



TESIS DOCTORAL

**LEVOTIROXINA, INGESTA DE
NUTRIENTES Y MASA OSEA EN MUJERES
CON HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO DE
EXTREMADURA**

Mercedes Santos Vivas

Departamento de Enfermería

Año 2013

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas



TESIS DOCTORAL

**LEVOTIROXINA, INGESTA DE
NUTRIENTES Y MASA OSEA EN MUJERES
CON HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO DE
EXTREMADURA**

Mercedes Santos Vivas

Departamento de Enfermería

Conformidad de las Directoras

Fdo. Dra. Maria Luz Canal Macías

Fdo. Dra. Purificación Rey Sánchez

Año 2013

Mercedes Santos Vivas

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas



Universidad de Extremadura

Departamento de Enfermería

**LEVOTIROXINA, INGESTA DE
NUTRIENTES Y MASA OSEA EN MUJERES
CON HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO DE
EXTREMADURA**

Memoria presentada en el Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura, como aspirante al Grado de Doctor por la Universidad de Extremadura, por Doña Mercedes Santos Vivas.

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

“Lo importante no es
lo que nos hace el destino,
Sino lo que nosotros
hacemos de él”

Nightingale, Florence (enfermera)

“Para realizar un gran sueño,
lo primero que hace falta es una
gran aptitud para soñar;
luego persistencia,
que es la fe en el sueños de uno.”

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

A mis padres, Paquita y Jesus, cuya confianza y esfuerzo
son los pilares de mi existencia y a quienes debo todo lo que soy

A mi hermana Beatriz

A Javier

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el fruto del esfuerzo y del trabajo de muchas personas, las cuales de manera desinteresada han contribuido para poder llevarlo a su fin, y cuya aportación ha sido esencial para su elaboración, no resultando posible expresar con palabras el enorme y sincero agradecimiento que siento hacia todas ellas.

A mi familia, a mis padres, ejemplo de abnegación y sacrificio, que siempre han confiado en mí. A mi hermana, por su apoyo incondicional y cariño, siempre presentes.

A mis directoras de tesis Dra. Mara Luz Canal Macías y Dra. Purificación Rey Sanchez, bajo cuya dirección y supervisión se ha realizado el presente trabajo y de quien he recibido, en todo momento, la orientación, el estímulo y la ayuda necesarias para la consecución del mismo.

Al Prof. Juan Diego Pedrera Zamorano, por la confianza que puso en mi persona desde el principio, por su inestimable ayuda científica, por su incondicional apoyo y estímulo, por ser el verdadero artífice e impulsor de esta idea que fragua hoy en este trabajo. Su rigor científico y calidad humana suponen un gran enriquecimiento personal y científico para mí.

Al Prof. Jose María Morán García por la constante colaboración que he encontrado en todo momento, su consejo y orientación en la redacción del mismo y su inestimable e insustituible ayuda en el proceso informático de los datos.

Al Prof. Jesus Lavado Garcia y al Prof. Julián Calderón Garcia, por su aportación “especial” y apoyo decidido a este proyecto.

Tesis Doctoral

A todas y cada una personas que integran el Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas Óseas (GIEMO) del Departamento de Enfermería en Cáceres (Carmen, Trini, Raúl,) expresarles mi reconocimiento por la colaboración que de una manera u otra, me han sido ofrecida en forma de consejos, estímulos,

A todas las personas que me han ayudado y estimulado para que esta tesis doctoral pudiera llegar a feliz término, y que de alguna manera también son partícipes en la consecución final de este trabajo.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento

INDICE

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

INDICE

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	-pagina-
1.- Tablas	21
2.- Figuras	25
INDICE DE ABREVIATURAS	27
I.- INTRODUCCION	31
II.- JUSTIFICACION	37
III.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	
1.- Tejido óseo	41
1.1.- Introducción	43
1.2.-Celulas óseas	46
1.2.1.- El osteoblasto	46
1.2.2.- El osteocito	48
1.2.1.-El osteoclasto	49
1.3.- Matriz Orgánica	49
1.3.1.- El colágeno	50
1.3.2.- Proteínas no colágenas	51
1.4.- Fase Mineral	52
1.5.- Regeneración ósea	52
1.6.- Remodelación ósea	53
1.7.- Fases del remodelado	54
1.8.- Factores reguladores del remodelado óseo	56
1.9.- Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo	62
1.10.- Fisiopatología de la osteoporosis	62

Tesis Doctoral

1.10.1.- Introducción	62
1.10.2.- Factores que influyen en la consecución de un pico de masa ósea adecuado	65
1.11.- Metodología diagnóstica del metabolismo óseo	70
1.11.1.- Técnicas de Imagen	71
1.12.- Ingesta de nutrientes y masa ósea	81
1.12.1.- Introducción	81
1.12.2.- Fisiopatología de la disminución de la masa ósea en los trastornos nutricionales	82
2.- Glándula Tiroides	91
2.1.- Anatomía de la Glándula Tiroides	91
2.2.- Fisiología de la Glándula Tiroides	91
2.3.- Hormonas tiroideas	95
2.3.1. Síntesis de las Hormonas Tiroideas	95
2.3.2.- Etapas de la Síntesis de las Hormonas Tiroideas	101
2.3.3.- Etapas de la Secreción de de las Hormonas Tiroideas	104
2.3.4.- Transporte plasmático y distribución tisular de las Hormonas Tiroideas	106
2.3.5.- Producción extratiroidea de T ₃	107
2.3.6.- Autorregulación tiroidea	109
2.3.7.- Eje Tirotrópico	110
2.3.8.- Receptor de hormonas tiroideas y mecanismo de acción genómico	112
2.3.9.- Mecanismos de acción no genómicos y acciones rápidas de las hormonas tiroideas	116
2.3.10.- Efectos de las hormonas tiroideas en el organismo	118
2.4.- Exploración clínica y funcional del tiroides	124

