegalia, acompañada o no de esplenomegalia y adenopatías. Concluye con la fase de recuperación en la que se resuelven todos los signos y síntomas[74]. A pesar de este cuadro característico, lo más común es la hepatitis anictérica.

La hepatitis fulminante es un síndrome infrecuente que se caracteriza por necrosis masiva rápida del parénquima hepático y encefalopatía, causado habitualmente por el VHB (sobre todo en casos de coinfección por el virus de la hepatitis D)[75].

A continuación, se describe la virología, mecanismos de transmisón, epidemiología y diagnóstico de los virus hepatotropos determinados de forma rutinaria en población trans.

2.3.1. VHA

2.3.1.1. Virología y mecanismos de transmisión

El VHA es un virus perteneciente a la familia *Picornaviridae* cuyo material genético es ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla. Su estabilidad a temperatura ambiente y a pH bajo le confiere una gran capacidad de supervivencia en aguas contaminadas y en su tránsito a través del tubo digestivo[76]. Clásicamente, la transmisión del VHA ha sido vía fecal-oral debido a la ingesta de agua o alimentos contaminados. La mejoría de las condiciones higiénicas en Europa ha supuesto un cambio epidemiológico debido a la aparición de nuevas vías de contagio como la transmisión sexual, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres, y la transmisión percutánea. Sin embargo, el riesgo de infección suele ser bajo debido al breve periodo de viremia, pues la respuesta autoinmune aparece de forma precoz y persiste indefinidamente[77].

2.3.1.2. Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en la detección de inmunoglobulinas (Ig) frente al VHA. La infección aguda viene definida por la presencia de IgM anti-VHA, mientras que la determinación de IgG anti-VHA es compatible con infección pasada e inmunidad permanente. La detección de antígenos del VHA o de su material genético no se emplea en la práctica clínica[78].

2.3.2. VHB

2.3.2.1. Virología y mecanismos de transmisión

El VHB es un virus perteneciente a la familia *Hepadnaviridae* cuyo genoma consiste en una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, parcialmente de doble cadena. Se compone de una envoltura integrada por proteínas sintetizadas por el genoma viral y moléculas lipídicas derivadas del huésped, y una partícula central o *core* compuesta por las proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y el complejo polimerasa encargado de la replicación y reparación del ADN. Cada una de estas proteínas juega un papel clave en el diagnóstico de la infección[79].

La principal vía de transmisión en los países desarrollados es sexual, seguida de la transmisión parenteral entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) que comparten jeringuillas o agujas. Cabe señalar que el VHB es el virus sanguíneo que con más frecuencia produce infecciones nosocomiales por pinchazos accidentales con el instrumental médico. El cribado sistemático de las donaciones de sangre mediante la detección del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) ha reducido significativamente la incidencia de hepatitis B secundaria a transfusiones sanguíneas. La transmisión perinatal ocurre sobre todo durante el parto, siendo el riesgo mayor en mujeres que se infectan de hepatitis B en el último trimestre y en los hijos de mujeres con infección crónica por VHB[80].

2.3.2.2. Diagnóstico

El diagnóstico de infección por VHB se establece en función de una serie marcadores serológicos cuya interpretación se resume en la tabla 7[78]:

- **AgHBs**. Constituye la proteína principal de la nucleocápside y su detección sanguínea indica la presencia del virus. Es el primer marcador que aparece durante la infección aguda y permanece elevado durante toda la fase clínica. Su persistencia más allá de 6 meses es sugestiva de cronificación de la infección, mientras que su negativización es un marcador de curación.
- **Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB** (Anti-HBs). Indican infección pasada con desarrollo de inmunidad. En torno al 5% de los pacientes que se curan de la hepatitis no desarrollan inmunidad.
- **Antígeno core del VHB** (AgHBc). Su determinación tiene poco utilidad en el diagnóstico ya que sólo se aísla en el núcleo de los hepatocitos, nunca en el suero de pacientes infectados.
- **Anticuerpos frente al antígeno core del VHB** (Anti-HBc). Indican contacto con el virus y pueden detectarse una o dos semanas después de la aparición del AgHBs. Durante los primeros meses suelen ser de tipo IgM y posteriormente IgG.
- **Antígeno "e" del VHB** (AgHBe). Es un marcador cualitativo de replicación viral. Aparece poco después del AgHBs y su presencia más allá de la fase aguda hace sospechar de cronicidad de la infección.

- **Anticuerpo frente al antígeno "e" del VHB** (Anti-HBe). Se trata de un marcador de seroconversión y disminución de la infectividad en personas portadoras del virus.
- **ADN-VHB.** Constituye un marcador serológico cuya positividad se asocia a inflamación hepática.

Tabla 7. Interpretación de los marcadores serológicos de la infección por VHB

	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	AgHBs	Anti-HBs	AgHBe	Anti-HBe	ADN
Hepatitis aguda	+	-	+	-	+	-	+
Hepatitis crónica	-	+	+	-	+	-	+
Portador inactivo	-	+	+	-	-	+	-
Curación	-	+	-	+	-	+	-
Vacunación	-	-	-	+	-	-	-

En los últimos años se han identificado varias cepas mutantes del VHB. La cepa mutante *de escape* se caracteriza por la presencia simultánea de AgHBs y anti-HBs ya que la síntesis del antígeno de superficie escapa a la acción neutralizante de los anticuerpos. La cepa mutante *precore* presenta una mutación que impide la expresión de AgHBe en fase replicativa (aún teniendo ADN-VHB sérico), dando lugar a infecciones cónicas más agresivas y con peor respuesta al tratamiento[81].

2.3.3. VHC

2.3.3.1. Virología y mecanismos de transmisión

El VHC es un virus ARN de la familia *Flaviviridae*. Cuenta con 6 genotipos principales, cada uno de los cuales condicionan una diferente gravedad y respuesta al tratamiento. El genotipo más frecuente en España es el 1b. La infección por VHC constituye la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis, carcinoma hepatocelular e indicación de trasplante hepático en América y Europa[82].

La vía de transmisión más habitual es parenteral. Antes de 1992, la forma más común de contagio era a través de transfusiones sanguíneas y hemoderivados pues la sangre no era objeto de un cribado sistemático del VHC. A día de hoy, el contagio se suele producir entre UDVP que comparten agujas u otros materiales empleados para la

inhalación de cocaína que pueden producir erosiones imperceptibles de la mucosa nasal con la consiguiente exposición sanguínea. La transmisión vertical es inferior al 5%, secundaria a factores relacionados con la carga viral de la madre y la coinfección por VIH. Las relaciones sexuales suponen menos del 3% de los casos de VHC, siendo el riesgo mayor cuando uno de los miembros de la pareja presenta lesiones genitales o cuando la mujer mantiene relaciones durante el periodo menstrual[80].

2.3.3.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por VHC se basa en la determinación de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC) mediante enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) y su posterior confirmación con la determinación del ARN viral mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La indetectabilidad del ARN en pacientes con serología positiva descarta la infección activa. Por otro lado, la presencia de ARN en ausencia de autoinmunidad sugiere una infección muy precoz en la que aún no ha dado tiempo a la síntesis de anticuerpos. La tabla 8 recoge la interpretación de estos marcadores serológicos[78].

Tabla 8. Interpretación de los marcadores serológicos de la infección por VHC

Anti-VHC	ARN-VHC	Interpretación
Positivo	Positivo	Infección aguda o crónica por VHC
Positivo	Negativo	Resolución o falso positivo del test de cribado
Negativo	Positivo	Infección aguda muy precoz
Negativo	Negativo	Ausencia de infección

2.4. VIH

2.4.1. Virología y mecanismos de transmisión

El VIH es un virus ARN perteneciente a la familia *Retroviridae*. Presenta tres estructuras proteicas (envoltura externa, cápside interna y nucleiode o core) en cuyo interior se encuentran dos copias de ARN monocatenario junto a las enzimas implicadas en su posterior transformación a ADN. La proteína p24 forma parte del nucleiode y las glucoproteinas gp41 y gp120 se sitúan en la membrana externa. Estas proteínas tienen relevancia para el diagnóstico de la infección. El VIH-1 es el responsable de la inmensa mayoría de casos en nuestro medio, mientras que el VIH-2 se circunscribe al África subsahariana[83].

La práctica sexual de mayor riesgo para el contagio es el coito anal receptivo (con un riesgo estimado del 0.1-3%), seguida del coito vaginal receptivo, el coito vaginal insertivo, el coito anal insertivo y el sexo oral insertivo. La coinfección por otras ITS (particularmente aquellas ulcero-vesiculosas), una carga viral elevada, el coito durante el periodo menstrual y la ausencia de circuncisión son circunstancias que incrementan el riesgo de infección[84]. El uso de jeringuillas entre UDVP supuso un mecanismo de transmisión importante a finales del siglo XX pero el progresivo descenso del consumo de heroína por vía parenteral ha supuesto una reducción de la incidencia de VIH. El contagio post-exposición ocupacional a material quirúrgico o agujas contaminadas en el medio hospitalario se estima en torno al 0.3%[85].

La transmisión materno-fetal se puede producir en cualquier momento del embarazo, el parto o la lactancia materna; si bien es cierto que el riesgo ha disminuido drásticamente gracias al uso de la triple terapia en las mujeres gestantes infectadas, la profilaxis intraparto, la realización de cesárea electiva en caso de cargas virales superiores a 1000 copias/ml y el empleo de la lactancia artificial[86].

2.4.2. Manifestaciones clínicas

La primoinfección por VIH cursa sintomática en alrededor del 30-50% de los pacientes, con un cuadro de tipo mononucleósido consistente en fiebre, cefalea, faringitis, astenia, artromialgias y linfadenopatías. La clínica comienza a partir de la segunda semana de la infección coincidiendo con el pico inicial de carga viral y el descenso transitorio de los linfocitos T-CD4, y desaparece espontáneamente al cabo de pocas semanas. Este síndrome retroviral agudo va seguido de un periodo asintomático y, posteriormente, de la fase de linfadenopatía generalizada persistente que se define por la presencia de ganglios linfáticos mayores de un centrímetro en dos o más localizaciones extrainguinales durante más de 3 meses, sin causas alternativas que lo justifiquen[87]. Existen un amplio número de patologías relacionadas con la infección por VIH tales como neoplasias de órgano sólido, linfomas, infecciones oportunistas y dermatosis, que se engloban dentro de los eventos de categoría B y C[86].

2.4.3. Diagnóstico

El cultivo de líneas celulares del VIH requiere de unas medidas de seguridad que lo vuelven inviable como método diagnóstico por lo que, en la práctica clínica, se

recurre a técnicas serológicas para la detección de anticuerpos frente al VIH. El método ELISA se utiliza como cribado por su sensibilidad superior al 99.5%. Un resultado positivo debe confirmarse con una técnica más específica como el Western-Blot, la cual detecta anticuerpos dirigidos frente a las proteínas gp41, gp120 y p24, que aparecen como bandas en función de su peso molecular. Se habla de diagnóstico de infección cuando se detectan un mínimo de dos bandas. En aquellos casos en los que solo se detecte una banda, debe repetirse en 4 semanas[88].

Desde la primoinfección hasta la detección de anticuerpos existe un periodo ventana de unas dos semanas en el que la serología puede dar falsos negativos. En aquellos casos en los que la sospecha de primoinfección sea elevada se recomienda la detección de ácidos nucleicos mediante PCR con transcriptasa inversa. Esta técnica ofrece la posibilidad de cuantificar la carga viral, considerándose indetectable cuando se detectan menos de 50 copias/ml[89].

Al inicio de la infección se produce un descenso del número de linfocitos T-CD4 (célula diana del VIH). Tras una recuperación parcial vuelve a disminuir progresivamente durante la fase asintomática y de un modo más rápido en la fase final, generando una situación de inmunodeficiencia marcada cuando el recuento es inferior a 500 linfocitos T-CD4/µl[90].

2.4.4. Tratamiento

El Grupo de Estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica recomienda el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) tan pronto como sea posible a todos los pacientes con infección por VIH-1 con independencia de su situación clínica, virológica o inmunológica; a excepción de los personas con carga viral indetectable de forma mantenida. Deben determinarse los niveles de linfocitos CD4 y la carga viral antes de comenzar el TAR, pero no es necesario esperar a los resultados salvo que éstos puedan condicionar la pauta de TAR.

Existen cuatro grupos farmacológicos empleados en el TAR de inicio[91]:

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos** (ITIAN). Se unen como una base más a la cadena del ADN que se forma partir del ARN viral, interrumpiendo su síntesis. Los más empleados en España son lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). Zidovudina (ZDV) se emplea como

tratamiento intraparto por vía intravenosa. A efectos prácticos, en este grupo se incluye tenofovir en cualquiera de sus presentaciones (TFV), aunque cabe aclarar que se trata de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análago de nucleótido. Las presentaciones comercializadas son tenofovir alafenamida (TAF), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir disoproxil (TDx).

- **Inhibidores de la integrasa** (INI). Inhiben la enzima implicada en la integración de genoma vírico en el de la célula huésped. Se caracterizan por su elevada potencia antiviral, su excelente tolerancia y la escasas itneracciones. Como TAR de inicio se ha aprobado raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG) y bictegravir (BIC), siendo estos dos últimos los más recomendados.
- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos** (ITINN). Inhiben la actividad de la enzima por un mecanismo no competitivo. En España hay cinco fármacos comercializados: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), etravirina (ETV), rilpivirina (RPV) y doravirina (DOR).
- **Inhibidores de la proteasa** (IP). Inhiben la enzima responsable de seccionar las proteínas sintetizadas a partir del material genético del virus. Se metabolizan a través del citocromo P450, lo que supone un alto riesgo de interacciones farmacológicas. Entre ellos figuran darunivir (DRV), lopinavir (LPV) y atazanavir (ATV), y deben prescribirse potenciados con ritonavir (RTV) o cobicistat (COBI).

El régimen de primera elección como TAR se basa en la combinación de dos ITIAN y un INI, tales como BIC/FTC/TAF, DTG/ABC/3TC o DTG+FTC/TAF. La única pauta doble recomendada de inicio es DTG/3TC. Los ITINN y los IP han pasado a ser tratamientos de segunda línea[91]. La tasa de adherencia al TAR en personas trans suele ser inferior a la de la población cis (59% vs 82% respectivamente) según reporta el estudio de Melendez, lo que supone cargas virales hasta tres veces mayor y un bajo porcentaje de supresión viral[92]. Entre los factores de riesgos asociados a una baja adherencia al TAR se han descrito edades jóvenes, bajo nivel educativo, mayor tiempo desde el diagnóstico de VIH, presencia de comorbilidades, consumo de drogas ilegales, depresión y temor a que dicho tratamiento puede interferir con la hormonación[93].

Las interacciones entre el TAR y el THRG han sido poco estudiadas. Sin embargo, en mujeres con síndrome de ovario políquisítico o hipogonadismo que tomaban anticonceptivos hormonales basados en combinados de etinilestradiol con

progestágenos, el uso concomitante de ITINN, IP potenciados con RTV o COBI, o INI asociados COBI se ha relacionado con disminuciones de los niveles de los estrógenos exógenos al competir por la vía hepática del citocromo P450 para su metabolización (tabla 9)[94-96]. La automedicación en personas trans puede alcanzar porcentajes de hasta el 90% en algunas cohortes y, en ocasiones, emplean fármacos que habitualmente están contraindicados o desaconsejados como THRG, como etinilestradiol o estrógenos conjugados equinos[97].

Tabla 9. Interacciones entre el TAR y el THRG

ANTIRRETROVIRAL		INTERACCIÓN
ITIAN	ABC	No alteran los niveles de estradiol
	FTC	
	3TC	
	TAF	
	TDF	
	ZDV	
ITINN	EFV	Disminuyen los niveles de estradiol
	ETV	
	NVP	
IP	ATV + COBI	Disminuyen los niveles de estradiol
	ATV + RTV	
	DRV + COBI	
	DRV + RTV	
	LPV + RTV	
INI	EVG + COBI	Disminuyen los niveles de estradiol
	DTG	No alteran los niveles de estradiol
	RAL	

3. REPERCUSIÓN METABÓLICA DEL THRG

3.1. Riesgo cardiovascular y trombótico en personas trans

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo, así como la primera causa de muerte en personas trans bajo THRG, aunque el suicidio sigue siendo líder de mortalidad por todas las causas[98,99]. Pese a ello, tan sólo el 4% de los estudios financiados por el National Institute of Health para la población LGBTI entre 1989 y 2011 se centraron en la propia ECV o en los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV)[100]. De ahí que la National Academy of Medicine recomendase aumentar la investigación en este campo.

En la última década, el número de publicaciones ha crecido exponencialmente, si bien es cierto que las conclusiones son difíciles de extrapolar a toda la población debido a la variedad de regímenes hormonales empleados en la práctica clínica entre los distintos países, la relativa brevedad de los períodos de observación y la influencia de mútiples factores de confusión entre los que figuran el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la infección por VIH o el uso histórico de estrógenos menos fisiológicos como estrógenos conjugados equinos y etinilestradiol[101]. Por otro lado, se plantean nuevas hipótesis sobre la posible contribución de los factores socioeconómicos y el estrés de las minorías al desarrollo de ECV en personas trans. De hecho, existen estudios que han establecido una asociación entre el estrés psicológico, el accidente cerebrovascular (ACV) y el infarto agudo de miocardio (IAM)[102]. Asimismo, la introducción del THRG a edades cada vez más tempranas, incluso antes del desarrollo completo de los caracteres sexuales secundarios, podría provocar cambios a largo plazo en el riesgo cardiovascular en comparación con los datos actuales[103-105].

A nivel nacional, los estudios siguen siendo escasos. Los proyectos de investigación sobre salud LGTBI financiados con fondos públicos entre 2013 y 2019 supusieron el 0.4% del total de estudios y la mayoría se centraron en hombres que tienen sexo con hombres y en el VIH[106]. En las siguientes páginas, se resume la evidencia actual sobre el impacto del tratamiento hormonal sobre la ECV y el riesgo trombótico en mujeres y hombres. Posteriormente, se abordarán los FRCV de manera independiente.

3.1.1. Mujeres trans

Los datos sobre mujeres trans que reciben terapia con estrógenos se limitan a estudios observacionales y de cohorte. En 1989, se publicó uno de los primeros trabajos que demostró una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en mujeres trans en tratamiento combinado con etinilestradiol y acetato de ciproterona en comparación con un grupo de referencia similar de la población general[107]. Una revisión sistemática y un meta-análisis sobre los resultados cardiovasculares en personas trans informaron pocos casos de IAM, ACV o trombosis venosa; sin embargo, la incidencia fue mayor en mujeres trans que en hombres trans[108].

En 2015, se inició The Behavioral Risk Factor Surveillance System, un sistema de encuestas telefónicas relacionadas con la salud realizada a 1,8 millones de residentes estadounidenses. El 0.6 % de los encuestados se identificaron como personas trans y se observó que todos aquellos que recibían THRG tenían tasas significativamente más altas de IAM en comparación con sus contrapartes cis. Las mujeres trans tenían 2.56 veces más probabilidad de autoinformar un evento de IAM que las mujeres cis, aunque sin diferencias respecto a los hombres cis[109].

A nivel europeo, un estudio holandés con un notable tamaño muestral de 2517 mujeres trans bajo THRG en seguimiento durante un promedio de 9 años concluyó que las mujeres trans tienen el doble de riesgo de ACV e IAM que las mujeres cis, y casi el doble de ACV (aunque no de IAM) que los hombres cis. Los fenómenos tromboembólicos fueron entre 4 y 5 veces más frecuentes en mujeres trans que en población cis, tanto masculina como femenina[110].

