

Arritmias en personas transgénero

Arrhythmias in transgender individuals

Ana C. Berni^{1*}, Rachel Wamboldt² y Adrián Baranchuk²

¹Departamento de Cardiología, Laboratorio de Arritmias, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México; ²Departamento de Cardiología, Kingston Health Science Center, Queen's University, Kingston, Canada

Resumen

La necesidad de mejorar el acceso a servicios de salud para la comunidad transgénero se ha vuelto evidente, especialmente en relación con el riesgo cardiovascular, que es más alto en comparación con la población general. Los procedimientos quirúrgicos y las terapias hormonales son comunes en esta población para reafirmar la identidad de género, pero plantean desafíos, ya que se asocian con alteraciones en el metabolismo de lípidos, la concentración de grasa corporal y la resistencia a la insulina. Además, existe un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, como tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La influencia de las hormonas sexuales en las propiedades electrofisiológicas del corazón ha sido estudiada, destacando diferencias entre géneros que pueden predisponer a la población transgénero a arritmias cardíacas. La terapia hormonal exógena, tanto para mujeres como para hombres trans, puede afectar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias, incluida la fibrilación auricular. Aunque la incidencia de arritmias en la población transgénero aún no está completamente clara, la evidencia sugiere la necesidad de un monitoreo cardiovascular cuidadoso y la consideración de factores de riesgo antes de iniciar terapias hormonales.

Palabras clave: Arritmias. Fibrilación auricular. Ventricular. Conducción. Cardiología. Cardiovascular. Hormonas exógenas. Electrofisiología.

Abstract

The need to improve access to health services for the transgender community has become evident, especially concerning cardiovascular risk, which is higher compared to the general population. Surgical procedures and hormone therapies are common in this population to affirm gender identity, but they pose challenges as they are associated with disruptions in lipid metabolism, body fat concentration, and insulin resistance. Additionally, there is an increased risk of adverse cardiovascular events such as venous thromboembolism, stroke, and myocardial infarction. The influence of sex hormones on the electrophysiological properties of the heart has been studied, highlighting gender differences that may predispose the transgender population to cardiac arrhythmias. Exogenous hormone therapy, for both transgender women and men, can affect the QT interval and increase the risk of arrhythmias, including atrial fibrillation. Although the incidence of arrhythmias in the transgender population is not entirely clear, evidence suggests the need for careful cardiovascular monitoring and consideration of risk factors before initiating hormone therapies.

Keywords: Arrhythmias. Atrial fibrillation. Ventricular. Conduction. Cardiology. Cardiovascular. Exogenous hormones. Electrophysiology.

***Correspondencia:**

Ana C. Berni
E-mail: dra.anaberni@gmail.com

Fecha de recepción: 01-09-2023
Fecha de aceptación: 07-09-2023
DOI: 10.24875/ACM.M23000089

Disponible en internet: 25-10-2023
Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl):18-22
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Con el reconocimiento de la expansión de la comunidad transgénero surge la necesidad de implementar estrategias para mejorar el acceso a servicios de salud y atención especializada a los requerimientos particulares de esta población. El riesgo cardiovascular es mayor que en la población global y está relacionado con factores psicosociales, hábitos y tratamientos específicos de las personas trans¹. Los procedimientos quirúrgicos y las terapias hormonales para reafirmación de género son necesarios y frecuentemente utilizados para adecuar los caracteres sexuales primarios y secundarios a la identidad de género deseada por el individuo. Las terapias masculinizantes utilizadas en hombres trans (personas de sexo femenino biológico) involucran la administración de testosterona intramuscular o transdérmica, mientras que la terapia feminizante empleada en mujeres trans (personas de sexo masculino biológico) consiste en el reemplazo de estrógenos por vía oral o transdérmica, que puede combinarse con la supresión endógena de testosterona². El análisis sobre el efecto cardiometabólico de las terapias hormonales para reafirmación de género muestra alteraciones en el metabolismo de los lípidos, la concentración de grasa corporal y la resistencia a la insulina³. La evidencia destaca también un incremento en el riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos, con mayor incidencia de tromboembolia venosa, accidente vascular cerebral de tipo isquémico e infarto del miocardio en mujeres trans en comparación con sus pares cisgénero^{4,5} (individuos cuya identidad de género coincide con el sexo asignado al nacer). La influencia de las hormonas sexuales en las propiedades electrofisiológicas del corazón y su impacto en la generación de arritmias han sido ampliamente estudiados^{6,7}; sin embargo, la incidencia de arritmias en la población transgénero y la relación entre terapias hormonales para reafirmación de género y trastornos del ritmo aún no están del todo claras.