2.4.1.- Inspección del cuello	124
2.4.2.- Palpación	124
2.4.3.- Pruebas de laboratorio	125
2.4.4.- Pruebas de Imagen	134
2.4.5.- Punción aspiración de tiroides	137
2.5.- Fisiopatología de la Tiroides	137
2.5.1.- Hipertiroidismo	139
2.5.2.- Hipotiroidismo	139
2.5.3.- Hipotiroidismo Subclinico	149
2.5.3.1.- Definición	149
2.5.3.2.- Epidemiología	151
2.5.3.3.- Historia Natural	153
2.5.3.5.- Sintomatología Clínica	155
2.5.3.6.- Repercusiones	156
2.5.3.7.- Ventajas del tratamiento con Levotiroxina	161
2.5.3.8.- Inconvenientes del tratamiento con Levotiroxina	163
2.5.3.9.- La Conferencia de Consenso	165
2.5.3.10.- Recomendaciones actuales para el manejo clínico	166
3.- Hormonas Tiroideas y Metabolismo Óseo	172
3.1.- Cambios en el remodelado óseo y hormonas tiroideas.	
3.1.1.- Estudios in vitro	173
3.1.2.- Implicaciones clínicas.	176
3.2.- Hormonas Tiroideas y crecimiento longitudinal óseo.	177
3.3.- Efectos bioquímicos y moleculares de las hormonas tiroideas sobre el hueso.	178

Tesis Doctoral

3.4.- Patogenia de las alteraciones en el metabolismo óseo inducidas por las Hormonas Tiroideas.	182
3.5.- Masa ósea en el hipertiroidismo.	183
3.6.- Consecuencias clínicas de las hormonas tiroideas sobre el hueso.	186
IV.- OBJETIVOS	193
V.- POBLACION Y METODOS	197
VI.- RESULTADOS	217
VII.- DISCUSION	237
VIII.- CONCLUSIONES	245
IX.- BIBLIOGRAFIA	249

INDICE DE TABLAS Y
FIGURAS

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

1.- TABLAS

	Pagina
Tabla 1.	72
Metodología diagnostica del metabolismo óseo	
Tabla 2.	75
Técnicas densitométricas y lugares de exploración	
Tabla 3.	88
Valores de referencia de la ingesta diaria de calcio	
Tabla 4.	98
Recomendaciones diarias de yodo	
Tabla 5.	102
Transportadores de Solutos. Familia SLC5A	
Tabla 6.	123
Efectos fisiológicos de las Hormonas Tiroideas	
Tabla 7.	131
Fármacos que causan hipotiroidismo, hipertiroidismo	
Tabla 8.	132
Clasificación de la Función Tiroidea	
Tabla 9.	140
Clasificación de la Patología Tiroidea.	
Tabla 10.	143
Etiología del hipotiroidismo	
Tabla 11.	144
Síntomas y signos de hipotiroidismo	
Tabla 12.	151
Grados de Hipotiroidismo Subclínico	
Tabla 13.	168
Consenso de la ATA, AACE y Endocrine Society	
Tabla 14.	168
Cómo iniciar el tratamiento farmacológico según los grupos de edad	
Tabla 15.	219
Prueba de Kolmogorov-Smirnof (normalidad). Variables antropométricas y biológicas.	
Tabla 16.	220
Prueba de Kolmogorov-Smirnov (normalidad). Variables densitométricas.	
Tabla 17.	221
Prueba de rachas. Análisis de independencia. Variables densitométricas	
Tabla 18.	

Tesis Doctoral

	Prueba de Kolmogorov-Smirnov (normalidad). Variables asociadas a la ingesta.	222
Tabla 19.	Parámetros biológicos y antropométricos en función del estado gonadal de las participantes.	222
Tabla 20.	Parámetros dietéticos en función del estado gonadal de las participantes.	223
Tabla 21.	Parámetros densitométricos en función del estado gonadal.	223
Tabla 22.	Función tiroidea	224
Tabla 23.	Parámetros antropométricos y biológicos en función de la presencia o ausencia de tratamiento.	224
Tabla 24.	Estadísticos de contraste. Parámetros antropométricos y biológicos entre tratadas y no tratadas en función del estado gonadal	225
Tabla 25.	Parámetros dietéticos en función de la presencia o ausencia de tratamiento y el estado gonadal	225
Tabla 26.	Estadísticos de contraste. Parámetros dietéticos entre tratadas y no tratadas en función del estado gonadal	226
Tabla 27.	Parámetros densitométricos en función del estado gonadal y la presencia o ausencia de tratamiento del hipotiroidismo subclínico	227
Tabla 28.	Estadísticos de contraste. Parámetros densitométricos entre tratadas y no tratadas en función del estado gonadal.	228
Tabla 29.	Estudio de correlación entre la dosis de levotiroxina y los parámetros densitométricos en mujeres postmenopáusicas	229
Tabla 30.	Estudio de correlación entre la dosis de levotiroxina y los parámetros densitométricos en mujeres premenopáusicas	230
Tabla 31.	Resumen del modelo (Ad-SoS)	231
Tabla 32.	Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (Ad-SoS)	232
Tabla 33.		

