

IMPACTO DE LA TERAPIA HORMONAL EN ADOLESCENTES TRANSGÉNERO

Dra. Carolina Mendoza Fuentes
Endocrinóloga Pediatra
Pontificia Universidad Católica de Chile



CONGRESO

DE LA

SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLÓGÍA
Y METABOLISMO MINERAL - SCHOMM

26 y 27 DE ABRIL 2024

OBJETIVOS

Identificar dificultades en la evaluación de salud ósea de adolescentes transgénero

Conocer el impacto del uso de aGnRH y TAGH en salud ósea en adolescentes transgénero

HOJA DE RUTA

- 1.Generalidades
- 2.Terapias farmacológicas en adolescentes trans
- 3.Pubertad y desarrollo óseo
- 4.Efectos aGnRH en adolescentes trans en Tanner 2-3
5. Efectos aGnRH en adolescentes trans en Tanner 4-5 y TAGH
- 6.Recomendaciones
- 7.Conclusiones



Transgender health, identity, and dignity

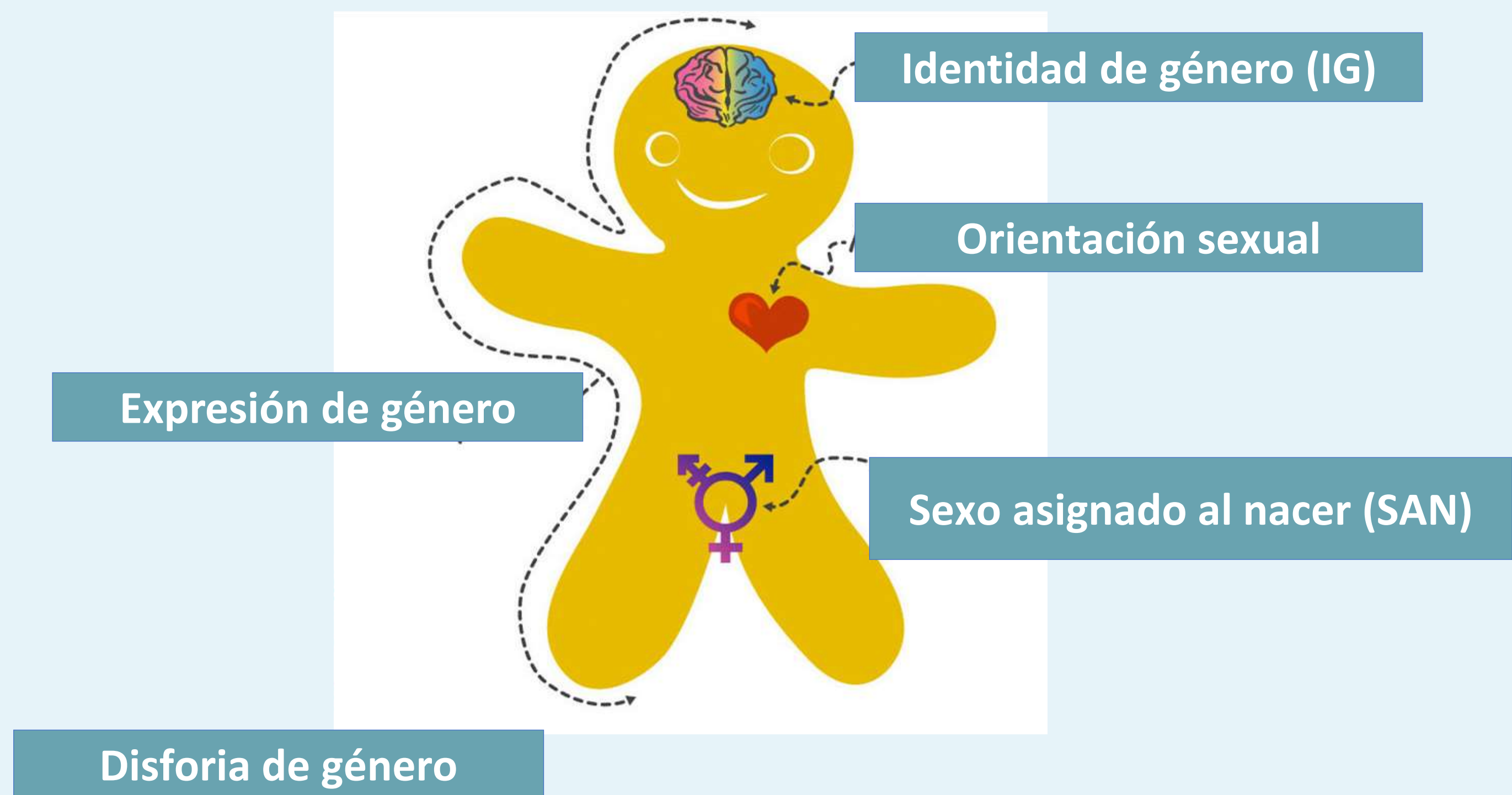


La OMS eliminó el llamado “trastorno de identidad de género” como una enfermedad mental en su clasificación internacional de enfermedades.

La ONU instruyó a los países a reconocer los derechos de las personas con diversidad de género y crear un proceso simple para obtener identificaciones concordantes con su género.

