



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REASIGNACION EN
TRANSEXUALES SOBRE ARQUITECTURA DEL SUEÑO, MEMORIA
VERBAL, LENGUAJE Y ORIENTACION**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN QUE SE SUSTENTARÁ PARA OPTAR POR EL
GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS EN EL AREA DE PSIQUIATRÍA**

PRESENTA:
EVALINDA BARRÓN VELÁZQUEZ

TUTOR:
DR. EN C.M. RAFAEL J. SALÍN PASCUAL
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COORDINADOR DE LA SEDE:
DR. FIACRO JIMÉNEZ PONCE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

JUNIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REASIGNACIÓN EN
TRANSEXUALES SOBRE ARQUITECTURA DEL SUEÑO, MEMORIA VERBAL,
LENGUAJE Y ORIENTACIÓN**

Firma del Tutor

Dr. en C.M. Rafael J. Salín Pascual

Firma del Profesor Titular

Dr. Fiacro Jiménez Ponce

Firma del Alumno

Evalinda Barrón Velázquez

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital General de México por abrirme sus puertas en este proceso de mi formación

A mis maestros y guías Dr. Rafael Salín Pascual y Dr. Fiacro Jiménez Ponce por su paciencia y enseñanzas

A la comunidad LGBT y en especial a las valientes mujeres transexuales que participaron en el estudio por permitirme ser parte de su vida.

A mis padres y hermano por su amor y apoyo

A Xamanek López, por caminar a mi lado en cada paso.....Cordón de tres dobleces no se rompe pronto.

A grupo Medico Carracci por su colaboración

Índice

Resumen estructurado	2
Marco teórico	4
Planteamiento del problema	27
Pregunta de trabajo	28
Objetivos	28
Justificación	29
Hipótesis	29
Tipo de estudio	30
Calculo de la muestra	31
Variables operativas	33
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	35
Metodología	35
Análisis estadístico	40
Conflicto Bioético	41
Relevancia y expectativas	42
Resultados	43
Discusión	69
Conclusiones	77
Referencias	79
Anexo 1. Carta de consentimiento bajo información	83
Anexo 2. test de normalidad	93

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La transexualidad se define como la convicción en la cual un individuo se identifica con el género opuesto a su sexo biológico, desea vivir y ser aceptado como tal; se caracteriza por presentar una discordancia entre la identidad de género y el sexo biológico, lo anterior tiene gran impacto psicológico y social en el paciente debido a la estigmatización. Tanto la neurobiología relacionada con la transexualidad, cómo la manera en que la administración hormonal afecta el funcionamiento de las estructuras cerebrales implicadas en la identidad de género aún son desconocidas. Sin embargo, se ha visto que en pruebas neuropsicológicas los transexuales tienen puntuaciones en las funciones verbales correspondientes a las del género con que se identifican ya que las estructuras cerebrales como el hipotálamo y núcleo supraquiasmático son comparables. Dichas estructuras regulan los ciclos circadianos, por lo cual también podrían presentar un dimorfismo genérico en sujetos transexuales. **Hipótesis:** Si la terapia hormonal de reasignación en transexuales con estrógenos conjugados, administrados por seis meses, tienen efecto en la neurofisiología de estos sujetos, entonces encontraremos, con respecto al sueño: cambios en su arquitectura, aumento del porcentaje de tiempo, disminución proporcional de la etapa uno, aumento de ondas lentas, cambios en SMOR, así como alteraciones en la memoria verbal, aumento en fluidez de lenguaje de orientación visoespacial en la prueba Neuropsi de atención y memoria. **Objetivos primarios:** Determinar las variaciones en arquitectura del sueño posterior a seis meses de terapia hormonal. Distinguir las modificaciones en memoria verbal, lenguaje y orientación visoespacial posterior a terapia de reasignación hormonal durante el lapso antes mencionado. Reportar los cambios generales en puntaje de la prueba Neuropsi atención y memoria. **Metodología:** Se reclutaron seis sujetos con diagnóstico de trastorno de identidad de género de acuerdo al DSM IV-TR, que cumplieron con los criterios de idoneidad de Harry Benjamín: a) el paciente reafirmó más su identidad de género durante la experiencia de la vida real o durante psicoterapia; b) superaron otros problemas identificados para mejorar o mantener un estado estable de salud mental; c) el paciente usó las hormonas de manera responsable; d) fueran vírgenes a tratamiento, o no lo hubieran tomado en al menos un año, previo al estudio. Se excluyeron a los sujetos con las siguientes características: a) con terapia hormonal actual o menor a un año previo al inicio del estudio; b) presencia de enfermedades endocrinas, hipertensión arterial severa, tromboflebitis, disfunción hepática; c) trastornos psiquiátricos comorbidos que requirieron tratamiento farmacológico. Con los individuos seleccionados se realizó historia clínica completa, se corroboraron los diagnósticos psiquiátricos con CIDI I y CIDI II, se realizaron exámenes de laboratorio: química sanguínea, electrolitos séricos, niveles basales de hormonas sexuales y tiroideas, polisomnografía, Neuropsi atención y memoria. Fue aplicada la

terapia hormonal de reasignación, de acuerdo a las dosis establecidas por el protocolo de Benjamín para la inducción de diseño de características sexuales y mantenimiento con estrógenos conjugados (0.625 mg/d), con citas quincenales para recabar blíster, asegurando la adherencia terapéutica; se realizaron Retest de polisomnografía a las doce y veinticuatro semanas. **Análisis estadístico:** Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar normalidad, posteriormente un modelo lineal general de medidas repetidas a fin de comparar cada una de las variables del Neuropsi, así como puntuaciones totales y variables de sueño basales, a los tres y seis meses; con el anterior procedimiento también se pudieron observar discrepancias en los niveles hormonales en estado de reposo, durante el mismo lapso antes mencionado; así también se realizó un análisis de correlación de Pearson entre los niveles de hormonas, las variables neuropsicológicas y de sueño, además de un modelo lineal general para las mismas que tuvieran significancia estadística ($<0,05$) en el análisis de correlación. Finalmente se realizó una prueba de ANOVA para las variables de sueño entre los sujetos transexuales y sujetos control **Resultados:** En el caso de las funciones ejecutivas se advirtió un descenso de los puntos totales de la prueba de detección visual de dígitos, con lo cual se reflejó la atención sostenida de los sujetos, el aumento en los puntajes de fluidez no verbal, disminución de la puntuación en el momento de realizar el *stroop*. Existe una aminoración del puntaje de dígitos en regresión que evalúa memoria de trabajo y la memoria verbal. Se encontró una correlación negativa entre los niveles de estradiol y el puntaje de cubos en progresión, detección visual de dígitos, formación de categorías y *stroop* de interferencia, una correlación directa entre los niveles de testosterona y el puntaje de reconocimiento de caras con una diferencia estadísticamente significativa. La proporción de N2 donde se observa sueño delta aumenta y hay diferencias con los controles hombres y mujeres sin trastorno de identidad de género.

Palabras clave: Transexual, terapia de reasignación, sueño, neuropsicología,

Marco Teórico

Introducción

La presión justa que ejercen las personas transexuales para exigir la atención médica y el respeto a sus derechos no es equiparable a la información que el sector salud tiene sobre esta otra posibilidad de la existencia humana. Es evidente que las instituciones médicas y legales se han visto rebasadas por el problema. La respuesta de los médicos, psicólogos y personal de salud, así como de la población en general, intentan enmascarar su ignorancia, pero sobre todo la intolerancia.

El patrón de marginalidad a veces obliga a los transexuales a llevar un estilo de vida bisexual (casarse o asumir relaciones socialmente aceptadas, es decir, una doble vida), pues pueden optar por este patrón bisexual y tener relaciones sexuales con mujeres (asumiendo el papel masculino) y con hombres (asumiendo el femenino), en muchas ocasiones, sin protección.

Lo anterior ha llevado a reconsiderar el estilo y calidad del trato médico, de los transexuales, además de que surja la necesidad de un entendimiento de la neurobiología condicionante de este patrón de conducta.¹

Definición

La persona transexual (TS) o con trastorno de identidad de género se percibe en un cuerpo del sexo opuesto al de su género biológico somático o de apariencia (fenocopia). Es decir, se siente como una mujer que está en un cuerpo de un hombre o viceversa. Al primer tipo se le conoce como mujer transexual y al segundo como hombre transexual. Esta distinción es vital por razones de respeto y para poder usarla como el centro de la serie de conceptos que giran alrededor. La transexualidad no está directamente relacionada con la orientación sexual, la cual consiste en la atracción por las personas de un género en particular (hetero y homosexual) o por ambos (bisexual).¹

Es la forma más grave de los trastornos de identidad de género, se caracteriza por la insatisfacción manifiesta con el género asignado de nacimiento en contraposición con el deseo intenso de pertenecer al opuesto y vivir como tal; por ello, estas personas manifiestan la voluntad de modificar mediante métodos hormonales y quirúrgicos su aspecto físico, con el objetivo de hacerlo lo más semejante posible con el género deseado.

Su etiología no se conoce por el momento, no habiéndose descrito ninguna alteración del sexo genético en estos sujetos, siendo el cariotipo el que corresponde al sexo biológico.²

La identidad de uno mismo o autocognición, es un fenómeno complejo que va más allá de lo meramente sexual, reproductivo o erótico, debido a que hay estilos diferentes de procesar la información y de jerarquizar las respuestas que se emiten, situaciones que nos ilustran acerca de una utilización de diferentes recursos cerebrales que se han ido afinando a lo largo del pasado evolutivo del ser humano.¹

Epidemiología

La incidencia y prevalencia son poco conocidas en la mayoría parte los países. Se han reportado datos de una enorme variabilidad que oscilan entre 1:24.000 a 1:100.000 para transexuales varón a mujer 1:100.000 a 1:400.000 para transexuales de mujer a varón.²

Etiología

La autoconciencia de ser hombre o mujer evoluciona paulatinamente durante la infancia. Este proceso de aprendizaje cognitivo y afectivo ocurre en la interacción con los padres, compañeros, y el medio ambiente, con tiempos bastante precisos, sin embargo no hay actualmente estudios que nos digan qué factores podrían contribuir a una identidad de género atípico. Los estudios que han investigado los potenciales factores de crianza causales son retrospectivos, se basan en el autoinforme, haciendo de los resultados intrínsecamente poco fiables.³

Las personas con esta condición tienen una percepción dolorosa de su situación desde la infancia (de los tres a los cinco años). Aprenden, casi al mismo tiempo que se percatan de su condición, que debe esconderse porque la familia presenta un estado de caos cada vez que el tema aparece. Pero el niño o la niña no pueden controlar la situación, ya que, por un lado, no tienen una idea clara acerca de la incoherencia de género y, por otro, porque los padres tratan de forzar algo que, a todas luces, resulta (para él o ella) poco claro. Es importante connotar que la incongruencia está en la autoidentidad, y no en el número de cromosomas.¹

Indagaciones acerca de comportamientos genéticos plantean que en los infantes, la identidad de género atípico tiene un componente hereditario.³ En la sexta semana de desarrollo intrauterino, debido a la actividad de la gónada relacionada con el género indicado por los cromosomas XX/XY, testículos u ovarios, la gónada cromosómica, que en ese momento toma el control de los niveles de hormonas del producto, produce una masculinización o feminización en el feto, según sea el caso¹. Los estudios sugieren que la homosexualidad puede ser de influencia genética, es decir los homosexuales tienen más hermanos de la misma preferencia que tienen los miembros de la población general y los marcadores genéticos se han asociado con la orientación sexual masculina. Sin embargo, este patrón de homosexualidad puede ser causado por una similitud en los genes y / o medio ambiente compartido de casa. Investigadores recurrieron a las familias con gemelos y adoptados: los gemelos idénticos exhiben la

mayoría de concordancia, seguido por los mellizos y finalmente hermanos adoptados. Empero, en sólo la mitad de los gemelos idénticos son tanto los homosexuales, y en la otra mitad son discordantes por su orientación, lo que sugiere que los genes no determinan la preferencia sexual. Se ha visto una vinculación entre los marcadores de ADN en el cromosoma X en una región denominada Xq28 y la homosexualidad masculina; sin embargo, no todos los investigadores que buscan una vinculación han tenido éxito.⁴

Cabe señalar que la diferenciación sexual del cerebro ocurre más tarde en el desarrollo y, por consiguiente, influye, en un principio, de forma independiente de la diferenciación sexual genital⁵. Si las glándulas sexuales no realizan su función, hay obstáculos para la llegada al sitio adecuado, los receptores de las hormonas sexuales no están presentes, funcionan de manera defectuosa o si hay una serie de pasos enzimáticos defectuosos, habrá una incoherencia entre la identidad de género (en el que se percibe a sí misma cada persona) y el genotipo (XX o XY).¹

Se ha propuesto que el efecto de los esteroides en el cerebro prenatal podría predisponer al desarrollo de una identidad de género masculino en las mujeres, mas los hombres 46 XY y una historia de exposición de andrógenos prenatales no desarrollan una identidad de género masculina forzosamente, mientras que las mujeres 46 XX, expuestas a andrógenos prenatales muestran un marcado comportamiento de masculinización, pero esto no lleva necesariamente disforia de género.³

Se ha especulado que el estrés prenatal ligeramente aumenta la probabilidad de tener una preferencia sexual diferente. La exposición de ratas hembras durante el último trimestre del embarazo a factores de estrés como el calor, sistema de retención y / o luz brillante resulta en modificaciones de las estructuras cerebrales y de la función. Esto se ha denominado síndrome de estrés prenatal; se tiene la hipótesis de que el estrés prenatal aumenta la secreción de andrógenos suprarrenales por la madre que, en los machos, lleva a un cambio en el pico de la testosterona necesaria para la diferenciación sexual del cerebro a partir del día 18 o 19.⁴

Un cambio en los niveles de testosterona prenatal en los machos altera el comportamiento en la infancia; presentan un mayor patrón femenino de la conducta de juego, mientras que los adultos muestran menos comportamiento copulatorio masculino, su estructura cerebral se desarrolla en una dirección femenina, las regiones de la corteza cerebral, que normalmente presentan una asimetría en los machos, son más simétricas, así como en el núcleo intersticial anterior del hipotálamo INAH3.^{4,5}

Por supuesto, no se puede hacer una traslación directa de las mujeres a las ratas de experimentación, pero muchas sufren estrés psicológico que también pueden alterar la función suprarrenal. En los seres humanos, se ha sugerido que el estrés prenatal aumenta la incidencia de los zurdos. Curiosamente, los resultados de algunos estudios no contundentes sugieren que hay una mayor incidencia de zurdos en homosexuales masculinos y femeninos y transexuales.⁴

Las personas transexuales MTF (hombres a mujeres por sus siglas en inglés), con una exposición prenatal de andrógenos masculinos, desarrollaran una identidad de género de hembra a través de mecanismos desconocidos, al parecer debido a los efectos de los andrógenos prenatales. No hay una comprensión integral de la impronta hormonal en la formación de la identidad de género. También se ha propuesto que existe vacunación materna contra el antígeno H-Y. Esta hipótesis sostiene que la repetida exposición por el orden fraternal de predominio masculino refleja la vacunación progresiva de algunas madres vinculados a antígenos Y menores de histocompatibilidad (antígenos HY), con una inmunización en la futura orientación sexual de los sucesivos fetos; sin embargo estos estudios no se han reproducido experimentalmente.³

También existen estudios que demuestran un correlato anatómico; en la zona central del núcleo de la estría terminal (BSTc); se han encontrado diferencias en el volumen definido por el polipéptido intestinal vasoactivo y en el número de neuronas marcadas por somatostatina inmunorreactiva entre hombres y mujeres, la anatomía mostrada en

las mujeres se encontró en las personas transexuales de hombre a mujer, y el número de neuronas en transexuales mujeres a hombres es similar al de los hombres (figura 1); además no es influenciado por las alteraciones en los niveles de hormonas sexuales en la edad adulta y no relacionadas con la orientación sexual ⁶.

Estas observaciones sugieren que el muestra un desarrollo cerebral anormal en BSTc existe en pacientes diagnosticados como transexuales; así que si hay diferencia entre los sexos en la estructura cerebral, en los transexuales esta se invierte, y no está influenciada por las variaciones en adultos de los niveles de hormonas sexuales, entonces la inversión puede ser causada por principio en los mecanismos de desarrollo.

5,6

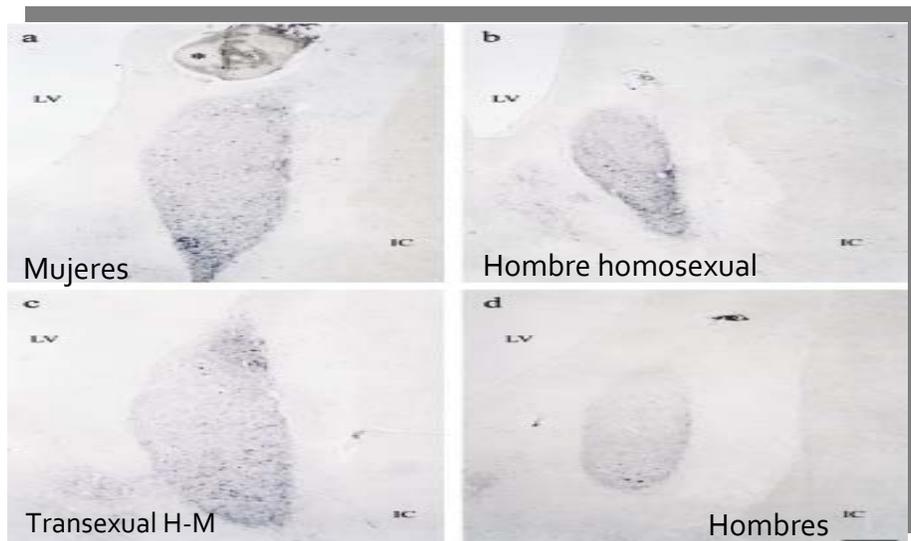


Figura 1. Diferencias en la estría terminal diferencias en el volumen definido por el polipéptido intestinal vasoactivo y en el número de neuronas marcadas por somatostatina inmunorreactiva. Tomado de: . Kruijver F, Jiang-Ning , Pool C, Hofman M, Gooren L and Dick F. Swaab. Male-to-Female Transsexuals Have Female Neuron Numbers in a Limbic Nucleus. J. Clin. Endocrinol.

Metab. 2000 85: 2034-2041,

Se ha reportado que el núcleo intersticial anterior del hipotálamo (INAH) 3, que forma parte del núcleo uncinado, es el homólogo del núcleo central área preóptica medial (MPOC) de la rata siendo una subdivisión del núcleo de la estría terminal (BSTpr) ambos localizados en la parte caudal del BST, detrás de la comisura anterior, cerca de la bóveda y la cápsula interna, también podría estar relacionado con la transexualidad, debido a su participación en la respuesta endocrina reproductiva y homeostática.⁵

En un estudio con 42 pacientes: 14 controles hombres, 11 de controles mujeres, las personas transexuales 11 hombre a mujer, un sujeto transexual de mujer a varón y cinco hombres no transexuales castrados por cáncer de próstata, se estudio el núcleo hipotalámico uncinado que se compone de dos subnúcleos, es decir, el núcleo intersticial del anterior hipotálamo (INAH), 3 y 4.

Se emplearon tres coloraciones diferentes a lo largo de los núcleos en cada sección 15, es decir, tionina, neuropéptido y sinaptofisina, utilizando un sistema de análisis de imagen.