Tabla 34.	Resumen del modelo (DMO en el cuello femoral)	232
Tabla 35.	Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (DMO en el cuello femoral)	232
Tabla 36.	Resumen del modelo (DMO en el trocánter)	233
Tabla 37.	Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (DMO en el trocánter)	233
Tabla 38.	Resumen del modelo (Triangulo de Wards)	234
Tabla 39.	Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (Triangulo de Wards)	234
Tabla 40.	Resumen del modelo (DMO columna lumbar)	235
	Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes asociados al modelo (DMO columna lumbar)	235

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

2.- FIGURAS

Figura	Descripción	Página
Figura 1.	Esquema de la sección de un hueso largo.	46
Figura 2.	Hueso cortical	47
Figura 3.	Hueso trabecular	48
Figura 4.	Imagen tomada con un microscopio óptico de un osteoblasto teñido con Giemsa.	49
Figura 5.	Osteocito visto al microscopio electrónico	50
Figura 6.	Fases del remodelamiento óseo. (Compston, 2001)	58
Figura 7.	Puntajes T y su significado	66
Figura 8.	Técnicas de medición de masa ósea	73
Figura 9.	Imagen de densitometría ósea	76
Figura 10.	Técnica de ultrasonidos de calcáneo	81
Figura 11.	Glándula tiroides. Anatomía.	94
Figura 12.	Estructura de los folículos tiroideos	96
Figura 13.	Estructura de las Hormonas Tiroideas	97
Figura 14.	Formación de Diyodotiroxina	104
Figura 15.	Formación de Tiroxina	105
Figura 16.	Formación de Triyodotironina	105
Figura 17.	Formación de rT3	106
Figura 18.		

Tesis Doctoral

	Síntesis-Secreción de Hormonas Tiroideas	107
Figura 19.		
	Desyodasas	110
Figura 20.		
	Eje Tirotrópo	113
Figura 21.		
	Mecanismo de Acción Genómico	117
Figura 22.		
	Mecanismo de Acción No Genómico	119
Figura 23.		
	Clínica de Hipotiroidismo	146
Figura 24.		
	Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo	148
Figura 25.		
	Algoritmo de confirmación Hipotiroidismo Subclínico	152
Figura 26.		
	Algoritmo para el manejo del Hipotiroidismo Subclínico	170
Figura 27.		
	Algoritmo seguimiento Hipotiroidismo Subclínico en la mujer gestante	173
Figura 28.		
	Equipo de densitometría ósea DXA	200
Figura 29		
	Región de valoración mediante DXA en CL	203
Figura 30		
	Región de valoración mediante DXA en cadera	204
Figura 31		
	Equipo de valoración ósea por ultrasonidos DBM Sonic Bone Profiler	204
Figura 32		
	Transductores del equipo DBM Sonic Bone Profiler	206
Figura 33	Posicionamiento de la sonda de medición de ultrasonido óseo de falanges	207
Figura 34		
	Esquema del sistema de acoplamiento y medida de la sonda de ultrasonidos	208
Figura 35		
	Curvas de ultrasonido (osteosonograma) de las	209

	falanges II a V	
Figura 36	Onda de ultrasonido en un hueso normal y con osteoporosis	210
Figura 37	Informe Ultrasonográfico (DBM Sonic Bone Profiler)	211
Figura 38	Área cortical estimada mediante ultrasonidos (DBM Sonic Bone Profiler)	212
Figura 39	Parámetros físicos de la onda de ultrasonidos	212
Figura 40	Expresión del cuestionario dietético. Pedrera Zamorano y col 2009. Fuente: Propia	215

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

INDICE DE ABREVIATURAS

Tesis Doctoral

INDICE DE ABREVIATURAS

ALP	Fosfatasa alcalina
BMPs	Bone Morphogenetic Proteins. Proteínas morfogenéticas óseas
BMU	Unidades básicas multicelulares
BUA	Atenuación del ultrasonido de banda ancha (broadband ultrasonic attenuation).
Cbfa1	Factor de transcripción core-binding factor a-1. Unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos
CFU-GM	
D₁, D₂ y D₃	Enzimas Desyodasas
Dhal	Enzimas Deshalogenasas
DIT	Diyodotirinosina
DMO	Densidad mineral ósea
DPA	Absorciometría fotónica dual
DXA/DEXA	Absorciometría fotónica dual de rayos X. Epidermal Growth Factor. Factor de crecimiento epidérmico
EGF	
FC	Fractura de cadera
FGF	Fibroblastic Growth Factor. Factor de crecimiento fibroblástico
GH	Hormona del crecimiento
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor. Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos
H₂O₂	Peróxido de hidrogeno
I	Yoduro
I⁺	Yodonio
ICTP	Telopéptido Carboxiterminal del Procolágeno I.
IGF (I y II)	Insulin-like Growth Factor I y II. Factores de crecimiento análogos a la insulina
IL	Interleuquina.
IMC	Índice de Masa Corporal
INTP	Telopéptido Aminoterminal del Procolágeno I.
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor. Factor estimulador de colonias de macrófagos