“La afirmación de género es una parte integral de la salud de las personas transgénero y es una cuestión de dignidad y derechos humanos”

GENERALIDADES



Mujer trans: persona asignada masculino al nacer con IG femenino
Hombre trans: persona asignada femenino al nacer con IG masculino
Identidades no binarias
AFAB: assigned female at birth
AMAB: assigned male at birth

GENERALIDADES

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/ Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Wylie C. Hembree,¹ Peggy T. Cohen-Kettenis,² Louis Gooren,³ Sabine E. Hannema,⁴
Walter J. Meyer,⁵ M. Hassan Murad,⁶ Stephen M. Rosenthal,⁷ Joshua D. Safer,⁸
Vin Tangpricha,⁹ and Guy G. T'Sjoen,¹⁰



International Journal of Transgender Health



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/wijt21>

Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8

GENERALIDADES

BLOQUEO PUBERAL (REVERSIBLE)



Evitar progresión de caracteres sexuales secundarios del género con el cual no se identifica

Etapa Tanner 2

Medicamentos de elección en pediatría: aGnRH

TERAPIA HORMONAL TRANSAFIRMATIVA (PARCIALMENTE IRREVERSIBLE)



Inducción puberal

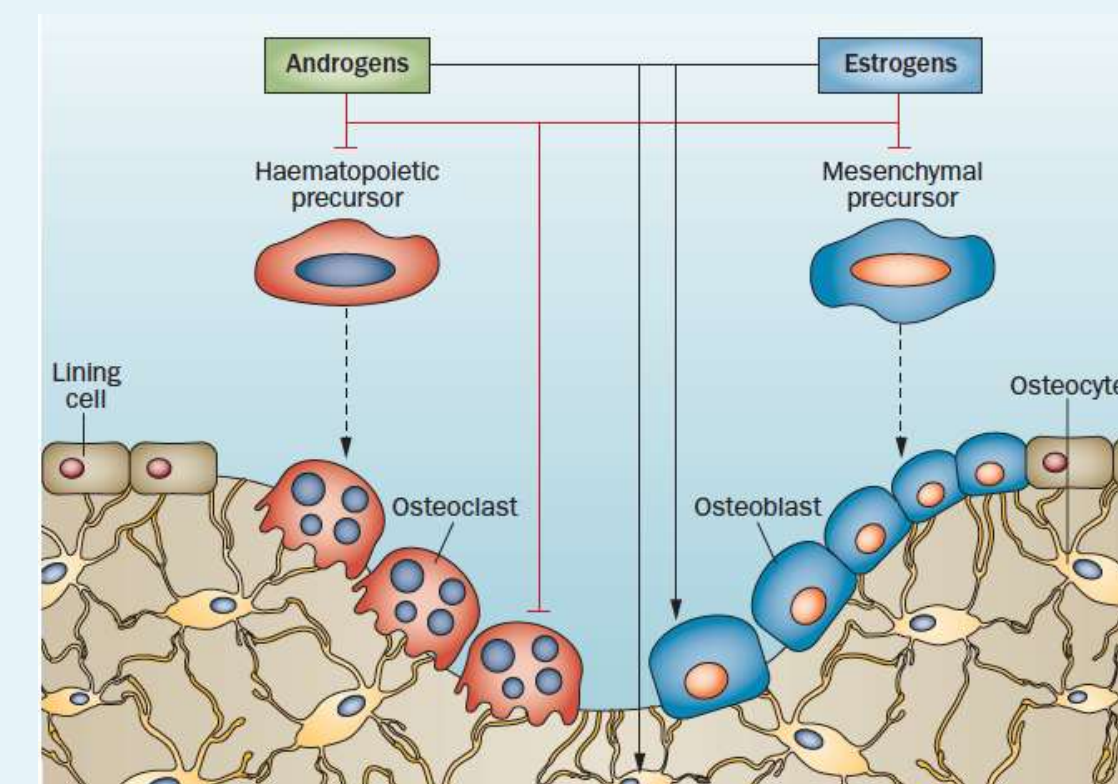
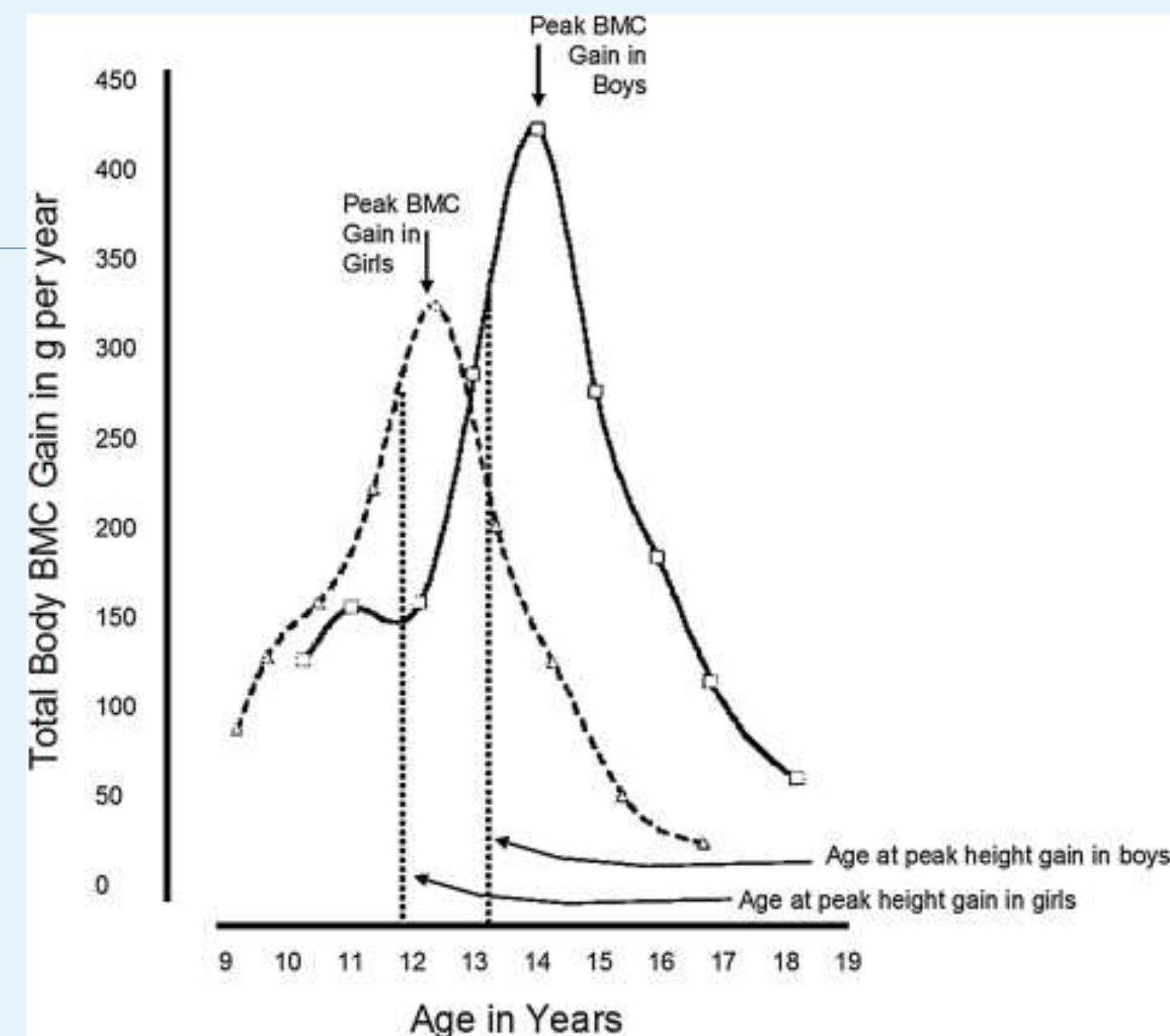
Inicio 14-16 años