Se encontró que el volumen en las secciones de tionina fue 1,9 veces mayor en hombres que mujeres control y contenía 2,3 veces mayor número de células. Demostraron por primera vez que el volumen y número de neuronas en INAH3 de las personas transexuales de hombre a mujer es similar a la de las mujeres (figura 2). Se demostró que no era cambiado por actividad hormonal postnatal ya que en los pacientes castrados tenían un volumen INAH3 y número de neuronas intermedio entre los hombres y mujeres. No se observaron diferencias en INAH3 entre mujeres pre y posmenopáusicas, ya sea en el volumen o en el número de neuronas lo que indica que la feminización de la INAH3 de transexuales de hombre a mujer no se debió al tratamiento con estrógenos. Así que INAH3 en las personas transexuales es por lo menos en parte, un marcador de una temprana diferenciación sexual anormal del cerebro y los cambios en INAH3 y BSTc podrán pertenecer a una red compleja que puede ser estructural y funcionalmente relacionados con la identidad de género.⁵

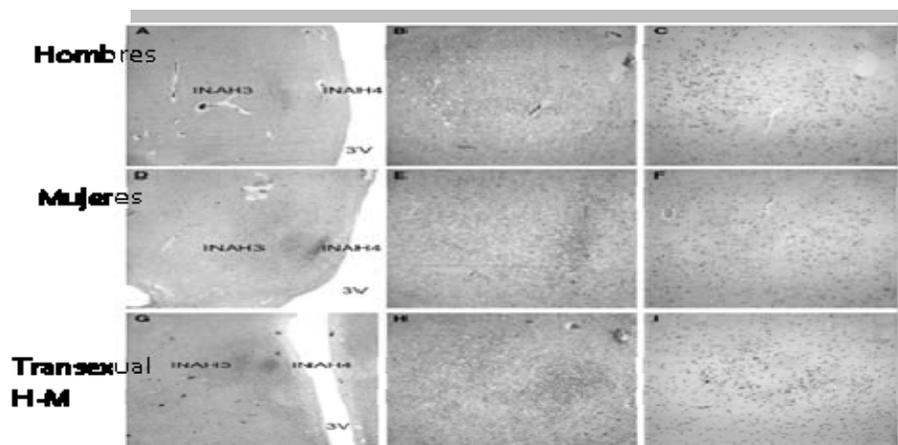


Figura 2. Núcleo intersticial anterior del hipotálamo (INAH) 3, que forma parte del núcleo uncinado. Tomado de: Garcia-Falgueras, Swaab D. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain* (2008), 131, 3132-3146

En cuanto a los estudios de imagen en un estudio se analizaron los datos obtenidos por Resonancia magnética funcional MRI, de 24 transexuales de hombre a mujer MTF no sometidos a terapia hormonal de reasignación. Los resultados revelaron que la variación regional de la materia gris en los transexuales MTF es más similar al patrón encontrado en hombres que en mujeres (figura 3). Sin embargo, transexuales MTF muestran una significativamente mayor volumen de materia gris regionales en el putamen derecho en comparación con los hombres, también se detectaron diferencias significativas en el lóbulo frontal, en volumen de materia gris bilateral en el frontal superior giro, cerca de la línea media y también en el polo frontal, así como en la circunvolución orbitaria derecha. Además, con diferencias pronunciadas de volumen de la materia gris bilateral en lóbulos occipital y temporal posterior, así como en el lóbulo parietal, cerca del surco intraparietal, en los ganglios basales (es decir, el núcleo caudado y el putamen) y el sistema límbico (la circunvolución subcallosa, cuerpo mamilar, la amígdala el tálamo y el hipotálamo). Se encontraron 22 regiones significativamente diferentes (doce en el hemisferio derecho y dentro de diez el hemisferio izquierdo). En total, las mujeres tenían los mayores volúmenes de materia gris en todos menos en el putamen izquierdo y derecho, los transexuales MTF tuvo el mayor volumen de materia gris.⁷

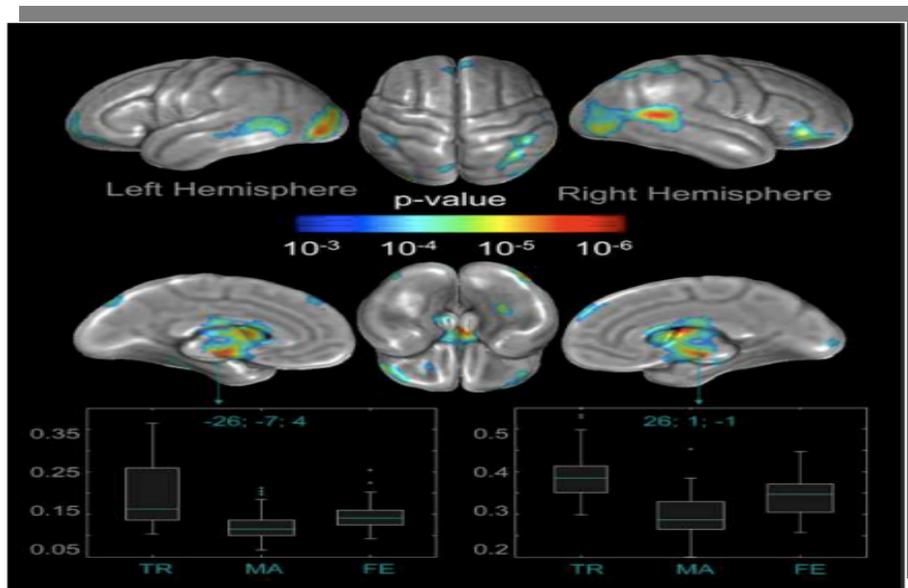


Figura 3. Variación regional de la materia gris en transexuales por RMI. Tomado de: Luders E, Sánchez F, Gaser C, Toga A, Narr K, Liberty S. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage*. 2009 15; 46(4): 904–907.

En los estudios de imagen que han estudiado a sujetos transexuales sometidos a terapia hormonal de reasignación durante 4 meses consistente en acetato de ciproterona antiandrógeno (250 mg / día), con acción progestacional y que compiten por el receptor de andrógenos, y con estrógenos por vía oral etinilestradiol (250 mg / día) y en el caso de FTM que recibieron ésteres de testosterona parenteral (250 mg /i.m. semana), dosis de testosterona comparable a los que se utilizan para el reemplazo de testosterona en hipogonadismo varones. Se observó por resonancia magnética que en comparación con los controles, el tratamiento antiandrogénico con estrógenos mostró disminución de los volúmenes cerebrales los sujetos transexuales MTF adquiriendo proporciones femeninas, mientras que el tratamiento con andrógenos en transexuales FTM aumento total del cerebro y los volúmenes hipotálamo hacia proporciones masculinas; el volumen intracraneal mostró un pequeño (e insignificante) aumento en el volumen de 0,2% (figura 4). Fue significativamente mayor en varones que en mujeres, independientemente de la condición de transexualidad.⁸

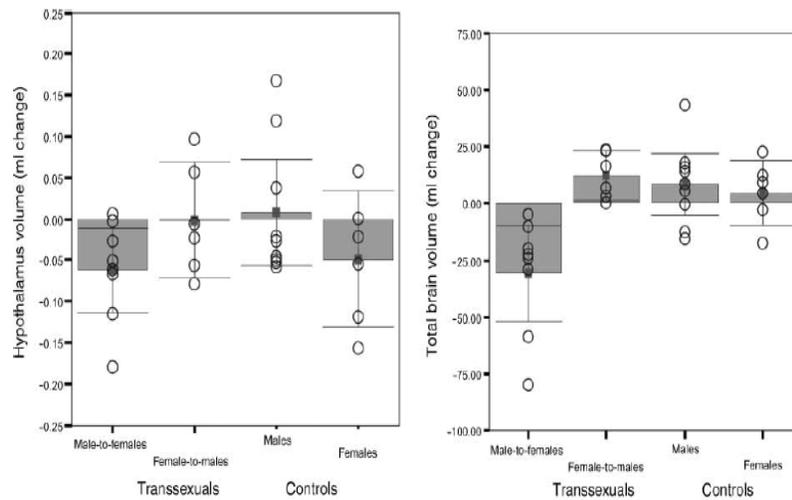


Figura 4. Cambio del volumen cerebral los sujetos transexuales MTF. Tomado de: Hulshoff P, Cohen-Kettenis P, Van Haren N, Peper J, Brans R, Cahn W. Etal. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. Eur J Endocrinol. 2006 155 107–114

Así, el resultado final es una incoherencia entre el cuerpo y el cerebro, para fines de identidad de género y sexual y el resultado será un niño transexual, quien es preciso subrayarlo no decidió su condición ni le es posible controlarla. Además la transexualidad no es detectable sino hasta varios años después, mientras la mayoría de los padres hacen caso omiso de esta situación calificándola de defecto, de amaneramiento en el caso de los niños y suscitando una marginación en varios ámbitos, sin tener en claro a qué se debe ese tipo de respuesta. ¹

En resumen, ninguno de los estudios biológicos ni psicológicos proporcionar una explicación satisfactoria de la intrigante fenómeno de transexualidad. En ambas disciplinas, los estudios han sido capaz de correlacionar los hallazgos determinados, pero el resultados no son robustos y no se puede generalizar a la conjunto de la población. ³

Estilos cognitivos en sujetos transexuales

Sabemos que también existen diferencias cognitivas entre hombres y mujeres, lo que implica una influencia hormonal en los estilos cognitivos de las personas, con respecto a esto se ha encontrado que hay diferencias relacionadas al sexo en la memoria espacial es probable que sea lo más difundido y estudiado de las diferencias de sexo cognitivo. Desde Maccoby y Jacklin (1974) concluye en primer lugar que los hombres en general, superan a las mujeres en las medidas de capacidad espacial, este hallazgo ha sido consistentemente replicado en una gran cantidad de estudios sobre el transcurso varias fases de desarrollo.^{9,10}

En una tarea de rotación espacial, los participantes se les pide que decida entre figuras geométricas complejas para determinar si una figura estructuralmente diferente o una figura idéntica rotado en tres dimensiones. La tarea por lo tanto se basa en la capacidad de imaginar un objeto visto desde múltiples ángulos en el espacio. Se ha visto gran diferencia entre los sexos que favorece a los hombres se han encontrado en esta tarea, y han sido con frecuencia replicadas.^{9,11}

En los diversos estudios neuropsicológicos se ha demostrado que las mujeres presentan un mayor rendimiento con respecto a los hombres en fluencia verbal, velocidad perceptiva, habilidad motora fina, tareas de memoria verbal y aprendizaje verbal. Los hombres superan a las mujeres en tareas visoespaciales, resolución de problemas matemáticos y memoria visual. No se encuentran diferencias en función del género en atención y memoria de trabajo. Además de estos hallazgos los estudios que evalúan la influencia de factores hormonales se han realizado en diversos grupos: a) pacientes con trastornos hormonales; b) pacientes sometidos a neuroimagen tras la administración hormonal; c) en mujeres sanas en función del ciclo menstrual, y d) en pacientes sometidos a tratamiento hormonales (hipogonadismo hipogonadotrófico, mujeres posmenopáusicas y trastorno de la identidad de género). Estos estudios en su mayoría encuentran una influencia de los niveles hormonales en diversas capacidades

cognitivas, aunque los resultados no son del todo concluyentes por las limitaciones y escasez de estos estudios.¹²⁻¹⁴

La administración de hormonas sexuales induce cambios por plasticidad cerebral que es funcionalmente relevante, en los sujetos transexuales MTF después de 3 meses de la adición de estrógenos y supresores de testosterona resulta en una disminución de irritabilidad, propensión a agresión, deseo sexual y habilidad espacial, incrementa la fluencia verbal; los sujetos transexuales FTM a tres meses del tratamiento con testosterona se ha visto con un incremento de la propensión a agresión, deseo sexual y habilidad visoespacial con una disminución en la fluencia verbal.⁸

Resultados de estudios que evalúan las diferencias cognitivas en sujetos bajo influencia hormonal

Estudios en pacientes trastornos hormonales congénitos		
Mujeres con hiperplasia adrenal congénita	Mejores en tareas visoespaciales	Perlman et al., 1973; Resnick et al., 1986;
	Peor en tareas verbales (se acercan a un patrón masculino)	Helleday et al., 1994
Mujer con síndrome de Turner	Mejor en rotación espacial	Hines et al., 2003
	Peor desempeño en tareas visoespaciales y visoperceptivas	Reiss et al., 1993; Ross et al., 1995
	Peor desempeño en atención y memoria de trabajo	Rovet et al., 1990; Rovet et al., 1993
	Peor desempeño en aritmética	Bruandet et al., 2004
	Peor desempeño en habilidades motrices	Salbenblatt et al., 1989
Estudios de desempeño cognitivo en evaluación paralela con neuroimagen después de administración hormonal		
Estudios en mujeres jóvenes y postmenopáusicas	Mayor activación en región cortical temporal y parietal en mujeres que reciben tratamiento con estrógenos	Shaywitz et al., 1999; Maki et al., 2000;
Estudios de perfusión sanguínea en hombres con tratamiento	Mayor activación en región frontal anterior	Azad et al., 2003
Evaluación cognitiva basada en el ciclo menstrual		
Elevados niveles de estrógenos	Mejor desempeño en memoria verbal	Maki et al., 2002; Drake et al., 2000;
	Mejor desempeño en fluidez verbal	Rosenberg, 2002; Phillips, 1992
	Peor desempeño en tareas visoespaciales y visoperceptivas	Maki et al., 2002; Drake et al., 2000
	Peor desempeño en memoria visual	Drake et al., 2000
Desempeño cognitivo en estudios de pacientes en tratamiento hormonal		
Hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico	No mejoran en desempeño tareas espaciales tras la administración de andrógenos	Hier, 1982
Pacientes con trastorno de identidad de género		
Transexuales de hombre a mujer	Mejoría en memoria verbal	Miles et al., 1998
Transexuales de mujer a hombre	Mejoría en tareas visoespaciales	Van Goozen et al., 1994; Van Goozen et al.,

Tabla 1. Tomado de: Torres E. Gómez-Gil A. Vidal O. Puig T. Boget M. Salamero. Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. Actas Esp Psiquiatr 2006;34(6):408-415.

Haciendo énfasis en los sujetos transexuales en un estudio con 22 sujetos examinados y diagnosticados como transexuales por el Equipo de Investigación de Identidad de Género de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington se encontró que los varones universitarios tienden a ser más femeninos en sus intereses que la población general masculina , así mismo se encontró un patrón de puntuaciones en subtests del WAIS de inteligencia tendían a ser más coherente con el del sexo biológico en vez de con la identidad de género. Las puntuaciones verbales se asocian con el funcionamiento del hemisferio izquierdo del cerebro frente al índice de inteligencia puntuaciones que están más estrechamente asociados con hemisferio derecho. En este sentido, WAIS refleja lo antes denominado "Inteligencia biológica". Wechsler (1958) informó de un pequeño pero consistente diferencia significativa entre los sexos, por ejemplo, que los hombres, en particular, se desempeñaron mejor en la parte de rendimiento de la escala y las mujeres tiene mayores puntuaciones en habilidad verbal. Es este estudio los hallazgos sugieren que los patrones de los resultados en la subprueba WAIS es más consistente con el sexo biológico de los sujetos en lugar de su identidad de género.¹⁵

Se han encontrado correlación entre las diferencias cognitivas y estudio de imagen funcional, demostrando que la distribución de flujo sanguíneo cerebral es diferente entre hombres y mujeres sometidos a diferentes paradigmas, sin embargo hasta el momento no tenemos estudios parecidos en población transexual.¹⁶⁻¹⁸

Regulación Hipotalámica y sueño

Considerando que el área implicada que en el trastorno de identidad de género se encuentra en el hipotálamo, área reguladora del sueño y con una alta implicación en los ciclos circadianos sería importante estudiar su relevancia en pacientes transexuales, ha sido demostrada la influencia hormonal en los ciclo sueño-vigilia. Se han realizado varias investigaciones para estudiar las diferencias del patrón de sueño entre hombres y mujeres. En la vida adulta, las mujeres tienen mejor calidad de sueño (latencia de inicio del sueño más corta, eficiencia más alta) en comparación con los hombres; sin embargo, las quejas de insomnio y somnolencia diurna son más frecuentes en mujeres (un 58% frente a un 43%). Las diferencias de calidad del sueño y de prevalencia de trastornos del sueño en parte se deben a que en la mujer es mayor el efecto de los cambios hormonales, lo que supone un aumento de trastornos del sueño.^{19, 20}

En un estudio que evalúa las diferencias de género de los patrones de sueño, los efectos de la menopausia y hormonas tratamiento se encontró que las mujeres en comparación con los hombres tuvieron un porcentaje significativamente mayor de tiempo de sueño, menor porcentaje de la etapa 1, y mayor porcentaje de sueño de ondas lentas. Además, la menopausia, en la ausencia de tratamiento hormonal, se asoció con una latencia prolongada del sueño y disminución de la profundidad de sueño. Por último, las mujeres jóvenes y sanas en comparación con los hombres experimentan menos perturbaciones del sueño cuando están sometidos a estrés medido por menores cambios en tiempo de sueño y el porcentaje de la fase 1 del sueño.^{19,21}

Knutson estudió la asociación entre calidad de sueño y desarrollo puberal en una cohorte de adolescentes con edades comprendidas entre 12 y 16 años. La autora halló una asociación entre problemas de sueño (insomnio, cansancio durante el día y sueño insuficiente) y la fase de desarrollo puberal en las jóvenes, pero no en los jóvenes. No encontró asociación entre talla corporal y duración del sueño de los jóvenes y las jóvenes, por lo que sugirió que son los cambios hormonales más que los cambios físicos (crecimiento) asociados a la pubertad los que podrían explicar estas alteraciones del sueño.²²

Por lo que podemos observar que, las hormonas gonadales ejercen un efecto beneficioso en el sueño de las mujeres. Este dimorfismo de género en la regulación del sueño se debe a los cambios anatómicos previamente reportados en el hipotálamo, lo que nos haría pensar que también podríamos encontrar diferencias significativas en la arquitectura del sueño en pacientes transexuales.²¹

Tratamiento

El tratamiento para los sujetos se considera la reasignación sexual, existen consensos de acuerdo al protocolo de Harry Benjamín. Antes de considerar cualquier intervención física, se debe llevar a cabo una investigación extensiva de asuntos psicológicos, familiares y sociales. Se debe considerar las intervenciones físicas dentro del contexto del desarrollo sujeto. El desarrollo durante la adolescencia de la identidad de género puede evolucionar de maneras inesperadas. Un cambio hacia la conformidad de género puede ocurrir principalmente para agradar a la familia, así que posiblemente no perdure o no refleje un cambio permanente de identidad de género. Las creencias de identidad de adolescentes a veces se vuelven tenazmente mantenidas, lo que puede dar una impresión falsa de irreversibilidad; puede aparecer más fluidez en una etapa más tardía. Por estas razones, se debe retrasar intervenciones físicas irreversibles durante tanto tiempo que sea clínicamente apropiado en sujetos adolescentes.²⁵

Las intervenciones físicas son de tres categorías o etapas:²⁵

1. Intervenciones completamente reversibles. Éstas consisten del uso de agonistas LHRH o medroxyprogesterona para suprimir la producción de estrógeno o testosterona, lo que demora los cambios físicos de la pubertad. Los adolescentes pueden ser elegibles para hormonas que demoran la pubertad tan pronto que comiencen los cambios de pubertad. Para que tomen el adolescente y su familia una decisión informada sobre una demora de pubertad, se recomienda que el adolescente experimente el inicio de pubertad de su sexo biológico, al menos hasta la etapa de Tanner Dos. Si por razones clínicas se piensa que se debe intervenir más temprano por el bien del paciente, esto debe ser manejado con consejos endocrinológicos, y con más de una opinión psiquiátrica. Dos metas justifican esta intervención: a) para ganar tiempo para analizar más la identidad de género y otros aspectos de desarrollo por medio de psicoterapia; y b) para hacer más fácil que el adolescente, si continúa a buscar un cambio de sexo y género, pase mejor en el papel del sexo y género opuesto. Para proveerle al adolescente hormonas que retrasan la pubertad, hay que cumplir con los criterios siguientes:

1. Durante la niñez, el adolescente ha mostrado un modelo intenso de identidad de sexo y género cruzado, y una aversión a la conducta esperada debido al papel de su género asignado.
2. La incomodidad de su sexo y género ha aumentado significativamente al comenzar la pubertad.
3. La familia consiente y participa en la terapia.

Se debe tratar a los varones biológicos con agonistas LHRH (que paran la secreción de la hormona luteinizante, HL, y como resultado también de testosterona) o con progestinas o antiandrógenos (que obstruyen la secreción de testosterona o neutralizan su efecto).²⁵

2. Intervenciones parcialmente reversibles. Éstas incluyen intervenciones hormonales que masculinizan o feminizan el cuerpo, como la administración de testosterona a mujeres biológicas y estrógeno a varones biológicos. Para revertir los cambios resultantes, puede ser necesario intervención quirúrgica. Pueden ser elegibles para comenzar la terapia hormonal de masculinización o feminización sujetos de 16 años, preferiblemente con el consentimiento de los padres. En muchos países las personas que tienen 16 años son adultos legales y pueden tomar decisiones médicas sin el consentimiento de los padres. Se requiere tratamiento profesional de salud mental para establecer la elegibilidad para el tratamiento tripartito durante la adolescencia. Para facilitar la experiencia de la vida real o la terapia hormonal, el profesional de salud mental debe trabajar con el paciente y su familia por un mínimo de seis meses.

Aunque el número de consultas durante este período de seis meses depende del juicio del clínico, la intención es que se evalúe el tratamiento hormonal y la experiencia de vida real atentamente y repetidamente durante el transcurso del tiempo. Para los pacientes que ya comenzaron la experiencia de vida real antes de entrar en psicoterapia, el profesional debe trabajar cerca de ellos y sus familias, considerando atentamente y repetidamente lo que acontece en el transcurso del tiempo.²⁵

2.1 Requisitos para Tratamiento Hormonal de Adultos

Razones para Terapia Hormonal. Tratamiento hormonal del sexo opuesto es un elemento importante en el proceso de transición anatómica y psicológica de género de adultos con trastornos de identidad de género apropiadamente seleccionados. Las hormonas muchas veces son médicamente necesarias para vivir exitosamente en el nuevo género, y mejoran la calidad de vida y limitan condiciones psiquiátricas comórbidas que muchas veces se asocian a la falta de tratamiento. Cuando los médicos les administran andrógenos a mujeres biológicas y estrógenos, progesterona y antiandrógenos a varones biológicos, los pacientes se sienten y se parecen más a su género preferido.²⁵

Criterios de Elegibilidad. No se debe emprender casualmente la administración de hormonas debido a los riesgos médicos y sociales. Se debe cumplir con tres criterios:²⁵

1. 18 años de edad
2. Conocimiento demostrable por parte del paciente de lo que pueden y no pueden lograr las hormonas, y de los riesgos y beneficios sociales.
3. Uno u otro de:
 - a. Una experiencia de la vida real de al menos tres meses antes del suministro de hormonas.
 - b. Un período de psicoterapia de duración especificada por el profesional de salud mental después de la evaluación inicial (normalmente un mínimo de tres meses). En situaciones determinadas, se puede admitir que se les suministre hormonas a pacientes que no han cumplido con el tercer criterio, por ejemplo para facilitar la administración controlada de hormonas de calidad conocida, para impedir el uso descontrolado de hormonas de origen del mercado negro.