Tesis Doctoral

MEC	Matriz extracelular
MIT	Monoyodotirosina
NIS	Cotransportador de I/Na ⁺
OCN	Osteocalcina
ODF	Factor de diferenciación de los osteoclastos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPG	Osteoprotegerina.
OPN	Osteopenia.
OPR	Osteoporosis
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
PDS	Transportador Pendrina
p-DXA	Equipos de DXA periféricos
PG	Prostaglandinas
PICP	Propéptido Carboxiterminal del Procolágeno I.
PTH	Parathormona.
PTU	Propiltiouracilo
QTC	Tomografía cuantitativa computarizada
RA	Radioabsorciometría simple
SER	Sociedad Española de Reumatología
SLC5A	Familia de transportadores de solutos
SNC	Sistema Nervioso Central
SPA	Absorciometría fotónica simple
T₃	Triyodotironina
T₄	Tetrayodotironina o tiroxina
TBG	Globulina de union a la tiroxina
TG	Tiroglobulina
TGF	Transforming Growth Factor Factores de crecimiento transformantes
ThOX₁	Oxidasas Tiroideas 1
ThOX₂	Oxidasas Tiroideas 2
TPO	Tiroperoxidasa
TRAP	Fosfatasa ácida tartrato resistente
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TRα y TRβ	Receptores para las hormonas tiroideas
TSH.	Hormona estimulante de la tiroides
TW	Triángulo de Ward
US	Ultrasonido.

INTRODUCCION

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

Numerosas patologías en el campo de la Endocrinología y de la Nutrición se asocian a osteoporosis y a un aumento del riesgo de fractura. Sin embargo en muchas de estas entidades no existen recomendaciones específicas acerca de la evaluación de masa ósea y del tratamiento que debe realizarse.

La osteoporosis es la enfermedad ósea más prevalente y, dado el envejecimiento demográfico que padecemos, un problema en progresión. La actualización del conocimiento sobre los distintos aspectos de la osteoporosis sigue siendo una necesidad por su alta prevalencia, sus complicaciones y el gasto sanitario y social asociado.

Las complicaciones de la osteoporosis constituyen un problema de salud tanto en relación con las personas como con el coste económico que suponen. El coste del tratamiento agudo de la fractura de cadera oscila entre 4.000 a 6.000 euros. En función de la estancia media hospitalaria, que es de alrededor de 20 días y del tipo de prótesis implantada.

La probabilidad de padecer osteoporosis aumenta con los años, más del cincuenta por ciento de los hombres y mujeres de más de 75 años de edad la sufren (Phillips & Braddon, 2004). En Extremadura el índice de envejecimiento es mayor que la media nacional (75,2 frente 74,5), la población mayor de 65 años ha aumentado en nuestra región de forma progresiva representando un 16,92% del total de la población (Baigorri, 1999; García Paredes, 2013).

Las fracturas osteoporóticas y las discapacidades resultantes de ellas tienen un impacto muy importante en la salud de las personas de edad avanzada que requieren amenudo asistencia hospitalaria, rehabilitación y asistencia en el hogar (Martín et al., 2000), en nuestro país la osteoporosis es la causa de la mayoría de las más de 33.000 fracturas de cadera que se producen cada año, generando una factura de unos 200 millones de euros anuales (J. D. Pedrera Zamorano et al., 2004), así mismo queda demostrado en la bibliografía

reciente que el índice de baja masa ósea representa un factor de riesgo de mortandad incluso superior a los índices de hipercolesterolemia e hipertensión arterial cuando aparece en personas mayores de 75 años (de Laet, van der Klift, Hofman, & Pols, 2002), por eso creemos que es muy necesario realizar un diagnóstico precoz y preciso de la osteoporosis como patología responsable de una importante morbi-mortalidad con un altísimo coste socio sanitario (Van Der Klift et al., 2002). También ha quedado establecida su relación con determinada ingesta de nutrientes (Pedrera et al., 2001a).

El Hipotiroidismo subclínico (HSC) es una alteración bioquímica frecuente, definida por la elevación de la trioptropina (TSH) con niveles circulantes de hormonas tiroideas normales para el rango de referencia (Baloch et al., 2003a). No existe aun un consenso a nivel internacional para establecer el punto de corte a nivel del cual considerar como patológico el valor de TSH.

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un problema común, especialmente en los adultos de mediana edad y mayores (Tárraga López et al., 2011), mediante la variación de su prevalencia en los diferentes estudios de un 3% a 15 dependiendo de la edad, sexo, la población en estudio un criterio de diagnóstico utilizados (Prats Julià, 2009). En Lleida Serna et al. (Serna Arnáiz et al., 2003) obtienen una prevalencia del 3,4 % (IC 95 % : 1,7-4,2), y puede progresar a hipotiroidismo manifiesto en aproximadamente 2-5% de los casos anuales (Khandelwal & Tandon, 2012). La prevalencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres que en los hombres (Hollowell et al., 2002a). Se define como una concentración de hormona estimulante del tiroides (TSH) los niveles séricos por encima del límite superior del rango de referencia establecido, cuando la concentración de libre de suero T₄ (tiroxina) es dentro de su rango de referencia (Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004a).

Las hormonas tiroideas son reguladores clave en la formación ósea y la remodelación. La hormona tiroidea (T₃) estimula la actividad de los

osteoblastos, tanto directa como indirectamente a través de numerosos factores de crecimiento y citoquinas (Bassett & Williams, 2003). También estimula directamente la diferenciación de los osteoclastos (Kanatani et al., 2004), aunque no está claro si T_3 puede actuar sobre los osteoblastos para estimular indirectamente la resorción ósea osteoclástica (Britto, Fenton, Holloway, & Nicholson, 1994).