El impacto de los estrógenos en el estado protrombótico parece depender en buena parte de su vía de administración. La mayoría de trabajos realizados en mujeres cis en tratamiento hormonal con estrógenos coinciden que el estradiol transdérmico a dosis bajas-moderadas (50-100 μg/día), a diferencia de los estrógenos orales, no se suele asociar a un mayor riesgo de trombosis o complicaciones cardiovasculares[111,112]. Los estrógenos transdérmicos, al evitar el paso hepático, tienen un menor impacto sobre el metabolismo de las proteínas implicadas en la coagulación, lo que disminuye la probabilidad de eventos tromboembólicos. La potencia hepática de los estrógenos puede evaluarse mediante la determinación de la SHBG, cuya elevación se correlaciona de forma directa con el riesgo de formación de coágulos (tabla 10). Por esta razón, las

guías de práctica clínica actuales recomiendan el uso parches de estrógenos en mujeres trans mayores de 40 años o con alto riesgo trombótico[113].

Tabla 10. Niveles de SHBG en función de la terapia estrogénica

Tipo de estrógeno	Incremento de la SHBG
Estradiol oral 1 mg/día	x1.6
Estradiol oral 2 mg/día	x2.2
Estradiol oral 4 mg/día	x1.9–3.2
Parches estradiol 50 µg/día	x1.1
Parches estradiol 100 µg/día	x1.2
Parches estradiol 200 µg/día	x~1.5
Parches estradiol 300 µg/día	x~1.7
Parches estradiol 600 µg/día	x2.3
Etinilestradiol 10 µg/día	x3.0
Etinilestradiol 50 µg/día	x4.0

3.1.2. Hombres trans

La evidencia actual sobre la terapia con testosterona y el riesgo de ECV en hombres trans es controvertida. Diferentes estudios han relacionado el THRG masculinizante con incrementos del peso corporal y el desarrollo de un perfil lipídico más aterogénico, aunque estos cambios no se traducen en un impacto clínicamente significativo sobre los resultados cardiovasculares. Tampoco se han reportado tasas más elevadas de mortalidad cardiovascular en hombres trans en comparación con hombres y mujeres cis a corto y medio plazo[114]. En una cohorte de 50 hombres trans en tratamiento con testosterona, ningún sujeto experimentó IAM, ACV o trombosis venosa profunda tras un periodo de seguimiento medio de 10 años[115]. Un estudio de casos y controles concluye que la tasa de IAM fue mayor en hombres trans en comparación con mujeres cis, pero sin diferencias frente a hombres cis. Sin embargo, tras ajustar por FRCV, se demostró que los hombres trans tenían un mayor riesgo de IAM que todas las poblaciones cis, lo que refuerza la importancia de factores adicionales como el tabaquismo, la falta de actividad física y la alteración del metabolismo hidrocarbonado[116].

Según datos de The Behavioral Risk Factor Surveillance System, los hombres trans eran 4.90 veces y 2.53 veces más propensos a autoinformar un historial de IAM que las mujeres cis y los hombres cis, respectivamente[109]. El grupo holandés de Nota analizó a 1358 hombres trans en tratamiento con testosterona durante un promedio de 8 años, detectándose un riesgo tres veces mayor de IAM que en mujeres cis pero sin diferencias en comparación con hombres cis. No se detectó un mayor riesgo de ACV ni de fenómenos trombóticos en comparación con la población cisgénero[110].

Se han publicado informes sobre un posible vínculo entre el uso de terapia de reemplazo de testosterona en hombres con hipogonadismo y un mayor riesgo de tromboembolia venosa, pero suscitaron controversia en la comunidad científica al incluir datos sobre necrosis avascular de la cabeza femoral, no considerados clásicamente como eventos tromboembólicos. A día de hoy, la mayoría de estudios epidemiológicos no establecen una relación directa entre el tratamiento con testosterona y el riesgo de fenómenos trombóticos[117,118].

3.2. Peso y composicón corporal

3.2.1. Definiciones

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por porcentajes de grasa corporal por encima de los valores considerados normales: del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres adultas[119]. Tradicionalmente, el IMC ha sido el índice más empleado para catalogar la adiposidad por su reproducibilidad y facilidad de uso. La tabla 11 recoge los criterios de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) para definir la obesidad en función del IMC[120]. Está bien establecido que el exceso de adiposidad corporal se asocia con resistencia a la insulina, niveles disminuidos de adiponectina, dislipidemia aterogénica y secreción de citocinas proinflamatorias; lo que conlleva a un aumento de los FRCV[121].

El IMC tiene ciertas limitaciones ya que no distingue entre masa magra y masa grasa, ni tampoco considera la distribución de la grasa corporal. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas para evaluar la composición corporal de una forma más precisa. Desde finales de los años 90, la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) se ha posicionado como la técnica *gold standard* para evaluar la composición corporal frente a otros métodos de imagen como la tomografía axial computerizada o la

resonancia magnética nuclear[122,123]. No obstante, la DXA requiere de equipos especializados y no está disponible en la mayoría de centros hospitalarios, por lo que en la práctica clínica están ganado peso métodos indirectos como la bioimpedancia eléctrica (BIA). La BIA permite estimar el agua corporal total, la masa libre de grasa y la masa grasa a partir de la medición de la resistencia del cuerpo al paso de una corriente eléctrica. Se trata de una técnica rápida, no invasiva y relativamente económica, aunque puede verse afectada por factores como el estado de hidratación o el ejercicio reciente[124].

Tabla 11. Clasificación de la obesidad según criterios de la SEEDO

Categoría	Valores límite de IMC (kg/m2)
Peso insuficiente	< 18,5
Peso normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso grado I	25 - 26,9
Sobrepeso grado II	27 - 29,9
Obesidad grado I	30 - 34,9
Obesidad grado II	35 - 39,9
Obesidad grado III (mórbida)	40 - 49,9
Obesidad grado IV (extrema)	≥ 50

3.2.2. Diferencias en población cis

Las diferencias en el peso y la composición corporal entre hombres y mujeres están influenciadas por una combinación de factores biológicos, hormonales, genéticos y sociales; y tienen implicaciones para la salud cardiovascular y el rendimiento físico. Se estima que las mujeres tienen entre un 25% y 31% más de grasa corporal que los hombres, en parte asociado a requerimientos fisiológicos vinculados a la función reproductiva[125]. Los efectos anabólicos intrínsecos a la testosteorna explican que los hombres tengan hasta un 40% más de masa muscular que las mujeres y su porcentaje corporal de grasa oscile entre un 15% y 25%[126]. Aunque las mujeres pueden aumentar su masa muscular mediante ejercicios de fuerza, las ganancias son menores en comparación con los hombres[127].

En cuanto a la distribución de la grasa corporal, las mujeres tienden a almacenarla en caderas, muslos y glúteos (patrón ginoide), mientras que los hombres

acumulan más grasa en la región abdominal (patrón androide). El aumento de la masa grasa ginoide es un factor protector para la mortalidad por todas las causas[128]. En cambio, la grasa visceral a nivel abdominal se asocia con la liberación de citocinas proinflamatorias tales como interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, promoviendo un estado de inflamación crónica que desencandena el aumento de la presión arterial (PA), la formación de placas ateroscleróticas, el desarrollo de resistencia a la insulina y la aparición de alteraciones lipídicas[129,130]. Diversos estudios han demostrado que la medición de la grasa preperitoneal se correlaciona con la incidencia de eventos cardiovasculares como IAM o ACV[131].

3.3. Perfil glucémico

3.3.1. Definiciones

La DM comprende un grupo de trastornos metabólicos que presentan como característica común la hiperglucemia. Atendiendo al proceso fisiológico subyacente, se distinguen dos grupos principales[132]. La DM tipo 1 es provocada por una destrucción de las células beta-pancreática mediada por fenómenos autoinmunitarios, lo que conlleva a una deficiencia absoluta de insulina. La DM tipo 2 viene marcada por diferentes grados de resistencia a la insulina en los tejidos periféricos condicionado, en la mayoría de casos, por un estado proinflamatorio secundario a un exceso de tejido adiposo[133].

La prediabetes se define por valores glucémicos más elevados de lo normal pero más bajos que los umbrales de diagnóstico de la DM, y predisponen al desarrollo posterior de DM[134]. La reversión de la prediabetes se asocia con probabilidades significativamente reducidas de hiperglucemia futura[135]. La tabla 13 recoge los valores propuestos por el último consenso de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de estas entidades[132].

Tabla 13. Criterios diagnósticos de diabetes según la ADA

Criterios	Prediabetes	DM
Hemoglobina glicosilada	5.7-6.49%	≥ 6.5%
Glucosa en ayunas	100-125 mg/dL	≥ 126 mg/dl
Sobrecarga oral de glucosa de 75 mg	140-199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Glucemia aleatoria	140-199 mg/dL	≥ 200 mg/dL

Se entiende por resistencia insulínica a la incapacidad de la insulina circulante para regular de manera efectiva la absorción de glucosa por los tejidos diana. Inicialmente, tiene lugar un estado de hiperinsulinemia compensatoria para mantener niveles normales de glucemia plasmática. Cuando las células beta pancreáticas se agotan, se produce una hiperglucemia no fisiológica que puede desembocar en DM[136].

3.3.2. Diferencias en población cis

La homeostasis de la glucosa no está regulada de forma idéntica en hombres y mujeres. La composición corporal y la distribución de la grasa están estrechamente relacionadas con la sensibilidad a la insulina. Aunque los hombres suelen tener más masa magra que las mujeres debido a los efectos anabólicos de los andrógenos, las mujeres presentan menor depósito de grasa visceral (lo que condiciona una mayor sensibilidad a la insulina) y una mayor proporción de fibras musculares tipo I y de densidad capilar (lo que favorece la captación de glucosa por parte del musculo esquelético)[137].

En hombres cis con hipogonadismo, la terapia de reemplazo con testosterona parece mejorar el control glucémico por mecanismos aún desconocidos[138,139]. Hay autores que sugieren que la testosterona podría contribuir a la diferenciación de las células madre mesenquimales en miocitos en lugar de adipocitos, a la protección de las celulas beta pancreáticas frente a la apoptosis inducida por glucotoxicidad y a la modulación de la expresión del transportador de glucosa tipo 4[140].

El papel de los estrógenos en las mujeres cis es más complejo. El estradiol de producción ovárica favorece la secreción de insulina, la captación de glucosa en el músculo esquelético y la regulación del estrés oxidativo y los estadios inflamatorios[141,142]. Esto explica que las fluctuaciones de los niveles de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual condicionen glucemias más elevadas en fase lútea que en fase folicular[143] y que, tras la menopausia, aumente la resistencia insulínica como consecuencia del descenso de los niveles de hormonas femeninas[144]. A diferencia de lo que cabría esperar, se ha demostrado que los estrógenos exógenos empleados como terapia de reemplazo en mujeres postmenopausicas interfieren negativamente en la unión de la insulina con su receptor, provocando una menor captación de glucosa en

los hepatocitos y miocitos con el consiguiente hiperinsulinsimo compensador[145,146]. De ahí que el papel del THRG sobre el perfil glucémico en mujeres trans sea incierto.

3.4. Perfil lipídico

3.4.1. Definiciones

Se define como dislipidemia a aquella condición patológica donde existe una alteración del metabolismo de los lípidos, dando lugar a la presencia de concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos superiores a los valores normales para la población general. Estas elevaciones pueden ser a expensas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o de muy baja densidad (VLDL) y, en menor proporción, de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) o de los quilomicrones (tabla 12)[147].

Tabla 12. Clasificación del Adult Treatment Panel III para el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

Colesterol total (mg/dl)	
< 200	Deseable
200 - 239	Límite alto
≥ 240	Alto
Colesterol LDL (mg/dl)	
< 100	Óptimo
100 - 129	Cerca del óptimo
130 - 159	Límite alto
160 - 189	Alto
≥ 190	Muy alto
Colesterol HDL (mg/dl)	
< 40	Bajo
40 - 60	Normal
≥ 60	Alto
Triglicéridos (mg/dl)	
< 150	Normal
150 – 199	Límite alto
200 – 499	Alto
≥ 500	Muy alto

El depósito de lípidos dentro de la capa íntima subendotelial por lipoproteínas que expresan apolipoproteína (Apo) B provoca una inflamación crónica de las arterias de mediano y gran tamaño conocida como aterosclerosis. El estudio Framingham

demostró que concentraciones elevadas de colesterol LDL y reducidas de colesterol HDL predicen de forma independiente el riesgo de desarrollar ECV[148]. Por cada aumento de 30 mg/dL en colesterol LDL, el riesgo relativo para enfermedad coronaria aumenta proporcionalmente un 30%[149]. Las guías de práctica clínica recomiendan individualizar los objetivos de niveles de lípidos de acuerdo al riesgo cardiovascular de cada paciente. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas para la población trans a pesar de la evidencia descrita de mayores eventos cardiovasculares en estas personas, especialmente en mujeres trans.

3.4.2. Diferencias en población cis

Las variaciones del perfil lipídico entre hombres y mujeres obedecen a la interacción de factores biológicos, hormonales y genéticos. Antes de la menopausia, las mujeres presentan aproximadamente la mitad del riesgo de ECV y un retraso de casi 10 años en la aparición del primer IAM en comparación con los hombres[148,150]. Estas diferencias se justifican, en buena parte, por las diferencias en el perfil lipoproteico entre hombres y mujeres después de la pubertad. En las mujeres, la producción de estrógenos aumenta la depuración y frena la síntesis endógena de colesterol LDL y VLDL (partículas típicamente aterogénicas); mientras que, en los hombres, la producción de testosterona aumenta los niveles de LDL[151,152]. Se ha reporatado que una menarquia temprana puede asociarse con diferencias a largo plazo en los rasgos cardiovasculares, incluidos los niveles de lipoproteínas[153]. Tras la menopausia, coincidiendo con la caída de los niveles de estrógenos, el colesterol LDL aumenta en las mujeres a los mismos niveles que los observados en hombres de la misma edad, lo que reduce la protección contra la ECV; si bien es cierto que el colesterol HDL sigue siendo más alto en mujeres que en hombres a todas las edades[154,155].

En cuanto a la trigliceridemia, los estrógenos estimulan la síntesis de triglicéridos por lo que las mujeres en edad fértil suelen tener niveles más altos al compararlas con hombres de la misma edad. La gestación, la toma de anticonceptivos hormonales y la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopausicas se han asociado a niveles de triglicéridos aún más elevados[156].

En base a esta evidencia, resulta de particular importancia investigar los cambios en el metabolismo lipídico en individuos trans sometidos a THRG o bloqueadores de la pubertad y su posible repercusión sobre la salud cardiovascular.

3.5. Presión arterial

3.5.1. Definiciones

La hipertensión arterial (HTA) se define como la elevación sostenida de la presión arterial sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) en reposo, determinada mediante esfingomanometría. Suele cursar de forma asintomática y, en la mayoría de ocasiones, no se identifican causas subyacentes. La última actualización de la Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) establece como punto de corte una PAS mayor o igual a 130 mmHg y una PAD mayor o igual a 85 mmHg para hablar de PA normal-alta[157], mientras que el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) establece unos objetivos aún más estrictos[158]. La tabla 14 recoge los criterios de HTA según las guías de ambas sociedades.

Tabla 14. Criterios de HTA según la ESH y la ESC

Categoría	**PAS (mmHg)**			**PAD (mmHg)**	
ESH - 2024					
PA óptima	<120		y	<80	
PA normal	120-129		y	80-84	
PA normal-alta	130-139		y/o	85-89	
HTA grado I	140-159		y/o	90-99	
HTA grado II	160-179		y/o	100-109	
HTA grado III	≥180		y/o	≥110	
HTA sistólica aislada	140		y	<90	
HTA diastólica aislada	<140		y	≥90	
ESC - 2024					
	En consultorio	En domicilio		En consultorio	En domicilio
PA no elevada	<120	<120	y	<70	<70
PA elevada	120-139	120-134	y/o	70-89	70-84
HTA	≥140	≥135	y/o	≥90	≥85

3.5.2. Diferencias en población cis

La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición realizada en Estados Unidos (NHANES, por sus siglas en inglés) concluye que la PA tiende a aumentar

progresivamente tras la pubertad en la población general. El incremento es más pronunciado en hombres, que presentan valores de PAS y PAD entre 4 y 6 mmHg mayores que sus contrapartes femeninas del mismo rango de edad. Sin embargo, esta tendencia se empieza a invertir entre los 55 y 60 años, de manera que, a partir de los 65 años, son las mujeres las que presentan cifras de PA más altas. Dicho cambio coincide con la caída de los niveles de estrógenos plasmáticos inherente a la menopausia, lo que refuerza el papel de las hormonas sexuales en los mecanismos que regulan la PA[159].

Los efectos vasculares de los estrógenos están mediados por los receptores estrogénicos alfa, beta y acoplado a proteína G (ER-α, ER-β y el GPER, respectivamente) que se expresan en las células del endotelio, miocardio y músculo liso vascular. El principal estrógeno fisiológico es el 17β-estradiol, con capacidad de unise a cualquiera de estos receptores[160]. El ER-α activa la vasodilatación dependiente del endotelio a través de la óxido nítrico sintasa endotelial, favorece la reendotelización de la arteria carótida y estimula la proliferación y la migración endotelial[161,162]; mientras que la pérdida de la acción del GPER aumenta la vasoconstricción dependiente del endotelio y promueve la formación de placas de ateromas[163].

En contraparte, la testosterona actúa como vasodilatador a través de mecanismos dependientes e independientes del endotelio, que incluyen la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje y la activación de los canales de potasio en las células musculares lisas[164,165]. Sin embargo, la activación de los receptores de andrógenos localizados a nivel vascular también estimula la apoptosis de las células musculares lisas, induce la vasoconstricción mediada por tromboxano A_2 y favorece la extravasación leucitaria, lo que contribuye a un mayor estrés oxidativo de la vasculatura[166]. Estos efectos podrían justificar que los hombres presenten cifras de PA ligeramente más altas que las mujeres hasta que estas pierden el efecto protector de los estrógenos tras la menopausia.

Atendiendo al papel que juegan las hormonas sexuales en el control del tono vascular, sería esperable encontrar diferencias en las cifras de PA en la población trans que inician THRG[167].

JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas, los movimientos reivindicativos impulsados por diferentes grupos y organizaciones han propiciado cambios legislativos y numerosos avances sociales en favor de la inclusión y el reconocimiento de los derechos de las personas trans. En este sentido, la atención médica ha ido evolucionando hacia una visión no patologizante de la transexualidad, adaptándose la terminología empleada en los principales manuales diagnósticos y excluyéndose de sus capítulos correspondientes a las enfermedades mentales. Recientemente, se ha acuñado el término *medicina transgénero* para designar los cuidados de las personas con diversidad de género en todas las etapas de la vida, a partir de un abordaje integral y multidisciplinar. Debe entenderse que el proceso de transición es único para cada persona, por lo que las demandas médicas pueden ser muy dispares, desde personas que únicamente solicitan acompañamiento psicológico, hasta otras que desean iniciar tratamiento hormonal o someterse a algún tipo de CRG.

Andalucía fue la primera comunidad autónoma en incluir la asistencia sanitaria a las personas trans en su cartera de servicios. La atención médica se centralizó inicialmente en la Unidad de Identidad de Género de Málaga hasta la aprobación del nuevo marco legislativo de 2014, que descentralizó la asistencia y recomendó la creación de unidades provinciales capaces de garantizar los principios de seguridad, calidad y accesibilidad. La comprensión de las características sociodemográficas y las necesidades de esta población es fundamental para capacitar a los profesionales de la salud implicados en su atención, no solo en lo referente a cuestiones médicas, sino también en aspectos sociales, psicológicos y emocionales.