Criterios de Idoneidad. Hay tres criterios:²⁵

1. El paciente ha reafirmado más su identidad de género durante la experiencia de la vida real o durante psicoterapia.
2. El paciente se ha adelantado hacia superar otros problemas identificados, así para mejorar o mantener un estado estable de salud mental (esto implica el control satisfactorio de problemas como sociopatología, abuso de drogas, psicosis y tendencias al suicidio).
3. Se espera que el paciente use las hormonas de manera responsable.

Las pruebas de valoración endocrinológica que se deben realizar son:²⁵

Anamnesis

Antecedentes personales y familiares

Hábitos higiénicos dietéticos y tóxicos

Datos antropométricos y presión arterial

Perfil lipídico

Pruebas de función renal y hepática

Pruebas de coagulación

Perfil hormonal (eje H-H-gonadal y otros)

Técnicas de imagen (ecografía hepática, tomografía axial computarizada de silla turca, etc.)

Cariotipo

Los fármacos habitualmente utilizados para el tratamiento hormonal son esteroides sexuales sintéticos y semisintéticos no se ha demostrado que determinados fármacos sean más eficaces que otros por lo que la elección de los mismos depende de la disponibilidad de mercado, precio y familiarizada experiencia del médico en la utilización de preparados concretos. Las dosis óptimas tampoco se han establecido de forma precisa y tras una pauta de inicio a una dosis concreta recomendada, se van realizando ajustes en función de los efectos obtenidos en los meses siguientes.²

Régimen hormonal ²⁶

Hospital Universitario Vrije Universiteit, Amsterdam Holanda: El etinilestradiol 100 mg / d o 17-estradiol transdérmico 100 mg / dos veces por semana y ciproterona acetato de 100 mg / d

Unidad de psiconeuroendocrinología. Universidad Lie`ge, Bélgica: El etinilestradiol 50-100 mg / d, estrógenos equinos conjugados 1.25 a 2.50 mg / d, o benzoato de estradiol 25 mg / semana.

División de Endocrinología, Monte Sinaí Facultad de Medicina de Nueva York, NY: El etinilestradiol 100 mg / d o conjugados estrógenos equinos 1,25-2,5 mg / día y acetato de medroxiprogesterona 50-10 mg / d durante 10 d / mes durante los primeros 6 meses

Departamento de Endocrinología, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Columbia: Estrógenos equinos conjugados 0.625 g / d mayor a 5 g / d por 3 de 4 semanas y espironolactona 100-200 mg / d incrementa gradualmente hasta la supresión de testosterona se alcance, y medroxiprogesterona 10 mg / d 2 semanas /mes o continuamente, si es necesario

Max-Planck-Instituto de Endocrinología Clínica de Munich, Alemania: Estradiol 80-100 mg IM cada 2 semanas, a continuación, 17_-estradiol 8.2 mg / día después del 1 de año y el acetato de ciproterona 100 mg / d durante 6-12 meses

Clínica de Género de la Universidad de Texas Rama Médica, en Galveston, Texas: El etinilestradiol 100 mg / d o conjugados estrógenos equinos 7,5 a 10 mg/ d

La medición de los niveles de estradiol en suero se puede utilizar para monitor de estradiol oral, transdérmica, o IM o sus ésteres. El uso de estrógenos conjugados o

estrógenos sintéticos no pueden ser controlados mediante análisis de sangre. Estradiol en suero debe ser mantiene en el nivel medio diario para pre-menopáusicas las mujeres (200 pg / ml), y el nivel de testosterona debe estar en el rango femenino (55 ng / dl).³

La mayor parte de cambios suelen ser ya patentes a los 6 meses y considerarse establecidos entre los 12 y 24 meses. Al cabo de dos años de haber iniciado el tratamiento hormonal, no cabría esperar más cambios, aunque en algunos casos de transexuales mujer en tratamiento androgénico, el vello facial puede continuar modificándose e incrementando hasta 4 o 5 años después de haber iniciado la hormonación durante el crecimiento mamario, y de forma similar no es infrecuente que el incremento de tamaño del clítoris por el tratamiento con testosterona produzca hipersensibilidad e incluso dolor.^{2,27}

Seguimiento de las personas transexuales MTF en la terapia hormonal cruzada³

1. Evaluar paciente cada 2-3 meses durante el primer año y luego 1-2 veces al año después para controlar las señales adecuadas de feminización y para el desarrollo de reacciones adversas.

2. Medida de la testosterona y estradiol en suero cada 3 meses.

a. Los niveles séricos de testosterona se debe 55 ng / dl.

b. Estradiol en suero no debe exceder el rango máximo fisiológico de las mujeres jóvenes sanos, con niveles ideales 200 pg / ml.

c. Las dosis de estrógeno debe ser ajustado de acuerdo a los niveles séricos de estradiol.

3. Para las personas de la espironolactona, electrolitos séricos (especialmente potasio) deben ser controlados cada 2-3 meses inicialmente en el primer año.

4. La detección sistemática del cáncer se recomienda en como en individuos transexuales (mamas, colon, próstata).

5. Considere la posibilidad de prueba de DMO al inicio del estudio, si los factores de riesgo de fractura osteoporótica están presentes (por ejemplo, fracturas previas, antecedentes familiares, el uso de glucocorticoides, hipogonadismo prolongado). En los individuos de bajo riesgo, el cribado de la osteoporosis debe realizarse a la edad de 60 y en los que no cumplen con la terapia hormonal

3. Intervenciones irreversibles. Éstas son intervenciones quirúrgicas.

Se recomienda un proceso de etapas para conservar disponibles las opciones durante las dos primeras etapas. El avance de una etapa a otra no debe ocurrir hasta que el joven y su familia tengan el tiempo necesario para adaptarse completamente a los efectos de las intervenciones anteriores.²⁵

En las personas diagnosticadas con transexualidad o TIG profundo, la cirugía de reasignación de sexo, junto a terapia hormonal y la experiencia de la vida real, ha resultado eficaz. Este régimen terapéutico, que debe ser prescrito por profesionales calificados, es médicamente indicado y necesario. La reasignación de sexo no es experimental, investigativa, elegida, cosmética ni opcional en ningún sentido significativo, al contrario es un tratamiento eficaz y apropiado para transexualidad o TIG.²⁵

Los procedimientos quirúrgicos genitales pueden incluir orquidectomía, penectomía, vaginoplastia, clitoroplastia y labioplastia vaginal. Estos procedimientos requieren cirugía experta y cuidado postoperatorio. Las técnicas incluyen la inversión del piel del pene, la implantación pediculada rectosigmoide, o injerto de piel libre para forrar la neovagina. La sensación sexual es un objetivo importante en la vaginoplastia, como es igualmente la construcción de una vagina funcional y una apariencia aceptable.²⁵

Planteamiento del Problema

La transexualidad se define la convicción por la cual una persona se identifica con el género opuesto a su sexo biológico, por lo que desea vivir y ser aceptado como una persona del género opuesto. La transexualidad es característica por presentar una discordancia entre la identidad de género y el sexo biológico, esto tiene un gran impacto psicológico y social en el paciente debido a la estigmatización el asumir *a priori* la legitimidad de la identidad de género impuesta socialmente, es decir, la que corresponde con los genitales externos.

En las pruebas neuropsicológicas se ha visto que los transexuales tienen puntuaciones de inteligencia similares al sexo biológico, las funciones verbales corresponden al del sexo con que se identifica. Los transexuales hombres mejoran considerablemente la memoria verbal con el tratamiento hormonal, en medida de estilo cognitivo tienden a ser más consistente con sus identidad de género de su sexo biológico cambia con la administración de hormonas.

Los pacientes transexuales tienen estructuras cerebrales similares a las del género con el que se identifican como el hipotálamo y núcleo supraquiasmático relacionado con ciclos circadianos. No se conoce a fondo la neurobiología relacionada con la transexualidad y como la administración hormonal afecta en funcionamiento de las estructuras cerebrales implicadas en la identidad de género.

El desconocimiento de la etiología de la misma, contribuye al estigma aun en el ámbito médico de estos sujetos. Es necesario profundizar en la etiología y neurobiología de la transexualidad, primero conociendo los procesos cognitivos de los mismos, su correlación anatómica y sus cambios relacionados con el tratamiento hormonal, reflejados en la arquitectura del sueño debido a la correlación con estructuras de hipotálamo.

Pregunta de Trabajo

¿Existen diferencias en las áreas neuropsicológicas y arquitectura de sueño en transexuales después de 6 meses de terapia hormonal de reasignación?

Objetivos

Objetivos primarios

1. Determinar los cambios en arquitectura del sueño posterior a 6 meses de terapia hormonal.
2. Determinar los cambios de sueño MOR y de sueño delta posterior a terapia de reasignación hormonal.
3. Reportar la existencia de cambios en polisomnografía posterior a terapia hormonal de reasignación.

Objetivos secundarios

1. Determinar los cambios en memoria verbal, lenguaje y orientación visoespacial posterior a terapia de reasignación hormonal durante 6 meses.
2. Reportar cambios generales en puntaje de prueba Neuropsi atención y memoria.
3. Comparar las variables de sueño con controles hombres y mujeres sin trastorno de identidad de género.

Justificación

Asumir a priori la legitimidad de la identidad de género impuesta socialmente, es decir, la que corresponde con los genitales externos tiene un gran impacto psicológico y social en el paciente debido a la estigmatización. El desconocimiento de la etiología de la misma y factores cerebrales y sus cambios posteriores a la terapia hormonal son indicadores indirectos de las estructuras cerebrales relacionadas con la identidad de género, por lo que su estudio es relevante.

Hipótesis

Si la terapia hormonal de reasignación en transexuales con estrógenos conjugados administrados por 6 meses tiene efecto en la neurofisiología de estos sujetos entonces se encontraran

1. Cambios en la arquitectura del sueño

Aumento porcentaje de tiempo de sueño

Disminución porcentaje de la etapa 1

Aumento de sueño de ondas lentas

Cambios en SMOR

2. Cambios en la memoria verbal, aumento en fluidez de lenguaje de y orientación visoespacial en la prueba neuropsi atención y memoria.

Posterior terapia hormonal de reasignación con estrógenos conjugados



Figura 5. Hipótesis estructural

Tipo de Estudio

Por visión: Prolectivo.

Por obtención de datos: Prospectivo.

Por asignación: Directa.

Por tiempo: Longitudinal

Por diseño experimental: Cuasiexperimental. Piloto

Calculo del Tamaño de la muestra:

Por motivos metodológicos se realizó el cálculo de muestra por fórmula de comparación de medias:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot S^2}{d^2}$$

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.

d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

Esto de acuerdo a las diferencias de género en el test de categorías, sin embargo al no realizar el mismo test de categorías se realizara un análisis del poder con los resultados encontrados por este protocolo.

Se toma puntuación di diferencias de género en el test de categorías, artículo publicado por Hunt D. Cognitive Correlates of Biologic Sex and Gender Identity in Transsexualism. Archives of Sexual behavior. 1981¹⁵

COMPARACIÓN DE DOS MEDIAS	
	Indique número del tipo de test
Tipo de test (unilateral o bilateral)	BILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	80%
Precisión (d)	15.7
(Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar, datos cuantitativos)	
Varianza (S^2)	712.89
TAMAÑO MUESTRAL (n)	45
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporción esperada de pérdidas (R)	15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	53

Tabla 2. Cálculo de muestra comparación de medias

Se realiza una selección por conveniencia ya que debido al número de pacientes que semestrales que se ven en la institución y cumplen los criterios de inclusión

Tamaño muestral: 6 pacientes

Para el grupo control se incluyeron hombres y mujeres heterosexuales sin trastorno de identidad de género pareados por edad

Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Unidad	Definición operacional	Instrumento
Terapia hormonal de reasignación	independiente	tiempo	Toma de 0.625 mg/día en tres tiempos Basal, 3 meses y 6 meses	
Niveles séricos hormonales	independientes	mg/dl	Medición en mg/ml de hormonas sexuales	Examen de laboratorio
Índice de eficiencia de sueño	Dependiente	Porcentaje	tiempo total de sueño/tiempo total de registro	Polisomnografía
Sueño MOR	Dependiente	Porcentaje	Proporción de sueño total correspondiente a la fase de movimientos oculares rápidos	Polisomnografía
Fase 1 NMOR	Dependiente	Porcentaje	Proporción de sueño total correspondiente a la fase 1 del sueño	Polisomnografía
Fase 2 NMOR	Dependiente	Porcentaje	Proporción de sueño total correspondiente a la fase 2 del sueño	Polisomnografía
Fase 3 NMOR	Dependiente	Porcentaje	Proporción de sueño total correspondiente a la fase de sueño de ondas lentas	Polisomnografía
Atención	Dependiente	Puntos	Mecanismo, que pone en marcha a los procesos que intervienen en el procesamiento de la información	Neuropsi
Memoria	Dependiente	Puntos	Capacidad de ingresar, de registrar, de almacenar y de recuperación de	Neuropsi

			información del cerebro recientemente registrada. ítem codificado, por ejemplo una palabra, durará menos de medio minuto en la memoria a corto plazo	
Total atención y memoria	Dependiente	Puntos	Suma puntaje atención y memoria estandarizado	Neuropsi

Tabla 3. Operacionalización de las variables

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes con el diagnóstico de trastorno de identidad de género de acuerdo al DSM IV- TR.
2. Transexuales mujeres (Hombre a Mujer).
3. Mayores de 18 años.
4. Pacientes vírgenes a tratamiento o que no lo hayan tomado en al menos dos años previos al estudio.
5. Que cumpla con los criterios de idoneidad de Harry Benjamín:
 - El paciente ha reafirmado más su identidad de género durante la experiencia de la vida real o durante psicoterapia.
 - El paciente se ha adelantado hacia superar otros problemas identificados, así para mejorar o mantener un estado estable de salud mental.
 - Se espera que el paciente use las hormonas de manera responsable.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con terapia hormonal actual o menor a un año previo.
- Enfermedades endocrinas, HAS severa, tromboflebitis, disfunción hepática.
- Trastornos psiquiátricos comorbidos que requieran tratamiento farmacológico
- Pacientes con trastornos del dormir

Criterios de eliminación.

- No realizar o completar alguna de las evaluaciones clínicas o de gabinete, decidir retirarse del estudio.

Controles

- Sujetos sanos hombres y mujeres transexuales sin trastorno de identidad de genero

Metodología:

Muestra:

Se abrió una convocatoria mediante redes sociales e invitaciones en clínicas especializadas en género como como clínica condesa.

En el periodo comprendido entre mayo del 2011 y febrero de 2013 se evaluaron 40 pacientes

Se reclutaron 6 sujetos que acudieron al Departamento de psiquiatría y Salud mental que cumplieron criterios de inclusión.

c) Instrumentos

Neuropsicología

Neuropsi. Evaluación neuropsicológica breve en español

Permite evaluar un amplio espectro de funciones cognitivas en pacientes psiquiátricos, geriátricos y neurológicos. Incluye protocolos y perfiles de calificación para la evaluación cognoscitiva de la población con nula escolaridad y para individuos con baja y alta escolaridad.

Características:

Rango de edades para obtener el perfil de ejecución: 16 a 30, 31 a 55, 56 a 64 y 65 a 85 años.

Rango de escolaridad para obtener el perfil de ejecución: analfabetas (0 años), 1 a 4, 5 a 9, 10 a 24 años de estudio.

Tiempo de administración: 20 a 35 minutos en poblaciones sin patología.

Normas

Las normas del NEUROPSI están basadas en una muestra de 883 sujetos monolingües (habla hispana), cuyas edades van de 16 a 85 años. La muestra fue dividida en cuatro grupos de edad: 16-30, 31-50, 51-65, y 66-85. Dentro de cada grupo de edad la muestra fue estratificada en cuatro niveles de educación: sin educación, educación primaria, educación secundaria, educación superior. Las diferencias de dialecto no afectan o interfieren con la administración o calificación.

Polisomnografía

Durante este registro del sueño se midieron eventos tales como la actividad del cerebro, movimientos musculares y oculares, la respiración a través de la boca, nariz y tórax. Los ronquidos, frecuencia cardíaca y movimientos de las piernas. Todos ellos monitoreados por pequeños electrodos o discos metálicos colocados sobre la superficie

de la cabeza y piel del cuerpo con una sustancia adhesiva. Se les solicitó a los sujetos tener un horario regular de sueño-vigilia y recibieron instrucciones de no tomar una siesta durante el día.

Los sujetos llegaron al laboratorio del sueño a las 20:00 h, los registros de sueño comenzó a las 23:00 h, finalizando a las 08:00 h.

Se utilizó en sistema de diagnóstico de sueño portátil Aura GRASS que consta de 55 canales totales: 12 entradas analógicas, 26 canales (10 izquierda, 9 derecha, 2 EOG, 5 EMG y 2 de referencia), Impedancia de entrada: 1.66 Mohm por electrodo 3,33 diferencial, Ancho de banda: 0.32 Hz a 106 Hz 0,32 Hz a 106 Hz, Rango de entrada de señal: $\pm 3.3\text{mV} \pm 3.3\text{mV}$, Frecuencia de muestreo: 2000 Hz 2000 Hz

Electrodos cutáneos se aplicaron de acuerdo con la distribución de electrodos de la Academia americana de sueño internacional 10 a 20 del sistema, incluidos los registros polisomnográficos electroencefalográficos (EEG) en los canales de C4 y C3-A1-A1. La puntuación se realiza de acuerdo con criterios estándar Rechtschaffen y Kales 1968.

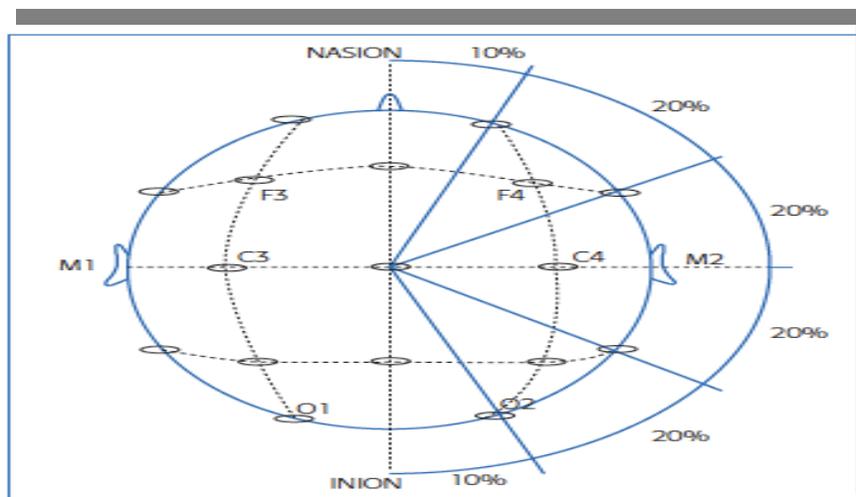


Figura 6. Derivaciones recomendadas para el registro de los parámetros de neurofisiología

Se colocaron, asimismo, bandas elásticas alrededor del pecho y abdomen para medir la respiración. Mediante un clip colocado en el lóbulo de la oreja o en el dedo índice se midió el nivel de oxígeno en la sangre y frecuencia cardíaca. Este no provoca molestias ni dolores a la persona y todo el aparataje utilizado fue diseñado en forma especial para que el paciente no se sienta incómodo

Los datos se enviaron a la estación portátil donde se almacena en un disco y posteriormente enviado a través de una conexión ethernet a un PC anfitrión

INTERVENCION

Se aplicó la terapia hormonal de reasignación de acuerdo a las dosis establecidas por el protocolo de Harry Benjamín.

Inducción de deseo de características sexuales y mantenimiento con estrógenos conjugados 0.625 mg/d.

Se reclutaron a los pacientes que cumplan criterios se realizaron:

- Historia clínica completa.
- Se corroboraron los diagnósticos psiquiátricos con CIDI I y CIDI II.
- Se realizaron exámenes de laboratorio: QS, ES, niveles basales de hormonas sexuales y tiroideas.
- Se realizó una polisomnografía trimestral.
- Se aplicaron pruebas neuropsicológicas con Neuropsi atención y memoria de forma trimestral.