Algunos estudios han demostrado que la variación fisiológica en el estado del tiroides está relacionada con la densidad mineral ósea (BMD) y de fractura en mujeres posmenopáusicas sanas eutiroides. Superior T_4 libre y T_3 libre se asociaron con disminución de la densidad mineral ósea (DMO), y superior T_4 libre se asoció con mayor pérdida de hueso de la cadera (Murphy et al., 2010). (Abe et al., 2003) en 2003 encontró evidencia de los efectos directos de la TSH en ambos componentes de la remodelación ósea, la formación ósea osteoblástica y la resorción ósea osteoclástica, mediados por el receptor de TSH presente en los osteoblastos y los osteoclastos precursores. Otros estudios sugieren que la TSH tiene una acción protectora para el hueso regulando la osteoclastogénesis (Ma, Morshed, Latif, Zaidi, & Davies, 2011). Un estudio reciente realizado en mujeres postmenopáusicas con niveles de TSH normal mostró, con independencia del nivel de T_4 libre, un estado de los huesos favorable en comparación con estos con bajo nivel de TSH (Baqi et al., 2010). Esto es coherente con la visión de que la TSH puede jugar un papel en la preservación del hueso después de la menopausia (Morris, 2007).

Estudios de los efectos a largo plazo del tratamiento de reemplazo con levotiroxina ($L-T_4$) en el hueso también han mostrado resultados controvertidos. Algunos trabajos se ha encontrado que el tratamiento con dosis de reemplazo con Levotiroxina podría producir una disminución de la densidad ósea, (Kung & Pun, 1991a; Schneider, Barrett-Connor, & Morton, 1994), mientras que otros autores señalaron que este tratamiento produjo la pérdida acelerada de hueso, aunque los valores no se encontraban en el rango absoluto

Tesis Doctoral

de osteoporosis (Hadji et al., 2000), o que la tiroxina sola no tendría un efecto significativo sobre la DMO (Franklyn et al., 1992).

Los métodos no invasivos más comúnmente utilizados para medir la densidad mineral ósea incluyen la energía dual de rayos X (DXA) y la tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT) (Genant et al., 1996). Las medidas de DXA informaron sobre la densidad mineral ósea y el contenido mineral óseo (Wasnich, Ross, Heilbrun, & Vogel, 1985a). La pQCT proporciona información simultánea sobre las propiedades geométricas y la densidad volumétrica, específicamente para el hueso trabecular (Szabo et al., 2011).

Sin embargo, estas técnicas sólo explican un 60% a 80% de la variabilidad de la fuerza de los huesos y se demuestra que hay otros factores importantes mecánicos del hueso para determinar el riesgo de fracturas (Hayes, Piazza, & Zysset, 1991), como parámetros de microarquitectura y geométricas del hueso, o como las propiedades elásticas del hueso, aspectos que no se puede evaluar mediante técnicas de densitometría. Las técnicas de ultrasonido constituyen una herramienta potencial para la información in vivo, no sólo de la densidad ósea, sino también de la calidad del hueso.

JUSTIFICACION

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

El mayor acceso a exámenes serológicos de TSH han dado como resultado un aumento en el número de pacientes con función tiroidea anormal, pero no necesariamente sintomáticos. Esto ha generado una serie de controversias entre los expertos sobre el manejo y diagnóstico de estos pacientes (Col, Surks, & Daniels, 2004a).

La investigación sobre los efectos de la levotiroxina en tratamientos a largo plazo ha llevado a cabo principalmente en pacientes que toman dosis supresoras de Levotiroxina. Pero hay pocos estudios realizados con grupos amplios de pacientes en tratamiento sustitutivo y los resultados obtenidos son controvertidos.

En las mujeres posmenopáusicas, el tratamiento de reemplazo con Levotiroxina, parece estar asociada con una reducción pequeña pero significativa en la DMO en la columna y la cadera. Este efecto negativo sobre el hueso parece ser más pronunciado en el hueso cortical que el hueso trabecular.

En un estudio en 99 mujeres postmenopáusicas de edades comprendidas entre los 50 y 56 años tratados con Levotiroxina durante un año, se encontró una reducción leve pero significativo de la DMO con DXA de las vértebras lumbares, más pronunciada en los pacientes el tratamiento supresor que con no supresora, asociado con un aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y la excreción urinaria de hidroxiprolina.

Sin embargo, otros autores no encontraron ninguna reducción en la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas con hipotiroidismo subclínico en el tratamiento con Levotiroxina.

Con respecto a los parámetros antropométricos y biológicos en pacientes con hipotiroidismo subclínico, se describe en la literatura que la terapia de sustitución con Levotiroxina, no sólo mejora el perfil lipídico, además disminuye el índice de masa corporal.

Tesis Doctoral

Hemos encontrado que hay muy pocos estudios llevados a cabo con estas tres técnicas importantes de la evaluación de la masa ósea, ninguno de ellos relacionado con el tratamiento con levotiroxina.

Teniendo en cuenta la controversia que existe, el propósito de este estudio es evaluar el efecto del tratamiento crónico con dosis de sustitución de Levotiroxina en la masa ósea en mujeres pre y posmenopáusicas con HSC, y comparar los resultados obtenidos con dos grupos de mujeres sanas, la medición del efecto sobre la masa ósea la realizaremos evaluando tanto la determinación de la masa ósea como la calidad del hueso cortical y trabecular, mediante ecografía ósea cuantitativa (QUS) en falange, DXA en columna lumbar y cadera, y pQCT del radio distal no dominante. Así como profundizar, utilizando diferentes técnicas del compartimento de hueso afectado y posibles cambios en la calidad del hueso.