Tradicionalmente, se ha descrito una mayor prevalencia de ITS en la población trans en comparación con la población cis, especialmente de infección por VIH en mujeres trans. No obstante, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se han realizado en países con un modelo asistencial y un entorno sociocultural distintos al de España, caracterizados por un sistema sanitario mayoritariamente privado, mayores prácticas de sexo transaccional o la exigencia de una valoración psiquiátrica previa al inicio del tratamiento hormonal, lo que puede constituir una barrera para el acceso a la atención médica. Siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad para el despistaje de ITS en personas sexualmente activas, consideramos relevante analizar la prevalencia de las principales ITS determinadas mediante serología vírica (VIH, sífilis y

virus hepatotropos) en nuestro contexto, dado que su conocimiento contribuirá al desarrollo de estrategias de prevención y promoción de la salud sexual.

Cada vez son más las personas trans que se encuentran bajo THRG para acomodar los caracteres sexuales secundarios al sexo deseado. Las últimas guías de práctica clínica abogan por no poner un límite de edad para su comienzo, abordando cada caso de forma individualizada. En este sentido, se ha observado una tendencia a iniciar el THRG a edades cada vez más tempranas en las principales cohortes europeas. Su posible impacto sobre los FRCV y la morbi-mortalidad cardiovascular es un tema de creciente interés en la literatura, aunque la extrapolación de los datos resulta difícil por la disparidad de los regímenes terapéuticos utilizados en los distintos países. En España, se emplean con más frecuencia ésteres de testosterona intramuscular en hombres trans, mientras que la terapia más habitual en mujeres trans es la combinación de estrógenos orales (reservándose la vía transdérmica para mujeres mayores de 45 años o con alto riesgo trombótico) con acetato de ciproterona a dosis bajas como antiadrógeno de primera elección. Conocer la repercusión metabólica de estos tratamientos permitirá identificar el riesgo cardiovascular de estas personas y diseñar medidas preventivas sustentadas en la prescripción de ejercicio físico y el asesoramiento dietético de forma paralela al inicio del THRG para evitar o retrasar la aparición de futuras complicaciones.

Por tanto, el aumento progresivo de la demanda asistencial en personas trans en los últimos años, junto con la implementación de modelos de atención descentralizados como el Proceso Asistencial Integrado en Andalucía, respalda la necesidad de disponer de datos clínicos en práctica real que permitan caracterizar a esta población, evaluar sus necesidades de salud y analizar los efectos de los tratamientos empleados.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. La población trans atendida en una unidad especializada presenta un perfil sociodemográfico y clínico diferenciado, caracterizado por un aumento progresivo de la demanda en población joven y una mayor proporción de hombres trans, en comparación con series históricas previas.
2. La prevalencia de ITS en personas trans atendidas en la práctica clínica es significativa y se asocia a factores como la identidad de género, la edad y la exposición a tratamientos hormonales.
3. El THRG induce cambios metabólicos significativos en las personas trans, incluyendo alteraciones en el perfil lipídico, la PA, la sensibilidad a la insulina y la composición corporal, con variaciones en función de la identidad de género.

OBJETIVOS

Objetivos generales

Analizar las características socio-demográficas, clínicas y evolutivas de las personas trans atendidas en una unidad especializada, así como evaluar aspectos relacionados con su salud sexual y metabólica en condiciones de práctica clínica real.

Objetivos específicos

1. Determinar la tendencia de los últimos años en cuanto a edad e identidad de género en el momento de la primera visita.
2. Analizar la demanda de las personas trans referente a acompañamiento psicológico y tratamiento hormonal y/o quirúrgico.
3. Evaluar los casos de personas que han experimento cambios en la identidad de género expresada inicialmente.
4. Establecer la prevalencia de VIH, sífilis, VHA, VHB y VHC de la población trans de la provincia de Cádiz.
5. Evaluar las posibles interacciones entre el TAR y el THRG en personas trans con infección por VIH.
6. Analizar el impacto del THRG sobre el peso, la glucemia basal, el metabolismo lipídico y la PA al año de tratamiento.
7. Determinar las diferencias de las repercusiones metabólicas del THRG en función de la identidad de género.

PUBLICACIONES

Experience of a Gender Identity Unit in Spain (2015–2023): Trends, Treatments, Surgeries, and Detransitions

Autores:

Esteban Sánchez-Toscano, Laura Larrán-Escandón, Jesús Domínguez-Riscart, Vega Trujillo-López, Daniel Medina Rivero, Isabel Mateo-Gavira & Manuel Aguilar-Diosdado.

Revista:

Archives of Sexual Behaviour. Reproducido con permiso de Springer Nature.

Fecha de publicación:

19 de Mayo de 2026

Factor de impacto:

2.9

Cuartil del Journal Citation Report:

Q1

INTRODUCTION

The term "transgender" refers to people whose gender identity differs from the sex they were assigned at birth. A transwoman is a person who was assigned as male at birth who identifies with the female gender, and a transman is a person assigned as female at birth who identifies with the male gender. This binary vision has evolved into a broader concept in which other forms of gender experience occur (Schudson & Morgenroth, 2022; Vaidakis, 2020). Some examples of these new gender identities are nonbinary gender (people who assume a gender outside traditional binarism) and gender fluid (people who transition between two or more genders permanently or sporadically).

The content of the concept of gender identity has progressed throughout the last few decades, as has the recognition of the rights of people with diverse gender

identities. The reduction of stigma in healthcare environment and the inclusion of gender-affirming treatments in the Spanish public health system have promoted the development of specific gender identity units (Vela, 2016). Terminology has undergone modifications over the years to use inclusive and nonpathologizing language (American Psychiatric Association, 2013), although the term “gender dysphoria” remains controversial since transgender people do not always express rejection of their bodies. In this way, the latest update of the International Classification of Diseases excludes the transgender condition from the chapter titled "Mental and Behavioral Disorders" and uses the term “gender incongruence” instead of “transsexuality” (Robles-García & Ayuso-Mateos, 2019).

Depathologization movements, driven by the Yogyakarta Principles, have had a significant impact on the recognition and protection of the rights of transgender people internationally (International Commission of Jurists, 2017). This progress has been evidenced by an exponential increase in the demand for care from transgender people, although care models differ across countries and even among different regions of the same country (Suess, 2020). In Spain, access to health care for transgender individuals is guaranteed by law at the state level, although each of the 17 autonomous community has its own organizational model. The legal age is reached at 18 years old, although transgender people may change from the age of 16 (or between 14 and 16 years old with the consent of their legal representatives) their name and sex (male, female or nonbinary) on official documents without the need for a psychological evaluation or undergoing hormonal or surgical treatment (Government of Spain, 2023).

Andalusia was the first autonomous community to include transgender care in public medical services. In 2014, after the approval of a law for nondiscrimination on the basis of gender identity, transgender care was decentralized from the Gender Identity Disorder Unit of Málaga, and a Transgender People Care Unit (TPCU) was created in each province (Malaga, Almeria, Jaen, Cordoba, Granada, Seville, Huelva, and Cadiz) to ensure safety, quality, and access to the centers (Government of Andalusia, 2014).

These units are composed of a multidisciplinary team coordinated by an endocrinologist and include general practitioners, gynecologists, urologists, otolaryngologists, plastic surgeons, pediatricians, and mental health specialists. The care

protocol and therapeutic regimens are collected in the Integrated Assistance Process for Transgender People of the Government of Andalusia (Vela, 2016). Pediatric endocrinologists attend transgender children and adolescents under 14 years of age, whereas transgender people from the age of 14 are treated by adult endocrinologists. This document mainly references the standards of care of the World Professional Association for Transgender Health (Coleman et al., 2012) and the Endocrine Society Clinical Practice Guideline, which grade both the evidence and the strength of recommendations for hormonal treatment (Hembree et al., 2009). People are usually transferred to the unit by general practitioners, although any specialist doctor can do so. During the first visit, the endocrinologist explains the operation of the unit and evaluates the expectations of each person to provide an individualized attention.

Transgender people may or may not have associated genital, catamenial, and/or mammary dysphoria (Joseph et al., 2017). The rejection of secondary sex characteristics has a negative impact on mental health, generating a deep feeling of anguish, which can lead to self-harming behavior and even suicidal tendencies (Feir & Mann, 2024). In addition, minority stress, marginalization, discrimination, and transphobia suffered by the transgender population are linked to significantly higher rates of substance abuse and psychiatric comorbidities, such as anxious–depressive behaviors, eating disorders, and autism spectrum disorders (Winter et al., 2016). Puberty blockers, gender-affirming hormones (GAHs), and gender-affirming surgeries (GASs) contribute to reducing gender dysphoria and improving quality of life for these people. Adolescents who begin hormone therapy with GAHs usually notice physical changes that align with their gender identity, which may contribute to increased self-esteem and social and personal acceptance, whereas the role of puberty blockers is currently controversial (Cass, 2024).

According to our protocol, people who request hormonal treatment (either puberty blockers or GAHs) are asked about their personal and family history of early cardiovascular disease, thrombotic phenomena, and hormone-dependent neoplasia. A physical exam is performed (including anthropometric parameters, blood pressure, Tanner stage, and breast and genital examinations), and complementary tests are requested (blood tests with blood count, coagulation, kidney and liver function, glucose, ions, lipid metabolism and hormones, and imaging tests if necessary) to rule out processes that contraindicate or condition hormonal therapy. The decision to start these

treatments (in the absence of medical contraindications) is individualized and agreed upon with each person (and their parents in the case of minors) after the risks and benefits are explained in detail. Informed consent is always required before puberty blockers or GAHs are started. In accordance with current Spanish regulations, it must be signed by the individual if he or she is over 16 years of age or by both parents (or a legal guardian in their absence) in the case of people under 16 (although for individuals between 16 and 18 years of age, the signature of at least one parent is recommended) (Vela, 2016).

GAHs in transmen are based on testosterone esters administered via the intramuscular route, although testosterone gels are also used if people prefer other routes of administration. Treatment with testosterone is sufficient to both achieve virilization and block endogenous estrogens. However, in transwomen, it is necessary to combine estrogens with antiandrogens to achieve feminization and reduce the plasma concentrations of endogenous testosterone. In transwomen under 40 years of age and without thromboembolic risk, clinical practice guides recommend that 17β estradiol be administrated orally, whereas in those over 40 years of age or with a history of high thrombotic risk, the transdermal route is preferred to avoid hepatic first-pass metabolism. The antiandrogens most recommended by clinical practice guidelines are cyproterone acetate, spironolactone and 5-alpha-reductase inhibitors (Moreno-Pérez & Antonio, 2012). High doses of cyproterone acetate for long periods have been associated with a risk of meningioma (Weill et al., 2021). For this reason, in our clinical practice, we use low maintenance doses of cyproterone acetate until gonadectomy (usually between 12.5 and 25 mg per day), and if blocking endogenous androgen production is not achieved, they are combined with spironolactone, with strict control of blood pressure and plasma potassium levels. The most commonly used gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs for puberty suppression are triptorelin acetate or leuprolin acetate in depot formulations (Moreno-Pérez & Antonio, 2012). Both GAHs and puberty blockers are covered by state insurance.

The new legislative changes promoted by depathologization movements promulgate the right to self-determination of transgender people, and for this reason, psychiatric evaluation is no longer a necessary condition for access to hormonal treatment (Nieder et al., 2017). In our clinical practice, psychological support is offered to those who request it during the transition process to explore gender identity, develop

social skills and emotional self-control, restructure possibly irrational ideas, promote adherence to GAHs, and prepare for future GASs. The role of psychologists is limited to support and accompaniment, but they lack the authority to make a diagnosis, since this is a transaffirmative care model (Asenjo et al., 2013). Therefore, psychological support is a non-clinical intervention that offers guidance and basic tools for coping with stressful or difficult situations. In contrast, psychotherapy involves assessment, diagnosis (if appropriate), and structured techniques aimed at generating profound and lasting changes in thinking, emotions, and behavior, and must be provided by clinical psychologists (or psychologist with specialized training). In situations of psychiatric disorders (e.g., severe anxiety and depression or somatization, people are referred to specific mental health units where they are treated by psychiatrists. Furthermore, if a person has received psychological support at a primary care center or been treated at community mental health unit, coordination and continuity of care are guaranteed.

Our clinical practice guidelines establish that GASs, given the irreversible nature of these procedures, can be indicated for people over 18 years who have taken GAHs supervised by an endocrinologist for a minimum of one year. The surgeries included in the public health system are mastectomy and hysterectomy with double adnexectomy for transmen and orchiectomy and feminizing genitoplasty (orchiectomy is included in this procedure) for transwomen. Masculinizing genitoplasty and mastoplasty are not generally covered. Furthermore, in transwomen who do not achieve feminization of the voice with speech therapy, glottoplasty can be offered. Other surgical procedures in transwomen include chondroplasty to modify the anatomy of the thyroid cartilage and facial feminization, neither of which is included in the public system. Detailed informed consent is provided for each surgery, which must be signed by the individual before the intervention (Vela, 2016).

The aim of this study is to analyze the prevalence, trends, and health care needs of the transgender population attending the TPCU of Cadiz to improve the quality of care and guide future research in transgender medicine.

METHOD

Participants and Procedure

We designed a retrospective and descriptive study that included transgender people over 14 years of age treated at the TPCU of the Puerta del Mar University Hospital from April 2015 (unit creation date) until December 2023, both of which are inclusive. Our center, as a reference for transgender care, offers health coverage to all the cities and towns of the provinces of Cadiz and Ceuta, which represents a total population of 1.263.152 at the end of the study period (630.850 men and 632.262 women). People who did not attend the first visit were excluded (n = 14).

The study was approved by the Ethics Committee of Puerta del Mar University Hospital (ethical approval code number PEIBA 0474-N-22). All the participants included in the study signed an informed consent form approved by the ethics committee to allow the use of their data, and in the case of participants under 18 years of age, the consent form was signed by at least one of their parents (or a legal guardian in their absence).

Measures

At each visit, the endocrinologist recorded all the information regarding the transition process in Diraya, the computer program used for the electronic registration of medical files of people in the Andalusian Public Health Service. The authors collected data anonymously from Diraya, where the variables were already encoded.

The demographic variables collected were date of birth, sex assigned at birth (male or female), gender identity (transmen, transwoman, nonbinary or gender fluid), and date of referral to the TPCU. Spanish legislation establishes a transaffirmative model, meaning that it is the person himself or herself who defines his or her own identity without the need for a medical diagnosis. The referral date is defined as the first visit with the endocrinologist to request care related to gender identity.

Regarding the transition process, the variables collected were the origin of the referral (general practitioners, endocrinologists from other health areas of the province, mental health units or pediatricians), requests for psychological support, mental health care needs, use of puberty blockers or GAHs (and the age at which they started), and GASs performed (genital, breast, and voice surgeries). Similarly, it included registered treatment abandonment, follow-up losses, changes in the gender identity initially expressed, and reasons for these losses.

Statistical Analyses

The data were coded and analyzed with the statistical program SPSS version 23.0 for Windows. Qualitative variables are described with frequencies and percentages, whereas quantitative variables are expressed as the means and standard deviations. After the normality of the quantitative variables was tested with the Kolmogorov–Smirnov test, the independent samples t test was employed to analyze the parametric variables, and the Mann–Whitney U test was used to analyze the nonparametric variables. In addition, a subanalysis of the data was performed on the basis of age range (14–17 years, 18–29 years, 30–49 years, and ≥50 years) and gender identity (transmen and transwomen).

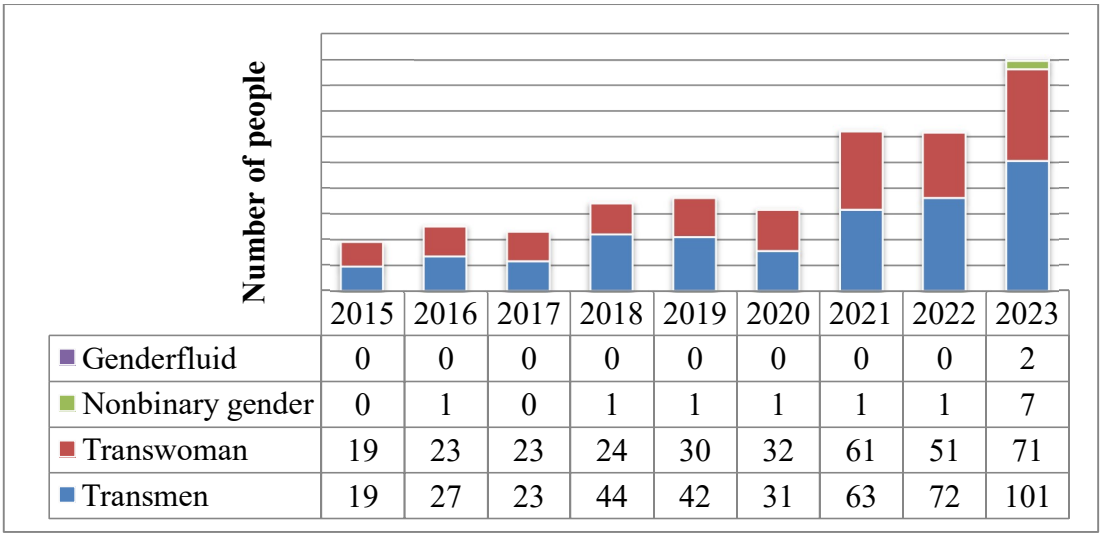
RESULTS

The TPCU of Cadiz has offered health care to 771 people over 14 years of age since its creation from April 2015 to December 2023, of whom 338 were assigned as male at birth (43.8%) and 433 were assigned as female (56.2%). Only 4.53% (n = 35) came from the Gender Identity Unit of Malaga, whereas the remaining 95.47% (n = 736) were people treated in a gender unit for the first time. The average age at the time of the initial evaluation was 21.36 ± 8.96 years. At the end of the study period, the prevalence was 1/1893 for transwomen (of the total number of women in our health area) and 1/1495 for transmen (of the total number of men in our health area).

In 2015, 38 people (4.93%) were treated, and the number of referrals grew exponentially until reaching 181 (23.48%) in 2023. Regarding gender identity, 422 (54.73%) self-identified as transmen, 334 (43.32%) as transwomen, 13 (1.69%) as nonbinary gender and 2 as gender fluid (0.26%) at the time of the first visit. The transwomen/transmen ratio was 0.77. Figure 1 shows the evolution of health care demand by gender identity. Transfers to our TPCU were made by general practitioners (66.5%), endocrinologists from other health areas of the province (27.4%), mental health units (4.5%), and pediatricians to continue the transition process in the adult unit (1.6%). The mean age at the first visit in 2015 was 24.58 ± 9.47 years, and it progressively decreased to 22.02 ± 10.42 years in 2023 ($p = 0.013$, Mann-Whitney U test). The evolution of age at the first visit stratified by transmen and transwomen is depicted in Figure 2.

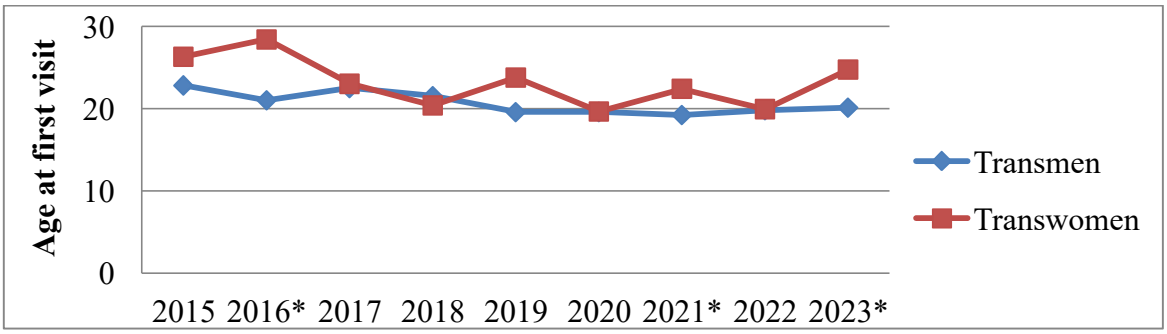
During the study period, 620 people (80.41%) received GAHs, with a mean age at the beginning of treatment of 20.9 ± 7.43 years. No significant differences between transmen (20.47 ± 6.61 years) and transwomen (21.5 ± 8.36 years) were detected (p = 0.098, Mann-Whitney U test). Only 7% of the population (n = 54) was treated with puberty blockers, of whom 62.96% (n = 34) had already continued with GAHs at the end of the study period. In this subgroup, GnRH analogs were initiated at a mean age of 14.04 ± 1.89 years, and GAHs were initiated at 15.06 ± 6.61 years, which differed significantly from the mean ages of people who were not previously treated with puberty blockers (p< 0.001, independent samples t test).

