



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*

## **Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)**

### **Testosterona enantato para pacientes pediátricos y adultos con trastorno de la identidad de género**

**Reporte No. 2**

**Diciembre 2020**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

García-Lozada, Diana. Optómetra. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Prada Mancilla William Andrés. Médico. Especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

### **Revisores**

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Velandia, María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Entidad que solicita el estudio**

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud

y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Consideraciones técnicas**

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el Min Salud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

### **Citación**

García-Lozada, D; Prada-Mancilla W. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario). Testosterona enantato para pacientes pediátricos y adultos con trastorno de la identidad de género. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co) © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

## Testosterona enantato para pacientes pediátricos y adultos con trastorno de la identidad de género

### 1. Descripción del medicamento

**Principio activo del medicamento:** Testosterona enantato

**Forma farmacéutica:** Concentración: 250mg/1 ml.

**Vía de administración:** intramuscular (IM)

**Indicación INVIMA:** en el hombre hipogonadismo, trastornos de la potencia, climaterio masculino, anemia aplásica; en la mujer menopáusica, mastopatías, miastalgias premenstruales, dismenorrea y frigidez.

**Uso UNIRS:** trastorno de la identidad de género

### 2. Pregunta de investigación

<b>Población</b>	Pacientes pediátricos y adultos con trastorno de identidad de género
<b>Intervenciones</b>	Testosterona enantato
<b>Comparador</b>	Terapia estándar
<b>Desenlaces</b>	Eficacia/ Efectividad: virilización, cese menstruación Seguridad: eventos adversos, acné, menorragia, alergia

### 3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, donde se incluyeron todo tipo de artículos. Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, Epiemonikos); también se hizo búsqueda literatura gris (OpenGrey) y Google Scholar.

Una vez realizado este paso, la selección de los artículos incluidos fue realizada en dos pasos: tamización por título y abstract y lectura por texto completo siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos

obtenidos de la revisión.

#### **4. Resultados**

Todos los estudios incluidos son revisiones sistemáticas de estudios observacionales, en su mayoría reportes de caso, de corte transversal o cohortes retrospectivas, con pequeños tamaños de muestra, los cuales mencionan varios tratamientos hormonales para la disforia de género, algunos con testosterona; entre éstos últimos, la mayoría se refiere a testosterona undecanoato, propionato o cipionato.

Chew 2018 incluyó 5 estudios con testosterona (n=280) en adolescentes transgénero, entre 14 y 19 años y evaluó los efectos físicos, psicosociales y cognitivos. La testosterona resultó en virilización, incluyendo voz más baja, agrandamiento del clítoris y crecimiento del vello corporal en un patrón masculinizado. La menstruación cesó en la mayoría de las adolescentes transexuales dentro de los 6 meses, con un tiempo promedio de cese de 2.9 meses. La testosterona resultó en aumento de testosterona total y libre, y la mayoría de los participantes alcanzaron niveles dentro del rango masculino normal después de 6 meses, así como disminuciones significativas en LH y FSH. Esto estuvo acompañado por una disminución en los niveles de estradiol después de 6 meses, que fue estadísticamente significativa en 2 estudios, pero no significativo en un estudio. Por otra parte, la monoterapia con testosterona condujo a un aumento significativo tanto en la densidad mineral ósea absoluta como en las puntuaciones z en la columna lumbar y la cadera de adolescentes transexuales tratados previamente con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. Sin embargo, sus puntuaciones z no alcanzaron las de los controles emparejados por sexo asignados por edad y nacimiento, aparte de las puntuaciones z en la cadera de los individuos con edades óseas mayores. Específicamente, las puntuaciones z en la columna y la cadera fueron -0,15 y -0,37, respectivamente, en aquellos con edades óseas más jóvenes (<15 años) y -0,06 y 0,02, respectivamente, en aquellos con edades óseas mayores (≥15 años). La monoterapia con testosterona dio como resultado un aumento de la velocidad de crecimiento en comparación con los pares de la misma edad en un estudio, 29 pero no se especificó el impacto en la altura final (ni en la edad ni en la etapa de la pubertad al comienzo). La testosterona también se asoció con el aumento de peso, resultando en un IMC absoluto significativamente elevado desde una línea de base promedio de 20,7 a 22,4 en 6 meses. Este aumento en el IMC fue menor que el de los adolescentes varones de la misma edad. La testosterona no tuvo un efecto significativo sobre el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Aunque en un estudio se observó aumento de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] y ALT) después de un año, otro estudio no reveló ningún cambio significativo en la AST y una disminución en ALT después de 4 a 6 meses. El tratamiento con testosterona disminuyó la tirotropina y la fT4 para estar fuera de los rangos de referencia normales, aunque estos cambios no fueron clínicamente relevantes porque no hubo hipo ni hipertiroidismo clínico o bioquímico en los participantes. La creatinina sérica aumentó después de 6 meses de testosterona sin cambios posteriores a partir de entonces y se pensó que reflejaba un aumento en la masa muscular. Hb y Hct aumentaron después de 6 meses, pero se mantuvieron estables durante los siguientes 6 meses dentro de los rangos de referencia masculinos, mientras que otro estudio no reveló valores significativos cambio en estos parámetros en cualquier etapa. La presión arterial sistólica estaba elevada en los individuos tratados, con un aumento promedio de 5 mm Hg

después de 6 meses (1).