ANTECEDENTES Y ESTADO
ACTUAL DEL TEMA

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

1.- TEJIDO OSEO

1.1.- Introducción

El óseo es el principal tejido de sostén y protección en los animales vertebrados. Pero además tiene otras funciones como almacén y regulación metabólica de elementos como el calcio y el fósforo, o la producción de las células sanguíneas mediante un proceso denominado hematopoyesis, ya que aloja los elementos hematopoyéticos de la médula ósea.

Desde un punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e inervado, que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, Alobera-Gracia, del-Canto-Pingarrón, & Blanco-Jerez, 2006). La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Ambos están constituidos por osteonas.

El hueso cortical o compacto se estructura en conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. En la Figura 1 se muestra la sección de un hueso largo. El hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra medula (Weather, Burkett, & Daniels, 1987). Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen células especializadas, matriz orgánica y fase mineral.

El hueso cortical forma la parte exterior de todos los huesos, aunque la mayor parte se encuentra en las diáfisis de los huesos largos tubulares, constituyendo un 80% de la masa del esqueleto adulto (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil et al., 2006).

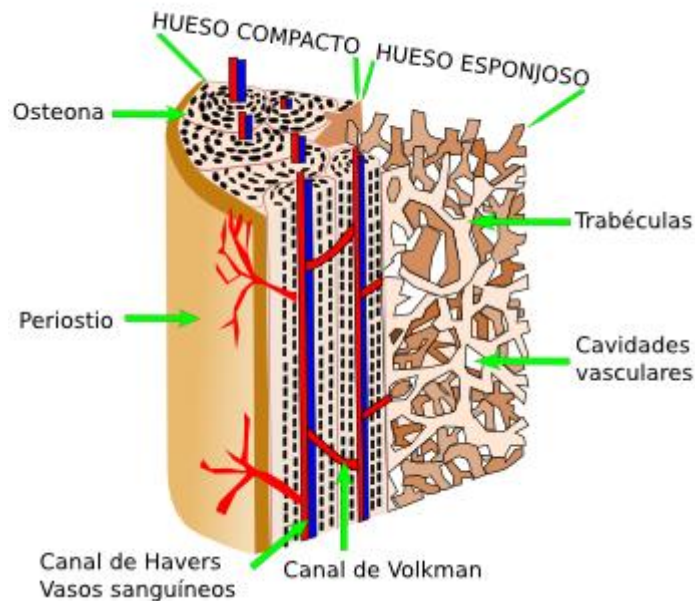


Figura 1.- Esquema de la sección de un hueso largo.

El hueso trabecular o esponjoso se encuentra en las metáfisis y epífisis de los huesos largos y en el interior del hueso cortical, constituyendo la mayor parte del cuerpo vertebral. Aunque sólo supone el 20% de la masa total del esqueleto, representa un 65-70% de la superficie ósea total.

Ambos tipos muestran una composición muy similar en cuanto a su matriz pero la masa del hueso cortical es mucho mayor por unidad de volumen, de ahí que sea un hueso más denso y menos poroso que el trabecular.

El hueso cortical tiene cuatro veces la masa del hueso trabecular, pero el recambio metabólico de éste es ocho veces mayor que el de aquel, lo que determina que éste responda mejor a los cambios de las cargas mecánicas.

La arquitectura del hueso cortical la forman una serie de sistemas columnares orientados longitudinalmente llamados osteonas compuestas cada uno de ellos por láminas óseas situadas concéntricamente unas en relación a otras y sobre las cuales se colocan las células maduras u osteocitos (figura 2).

Cada uno de estos sistemas posee en su centro el conducto de Havers por el que transcurren vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Estos conductos se unen entre sí mediante los conductos de Volkman, que tiene una disposición transversal. Entre las osteonas se forman espacios que van a estar ocupados por láminas intersticiales. La osteona es la unidad anatómica y funcional del hueso cortical (Marrero, Rull, & Cunillera, 2005).

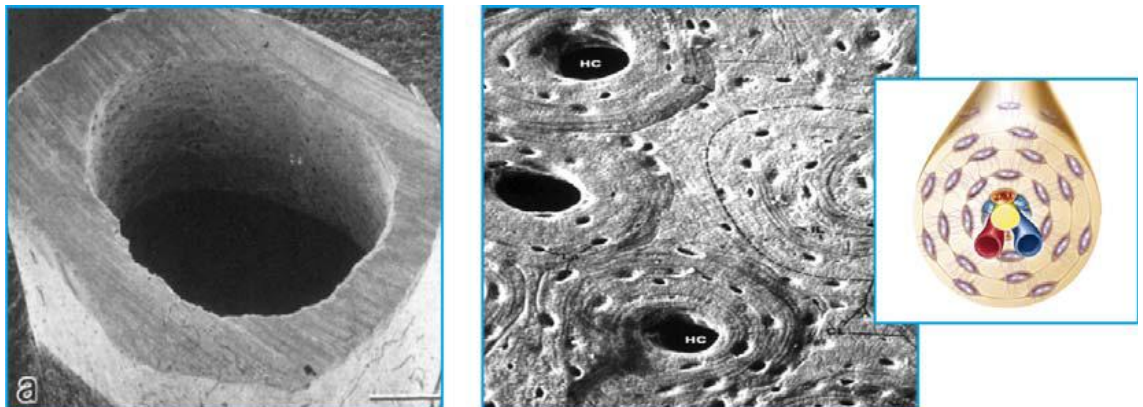


Figura 2. Hueso cortical

La arquitectura del hueso esponjoso o trabecular es diferente, al estar formado por una red tridimensional, derivada del entrecruzamiento de placas y tubos que se orientan de distintas formas en cada hueso, según las cargas mecánicas que hayan de soportar, encontrándose entre las trabéculas óseas la médula hematopoyética (figura 3).