Se inició terapia hormonal de reasignación de acuerdo al protocolo de Harry Benjamín, con citas quincenales a las pacientes para recolección de Blíster y dar hormonas para las siguientes dos semanas. Se realizó Retest de las pruebas psicológicas y de sueño a las 12 y 24 semanas así como exámenes de laboratorio séricos:

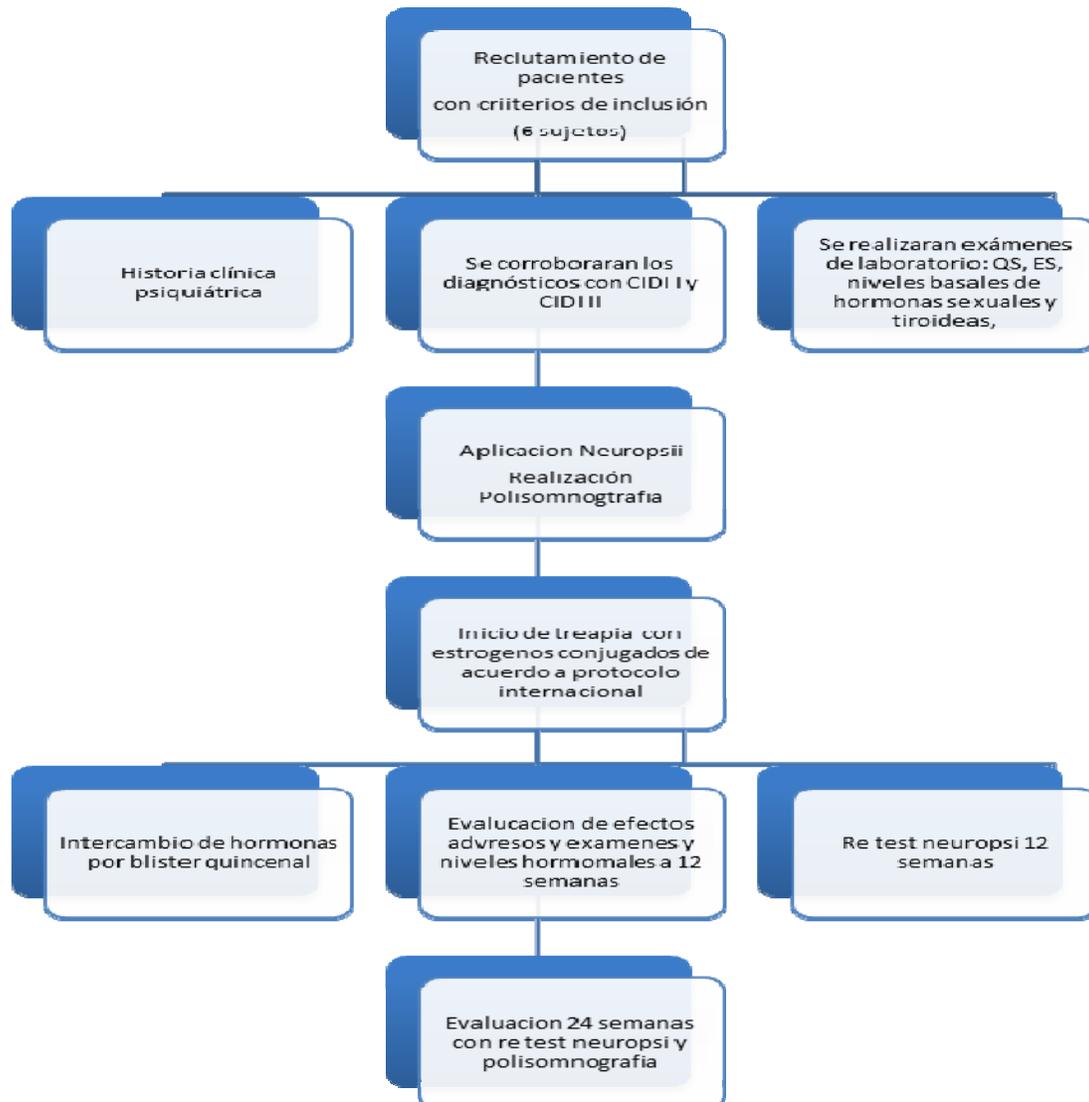


Figura 7. Ruta crítica

Análisis Estadístico.

Se realizó análisis estadístico primero descriptivo de la muestra para determinar las características de la misma como fue: edad, edad de inicio del trastorno, orden de gesta, número de hermanas mayores y de hermanos mayores, familiares LGBT, antecedentes de abuso sexual, escolaridad y preferencia sexual. Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar normalidad, se realizó un modelo lineal general de medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas) para comparar cada una de las variables del Neuropsi así como puntuaciones totales, y las variables de sueño basales, a los 3 meses y a los 6 meses.

Este mismo procedimiento se realizó para ver las diferencias en los niveles hormonales basales, a los 3 meses y 6 meses. Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre los niveles de hormonas y las variables neuropsicológicas y las variables de sueño, y un modelo lineal general para las mismas que tuvieran significancia en el análisis de correlación.

También se realizó una prueba de ANOVA para las variables de sueño, comparando la medición basal y 6 meses de sujetos transexuales contra hombres y mujeres control

Aspectos éticos y de bioseguridad

En esta investigación se cumple el riesgo del principio de beneficencia que consiste en maximizar los posibles beneficios y minimizar los posibles daños de los participantes de la investigación. Se consideran una investigación con riesgo mínimo definido como: “La probabilidad y la magnitud del daño o el malestar previsto en la investigación no son superiores a los que se encuentran en la vida diaria o en el curso de un examen o prueba física o psicológica normal.” Ya que los efectos adversos no son superiores a los que se presentan en mujeres que consumen estrógenos, por lo que se usaran los mismos criterios de exclusión; esto es aquellas situaciones que aumenten el riesgo cardiovascular de los sujetos.

Relevancia y expectativas

La transexualidad se define la convicción por la cual una persona se identifica con el género opuesto a su sexo biológico, por lo que desea vivir y ser aceptado como una persona del género opuesto. La transexualidad es característica por presentar una discordancia entre la identidad de género y el sexo biológico. Tiene un gran impacto psicológico y social en el paciente debido a la estigmatización. Asumir a priori la legitimidad de la identidad de género impuesta socialmente, es decir, la que corresponde con los genitales externos así el desconocimiento de la etiología de la misma, contribuye al estigma aun en el ámbito médico y social de estos sujetos.

Los pacientes transexuales tienen estructuras cerebrales similares a las del género con el que se identifican como el hipotálamo y núcleo supraquiasmático relacionado con ciclos circadianos se ha observado que en las pruebas neuropsicológicas se ha visto que los transexuales tienen puntuaciones de inteligencia similares al sexo biológico, las funciones verbales corresponden al del sexo con que se identifica y que por ejemplo en los transexuales hombres mejoran considerablemente la memoria verbal con el tratamiento hormonal, en medida de estilo cognitivo tienden a ser más consistente con

sus identidad de género de su sexo biológico cambia con la administración de hormonas. No se conoce a fondo la neurobiología relacionada con la transexualidad y como la administración hormonal afecta en funcionamiento de las estructuras cerebrales implicadas en la identidad de género y consideramos necesario profundizar en la etiología y neurobiología de la transexualidad, primero conociendo los procesos cognitivos de los mismos, su correlación anatómica y sus cambios relacionados con el tratamiento hormonal, reflejados en la arquitectura del sueño debido a la correlación con estructuras de hipotálamo.

Resultados.

Se abrió una convocatoria mediante redes sociales e invitaciones en clínicas especializadas en género como como clínica condesa.

En el periodo comprendido entre mayo del 2011 y febrero de 2013 se evaluaron 40 pacientes. Se reclutaron 6 pacientes que acudieron al Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la UNAM que cumplieron criterios de inclusión y firmaron consentimiento informado (anexo 1)

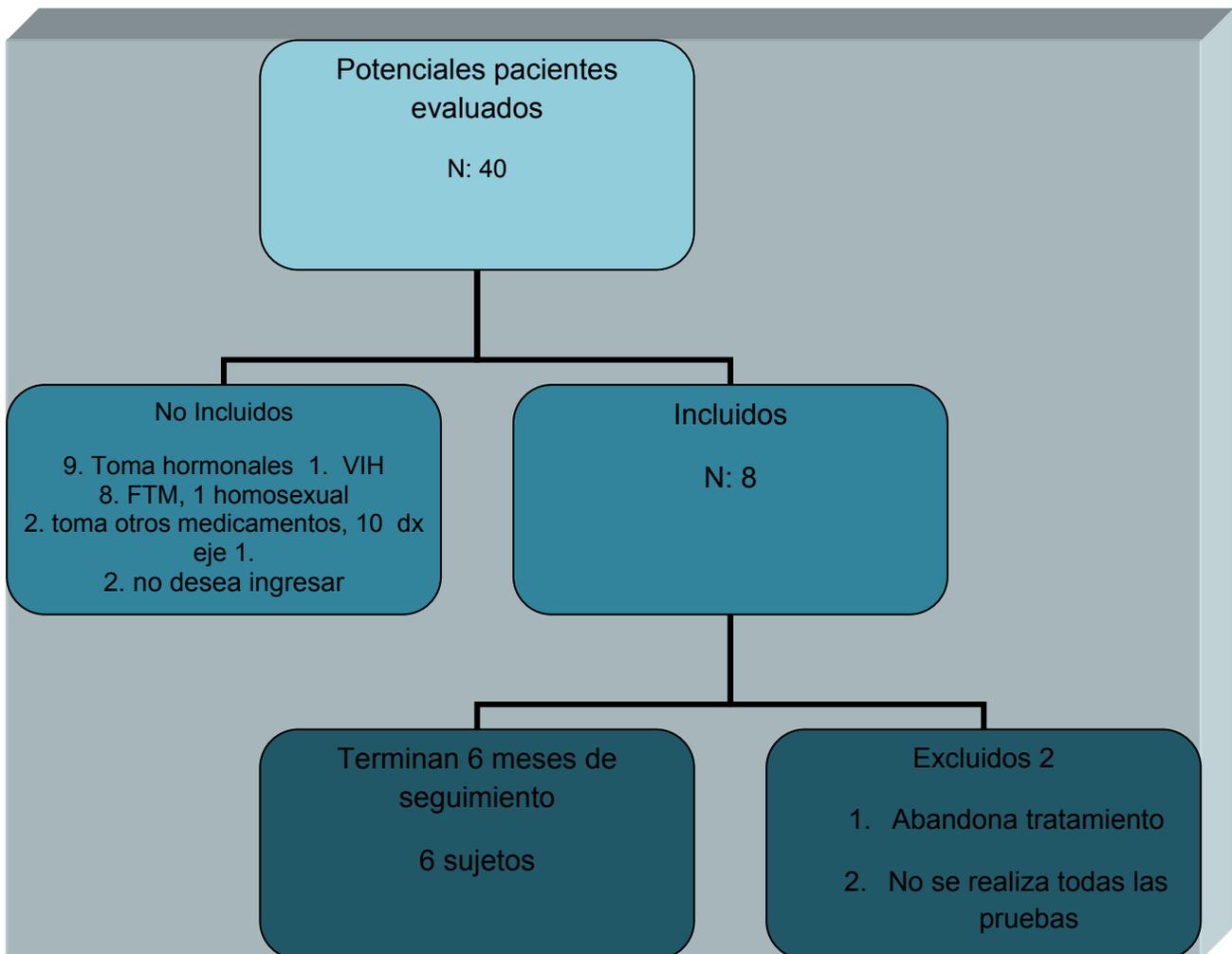


Figura 8. Diagrama de reclutamiento

Se realizó un análisis descriptivo de las variable demográficas de las 6 pacientes

	N	media	DE
EDAD (años)	6	25,17	$\pm 9,390$
ESCOLARIDAD (nivel)	6	3,50	Licenciatura
EDAD DE INICIO (años)	6	5,33	$\pm 1,862$
ORDEN DE GESTA	6	1,83	$\pm 0,753$

Tabla 4. Variables demográficas

Se realizó un análisis descriptivo de las hormonas sexuales antes del tratamiento hormonal, las cuales se encontraron dentro de parámetros normales.

Se realizaron estadísticos descriptivos para las variables de atención y funciones ejecutivas de la prueba Neuropsi atención y memoria encontrándose dentro de parámetros normales, así como de las variables de sueño.

Se realizó un análisis de normalidad Kolmogorov Smirnov para las variables de niveles hormonales neuropsicológicas y de sueño, rechazando la hipótesis y aceptando la hipótesis nula; todas las variables muestran que hay diferencia entre ellas y la distribución normal por lo que se realizan pruebas paramétricas para la comparación de muestras. Se agrega análisis en el anexo 2.

Se realiza un modelo lineal general de medidas repetidas

Este procedimiento debe utilizarse cuando tenemos al menos una variable manipulada intrasujetos, es decir, cuando todos los sujetos reciben o pasan por todos los niveles de esa variable independiente. Así, se utilizará en aquellos casos que tengamos sólo una variable independiente intrasujeto (diseño unifactorial de medidas repetidas), o cuando tengamos dos variables independientes ambas intrasujeto (Diseño bifactorial de medidas repetidas) o una de ellas intrasujeto y la otra entregrupos (diseño bifactorial mixto).

En nuestro caso lo utilizamos para ver si hay diferencia entre los niveles basales, las 12 semanas y 24 semanas de niveles de hormonas, variables de sueño y neuropsicológicas.

Modelo lineal general medidas repetidas para estradiol y prolactina

Se encontraron cambios significativos entre los niveles de hormonas basales, 3 y 6 meses.

Hormona	Modelo	Sig.
estradiol	Lineal	,035
Prolactina	Lineal	,058

Tabla 5. Modelo lineal general de medidas repetidas para estradiol y prolactina

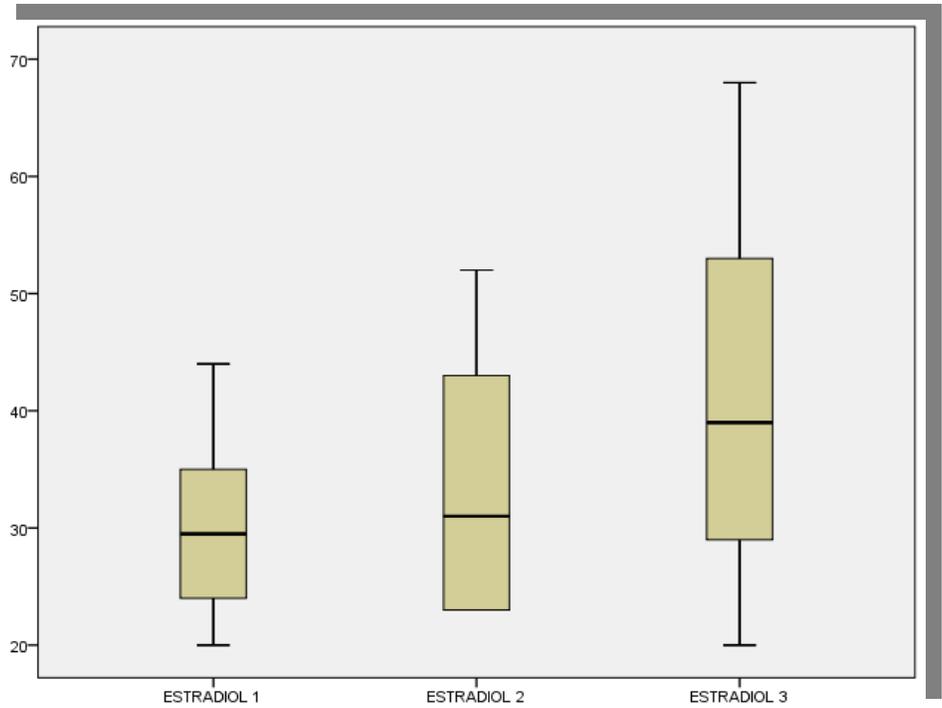


Grafico 1. Diferencias en los niveles de estradiol basal, tres y seis meses

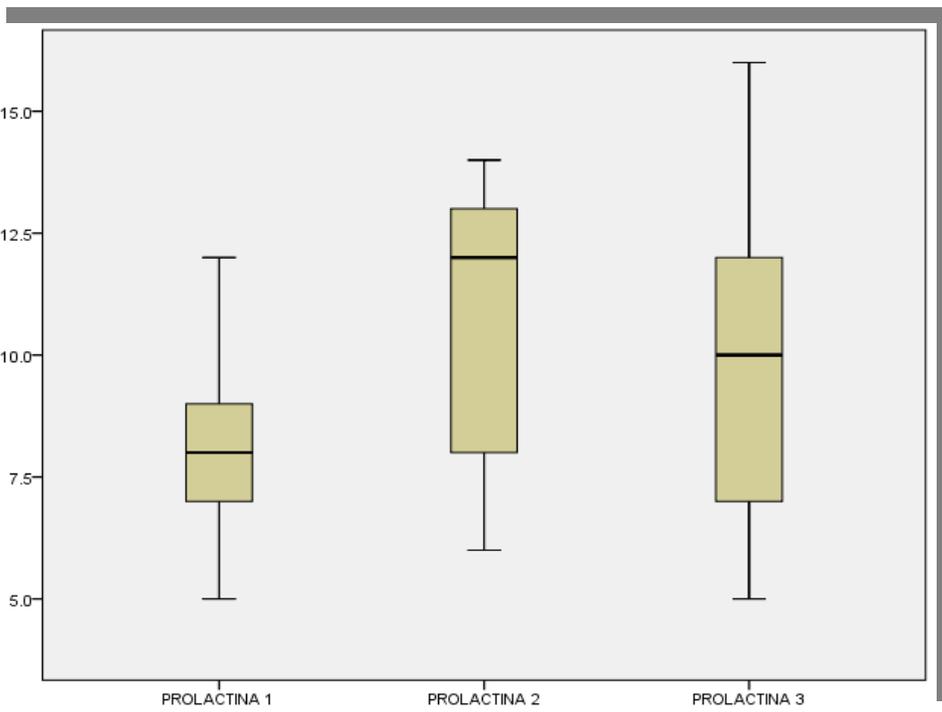


Grafico 2. Diferencias en los niveles de prolactina basal, tres y seis meses

Modelo lineal general de medidas repetidas para testosterona, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y progesterona no mostraron diferencias significativas entre los sujetos.

Se realizó un modelo lineal de medidas repetidas para variables de atención y funciones ejecutivas en la prueba neuropsi atención y memoria

Prueba	Modelo	Sig.	Tamaño del efecto
Detección visual	Lineal	0,001	-0.025526
Fluidez no verbal	Lineal	0,043	-0.6235602
Stroop tiempo	lineal	0,028	0.6228635

Tabla 6. Modelo lineal de medidas repetidas en subpruebas de atención y funciones ejecutivas

Si se obtuvieron diferencias en la prueba de detección visual de dígitos, la cual consiste en un test de cancelación con 16 tipos de figuras distintas, cada una de las cuales se repite 16 veces. El paciente debe tachar una determinada figura que se le ha mostrado previamente durante tres segundos. El test se suspende tras un minuto.

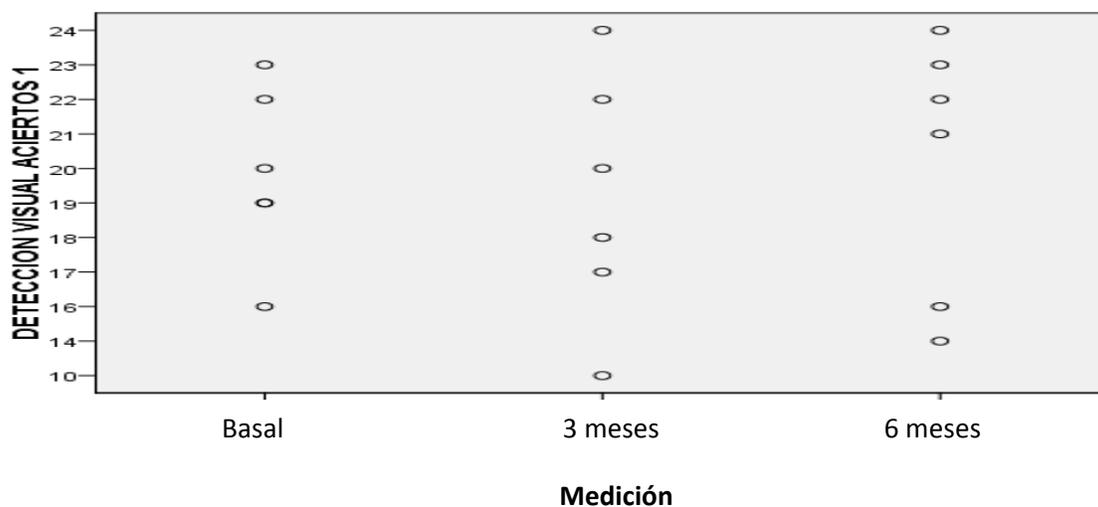


Gráfico 3. Diferencias en puntuación de subprueba detección visual basal, tres y seis meses

Si se obtuvieron diferencias en la prueba de fluidez no verbal valora la flexibilidad espontánea no verbal solicitando que haga el mayor número de figuras con cuatro líneas, donde observamos una tendencia hacia arriba.

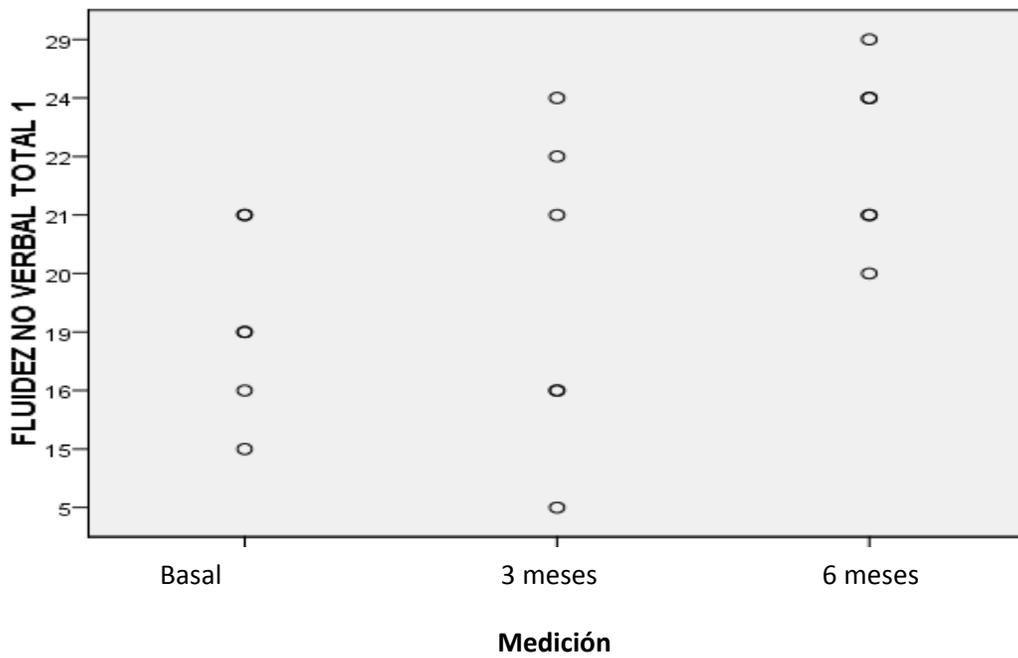


Gráfico 4. Diferencias en puntuación de subprueba fluidez no verbal basal, tres y seis meses

Se obtuvieron diferencias en el tiempo en que se realizaba la prueba de stroop de interferencia, la cual mide capacidades atencionales en la modalidad visual.