Figure 1. Evolution of Demand Stratified by Gender Identity



	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Genderfluid	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Nonbinary gender	0	1	0	1	1	1	1	1	7
Transwoman	19	23	23	24	30	32	61	51	71
Transmen	19	27	23	44	42	31	63	72	101

Figure 2. Evolution of Age at First Visit Stratified by Gender Identity



Notes: Years marked with an asterisk are those in which the p value is less than 0.05 when the mean age at the first visit is compared between subgroups. No statistically significant differences were detected in 2015, 2017, 2018, 2019, 2020, or 2022, whereas statistically significant differences were detected in 2016, 2021, and 2023 (p = 0.040, p = 0.040, and p = 0.009, respectively). Mann-Whitney U test was used for the analysis.

We recorded 8 hormonal treatment interruptions, for 5 transmen and 3 transwomen. The reasons for these interruptions were as follows: change in the gender identity initially expressed (n = 5), personal decisions (n = 2), and fear of cardiovascular side effects (n = 1). The people who discontinued on their own initiative were a 20-year-old transwoman and a 21-year-old man who had only been treated with GAHs for 6 and 2 months, respectively. The person who discontinued treatment due to fear of side effects was a transwoman with metabolic syndrome who had been on hormonal therapy from ages 34–40 years.

A total of 213 people (27.63%) were seen by the psychologist of our unit at least once during the transition process, and 14 people reported receiving advice from a private psychologist. Their mental health care needs were for accompaniment (n = 7 0), anxious–depressive symptoms (n = 47), doubts about treatment (n = 32), family nonacceptance (n = 15), gender dysphoria (n = 12), and combinations of the above (n = 37). All the people who self-identified as gender nonbinary or gender fluid voluntarily requested an appointment with the psychologist to resolve doubts about their gender identity and psychological support. Of the total number of requests, 58.69% (n = 125) corresponded to the group of adolescents, and a decrease in the number of requests was observed in parallel with increasing age, becoming anecdotal in the group over 50 years old. Data concerning puberty suppression, GAHs, GASs, and psychological support are presented by age group in Table 1.

Regarding breast surgery, 138 mastectomies (32.7% of transmen) and 56 mammoplasties (16.76% of transwomen) were performed. With respect to genital surgery, 77 hysterectomies with double adnexectomy (18.24%) and 1 masculinizing genitoplasty (0.24%) were reported in transmen, whereas 5 orchiectomies (1.5%) and 47 feminizing genitoplasties (14.07%) were described in transwomen. In addition, 7 glottoplasties for voice modulation, 4 chondroplasties, and one facial feminization were performed. The main GASs are summarized in Table 2.

Two cases of pregnancy in transmen were reported. GAHs were suspended before pregnancy in the first case and two months after notification in the second case. Both pregnancies developed favorably and produced healthy male newborns without notable perinatal problems.

Table 1. Demand for Puberty Suppression, Gender-Affirming Hormones, Gender-Affirming Surgeries, and Psychological Support Stratified by Age and Gender Identity

Variables	Transmen, n (%)	Transwomen, n (%)	Total, n (%)
14–17 years	193 (45.74)	127 (38.02)	320 (42.32)
Only PS	12 (2.84)	8 (2.4)	20 (2.65)
Started GAHs after PS	17 (4.03)	14 (4.19)	31 (4.1)
Started GAHs without PS	130 (30.81)	91 (27.25)	221 (29.23)
Breast surgery	47 (11.14)	12 (3.59)	59 (7.8)
Genital surgery	25 (5.92)	18 (5.39)	43 (5.69)
Psychological support	67 (15.88)	51 (15.26)	118 (15.61)
18–29 years	187 (44.31)	151 (45.21)	338 (44.71)
Only PS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Started GAHs after PS	0 (0)	3 (0.9)	3 (0.4)
Started GAHs without PS	150 (35.55)	123 (36.83)	273 (36.11)
Breast surgery	71 (16.82)	20 (5.99)	91 (12.04)
Genital surgery	40 (9.48)	14 (4.19)	54 (7.14)
Psychological support	24 (5.69)	40 (11.97)	64 (8.47)
30–49 years	42 (9.95)	36 (10.78)	78 (10.32)
Only PS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Started GAHs after PS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Started GAHs without PS	39 (9.24)	30 (8.98)	69 (9.13)
Breast surgery	20 (4.74)	15 (4.49)	35 (4.63)
Genital surgery	13 (3.08)	10 (2.99)	23 (3.04)
Psychological support	8 (1.89)	7 (2.09)	15 (1.98)
≥ 50 years	0 (0)	20 (5.99)	20 (2.65)
Only PS	–	0 (0)	0 (0)
Started GAHs after PS	–	0 (0)	0 (0)
Started GAHs without PS	–	18 (5.39)	18 (2.38)
Breast surgery	–	9 (2.69)	9 (1.19)
Genital surgery	–	10 (2.99)	10 (1.32)
Psychological support	–	1 (0.3)	1 (0.13)
Total	422 (100)	334 (100)	756 (100)

Abbreviations: GAHs: gender-affirming hormones; PS: puberty suppression.

Notes: In the columns, percentages are calculated for the total numbers of transmen and transwomen and for the total population. Nonbinary and gender fluid people are excluded since our clinical practice guidelines do not contemplate hormonal treatment. Five people assigned female at birth initially identified as transmen and initiated gender-affirming hormones, although they later changed their gender identity, identifying as nonbinary individuals. One of the transwomen who started gender-affirming hormones abandoned it at 65 months because he identified again with the sex he had been assigned at birth.

Table 2. Demand for Surgical Treatment

Type of surgery	n (%)
Breast / chest surgery	194
Mastectomy	138 (71.13%)
Mammoplasty	56 (28.87%)
Genital surgery	130
Hysterectomy with double adnexectomy	77 (59.23%)
Masculinizing genitoplasty	1 (0.77%)
Orchiectomy	5 (3.85%)
Feminizing genitoplasty (including orchiectomy)	47 (36.15%)

Notes: Percentages are calculated for each type of surgery (breast and genital surgery, respectively).

The percentage of people who presented changes in the gender identity initially expressed was 1.17% (n = 9), with this occurring more frequently among people identified as transmen at their first visit. The main reason for this change was the expression of a nonbinary gender variant during a follow-up of 31 [12–63] months per person. The follow-up period ranged from the date of each person's first visit to the end date of the study. A total of 7 people had started GAHs, and 2 had undergone some type of surgical intervention. Only one of the individuals in which GAHs had started identified again with the sex assigned at birth. Table 3 describes this population in detail.

The loss-to-follow-up rate was 18.81% (n = 145). A total of 38 people did not attend review consultation after the first visit, whereas 67 individuals did not attend review after starting GAHs (which represents 46% of all losses to follow-up). The remaining cases were due to transfers of residence to another province (n = 23), GAH abandonment (n = 8), nonbinary gender identity without the desire for follow-up in the TPCU (n = 6), and genital or breast dysphoria without doubts about gender identity (n = 3). These data are shown in Figure 3.

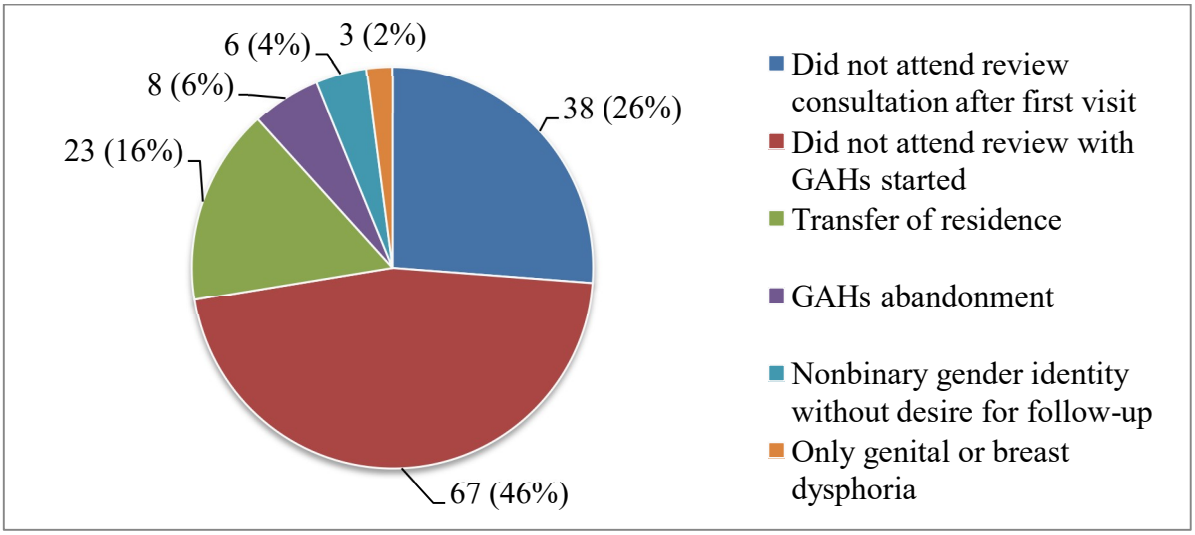
Table 3. Description of People Who Presented Changes in the Gender Identity Initially Expressed

Case	Sex assigned at birth	Initial gender identity	Age (y) at transition	Age (y) at first visit	Age (y) at start of GAHs	Psychological support	Type of GASs	Age at gender identity change	Time after GAHs (mo)	Time after GASs (mo)	Current gender identity	Clarifications
1	F	M	–	16	–	Yes	–	17	–	–	F	Specific doubts about gender identity.
2	F	M	15	16	16	Yes	–	18	20	–	NB	No GAHs currently. No regret about GAHs.
3	M	F	–	18	–	No	–	20	–	–	M	Fear of transition due to social rejection.
4	M	F	–	18	–	No	–	18	–	–	M	Specific doubts about gender identity.
5	F	M	13	15	16	Yes	Mastectomy Hysterectomy Adnexectomy	21	62	16	NB	Continue with GAHs. No regret about GAHs and GASs.
6	F	M	11	16	17	Yes	–	18	12	–	NB	No GAHs currently. Discomfort with voice changes after GAHs.
7	F	M	–	17	18	Yes	Mastectomy	21	36	19	NB	No GAHs currently. No regret about GAHs and GASs.
8	F	M	16	18	18	Yes	–	19	13	–	NB	No GAHs currently.
9	M	F	30	31	31	Yes	–	37	65	–	M	No GAHs currently. Regret about GAHs.

Abbreviations: F: female; GAHs: gender-affirming hormones; GASs: gender-affirming surgeries; M: male; mo: months; NB: nonbinary gender; y: years.

Notes: The transition age of cases 1, 3, 4, and 7 is not clearly reflected in the medical records. No case was treated with puberty blockers and cases 2, 5, 6, 7, 8, and 9 initiated GAHs. The last column summarizes the reasons for the change in gender expression and the continuity of hormonal treatment if it had started.

Figure 3. Reasons for Loss to Follow-Up



Abbreviations: GAHs: gender-affirming hormones.

DISCUSSION

We report the initial experience in the Cadiz TPCU after transgender care in Andalusia was decentralized as a result of legislative changes in 2014. Since the creation of our unit, the number of people treated has increased exponentially and almost fivefold by the end of the study period. More than half of the referrals (66.5%) came from general practitioners, which demonstrates the importance of primary care as the first step in care for transgender people and its role as the main gateway to the TPCU. We also observed a progressively lower average age at the time of the first visit. These trends are similar to those described by other cohorts (Expósito-Campos et al., 2023; Solovieva et al., 2023).

The Gender Identity Unit of Malaga assisted 437 people from the entire autonomous community between 1999 and 2014 (Esteva et al., 2006). Only 4.53% of the individuals treated at the Cadiz TPCU had undergone prior follow-up in Málaga. Most likely, the attempt to facilitate access to the health system by reducing the length of trips to specific units, as well as the social and legislative changes aimed at depathologizing the transgender collective, has contributed to this increase in the demand for health care.

Another trend that has been observed in recent years is an increase in the rate of people identified as transmen. The transwoman/transmen ratio was approximately 1:1 in the early years, but it shifted in favor of transmen during the study period, especially in

younger age groups. This trend has also been reported in other studies of the last decade (Aitken et al., 2015; Handler et al., 2019) and differs from observational works published previously (Pauly, 1968). Similarly, we detected a slight increase in the number of people who expressed gender identities outside the classic binarism in 2023. The growing number of these individuals is generating changes in care models to respond to these new clinical demands (Bouman et al., 2023).

Regarding hormonal therapy, 80.41% of people had started GAHs, a percentage similar to that reported by other European studies (Mirabella et al., 2023). The mean age at the start of treatment was lower than those described by other authors (Wiepjes et al., 2018), which was probably influenced by the most recent study period of our cohort. Although a few years ago, GAHs were not recommended under the age of 16 years, the latest update of the Endocrine Society Clinical Practice Guideline supports not specifying an age limit and individualizing treatment depending on the degree of dysphoria, psychological impact, and/or pubertal stage (Hembree et al., 2017). In our center, we follow these recommendations, treating each person individually and requesting the consent of both parents before starting hormonal treatment in those under 16 years of age. The data on treatment interruption in our cohort may be underestimated, as a notable number of individuals who had initiated GAHs did not return for follow-up visits (n = 67). Most of these individuals were young (between 16 and 21 years old) and had been on GAHs for less than three years, in some cases only a few months. Due to the retrospective nature of the study, the available data are limited and no definitive conclusions can be drawn. However, it would be valuable for future research to investigate whether these individuals chose to discontinue treatment on their own or whether any of them regretted initiating it. Interestingly, these observations may contrast with findings from other studies which suggest that treatment interruption is more common in transmen and in people who start GAHs at or above 18 years old (Roberts et al., 2022).

The use of puberty blockers in our adult unit was less than 10%, since the majority of people had already completed pubertal development at the first visit, and the pediatric population (in casu persons under the age of 14) is not included in this work. Pubertal suppression is indicated in adolescents whose pubertal development is not complete (Tanner stage 4 or lower) as a first reversible step that gives them the time needed to explore their gender identity and the psychological burden associated with the

development of secondary sex characteristics (Panagiotakopoulos, 2018; Rew et al., 2021). However, the evidence for this recommendation is weak, since the use of GnRH analogs in gender dysphoria is done by extrapolation (the indication in children, according to the technical datasheet, is limited to precocious puberty), and it is also not clear whether their use is beneficial for mental health and body self-perception (Cass, 2024). The lack of consensus in the clinical community has been highlighted by multiprofessional treatment teams worldwide (Vrouenraets et al., 2015), although the use of puberty blockers is still considered in clinical practice guidelines. For this reason, we insist on the need for psychological support in this age group, and careful information is provided about the possible benefits and side effects of GnRH analogs before they decide to start them.

Since the elimination of the psychiatric diagnosis requirement for access to GAHs, mere referral to mental health professionals has been considered by many in the transgender community as a pathologization of transsexuality (Wittich, 2013). However, the number of young people who request psychological support during the transition process is not negligible, and hence, there is a need to incorporate psychologists and/or psychiatrists into gender identity units (Connolly et al., 2016). This support is essential for exploring gender identity, setting realistic expectations derived from medical and surgical treatment, and improving self-esteem. In our center, we always recommend at least one appointment with a psychologist as support and accompaniment in the gender affirmation process and to help people develop coping strategies for possible internal, family, and social conflicts, especially for those adolescents who present risk factors related to future detransitions, although each individual makes the ultimate decision.

In our hospital, 213 people requested at least one visit with the TPCU psychologist, 58.69% of whom were under 18 years of age. These results reveal the greater vulnerability of child and adolescent population (Toomey et al., 2018). This does not imply a pathologizing perspective, but rather supports the need for tailored professional accompaniment throughout the gender transition process. In this context, we believe that the shared decision-making model does not replace the informed consent model, but rather complements it, particularly in adolescents. It fosters gradual autonomy, informed understanding, and reflective support in making decisions that may involve irreversible or partially reversible medical interventions (hormonal or surgical).

Moreover, people with previous psychiatric diagnoses or symptoms that suggested them were referred to specific mental health units for joint follow-up. In our Integrated Assistance Process, a diagnosis of severe mental illness is considered a possible contraindication for hormonal treatment. These cases are assessed on an individual basis and discussed by the multidisciplinary committee. Additionally, if a person has been previously assessed at a community mental health unit, coordination and continuity of care are guaranteed. Despite the convenience of receiving support and monitoring by psychologists during different moments of the transition process, the lack of resources and high request numbers translate to long waiting lists, which results in a high absenteeism rate for these consultations. This could explain the low rate of psychological support among transgender people treated in our center.

GASs facilitate the experience of living in another gender role. The regret rates after surgery are less than 5%, although the reversal of these procedures is complex and expensive (Dhejne et al., 2011). In our population, 25.6% of the participants had undergone some type of breast surgery, and 16.86% had undergone genital surgery. These data are lower than those reported by other authors (Ha et al., 2024; Wiepjes et al., 2018), which is probably related to the short follow-up period of our cohort, the early age of referral to the TPCU and the waiting lists due to the shortage of specialists in genital surgery. The appropriate minimum age for genital surgery is still a topic of discussion, and there is no consensus due to its definitive impact on fertility and the irreversibility of the process (Giordano & Horowicz, 2023). In our unit, being over 18 years of age and having received a minimum of one year of GAHs supervised by an endocrinologist are required for any type of GAS. Hormonal treatment prior to mammoplasty or mastectomy is recommended by the majority of surgeons because changes in breast volume induced by GAHs can affect the surgical technique (Claes et al., 2018).

Changes in the gender identity initially expressed were reported in 9 people, of whom 5 identified as having nonbinary gender and 4 reidentified with the sex they had been assigned at birth. These data could be underestimated due to the high percentage of individuals who abandoned follow-up in consultation for unknown reasons. In the Amsterdam cohort, which covers a long period (from 1972–2015), the percentage of detransitions did not exceed 1% (Wiepjes et al., 2018). However, most recent studies show an increasing trend, and the majority of cases occur in the initial phases of social

transition or a few months after the start of GAHs (Littman, 2021; Vandenbussche, 2022).

Among the risk factors, a sudden onset of feelings of conflict in gender identity without previous suggestive behavior (rapid onset gender dysphoria phenomenon), a lack of improvement with hormonal treatment or lower intensity of dysphoria have been identified (Littman, 2018). These aspects reveal the need to create multidisciplinary units that can more deeply explore the experience of gender identity in an individualized way. Moreover, the medical and mental health care needs of these people are not well known, and there are few recommendations in clinical practice guidelines (Jorgensen, 2023). A balance must be considered between the transaffirmative health care model, which respects the autonomy of people in decision-making, and preventing hasty prescribing of medical or surgical treatments that could cause irreversible changes without first exploring other options (Pazos et al., 2020). In cases where the revelation of gender identity is very recent, influenced by the social setting and social networks, or where a person has doubts about the treatment, we recommend not rushing into decision-making and continuing to explore the identity, closely monitoring the individual to respond to new demands that arise during the transition process and starting the treatment when the identity is more established.

