



ACTUALIZACIONES /Reviews

SALUD ÓSEA EN PERSONAS TRANSGÉNERO

Rubén Abdala¹, Alberto Nagelberg², M. Lorena Brance^{3,4}

¹ Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). ² División Endocrinología Hospital Carlos G. Durand, GAPET. Buenos Aires. ³ Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario, Santa Fe. ⁴ CONICET, Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Una persona transgénero es aquella en la cual el género autopercebido difiere del asignado al nacer, mientras que el término cisgénero es utilizado en aquellos individuos no trans. El tratamiento hormonal cruzado (THC) constituye una opción para lograr caracteres sexuales secundarios deseados. Es conocido que los esteroides sexuales desempeñan un rol fundamental en la adquisición de la densidad mineral ósea (DMO) durante la pubertad. Por lo tanto, el impacto del THC sobre la masa ósea se ha convertido en materia de estudio. En estadios puberales tempranos, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son utilizados con un efecto reversible. Si bien la DMO parece mantenerse estable, cuando se compara con una población de referencia del mismo sexo biológico y edad, el Z-score se encuentra por debajo de lo esperado. En adultos, durante el THC no se informaron disminuciones en la DMO. Está reportado

que las mujeres trans antes del inicio del TH presentan características densitométricas diferentes de los hombres cisgénero. Hasta el momento, la carga de datos para los calculadores del riesgo de fractura y el software del equipo DXA se basan en el sexo biológico y no en identidad de género. Recientemente, la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) emitió sus recomendaciones para la evaluación de la masa ósea en personas transgénero y en aquellos individuos no conformes con el género. Si bien la ISCD sugiere realizar la evaluación únicamente en aquellos pacientes con factores de riesgo, es de importancia realizar DXA basal, sobre todo en mujeres transgénero, para determinar el riesgo inicial de dicha población. En este artículo se revisa la evidencia disponible sobre el impacto del THC en la salud ósea de personas transgénero.

Palabras clave: mujeres transgénero, hombres transgénero, cisgénero, tratamiento hormonal cruzado, densidad mineral ósea, DXA.

Abstract

BONE HEALTH IN TRANSGENDER SUBJECTS

Cross sex hormone therapy (CSHT) in transgender women (TW) it is an option to achieve desired secondary sexual characteristics. It is known that sex steroids play a fundamental role in the acquisition of bone mineral density during puberty, in addition to determining a different characteristic bone pattern between both biological sexes. So the impact of affirming HT on bone is it has become in subject of study. In early pubertal stages, GnRH analogs are used with a reversible effect. Although bone mineral density (BMD) seems to remain stable, when compared with a reference population of the same biological sex and age, the Z-score is lower than expected. In adults, during CSHT no decreases in BMD were reported. However, it was reported that TW prior to starting CSHT present different

densitometric characteristics than cisgender men. So far, the data load for the fracture risk calculators and DXA software is based on biological sex and not gender identity.

Recently the ISCD issued its recommendations for the evaluation of bone mass in transgender subjects and in those non-conforming to gender. Although the ISCD suggests performing the evaluation only in those patients with risk factors, our group recognizes that baseline DXA, especially in TW, constitutes a useful tool to determine the initial risk of this population. Our proposal arises from our own experience and from that compiled in the international literature, where it is observed that even without starting CSHT, transgender women have lower BMD. DXA. This article reviews the available evidence regarding the effect of CSHT on health bone in transgender people.

Key words: transgender women, transgender men, cisgender, cross sex hormone therapy, bone mineral density,

Introducción

Se denomina identidad de género a la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente.¹ La percepción del género puede no coincidir con el sexo genético o biológico. En la Argentina, la “Ley de identidad de género” (26743) fue sancionada el 19 de mayo de 2012, garantizando el acceso a la salud integral de las personas transgénero.² Se denomina transvarón (TV) a una mujer biológica (46XX) que se autopercibe como parte del género masculino y transmujer (TM) a un varón biológico (46XY) que se identifica como integrante del género femenino.³ Sin embargo, hay muchas personas que no se sienten incluidas en el binario varón-mujer, identificándose a sí mismas como personas no binarias, no conformes con el género, de género fluido, bigénero, trigénero, etc. Debe-

mos remarcar que todas las identidades son consideradas normales.