Críticamente, ningún investigador ha examinado los efectos psicosociales de estos tipos de terapia hormonal en los jóvenes transgénero. En cuanto a los efectos cognitivos, los investigadores también examinaron los efectos de la testosterona en adolescentes transexuales en las tareas de rotación mental, en las que observaron mejoras de moderadas a fuertes en la precisión y el tiempo de reacción. Al igual que en los niños de control, los adolescentes transexuales tratados también demostraron una mayor activación de las regiones del cerebro implicado en la rotación mental en la fMRI (1).

Se notificaron pocos efectos secundarios con el tratamiento con testosterona, con reacciones de inyección localizadas (5,6%) y fatiga (8%), todos relativamente poco frecuentes. Sin embargo, el acné (37,5%) y la menorragia (25%) fueron quejas frecuentes (1).

El estudio de Singh-Ospina 2017, sobre el efecto de los esteroides sexuales en la salud ósea de las personas transgénero, incluyó 8 estudios con testosterona (n=247) pero solamente uno con enantato (n=15). Concluyó que no se encontraron cambios estadísticamente significativos en la densidad mineral ósea en comparación con la línea de base en el cuello femoral, la columna lumbar o la cadera total a los 12 meses o en la columna lumbar o el cuello femoral después de 24 meses de tratamiento, incluso en los pacientes tratados con testosterona (2).

El meta análisis de Klaver 2017 abarcó 8 estudios prospectivos en pacientes transgénero tratados con testosterona, 2 con enantato (n=61). Los desenlaces de interés fueron el peso corporal total (kilogramos [kg]), la grasa corporal total (kg) y la masa corporal magra total (kg). Se observó que en el grupo de hombres transgénero, el peso corporal cambió con +1,7 kg (IC 95%: 0,7; 2,7), la grasa corporal con -2,6 kg (IC 95%: -3,9; -1,4) y la masa corporal magra con +3,9 kg (IC 95%: 3,2; 4,5). La terapia hormonal cruzada aumenta el peso corporal en ambos sexos. En el grupo de mujeres transgénero, se observa un aumento de grasa corporal y una disminución de la masa corporal magra, mientras que los efectos opuestos se observan en el grupo de hombres transgénero (3).

La publicación de Costa 2016 presentó los resultados de 17 estudios, de los cuales 7 utilizaron testosterona (n=729) como tratamiento hormonal cruzado y 1 solamente enantato (n=12) en individuos con disforia de género, con edades promedio entre 26 y 35 años. Los desenlaces de interés eran: depresión, estados de ánimo y autoestima; ansiedad y tensión; psicopatología global y relacionada con la personalidad; calidad de vida relacionada con la salud mental; síntomas disociativos; funcionamiento psicosocial, interpersonal y emocional; y malestar social, estrés percibido y malestar corporal. Esta revisión sugiere que la angustia mental relacionada con la disforia de género puede beneficiarse de la intervención del tratamiento hormonal, aunque no se analizan por separado los resultados de los estudios que utilizaron testosterona (4).

Velho 2017 incluyó 13 artículos sobre el tratamiento de hombres transgénero entre 22 y 36 años (media de edades), tratados con cualquier tipo y dosis de testosterona, de los cuales 4 (n=55) fue con testosterona enantato. Los desenlaces de interés fueron los efectos sobre el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial, el hematocrito, la hemoglobina, el perfil de lípidos y las enzimas hepáticas. En conclusión, la administración de testosterona exógena a hombres transgénero se asoció con aumentos modestos en el IMC, hemoglobina / hematocrito y colesterol LDL, y con disminuciones en el colesterol HDL. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar los riesgos a largo plazo de la terapia con testosterona, especialmente en lo que se refiere a los riesgos

cardiometabólicos como la diabetes, la dislipidemia y el síndrome metabólico (5).

La revisión de Karalexi 2020, reunió 10 estudios (n=384) en adultos jóvenes transgénero en tratamiento hormonal de reafirmación de género, pero solamente uno de los estudios era de testosterona (n=21). Sugiere un efecto potencialmente potenciador del tratamiento hormonal que reafirma el género en la función cognitiva en individuos adultos jóvenes transgénero pero aclara que se necesitan estudios longitudinales adecuadamente diseñados y culturalmente diversos con muestras más grandes y homogéneas, períodos de seguimiento más prolongados y control de todas las covariables intermedias, incluido el historial de tratamientos anteriores, para poder extraer conclusiones firmes (6).