Limitations

As the reported data refer to people treated in a single center (although this is the first study carried out in Andalusia after the decentralization of care for transgender people), it is not possible to extrapolate the results to the general transgender population. However, this work has a significant sample size compared with other studies carried out in our country. In less than a decade, our unit has offered health care to more than 700 people, although a notable number of these individuals have been lost to follow-up, and we may have lost data about hormonal treatment, surgical interventions, and regrets. Many of these losses could be a consequence of waiting lists and long distances to the TPCU, as it covers a large health area. It is necessary to further investigate the possible causes to formulate strategies and identify areas for improvement to offer higher-quality health care. For future studies, it would be interesting to expand the sample with a pediatric population to carry out a subanalysis in this age group, with a greater focus on psychological care in childhood and the risks and

benefits of pubertal blockers. Also, it would be valuable to delve deeper into aspects related to the sexual sphere, given that the medical files consulted focused exclusively on matters related to gender identity.

Conclusions

In the province of Cadiz, health care demand for transgender people has grown considerably since the creation of the TPCU in 2015, especially among the adolescent population. The transman/transwoman ratio has shifted in favor of transmen in recent years. A high percentage of people are being treated with GAHs, which are beginning at progressively younger ages. Knowledge of the characteristics and needs of this population can help professionals in transgender medicine improve health care. Prospective multicenter studies with a broad population base are necessary to confirm these trends and investigate other aspects of interest, such as body changes, cardiovascular impact and the risk of neoplasia associated with GAHs.

REFERENCES

Aitken, M., Steensma, T. D., Blanchard, R., VanderLaan, D. P., Wood, H., Fuentes, A., Spegg, C., Wasserman, L., Ames, M., Fitzsimmons, C. L., Leef, J. H., Lishak, V., Reim, E., Takagi, A., Vinik, J., Wreford, J., Cohen-Kettenis, P. T., de Vries, A. L. C., Kreukels, B. P. C., ... Zucker, K. J. (2015). Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria. *The Journal of Sexual Medicine*, *12*(3), 756–763. https://doi.org/10.1111/jsm.12817

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Publishing.

Asenjo, N., Portabales, L., Rodríguez-Molina, J., Lucio, M. J., & Becerra, A. (2013). Transexualidad, evaluación e intervención psicológica. *Clínica Contemporánea*, *4*(2), 161–170. https://doi.org/10.5093/cc2013a13

Bouman, W. P., Thorne, N., & Arcelus, J. (2023). Nonbinary gender identities. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *88*, 102338. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102338

Cass, H. (2024). Editorial: The cass review – implications and reassurance for practitioners. *Child and Adolescent Mental Health*, *29*(3), 311–313. https://doi.org/10.1111/camh.12723

Claes, K. E. Y., D'Arpa, S., & Monstrey, S. J. (2018). Chest surgery for transgender and gender nonconforming individuals. *Clinics in Plastic Surgery*, *45*(3), 369–380. https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.03.010

Coleman, E., Bockting, W., Botzer, M., Cohen-Kettenis, P., DeCuypere, G., Feldman, J., Fraser, L., Green, J., Knudson, G. A., Meyer, W. J., Monstrey, S., Adler, R. K., Brown, G.R., Devor, A.H., Ehrbar, R., Ettner, R., Eyler, E., Garofalo, R., Karasic, D. H., ... Zucker, K. (2012). Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 7. *International Journal of Transgender Health*, *13*(4), 165-232. https://doi.org/10.1080/15532739.2011.700873

Connolly, M. D., Zervos, M. J., Barone, C. J., Johnson, C. C., & Joseph, C. L. M. (2016). The mental health of transgender youth: Advances in understanding. *Journal of Adolescent Health*, *59*(5), 489–495. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.06.012

Dhejne, C., Lichtenstein, P., Boman, M., Johansson, A. L., Långström, N., & Landén, M. (2011). Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: Cohort study in Sweden. *PLoS One*, *6*(2), e16885. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016885

Esteva, I., Gonzalo, M., Yahyaoui, R., Domínguez, M., Bergero, T., Giraldo, F., Hernando, V., & Soriguer, F. (2006). Epidemiología de la transexualidad en Andalucía, atención especial al grupo de adolescentes. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*, *78*, 65–70

Expósito-Campos, P., Gómez-Balaguer, M., Hurtado-Murillo, F., & Morillas-Ariño, C. (2023). Evolution and trends in referrals to a specialist gender identity unit in Spain over 10 years (2012-2021). *The Journal of Sexual Medicine*, *20*(3), 377–387. https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdac034

Feir, D., & Mann, S. (2024). Temporal trends in mental health in the United States by gender identity, 2014-2021. *American Journal of Public Health*, *114*(5), 523–526. https://doi.org/10.2105/ajph.2024.307603

Giordano, S., & Horowicz, E. (2023). Gender-affirming surgery for transgender adolescents: Ethical and legal considerations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *86*, 102295. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.102295

Government of Andalusia. (2014). *Law 2/2014, of 8 July, comprehensive on non-discrimination on grounds of gender identity and the recognition of the rights of transsexual people in Andalusia (BOJA ublication No. 193)*. https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-8608

Government of Spain. (2023). *Law 4/2023 of 28 February 2023, on the equality of trans people and to guarantee the rights of LGTBI people (BOE publication No. 51)*. https://www.boe.es/eli/es/l/2023/02/28/4

Ha, A., Garoosi, K., Hale, E., Higuchi, T., Winocour, J., Mathes, D. W., & Kaoutzanis, C. (2024). Trends in gender-affirming surgeries in the United States from 2010 to 2021. *Indian Journal of Plastic Surgery*, *57*(1), 47–53. https://doi.org/10.1055/s-0043-1778096

Handler, T., Hojilla, J. C., Varghese, R., Wellenstein, W., Satre, D. D., & Zaritsky, E. (2019). Trends in referrals to a pediatric transgender clinic. *Pediatrics*, *144*(5), e20191368. https://doi.org/10.1542/peds.2019-1368

Hembree, W. C., Cohen-Kettenis, P., Delemarre-van de Waal, H. A., Gooren, L. J., Meyer, W. J., 3rd, Spack, N. P., Tangpricha, V., Montori, V. M., & Endocrine Society (2009). Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *94*(9), 3132–3154. https://doi.org/10.1210/jc.2009-0345

Hembree, W. C., Cohen-Kettenis, P. T., Gooren, L., Hannema, S. E., Meyer, W. J., Murad, M. H., Rosenthal, S. M., Safer, J. D., Tangpricha, V., & T'Sjoen, G. G. (2017). Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(11), 3869–3903. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658

International Commission of Jurists. (2017). *The Yogyakarta Principles plus 10: Additional principles and state obligations on the application of international human rights law in relation to sexual orientation, gender identity, gender expression and sex characteristics to complement the Yogyakarta Principles.* Retrieved from https://yogyakartaprinciples.org/wp-content/uploads/2017/11/A5_yogyakartaWEB-2.pdf

Jorgensen, S. C. J. (2023). Transition regret and detransition: Meanings and uncertainties. *Archives of Sexual Behavior*, *52*(5), 2173–2184. https://doi.org/10.1007/s10508-023-02626-2

Joseph, A., Cliffe, C., Hillyard, M., & Majeed, A. (2017). Gender identity and the management of the transgender patient: A guide for non-specialists. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *110*(4), 144–152. https://doi.org/10.1177/0141076817696054

Littman, L. (2018). Parent reports of adolescents and young adults perceived to show signs of a rapid onset of gender dysphoria. *PLoS One*, *13*(8), e0202330. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202330

Littman, L. (2021). Individuals treated for gender dysphoria with medical and/or surgical transition who subsequently detransitioned: A survey of 100 detransitioners. *Archives of Sexual Behavior*, *50*(8), 3353–3369. https://doi.org/10.1007/s10508-021-02163-w

Mirabella, M., Di Giannantonio, B., Giovanardi, G., Piras, I., Fisher, A. D., Lingiardi, V., Chianura, L., Ristori, J., Speranza, A. M., & Fortunato, A. (2023). Exploring gender diversity in transgender and non-binary adults accessing a specialized service in Italy. *Healthcare*, *11*(15), 2150. https://doi.org/10.3390/healthcare11152150

Moreno-Pérez, Ó., & Antonio, I. E. D. (2012). Clinical practice guidelines for assessment and treatment of transsexualism. SEEN identity and sexual differentiation group (GIDSEEN). *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, *59*(6), 367–382. https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.07.004

Nieder, T. O., Güldenring, A., Köhler, A., & Briken, P. (2017). Trans healthcare : Between depsychopathologization and a needs-based treatment of accompanying mental disorders. *Nervenarzt*, *88*(5), 466–471. https://doi.org/10.1007/s00115-017-0308-0

Panagiotakopoulos, L. (2018). Transgender medicine - puberty suppression. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, *19*(3), 221–225. https://doi.org/10.1007/s11154-018-9457-0

Pauly, I. B. (1968). The current status of the change of sex operation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *147*(5), 460–471. https://doi.org/10.1097/00005053-196811000-00003

Pazos, G. M., Gómez Balaguer, M., Gomes Porras, M., Hurtado Murillo, F., Solá Izquierdo, E., & Morillas Ariño, C. (2020). Transsexuality: Transitions, detransitions, and regrets in Spain. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, *67*(9), 562–567. https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.03.008

Rew, L., Young, C. C., Monge, M., & Bogucka, R. (2021). Review: Puberty blockers for transgender and gender diverse youth-a critical review of the literature. *Child and Adolescent Mental Health*, *26*(1), 3–14. https://doi.org/10.1111/camh.12437

Roberts, C. M., Klein, D. A., Adirim, T. A., Schvey, N. A., & Hisle-Gorman, E. (2022). Continuation of gender-affirming hormones among transgender adolescents and adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *107*(9), e3937–e3943. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac251

Robles-García, R., & Ayuso-Mateos, J. L. (2019). CIE-11 and the depathologisation of the transgender condition. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *12*(2), 65–67. https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.002

Schudson, Z. C., & Morgenroth, T. (2022). Non-binary gender/sex identities. *Current Opinion in Psychology*, *48*, 101499. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2022.101499

Solovieva, N. V., Makarova, E. V., & Kremenitskaya, S. A. (2023). Transgender population in the Russian federation: Diversity and trends. *European Journal of Translational Myology*, *33*(2), 11419. https://doi.org/10.4081/ejtm.2023.11419

Suess, S. A. (2020). Trans health care from a depathologization and human rights perspective. *Public Health Reviews*, *41*, 3. https://doi.org/10.1186/s40985-020-0118-y

Toomey, R. B., Syvertsen, A. K., & Shramko, M. (2018). Transgender adolescent suicide behavior. *Pediatrics*, *142*(4), e20174218. https://doi.org/10.1542/peds.2017-4218

Vaidakis, N. (2020). Conceptual controversies regarding the terms gender and sex. *Psychiatriki*, *31*(3), 271–274. https://doi.org/10.22365/jpsych.2020.313.271

Vandenbussche, E. (2022). Detransition-related needs and support: A cross-sectional online survey. *Journal of Homosexuality*, *69*(9), 1602–1620. https://doi.org/10.1080/00918369.2021.1919479

Vela, E. T. (2016). *Integrated healthcare assistance process for adult transgender individuals*. https://www.juntadeandalucia.es/sites/default/files/2022-11/PAI_transexuales_adultos_2016.pdf

Vrouenraets, L. J., Fredriks, A. M., Hannema, S. E., Cohen-Kettenis, P. T., & de Vries, M. C. (2015). Early medical treatment of children and adolescents with gender dysphoria: An empirical ethical study. *The Journal of Adolescent Health:*

Official Publication of the Society for Adolescent Medicine, *57*(4), 367–373. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.004

Weill, A., Nguyen, P., Labidi, M., Cadier, B., Passeri, T., Duranteau, L., Bernat, A. L., Yoldjian, I., Fontanel, S., Froelich, S., & Coste, J. (2021). Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: Cohort study. *BMJ*, *372*, n37. https://doi.org/10.1136/bmj.n37

Wiepjes, C. M., Nota, N. M., de Blok, C. J. M., Klaver, M., de Vries, A. L. C., Wensing-Kruger, S. A., de Jongh, R. T., Bouman, M. B., Steensma, T. D., Cohen-Kettenis, P., Gooren, L. J. G., Kreukels, B. P. C., & den Heijer, M. (2018). The Amsterdam cohort of gender dysphoria study (1972-2015): Trends in prevalence, treatment, and regrets. *The Journal of Sexual Medicine*, *15*(4), 582–590. https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.01.016

Winter, S., Diamond, M., Green, J., Karasic, D., Reed, T., Whittle, S., & Wylie, K. (2016). Transgender people: health at the margins of society. *The Lancet*, *388*(10042), 390–400. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00683-8

Wittich, R. M. (2013). Psycho-medical care of transsexuals in Spain in the era of depathologization of transsexualism as a mental disorder. An overall review. *Endocrinol Nutr*, *60*(10), 599–603. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.04.008

Screening for Sexually Transmitted Infections in the Transgender Population and Interaction of Gender-Affirming Hormonal Treatment with Antiretroviral Therapy

Autores:

Esteban Sánchez-Toscano, Dunia Collazo-Yáñez, Jesús Domínguez-Riscart, Laura Larrán-Escandón, Andrés Martín-Aspas, Isabel Mateo-Gavira. Manuel Aguilar-Diosdado.

Revista:

Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica. Reproducido con permiso de Elsevier.

Fecha de publicación:

17 de Junio de 2025

Factor de impacto:

2.6

Cuartil del Journal Citation Report:

Q3

INTRODUCCIÓN

El término transgénero hace referencia a aquellas personas que manifiestan una identidad de género diferente a su sexo asignado al nacer. En los últimos años, la atención sanitaria a personas trans ha crecido de forma exponencial, especialmente entre adolescentes y adultos jóvenes, y muchos de ellos inician tratamiento hormonal reafirmante de género (THRG) para acomodar los caracteres sexuales secundarios al sexo deseado[1,2].

En hombres trans, el THRG consiste en la administración de testosterona intramuscular o transdérmica, cuyo objetivo principal es inducir la virilización y suprimir la producción endógena de estrógenos[3]. En mujeres trans, se combinan estrógenos orales o transdérmicos para potenciar los caracteres sexuales secundarios

asociados al género femenino con antiandrógenos para bloquear la producción testosterona (y que deben mantenerse hasta la gonadectomía). Las guías recomiendan 17-beta-estradiol como estrógeno de elección por su menor riesgo trombótico. Los antiandrógenos más empleados en nuestro medio son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y acetato de ciproterona. Previo al THRG puede realizarse un bloqueo puberal para frenar el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y ofrecer más tiempo para explorar la identidad[4].

Las personas trans constituyen una población diversa afectada, en muchos casos, por una variedad de indicadores de salud negativos entre los que se encuentran las infecciones de transmisión sexual (ITS)[5]. Sin embargo, son escasos los datos disponibles en España al respecto y las cohortes estudiadas hasta ahora cuentan con un contexto socio-demográfico diferente al de nuestro país, como el predominio de un sistema sanitario privado, importantes desigualdades económicas, mayores prácticas de sexo transaccional o la necesidad de una valoración psiquiátrica previa al tratamiento hormonal que pueda llegar a suponer una barrera para la solicitud de atención médica[6,7]. La mayoría de trabajos se centran en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en mujeres trans, debido a la percepción de que este subgrupo es el que tiene mayores conductas sexuales de riesgo, similares a las de los hombres que tienen sexo con hombres[6]; y en las posibles interacciones entre el THRG y el tratamiento antirretroviral (TAR)[8].

En la actualidad, las combinaciones de inicio de TAR recomendadas por el Grupo de Estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica se basan en dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de la integrasa (INI) debido a ventajas relacionadas con su buena tolerancia, menor toxicidad y un bajo riesgo de interacciones farmacológicas. En ocasiones específicas, los ITIAN se combinan con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) o inhibidores de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir o cobicistat, en cuyos casos existe mayor riesgo de interacciones medicamentosas[9].

Muchos antirretrovirales tienen efectos inductores o inhibidores sobre el sistema del citocromo P450 y los anticonceptivos hormonales son metabolizados por dicho sistema, lo que puede alterar los niveles de estrógenos[10]. Algunas personas trans se

automedican con fármacos no recomendados en el THRG por su alto riesgo trombótico, como estrógenos equinos conjugados y etinilestradiol, este último un componente habitual de los anticonceptivos orales[11].

El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de las ITS más frecuentes en nuestro medio que pueden determinarse mediante serología en la población trans y analizar el impacto del TAR sobre la terapia hormonal en las personas infectadas por VIH.

METODOLOGÍA

Diseño y población de estudio

Se diseña un estudio observacional, descriptivo, transversal basado en las historias clínicas de la población trans atendida en la Unidad de Atención a Personas Trans (UAPT) de Cádiz desde junio de 2022 a junio de 2023 (ambos inclusive). Nuestra UAPT, como centro de referencia, abarca una población general de 1.337.918 habitantes.

Atendiendo a las recomendaciones vigentes por el Ministerio de Sanidad en la fecha de realización del estudio, se realizó serología de virus de la hepatitis A, B y C (VHA, VHB y VHC), VIH y sífilis en la primera visita de forma rutinaria a las personas con una edad entre 16 y 65 años (ambos inclusive), repitiéndose en sucesivas consultas en caso de prácticas de riesgo.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Puerta del Mar (código PEIBA 0474-N-22). Los datos fueron recogidos de forma anónima de los historiales médicos registrados en el programa informático Diraya. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité para permitir el uso de los datos y, en el caso de menores de 18 años, fue firmado por al menos uno de sus progenitores (o tutor legal en su defecto).

Recogida de datos

Las variables recogidas se detallan a continuación:

- *Socio-demográficas*: fecha de nacimiento, sexo asignado al nacer (masculino o femenino), identidad de género (hombre trans o mujer trans) y etnia. Dado que la población no binaria en nuestro medio es poco representativa se excluyó del análisis.
- *Relacionadas con el proceso de transición*: prescripción de bloqueadores de la pubertad y THRG, edad de inicio del THRG, niveles de hormonas sexuales a lo largo del tratamiento, solicitud de acompañamiento psicológico y tipo cirugía de reafirmación de género (CRG) realizada.
- *Relativas a las ITS*: resultados de las serologías, la edad al diagnóstico y el antecedente de adicción a drogas por vía parenteral. En los casos de personas con infección por VIH se incluyó carga viral, tipo de TAR y cambios en las pautas de tratamiento hormonal y/o antirretroviral.

En cuanto a la hepatitis A, se determinaron anticuerpos IgG e IgM frente al VHA (para el diagnóstico de infección pasada o vacunación e infección aguda, respectivamente). Para el diagnóstico de hepatitis B se determinó el antígeno de superficie del VHB y para el de hepatitis C se determinaron anticuerpos IgG frente al VHC y carga viral de VHC mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para confirmar infección activa. Se realizaron dos pruebas serológicas treponémicas (inmunoensayo de quimioluminiscencia y ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*) para la detección de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* y una no treponémica (examen de reagina plasmática rápida) para determinar si se trata de una infección por sífilis pasada o activa. En cuanto al VIH, se detectó de forma simultánea anticuerpos y antígeno p24 mediante ELISA, así como la carga viral mediante PCR con transcriptasa inversa.

Análisis estadístico

Los datos se codificaron mediante el programa estadístico SPSS versión 17,0 para Windows. Se realizó un análisis global de los datos y un análisis por subgrupos de identidad de género referida (mujer trans y hombre trans). Las variables cualitativas se expresan mediante porcentajes y se comparan mediante la prueba Chi–cuadrado o el test exacto de Fisher cuando proceda. Para verificar la normalidad de las variables continuas se aplica la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cuantitativas que se ajustan a la normalidad se expresan mediante media y desviación estándar, y las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se expresan como mediana y rango

intercuartílico. Se emplea la prueba *t* de muestras independientes para analizar las variables paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas.