Las cirugías de reafirmación y el tratamiento hormonal cruzado (THC) o tratamiento hormonal de reafirmación (THR) constituyen algunas de las herramientas a las que, quienes lo deseen, pueden acceder para adecuar su cuerpo al género autopercebido. En aquellas personas que buscan feminización o masculinización completa se recomienda alcanzar niveles hormonales fisiológicos dentro del género autopercebido, aunque, sin embargo, no existe un consenso sobre el tiempo por el cual las hormonas deben ser prescriptas. La elección del preparado y vía de administración de testosterona (To) o de estrógenos (E) y antiandrógenos utilizados en cada centro dependen principalmente de la disponibilidad del fármaco, de las preferencias del médico y del



consultante y de los hallazgos clínicos en cada persona, por ejemplo, buscando evitar el primer paso hepático en ciertas circunstancias.⁴

Es conocido que la adquisición del pico de masa ósea se produce principalmente durante la pubertad, y está influenciada fuertemente por los esteroides sexuales. Además, desempeñan un rol importante en el mantenimiento de la densidad mineral ósea en la vida adulta.⁵ Se denomina pico de masa ósea la máxima

ganancia de masa ósea que se adquiere en un individuo. Los principales determinantes para este período son los factores genéticos, hormonales, nutricionales y mecánicos. Durante la pubertad masculina, bajo estímulos hormonales (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1-IGF1, To y E) se produce un incremento en la aposición periosteal. En mujeres, el crecimiento óseo es diferente, con mayor aposición endosteal (Figura 1).

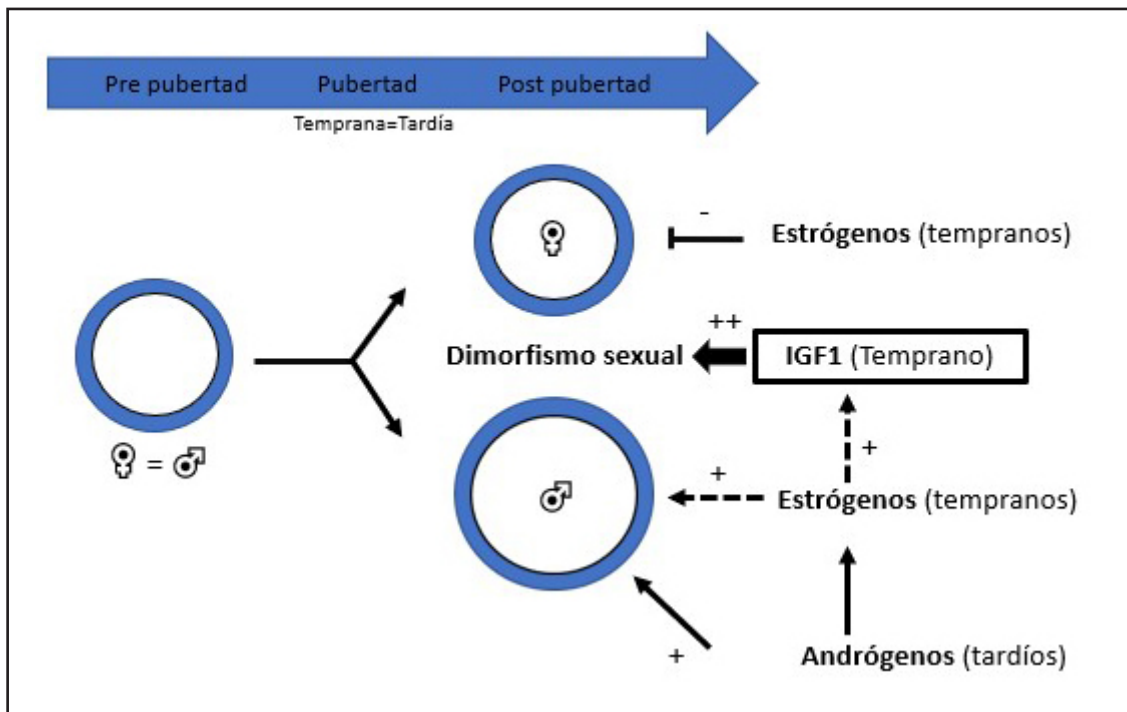


Figura 1. Dimorfismo sexual esquelético: en este esquema se aprecia la principal importancia del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 sobre el desarrollo del esqueleto. También se puede apreciar el rol que cumplen los esteroides sexuales para la diferenciación y adquisición ósea. Adaptado de F. Callewaert y col.²⁸

Esteroides sexuales y hueso

En mujeres premenopáusicas, el 95% del E2 (estradiol) circulante se produce en las gónadas femeninas, mientras que, en mujeres posmenopáusicas, la conversión periférica es esencial para su mantenimiento. En hombres,

el 95% de la To deriva de la producción en las células de Leydig.⁶⁻⁸ Un porcentaje extra de estas hormonas es generado localmente por conversión periférica. Se ha demostrado que las enzimas clave para la síntesis extragónadal de esteroides sexuales se encuentran

presentes en células de linaje osteoblástico. Entre ellas se destacan las isoformas de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (β -HSD), aromatas (CYP21), esteroide sulfatasa, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (β -HSD) y 5 α -reductasa.⁹⁻¹⁷

Los preparados de E se utilizan para lograr los caracteres sexuales femeninos en TM.⁴ A nivel celular óseo, el E induce apoptosis de los osteoclastos. Los estados de deficiencia pueden conducir a una tasa de remodelado óseo incrementada, con la fase de activación osteoclástica prolongada. Estos comportamientos generan cambios en el tejido óseo. En el hueso esponjoso induce una pérdida de la conectividad entre las trabéculas y a nivel cortical, incremento en la porosidad.¹⁸⁻²⁰ La To puede actuar directamente a través de su receptor de andrógeno o indirectamente después de su aromatización a E2. Por ambos mecanismos estimularía la formación ósea actuando en diferentes etapas de la osteoblastogénesis. Asimismo, durante la maduración esquelética en hombres y mujeres cisgénero se observa una clara diferencia en la aposición perióstica, que determina el tamaño y distribución del tejido óseo.²¹