Uso estrógenos, testosterona, (espironolactona, progestágenos)



GENERALIDADES

- 95% de masa ósea y muscular se adquieren antes de los 18 años
- Crecimiento óseo determinado genéticamente
 - ✓ Estructura y calidad ósea : enfermedades sistémicas, desórdenes musculares, metabólicos, fármacos
 - ✓ Ingesta calcio, vitamina D y ejercicio
- Los estrógenos reducen resorción ósea, regulan formación de hueso y estimulan cierre epifisario durante la pubertad
 - ✓ Regulación negativa directa e indirecta de osteoclastos y regulación positiva de los osteoblastos
- Testosterona estimula mayor grosor cortical y resorción endosteal y ↑ masa magra → mayor carga mecánica sobre el hueso.



BMD EN ADOLESCENTES TRANS

- ✓ No existe guía oficial para la interpretación de BMD mediante DXA en adolescentes trans
 - En pacientes pediátricos se utiliza LS y TBLH
 - Z-score < -2 → bajo para lo esperado para edad
- ✓ La mayoría de los estudios reporta datos de BMD según sexo asignado al nacer
 - No adecuado si se usa bloqueo puberal temprano?
- ✓ Aunque DXA es “gold standard” tiene limitaciones por ser una técnica 2D → subestimación en huesos “cortos”
 - Uso BMAD como representativo de vBMD
- ✓ Mayor prevalencia de z-score BMD < -2 antes del inicio de terapias farmacológicas

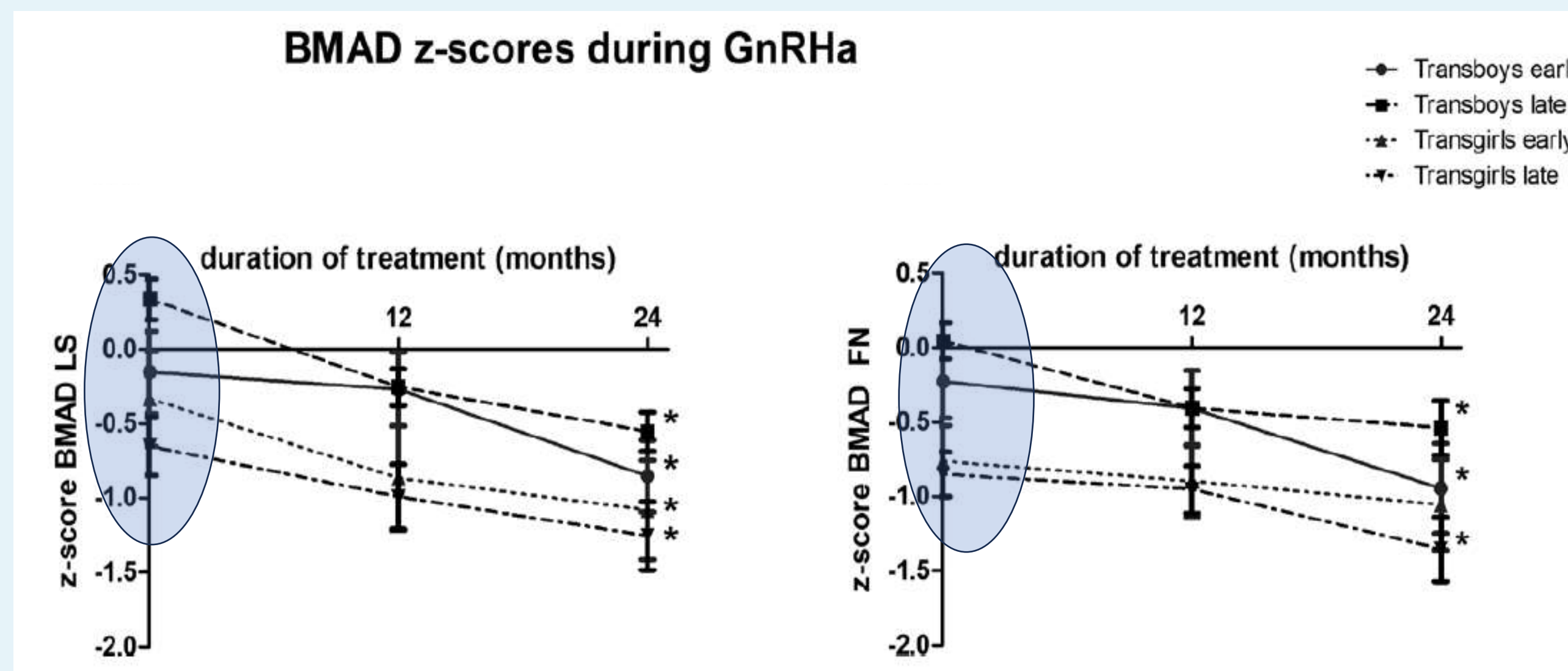
BMD EN ADOLESCENTES TRANS

PUBERTAD TANNER 2-3

- z-score vBMD < -2 en mujeres trans (30%) vs hombres trans (13%), (pob general 2.3%)
- Factores de riesgo:
 - ✓ Menor actividad física
 - ✓ Ingesta de calcio subóptima
 - ✓ Menor exposición solar
 - ✓ Mayor tasa de TCA
- AFAB y VD asociados con > z-score FN BMD
- > edad al inicio de aGnRH asociado a < z-score FN BMD
- Z-score IMC predictor positivo de > z-score TBLH BMD