La revisión de White Hughto 2016, arrojan resultados similares a los anteriores. Las intervenciones de terapia hormonal para mejorar la salud mental y la calidad de vida en personas transgénero con disforia de género no se han evaluado en ensayos controlados. La evidencia de baja calidad sugiere que la terapia hormonal puede producir mejoras en el funcionamiento psicológico. Se necesitan ensayos controlados prospectivos para investigar los efectos de la terapia hormonal en la salud mental de las personas transgénero (7).

Respecto a la ocurrencia de eventos adversos, McFarlane 2018, con un total de 43 estudios observacionales, halló 8 reportes de caso de testosterona en individuos diagnosticados con disforia de género que estuvieran siendo tratados con terapia hormonal de afirmación de género. El único tipo histológico informado en más de una ocasión después el inicio de la terapia con testosterona fue cáncer de mama. La edad media de los individuos fue de 39 años y todos los casos fueron carcinoma ductal de mama con estado de receptor hormonal variable. Al igual que en la población femenina en general, la mayoría de los cánceres de mama identificados fueron ER positivos. Siete de estos ocho informes de casos describen individuos que están por debajo de la edad promedio para el diagnóstico de cáncer de mama. No está claro si esto refleja un riesgo inherente de la terapia con testosterona, si la testosterona se ha seleccionado de alguna manera para los casos de aparición más joven, o si estos individuos tenían una predisposición genética al desarrollo de cáncer de mama no relacionado con la terapia hormonal. Hay datos contradictorios en la literatura sobre si la testosterona estimula el cáncer de mama (8).

El meta análisis publicado por Maraka 2017, realizó un análisis de sensibilidad que incluyó a personas transgénero que fueron tratadas solo con testosterona IM (seis estudios). El cambio en el nivel de colesterol total en suero se volvió estadísticamente significativo con un aumento de 10,2 mg / dL (IC 95%: 1,7 a 18,6 mg / dL) a los 12 meses. Además, hubo un aumento estadísticamente significativo en los niveles séricos de LDL-C (11,9 mg / dL; IC 95%: 5,9 a 17,9 mg/dL) y una disminución en el nivel de HDL-C (28,1 mg / dL; IC 95%: 210,9 a 25,3 mg / dL). No hubo cambios significativos en los niveles séricos de TG (8,9 mg / dL; IC 95%: 26,3 a 24,1 mg / dL) (9).



## 6. Agencias sanitarias

### FDA

En consulta realizada el 04 de diciembre de 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, la testosterona enantato no tiene uso designado de medicamento huérfano (10). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information se reconoce el medicamento testosterona enantato como uso “*off label*” en pacientes adultos transgéneros de mujer a hombre. Se consideran tanto la vía de administración IM como la subcutánea (no son intercambiables) y tópica, así: (11)

- IM (enantato de testosterona o cipionato de testosterona): 100 a 200 mg cada 2 semanas o 50 a 100 mg cada semana.
- SC (enantato de testosterona o cipionato de testosterona): 50 a 100 mg por semana
- Tópico:

Gel (1% o 1,62%): 50 a 100 mg al día

Sistema transdérmico (Androderm): 2 a 8 mg / día

Ajuste de la dosis: puede ajustar la dosis después de  $\geq 3$  meses según la respuesta clínica y los niveles séricos de testosterona.

### EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 04 de diciembre de 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de testosterona enantato en pacientes con trastorno de la identidad de género.



## 5. Conclusiones

La evidencia evaluada en el uso de testosterona enantato para el trastorno de la identidad de género presenta limitaciones metodológicas ya que son datos obtenidos en estudios descriptivos con pocos pacientes, por lo que no es posible establecer su eficacia/efectividad o seguridad. Sin embargo, se reportan beneficios psicológicos y de calidad de vida para los hombres transgénero. En la plataforma UpToDate (Lexicomp) se reconoce el medicamento testosterona enantato como de uso “off label” en pacientes adultos transgéneros de mujer a hombre