RESULTADOS

Todas las personas entre 16 y 65 años atendidas durante el período de estudio aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado. De las 295 personas incluidas, el 48,14% son mujeres trans (n=142) y el 51,86% restante hombres trans (n=153), con una edad media de 24,78 □ 9,2 años, sin diferencias significativas entre ambos géneros. El 98,98% (n=292) de las personas eran de raza caucásica. Durante el proceso de transición, el 11,86% (n=35) solicitó acompañamiento psicológico. Tan solo el 3,05% (n=9) inició bloqueo puberal exclusivamente y el 88,47% (261) están bajo THRG. Respecto a la CRG, se describen 25 mastectomías, 10 histerectomías con doble anexectomía y 1 genioplastia masculinizante en hombres trans, mientras que en mujeres trans se realizaron 15 mastoplastias, 2 orquiectomías, 13 genitoplastias feminizantes y 1 glotoplastia. La Tabla 1 resume las características de la población en función de su identidad de género.

Tabla 1. Características socio-demográficas y demandas asistenciales de las personas atendidas

	Mujeres trans (n=142)	Hombres trans (n=153)
Edad media[1]	25,69 ± 10,07	24,14 ± 8,06
Etnia[2]		
Caucásica	139 (97,9%)	153 (100%)
Asiática	1 (0,7%)	0
Magrebí	1 (0,7%)	0
Gitana	1 (0,7%)	0
Acompañamiento psicológico[2]	22 (15,49%)	13 (8,50%)
Bloqueo puberal[2]	6 (4,23%)	3 (1,96%)
THRG[2]	124 (87,32%)	137 (89,54%)
Cirugía mamaria[2]	15 (10,56%)	25 (16,34%)
Cirugía genital[2]	15 (10,56%)	11 (7,19%)

[1]Se expresa con media ± desviación estándar. [2]Se expresa como n (%). THRG: tratamiento hormonal reafirmante de género. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables. La población no binaria en nuestro medio es poco representativa por lo que se ha excluido del estudio.

La prevalencia de VIH fue del 3,73% (n=11). Del total de casos, 9 eran mujeres trans. Todos fueron diagnosticados con anterioridad a la fecha del estudio y estaban bajo TAR con una carga viral indetectable. La prevalencia de VHA fue del 4,75% (n=14), la de VHB del 1,02% (n=3) y la de VHC del 1,02% (n=3). Del total de serologías positivas por VHA, el 12,5% (n=2) eran por vacunación y el 87,5% (n=14) por infección previa. Todos los casos de hepatitis B se trataban de infección crónica pero solo el paciente que presentaba coinfección por VIH estaba bajo tratamiento. Respecto a la hepatitis C, dos casos presentaban anticuerpos positivos con ausencia de carga viral sin tratamiento previo por lo que se interpreta como curación espontánea, mientras que el tercer caso mantenía una respuesta viral sostenida a los 24 meses de tratamiento. La prevalencia de sífilis fue del 1,69% (n=5), siendo todos los casos mujeres trans diagnosticadas y tratadas antes del estudio, y no se observaron reinfecciones durante el período de análisis. La Tabla 2 recoge una descripción de cada caso de ITS.

De los hombres trans con infección por VIH, uno de ellos había iniciado THRG en otro hospital por lo que no disponemos de datos analíticos. El segundo caso estaba en tratamiento con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida cuando inició testosterona intramuscular, consiguiendo niveles óptimos de andrógenos (de 35 a 101 ng/dL) a los 6 meses del tratamiento.

En cuanto a las mujeres trans infectadas por VIH, la evolución de los niveles plasmáticos de estradiol y testosterona, así como los cambios en el tratamiento, se detallan en la Tabla 3. Los casos 1, 2 y 8, cuyo TAR inicial incluía un INI potenciado con cobicistat, no alcanzaron niveles plasmáticos de estrógenos óptimos a pesar de utilizar dosis máximas de valerato de estradiol oral. El cambio de pauta de TAR permitió alcanzar los niveles adecuados y reducir la dosis de estrógenos. El caso 4 estaba en tratamiento con un ITINN pero desde el inicio se emplearon parches de estradiol como THRG por antecedente de heterocigosis para el factor V de Leiden y los valores de estrógenos se mantuvieron en rango durante el seguimiento. En los casos 5, 6 y 9, el TAR inicial incluía cobicistat y, tras cambiar la vía de administración de estrógenos, se consiguieron niveles óptimos de los mismos. Los casos 3 y 7 alcanzaron los rangos hormonales recomendados durante todo el seguimiento sin necesidad de cambios de TAR o THRG.

Tabla 2. Descripción de los casos de ITS

	IG	ADVP	VHA (edad)*	VHB (edad)*	VHC (edad)*	Sífilis (edad)*	VIH (edad)*	THRG (edad)†	CRG
Caso 1	MT	Ex	-	-	-	+ (31)	+ (33)	Sí (38)	No
Caso 2	MT	No	-	-	-	-	+ (42)	Sí	Genitoplastia Mamoplastia
Caso 3	MT	Ex	-	+	+	+ (31)	+ (26)	Sí (43)	No
Caso 4	MT	No	-	-	-	-	+ (40)	Sí (18)	Orquiectomía
Caso 5	MT	No	-	-	-	-	+ (21)	Sí (27)	Condroplastia Mamoplastia
Caso 6	MT	No	-	-	-	-	+	Sí	Genitoplastia
Caso 7	MT	No	-	-	-	-	+ (19)	Sí (26)	Mamoplastia
Caso 8	MT	No	-	-	-	-	+ (20)	Sí (29)	Mamoplastia
Caso 9	MT	No	-	-	-	+ (36)	+ (39)	Sí (41)	Orquiectomía
Caso 10	HT	Ex	-	-	-	-	+ (40)	Sí (44)	No
Caso 11	HT	Ex	-	-	-	-	+ (21)	Sí (43)	No
Caso 12	HT	No	+ (20)	-	-	-	-	Sí (16)	Mastectomía
Caso 13	MT	No	+ (18)	-	-	-	-	Sí (18)	No
Caso 14	MT	No	+ (51)	-	-	+ (51)	-	Sí (11)	Orquiectomía
Caso 15	HT	No	+ (39)	+ (39)	-	-	-	Sí (38)	No
Caso 16	MT	No	+ (19)	-	-	-	-	Sí (19)	No
Caso 17	MT	No	+ (23)	-	-	-	-	Sí (17)	No
Caso 18	MT	No	+ (38)	-	-	-	-	Sí (24)	Mamoplastia
Caso 19	HT	No	+ (19)	+ (19)	-	-	-	Sí (19)	No
Caso 20	MT	No	+ (20)	-	-	-	-	Sí (16)	No
Caso 21	MT	Ex	+ (54)	-	-	-	-	Sí (44)	No
Caso 22	MT	No	+ (21)	-	-	-	-	Sí (18)	No
Caso 23	HT	No	+ (21)	-	-	-	-	Sí (19)	Mastectomía
Caso 24	MT	No	+ (36)	-	-	-	-	Sí (36)	No
Caso 25	HT	No	+ (26)	-	-	-	-	Sí (22)	Mastectomía
Caso 26	MT	Sí	-	-	+	-	-	Sí (35)	No
Caso 27	MT	No	-	-	+ (33)	-	-	Sí (23)	Mamoplastia
Caso 28	MT	No	-	-	-	+ (20)	-	No	No

IG: identidad de género, ADVP: adicción a drogas por vía parenteral, VHA: virus de la hepatitis A, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, THRG: tratamiento hormonal reafirmante de género, CRG: cirugía de reafirmación de género, MT: mujer trans, HT: hombre trans.

* Edad al diagnóstico de la ITS.

† Edad de inicio del THRG.

Tabla 3. Niveles hormonales y ajustes de tratamiento en mujeres trans con infección por VIH

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Edad de inicio de THRG	38	-	41	52	26	-	27	29	41
Administración de estrógenos	Oral	Oral	Oral	Trans-dérmica	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Tipo TAR	EVG COBI FTC TDx	EVG COBI FTC TDx	DTG ABC 3TC	EFV FTC TDF	RPV DRV COBI	EVG COBI FTC TDx	FTC RPV TDF	EVG COBI FTC TAF	EVG COBI FTC TDx
Carga viral antes del THRG	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Estradiol basal (pg/mL)[a]	28	8	5	39	29	<24	28	30	48
Testosterona basal (ng/dL)[b]	781	257	197,7	501,9	876,85	183,7	477,6	155,17	499
Carga viral tras THRG	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Estradiol a los 6 meses del THRG (pg/mL)[a]	25	< 24	54	56	18	<24	30	<24	8
Testosterona a los 6 meses del THRG (ng/dL)[b]	63	14,9	17,23	19,26	10,09	165,3	76	8,36	25,7
Cambio TAR	DTG ABC 3TC	BIC FTC TAF	No	No	No	No	No	BIC FTC TAF	No
Cambio a estrógenos transdérmicos	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Carga viral a los 6 meses del cambio	I	I	-	-	I	I	-	I	I
Estradiol a los 6 meses del cambio (pg/mL)[a]	65	67	-	-	49	50	-	48	55
Testosterona a los 6 meses del cambio (ng/dL)[b]	42	15,27	-	-	16,7	130,8	-	6,37	15,27

[a]Valores de estradiol recomendados tras THRG son > 60 pg/mL, equivalente a niveles medios en fase folicular (valores normales en fase folicular: 21-250 pg/mL). [b]Los niveles de testosterona según el sexo asignado al nacer oscilan entre 180-1100 ng/dL y tras THRG entre 15-70 ng/dL. 3TC: lamivudina, ABC: abacavir, BIC: bictegravir, COBI: cobicistat, DRV: darunavir, DTG: dolutegravir, EFV: efavirenz, EVG: elvitegravir, FTC: emtricitabina, I: indetectable, RPV: rilpivirina, TAR: tratamiento antirretroviral, TAF: tenofovir alafenamida, THRG: tratamiento hormonal reafirmante de género, TDx. tenofovir disoproxil, TDF: tenofovir disoproxil fumarato.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente, se ha descrito un mayor riesgo de infección por ITS en personas trans que en la población general, especialmente en mujeres trans, según datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades[12]. Entre los factores de riesgos asociados se encuentran el aislamiento y el estigma social, las conductas sexuales de riesgo, el escaso uso de métodos de barrera, la coinfección con otras ITS, el consumo de drogas intravenosas y la dificultad para el acceso a la atención médica[6,13]. El modelo de atención sanitaria actual en Andalucía, caracterizado por una mayor accesibilidad gracias a la descentralización, el acompañamiento durante el proceso de transición y una supervisión del THRG por un equipo multidisciplinar, probablemente contribuye a que la prevalencia de ITS en nuestro medio sea menor a la descrita hasta ahora en la literatura internacional, si bien es cierto que en futuros estudios sería necesario profundizar en los factores de riesgo descritos para ver cómo repercuten en nuestra cohorte.

A nivel mundial, la tasa de screening de ITS en el colectivo trans es muy variable. En un estudio estadounidense, el 80,5% de los encuestados informaron haberse sometido al menos una vez a una prueba de ITS, sobre todo personas trans de edad avanzada, con pareja estable, estado serológico previo de VIH positivo o que habían recibido profilaxis pre-exposición (PrEP)[14]. Por el contrario, un reciente trabajo iraní concluye que el 87% de las mujeres trans nunca se había realizado ningún tipo de prueba de detección precoz[7]. La desconfianza y el recelo de la comunidad trans hacia los profesionales sanitarios, la discriminación hacia el colectivo y las coberturas sanitarias insuficientes son algunas de las razones que justifican la disparidad de los datos entre los distintos países.

En el ámbito nacional, el último documento de consenso del Ministerio de Sanidad publicado en 2024 aconseja el despistaje de VIH, sífilis, hepatitis virales, N. gonorrhoeae y C. trachomatis a todas las personas trans al considerarlas colectivo vulnerable para la adquisición de ITS[15]. En el consenso anterior de 2014, vigente durante la realización de nuestro estudio, solo se recomendaba de inicio la serología vírica[16].

La mayoría de investigaciones acerca de ITS en personas trans se han centrado en el VIH y, en menor medida, otras como clamidiasis, gonococia y sífilis[17,18]. En

relación a las infecciones por VHB y VHC, se reporta una prevalencia en población trans a nivel mundial del 11% y 9% respectivamente[19]. En nuestra población apenas se alcanzó el 1% en ambos casos, tasas notablemente inferiores en parte debido a la inclusión de la vacuna contra el VHB en el programa de vacunación desde el año 2000[20] y a los recientes avances en el tratamiento de las infecciones frente al VHC[21].

Respecto al VHA, aunque su principal vía de contagio es fecal-oral por consumo de alimentos contaminados, las prácticas sexuales que involucran el contacto anal-oral constituyen otra forma frecuente de contagio. Excluyendo las serologías positivas por vacunación, en nuestra cohorte se reporta una prevalencia de infección por VHA del 4,75%, aunque se desconoce la vía de contagio. La única revisión al respecto no reporta casos de VHA en población trans[22]. Por otro lado, los datos reportados en nuestro trabajo sobre la prevalencia de sífilis son similares a los de la cohorte australiana de Callander[23] y no difieren significativamente de la de hombres cis homosexuales y bisexuales[22].

Según una revisión sistemática multicéntrica de 2013, la prevalencia de VIH en mujeres trans a nivel mundial se estima en torno al 19,1%[24], siendo menor en estudios basados en autoinformes de salud y mayor en los que la infección se confirma por técnicas de laboratorio. En hombres trans, los estudios son más escasos y reportan una prevalencia entre el 2 y el 4%[23,25]. En nuestra UAPT se ha atendido a 9 mujeres y 2 hombres trans con infección por VIH, lo que equivale al 6,33% del total de mujeres trans y al 1,31% del total de hombres trans de la cohorte. A pesar de que estos resultados son superiores a la prevalencia actual de VIH en España estimada en 0,3% para la población general[26], son notablemente inferiores a los descritos en cohortes de personas trans de otros países, probablemente por tratarse de una población joven y con mayor educación en salud sexual, además de la mayor accesibilidad al sistema sanitario público, en contraste con el modelo privado estadounidense. En España no disponemos de estudios de ITS en población trans con los que comparar los datos obtenidos en nuestro trabajo.

La tasa de adherencia al TAR en personas trans suele ser inferior a la de la población cis (59% vs 82%, respectivamente) según reporta el estudio de Melendez et al, lo que supone cargas virales hasta tres veces mayor y un bajo porcentaje de supresión viral[27]. Esta baja adherencia al TAR puede venir justificada por el temor a que dicho

tratamiento interfiera en la hormonación[28]. El conocimiento de las posibles interacciones entre el TAR y el THRG es imprescindible para un abordaje integral de las personas trans, si bien es cierto que la mayoría de la evidencia al respecto procede de mujeres cis en tratamiento con anticoncepción hormonal combinada.

En 2019, el estudio iFACT no reportó alteraciones de los niveles plasmáticos de estrógenos en las mujeres trans en tratamiento con estradiol oral o transdérmico que tomaban emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato como PrEP, aunque la concentración de tenofovir se redujo en un 13%[29]. Sin embargo, en mujeres cis que usaban anticonceptivos orales se ha descrito una disminución de los niveles de estrógenos exógenos al interaccionar con el TAR que incluía potenciadores (ritonavir o cobicistat) o un ITINN (efavirenz o nevirapina)[30].

En este sentido, cabe destacar el trabajo publicado por Leinung et al. sobre una serie de casos de mujeres trans con infección por VIH con una pauta de antirretrovirales que incluía un ITINN (efavirenz). En el primer caso se objetivaron niveles óptimos de estradiol tras cambiar de TAR, en el segundo se alcanzaron los valores de referencia con solo cambiar la vía de administración de estrógenos de oral a transdérmica, y el tercero ya estaba en tratamiento inicial con estrógenos transdérmicos, manteniendo niveles séricos de estradiol en rango durante el seguimiento[31].

En nuestra cohorte, un total de 6 mujeres trans fueron tratadas inicialmente con una pauta de TAR que incluía cobicistat y ninguna alcanzó niveles de estrógenos plasmáticos óptimos a los 6 meses de THRG. Dada la evidencia descrita en la literatura, se reajustó la pauta de tratamiento de forma que en 3 de ellas se cambió el TAR (evitándose cobicistat, ritonavir o un ITINN) y en las 3 restantes se modificó la vía de administración de estrógenos de oral a transdérmica. A los 6 meses del cambio, todas las mujeres presentaron niveles de estrógenos en el rango deseado. En base a esto, sugerimos que deberían realizarse estudios para concluir si, en lugar de ser necesario el cambio de TAR para conseguir resultados efectivos como se podría plantear hasta el momento, bastaría con modificar la vía de administración de la terapia hormonal y evitar así el metabolismo de primer paso hepático a través del citocromo P450.

En lo que respecta a los hombres trans, no existen datos en la literatura que apunten hacia una interacción entre la testosterona y el TAR y el único caso descrito en

nuestra cohorte consiguió niveles adecuados de testosterona a los seis meses del iniciar el THRG.

En resumen, el presente trabajo aborda por primera vez en España la prevalencia de ITS en población trans bajo un modelo asistencial que destaca por su accesibilidad y atención multidisciplinar, a diferencia de muchas de las cohortes reportadas hasta ahora que se enmarcan en un contexto sociocultural caracterizado por la falta de estrategias de salud pública que garanticen un acceso equitativo a la atención médica. Sin embargo, no está exento de limitaciones ya que los resultados reportados hacen referencia a datos de un único centro y cuenta con un tamaño muestral limitado, por lo que no pueden extrapolarse a la población general. Debe tenerse en cuenta que nuestro trabajo hace referencia a la población trans atendida en una unidad de identidad de género por lo que se desconocen los datos de aquellas personas que no demandan asistencia médica. Son necesarios estudios de amplia base poblacional que confirmen las tendencias descritas y profundicen en las vías de contagio de las ITS y los posibles factores de riesgo con el fin de establecer estrategias de prevención más allá del VIH. Asimismo, por el propio diseño del estudio, no se ha analizado infección por gonococo ni chlamydia, ya que ambos requieren de toma de muestras específicas. En futuros trabajos sería interesante incluir ITS bacterianas y formas de identidad de género alejadas del clásico binarismo.

Conclusiones

En nuestro medio, con el actual modelo de atención sanitaria en Andalucía, la prevalencia de ITS en población trans reportada en nuestra UAPT no es tan elevada como la descrita por estudios previos. Es necesaria la creación de programas de atención integral a personas trans en los que, además de abordar el THRG, realicen intervenciones de promoción de salud sexual, asesoramiento preventivo de las ITS y oferten la posibilidad de cribado de acuerdo con las recomendaciones actuales. Por último, es importante destacar la importancia de un seguimiento multidisciplinar a las personas trans con VIH para manejar las posibles interacciones farmacológicas y los efectos adversos, especialmente cuando reciban TAR que incluya un ITINN o potenciadores como cobicistat o ritonavir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, Klaver M, de Vries ALC, Wensing-Kruger SA, et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972-2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. J Sex Med. 2018;15:582-90. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.01.016.
2. Mirabella M, Di Giannantonio B, Giovanardi G, Piras I, Fisher AD, Lingiardi V, et al. Exploring Gender Diversity in Transgender and Non-Binary Adults Accessing a Specialized Service in Italy. Healthcare (Basel). 2023;11:2150. doi: 10.3390/healthcare11152150.
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:3869-903. doi: 10.1210/jc.2017-01658.
4. Torres Vela E, Asensi Díez R, Collado Alcázar J, Mangas Cruz MA, Martínez Maestre MA, Moreno Moreno P, et al. Proceso asistencial integrado. Atención sanitaria a personas transexuales adultas. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. 2016. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/sites/default/files/2022-11/PAI_transexuales_adultos_2016.pdf
5. Iwamoto SJ, Defreyne J, Rothman MS, Van Schuylenbergh J, Van de Bruaene L, Motmans J, et al. Health considerations for transgender women and remaining unknowns: a narrative review. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019;10:2042018819871166.
6. McNulty A, Bourne C. Transgender HIV and sexually transmissible infections. Sex Health. 2017;14:451-5. doi: 10.1177/2042018819871166.
7. Nematollahi A, Gharibzadeh S, Damghanian M, Gholamzadeh S, Farnam F. Sexual behaviors and vulnerability to sexually transmitted infections among transgender women in Iran. BMC Womens Health. 2022;22:170. doi: 10.1186/s12905-022-01753-7.
8. Salakphet T, Mattawanon N, Manojai N, Muangmool T, Tangpricha V. Hormone Concentrations in Transgender Women Who Self-Prescribe Gender Affirming Hormone Therapy: A Retrospective Study. J Sex Med. 2022;19:864-71. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.02.023.

