

## ¿Aumenta el riesgo de fractura luego del tratamiento hormonal transgénero?

Riesgo de fractura en mujeres y hombres trans que usan tratamiento hormonal afirmativo de género a largo plazo: un estudio de cohorte a nivel nacional

*Fracture Risk in Trans Women and Trans Men Using Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment: A Nationwide Cohort Study. Wiepjes CM, de Blok CJ, Staphorsius AS, et. al. J Bone Miner Res. 2020 Jan;35(1):64-70. doi: 10.1002/jbmr.3862.*



Existen preocupaciones sobre la salud ósea en personas transgénero que usan tratamiento hormonal afirmativo de género (TH), pero se desconoce el riesgo de fractura. En este estudio de cohorte a nivel nacional, el objetivo fue comparar la incidencia de fracturas en personas transgénero que usan TH a largo plazo con una población de referencia de edad similar. Se incluyeron todas las personas transgénero adultas que comenzaron la TH antes de 2016 en una clínica de identidad de género, y se vincularon a una muestra aleatoria basada en la población de 5 hombres y 5 mujeres de referencia de la misma edad por persona. La incidencia de fracturas se determinó mediante diagnósticos de visitas a salas de emergencia de hospitales en todo el país entre 2013 y 2015. Se incluyeron 1089 mujeres trans <50 años (media 38.9 años) y 934 mujeres trans de edad ≥50 años (media 60.8 años) que habían utilizado TH durante 8 (rango 3-16) y 19 (11-29) años, respectivamente. Un total de 2.4% de las mujeres trans <50 años tuvieron una fractura, mientras que 3% de los hombres de referencia de la misma edad (odds ratio [OR] = 0.78, 95%, IC 0.51–1.19) y 1.6% de las mujeres de referencia (OR = 1.49, IC 95% 0.96–2.32) experimentaron una fractura. En las mujeres trans de ≥50 años, el 4.4% experimentó una fractura en comparación con el 2.4% de los hombres de referencia (OR = 1.90, IC del 95% de 1.32 a 2.74) y el 4.2% de las mujeres de referencia de la misma edad (OR = 1.05, IC del 95%: 0.75 a 1.49). Se incluyeron un total de 1036 hombres trans (40-14 años) que usaron TH durante una mediana de 9 (IQR 2–22) años. Las fracturas ocurrieron en el 1.7% de los hombres trans, el 3.0% de los hombres de referencia de la misma edad (OR = 0.57, IC del 95% 0.35-0.94) y el 2.2% de las mujeres de referencia de la misma edad (OR = 0.79, IC del 95% 0.48-1.30). En conclusión, el riesgo de fractura fue mayor en las mujeres trans mayores que en los hombres de referencia de la misma edad. En mujeres trans jóvenes, el riesgo de fractura tendió a aumentar en comparación con las mujeres de referencia de la misma edad. El riesgo de fractura no aumentó en hombres jóvenes trans.

### Comentario:

Las personas transgénero reciben tratamiento hormonal afirmativo de género (TH) para cambiar las características físicas que pertenecen a su género experimentado. Las mujeres trans (hombres asignados al nacimiento, identidad femenina) reciben estrógenos para inducir la feminización, lo que resulta, por ejemplo, en el crecimiento de los senos y cambios en la composición corporal. Los hombres trans (mujeres asignadas al nacimiento, identidad masculina) son tratados con testosterona, que, entre otros, estimula la disminución de la voz y el crecimiento del vello corporal.

Los esteroides sexuales también juegan un papel importante en la adquisición y la homeostasis

## ¿Aumenta el riesgo de fractura luego del tratamiento hormonal transgénero?

del hueso. En los hombres cis (no transgénero), la testosterona estimula la aposición perióstica, lo que lleva a un tamaño de hueso cortical más amplio que en las mujeres, mientras que en las mujeres cis, el estrógeno estimula la formación de hueso endosteal. En las mujeres, la pérdida de estrógenos en la menopausia conduce a un aumento en la actividad de los osteoclastos y una disminución en la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, en mujeres con hiperandrogenismo, se encontró una DMO más alta, mientras que en mujeres con síndrome de insensibilidad a andrógenos completa, se encontró una DMO más baja. Estos hallazgos indican que, además del estrógeno, la testosterona también regula la DMO en las mujeres.