Esteroides sexuales y pico de masa ósea: "Dimorfismo sexual esquelético"

Los esteroides sexuales desempeñan un rol fundamental en la adquisición de la masa ósea durante la pubertad; antes de esta etapa, los niños y niñas presentan una similar densidad ósea volumétrica (vBMD). El máximo capital de hueso que se adquiere en este período es mayor en hombres cisgénero, como consecuencia del tamaño óseo adquirido.^{22,23} Cerca del 95% del pico de masa ósea ocurre en esta etapa de la vida. Las diferencias resultan de una mayor expansión perióstica, mientras que, por el contrario, las mujeres cisgénero presentan mayor aposición endocortical.^{24,25} En un principio se interpretó que la To en el hombre y los E en la mujer eran los únicos responsables del dimorfismo

sexual esquelético. Sin embargo, numerosos estudios llevados a cabo en animales de experimentación o en hombres con mutación en el receptor de E o de aromatas han destacado la importancia de los E en el esqueleto masculino. Estos trastornos conducen a una disminución en la masa ósea aun con niveles plasmáticos de To normales. Por lo tanto, la To desempeña un rol importante en la diferencia de la masa ósea, y su principal efecto aparece en etapas tardías de la pubertad. Los E, en cambio, tendrían un rol al inicio de esta etapa en ambos sexos biológicos.²⁸ Por otro lado, reguladores fundamentales del crecimiento en este período son la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF1). Sus concentraciones se incrementan de 1,5 a 3 veces, en respuesta al incremento de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) y E.^{29,30}

La pubertad es una etapa crucial en adolescentes transgénero, ya que es entonces cuando se produce la maduración sexual y se desarrollan los caracteres sexuales secundarios.³¹ Estos eventos pueden generar malestar y angustia coincidente con la aparición de características físicas no deseadas, que *a posteriori* son irreversibles. Se recomienda iniciar el tratamiento con análogos de GnRH en estadio de Tanner 2.³²⁻³⁷ A partir de los conocimientos sobre la importancia de los esteroides sexuales para la maduración y máxima adquisición esquelética, la guía emitida recientemente por la *Endocrine Society* recomienda su evaluación durante esta etapa y propone la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos X (DXA).³⁸

Impacto de los análogos de GnRH sobre el hueso en adolescentes transgénero

Klink y col. evaluaron la DMO por DXA en columna lumbar (CL) y cadera con una mediana de tratamiento de 1,3 y 1,5 años en TM (n=15) y TV (n=19), respectivamente. Después de la supresión puberal con triptorelina en



TM, la DMO CL (basal 0,84 vs. postriptorelina 0,84 g/cm²) y la DMO aparente (basal 0,22 vs. postriptorelina 0,22 g/cm³) se mantuvieron estables. Al comparar con una población de referencia para el sexo y edad, el Z-score descendió en CL (-0,77 vs. -1,1) y cuello de fémur (CF) (-0,66 vs. -0,95) aunque sin diferencias significativas. En TV se observaron disminuciones significativas en la DMO en CL (0,95 vs. 0,91 g/cm², p=0,006) y CF (0,92 vs. 0,88 g/cm², p=0,05). En ambos grupos, posteriormente al inicio del THC (22 años) con E o To experimentaron aumentos en la DMO, aunque el Z-score permaneció por debajo de la población de referencia (CL -1,36 y CF -0,69 en TM, CL -0,33 y CF -0,35 en TV).³⁹ Algunas observaciones similares fueron reportadas por Delemarre van de Waal, con la diferencia de que, después del agregado de E o To, el Z-score se incrementó. Las progestinas o derivados de la progesterona pueden considerarse herramientas útiles adicionales a los análogos de GnRH, para evitar las modificaciones puberales no deseadas en personas transgénero.⁴⁰ Algunos grupos sugieren su utilización en estadios puberales más tardíos y al menos 6 meses previos al inicio del THC.⁴¹⁻⁴³ Tack y col. informaron que, luego de la administración de linestrenol en adolescentes TV (n=44) por 11,6 meses (4 a 40 meses), se experimentaron incrementos de 8,6% en la masa muscular y 10,6% en la fuerza de puño. También se observaron en estos individuos incrementos significativos en la DMO en cadera total (CT) (0,926 a 0,942 g/cm²), CF (0,815 a 0,826 g/cm²) y CL (0,951 a 0,964 g/cm²). Los TM (n=21) fueron evaluados a 10,6 meses (5 a 31) de la administración de acetato de ciproterona y se encontró disminución de la masa muscular (-4,7%) y DMO, principalmente en CL (Z-score -0,765 a -1,145). De esta manera se manifiesta la importancia de la evaluación de la salud ósea en adolescentes transgénero, principalmente en TM en quienes la aposición ósea puede verse frenada mediante progestinas con propiedades

antiandrogénicas.⁴⁴ Se recomienda comenzar con análogos de GnRH en aquellos individuos que experimentan los primeros cambios puberales (estadio 2 de Tanner).³⁸