9. Panel de expertos de GeSIDA y de la División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad. Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/documentos/Guias_TAR_V12.pdf
10. Tseng A, Hills-Nieminen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9:559-72. doi: 10.1517/17425255.2013.772579.
11. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. AIDS. 2017;31:917-52. doi: 10.1097/QAD.0000000000001392.
12. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Infection, Risk, Prevention, and Testing Behaviors Among Transgender Women—National HIV Behavioral Surveillance, 7 U.S. Cities, 2019–2020. HIV Surveillance Special Report. 2021;27. Disponible en: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-special-report-number-27.pdf
13. Hines DD, Draucker CB, Habermann B. HIV Testing and Entry to Care Among Trans Women in Indiana. J Assoc Nurses AIDS Care. 2017;28:723-36. doi: 10.1016/j.jana.2017.05.003.
14. Lacombe-Duncan A, Kattari SK, Kattari L, Scheim AI, Misiolek BA. Sexually transmitted infection testing among transgender and non-binary persons: results of a community-based cross-sectional survey. Sex Health. 2023;20:87-91. doi: 10.1071/SH22128-
15. Ministerio de Sanidad. Documento de consenso. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. 2024. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/seimc-dc-2024-Documento-ITS-geits-gesida-gehep.pdf
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional sobre Sida. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario. 2014. Disponible en:

https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GuiaRecomendacionesDiagnosticoPrecozVIH.pdf

17. Bellhouse C, Walker S, Fairley CK, Vodstrcil LA, Bradshaw CS, Chen MY, et al. Patterns of sexual behaviour and sexual healthcare needs among transgender individuals in Melbourne, Australia, 2011-2014. Sex Transm Infect. 2018;94:212-5. doi: 10.1136/sextrans-2016-052710.
18. Stephens SC, Bernstein KT, Philip SS. Male to female and female to male transgender persons have different sexual risk behaviors yet similar rates of STDs and HIV. AIDS Behav. 2011;15:683-6. doi: 10.1007/s10461-010-9773-1.
19. Moradi G, Soheili M, Rashti R, Dehghanbanadaki H, Nouri E, Zakaryaei F, et al. The prevalence of hepatitis C and hepatitis B in lesbian, gay, bisexual and transgender populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2022;27:47. doi: 10.1186/s40001-022-00677-0.
20. Calendario de Vacunaciones de Andalucía. 2024. Disponible en: https://www.andavac.es/calendario-vacunaciones/ [consultado el 19 de noviembre de 2024].
21. Graham CS, Trooskin S. Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Step Toward Elimination. JAMA. 2020;323:936-7. doi: 10.1001/jama.2019.22313.
22. Van Gerwen OT, Jani A, Long DM, Austin EL, Musgrove K, Muzny CA. Prevalence of Sexually Transmitted Infections and Human Immunodeficiency Virus in Transgender Persons: A Systematic Review. Transgend Health. 2020;5:90-103. doi: 10.1089/trgh.2019.0053.
23. Callander D, Cook T, Read P, Hellard ME, Fairley CK, Kaldor JM, et al. Sexually transmissible infections among transgender men and women attending Australian sexual health clinics. Med J Aust. 2019;211:406-11. doi: 10.5694/mja2.50322.
24. Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, Wirtz AL, Guadamuz TE, Beyrer C. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13:214-22. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70315-8.
25. Green N, Hoenigl M, Morris S, Little SJ. Risk Behavior and Sexually Transmitted Infections Among Transgender Women and Men Undergoing

Community-Based Screening for Acute and Early HIV Infection in San Diego. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1830. doi: 10.1097/MD.0000000000001830.

26. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Indicadores clave: Infección por VIH e Infecciones de Transmisión Sexual. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III / División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis, Dirección General de Salud Pública; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/docs/INDICADORES_VIH_e_ITS_Febrero_2024.pdf
27. Melendez RM, Exner TA, Ehrhardt AA, Dodge B, Remien RH, Rotheram-Borus MJ, et al. Health and health care among male-to-female transgender persons who are HIV positive. Am J Public Health. 2006;96:1034-7. doi: 10.2105/AJPH.2004.042010.
28. Braun HM, Candelario J, Hanlon CL, Segura ER, Clark JL, Currier JS, et al. Transgender Women Living with HIV Frequently Take Antiretroviral Therapy and/or Feminizing Hormone Therapy Differently Than Prescribed Due to Drug-Drug Interaction Concerns. LGBT Health. 2017;4:371-5. doi: 10.1089/lgbt.2017.0057.
29. Hiransuthikul A, Janamnuaysook R, Himmad K, Kerr SJ, Thammajaruk N, Pankam T, et al. Drug-drug intepractions between feminizing hormone therapy and pre-exposure prophylaxis among transgender women: the iFACT study. J Int AIDS Soc. 2019;22:e25338. doi: 10.1002/jia2.25338.
30. Tittle V, Bull L, Boffito M, Nwokolo N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. Clin Pharmacokinet. 2015;54:23-34. doi: 10.1007/s40262-014-0204-8.
31. Leinung MC, Miller CH, Tehrani B, Joseph J. The Effect of Efavirenz on Estradiol Metabolism in Transgender Women. Transgend Health. 2019;4:197-9. doi: 10.1089/trgh.2019.0018.

Cardiovascular Risk Factors in Transgender People after Gender-Affirming Hormone Therapy

Autores:

Esteban Sánchez-Toscano, Jesús Domínguez-Riscart, Laura Larrán-Escandón, Isabel Mateo-Gavira, Manuel Aguilar-Diosdado

Revista:

Journal of Clinical Medicine. Reproducido con permido de MDPI.

Fecha de publicación:

23 de septiembre de 2023

Factor de impacto:

3.9

Cuartil del Journal Citation Report:

Q1

INTRODUCTION

Transgender is used to describe a person whose gender identity is different from their sex assigned at birth[1]. In the last decade, care demand from transgender people has increased due to depathologization movements, greater public awareness, easier accessibility to the healthcare service and lesbian, gay, bisexual, transgender and queer (LGBTQ) support groups. Consequently, the number of transgender people with hormone treatment is growing significantly[2].

Health care for transgender people in Spain is different depending on the Autonomous Community. In 2014, after the approval of the Law for Non-Discrimination based on Gender Identity and Recognition of Rights of Transgender People of Andalusia, it was created a Gender Identity Treatment Unit in each province, made up of multidisciplinary teams (integrated by gynecologists, urologists,

otorhinolaryngologists, psychologists, pediatricians, plastic surgeons and family doctors with endocrinologists as coordinators).

Clinical practice in our province is realised according to the Integrated Care Process for Health Care for Transsexual People of the Ministry of Health and Families[3]. Treatments financed in our public health system are puberty blockers, gender-affirming hormones (GAHs), mastectomy and hysterectomy for transmen and orchiectomy and feminizing genitoplasties in transwomen. Before starting hormonal therapy, the patient's signature is necessary and, in the event that he is under 16 years of age, the signature of both parents (or legal guardian in his absence) is necessary. Gender reaffirmation surgery may be considered in patients older than 18 years who have been in treatment with GAHs for a minimum of 12 months with correct therapeutic adherence.

Traditionally, psychiatric evaluation was necessary to access to hormonal therapy but, nowadays, a favorable report from a mental health professional is not necessary to start GAHS[4]. In our hospital we have two psychologists who accompany people throughout the transition process with cognitive-behavioural therapy if they request it. In the event of detection any negative social factor that affects the patient's health, the social work units are consulted.

Pubertal suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs is proposed in transgender youth whose pubertal development is not complete to give more time for identity exploration[5]. The purpose of gender-affirming hormones is accommodate secondary sexual characteristics to the affirmed gender through the suppression endogenous sex hormone secretion determined by the gonadal sex and maintenance sex hormone levels within the normal range for affirmed gender (clinical practice guidelines recommend testosterone for transmen and estrogens combined with anti-androgen for transwomen)[6].

The most common complications of estrogen treatment described are hypertransaminasemia, dyslipidemia and thromboembolic events[7]. The thrombotic risk seems to be due to procoagulant changes in hemostatic system and the development of resistance to activated protein C; although studies that describe an increased risk of cardiovascular and thromboembolic morbidity and mortality in transwomen used ethinyl estradiol as estrogen, now obsolete for this indication[8]. Testosterone is associated with polycythemia, liver dysfunction, weight gain, altered lipid profile,

higher blood pressure and obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome[9]. It has been published several studies concerning the metabolic effects of GAHS in both transgender man and woman, although results are often contradictory and inconclusive.

Last studies suggest an increase of body mass index in transgender people with GAHs, reporting higher rates of obesity and earlier weight gain in transmen[10]. Results described on changes in body composition are controversial although it appears that GAHs is related with a feminine body fat distribution and lower waist–hip ratio in transwomen and a masculine body fat distribution with lower hip circumference in transmen[11]. It is well established that excess body adiposity is associated with insulin resistance, decreased adiponectin levels, atherogenic dyslipidemia and secretion of pro-inflammatory cytokines; all of which entail an increased CVRF[12]. Likewise, insulin resistance has been described in cisgender men with hypogonadism and in cisgender women with polycystic ovary syndrome[13]; therefore, it would be expected in transmen who received testosterone and transwoman who received anti-androgen drugs.

Both estrogen and testosterone treatment can alter lipid profile although mechanisms behind this changes after GAHs remain unknown. A systematic review suggests with low-quality evidence that testosterone may increase LDL-cholesterol and triglycerides levels and decrease HDL-cholesterol level in transmen; whereas oral estrogens may increase triglycerides levels in transwomen, without changes in the rest of the parameters[14]. Similar results are obtained in adolescents who started GAH after puberty supression[15]. Current evidence reports that systolic and diastolic blood pressure (SBP / DBP) increased or remained stable in transmen, while it decreased or remained stable in transwoman[16].

However, literature about CVRF effects in transgender people receiving hormonal treatment recommended by clinical practice guidelines and current consensus documents is based mainly on observational and retrospective studios, with small sample size, short-time follow-up and heterogeneous population. Our objective is to analyze changes in the metabolic profile of transgender people treated at our hospital.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Study Population

We designed a retrospective before-and-after study to evaluate changes in anthropometric parameters and CVRF in transgender youth and adults cared in Gender Identity Treatment Unit of Hospital Puerta del Mar (Cádiz). Inclusion criteria were the following: transgender over 14 years who started GAHs in our center between January 2017 and December 2020 and completed at least one year of treatment. The study was approved by the Ethics Committee of Puerta del Mar University Hospital (ethical approval code number PEIBA 0474-N-22).

In order to obtain permission to use data in this study, all participants signed an informed consent approved by the Ethics Committee. In case of participants under 18 years old, consent was signed by at least one of their parents (or their legal guardian in their absence). Patients who lost follow-up or refused to sign the informed consent were excluded from the study.

Treatment Protocol

Transmen received injections of testosterone cypionate monthly, starting with 100 mg and adjusting dose every 3-4 months (maximum dosis 200 mg every two weeks). Transwomen received the minimum dose necessary of cyproterone acetate (usually 50 mg daily) to suppress gonadotropins and oral 17-β-estradiol starting with 1-2 mg per day which was increases every 3-4 months (maximum dosis 6 mg per day).

Evaluation of Variables Collected

Variables collected included: demographic data, anthropometric measurements, types of surgery performed, routine blood chemistry analyses, blood pressure level and metabolic comorbidities (diabetes mellitus, arterial hypertension and dyslipidemia). These variables were analyzed before and one year after gender affirming hormones.

Weight was measured in underwear without shoes using a MOBBA platform and MOBBA viewer V-201. Height was measured to the nearest centimeter with a Harpenden stadiometer. Blood pressure was determined with a Riester Minimus II Aneroid Sphygmomanometer after five minutes of rest. The record value is the average of second and third measurements, separated by one or two minutes. Plasma glucose and lipids were determined in venous blood using the Modular DPD biochemistry system (Roche Diagnostics). HbA_{1c} was determined in a Cobas Integra 700 analyzer

(Roche Diagnostics), using an immunoturbidimetric method for whole anticoagulated venous blood. LDL-cholesterol was calculated using the Friedewald formula.

Weight was classified according to BMI[17]: underweight (< 18.5 kg/m^2), normal weight (18.5 – 24.9 kg/m^2), overweight class I (25 – 26.9 kg/m^2), overweight class II (27 – 29.9 kg/m^2), obesity class I (30 – 34.9 kg/m^2), obesity class II (35 – 39.9 kg/m^2), obesity class III (40 – 49.9 kg/m^2) and obesity class IV (≥ 50 kg/m^2).

Diagnosis of diabetes mellitus was performed according to American Diabetic Association (ADA) criteria[18]: random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/mol) in patients with classic symptoms of hyperglycemia; fasting blood glucose (FBG) ≥ 126 mg/dL (≥ 6.99 mmol/L) or glycated hemoglobin (HbA_{1c}) ≥ 6.5% (48 mmol/L). Diagnostic criteria of prediabetes were FBG of 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L) or HbA_{1c} of 5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)[18].

Diagnosis of dyslipidemia was based on ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: total cholesterol ≥ 200 mg/dl (≥ 5.18 mmol/L); LDL–cholesterol ≥ 160 mg/dl (≥ 3.37 mmol/L) or triglycerides ≥ 150 mg/dl (≥ 1,8 mmol/L); and arterial hypertension was defined as levels of SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg[19] .

Statistical Analyses

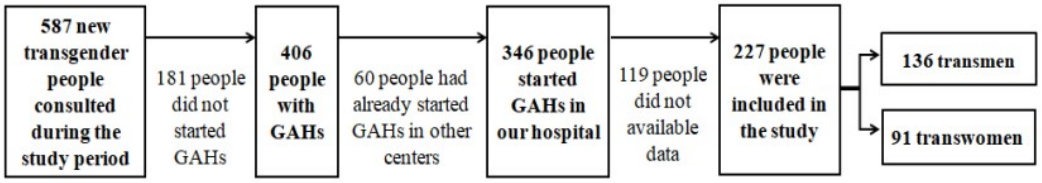
Statistical analyses were performed using the SPSS program (version 23.0 for Windows). Descriptive analyses included frequencies and percentages for qualitative variables, mean and standard deviation for quantitative variables with normal distribution and median and interquartile range for quantitative that does not have a normal distribution. McNemar's test was used to analyze dichotomous variables. After testing for normality of continuous variables with the Kolmogorov–Smirnov test, paired Student's *t*-test was used to analyze normally distributed variables and Wilcoxon signed-rank test to analyze non-parametric variables. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 587 transgender people were attended for the first time in the Multidisciplinary Unit for the Treatment of Sex Reassignment of Cadiz between

January 2017 and December 2020, but only 406 were treated with GAHs. We excluded 60 people who had already started treatment in other centers years before and 119 people who started treatment in our hospital without available data (either due to loss of follow-up or treatment duration less than one year at the time of data collection). Out of the 227 transgender people included in the study, 136 (59.91%) were transmen and 91 (40.09%) were transwomen. Selection procedure is shown in Figure 1.

Figure 1. Patient selection procedure and number of patients for each step of the process.



A total of 587 new transgender people consulted between January 2017 and December 2020, but only 346 started GAHs in our hospital during this period. Data were not available in 119 people, who were excluded. Of the 227 transgender people included, 136 were transmen and 91 transwoman.
GAHs: gender-affirming hormones.

In 2017, a total of 49 patients were recruited (21 transmen and 28 transwomen); in 2018, 49 patients (28 transmen and 21 transwomen); in 2019, 65 patients (47 transmen and 18 transwomen) and in 2020, 64 patients (40 transmen and 24 transwomen). We detected an inversion of the trans-woman/man ratio, being 1.33 in favor of transwomen during the first year and 1.66 in favor of transmen in the last year. In the second half of the study period, the number of patients who started and completed treatment in our Unit increased in a 38%.

Transmen started hormonal treatment with median age of 18 (16-23) years. Only 7 (5.1%) transmen were treated with gonadotropin-releasing hormone analogs before GAHs. In reference to surgery, indicated for transgender people over 18 years of age and a minimum year of hormonal treatment, 28 (20.6%) mastectomies, 22 (16.2%) hysterectomy and 1 (0.7%) masculinizing genitoplasty were performed. Tranwomen started GAHs with median age of 18 (16-22) years. Of them, 10 (11%) had received pubertal suppression. Surgical interventions performed were 8 (8.8%) mammoplasties, 1 (1.1%) Wendler glottoplasty and 8 (8.8%) feminizing genitoplasties.

Changes in anthropometric parameters, blood pressure control and glucose and lipid metabolism are shown in Table 1 and Table 2. Evolution of weight after a year of hormonal treatment is shown in Figure 2 and Figure 3. Both transmen and transwomen developed a significant increase in weight, BMI and systolic and diastolic blood pressure. Transmen showed a worse lipid profile with a decreased of cholesterol-HDL ($p<0.001$) and an increase of triglycerides ($p<0.001$) after hormonal treatment, whereas in transwomen only was detected an increase in total cholesterol ($p=0.008$) without relevant changes in the rest of parameters analyzed. According to the criteria established for dyslipidemia, it was reported a significant increase in the development of dyslipidemia ($p<0.001$ in transmen; $p=0.035$ in transwoman). Lifestyle modifications were prioritized in most people; only three transmen and one transwoman started treatment with statins.

Table 1. Anthropometric, analytical and blood pressure measurements before and one year after GAHs in transmen.