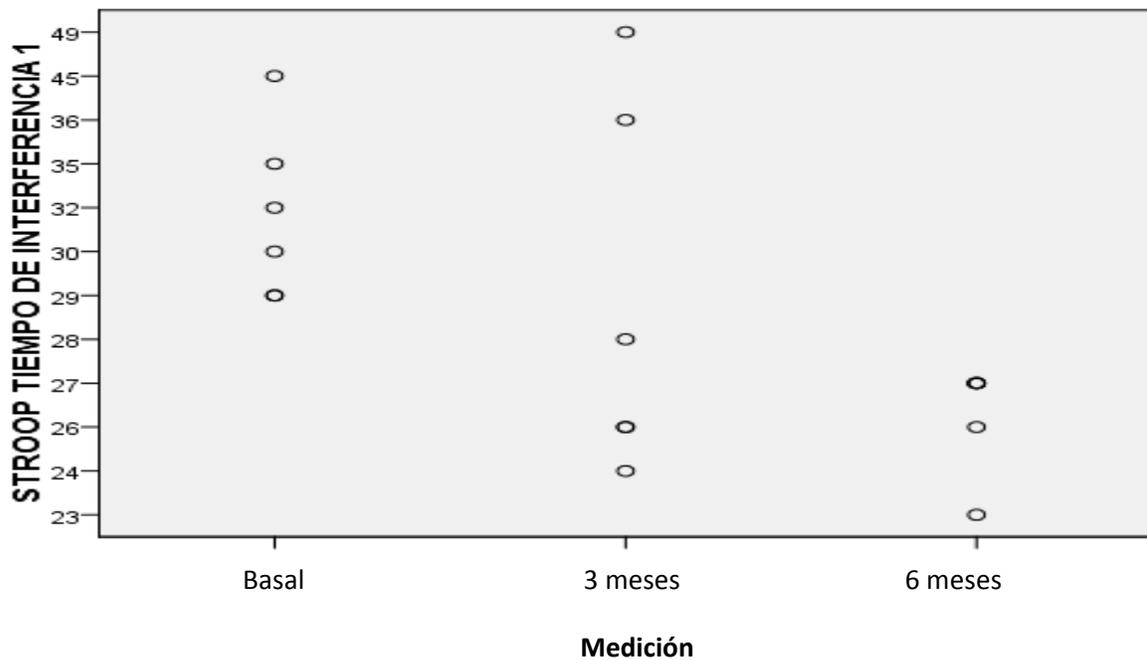


Gráfico 5. Diferencias en puntuación de subprueba stroop basal, tres y seis meses

No se obtuvieron diferencias en las subpruebas de dígitos en progresión, cubos en progresión, series sucesivas, formación de categorías, fluidez verbal semántica, fluidez verbal fonológica, funciones motoras y el número de aciertos en la prueba de stroop.

Se realizó la misma prueba; modelo lineal medidas repetidas para las variables de memoria del Neuropsi atención y memoria.

Prueba	Modelo	Sig.	Tamaño del efecto
Dígitos en regresión	Cuadrático	,040	0.2548236
Cubos en regresión	Lineal	,058	0.2719823
Memoria verbal espontanea	lineal	,020	-0.4285373
Memoria verbal por claves	lineal	,056	-0.3794223
Reconocimiento de caras	Lineal	.01	-0.300551

Tabla 7. Modelo lineal de medidas repetidas en subpruebas de memoria

La prueba de dígitos en regresión; el sujeto debe repetir series de números en orden inverso al entregado. Permite evaluar la capacidad de flexibilidad cognitiva, ya que exige un cambio en la programación y una variación de la respuesta del sujeto para la realización de la tarea.

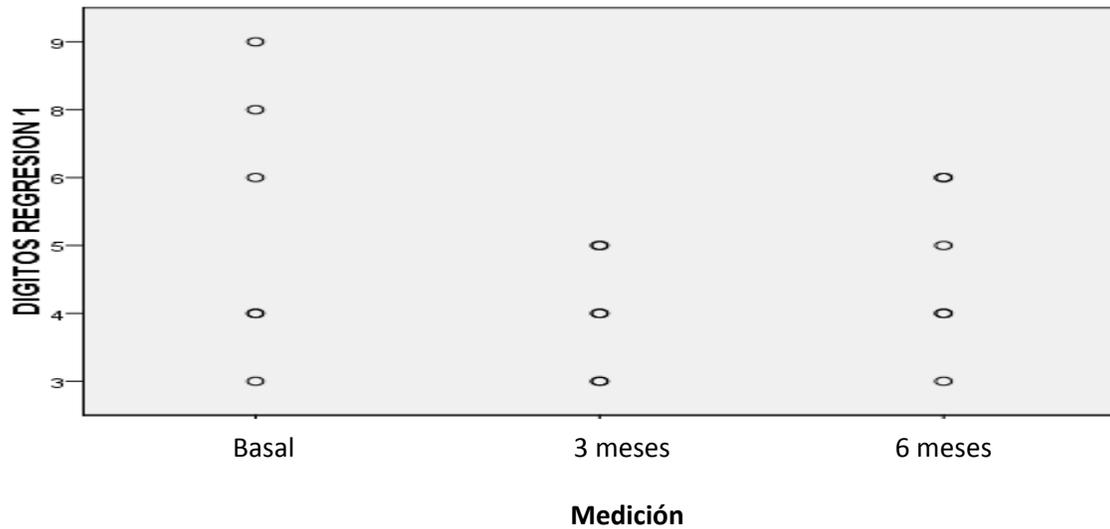


Grafico 6. Diferencias en puntuación de subprueba dígitos en regresión basal, tres y seis meses

La prueba de cubos en regresión; se evalúa memoria; es la modalidad no verbal equivalente a la retención de dígitos es la prueba de los cubos de Corsi. El evaluador en lugar de decir dígitos señala una secuencia de cubos a la vista del paciente y en un orden determinado (memoria visual espacial) que el paciente debe repetir inmediatamente y en el mismo orden en el caso de los cubos en progresión y en orden inverso en el de los cubos en regresión

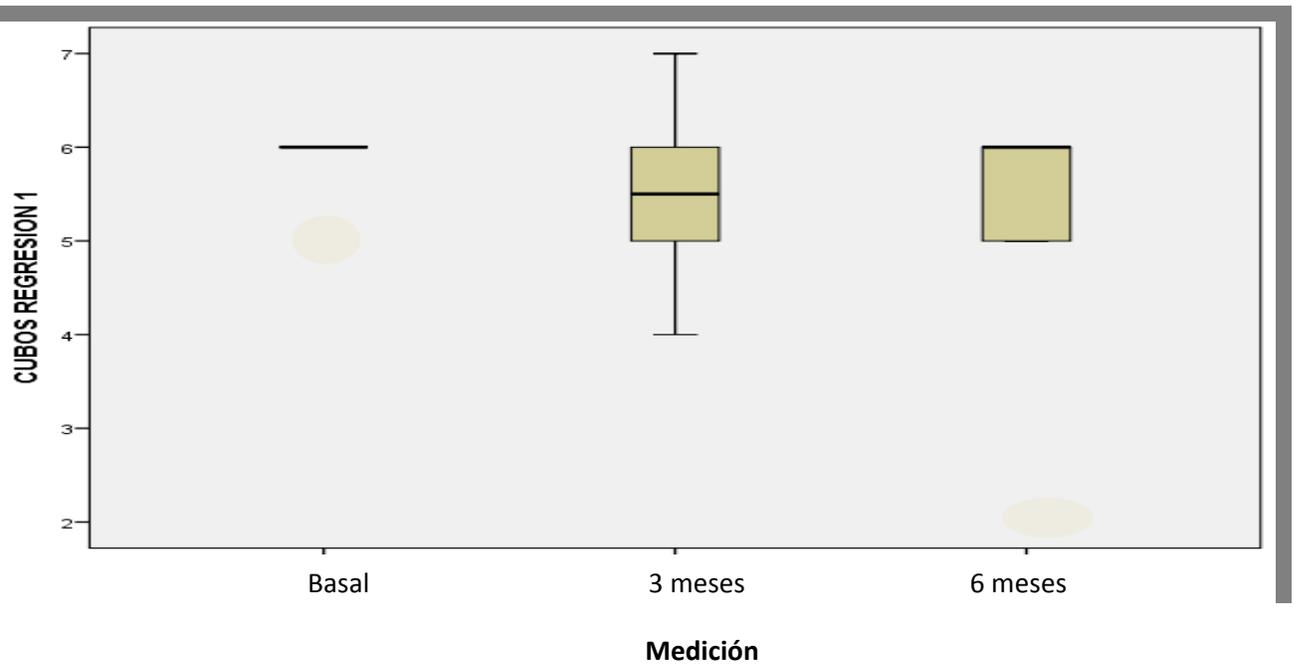


Grafico 7. Diferencias en puntuación de subprueba cubos en regresión basal, tres y seis meses

En la prueba de evocación de memoria verbal espontanea se pide que recuerde una serie de palabras que 20 minutos previos aprendió el paciente

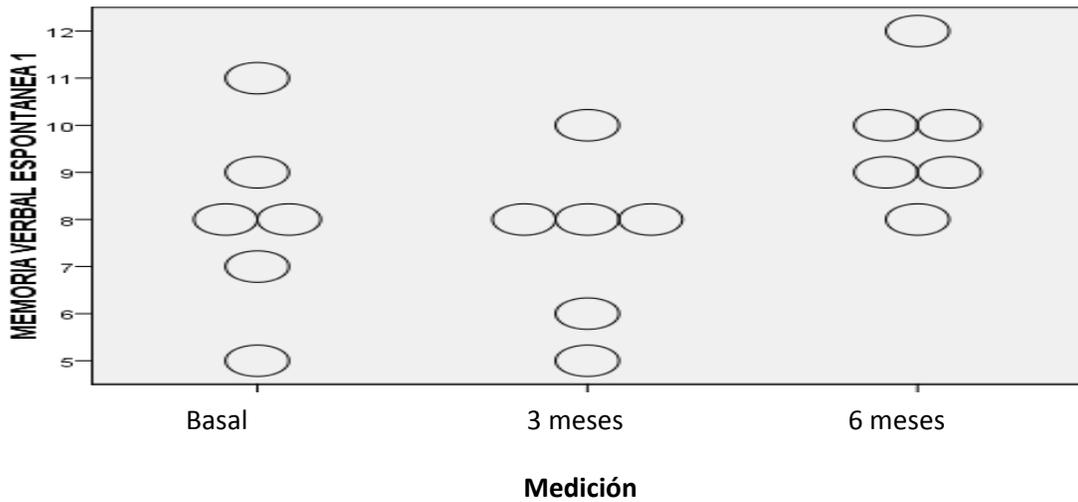


Grafico 8. Diferencias en puntuación de subprueba memoria verbal espontanea basal, tres y seis meses

En la prueba de evocación de memoria verbal por claves se pide que recuerde una serie de palabras que 20 minutos previos aprendió el paciente, dándole claves sobre las categorías de las palabras y está relacionada con habilidades perceptuales

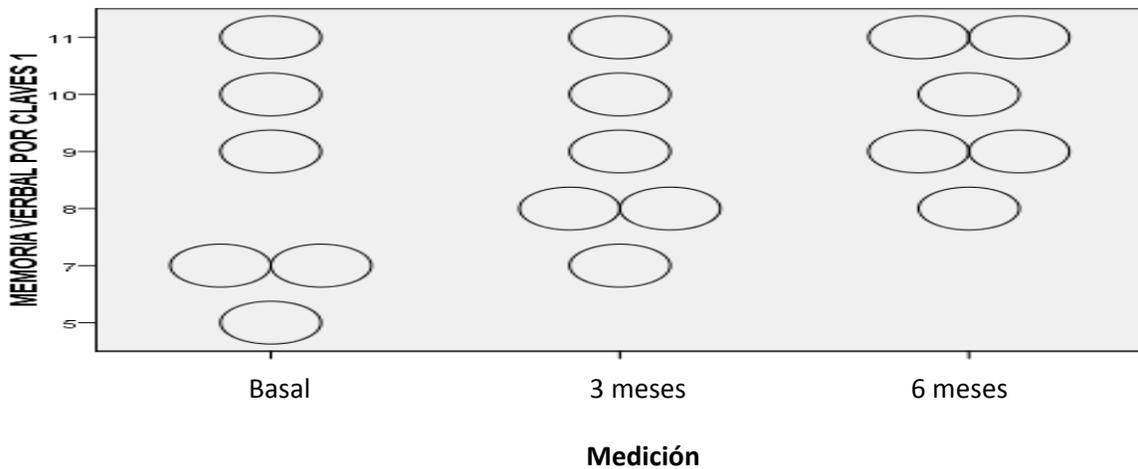


Grafico 9. Diferencias en puntuación de subprueba memoria verbal por claves basal, tres y seis meses

En la prueba de reconocimiento de cara está relacionada con áreas de asociación occipitotemporales. Se le muestran dos laminas con rostros al sujeto y posteriormente se le pide que de 4 láminas identifique cuales fueron las que se le mostraron nente.

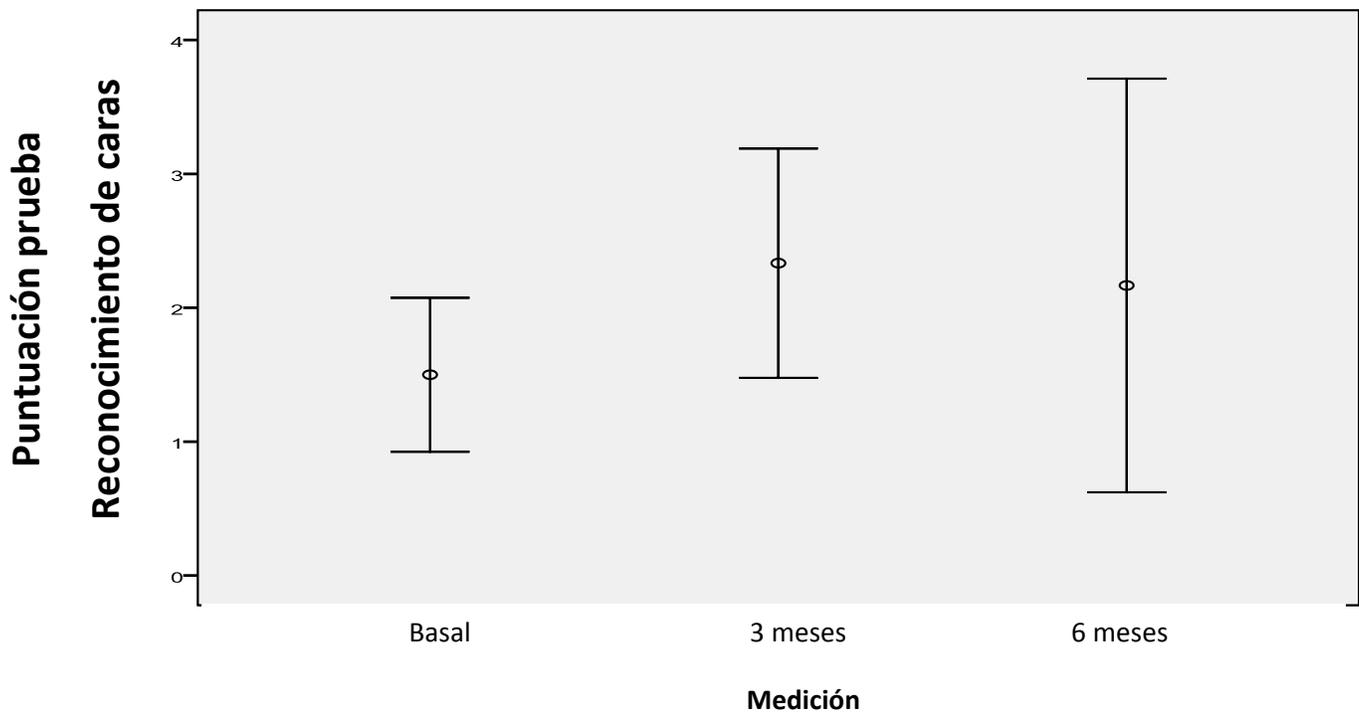


Gráfico 10. Diferencias en puntuación de subprueba reconocimiento de caras basal, tres y seis meses

Sin cambios en las subpruebas de codificación de memoria, pares asociados codificación y evocación, memoria lógica, figura de Rey Ostrey evocación, memoria verbal, evocación de nombres

El mismo modelo lineal general de medidas repetidas se utilizó para las variables de sueño.

Prueba	Modelo	Sig.	Tamaño del efecto
Porcentaje N1	Cuadrático	,0	-0.015728
Porcentaje N2	Lineal	,006	0.5703592

Tabla 8. Modelo lineal de medidas repetidas para variables de sueño

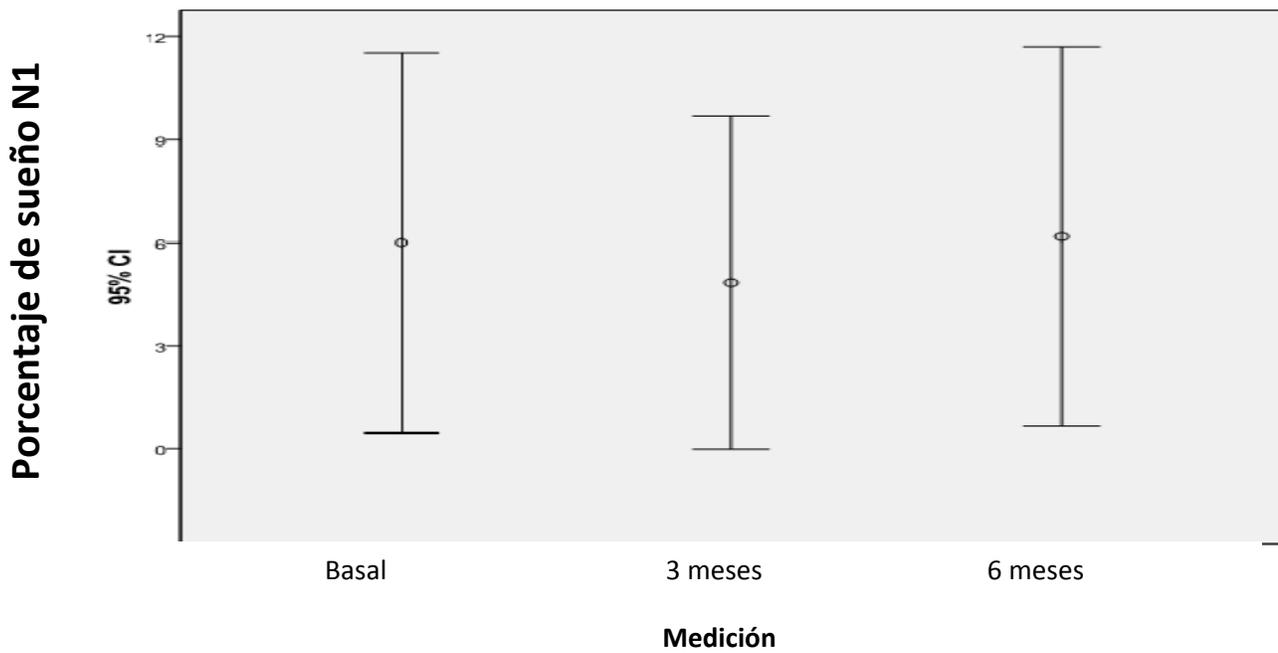


Gráfico 11. Diferencias en porcentaje de etapa de sueño N1

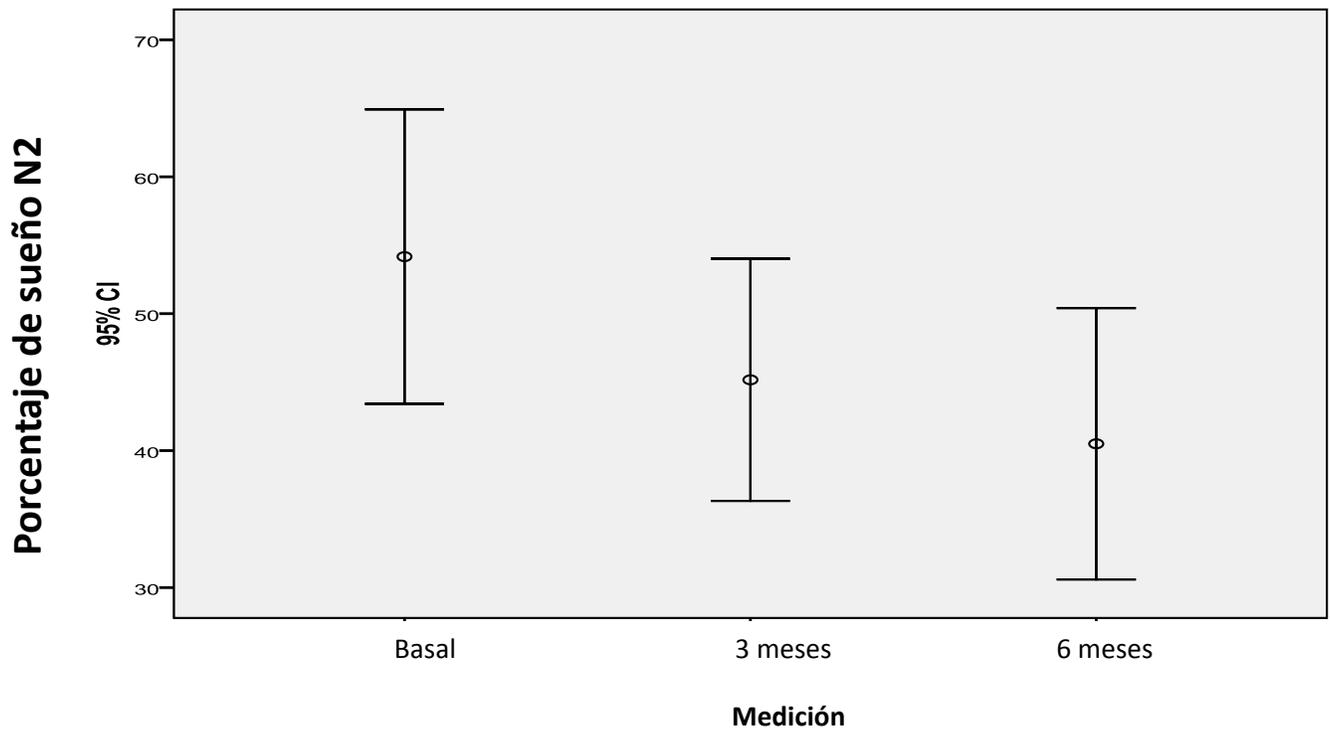


Grafico 12. Diferencias en porcentaje de N2

Sin presencia de diferencias en la eficiencia de sueño, sin embargo vemos una clara tendencia en el gráfico.