En este documento se analizan los factores que predisponen a la arritmogénesis y sus implicaciones clínicas en personas trans.

Hormonas sexuales y propiedades electrofisiológicas

Existen claras diferencias de sexo en la presentación de arritmias. Las prevalencias de fibrilación auricular (FA) y de síndrome de Brugada son mayores en los hombres, mientras que el riesgo de arritmias ventriculares como *torsade de pointes* (TdP) y síndrome de QT

largo congénito y adquirido (inducido por fármacos) es mayor en las mujeres⁶. Algunas de las diferencias electrofisiológicas bien determinadas en mujeres en comparación con el sexo masculino son menor amplitud de la onda P y de la onda T, menor duración de QRS, intervalos AH, HV y período refractario del nodo atrioventricular más cortos, mayor frecuencia cardíaca en reposo y mayor duración del intervalo QT⁷⁻⁹. Este último es particularmente susceptible a la fluctuación de las concentraciones hormonales; durante la infancia no existe diferencia entre el sexo masculino y el sexo femenino, pero a partir de la pubertad y hasta el inicio de la menopausia el intervalo QT es de mayor duración en las mujeres que en los hombres^{10,11}. Las variaciones durante el ciclo menstrual son controversiales; algunos reportes describen un acortamiento del intervalo QT en la fase lútea, cuando los niveles de progesterona son altos, mientras que otros no encontraron diferencias¹². Por otro lado, se ha descrito una mayor susceptibilidad a QT largo inducido por fármacos en las mujeres, especialmente durante la fase ovulatoria, cuando el nivel de estrógenos es alto¹³. El índice progesterona/estradiol está inversamente relacionado con el QT prolongado inducido por fármacos, lo cual sugiere un efecto protector o antiestrogénico de la progesterona, mediante el cual los estrógenos prolongan y la progesterona disminuye el intervalo QT¹⁴. Las alteraciones de la repolarización son un importante determinante en la génesis de arritmias ventriculares, en donde las concentraciones fluctuantes de hormonas generan cambios en el funcionamiento y en la expresión de los canales iónicos. Las hormonas sexuales ejercen su efecto mediante la unión a sus receptores de membrana celular y directamente a las subunidades de los canales de potasio, en donde modulan la apertura o el bloqueo de estos¹⁵. La evidencia sobre el efecto de las hormonas sexuales en las corrientes transitorias (I_{to}) y en las corrientes rectificadoras rápidas de potasio (I_{kr}) es controversial; sin embargo, en modelos experimentales, la administración exógena de estradiol puede bloquear las corrientes I_{kr} a través de los canales KCNQ1/KCNE1¹⁶. Con respecto a las corrientes de Ca²⁺, a pesar de que la densidad de corrientes es similar en los hombres y las mujeres, existe una gran heterogeneidad en la dispersión de la repolarización en el corazón femenino, con una mayor duración del potencial de acción y por tanto con mayor susceptibilidad a desarrollar TdP inducida por fármacos¹⁷. Por otro lado, la testosterona es un potente bloqueador de los canales de calcio dependientes del voltaje, así como un amplificador de las corrientes repolarizantes de potasio