En los hombres con deficiencia de aromatasasa, se observó una menor masa ósea, incluso en aquellos tratados con concentraciones normales de testosterona, lo que indica que el estrógeno también es un determinante importante de la salud ósea en los hombres. Además de los cambios en las características físicas en las personas transgénero, la TH también influye en la DMO. Estudios anteriores encontraron un mantenimiento o un aumento en la DMO tanto en mujeres como en hombres trans después de TH a corto plazo. Los efectos a largo plazo de la TH se han investigado en pocos estudios transversales, de muestras pequeñas, en los que se comparó a las mujeres trans con los hombres control y los hombres trans con mujeres control. Se obtuvieron resultados contradictorios de estos estudios. Un estudio de seguimiento no encontró cambios en la DMO en mujeres trans y hombres trans durante los primeros 10 años de TH. Sin embargo, antes del comienzo de la TH, se descubrió que las mujeres trans tenían una DMO relativamente baja, posiblemente debido a una deficiencia de vitamina D coexistente y un estilo de vida diferente, lo que conduce a una disminución de la masa muscular y, por lo tanto, a una menor carga mecánica en el hueso. En los estudios de seguimiento a corto plazo, no se observaron fracturas en mujeres trans, hombres trans o sus controles. En los estudios con TH a largo plazo, no se encontró un mayor riesgo de fractura ni en mujeres ni en hombres trans. Sin embargo, todos estos estudios tenían un tamaño de muestra pequeño ( $n < 50$ ) o utilizaban cuestionarios para definir fracturas.

El objetivo de este estudio fue investigar la incidencia de fracturas en una gran cohorte de mujeres trans adultas y hombres trans después de la TH a largo plazo, y comparar esta incidencia con la de una población de referencia masculina y femenina de igual edad. Otro objetivo fue estudiar si los tipos de fracturas diferían entre la población transgénero y sus grupos de referencia de la misma edad y si la DMO u otras características eran diferentes en la población transgénero con fracturas en comparación con aquellos sin fracturas.

Este estudio es parte del estudio Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria, que incluyó a 6793 personas que visitaron la clínica de identidad de género del Centro Médico de la Universidad de Amsterdam, Países Bajos, entre 1972 y 2016. La población final total del estudio fue de 3059 personas, 2023 mujeres trans y 1036 hombres trans. La cohorte se vinculó con una muestra aleatoria de 5 hombres y 5 mujeres de cada edad por persona transgénero, proporcionada por la Oficina Central de Estadísticas.

En mujeres trans, la TH consistió en antiandrógenos, que se continuaron hasta la orquiectomía, en combinación con estrógenos. Los estrógenos más comúnmente recetados fueron los implantes de 17-beta estradiol (20–40 mg por 3 meses), parches (50–150 µg / 24 horas dos veces a la semana) o valerato oral (2–4 mg diarios) y gel de estradiol (0,75–1,5 mg al día). El acetato de ciproterona (50–100 mg diarios) se prescribió con mayor frecuencia como antiandrógenos, que generalmente se suspendió después de la orquiectomía. En los hombres

## ¿Aumenta el riesgo de fractura luego del tratamiento hormonal transgénero?

trans, la TH consistía solo en testosterona, que incluye gel de testosterona (25–50 mg diarios), undecanoato de testosterona intramuscular u oral (1000 mg por 12–14 semanas, o 40–240 mg diarios, respectivamente) o ésteres de testosterona intramusculares. (250 mg cada 2-3 semanas). Después de al menos 1 año de TH y después de los 18 años, se podría realizar una cirugía, incluida la vaginoplastia con orquiectomía en mujeres trans y la histerectomía con ooforectomía en hombres trans.