EFECTO aGnRH EN BMD EN ADOLESCENTES TRANS

PUBERTAD TANNER 2-3



EFECTO aGnRH EN BMD EN ADOLESCENTES TRANS

PUBERTAD TANNER 4-5

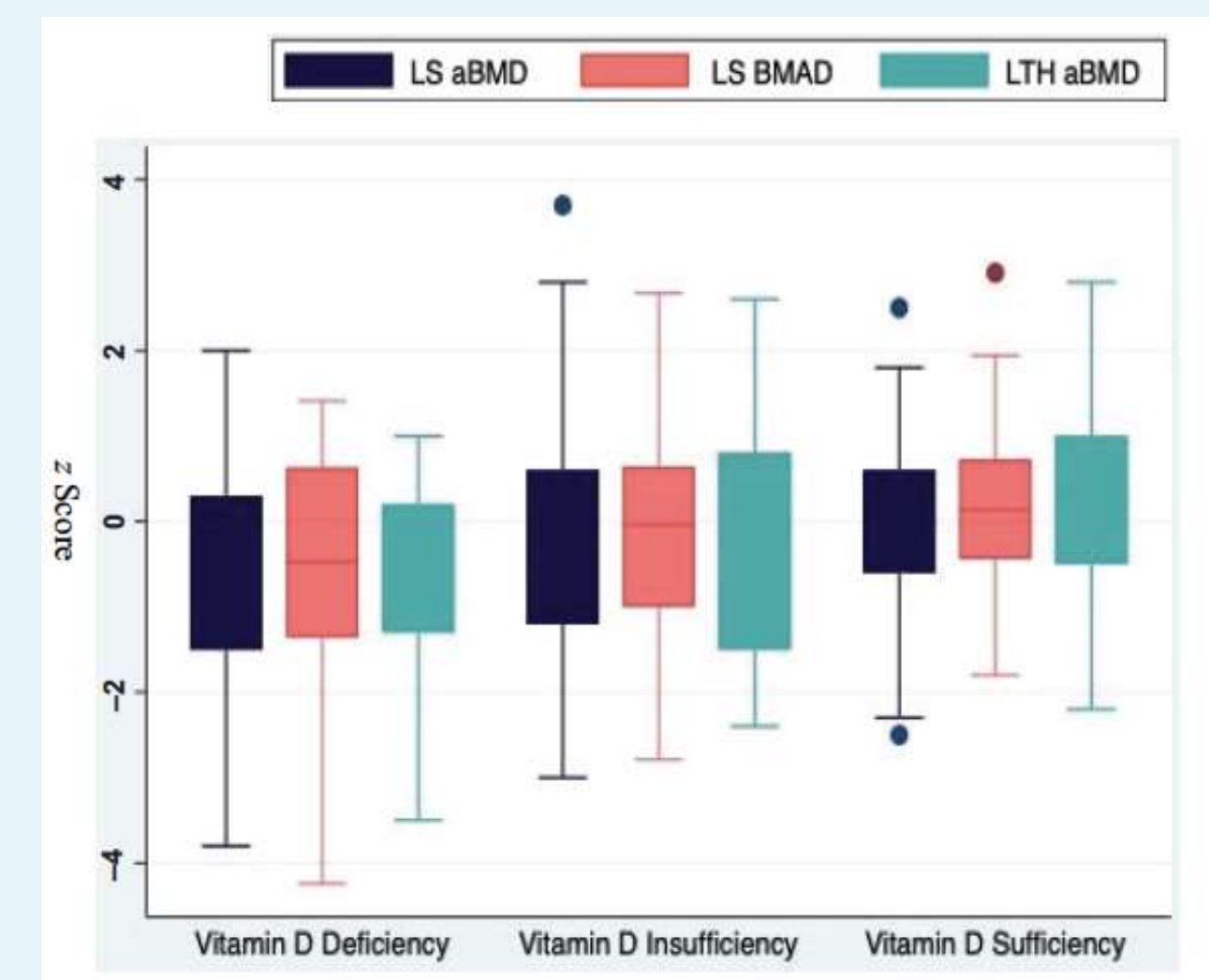
TABLE 2 Vitamin D Status Among Youth With GD

	<i>n</i>	Vitamin D Status, <i>n</i> (%)		
		Deficiency ^a	Insufficiency ^b	Sufficiency ^c
Baseline	170	30 (17.6)	64 (37.6)	76 (44.6)
First follow-up	146	5 (3.4)	26 (17.8)	115 (78.8)
Second follow-up	110	4 (3.6)	19 (17.3)	87 (79.1)
Third follow-up	63	1 (1.6)	7 (11.1)	55 (87.3)

^a 25OHD <30 nmol/L.

^b 25OHD 30 to 50 nmol/L.