Variable	Before GAHs	A year after GAHs	p value
Weight (kg)[1]	66.36 ± 16.52	69.95 ± 18.15	**<0.001**
BMI (kg/m^2)[1]	25.31 ± 5.69	26.41 ± 6.14	**<0.001**
FBG (mmol/L)	4.55 (4.14 – 4.94)[2]	4.48 ± 0.7[1]	0.118
HbA_{1c} (mmol/mol)[2]	32 (31 – 33)	33 (32 – 37)	**0.040**
Total cholesterol (mmol/L)	4.14 (3.68 – 4.61)[2]	4.21 ± 0.82[1]	0.555
Triglycerides (mmol/L)[2]	0.8 (0.63 – 1.18)	0.95 (0.73 – 1.45)	**<0.001**
LDL–cholesterol (mmol/[2]	2.36 (1.97 – 2.76)	2.46 (2.07 – 2.95)	0.134
HDL–cholesterol (mmol/L)	1.37 (1.14 – 1.58)[2]	1.23 ± 0.27[1]	**<0.001**
SBP (mmHg)[2]	120 (110 – 130)	129 (120 – 140)	**0.006**
DBP (mmHg)[2]	70 (65 – 80)	80 (70 – 86)	**0.015**

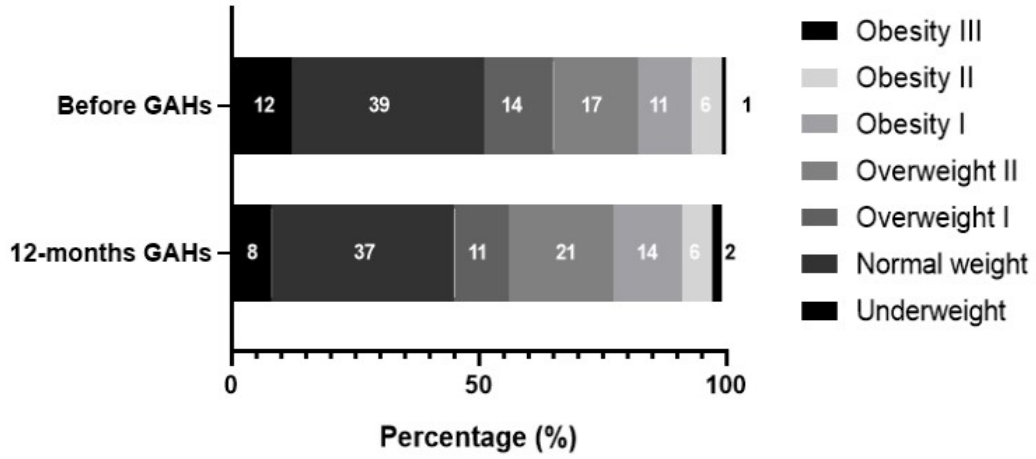
GAHs = gender-affirming hormones; BMI = Body Mass Index; FBG = fasting blood glucose; HbA_{1c} = glycated hemoglobin; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure. [1]Data expressed as mean ± standard deviation, [2]Data expressed as median (interquartile range).

Table 2. Anthropometric, analytical and blood pressure measurements before and one year after GAHs in transwomen.

Variable	Before GAHs	A year after GAHs	p value
Weight (kg)[2]	64.5 (56.5 – 82.1)	67.5 (59.0 – 82.5)	**0.001**
BMI (kg/m^2)[2]	21.63 (19.0 – 26.9)	22.77 (20.4 – 26.6)	**0.003**
FBG (mmol/L)[2]	4.66 (4.33 – 4.88)	4.77 (4.38 – 5.11)	**0.008**
HbA_{1c} (mmol/mol)[2]	32 (30 – 34)	33 (31 – 35)	0.552
Total cholesterol (mmol/L)	3.83 (3.3 – 4.53)[2]	3.8 ± 0.75[1]	**0.008**
Triglycerides (mmol/L)[2]	0.79 (0.63 – 1.01)	0.68 (0.58 – 0.93)	0.115
LDL–cholesterol (mmol/L)	2.28 (1.81 – 2.94)[2]	2.26 ± 0.68[1]	0.415
HDL–cholesterol (mmol/L)	1.2 (1.01 – 1.4)[2]	1.19 ± 0.28[1]	0.084
SBP (mmHg)	120 (116.5 – 133.5)[2]	126.21 ± 18.78[1]	**0.026**
DBP (mmHg)[2]	75 (70-80)	80 (69.5 – 85)	**0.017**

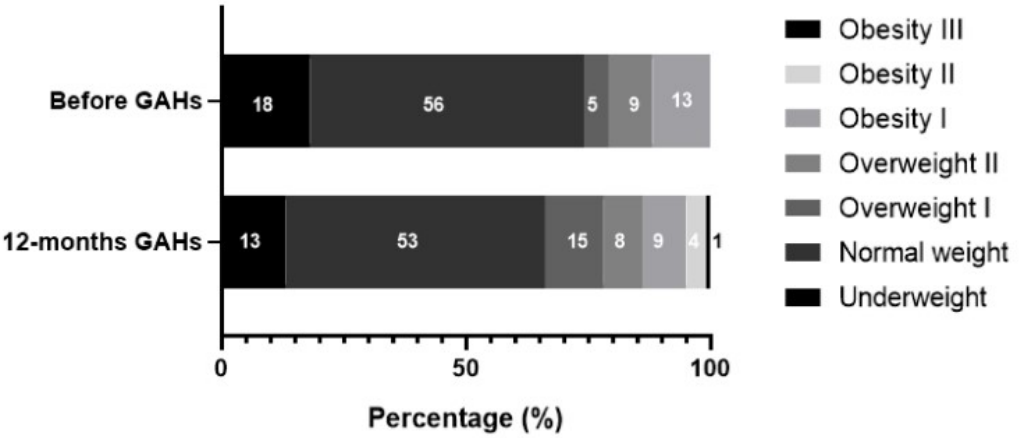
GAHs = gender-affirming hormones; BMI = Body Mass Index; FBG = fasting blood glucose; HbA_{1c} = glycated hemoglobin; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure. [1]Data expressed as mean ± standard deviation, [2]Data expressed as median (interquartile range).

Figure 2. Weight changes in transmen.



Transmen presented a significant increase in both weight ($p<0.001$) and BMI ($p<0.001$) after one year of hormonal treatment. *GAHs: gender-affirming hormones.*

Figure 3. Weight changes in transwomen.



Transwomen presented a significant increase in both weight ($p=0.001$) and BMI ($p=0.003$) after one year of hormonal treatment. *GAHs: gender-affirming hormones.*

Regarding the metabolism of carbohydrates, in transmen was detected an increase of glycosylated hemoglobin ($p=0.040$), while in transwomen significant changes were detected in fasting blood glucose levels ($p=0.008$). However, there were no statistically significant changes in the prevalence of prediabetes and no cases of type 2 diabetes mellitus were reported after treatment. Two transwomen had a diagnosis of type 1 diabetes mellitus: in one of them insulin requirements remained stable while the other one required doubling total insulin dose (from 50 to 97 UI per day). No

thrombotic or major adverse cardiovascular events were reported in either group during the study period.

DISCUSSION

Since the creation of the Gender Identity Treatment Unit of Cádiz, request for health care by transgender people has grown exponentially in recent years, although not all patients started GAHs. This trend has also been described in other works such as the Amsterdam cohort[20]. Likewise, at the beginning of the study period, we served a higher percentage of transwomen than transmen, but this ratio has changed in recent years. Similar data are reported by observational studies published in other countries in the past decade[20].

Transgender population has a higher prevalence of negative health indicators, including sexually transmitted infections, cardiovascular disease, mental health problems and substance abuse[21]. However, there are still many areas that have been poorly analyzed and long-term longitudinal follow-up studies are scarce. The human immunodeficiency virus (HIV) is associated with an increased risk of cardiovascular events both due to direct cardio-metabolic changes of the infection itself and the side effects of antiretroviral treatment. A higher prevalence of HIV infection has been described in transgender people compared to the general population[22]. In our cohort, 1.8% of the subjects were diagnosed with HIV, a proportion lower than that described by other authors, although this may be due to the young population we care for, greater health education and the lack of systematic determination of HIV serology to our patients during the study period.

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in the world. Despite this, only 4% of studies funded by the National Institute of Health for the LGBTQ population between 1989 and 2011 were focused on cardiovascular disease or CVRF. Hence, in 2011 the National Academy of Medicine recommended increasing research in this field.

Data reported by The Behavioral Risk Factor Surveillance System establish that transgender population has a higher risk of cardiovascular disease than general population. Ethinyl estradiol as part of GAHs in transwomen has been associated with a higher rate of thromboembolic events[8] so currently clinical practice guidelines

recommend 17-β-estradiol instead, using transdermal administration to prevent hepatic first-pass metabolism in women over 45 years of age or with high risk of thrombotic events[6].

In transmen, a higher risk of myocardial infarction has been described compared to ciswomen, which could be related to changes that elevation of testosterone induce in arterial intima thickness and atherosclerotic plaque[23,24]. Probably, given the short follow-up of our study and the mainly young population that is treated, we have not detected any cardiovascular or thromboembolic event neither transmen nor transwomen, but it has been identified changes at level of metabolic analytical parameters and various CVRF.

Regarding anthropometric parameters, our study confirms a significant increase in weight in transmen and transwomen, although the incidence of overweight/obesity is significantly higher only in transmen. Other authors have described a higher prevalence of obesity in transgender people compared to general population[15], as well as a significant increase in BMI (from 1.3% to 11.4%) in transmen treated with testosterone in comparison with cisgender women, but not compared with cisgender men[25]. In transwomen, most recent studies report similar results to those obtained in our serie, but percentages in BMI increase after starting hormonal treatment are variable[26-28]. This could be influenced by anti-androgen drugs used (cyproterone acetate or gonadotropin-releasing hormone analogs in Europe and spironolactone in the US), way of estrogen administration (oral in Europe and preference for the transdermal delivery in the US) and duration of hormonal treatment.

It would be interesting to analyze not only the classical anthropometric parameters, also changes in composition of the human body measured by electrical bioimpedance or dual-energy X-ray absorptiometry. A systematic review reported that testosterone therapy increases lean body mass and decreases fat body mass while transwomen experienced an increase of fat body mass and a decrease of lean body mass[29]. However, studies in this field are few and have a small sample size.

GAHs induce early sex-specific lipoprotein and apolipoprotein changes in a dose-dependent manner although their clinical relevance is still unknown[19]. Reviewing analytical parameters, it is reflected in the appearance of a more atherogenic lipid profile, with maintained LDL cholesterol values and a decrease in HDL cholesterol

levels. In transmen treated with testosterone, a significant increase in plasma triglyceride levels was also identified. These results in transmen are consistent with those described by other authors, who report decreases in HDL cholesterol between 3.4% and 23.4% and increases in triglycerides from 7.5% to 44%[30,31].

However, changes in the lipid profile in transwomen were variable in the different series[30-32], which could be influenced by the route of estrogen administration: triglycerides rise more significantly in transwomen treated with oral estradiol than in those treated with transdermal estrogens, a phenomenon that has already been reported in postmenopausal ciswomen. Even a study described favorable effects of estrogen treatment during the first year in transwomen, with a decrease in LDL cholesterol, reduction in triglycerides and a slight increase in HDL cholesterol[33].

The study published by Robinson et al. in 2022 explored the interrelationship between sex hormones and lipid in pre-puberal children, young post-puberal cisgender people and trangender individuals on GAHs. In post-puberal ciswomen was reported a signficant increased of HDLc and a decreased of LDLc compared with cismen. These diference were induced by hormonal therapy in transgender people. The atheroprotective profile was related to the upregulation of HDL/APoA1 drives by estradiol[34]. These effect of estrogens explains why women with premature or early menopause (before 45 years old), natural or surgically induced, have more CVRF than women whose ovarian function ceases later.

Regarding the effect of hormonal treatment on glucose metabolism, we have detected a significant increase in analytical parameters (fasting blood glucose in transwomen and glycated hemoglobin in transmen), although these changes did not translate into an increased incidence of prediabetes in any group. In a systematic review that evaluated the effect of testosterone on insulin resistance, no negative effects were detected at this level (only two of the thirteen studies showed an increase in insulin resistance)[31]. In contrast, a possible interaction between estrogens and the development of insulin resistance in transwomen has been described, but the results are not conclusive[35]. Neither the Amsterdam cohort[36] nor the Strong cohort[37] have reported differences in baseline prevalence and incidence of diabetes in transgender people who initiated GAHs compared with reference cisgender male and female controls. However, when examining the incidence of diabetes in transwomen both taking and not taking

GAHs, there was an increased incidence and prevalence of diabetes compared with ciswomen, suggesting the risks of diabetes may not be related to hormonal therapy[38].

About arterial hypertension, our study detected an increase in SBP and DBP in both genders. Several studies report small elevations in SBP, but without clinical significance[39,40]. A more recent study published in 2021 that included a total of 470 subjects with a follow-up of upper to two years conclude that SBP increase 2.6 mmHg in transmen and decrease 4 mmHg in transwomen at four months from starting GAHs, which was maintained during the follow-up period, whereas DBP does not change[41]. However, the evidence on the relationship between blood pressure and GAHs may be influenced by various confounding factors such as age, smoking and hormonal therapy duration.

First measure taken in patients with weight gain and non-specific alterations in the metabolic profile was lifestyle interventions, through a nutritional education program taught by nursing. Only four patients required statins after one year of hormonal treatment due to important elevations in LDL-cholesterol, according to clinical practice guidelines for general population. We did not started metformin in transgender population with prediabetes, prioritizing physical exercise and dietary advice. Neither antihypertensive therapy was prescribed one year after GAHs.

Our study has some limitations. Firstly, its retrospective nature and the short follow-up may not be sufficient to derive definitive conclusions about the association between CVRF and cross-sex hormonal therapy. Follow-up this cohort will be critical to our understanding of long-term effect on chronic health and the impact on cardiovascular morbidity and mortality. These results refer to the use of oral estrogens and intramuscular testosterone, so it would be necessary new studies to confirm whether these changes also occur with transdermal administration. It should be noted that the study was carried out on one center makes it possible to avoid differences secondary to changes in therapeutic regimens and clinical practices that might exist between centers due to hormone treatment is not entirely standardized.

CONCLUSIONS

Demand for GAHs is growing exponentially in recent years and the treatment is started at increasingly younger ages. This requires a deep knowledge of the vascular

pathophysiology and cardiovascular impact of hormonal therapy, not only of GAHs, also of puberty blockers. Transgender people treated in our hospital showed a tendency to a worse metabolic profile after starting hormonal treatment, developing early changes in lipid and carbohydrate metabolism and the systolic and diastolic blood pressure control, in addition to a significant gain weight.

The results suggest the need for lifestyle interventions from the beginning of GAHs to achieve optimal body weight management. It is necessary raising awareness about side effects to improve therapeutic adherence to these interventions. Moreover, it would be interesting to discuss about targets for CVFR control in transgender population to develop strategies for primary cardiovascular prevention that allows taken early therapeutic actions when necessary. Nowadays, there are no clinical practice guidelines for monitoring CVRF in this group, apart from the recommendations made for the general population. Perhaps, more strict objectives should be established based on the current evidence.

Finally, results obtained in our study open new lines of research. The use of methods for assessment of body composition in transgender people would be useful to determine if the increase in body mass index is related to a gain in muscle mass and/or lean mass. In addition, an analysis of circulating inflammatory cytokines before and after hormonal treatment would contribute to a better understanding of the changes in the metabolic profile reported in our work.

REFERENCES

1. Rosendale, N.; Goldman, S.; Ortiz, G. M.; Haber, L.A. Acute Clinical Care for Transgender Patients: A Review. *JAMA Intern Med*. **2018**, *178*, 1535–43.
2. Salas-Humara, C.; Sequeira, G.M.; Rossi, W.; Dhar, C.P. Gender Affirming Medical Care of Transgender Youth. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. **2019**, *49*, 100683.
3. Andalusian Ministry of Health. Integrated Healthcare Assistance Process for Adult Transgender Individuals. Seville: Regional Government of Andalusia; **2016**.
4. Gómez-Gil, E.; Esteva de Antonio, I.; Fernández Rodríguez, M.; Almaraz Almaraz, M.; Hurtado Murillo, F.; Gómez Balaguer, M.; Asenjo Araque, N.; Mora Porta, M.; Halperin Rabinovich, I.; Fernández García, R.; Montejo González, Á.L.; Gidseen, G. New care models for transgender people in the Spanish Health System:

demands, controversies and reflections. *Rev Esp Salud Publica*. **2020**; 94, e202011123.

5. Rew, L.; Young, C.C.; Monge, M.; Bogucka, R. Review: Puberty Blockers for Transgender and Gender Diverse Youth-A Critical Review of the Literature. *Child Adolesc Ment Health*. **2021**, *26*, 3-14.
6. Hembree, W.C.; Cohen-Kettenis, P.T.; Gooren, L.; Hannema, S.E.; Meyer, W.J.; Murad, M.H.; Rosenthal, S.M.; Safer, J.D.; Tangpricha, V.; T`Sjoen, G.G. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. **2017**, *102*, 3869-903.
7. Moore, E.; Wisniewski, A.; Dobs, A. Endocrine Treatment of Transsexual People: A Review of Treatment Regimens, Outcomes, and Adverse Effects. *J Clin Endocrinol Metab*. **2003**, *88*, 3467-73.
8. Defreyne, J.; Van de Bruaene, L.D.L.; Rietzschel, E.; Van Schuylenbergh, J.; T'Sjoen, G.G.R. Effects of Gender-Affirming Hormones on Lipid, Metabolic, and Cardiac Surrogate Blood Markers in Transgender Persons. *Clin Chem*. **2019**, *65*, 119-34.
9. Araujo, A.B.; Dixon, J.M.; Suarez, E.A.; Murad, M.H.; Guey, L.T.; Wittert, G.A. Clinical Review: Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. **2011**, *96*, 3007-19.
10. Kyinn, M.; Banks, K.; Leemaqz, S.Y.; Sarkodie, E.; Goldstein, D.; Irwig, M.S. Weight Gain and Obesity Rates in Transgender and Gender-Diverse Adults Before and During Hormone Therapy. *Int J Obes (Lond).* **2021**, *45*, 2562-9.
11. Klaver, M.; de Blok, C.J.M.; Wiepjes, C.M.; Nota, N.M.; Dekker, M.J.H.J.; de Mutsert, R.; Schreiner, T.; Fisher, A.D.; T´Sjoen, G.; den Heijer, M. Changes in Regional Body Fat, Lean Body Mass and Body Shape in Trans Persons Using Cross-Sex Hormonal Therapy: Results From a Multicenter Prospective Study. *Eur J Endocrinol*. **2018**, *178*, 163-71.
12. Moghbeli, M.; Khedmatgozar, H.; Yadegari, M.; Avan, A.; Ferns, G.A.; Ghayour Mobarhan, M. Cytokines and the Immune Response in Obesity-Related Disorders. *Adv Clin Chem*. **2021**, *101*, 135-168.
13. Guzick, D.S. Cardiovascular Risk in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. **2004**, *89*, 3694-95.

14. Maraka, S.; Singh Ospina, N.; Rodriguez-Gutierrez, R.; Davidge-Pitts, C.J.; Nippoldt, T.B.; Prokop, L.J.; Murad, M.H. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. **2017**, *102*, 3914-23.
15. Klaver, M.; de Mutsert, R.; van der Loos, M.A.T.C.; Wiepjes, C.M.; Twisk, J.W.R.; den Heijer, M.; Rotteveel, J.; Klink, D.T. Hormonal Treatment and Cardiovascular Risk Profile in Transgender Adolescents. *Pediatrics*. **2020**, *145*, e20190741.
16. Olson-Kennedy, J.; Okonta, V.; Clark, L.F.; Belzer, M. Physiologic Response to Gender-Affirming Hormones Among Transgender Youth. *J Adolesc Health*. **2018**, *62*, 397-401.
17. Salas-Salvadó, J.; Rubio, M.A.; Barbany, M.; Moreno, B. SEEDO 2007 Consensus for the Evaluation of Overweight and Obesity and the Establishment of Therapeutic Intervention Criteria. *Med Clin (Barc).* **2007**, *128*, 184-200.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. **2022**, *45*, S17-S38.
19. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. **2019**, *290*, 140-205.
20. Wiepjes, C.M.; Nota, N.M.; de Blok, C.J.M.; Klaver, M.; de Vries, A.L.C.; Wensing-Kruger, S.A.; de Jongh, R.T.; Bouman, M.B.; Steensma, T.D.; Cohen-Kettenis, P.; Gooren, L.J.G.; Kreukels, B.P.C.; den Heijer, M. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972-2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. *J Sex Med*. **2018**, 15, 582–90.
21. Safer, J.D.; Tangpricha, V. Care of the Transgender Patient. *Ann Intern Med*.. 2019. 171, ITC1-16.
22. Gogia, S.; Coromilas, A.; Regan, S.; Stone, L.; Fourman, L.T.; Triant, V.A.; Neilan, T.G.; Zanni, M.V. Cardiovascular Risk Profile of Transgender Women With HIV: A US Health Care Database Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018, 79, e39–e41.