### Resultados en mujeres trans

En el período de 3 años, las fracturas ocurrieron en el 3.3% de las mujeres trans, en el 2.7% de los hombres de referencia y en el 2.8% de las mujeres de referencia de igual edad. La incidencia global de fracturas no aumentó en las mujeres trans en comparación con los hombres ni con las mujeres de referencia. Un total de 41.8% de todas las fracturas en mujeres trans fueron de cadera, columna, antebrazo o húmero, en comparación con 26.6% en hombres de referencia ( $p = 0.014$ ) y 36.0% en mujeres de referencia de la misma edad ( $p = 0.381$ ). Después de la estratificación por edad, las mujeres trans de  $\geq 50$  años ( $n = 934$ ) tuvieron un mayor riesgo de fractura (4.4%) en comparación con los hombres de referencia de igual edad, pero similar riesgo de fractura en comparación con las mujeres de igual edad. Las mujeres trans de  $< 50$  años no tuvieron un mayor riesgo de fractura en comparación con los hombres de referencia de edad equivalente, pero sí tendieron a un mayor riesgo de fractura en comparación con las mujeres de referencia. Ver Fig 1.

En el análisis multivariado, la edad, T score de la columna lumbar (por 1.0 punto: OR = 0.75) y fumar se asociaron con riesgo de fractura. El IMC medio y la edad al inicio de la TH no se asociaron con un mayor riesgo. En análisis univariado, no se encontraron asociaciones entre los niveles de estradiol, testosterona y LH con riesgo de fractura.

### Resultados en hombres trans

Dieciocho hombres trans experimentaron una fractura (1.7%) en el período de 3 años, mientras que en los grupos de referencia se reportó fractura en el 3% de los hombres y el 2.2% de las mujeres. (Ver Fig 1). El riesgo de fractura fue similar al de las mujeres de referencia de la misma edad, pero menor en comparación con los hombres de referencia.