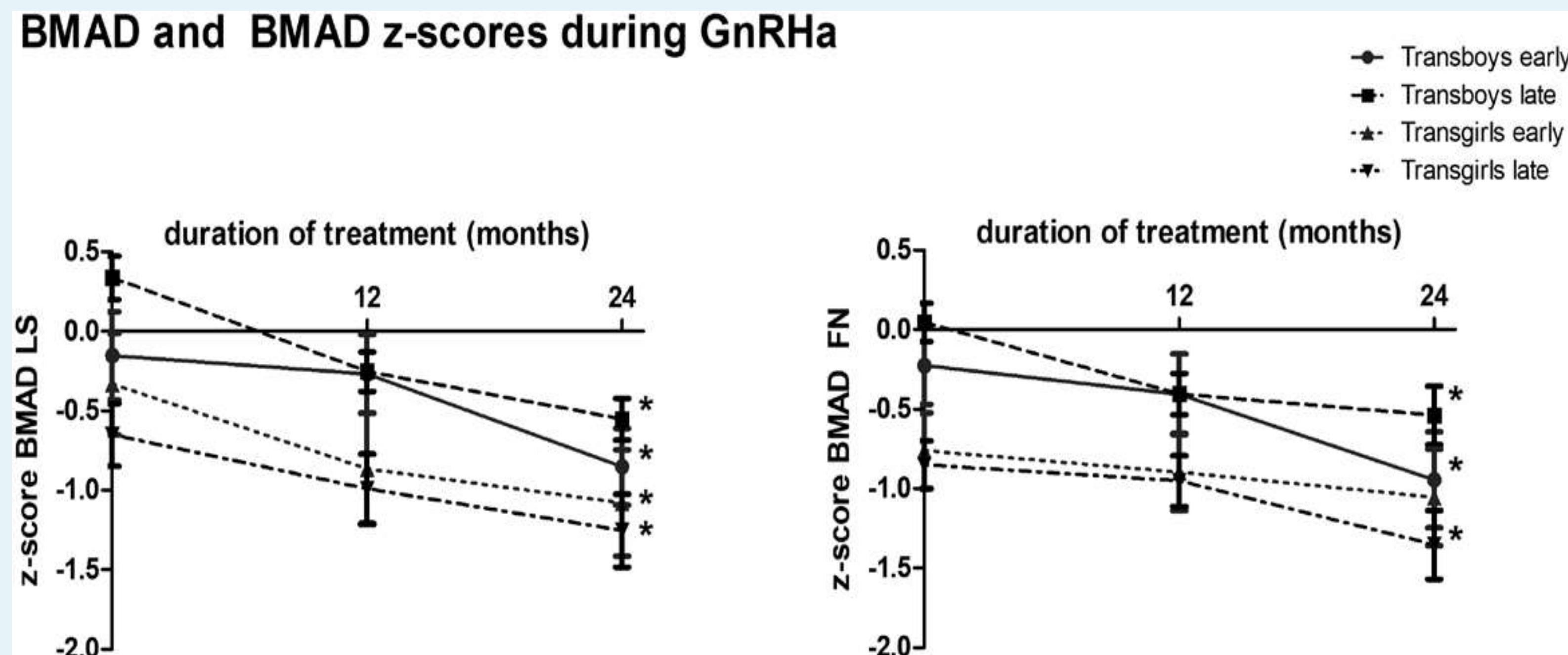
^c 25OHD >50 to 250 nmol/L.



EFECTO aGnRH EN BMD EN ADOLESCENTES TRANS

PUBERTAD TANNER 4-5

BMAD and BMAD z-scores during GnRHa



EFECTO aGnRH Y TAGH EN BMD EN ADOLESCENTES TRANS

PUBERTAD TANNER 4-5

BMAD and BMAD z-scores during GnRH α and gender affirming hormones

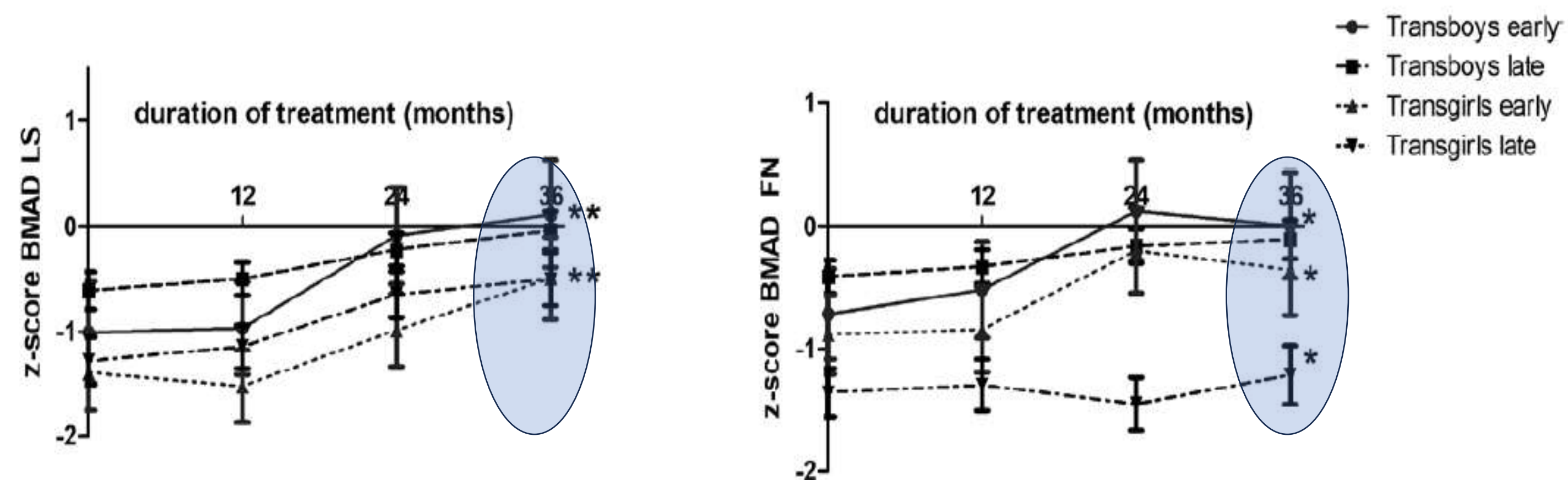
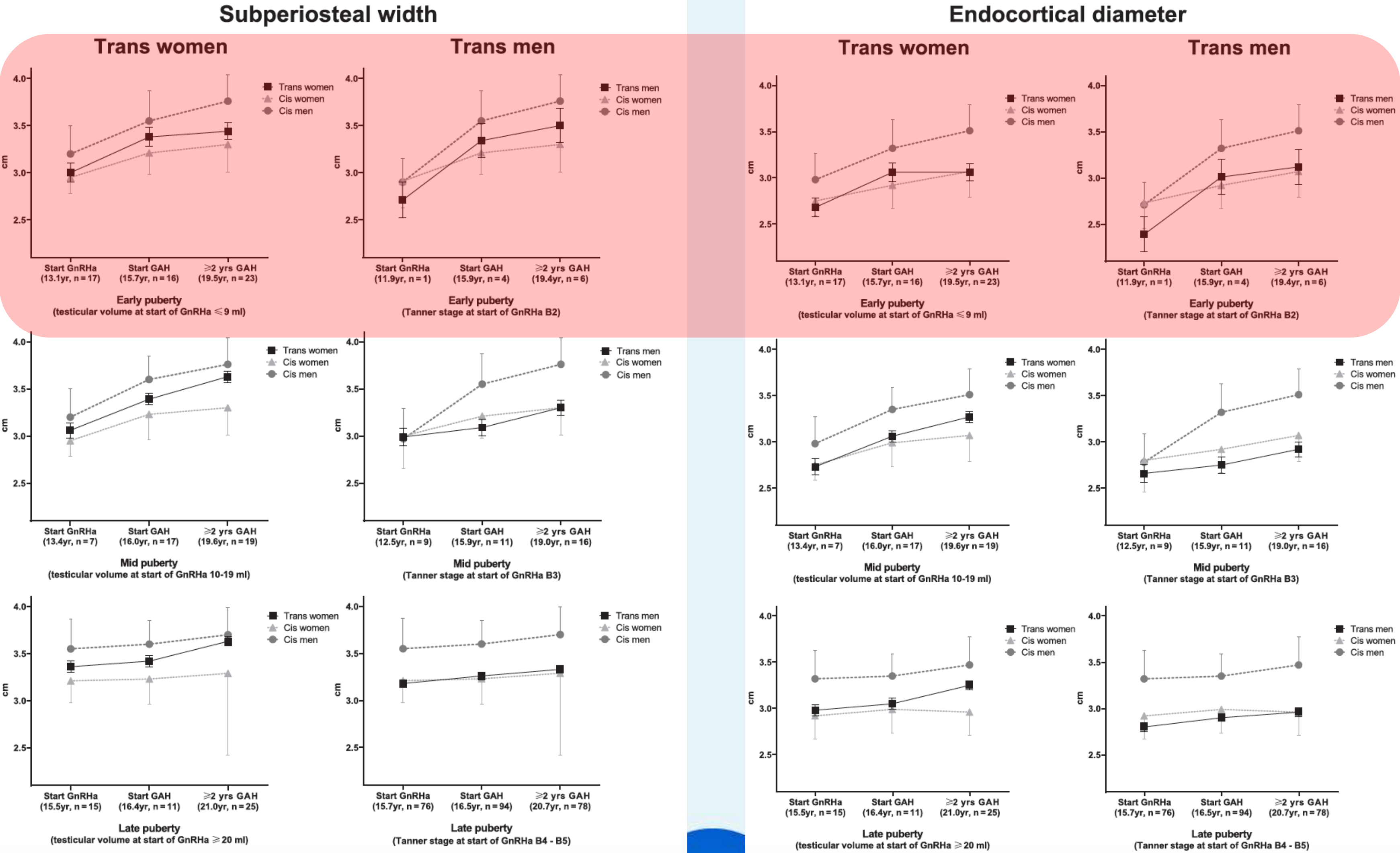