Tabla 1. Terapias hormonales y mecanismos arritmogénicos

Hormonas sexuales	Efectos arritmogénicos
Testosterona	En concentraciones normales, acorta el intervalo QT y la duración del potencial de acción En valores bajos prolonga el QT, mayor riesgo de FA y complejos ventriculares prematuros
Estradiol	Prolonga el intervalo QT en presencia de niveles bajos de progesterona Incrementa el riesgo de FA en mujeres trans (concentraciones altas de estrógenos y bajas de testosterona)
Progesterona	Acorta el intervalo QT
Terapia de privación de andrógenos	Incrementa el QT, mayor riesgo de TdP
Terapias de reemplazo hormonal	Incrementan el QT y el riesgo de FA en mujeres posmenopáusicas (monoterapia con estrógenos)
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	Incrementan el QT, mayor prevalencia de FA en mujeres bajo tratamiento para cáncer de mama

FA: fibrilación auricular; TdP: *torsade de pointes*.

rápidas (lkr) y lentas (lks), lo que genera un acortamiento en la duración del potencial de acción y con ello un efecto protector frente a la aparición de arritmias, como TdP y complejos ventriculares prematuros^{18,19}.

Efecto de la terapia hormonal exógena

La sustitución exógena de hormonas (menopausia, deficiencias hormonales) o las terapias endócrinas que alteran las vías de receptores de hormonas sexuales (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos/inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama y terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata) se relaciona con alteraciones de la repolarización e incremento del riesgo de arritmias (Tabla 1). Numerosos estudios han analizado el efecto de la terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia, en donde el uso de estrógenos prolonga el intervalo QT, mientras que la terapia combinada con progestágenos tiene un efecto contrario al acortar el intervalo QT^{20,21}. En modelos animales (conejos castrados con implante de liberación de progesterona vs. placebo) se demostró una reducción significativa en la incidencia de TdP inducida por dofetilida (27% vs. 61%; $p = 0.049$), bigeminismo (36% vs. 74%; $p = 0.03$) y trigeminismo (18% vs. 57%; $p = 0.01$) en el grupo con progesterona²². Los mismos autores encontraron, en un estudio doble ciego, controlado y cruzado con placebo, que el uso de progesterona oral atenuaba el efecto de la ibutilida sobre la prolongación del intervalo QT²³. En cuanto al riesgo de FA y el uso de terapia de reemplazo hormonal, el *Women's Health Study* concluye que la monoterapia con

estrógenos incrementa la incidencia de FA, lo cual no ocurre con la terapia conjugada de estrógenos y progesterona²⁴. El efecto de la administración exógena de testosterona es un acortamiento del intervalo QT y de la duración del potencial de acción. En una revisión sistemática, Gutiérrez et al.²⁵ describen estados clínicos de concentraciones bajas de testosterona (hipogonadismo, hiperplasia adrenal congénita, terapia con privación de andrógenos) asociados a intervalo QT prolongado por los mecanismos ya descritos en las corrientes rectificadoras de potasio y los canales de calcio que promueven la arritmogénesis. Los autores recomiendan seguimiento electrocardiográfico (con medición de QTc) y determinación de otros factores de riesgo asociados a QT prolongado antes de iniciar una terapia hormonal en pacientes con deficiencia de testosterona, así como una terapia hormonal de reafirmación de género en la transición de hombre a mujer²⁵.

Se ha propuesto también una asociación entre la deficiencia de testosterona y el riesgo de FA. En una extensa cohorte de individuos con déficit de testosterona (76,639 sujetos del *Veterans Administration Corporate Data Warehouse*), aquellos que recibieron reposición de testosterona para optimizar los niveles séricos tuvieron significativamente menor riesgo de FA en comparación con quienes no recibieron terapia (*hazard ratio*: 0.79; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.70-0.89; $p = 0.0001$)²⁶. Finalmente, en una revisión sobre el efecto arritmogénico de los agentes antineoplásicos se describe que las terapias de privación androgénica para el tratamiento del cáncer de próstata son un factor de riesgo para QT largo

adquirido y TdP²⁷. Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y los inhibidores de la aromatasa, utilizados en el cáncer de mama, tienen un efecto agonista de los estrógenos, alteran la repolarización y pueden prolongar el intervalo QT^{27,28}. Los pacientes que reciben terapia con tamoxifeno tienen mayor prevalencia de arritmias, incluyendo FA, en comparación con controles (riesgo relativo: 1.73; IC95%: 1.01-2.98)²⁸.