Esteroides sexuales en el mantenimiento de la salud ósea

La carencia de esteroides sexuales tanto en hombres como mujeres cisgénero genera cambios en la DMO. Esto demuestra su importancia en el mantenimiento de masa esquelética en la vida adulta. La menopausia es una etapa inevitable en la vida de la mujer, y su impacto puede ser variable. Algunos autores refieren una pérdida de 1 a 4% los primeros años, en relación principalmente con la menopausia fisiológica.^{45,46} Otros trabajos informaron una pérdida más pronunciada en hueso trabecular disminuido un 18% en los dos primeros años posteriores a la ooforectomía y 4% en hueso cortical, ambos compartimentos evaluados mediante tomografía computarizada cuantitativa.⁴⁷ Los hombres no tienen un equivalente a la menopausia, por lo tanto no se ven afectados por la pérdida acelerada y brusca en la masa ósea. Sin embargo, en hombres sometidos a castración, la declinación en la DMO fue similar a la de mujeres menopáusicas.⁴⁸ De igual manera, en hombres hipogonádicos resulta notorio un incremento en los marcadores de remodelado óseo con aumento de la actividad osteoclástica.^{49,50}

Este fenómeno advierte sobre la importancia de la To en la protección continua a nivel esquelético, aunque además de su acción directa sobre el receptor de andrógeno (AR), su aromatización a estradiol parece ser clave. Diversas publicaciones explican el rol de los E sobre el hueso en adultos y le otorgan un papel fundamental en el tejido óseo masculino.⁵⁰

El THC constituye, como ya se mencionó, una de las opciones de tratamiento en personas transgénero. En TV que busca masculinización completa se desea, además de lograr caracteres sexuales deseados, mantener ni-

veles hormonales de To en rango masculino (3 a 9 ng/ml para nuestro laboratorio).³ En TM, las opciones para el THC son E solos o con antiandrógenos.³⁸ Las guías internacionales recomiendan realizar densitometría ósea en TV que suspenden el THC o en aquellos individuos que presenten riesgo incrementado de fractura. En TM sugieren realizar una evaluación basal y, en aquellas personas con bajo riesgo, solicitar una densitometría a partir de los 60 años.³⁸

Trans mujeres

El impacto del cruzamiento hormonal sobre huesos masculinos generó incertidumbre sobre sus efectos en este nivel. La interpretación de los resultados densitométricos puede ser dificultosa, ya que no existen calculadores de riesgo de fractura en personas transgénero y además porque el *software* original del densitómetro informa y compara por sexo biológico.⁵¹ Nuestro grupo de trabajo halló que las TM mayores de 18 años (n=12) tenían basalmente menor DMO medida por DXA (CT 0,940 g/cm² versus 1,090 g/cm²) que hombres cisgénero. Esta diferencia fue significativa aun sin haber iniciado THC. Además, presentaron menor masa muscular y una distribución de tejido graso muy diferente de aquella de los hombres y similar a las mujeres cisgénero, lo cual indicaría que en las TM los factores mecánicos o de carga desempeñarían un rol importante, además del estado hormonal.⁵² Un estudio realizado durante el año 2018 evaluó 142 TM (edad media 33,7 años) con THC reciente (3 meses de inicio) y al igual que lo observado por nuestro grupo, encontró diferencias significativas en la DMO de CL (1,150 g/cm²) en comparación con hombres y mujeres cisgénero (1,250 y 1,210 g/cm², respectivamente). Estas disimilitudes también estuvieron presentes en CF (TM 1,010 vs. hombres cisgénero 1,130 g/cm²), CT (TM 1,010 vs. hombres cisgénero 1,140 g/cm²) y masa muscular apendicular (TM 22,3 vs. hombres cisgénero 27,4 kg) comparado con hombres cisgénero.⁵³