Análisis de correlación

Posteriormente se realizó un análisis de correlación entre el nivel de hormonas que tenían las pacientes y los puntaje para cada una de las subpruebas del Neuropsi atención y memoria.

En las subpruebas de atención y funciones ejecutivas en el neuropsi atención y memoria se encontraron los siguientes coeficientes de correlación con significancia estadística <0.5

Prueba	Hormonas	
	Progesterona	Estradiol
Cubos en progresión		-0,820*
Detección visual		-0,986**
Formación de categorías		-0,841*
Stroop	-1,000**	

Tabla 9. Análisis de correlación de Pearson

Existe una correlación negativa entre los niveles de estradiol y el puntaje de cubos en progresión, detección visual de acierto, formación de categorías y stroop de interferencia.

En las subpruebas de atención y funciones ejecutivas en el neuropsi atención y memoria se encontraron los siguientes coeficientes de correlación con significancia estadística <0.5

Prueba	Hormonas	
	Testosterona	Progesterona
Memoria Lógica		-1.000**
Reconocimiento de caras	0.905*	

Tabla 10. Análisis de correlación de Pearson

Vemos una correlación directa entre los niveles de testosterona y el puntaje de reconocimiento de caras con una diferencia estadísticamente significativa. Existe otra variable cuya correlación fue alta; memoria lógica evocada con los niveles de progesterona.

En los puntajes totales no se encontraron correlaciones.

En cuanto a las variables de sueño se encontró que únicamente la proporción de N2 está relacionada con los niveles de hormona luteinizante.

Prueba	Hormonas
	LH
Porcentaje N2	-0.484*

Tabla 11. Análisis de correlación de Pearson

Regresión lineal simple

Se realizó una regresión lineal simple entre los niveles de hormonas sexuales y las variables de atención y funciones ejecutivas

Modelo	Coefficientes estandarizados Beta	Sig.
ESTRADIOL 1	-0,534	0,046

Tabla 12. Regresión lineal

Encontramos los valores Beta estandarizados para formación de categorías de -,534 siendo significativos, la regresión lineal es significativa en este modelo. $P < 0.16$

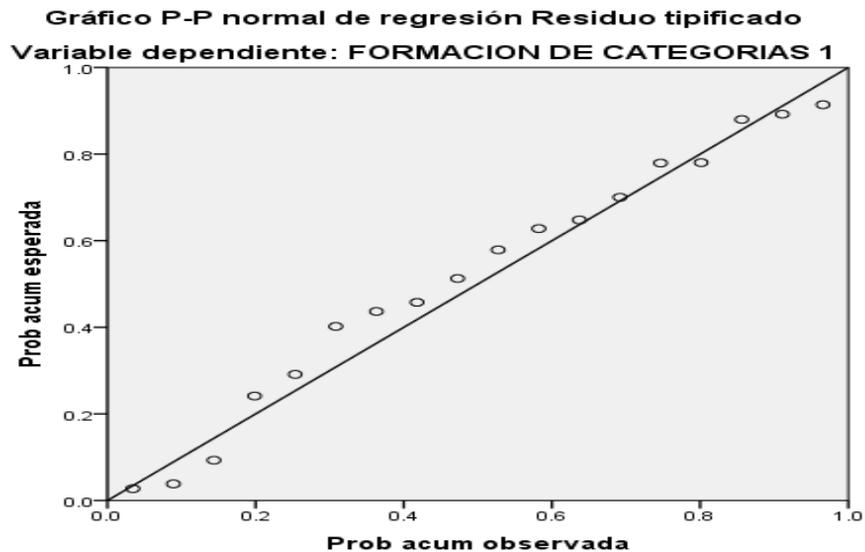


Gráfico 13. Relación entre niveles de estradiol y subprueba formación de categorías

Para funciones motoras vemos que existe una relación con los niveles hormonales de progesterona y FSH.

Modelo	R ² ajustada	Sig.
Progesterona y FHS	0,420	0,052

Tabla 13. Regresión lineal

Variable dependiente: FUNCIONES MOTORAS TOTAL

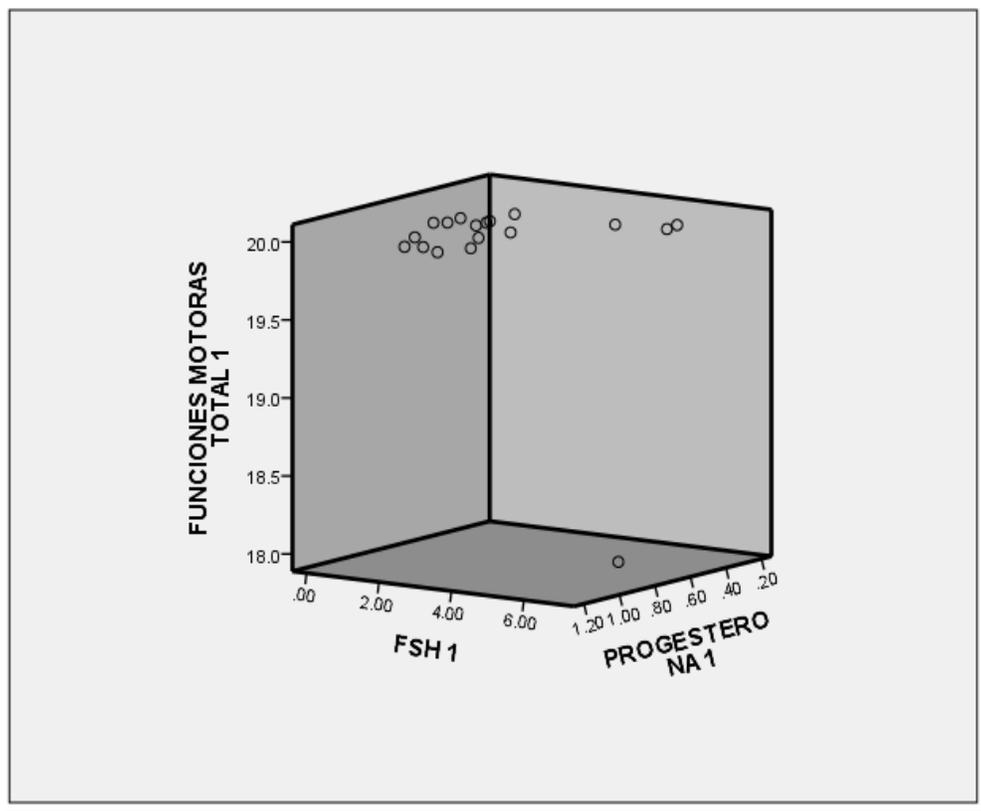


Grafico 14. Relación entre niveles FSH/progesterona y subprueba funciones motoras

El resto de las pruebas de atención y funciones ejecutivas del neuropsi atención y memoria no tuvieron significación alguna en las pruebas de regresión lineal

Para las variables de memoria se encuentran relaciones en la subprueba de cubos en regresión y evocación de nombres donde en modelo considera como covariables más importantes progesterona y FSH. El total de memoria obtuvo la misma relación con los niveles de progesterona y FSH

Modelo	R ² ajustada	Sig.
Progesterona y FSH Cubos en regresión	0,525	0,020
Progesterona y FSH Evocación de nombres	0,573	0,012
Progesterona y FSH Total de memoria	0,413	0,055

Tabla 14. Regresión lineal

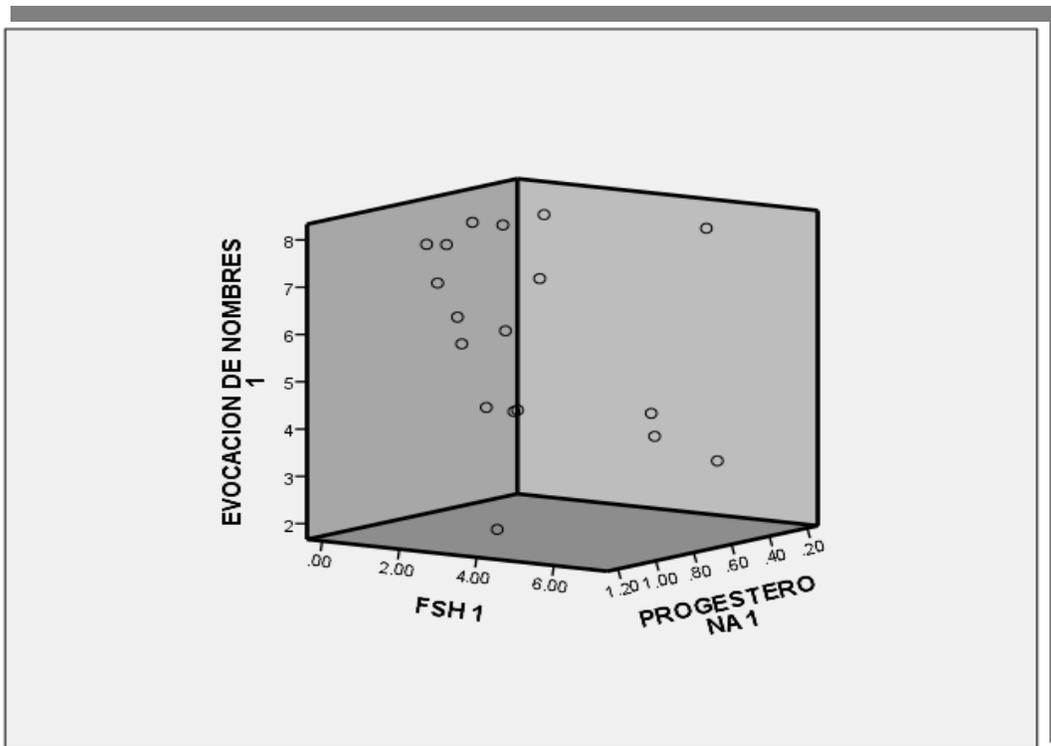


Grafico 15. Relación entre niveles FSH/progesterona 1 y evocación de nombres

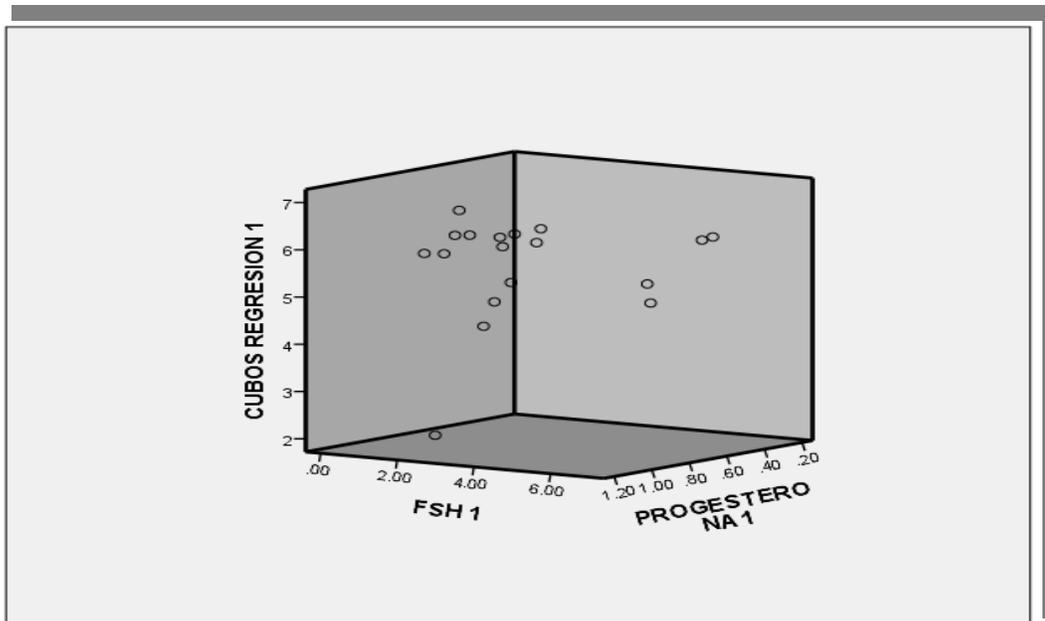


Grafico 16. Relación entre niveles FSH/progesterona 1 y cubos en regresión

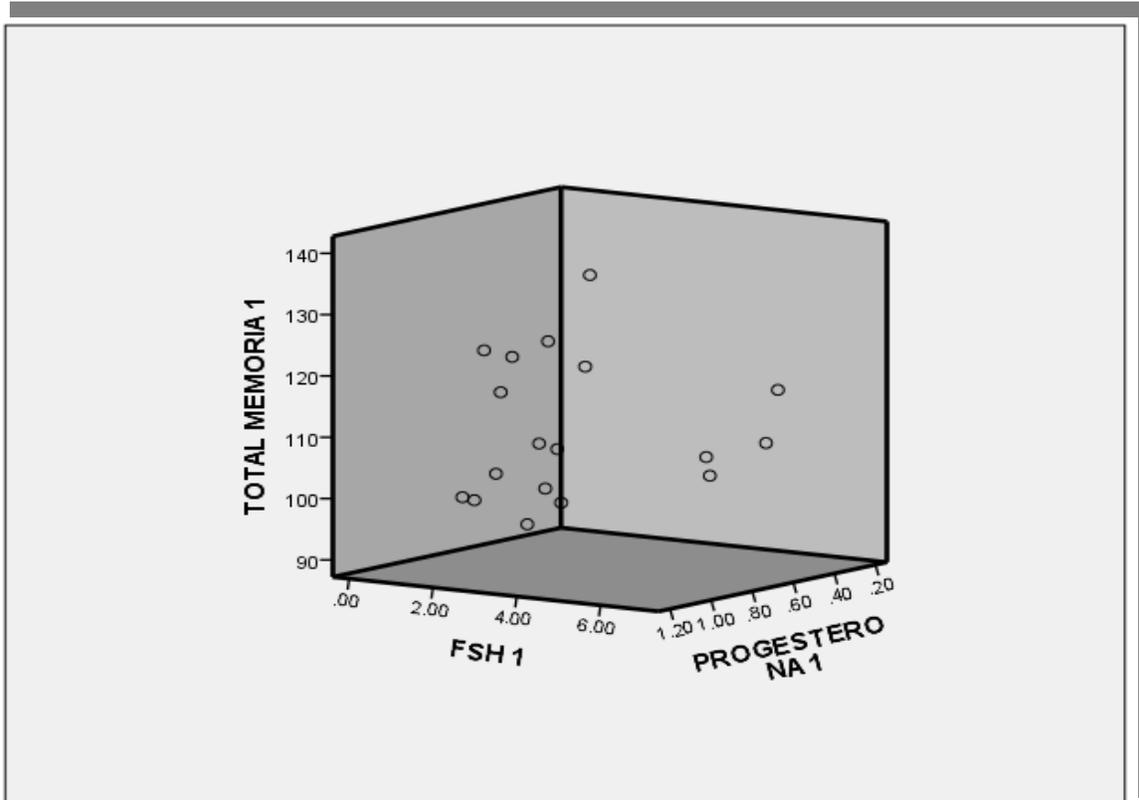


Grafico 17. Relación entre niveles FSH/progesterona 1 y total de memoria

Para las variables de sueño no se encontraron relaciones lineales con los niveles de hormonas.

Finalmente se realizó una ANOVA y análisis *post hoc* para ver la diferencia entre las variables de sueño de los sujetos transexuales en la medición basal y a los 6 meses vs mujeres y hombres heterosexuales sin trastorno de identidad de género.

Variable	Análisis	Marcador	Marcador	Sig
N1 Porcentaje	LSD	MTF basal	MTF6 meses Mujeres Control Hombres Control	,969 ,474 ,877
N2 Porcentaje	LSD	MTF6 meses	MTF basal Mujeres Control Hombres Control	,009 ,041 ,011
N3 Porcentaje	LSD	MTF6 meses	MTF basal Mujeres Control Hombres Control	,017 ,020 ,003
MOR Porcentaje	LSD	MTF basal	MTF6 meses Mujeres Control Hombres Control	,609 ,087 ,173
Eficiencia de sueño	LSD	MTF basal	MTF6 meses Mujeres Control	,087 ,446
	Tamhane		Hombres Control	,057
Núm. Episodios SMOR	LSD	MTF6 meses	MTF basal Mujeres Control Hombres Control	,002 ,003 ,003

Tabla 14. ANOVA y análisis Post Hoc de variables de sueño vs controles

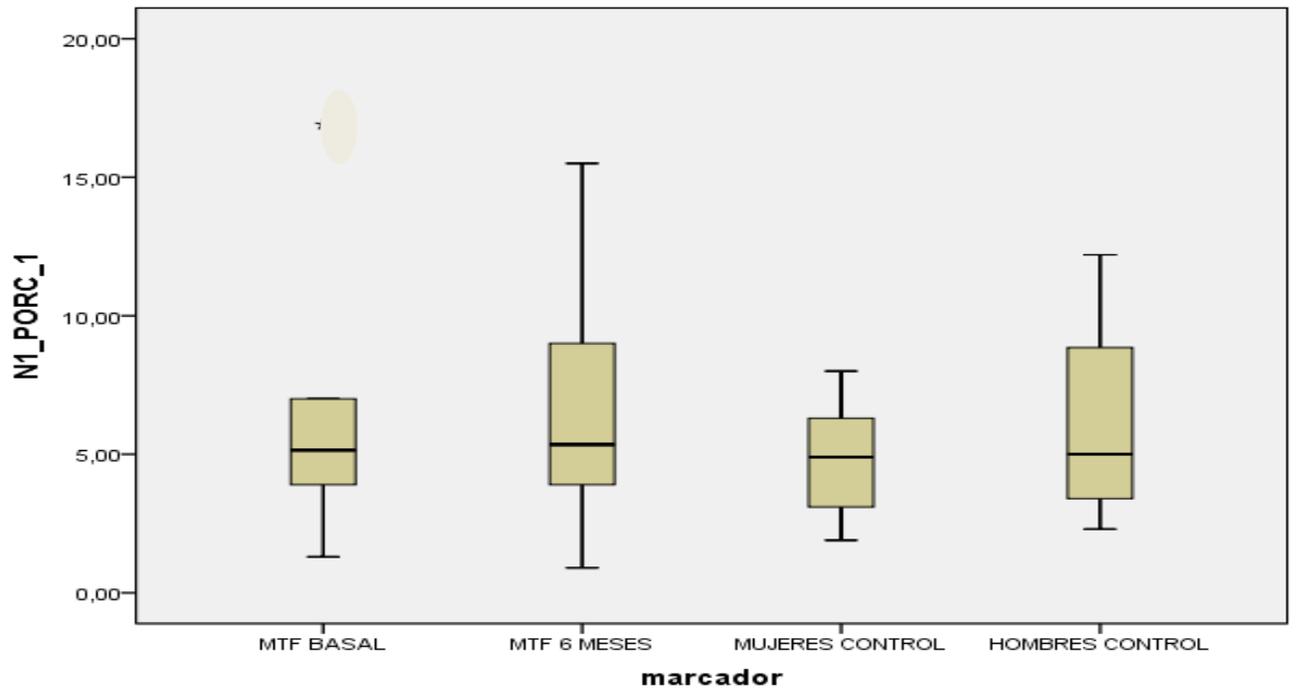


Grafico 18. Diferencias en porcentaje de etapa N1

No se encontraron diferencias en el porcentaje de Etapa de sueño N1 entre los 4 grupos

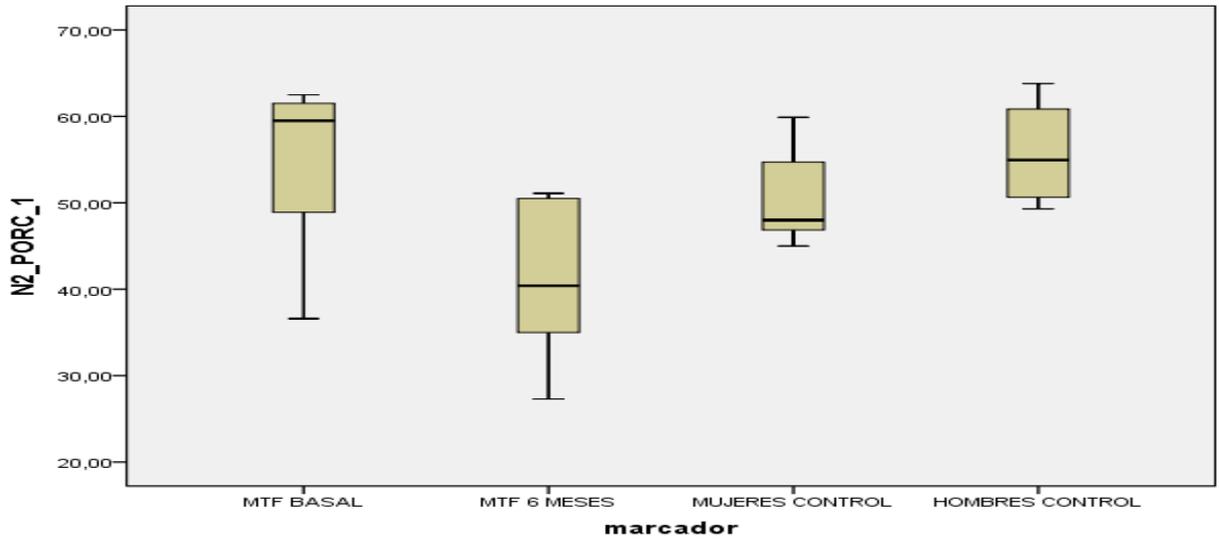


Grafico 19. Diferencias en porcentaje de etapa N2

Se encontraron diferencias entre las mujeres transexuales con 6 meses de terapia hormonal de reasignación, y los otros 3 grupos. No hay diferencia entre la medición basal vs las mujeres y hombres control en esta etapa de sueño.