Arritmias en población transgénero

La prevalencia de arritmias en la población transgénero es aún desconocida, debido a la falta de registros y ensayos clínicos. Los niveles de hormonas sexuales para reafirmar el género deseado en una persona trans alcanzarán el mismo nivel de sus pares cisgénero; es decir, una mujer trans tendrá niveles muy bajos de testosterona y altos de estrógenos, mientras que en un hombre trans los niveles de testosterona serán altos, con baja concentración de estrógenos y de progesterona. Considerando la evidencia descrita en la literatura sobre los efectos electrofisiológicos de las hormonas sexuales, se puede inferir que la baja concentración de testosterona en una mujer trans la predispone a un incremento de arritmias ventriculares y FA; la administración exógena de estrógenos incrementa la incidencia de FA en mujeres posmenopáusicas y mujeres trans^{26,28}. Wamboldt et al.²⁹ reportaron dos casos de arritmias asociadas a terapias hormonales para reafirmación de género en mujeres trans. El primer caso, una mujer joven sin enfermedad cardíaca estructural, bajo tratamiento con estrógenos y agentes antiandrógenos, desarrolló una carga alta de complejos ventriculares prematuros. El segundo caso, una paciente con múltiples factores riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, tabaquismo), en tratamiento con estrógenos/progesterona y antiandrógenos, presentó múltiples complejos auriculares prematuros y eventualmente FA²⁹. Antwi-Amoabeng et al.³⁰ reportaron una incidencia de arritmias del 3.68% en una cohorte retrospectiva de 16,555 adultos transgénero hospitalizados para cirugía de reafirmación de género. Las arritmias fueron más frecuentes en los hombres trans que en las mujeres trans ($p = 0.0029$); la FA fue la arritmia más frecuente, seguida de la taquicardia ventricular. La información sobre trastornos de la repolarización en la población transgénero es aún escasa, pero existe el reporte de un hombre trans de 63 años bajo tratamiento crónico con testosterona que sufrió muerte súbita cardíaca asociada a un patrón tipo Brugada³¹.

Conclusiones

El riesgo cardiovascular es alto en la población transgénero. Las alteraciones electrofisiológicas asociadas a la terapia hormonal de reafirmación de género predisponen a la aparición de arritmias ventriculares, FA y trastornos de la repolarización. Debido a las necesidades particulares de esta población, es necesario establecer herramientas específicas para la estratificación del riesgo cardiovascular y el seguimiento de variables electrocardiográficas (como el intervalo QT), y proporcionar suficiente información al paciente sobre los posibles efectos adversos. Los registros y los ensayos clínicos sobre arritmias en población transgénero serán de utilidad para mejorar la atención multidisciplinaria en esta comunidad.