Van Caenegem y col. reconocieron en su estudio que las TM (n=25, edad media 30 años) presentaban basalmente menor DMO en CL (0,97 vs. 1,05 g/cm²), CF (0,78 vs. 0,92 g/cm²), CT (0,94 vs. 1,11 g/cm²), y cuerpo entero (1,09 vs. 1,23 g/cm²) que los controles (hombres cisgénero).⁵⁴ Mediante la realización de tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT), las TM evidenciaron menor densidad ósea volumétrica trabecular en radio (vBMD, 218±42 vs. 244±50 mg/cm³), menor densidad ósea volumétrica cortical (cortical vBMD 1091±36 vs 1113±28 mg/cm³) y menor espesor (espesor cortical 2,21±0,30 vs. 2,46±0,27 mm). Estas diferencias fueron encontradas basalmente, antes del inicio del THC.⁵⁴ En un estudio transversal posterior al inicio de THC (3 años), y a un año del tratamiento quirúrgico de reafirmación genital, la prevalencia de baja masa ósea (*Z-score* ≤ 2,0) fue de 26% en CL y 2% en CT.⁵⁵ Posteriormente al THC, la mayoría de los estudios informaron beneficios de los diferentes preparados hormonales. Durante dos años de THC con valerato de estradiol o 17 β estradiol asociados a ciproterona, 49 TM fueron seguidas para su valoración. Los marcadores de remodelado óseo (MRO) disminuyeron en este tiempo de THC: pro péptido amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) -18%, osteocalcina -12%, telopéptido carboxilo terminal (CTX) -25%, y de estos, 11 TM requirieron tratamiento con vitamina D. Observaron incrementos en DMO de CL 3,2 % (0,952 a 0,982 g/cm²), CF 1,8% (0,795 a 0,807 g/cm²) y radio 1,1% (0,614 a 0,622 g/cm²). Estos autores no hallaron cambios en los parámetros trabeculares y corticales evaluados por pQCT.⁵⁶ La Red Europea para la Investigación de la Incongruencia de Género, integrada por Italia, Noruega, Bélgica y Holanda, evaluó 231 TM mayores de 18 años a un año de THC. La mediana de edad fue de 22 años y durante este período se evidenció una ganancia en la DMO de CL 3,67%, ([IC 95%: 3,20-4,13%], p<0.001), CT 0,97% ([IC 95%: 0,62-1,31%], p<0,001) y CF 1,86%, ([IC



95%: 1,41-2,31%], $p < 0,001$). Estas modificaciones no variaron de acuerdo con el tipo de preparado utilizado para el THC.⁵⁷ Mueller y col. analizaron los cambios en la composición corporal y DMO posterior al THC con valerato de estradiol y análogo de GnRH (goserelina cada 4 semanas). A 24 meses ($n=84$, edad media 36,3 años) incrementó la DMO en CL de 1,20 a 1,30 g/cm² y la masa grasa de 10,7 a 14 kg; mientras que la masa muscular disminuyó de 59,6 a 54 kg.⁵⁸ Hasta la fecha son escasos los estudios que evalúen los cambios en la masa ósea a largo plazo. Recientemente se publicó un trabajo dirigido por Wiepjes y col., en el que se incluyeron para análisis 711 TM seguidas durante 10 años. Basalmente, el 21,9% tenían $Z\text{-score} \leq 2,0$ y, tras 10 años de THC ($n \text{ final}=102$), el $Z\text{-score}$ en CL incrementó +0,22. Al clasificar de acuerdo con los niveles de E2 (tercillos), aquellos en el tercilo más alto presentaron ganancias en DMO de CL (0,044 g/cm²). No hubo diferencias en la DMO de CL de acuerdo con el nivel de supresión en los valores de To. TM con menor DMO basal fueron las más beneficiadas en este tiempo. Las evaluaciones en CF y CT no tenían el número suficiente ($n=4$) para aplicar mayores análisis estadísticos a 10 años.⁵⁹ Al carecer de estudios de seguimiento a largo plazo, los trabajos sobre incidencia de fracturas son escasos. Wiepjes y col. comunicaron una ocurrencia de fractura de 3,3% ($n=67$) en TM comparadas con hombres y mujeres cis 2,7% y 2,8%, de similar edad y seguidos durante 3 años sin diferencias en la incidencia de fracturas entre estos grupos. Las fracturas de columna, cadera, muñeca o húmero representaron un 41,8% del total de fracturas en TM, en tanto que en hombres cisgénero estas fracturas representaron 26,6% ($p=0,014$). Al estratificar por edad, las TM ≥ 50 años ($n=934$) presentaron un riesgo incrementado de fractura versus hombres cisgénero (OR 1,90, IC 1,32–2,74), riesgo no observado en aquellas más jóvenes.⁶⁰ Dos metanálisis evaluaron las diferencias de medias en la DMO entre TM

y hombres cisgénero, aunque, sin embargo, sus datos son afectados por la calidad de los diseños de estudios incluidos, con poca cantidad de pacientes, sesgos en los estudios y heterogeneidad.^{61,62} El *Trabecular Bone Score* (TBS) es un método indirecto para evaluar microarquitectura ósea trabecular a partir de una imagen densitométrica de CL.^{63,64} Al evaluar mediante este método se constató que TM jóvenes (20-29 años) con THC (5 años) tenían mayor puntuación que aquellas sin inicio de la hormonoterapia. No se encontraron diferencias entre en la geometría ósea (diámetro perióstico, diámetro endóstico, y espesor cortical) y tiempo de THC.⁶⁵