## ¿Aumenta el riesgo de fractura luego del tratamiento hormonal transgénero?

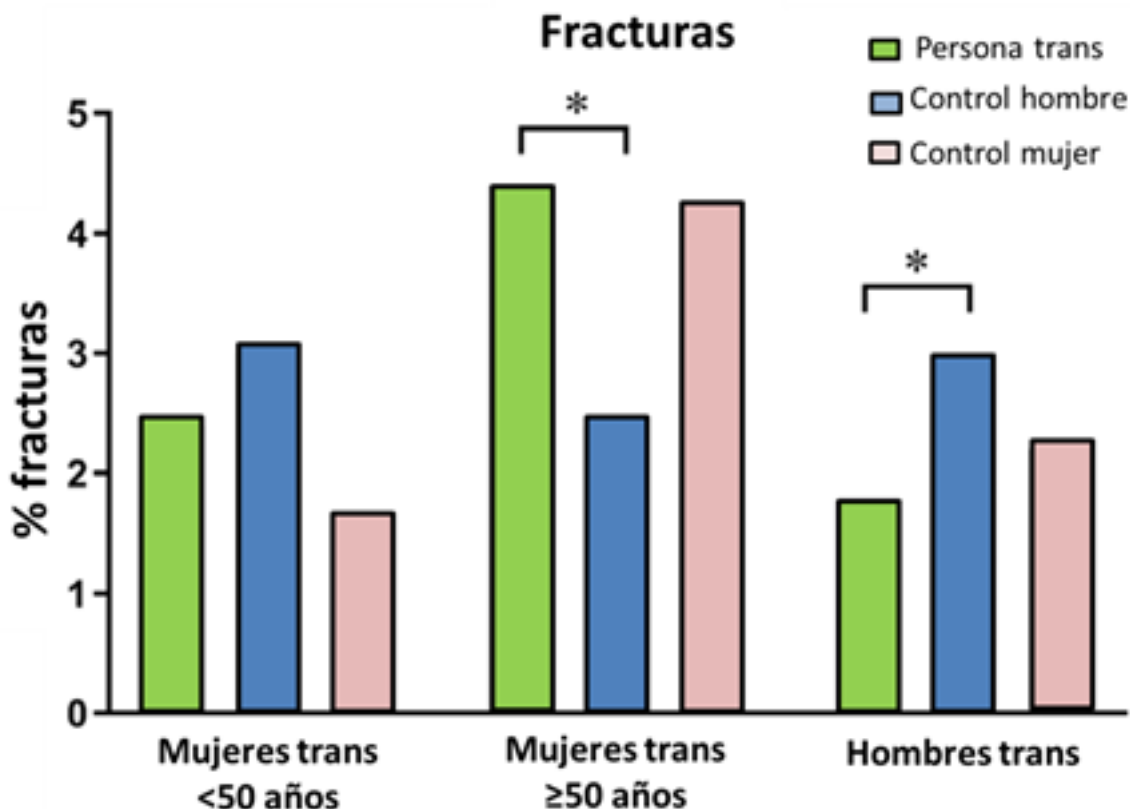


Fig 1: Incidencia de fractura en la población transgénero y en los grupos de referencia (control) de la misma edad. \*p < 0.05

En los hombres trans no se encontraron asociaciones entre el riesgo de fractura y la edad, edad al inicio de TH, IMC medio, tabaquismo y T score del LS (por 1.0 punto: OR = 0,99). Se encontró que las concentraciones de estradiol se asociaron con el riesgo de fractura, pero no las de testosterona ni de LH.

**En este estudio, se encontró que el riesgo de fractura era mayor en las mujeres trans mayores de 50 años que usaban TH a largo plazo en comparación con los hombres de la misma edad de referencia pero similar a las mujeres de referencia de la misma edad. En mujeres trans jóvenes, el riesgo de fractura tendió a aumentar en comparación con las mujeres de referencia de la misma edad, pero no en comparación con los hombres de referencia de la misma edad. Además, el tipo de fracturas difería en las mujeres trans en comparación con los hombres de referencia de la misma edad, con relativamente más fracturas de cadera, columna, antebrazo y húmero.**

Estudios anteriores encontraron que las mujeres trans, también a edades tempranas, tenían una alta prevalencia de osteoporosis o baja DMO incluso antes del tratamiento hormonal. Aunque los estudios anteriores a corto y largo plazo no mostraron un efecto perjudicial de la TH en la DMO, un mayor riesgo de fractura en mujeres trans jóvenes en comparación con las mujeres de referencia de la misma edad puede explicarse por una DMO inicial más baja, incluso antes del inicio de la TH. En la población general, los hombres tienen una mayor

## ¿Aumenta el riesgo de fractura luego del tratamiento hormonal transgénero?

incidencia de fracturas que las mujeres a edades más tempranas y estas fracturas generalmente ocurren como resultado de un accidente. Se puede especular que, **aunque la DMO en las mujeres trans es menor que en los hombres control, el riesgo de fractura no aumenta porque las mujeres trans suelen tener un estilo de vida menos activo que los hombres control y, por lo tanto, es menos probable que sufran un accidente que conduzca a un fractura.**

En las mujeres trans de >50 años, el riesgo de fractura aumentó en comparación con los hombres de referencia pero similar a las mujeres de referencia de la misma edad. En edades más avanzadas, las mujeres de control tienen un mayor riesgo de fractura que los hombres de control, principalmente debido a una disminución de la DMO por la caída de los estrógenos después de la menopausia. **Se puede pensar que el riesgo similar en las mujeres trans en comparación con las mujeres de referencia y de edad similar es el resultado de la disminución de las concentraciones de estrógenos, posiblemente debido a la disminución o la interrupción de la administración de suplementos de estradiol en mujeres trans mayores.** Sin embargo, esto no fue parte del protocolo clínico y no se encontró una diferencia en las concentraciones medias de estradiol en mujeres trans <50 años y > 50 años. Las mujeres de control generalmente tienen DMO normal antes de la menopausia, pero disminuye durante la menopausia debido a la pérdida de estrógenos. Sin embargo, las mujeres trans tienen una DMO baja pero no detienen o reducen la terapia con estrógenos a la edad de 50 años y, por lo tanto, no experimentan una disminución en la DMO debido a la pérdida de estrógenos. Esto podría explicar por qué el riesgo de fractura se vuelve similar en las mujeres trans en comparación con las mujeres de referencia de edad similar después de los 50 años, pero más alto que los hombres de referencia de edad similar.