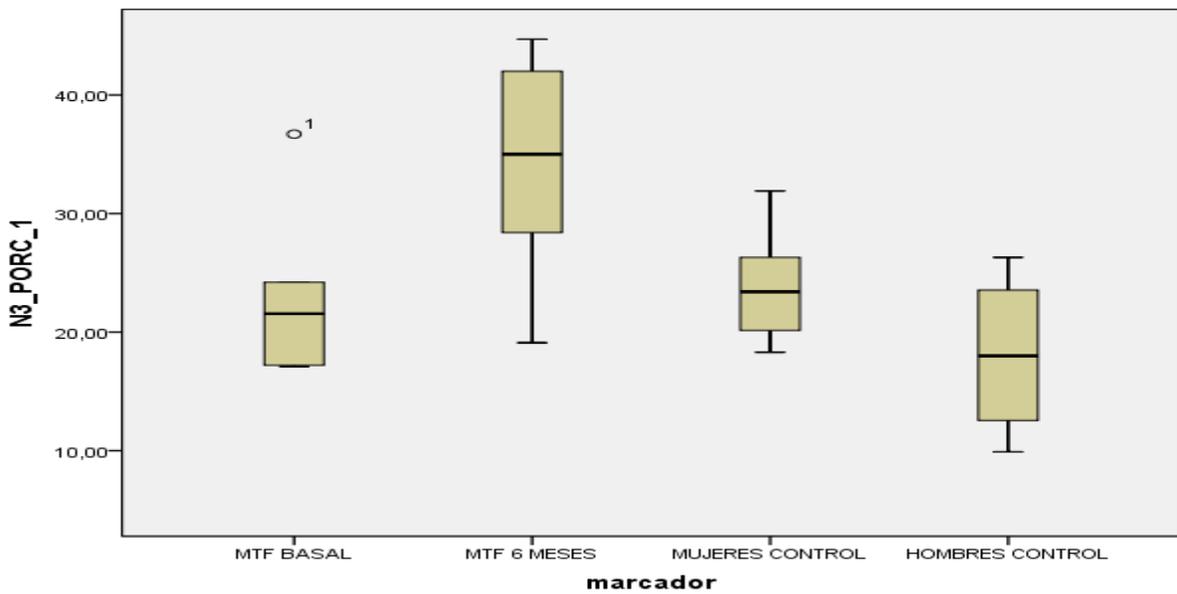


Grafico 20. Diferencias en porcentaje de etapa N3

Se encontraron diferencias entre las mujeres transexuales con 6 meses de terapia hormonal de reasignación, y los otros 3 grupos. No hay diferencia entre la medición basal vs las mujeres y hombres control en esta etapa de sueño.

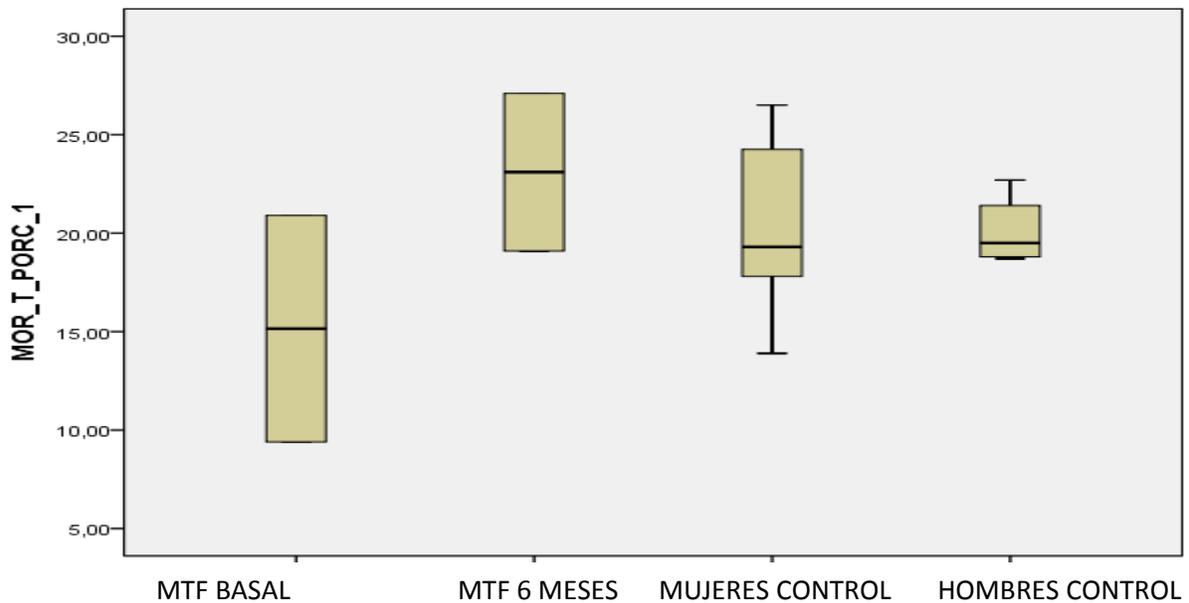


Grafico 21. Diferencias en porcentaje de etapa MOR

Se encontraron diferencias entre las mujeres transexuales en la medición basal vs, sujetos con terapia hormonal, las mujeres y hombres control en esta etapa de sueño. No se encontraron diferencias entre estos 3 grupos.

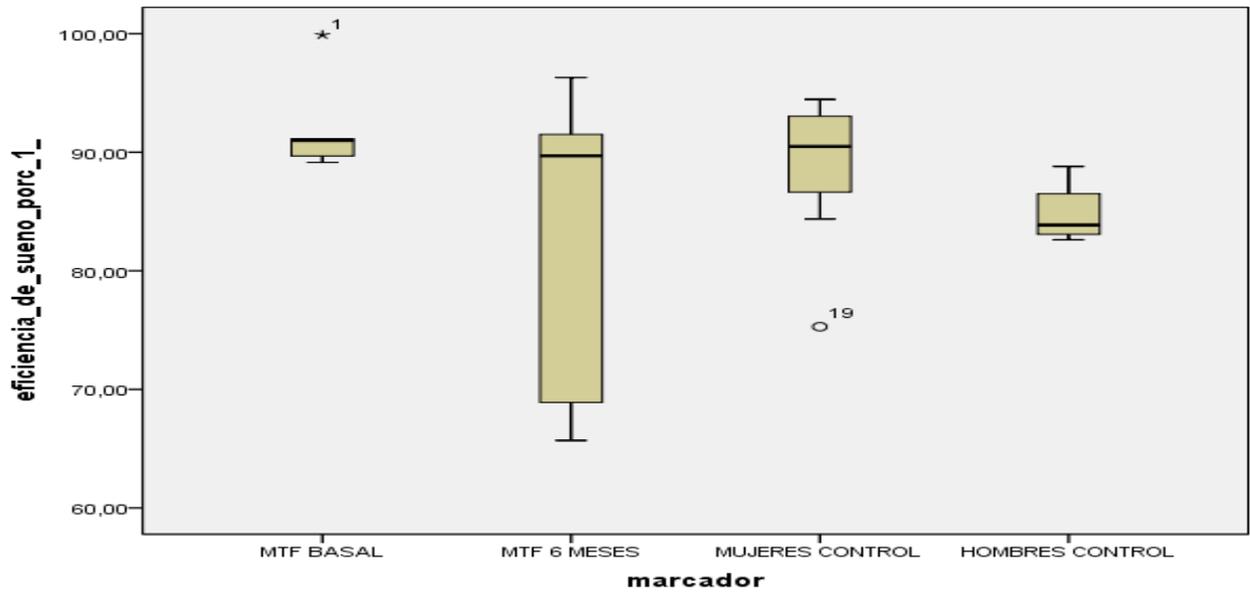


Grafico 21. Diferencias en eficiencia de sueño

Se encontraron diferencias entre las mujeres transexuales en la medición basal vs, sujetos con terapia hormonal y hombres control en esta etapa de sueño. No se encontraron diferencias entre la medición basal y la eficiencia de sueño de las mujeres control.

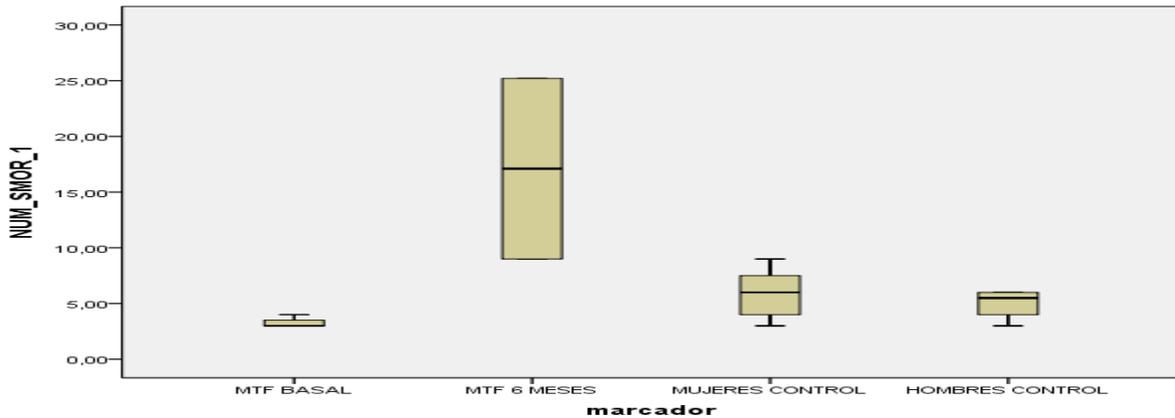


Grafico 22. Diferencias en número de episodios de sueño MOR

Se encontraron diferencias entre las mujeres transexuales con 6 meses de terapia hormonal de reasignación, y los otros 3 grupos. No hay diferencia entre la medición basal vs las mujeres y hombres control en esta etapa de sueño..

Discusión.

La transexualidad es la forma más grave de los trastornos de identidad de género, se caracteriza por la insatisfacción manifiesta con el género asignado en contraposición con el deseo intenso de pertenecer al género opuesto y vivir como tal; por ello, estas personas manifiestan la voluntad de modificar mediante métodos hormonales y quirúrgicos para hacerlo lo más acorde posible con el género deseado.¹

Su etiología no se conoce por el momento, no habiéndose descrito ninguna alteración del sexo genético en estos sujetos, siendo el cariotipo el que corresponde al sexo biológico, Se ha propuesto que el efecto de los esteroides en el cerebro prenatal podría predisponer al desarrollo de una identidad de género masculino en las mujeres. Las personas transexuales MTF, con una exposición prenatal de andrógenos masculinos, desarrollaran una identidad de género de hembra a través de mecanismos desconocidos, al parecer debido a los efectos de los andrógenos prenatales. No hay una comprensión integral de la impronta hormonal en la formación de la identidad de género. También se ha propuesto que existe vacunación materna contra el antígeno H-Y. Esta hipótesis sostiene que la repetida exposición por el orden fraternal de predominio masculino refleja la vacunación progresiva de algunas madres a Y-vinculados a antígenos menores de histocompatibilidad (antígenos HY), con una inmunización en la futura orientación sexual de los sucesivos fetos, por esa razón decidimos investigar el orden de nacimiento y el número de hermanas y hermanos mayores de los pacientes con encontrando algún patrón, aunque consideremos que la muestra fue muy pequeña.^{1,3}

Existe la creencia popular de que estos sujetos han sufrido de abuso sexual, lo que condiciona su cambio en identidad de género sin embargo como en otros estudios aquí no vemos que sea una situación frecuente en nuestra población, solo se encontró un sujeto con antecedente de abuso sexual.

Existen diferencias cognitivas entre hombres y mujeres, lo que implica una influencia hormonal en los estilos cognitivos de las personas, con respecto a esto se ha encontrado que hay diferencias relacionadas al sexo en la memoria espacial es probable que sea lo la mas difundido y estudiado de las diferencias de sexo cognitivo. La administración de hormonas sexuales induce cambios por plasticidad cerebral que es funcionalmente relevante, en los sujetos transexuales MTF después de 3 meses de la adición de estrógenos y supresores de testosterona resulta en una disminución de irritabilidad, propensión a agresión, deseo sexual y habilidad espacial, incrementa la fluencia verbal.⁸

Este es el primer estudio longitudinal en población mexicana con un instrumento diseñado en nuestro país que evalúa los cambios neuropsicológicos en mujeres transexuales, vemos que como es de esperarse por la edad y escolaridad de la muestra los puntajes basales de la subprueba y la prueba se encuentren dentro de parámetros normales y se mantengan así durante los 6 meses, sin embargo el patrón cambia como se ha visto en otros estudios. En la medición basal en sujetos que cumplieran criterios de idoneidad para iniciar tratamiento hormonal, como es de esperarse aumenten los niveles de estradiol aunque la dosis sea la misma durante los 6 meses, esto debido a las variables confusoras como la conversión a testosterona por el índice de masa corporal o la proporción de tejido graso de los pacientes. También vemos un aumento en el promedio de prolactina.

En el caso de las funciones ejecutivas se detectó una disminución del puntaje total de la prueba de detección visual, la cual consiste en un test de cancelación con 16 tipos de

figuras distintas, cada una de las cuales se repite 16 veces. El sujeto debe tachar una determinada figura que se le ha mostrado previamente durante tres segundos. El test se suspende tras un minuto. Esta prueba nos indica la atención sostenida de los sujetos

Se observó un aumento en los puntajes de fluidez no verbal, la cual consiste en formar diferentes figuras trazando solo cuatro líneas, el sujeto tiene 3 minutos para hacer todas las posibles, forma parte de la evaluación de funciones ejecutivas; las funciones que ayudan a mantener un plan coherente y consistente para el logro de metas específicas: iniciativa, planificación, solución de problemas, flexibilidad, autocontrol, monitorización, inhibición, memoria de trabajo y control impulsos.

Otra prueba que muestra disminución en la puntuación es el stroop tiempo que mide los segundos en los que el sujeto termina la prueba de interferencia donde se solicita que diga el color de la lista de palabras (nombres de colores), lo más rápido posible. Esta prueba al igual que la detección de dígitos evalúa atención.

En un estudio transversal realizado en facultad de psicología de la UNAM se encontró donde compararon sujetos transexuales con diferentes tiempos de tratamiento hormonal se encontró que los transexuales sin hormonas tienen mejores puntajes en las subpruebas de atención que los hombres, sin diferencias con el grupo de TH-M que recibió tratamiento hormonal. Nosotros observamos que si existen diferencias en los puntajes con un detrimento de los mismos y esta relacionado con los niveles de estrógenos.

En las subpruebas específicas para memoria existe una disminución del puntaje de dígitos en regresión que evalúa memoria de trabajo; se le solicita al sujeto que repita al revés una serie de números. Y como se ha visto en algunos estudios transversales observamos que la memoria verbal y por claves aumenta con una diferencia estadísticamente significativa, esta prueba se evalúa diciendo al paciente una lista de palabras y pidiendo que las repita 20 minutos posteriores; en la memoria verbal pro

claves se le dan pítas categóricas de las palabras para que el sujeto las recuerde por ejemplo – De la lista de palabras que aprendió le dije algunas fruta ¿Cuáles eran?-. Estas dos pruebas evalúan funciones de evocación.

En el estudio realizado por Orozco en el 2011 se encontró que al comparar cada una de las subpruebas entre los cuatro grupos que tenían (hombres, mujeres, mujeres transexuales con y sin tratamiento hormonal), se encontraron diferencias en atención con retención de dígitos en progresión, en funciones ejecutivas con la tarea formación de categorías, en codificación visoespacial usando la figura de Rey, en codificación de caras y en la evocación con memoria verbal espontánea, por claves y reconocimiento. En este estudio hay diferencias en la memoria verbal espontánea y por claves, formación de categorías y codificación de caras. El tiempo de recepción de hormonas es distinto lo cual podría explicar los cambios en las pruebas.

De estos resultados podemos ver que existe un claro cambio en las funciones ejecutivas y de memoria de las pacientes mujeres transexuales que se sometan a tratamiento hormonal con estrógenos conjugados.

Se realizó un análisis de correlación entre los niveles de hormonas sexuales séricas y las variables neuropsicológicas y las de sueño, en la literatura se ha visto que no necesariamente están correlacionados los niveles séricos de hormonas con los probables niveles cerebrales o la actividad que se pueda tener en receptores neuronales, pero se obtuvieron resultados interesantes. Se observó disminución en las funciones ejecutivas de los sujetos sometidos a terapia hormonal con un aumento en las dosis de estradiol, cuando se realiza en análisis de correlación encontramos que existe una correlación negativa entre los niveles de estradiol y el puntaje de cubos en progresión, detección visual de dígitos, formación de categorías y stroop de interferencia.

En cuanto a las subpruebas de memoria hubo una correlación directa entre los niveles de testosterona y el puntaje de reconocimiento de caras con una diferencia estadísticamente significativa. Existe otra variable cuya correlación fue alta; memoria

lógica evocada con los niveles de progesterona. Es relevante pues en el análisis anova de medidas repetidas que no hubo cambios importantes en los niveles de estas hormonas sin embargo los pequeños cambios que se presentaron fueron suficientes para evaluar cambios en funciones mentales.

En cuanto a la regresión lineal los valores Beta estandarizados para formación de categorías son de -0,534 siendo significativos, la regresión lineal es significativa en este modelo. $P < 0.16$ con los niveles de estradiol. Para las variables de memoria se encontraron relaciones en la subprueba de cubo en regresión y evocación de nombres donde en modelo considera como covariables más importantes progesterona y FSH, reflejándose en la regresión lineal con el puntaje total de memoria, este modelo indica que existe sinergia entre estas dos hormonas para la relación con estas pruebas que evalúan memoria y atención.

Considerando que el área implicada que en el trastorno de identidad de género se encuentra en el hipotálamo, área reguladora del sueño y con una alta implicación en los ciclos circadianos era importante estudiar su relevancia en pacientes transexuales, ha sido demostrada la influencia hormonal en los ciclo sueño vigilia, aunque nuestra hipótesis se basaba en el dimorfismo entre hombres y mujeres en arquitectura del sueño predecir el patrón y el cambio del mismo en sujetos transexuales fue prácticamente teórica ya que este el primer estudio al respecto.

La diferencia no fue estadísticamente significativa pero hay una tendencia clara de disminución en la eficiencia de sueño, lo que contradice los patrones observados en mujeres que se someten a tratamiento hormonal por menopausia y mejora la eficiencia.

La proporción de N2 (sueño delta) si aumenta como se predice en la hipótesis, y aunque probablemente y de nuevo no alcanza significancia vemos un aumento de la proporción de sueño N3, y tanto al proporción de sueño MOR como la actividad MOR, lo cual nos habla de una mejoría probable en la calidad de sueño, es de considerar que las varianzas en los estudios de sueño son amplias por lo que se requieren grandes

poblaciones, situación que es compleja por la prevalencia de trastorno de identidad de género y los criterios de inclusión no permiten tener comorbilidades psiquiátricas que podrían alterar los patrones polisomnográficos, esta población debido a los problemas sociales que presentan la comorbilidad psiquiátrica es elevada.