Trans varones

Haraldsen y col. evaluaron $n=22$ TV (edad media 21,5 años) de manera basal, y a 3 y 12 meses de THC en comparación con una población control ($n=45$). Basalmente, los TV presentaban mayor DMO en cuerpo entero (1,25 vs. 1,18 g/cm²), mayor contenido mineral óseo (CMO 3413 vs. 3077 g) y masa magra (59,059 vs. 54,449 kg) que la población control (mujeres cisgénero). Tal vez estas diferencias estén influenciadas por estímulos externos, como la actividad física, entre otros. Durante 12 meses de THC no hubo modificaciones en el tejido óseo pero, en cambio, hubo incrementos significativos en el tejido muscular con disminución en el tejido graso.⁶⁶

Posteriormente al año de THC, Wiepjes y col., en un estudio multicéntrico ($n=199$), observaron incrementos en la DMO de CL 0,86% ([IC 0,38-1,35%], $p=0,001$) y CT 1,04% ([IC 0,64-1,44%], $p < 0,001$). En CF, al subclasificar la población por edad, aquellos ≥ 50 años presentaron incrementos significativos 4,32%, ([IC 2,28-6,36%], $p < 0,001$) en comparación con los más jóvenes. Estos cambios en la DMO fueron independientes del tipo de To empleado para el THC.⁵⁷ Van Caenegem y col. evaluaron transversalmente TV ($n=50$) con THC previo (9,9 años rango 3,2 a 27,5) en comparación con mujeres cisgénero ($n=50$).

Este grupo encontró que aquellos TV tenían mayor DMO volumétrica en radio evaluada por pQCT (221 vs. 198 mg/cm³). Además, se evidenció un mayor diámetro perióstico y endóstico en esta región (+4,5% y +6,7%). Al igual que en estudios previos, los TV tenían mayor masa muscular en cuerpo entero (49,5 vs. 44.5 kg).⁶⁷

Wiepjes y col. evaluaron a largo plazo (10 años) los cambios producidos en la DMO. En CL la DMO se mantuvo estable en este tiempo, pero el *Z-score* se incrementó 0,34 (IC 0,23 a 0,45). Al categorizar la población de acuerdo con la edad, en aquellos TV ≥ 40 años se observó un incremento de 0,054 g/cm² (IC 0,032 a 0,076 g/cm²). Estos cambios positivos fueron asociados con menores niveles de LH (<1 U/L).⁵⁹ El riesgo de fractura en TV al parecer no se ve afectado por el THC, aunque son necesarias mayores investigaciones para poder determinar fehacientemente esta cuestión. Una reciente publicación evaluó el riesgo de fractura a partir de una cohorte de 1036 TV (40 \pm 14 años) que recibieron de THC por 9 años. Durante el seguimiento ocurrieron un total de 1,7% de fracturas no hallándose un riesgo incrementado al comparar con mujeres y hombres cisgénero.⁶⁰

Dos metanálisis realizados sobre población transgénero concluyen en la ausencia de cambios significativos en TV con el THC. Sin embargo, estos dos estudios secundarios (metanálisis) mencionan dificultades por la gran variabilidad en los diseños de los estudios incluidos.^{61,62} Los cambios geométricos de la cadera evaluados a partir de DXA no parecieron diferir entre el tiempo del THC clasificado por edades. El TBS en esta población (n=437) varió de acuerdo con el grupo etario: aquellos más jóvenes (20-29 años) con THC presentaron menor puntuación en la escala de grises informados por este *software*, respecto de aquellos TV (20-29 años) *naïve* de THC. De igual modo, los adultos (40-59 años) con hormonización previa presentaron menor puntuación en el TBS.⁶⁵

Recomendaciones internacionales para el informe densitométrico

Hasta hace muy poco tiempo no había establecido un consenso sobre la manera de emitir los informes densitométricos y el momento oportuno para solicitarlo. En 2019 se publicaron las recomendaciones de la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) indicando que la evaluación basal de la DMO debería solicitarse en las siguientes circunstancias: antecedente de gonadectomía o de tratamiento que disminuya los niveles hormonales, hipogonadismo sin THC, causas secundarias de alteración de la DMO. Por otra parte, sugieren informar *T-score* (TM y TV) utilizando la base de datos de mujeres caucásicas en aquellos individuos ≥ 50 años. El *Z-score* debería ser calculado acorde con la identidad de género (autopercebido), y en aquellas personas no conformes con el género debería utilizarse el *Z-score* para el sexo genético.⁶⁸

Conclusiones

En la actualidad, el número de consultas de personas transgénero en busca de tratamiento de reafirmación hormonal o quirúrgico está en crecimiento. Si bien la mayoría de los individuos que consultan son adultos, a partir de la aprobación de la "ley de identidad de género", se observó un acrecentamiento de visitas en edades más tempranas en nuestro país. Resulta importante reconocer la tarea de los endocrinólogos pediatras en este período de la vida. Durante la pubertad, y dependiendo principalmente de los esteroides sexuales, se produce el pico de masa ósea. Factores nutricionales y mecánicos adicionalmente colaboran con esta adquisición ósea. Por lo tanto, toda perturbación que pueda ocurrir durante este proceso puede determinar alguna alteración en la vida adulta. La evaluación de la salud ósea, sobre todo en aquellos que frenan la pubertad con análogos de GnRH, puede constituir una herramienta útil para conocer el impacto de estos. Una vez com-



pletada la pubertad, el tratamiento hormonal cruzado se utiliza en busca de adquisición de caracteres secundarios correspondiente al género autopercebido.