Figure 3. Estimated marginal means and standard error of the mean of BMAD prior to and during 3 years of GnRH α + gender-affirming treatment in transgirls and transboys. Significant changes during the 3 years of GnRH α + gender-affirming treatment are indicated by an asteriks.

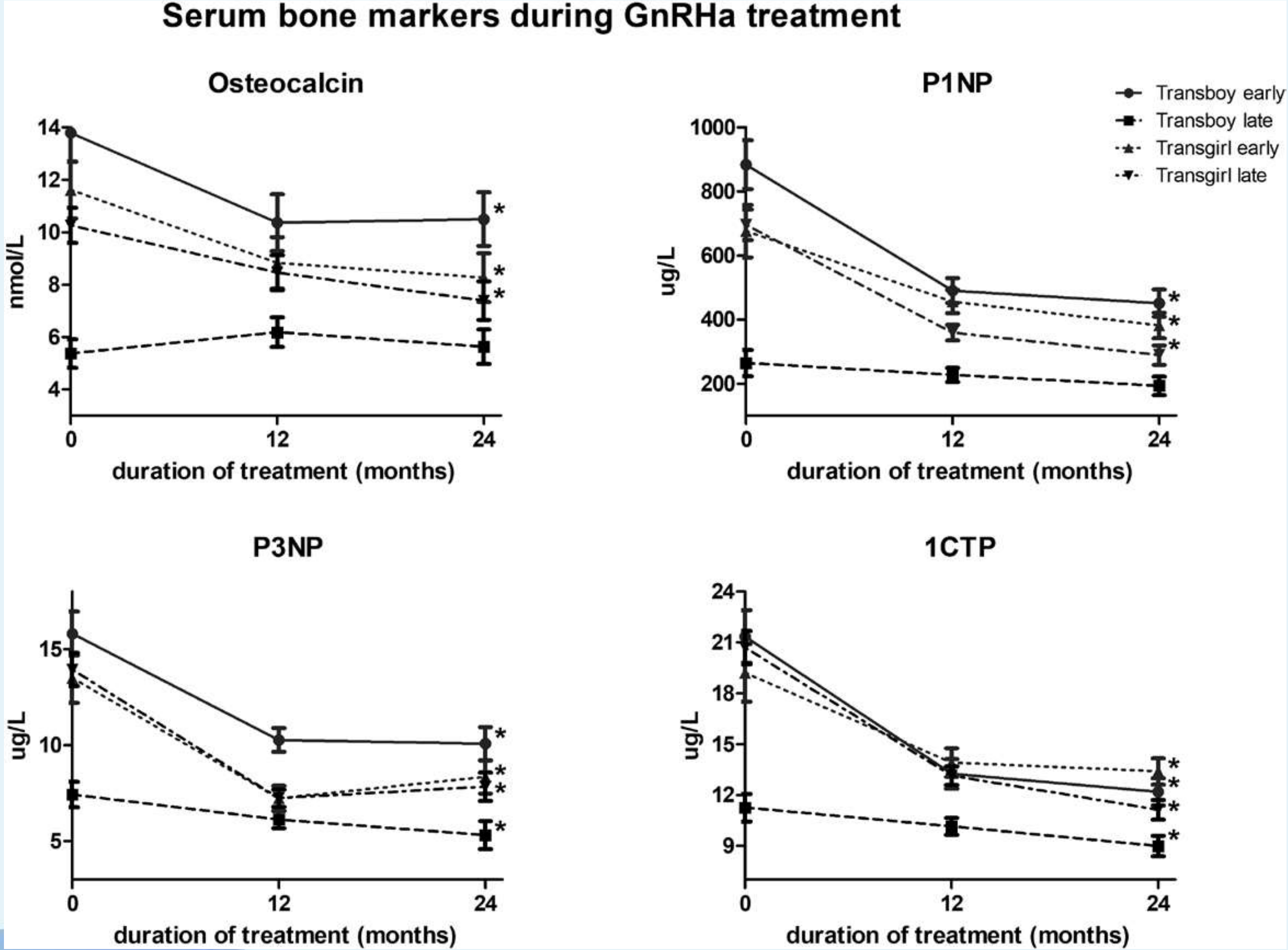
A los 36 meses de terapia:

- 3 chicas trans con z-score < -2 FN
- 3 chicas trans con z-score < -2 LS
- Ningún chico trans con z-score < -2

GEOMETRIA ESTRUCTURAL HUESO FEMORAL



MARCADORES DE RECAMBIO OSEO EN ADOLESCENTES TRANS



RIESGO DE FRACTURAS



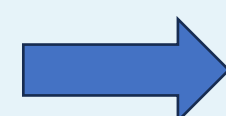
RECOMENDACIONES

¿Cómo y cuándo chequear BMD durante bloqueo puberal en adolescentes trans?



Realizar DXA antes del inicio de la terapia y repetir cada 1-2 años hasta el inicio TAGH

¿Cómo y cuándo chequear BMD durante TAGH en adolescentes trans?



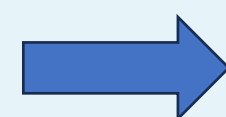
Realizar DXA cada 1-2 años hasta alcanzar peak masa ósea (25-30 años)

¿Qué referencia utilizar para calcular z-score?



NO existe acuerdo ISCD en pediatría, se deberían usar IG y SAN para definir mejor el perfil óseo ya que los datos son escasos

¿Cómo optimizar salud ósea?



Medir y suplementar VD, aporte adecuado de calcio
Actividad física
Adherencia a tratamiento TAGH

CONCLUSIONES

- La evidencia muestra que z-score de BMD es $<$ en adolescentes trans incluso antes de iniciar terapias farmacológicas
- Existe mayor compromiso de salud ósea en mujeres trans vs hombres trans
- Los efectos óseos de los aGnRH y TAGH en adolescentes trans dependen de múltiples factores:
 - Etapa puberal al inicio de los tratamientos y tiempo y duración de estos
- Se ha visto un descenso de z-score BMD durante el uso de aGnRH y recuperación parcial luego de la TAGH
- Es necesario reconocer y corregir factores de riesgo asociados a peor salud ósea, para mitigar el efecto de las terapias:
 - Actividad física, ingesta de calcio y VD.
- Se recomienda monitorización basal y cada 1-2 años con DXA en adolescentes trans que reciben aGnRH y/o TAGH
- Se requieren más estudios a largo plazo para determinar el impacto final en salud ósea (riesgo de fracturas) de las terapias farmacológicas iniciadas durante la pubertad

IMPACTO DE LA TERAPIA HORMONAL EN ADOLESCENTES TRANSGÉNERO

Dra. Carolina Mendoza Fuentes
Endocrinóloga Pediatra
Pontificia Universidad Católica de Chile