**Puntos clave de la evidencia:** El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

### **Acerca de este resumen de evidencia**

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

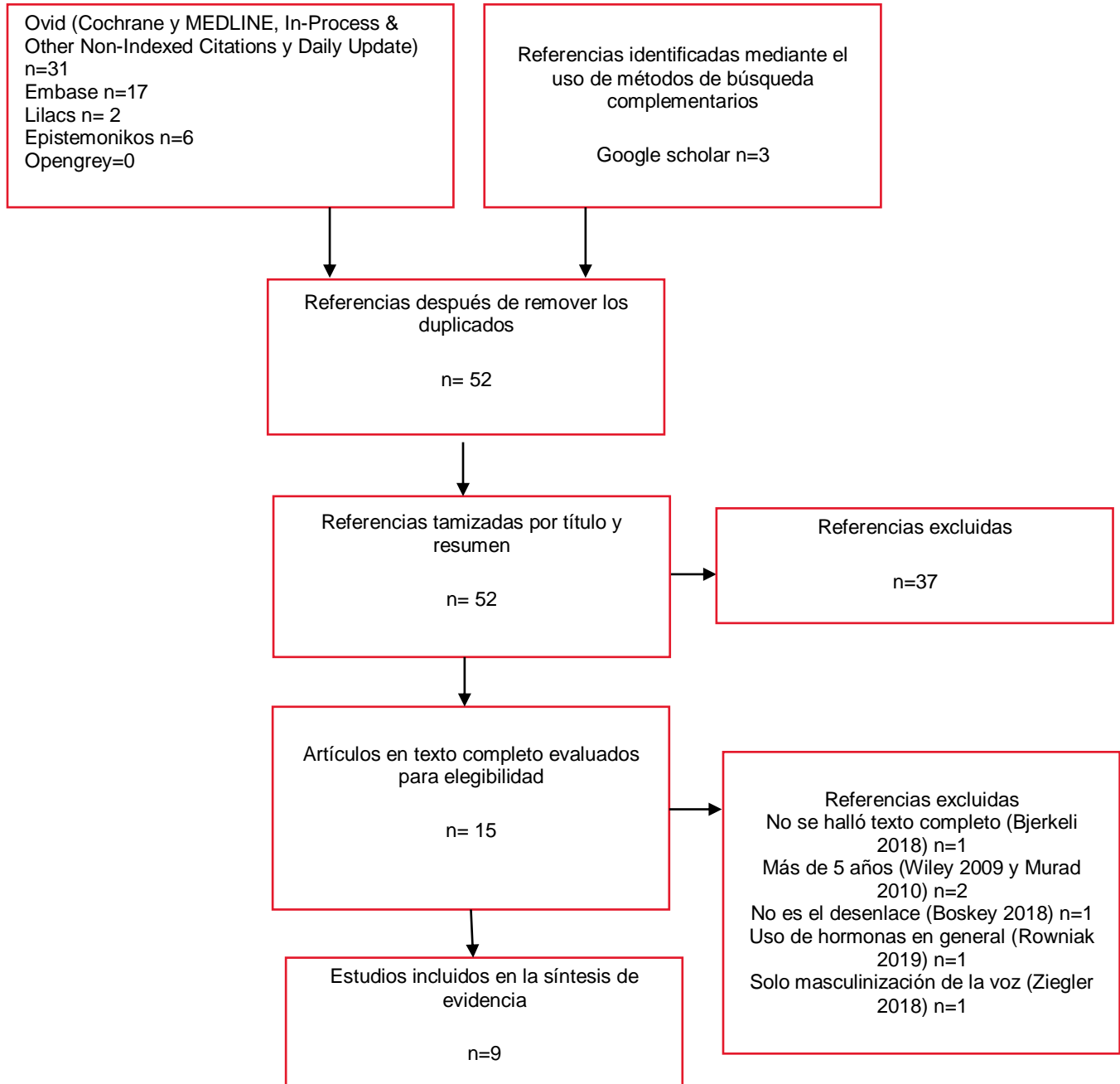
Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

## 6. Referencias

1. Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Hormonal treatment in young people with gender dysphoria: A systematic review. *Pediatrics*. 2018;141(4).
2. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Effect of sex steroids on the bone health of transgender individuals: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3904–13.
3. Klaver M, Dekker MJHJ, de Mutsert R, Twisk JWR, den Heijer M. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia*. 2017;49(5).
4. Costa R, Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1953–66.
5. Velho I, Figuera TM, Ziegelmann PK, Spritzer PM. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology*. 2017;5(5):881–8.
6. Karalexi MA, Georgakis MK, Dimitriou NG, Vichos T, Katsimpris A, Petridou ET, et al. Gender-affirming hormone treatment and cognitive function in transgender young adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;119(February):104721.
7. White Hughto JM, Reisner SL. A Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals. *Transgender Heal*. 2016;1(1):21–31.
8. McFarlane T, Zajac JD, Cheung AS. Gender-affirming hormone therapy and the risk of sex hormone-dependent tumours in transgender individuals—A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):700–11.
9. Maraka S, Ospina NS, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3914–23.
10. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
11. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

## 7. Anexos

### Anexo 1. Diagrama PRISMA





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

***Evidencia que promueve Confianza***



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)