Este estudio también mostró que el tipo de fracturas difería en las mujeres trans en comparación con los hombres de referencia de la misma edad, con relativamente más fracturas de cadera, columna, antebrazo y húmero, mientras que era similar a las mujeres de referencia de la misma edad. Esto podría explicarse por el hecho de que las fracturas de cadera, columna vertebral, antebrazo y húmero generalmente ocurren debido a la baja DMO, mientras que otras fracturas ocurren principalmente debido a accidentes. Debido a que las mujeres trans tienen una DMO más baja que los hombres de control, el riesgo de sufrir una fractura de cadera, columna vertebral, antebrazo o húmero es mayor, pero debido a un supuesto estilo de vida menos activo, el riesgo de otras fracturas es menor.

**Los hombres trans tenían un riesgo de fractura similar en comparación con las mujeres de edad similar de referencia pero un riesgo menor que los hombres de referencia. Este hallazgo podría explicarse por que los hombres trans son más cuidadosos o participan menos en actividades (deportivas) que los hombres de referencia de la misma edad, lo que lleva a menos fracturas.**

Este estudio es el primero en investigar el riesgo de fractura en una gran población de mujeres y hombres trans que usan TH a largo plazo. Esta población se vinculó a una muestra aleatoria de 10 hombres y mujeres de referencia de igual edad por persona, lo que hace que la población de control sea más precisa. Sin embargo, tiene algunas limitaciones: 1) el plazo para la aparición de fracturas fue de solo 3 años. Aunque es lo suficientemente largo para una prevalencia puntual de fracturas, la mayoría de las personas transgénero idealmente debería

## ¿Aumenta el riesgo de fractura luego del tratamiento hormonal transgénero?

ser seguida desde el momento en que comienzan con TH; 2) no se pudo acceder a datos clínicos de la población de referencia de la misma edad fuera de los datos de fractura. Por lo tanto, no se pudieron analizar otros factores con efecto sobre el riesgo de fractura, como la DMO, los hábitos de fumar, el IMC y la actividad física en los grupos de control; 3) este estudio utilizó datos que se recopilaban durante la atención clínica. Por lo tanto, no todos los datos estaban disponibles de toda la población, como la DMO y las mediciones de laboratorio; 4) solo las personas con sospecha de fractura visitan la sala de emergencias. Debido a que algunas fracturas son asintomáticas, algunas podrían haberse pasado por alto. Sin embargo, como esto ocurriría tanto en personas transgénero como en la población de control, probablemente no influiría en los resultados de los análisis. Por último, aunque la población transgénero usó TH durante un período prolongado, era una población aún joven. Debido a que la mayoría de las fracturas ocurren a una edad más alta, solo se evaluó el riesgo de fractura a edades más tempranas en este estudio. Por lo tanto, los efectos de la TH sobre el riesgo de fractura en la vejez y la etiología de las fracturas siguen siendo temas para futuras investigaciones.

**En conclusión, el riesgo de fractura fue mayor en las mujeres trans mayores que usaban TH a largo plazo en comparación con los hombres de referencia de la misma edad pero similar a las mujeres de referencia de la misma edad. En mujeres trans jóvenes, el riesgo de fractura tendió a aumentar en comparación con las mujeres de referencia de la misma edad, pero no en comparación con los hombres de referencia de la misma edad. El riesgo de fractura no aumentó en hombres trans jóvenes que usaban TH a largo plazo. Sin embargo, debido a que el tipo de fracturas difería en las mujeres trans y la población transgénero aún era joven, la salud ósea sigue siendo un tema de salud importante, particularmente en las mujeres trans, y se necesitan estudios de seguimiento más largos.**