Si bien hacen falta mayores investigaciones para entender el comportamiento y la implicancia del tratamiento hormonal cruzado sobre el metabolismo óseo en personas transgénero, en nuestra experiencia resulta de importancia la evaluación inicial previa al inicio del tratamiento hormonal. Al igual que otros grupos dedicados a la atención de personas transgénero, nosotros encontramos que las mujeres transgénero presentan menor densidad mineral ósea y menor masa

muscular aún sin haber iniciado la terapia de reafirmación hormonal. Aunque solamente es una hipótesis, una posible causa es que una menor carga mecánica proporcionada por los músculos pueda ser determinante para esta observación. En la actualidad continuamos direccionando investigaciones sobre la salud ósea en esta población.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: octubre 2020

Referencias

1. Tozzi PA. Six Problems with the “Yogyakarta Principles”. New York: International Organizations Research Group, 2008.
2. Ley N.º 26743. Identidad de género. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación. Secretaría de Derechos Humanos, 2014.
3. Abdala R, Nagelberg A, Silveira F, Otero P, Mormandi E. Perfil de seguridad a corto plazo de la terapia hormonal cruzada en trans-varones [Short-term safety profile of cross-hormonal therapy in trans-male subjects]. *Medicina (B Aires)* 2018; 78(6):399-402.
4. Hashemi L, Weinreb J, Weimer AK, Weiss RL. Transgender Care in the Primary Care Setting: A Review of Guidelines and Literature. *Fed Pract* 2018; 35(7):30-7.
5. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23(3):279-302.
6. Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, et al. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 194:105439.
7. Schiffer L, Arlt W, Storbeck KH. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 465:4-26.
8. Noel T, Noel CT, Reed MJ, Jacobs HS, James VHT. The plasma concentration of oestrone sulphate in postmenopausal women: lack of diurnal variation, effect of ovariectomy, age and weight. *J. Steroid Biochem* 1981; 14:1101-5.
9. Eyre LJ, Bland R, Bujalska IJ, Sheppard MC, Stewart PM, Hewison M. Characterization of aromatase and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in rat osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 1998; 13(6):996-1004.
10. Bruch HR, Wolf L, Budde R, Romalo G, Schweikert HU. Androstenedione metabolism in cultured human osteoblast-like cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1):101-5.
11. Merlotti D, Gennari L, Stolakis K, Nuti R. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos* 2011; 2011:230671.
12. Shozu M, Simpson ER. Aromatase expression of human osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 139(1-2):117-29.

13. Fujikawa H, Okura F, Kuwano Y, et al. Steroid sulfatase activity in osteoblast cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231(1):42-7.
14. Kuwano Y, Fujikawa H, Watanabe A, et al. 3Beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human osteoblast-like cells. *Endocr J* 1997; 44(6):847-53.
15. Nakano Y, Morimoto I, Ishida O, et al. The receptor, metabolism and effects of androgen in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone Miner* 1994; 26(3):245-59.
16. Shimodaira K, Fujikawa H, Okura F, Shimizu Y, Saito H, Yanaihara T. Osteoblast cells (MG-63 and HOS) have aromatase and 5 alpha-reductase activities. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 39(1):109-16.
17. Sasano H, Uzuki M, Sawai T, et al. Aromatase in human bone tissue. *J Bone Miner Res* 1997; 12(9):1416-23.
18. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2000. p.433-47.
19. Parfitt AM, Mathews CHE, Villaneuva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Clin Invest* 1983; 72:1396-409.
20. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14(7):1217-21.
21. Wakley GK, Schutte HD Jr, Hannon KS, Turner RT. Androgen treatment prevents loss of cancellous bone in the orchidectomized rat. *J Bone Miner Res* 1991; 6(4):325-30.
22. Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R. A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res* 1998; 13(10):1602-12.
23. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest* 1999; 104(6):795-804.
24. Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH, et al. Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6):1033-42.
25. Seeman E. Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4576-84.
26. Vidal O, Lindberg MK, Hollberg K, et al. Estrogen receptor specificity in the regulation of skeletal growth and maturation in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(10):5474-9.
27. Miyaura C, Toda K, Inada M, et al. Sex- and age-related response to aromatase deficiency in bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280(4):1062-8.
28. Callewaert F, Venken K, Kopchick JJ, et al. Sexual dimorphism in cortical bone size and strength but not density is determined by independent and time-specific actions of sex steroids and IGF-1: evidence from pubertal mouse models. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3):617-26.
29. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19(6):717-97.
30. Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl 6):1439-55.
31. Wennink JMB, Delemarre-van de Waal HA, Schoemaker R, Schoemaker H, Schoemaker J. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in boys throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31(5):551-64.
32. Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJG. The treatment of adolescent transsexuals: changing insights. *J Sex Med* 2008; 5(8):1892-7.
33. Delemarre-van de Waal HA, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psycho-