Formando parte de la estructura ósea, el hueso es recubierto por una membrana de color blanco-amarillento denominada periostio, la cual se amarra fuertemente al hueso por fibras colágena y elásticas. El periostio es muy grueso en la infancia y va adelgazando con la edad, a la vez que disminuye su capacidad osteogénica.

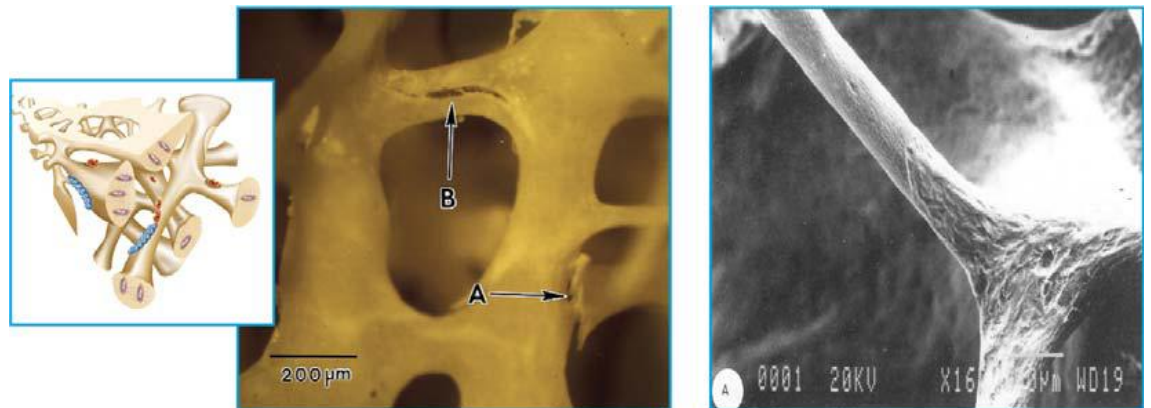


Figura 3. Hueso trabecular

1.2.- Células Oseas

Las células óseas se hallan dentro del propio tejido óseo (osteoblastos, pro-osteoblastos, osteocitos, osteoclastos, pro-osteoclastos y células linfoides) o en el estroma conjuntivo de la médula ósea, rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas (o mesenchymal stem cells). Desde los trabajos de Friedenstein en 1976 se conoce que estas stem cells pueden dar origen a cinco estirpes celulares distintas: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos (Friedenstein, 1976), en respuesta a diferentes señales moleculares que inician la cascada de activación de diferentes genes.

1.2.1.- El osteoblasto

Los osteoblastos derivan de progenitores mesenquimales presentes en la médula ósea y revisten la superficie ósea que está en proceso de formación, disponiéndose en una monocapa protectora formada por una sustancia no calcificada llamada osteoide, que es fundamental en la activación del remodelado óseo (C. D. Rubin, 2005).

Los osteoblastos son células grandes (20 - 30 μm), de forma poliédrica, con citoplasma basofilo y con un aparato de Golgi y un retículo endoplasmico rugoso de tamaño importante. Los osteoblastos y osteocitos se comunican entre sí por proteínas transmembrana o integrinas, que actúan de enlace entre células o entre una célula y la matriz extracelular, permitiendo el paso de mensajeros como calcio, citoquinas o prostaglandinas. en estas células la conexión intercelular es la Conexina 43 (Civitelli et al., 1993). (Figura 4).

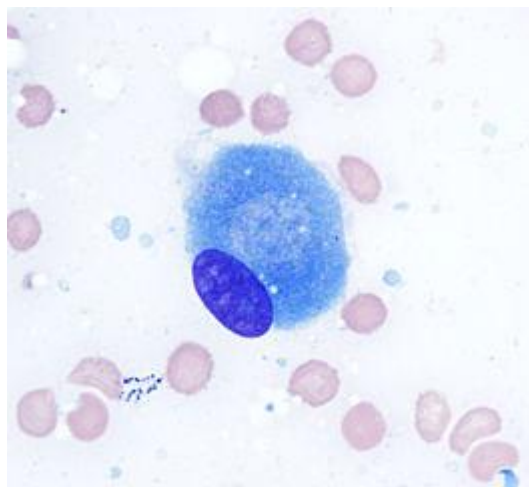


Figura 4.- Imagen tomada con un microscopio óptico de un osteoblasto teñido con Giemsa. (Gabriel Caponetti)

Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3 μm por día y expresan una enzima característica la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a un ritmo de 1 - 2 μm por día.

Actualmente, se sabe que: a.- sintetizan las proteínas colagenas y no colagenas de la matriz orgánica del hueso, b.- dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, c.- contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a la fosfatasa alcalina, d.- median en la resorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas (Simonet et al., 1997), e.- sintetizan factores de crecimiento.