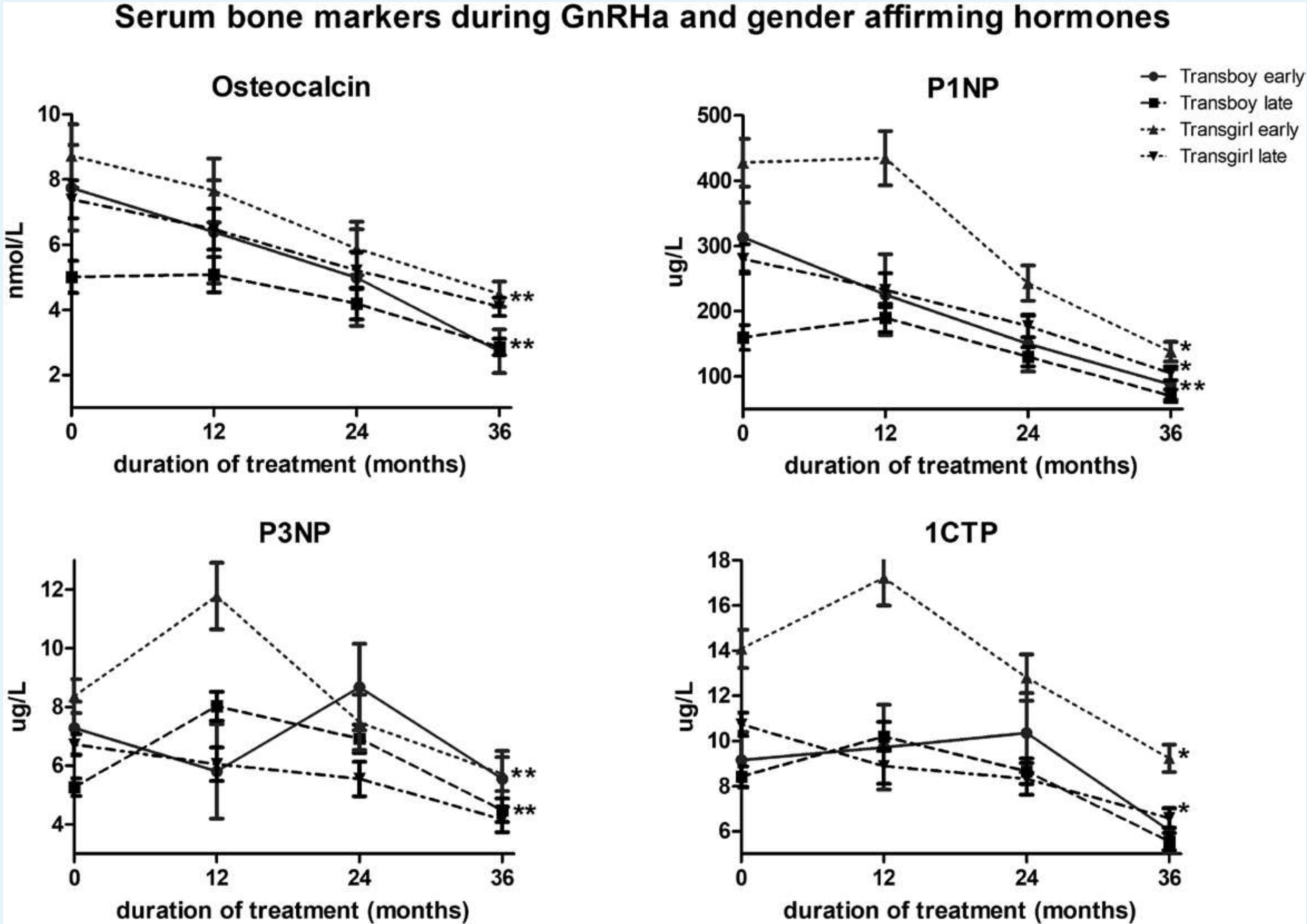
CONGRESO

DE LA

SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLÓGIA
Y METABOLISMO MINERAL - SCHOMM

26 y 27 DE ABRIL 2024

MARCADORES DE RECAMBIO OSEO EN ADOLESCENTES TRANS



- L is a proandrogenic progestin that increases the endogenous serum testosterone/estradiol ratio, thereby interfering with the menstrual cycle and inducing amenorrhea, especially at higher doses (10 mg/d) (6). antiandrogenic progestin CA is a competitive androgen receptor blocker resulting in decreased androgenic effects (7–9). Antiandrogens such as CA have previously been shown to decrease lean body mass and increase total body fat in adult trans women (10, 11), and in some adult transgender teams, proandrogenic and antiandrogenic progestins are used prior to CSH or in association with CSH as an adjuvant therapy.
- In transwomen, before gonadectomy, GAHT includes antiandrogen administration or GnRHa plus Es.1 The most common antiandrogens are spironolactone or, where available, cyproterone acetate (CA). Spironolactone is an antagonist of aldosterone with moderate androgen receptor antagonist activity. Spironolactone is not able to reduce T concentrations to female reference ranges¹⁷ but promotes feminization due to its antiandrogen activity and additional oestrogenic activity. The antiandrogen effects of CA are the result of its antigonadotropic effect that leads to suppression of gonadal T production and of its competitive blocking of androgen action at the androgen receptor

TABLE II Summary Statements*

GAHT is a safe medical therapy, but may warrant additional screenings to monitor bone mineral density such as DXA scan

DXA scans are inherently sex-based, and it is important to abide by the ISCD guidelines whenever ordering, performing, or reading a DXA scan for a gender-diverse patient. When in doubt, it is reasonable to run a scan with male and female databases and compare the two

In general, transgender women are more susceptible to low BMD even before initiating GAHT, but bone density improves with GAHT

Transgender men typically have normal or increased BMD before initiating and while receiving GAHT

Transgender youth who receive GnRHa or progestins to suspend puberty experience either no change or a slight decrease in BMD that returns to baseline after initiating GAHT

In general, transgender men are not at increased fracture risk when compared with cisgender men or women, and transgender women older than 50 years have a comparable fracture risk as age-matched cisgender women

There are no specific guidelines concerning vitamin D and calcium supplementation or the use of osteoporosis medication in the transgender population, so the current recommendation is to abide by the guidelines for cisgender individuals

*BMD = bone mineral density, DXA = dual x-ray absorptiometry, GAHT = gender-affirming hormone therapy, GnRHa = gonadotropin-releasing hormone analog, and ISCD = International Society for Clinical Densitometry.

adultos

- These studies suggest that transgender men receiving adequate GAHT—regardless of the presence or absence of gonads—are not at increased risk of developing lowBMD
- While BMD is an important marker of risk of fracture, bone quality also plays a significant role. Measures of volumetric BMD (vBMD) of the distal radius and tibia using quantitative computed tomography have shown increased vBMD and cortical thickness in transgender men, compared with cisgender women.
- Transgender women have a lower muscle mass, strength, and BMD compared with cisgender men before any type of GAHT or orchiectomy and consequently have a higher prevalence of osteopenia and osteoporosis than cisgender male controls^{10,13}
- The baseline differences in BMD between trans women and cisgender men indicates hormone-independent factors involved in BMD, such as nutrition and physical activity¹⁶. However, this should be further investigated to determine the validity of this theory and identify potential early interventions to promote better bone health in these individuals.
- Regarding bone structure, Transgender women, compared with cisgender men, have lower total and cortical vBMD, lower cortical thickness, greater cortical porosity, lower trabecular bone volume, and fewer trabeculae with greater trabecular separation, resulting in compromised bone microarchitecture¹⁵. These changes in bone structure, in addition to changes in BMD, can increase risk of fracture and require additional study.

- The greatest rate of increase in peak bone mass typically occurs during adolescence and puberty, in part, because of increased production of endogenous sex hormones¹⁹. Therapy with GnRHs or progestins has the potential to affect peak bone mass, leading to an increase in the risk of development of osteopenia or osteoporosis later in life¹³. Studies have found that trans youth have lower BMD or bone mineral apparent density (BMAD) based on the sex assigned at birth even before GnRH therapy, potentially from decreased physical activity or nutritional deficiencies, as compared with cisgender controls. In addition, transgender
- youth have a higher rate of eating disorders when compared with cisgender youth and likely have secondary nutritional deficiencies as a result, all of which may have a negative effect on BMD or BMAD