- logical and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:S131–S137.
34. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123(4):e752–e762.
35. Roth CL, Brendel L, Rückert C, Hartmann K. Antagonistic and agonistic GnRH analogue treatment of precocious puberty: tracking gonadotropin concentrations in urine. *Horm Res* 2005; 63(5):257–62.
36. Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(9):1253–9.
37. Hembree WC. Guidelines for pubertal suspension and gender reassignment for transgender adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2011; 20(4):725–32.
38. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11):3869–903.
39. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2):E270–5.
40. Delemarre-van de Waal HA, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *European Journal of Endocrinology* 2006; 155(suppl_1): S131–S137.
41. Tack LJW, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol Sex Differ* 2016; 7(1):14.
42. Tack LJW, Heyse R, Craen M, et al. Consecutive Cyproterone Acetate and Estradiol Treatment in Late-Pubertal Transgender Female Adolescents. *J Sex Med* 2017; 14(5):747–57.
43. Giltay EJ, Gooren LJG. Effects of sex steroid deprivation/ administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8):2913–21.
44. Tack LJW, Craen M, Lapauw B, et al. Proandrogenic and Antiandrogenic Progestins in Transgender Youth: Differential Effects on Body Composition and Bone Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(6):2147–56.
45. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(10):1965–73.
46. Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL, et al. A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women. *Osteoporos Int* 1998; 8(3):282–90.
47. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97(5):699–705.
48. Stěpán JJ, Lachman M, Zvěřina J, Pacovský V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(3):523–7.
49. Stoch SA, Parker RA, Chen L, et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2787–91.
50. Khosla S, Melton III LJ, Riggs BL. Clinical review 144: estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1443–50.
51. Kanis JA. FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Sheffield: The University of Sheffield; 2009 [acceso 4 de noviembre de 2009]. Disponible en: http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm.
52. Abdala R, Nagelberg A, Zanchetta MB, Silveira F, Schultheis K. Composición corporal, densidad mineral ósea y fuerza muscular en transgénero mujer previo al tratamiento femi-

- nizante: ¿Diferencias con la biología masculina? XXXIII Reunión Anual AAOMM-XII Congreso Argentino de Osteoporosis. *Actual Osteol* 2016; 12 (1): Abstract 41.
53. Fighera TM, da Silva E, Lindenau JD, Spritzer PM. Impact of cross-sex hormone therapy on bone mineral density and body composition in transwomen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(6):856-62.
 54. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, et al. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone* 2013; 54(1):92-7.
 55. T'Sjoen G, Weyers S, Taes Y, et al. Prevalence of low bone mass in relation to estrogen treatment and body composition in male-to-female transsexual persons. *J Clin Densitom* 2009; 12(3):306-13.
 56. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, et al. Preservation of volumetric bone density and geometry in trans women during cross-sex hormonal therapy: a prospective observational study. *Osteoporos Int* 2015; 26(1):35-47.
 57. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, et al. Bone Mineral Density Increases in Trans Persons After 1 Year of Hormonal Treatment: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Bone Miner Res* 2017; 32(6):1252-60.
 58. Mueller A, Zollver H, Kronawitter D, et al. Body composition and bone mineral density in male-to-female transsexuals during cross-sex hormone therapy using gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(2):95-100.
 59. Wiepjes CM, de Jongh RT, de Blok CJ, et al. Bone Safety During the First Ten Years of Gender-Affirming Hormonal Treatment in Transwomen and Transmen. *J Bone Miner Res* 2019; 34(3):447-54.
 60. Wiepjes CM, de Blok CJ, Staphorsius AS, et al. Fracture Risk in Trans Women and Trans Men Using Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment: A Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2020; 35(1):64-70.
 61. Fighera TM, Ziegelmann PK, Rasia da Silva T, Spritzer PM. Bone Mass Effects of Cross-Sex Hormone Therapy in Transgender People: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc* 2019; 3(5):943-64.
 62. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Effect of Sex Steroids on the Bone Health of Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11):3904-13.
 63. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom* 2011; 14(3):302-12.
 64. Silva BC, Walker MD, Abraham A, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom* 2013; 16(4):554-61.
 65. Wiepjes CM, Vlot MC, de Blok CJM, Nota NM, de Jongh RT, den Heijer M. Bone geometry and trabecular bone score in transgender people before and after short- and long-term hormonal treatment. *Bone* 2019; 127:280-6.
 66. Haraldsen, IR, Haug E, Falch J, Egelan T, Opjordsmoen S. Cross-sex pattern of bone mineral density in early onset gender identity disorder. *Hormones and Behavior* 2007; 52(3):334-43.
 67. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, et al. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case-controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2):163-71.
 68. Rosen HN, Hamnvik OR, Jaisamram U, et al. Bone Densitometry in Transgender and Gender Non-Conforming (TGNC) Individuals: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom* 2019; 22(4):544-53.