Bibliografía

- Denby K, Cho L, Toljan K, Patil M, Ferrando C. Assessment of cardiovascular risk in transgender patients presenting for gender-affirming care. *Am J Med.* 2021;134:1002-8.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3869-903.
- Spanos C, Bretherton I, Zajac JD, Cheung AS. Effects on gender-affirming hormone therapy on insulin resistance and body composition in transgender individuals: a systematic review. *World J Diabetes.* 2020;11:66-77.
- Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, Ewan J, Touyz RM, Currie G, et al. Gender-affirming hormone therapy, vascular health, and cardiovascular disease in transgender adults. *Hypertension.* 2019;74:1266-74.
- Maraka S, Singh Ospina N, Rodríguez-Gutiérrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3914-23.
- Costa S, Saguner AM, Gasparetti A, Akdis D, Brunckhors C, Duru F. The link between sex hormones and susceptibility to cardiac arrhythmias: from molecular basis to clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:644279.
- Linde C, Bongioni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the Europe and Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2018;20:1565.
- Liu S, Yuan S, Kongstad O, Olsson SB. Gender differences in the electrophysiological characteristics of atrioventricular conduction system and their clinical implications. *Scand Cardiovasc J.* 2001;35:313-7.
- Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol.* 1994;27:14-9.
- Tadros R, Ton AT, Fiset C, Nattel S. Sex differences in cardiac electrophysiology and clinical arrhythmias: epidemiology, therapeutics, and mechanisms. *Can J Cardiol.* 2014;30:783-92.
- Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol.* 1992;8:690-5.
- Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, Taniguchi Y, Anan F, Yonemochi H, et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:607-13.
- Rodríguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA.* 2001;285:1322-6.
- Jonsson MK, Vos MA, Duker G, Demolombe S, van Veen TA. Gender disparity in cardiac electrophysiology: implications for cardiac safety pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2010;127:9-18.
- Sakamoto K, Kurokawa J. Involvement of sex hormonal regulation of K⁺ channels in electrophysiological and contractile functions of muscle tissues. *J Pharmacol Sci.* 2019;139:259-65.
- Möller C, Netzer R. Effects of estradiol on cardiac ion channel currents. *Eur J Pharmacol.* 2006;532:44-9.

17. Pham TV, Robinson RB, Danilo P Jr, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-type calcium current. *Cardiovasc Res.* 2002;53:752-62.
18. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Pérez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002;106:2004-11.
19. Masuda K, Takanari H, Morishima M, Ma F, Wang Y, Takahashi N, et al. Testosterone-mediated upregulation of delayed rectifier potassium channel in cardiomyocytes causes abbreviation of QT interval in rats. *J Physiol Sci.* 2018;68:759-67.
20. Gökce M, Karahan B, Yilmaz R, Örem C, Erdöl C, Özdemir S. Long term effects of hormone replacement therapy on heart rate variability, QT interval, QT dispersion and frequency of arrhythmia. *Int J Cardiol.* 2005;99:373-9.
21. Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, Christ M. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in postmenopausal women. *Int J Cardiol.* 2000;75:161-5.
22. Tisdale JE, Jaynes HA, Overholser BR, Sowinski KM, Kovacs RJ. Progesterone pretreatment reduces the incidence of drug-induced torsade de pointes in atrioventricular node-ablated isolated perfused rabbit hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30:941-9.
23. Tisdale JE, Jaynes HA, Overholser BR, Sowinski KM, Flockhart DA, Kovacs RJ. Influence of oral progesterone administration on drug-induced QT interval lengthening: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2:765-74.
24. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Moorthy MV, Conen D, Albert CM. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:1954e61.
25. Gutiérrez G, Wamboldt R, Baranchuk A. The impact of testosterone on the QT interval: a systematic review. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47:100882.
26. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Sharma M, Sharma R, Singh V, et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004880.
27. Grouthier V, Moey M, Gandjbakhch E, Waintraub X, Funck-Brentano C, Bachelot A, et al. Sexual dimorphisms, anti-hormonal therapy and cardiac arrhythmias. *Int J Mol Sci.* 2021;22:164.
28. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, Spano JP, Funck-Brentano C, Salem JE. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res.* 2019;115:878-94.
29. Wamboldt R, Hasseb S, Waddington A, Baranchuk A. Cardiac arrhythmias secondary to hormone therapy in trans women. *Exp Rev Cardiovasc Therapy.* 2019;17:335-43.
30. Antwi-Amoabeng D, Doshi R, Adalja D, Kumar A, Desai R, Islam R, et al. Burden of arrhythmias in transgender patients hospitalized for gender-affirming surgeries. *J Arrhythmia.* 2020;36:797-800.
31. Sichrovsky T, Mittal S. Brugada syndrome unmasked by use of testosterone in a transgender male: gender trumps sex as a risk factor. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2019;10:3526-9.