Se tomó un dos grupos control uno de mujeres y otro de hombres heterosexuales sin trastorno de identidad de género para comparar la medición basal y semestral de las mujeres transexuales, encontrando lo que ya se mencionaba en la literatura; aun cuando no se ven diferencias significativas entre hombres y mujeres control existe una evidente tendencia de las mujeres a tener una mejor eficiencia de sueño, se encontraron situaciones interesantes puesto que en el porcentaje de la etapa N2 como se observó en el modelo lineal general es diferente a la situación basal de las chicas transexuales, pero además se observa que es diferente a hombres y mujeres control, situación que se repite en la etapa N3, pero el dirección contraria pues el porcentaje es mucho mayor. Con respecto al porcentaje de sueño MOR que se ha reportado ser mayor en los hombres no se encontraron diferencias con las mujeres control, pero si se ve que los sujetos transexuales presentan un aumento considerable en el porcentaje del sueño MOR con la terapia hormonal de reasignación, que es diferente a las mujeres control. Al medir el número de episodios de sueño MOR encontramos gran diferencias entre aquellas mujeres transexuales con 6 meses de tratamiento y su situación basal y con los grupos control. Se reporta que en la eficiencia de sueño es mayor en las mujeres transexuales en la medición basal y esta disminuye con el tratamiento hormonal, y se encuentra con diferencia estadística con respecto a los hombres control. En cuanto a las variables de sueño y su correlación con las hormonas sexuales existe entre e la proporción de N2 y los niveles de hormona luteinizante esto probablemente explicado por la relación anatómica de ambos, consideramos importante aumentar la muestra ya que es lo requerido en estudios de sueño. En la fase N2 el sueño ya está consolidado es el 50% del tiempo total se sueño; Se caracteriza por la presencia de dos grafoelementos: spindles o husos de sueño y complejos K. Los spindles son trenes de ondas distintas con frecuencia entre 12-14 Hz con una duración mayor o igual a 0,5 segundos, normalmente son de máxima amplitud en derivaciones centrales. Y los

complejos K se caracterizan por una onda aguda negativa (hacia arriba), bien delimitada, seguido inmediatamente por un componente positivo (hacia abajo) lento, con una duración total mayor o igual a 0,5 segundos, normalmente se observan de mayor amplitud en las derivaciones frontales. Esta es generada en los tálamos pero tanto su sincronización como su aparición diseminada virtualmente simultánea en corteza y tálamos es primordialmente obra de la corteza cerebral con sus descargas sincrónicas cuyos disparos accionan los circuitos talámicos. La oscilación lenta (0,6 - 0,9 Hz) del sueño arrastra otras oscilaciones tales como los husos y las ondas δ en secuencias de ondas complejas. Eso es debido a las descargas sincrónicas de neuronas corticales cuyos disparos accionan los circuitos talámicos. Para iniciar la transición de la vigilia al sueño, se produce activamente un cambio del estado simpático al opuesto, parasimpático, y los sistemas de activación se atenúan probablemente a través de neuronas GABAérgicas que podrían estar selectivamente activas durante el sueño lento, o sueño N. Los centros de control parasimpático constituido por neuronas de los núcleos del tracto solitario y del hipotálamo anterior y del área preóptica parecen jugar un papel clave en estos procesos. El “cierre” de los sistemas de mantenimiento de la vigilia del tallo, hipotalámicos y básalo-prosencefálicos, conduce a hiperpolarización y a reducción de la “facilitación” de los sistemas tálamo-corticales, que cambiarían su funcionamiento, de descargas EEG rápidas y tónicas a una forma lenta y sincronizada de descargas EEG reflejadas en la aparición de husos y ondas lentas amplias. Ciertos péptidos como la somatostatina y la corticostatina, comparten espacio con el GABA en ciertas neuronas particulares y podrían promover y prolongar la iniciación y mantenimiento del sueño de ondas lentas, ó Delta, ó N2. El tono de la actividad muscular, en particular de los músculos antigravitatorios, que se mantiene sostenido en vigilia, es atenuado durante el sueño N2, globalmente. En esta fase el sistema nervioso bloquea las vías de acceso de la información en esta fase no se puede descansar completamente, lo que explicaría la tendencia a disminución de eficiencia del sueño. La etapa N3 o sueño profundo es el 20% del tiempo total de sueño, se distingue por actividad de ondas lentas (0.5-2 Hz) y de gran amplitud (mayor de 75 μ V medida sobre regiones frontales). Se asigna fase N3

cuando se observa actividad de ondas lentas en el 20 % o más de la época. Los spindles pueden persistir, la amplitud del EMG es de amplitud variable y no hay movimientos de ojos, esta fase en nuestro estudio aumenta considerablemente con la terapia hormonal de reasignación. Otro cambio considerable que encontramos fue un aumento tanto en el porcentaje de sueño MOR como el número de entradas a sueño MOR, el sueño paradójico constituye el 20 % del tiempo total de sueño, se distingue por movimientos rápidos de los ojos. Además el EEG es muy parecido al de la vigilia relajada pero a diferencia de esta, el tono muscular está prácticamente desaparecido. Además, podemos encontrar pequeñas contracciones musculares que llamamos twitches ($< 0,25$ seg). Es típico de esta fase, la presencia de dientes de sierra, de 2-6 Hz, con máxima amplitud sobre regiones centrales. Aunque no siempre, frecuentemente preceden a los movimientos rápidos de los ojos. Se estadía fase REM en todas las épocas con frecuencias mixtas de baja amplitud en el EEG, con bajo tono en el EMG del mentón, y con presencia de movimientos rápidos de los ojos.

Conclusiones

- Es un estudio piloto longitudinal que nos permite que los resultados obtenidos sean importantes por las relaciones directas que se encuentran
- Se trata del primer estudio sobre cambios en arquitectura del sueño en sujetos transexuales, que abre la ventana a la fisiología del cerebro transexual
- La población estudiada no es la representación de la población transexual mexicana ya que fueron sujetos con alta escolaridad y relativamente pocos problemas sociales, de ahí la dificultad en la recolección de la muestra.
- En el caso de las funciones ejecutivas se detectó una disminución del puntaje total de la prueba de detección visual de dígitos; reflejando la atención sostenida de los sujetos.
- El aumento en los puntajes de fluidez no verbal, evalúo las funciones que ayudan a mantener un plan coherente y consistente para el logro de metas específicas
- Disminución en la puntuación es el stroop tiempo que mide los segundos en los que el sujeto termina la prueba de interferencia
- Existe una disminución del puntaje de dígitos en regresión que evalúa memoria de trabajo.
- La memoria verbal y por claves aumenta. Estas dos pruebas evalúan funciones de evocación.
- Para las variables de memoria se encontraron relaciones en la subprueba de cubo en regresión y evocación de nombres donde en modelo considera como covariables más importantes progesterona y FSH.
- Existe una correlación negativa entre los niveles de estradiol y el puntaje de cubos en progresión, detección visual de dígitos, formación de categorías y stroop de interferencia.
- Hay correlación directa entre los niveles de testosterona y el puntaje de reconocimiento de caras con una diferencia estadísticamente significativa
- Hay una tendencia clara de disminución en la eficiencia de sueño

- La proporción de N2 donde observamos sueño delta aumenta
- En cuanto a las variables de sueño y su correlación encontramos que existe entre la proporción de N2 y los niveles de hormona luteinizante
- Existe diferencia entre la etapa N2 , N3 y MOR de sujetos transexuales en su situación basal con ellos mismos a los 6 meses y con los sujetos control

Referencias.

1. Salin-pascual R. La comprensión transexual de la relación entre el cuerpo y la mente. *Rev Mex Neuroci.* 2007; 8(6): 575-585.
2. Puig D, Halperin I. Papel del endocrinólogo en el diagnóstico y tratamiento de la transexualidad. *C. Med. Psicosom.* 2006.78. 26-29.
3. Hembree W, Cohen-Kettenis P, Henriette A, Delemarre-van de Waal, Gooren L, Meyer W. Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94: 3132–3154.
4. Allen S, Gorski R. Sex Differences in the Human Brain. *Encyclopedia of the Human Brain* Copyright 2002, Elsevier Science (USA). Volume 4 289 -308 .
5. Garcia-Falgueras, Swaab D. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain* (2008), 131, 3132-3146.
6. Kruijver F, Jiang-Ning , Pool C, Hofman M, Gooren L and Dick F. Swaab. Male-to-Female Transsexuals Have Female Neuron Numbers in a Limbic Nucleus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 85: 2034-2041.
7. Luders E, Sánchez F, Gaser C, Toga A, Narr K, Liberty S. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage.* 2009 15; 46(4): 904–907.
8. Hulshoff P, Cohen-Kettenis P, Van Haren N, Peper J, Brans R, Cahn W. Etal. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocrinol.* 2006 155 107–114.
9. Andreano J, Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn. Mem.* 2009 16: 248-266.
10. Dalla C, Shors T. Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiol Behav.* 2009 25; 97(2): 229–238.
11. Luine V. Sex Steroids and Cognitive Function. *J Neuroendocrinol.* 20, 866–872
12. Torres E. Gómez-Gil A. Vidal O. Puig T. Boget M. Salamero. Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. *Actas Esp Psiquiatr*

- 2006;34(6):408-415.
13. Wisniewski Aa, Nguyen Tb, Dobs A. Evaluation of High-Dose Estrogen and High-Dose Estrogen plus Methyltestosterone Treatment on Cognitive Task Performance in Postmenopausal Women. *Horm Res* 2002;58:150–155.
 14. Kimura D. Sex Hormones Influence Human Cognitive Pattern. *Neuroendocrinology Letters* 2002; 23 (Suppl.4):67-77.
 15. Hunt D. Cognitive Correlates of Biologic Sex and Gender Identity in Transsexualism. *Arch Sex Behav*. 1981 10(1).
 16. Esposito G, Van Horn J, Weinberger D, Faith K. Gender Differences in Cerebral Blood Flow as a Function of Cognitive State with PET. *J Nucl Med* 1996;37:559-564.
 17. Njemanze P. Gender-related asymmetric brain vasomotor response to color stimulation: a functional transcranial Doppler spectroscopy study. *Experimental & Translational Stroke Medicine* 2010, 2:21.
 18. A. Periañez, F. Barceló. Electrofisiología de las funciones ejecutivas. *REV NEUROL* 2004; 38: 359-65.
 19. Regal A., Amigo M, Cebrián E. Sueño y mujer. *Rev Neurol* 2009; 49: 376-82
 20. Martínez G, Estela Á, Lemini C. Hormonas sexuales y sueño. *Revista Facultad de Medicina*. 2004 (47 (002) Consultado el 05/05/11. Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/12787>
 21. Bixler E, Papaliaga M , Vgontzas A , Hung-Mo L , Pejovic S , Karataraki M. Chrousos Women sleep objectively better than men and the sleep of Young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *J. Sleep Res*. 2009 18, 221–228.
 22. Knutson KL. The association between pubertal status and sleep duration and quality among a nationally representative sample of US adolescents. *Am J Hum Biol* 2005; 17: 418-24.
 23. Meyer W, Bockting W., Cohen-Kettenis P, Coleman E., DiCeglie D., Devor H., La Asociación Internacional Harry Benjamin de Disforia de Género* Las Normas de Cuidado para Trastornos de Identidad de Género Versión Sexta 2001.

24. 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: 3467-3473.
25. Gooren L. Care of Transsexual Persons. *N Engl J Med* 2011;364:1251-7.

ANEXOS

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR
EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

Título del protocolo: Efecto de la terapia hormonal de reasignación en transexuales sobre arquitectura del sueño, memoria verbal, lenguaje y orientación visoespacial

Investigador principal: DR. DANIEL SANTANA

Sede donde se realizará el estudio: CLINICA DE TRANSEXUALIDAD DIVEGEN.
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL. UNAM

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La transexualidad tiene un gran impacto psicológico y social en las personas debido a la estigmatización. El desconocimiento de la causa de la misma, contribuye al estigma aun en el ámbito medico y social de estos sujetos. Es necesario profundizar en la causa de la transexualidad, primero conociendo los procesos cerebrales de los mismos, su correlación anatómica y sus cambios relacionados con el tratamiento hormonal, reflejados en el sueño debido a la relación con estructuras del hipotálamo (estructura responsable del sueño).

OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Determinar los cambios en áreas neuropsicológicas (memoria verbal, lenguaje y orientación visoespacial) posterior a terapia de reasignación hormonal
- Determinar los cambios en arquitectura del sueño es decir la forma en que dormimos posterior a terapia de reasignación hormonal
- Determinar los cambios en el tamaño cerebral posterior a 6 meses de terapia de reasignación hormonal
- Estandarizar potenciales evocados (estudio electrofisiológico) con paradigmas de memoria verbal y orientación visoespacial
- Reportar la prevalencia de trastornos psiquiátricos presentes en los sujetos transexuales

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Podremos conocer los cambios biológicos que ocurren en aquellos sujetos que se someten a terapia hormonal de reasignación siendo este el tratamiento estándar internacional cuyo objetivo es un equilibrio perdurable y una comodidad personal con el género con el que se identifica, para maximizar el bienestar psicológico y la realización total. El profundizar en la causa de la transexualidad, primero conociendo los procesos cerebrales de los mismos, su relación anatómica y sus cambios relacionados con el tratamiento hormonal, reflejados en la forma en que dormimos debido a la relación con estructuras cerebrales puede ayudar a saber la causa de la transexualidad, los exámenes que se realizaran no implican un riesgo adicional a la terapia hormonal de reasignación

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que existen cambios en algunas pruebas psicológicas después de tomar tratamiento hormonal

Con este estudio conocerá de manera clara en que estructuras cerebrales podría darse este cambio

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido ya que el conocimiento permitirá ir disminuyendo el estigma hacia la transexualidad

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos (Historia clínica), pruebas neuropsicológicas que constan de cuestionarios que tendrá que responder en presencia de un aplicador cada sesión consta de aproximadamente 60 minutos esto con el objetivo de conocer datos sobre su personalidad y funciones mentales. Se realizara una polisomnografía; en este estudio se solicitara que durante una noche duerma en una habitación especial e individual del hospital, le serán colocados 10 electrodos en la cabeza y cara registrándose su patrón de sueño, se realizara un estudio de potenciales evocados que consiste en la colocación de electrodos en piel cabelluda, en una sesión de 2 hr se aplicaran pruebas psicológicas, el objetivo de los electrodos es registrar su actividad cerebral. Como parte del protocolo internacional de estudio se realizaran exámenes de laboratorio para corroborar su estado de salud obteniendo una muestra de sangre para tener una biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función del hígado y la glándula tiroides así como niveles de hormonas en sangre, este estudio le podrá causar dolor al momento del piquete; también como parte del protocolo se realizara una resonancia magnética, esto es un estudio de imagen de su cerebro para descartar alguna patología o enfermedad del mismo.

La segunda parte del estudio se le iniciara la administración de la terapia hormonal que consistirá de acuerdo al protocolo internacional en estrógenos conjugados tomados vía oral cada 15 días recogerá medicamento para las siguientes dos semanas intercambiándolos por los empaques de la semana anterior, y se registraran cualquiera de los efectos adversos que se comentaran a continuación.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Los riesgos asociados al estudio son los asociados al uso estándar de la terapia hormonal de reasignación presentándose en menos del 10% de los casos

* dolor de pecho o sensación de pesadez, dolor que se extiende hacia el brazo o el hombro, náusea, sudor, sensación general de sentirse enfermo

* entumecimiento súbito o debilidad, en particular a un lado del cuerpo

* dolor de cabeza súbito, confusión, problemas con la visión, el habla, o balance;

* dolor o hinchazón en la parte inferior de su pierna

* migrañas con cefalea

* dolor, hinchazón, o dolor al tocar su estómago

* confusión, problemas de la memoria o concentración

* ictericia (ojos y piel de color amarillento)

* hinchazón en sus manos, tobillos, o pies; o

* un bulto en la mama.

Los efectos secundarios de menor gravedad pueden incluir:

* leve náusea, vómito, distensión, cólicos estomacales

- * dolor en las mamas, adolorido, o hinchazón
- * pecas u oscurecimiento de la piel de la cara
- * crecimiento del cabello, pérdida del cuero cabelludo
- * cambios del peso o apetito
- *problemas al ponerse los lentes de contacto
- *picazón o flujo vaginal
- * pérdida del deseo sexual
- * dolor de cabeza, nerviosismo, mareos, sentirse cansado

Puede haber efectos secundarios por la administración de las hormonas que nosotros desconozcamos, sin embargo los reportes de efectos adversos graves son de menos del 1%.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará del presupuesto del estudio

EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL DE REASIGNACION

Tanto para las mujeres como para los varones transexuales la Terapia Hormonal provoca el desarrollo de algunos de los caracteres sexuales secundarios del sexo deseado. Sin embargo, muchos de los preexistentes caracteres sexuales primarios y secundarios no pueden desaparecer mediante la Terapia. Por ejemplo, el pecho crecerá en las mujeres transexuales, pero no desaparecerá en los varones transexuales. El facial de los varones transexuales crecerá, pero normalmente no dejará de hacerlo para las mujeres transexuales. Sin embargo, algunos caracteres (como la distribución corporal de la grasa y los músculos) pueden ser revertidos mediante el tratamiento hormonal. Algunos de esos caracteres que pueden ser reversibles, volverán a aparecer al cesar el tratamiento hormonal

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el Investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

• Usted también en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:

DR. DANIEL SANTANA. INVESTIGADOR RESPONSABLE

Teléfono: 5529663041 (Disponible 24 hr)

DR. CARLOS IBARRA PEREZ.

PRESIDENTE DE LA COMISION DE ETICA. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Teléfono: 27892000 Ext. 1396 Y 1380

- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente

documento.

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: Efecto de la terapia hormonal de reasignación en transexuales sobre arquitectura del sueño, memoria verbal, lenguaje y orientación visoespacial

Investigador principal: DR DANIEL SANTANA

Sede donde se realizará el estudio: CLINICA DE TRANSEXUALIDAD DIVEGEN.
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL. UNAM

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación

Firma del participante

Fecha

Testigo

Fecha

Anexo 2. Análisis de normalidad

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las categorías de DIGITOS PROGRESION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.607	Retener la hipótesis nula.
2	Las categorías de CUBOS PROGRESION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.572	Retener la hipótesis nula.
3	Las categorías de DETECCION VISUAL ACIERTOS 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
4	Las categorías definidas por DETECCION DIGITOS TOTAL 1 = 10.000 y 9.000 se producen con las probabilidades de 0.5 y 0.5.	Prueba binomial de una muestra	.219 ¹	Retener la hipótesis nula.
5	Las categorías de SERIES SUCESIVAS 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.
6	Las categorías de FORMACION DE CATEGORIAS 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
7	Las categorías de FLUIDEZ VERBAL SEMANTICA 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
8	Las categorías de FLUIDEZ VERBAL FONOLÓGICA 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	1.000	Retener la hipótesis nula.
9	Las categorías de FLUIDEZ NO VERBAL TOTAL 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.
10	Las categorías definidas por FUNCIONES MOTORAS TOTAL 1 = 20.000 y 18.000 se producen con las probabilidades de 0.5 y 0.5.	Prueba binomial de una muestra	.219 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
11	Las categorías de STROOP TIEMPO DE INTERFERENCIA 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
12	Las categorías definidas por STROOP ACIERTOS DE INTERFERENCIA 1 = 35.000 y 34.000 se producen con las probabilidades de 0.5 y 0.5.	Prueba binomial de una muestra	.219 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las categorías de DIGITOS REGRESION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
2	Las categorías definidas por CUBOS REGRESION 1 = 6.000 y 5.000 se producen con las probabilidades de 0.5 y 0.5.	Prueba binomial de una muestra	.219 ¹	Retener la hipótesis nula.
3	Las categorías de CURVA MEMORIA CODIFICACION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.572	Retener la hipótesis nula.
4	Las categorías de PARES ASOCIADOS CODIFICACION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.
5	Las categorías de MEMORIA LOGICA CODIFICACION HISTORIAS 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
6	Las categorías de FIGURA REY-OSTERREITH CODIFICACION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.572	Retener la hipótesis nula.
7	Las categorías de MEMORIA VERBAL ESPONTANEA 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
8	Las categorías de MEMORIA VERBAL POR CLAVES 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
9	Las categorías de MEMORIA VERBAL RECONOCIMIENTO TOTAL 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.607	Retener la hipótesis nula.
10	Las categorías de PARES ASOCIADOS EVOCACION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.
11	Las categorías de MEMORIA LOGICA EVOCACION HISTORIAS 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
12	Las categorías definidas por MEMORIA LÓGICA EVOCACION TEMAS 1 = 5.000 y 4.000 se producen con las probabilidades de 0.5 y 0.5.	Prueba binomial de una muestra	.219 ¹	Retener la hipótesis nula.
13	Las categorías de FIGURA REY-OSTERREITH EVOCACION 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.607	Retener la hipótesis nula.
14	Las categorías de EVOCACION DE NOMBRES 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.
15	Las categorías definidas por RECONOCIMIENTO DE CARAS 1 = 1.000 y 2.000 se producen con las probabilidades de 0.5 y 0.5.	Prueba binomial de una muestra	1.000 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las categorías de TOTAL ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
2	Las categorías de TOTAL MEMORIA 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.
3	Las categorías de TOTAL ATENCIÓN Y MEMORIA 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	1.000	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las categorías de N1 (PORC) 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	1.000	Retener la hipótesis nula.
2	Las categorías de N2 (PORC) 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	1.000	Retener la hipótesis nula.
3	Las categorías de N3 (PORC) 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.
4	Las categorías de MOR T (PORC) 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.955	Retener la hipótesis nula.
5	Las categorías de ACT. MOR 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	1.000	Retener la hipótesis nula.
6	Las categorías de DENSIDAD MOR 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	1.000	Retener la hipótesis nula.
7	Las categorías de eficiencia de sueno (porc) 1 se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	.881	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05