1.2.2.- El osteocito

Una vez mineralizada la matriz, algunos osteoblastos quedan atrapados dentro, transformándose en osteocitos. Los osteoblastos, osteoclastos y células limitantes se hallan en la superficie ósea, mientras que los osteocitos están en el interior. Los osteocitos son las células más abundantes del hueso (10 veces más que los osteoblastos). Poseen forma estrellada y su cuerpo se sitúa en el interior de lagunas u osteoplasmas y los procesos citoplasmáticos se comunican entre sí a través de los conductos calcoforos que están llenos de fluido óseo extracelular. De esta forma, los osteocitos se organizan formando un sincitio de células interconectadas que representa una única estructura, con la ventaja de que existe una gran superficie de contacto en el interior y hacia la superficie ósea, para asegurarse oxígeno y nutrientes. Cuando se produce un trauma en el hueso el cese de la circulación sanguínea origina hipoxia y necrosis de los osteocitos que estén a mas de 0.1 mm de un capilar intacto (HAM, 1952). (Figura 5).



Figura 5.- Osteocito visto al microscopio electrónico

Los osteocitos también participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide, pero se cree que su función principal es la de controlar el remodelado óseo, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado mecanotransducción (Lanyon, 1993). Los osteocitos constituyen el estadio final desde la línea osteoblastica y son incapaces de renovarse.

Su papel es significativo en la regulación de la calcemia, y fundamentalmente en la transmisión de las señales mecánico-sensoriales de carga y esfuerzo necesarias en la regulación del remodelado óseo (Aarden, Burger, & Nijweide, 1994).

1.2.3.- El osteoclasto

Las células encargadas de la resorción son los osteoclastos. Se trata de células grandes (100 µm), multinucleadas, ricas en mitocondrias y vacuolas. Derivan de la línea hematopoyética mielomonocitaria (sistema monocítico-macrofágico). Los osteoclastos tienen una vida media más corta que los osteoblastos. (Ehrlich & Lanyon, 2002)

Los osteoclastos contienen fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), que permite la desfosforilación de las proteínas, cuya actividad es aprovechada para su identificación, tanto in vivo como in vitro. Además tienen receptores para calcitonina.

Los osteoclastos tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, que es donde tiene lugar la reabsorción y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Para ello, los osteoclastos se movilizan hacia la zona a reabsorber y, seguidamente, se adhieren a la superficie ósea mineralizada por el ribete en cepillo sellando los bordes del área mediante las integrinas.

1.3.- Matriz Orgánica

La matriz orgánica o sustancia osteoide representa un tercio del peso óseo. Está formada fundamentalmente por las siguientes proteínas, entre las que destaca el colágeno (90%) (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil et al., 2006):

- Colágeno (Tipo I. Tipo III. Tipo V. Tipo XII)

Tesis Doctoral

- Proteoglicanos (Condroitin sulfato. Decorina. Biglicano. Hialuronano.)
- Glicoproteínas (Osteonectina. Fosfatasa alcalina. Otras glicoproteínas)
- Proteínas del plasma (Albumina. Alfa-2-SH-glicoproteína).
- Factores de crecimiento (Insulin growth factor I y II. Transforming growth factor – beta. Platelet derived growth factor.).

La matriz juega un papel importante en el conjunto del sistema óseo, siendo evidente este hecho cuando aparecen enfermedades del colágeno como la ontogénesis imperfecta. Sin embargo, actualmente debe considerarse a la matriz mineralizada extracelular como algo más que un reservorio de calcio y fosforo, ya que constituye una reserva de proteínas que participan en la regulación de la diferenciación celular y en la integridad y función del tejido óseo (Young, 2003).

1.3.1.- El colágeno

El 90% de la matriz extracelular está constituida por colágeno, sobre todo tipo I (>95%) y tipo V (<5%). También se ha comprobado la presencia en pequeñas proporciones de colágeno tipo III, relacionado con las fibras de Sharpey y tipo XII, formado bajo estrés mecánico.

En la molécula de colágeno se halla la secuencia ArgeGlyeAsp, que es reconocida por las integrinas de superficie de las células óseas. Contiene característicamente, los aminoácidos hidroxilisina e hidroxiprolina siendo, este último, un marcador específico de todos los fenotipos de colágeno y estando sus valores de excreción urinaria en relación directa con la tasa de resorción ósea (Schönau & Rauch, 1997a). Las fibras de colágeno se estabilizan mediante puentes de hidrogeno entre aminoácidos y a través de la formación de

puentes de piridinolina, entre las hidroxilisinas y lisinas. Sin embargo, el colágeno no tiene gran afinidad por el calcio, por lo que son otras las proteínas implicadas en el depósito mineral.

1.3.2.- Proteínas no colagenas

Entre ellas destacan:

Proteoglicanos: Constituyen el 10% de las proteínas no colagenas. Son moléculas de gran tamaño. En la matriz osteoide hay cuatro tipos de proteoglicanos: Hialuronano y Condroitinesulfato: de molécula grande, intervienen en las etapas iniciales de la morfogénesis ósea. Biglicano y decorina: de molécula más pequeña, aparecen en las fases siguientes de la formación ósea.

Proteínas con ácido γ -carboxi glutámico: Son la OCN y la proteína de la matriz con ácido γ -carboxi glutámico. Este ácido es un aminoácido que liga calcio y necesita vitamina K para su síntesis. La osteocalcina es una pequeña proteína de la matriz sintetizada por los osteoblastos y plaquetas, dependiente de las vitaminas D y K. Representa el 15% de las proteínas no colágenas de la matriz y contiene tres restos de ácido γ -carboxi glutámico. Sus niveles plasmáticos se han considerado como uno de los marcadores bioquímicos de la osteogénesis, relacionándose con el número y actividad de los osteoblastos.

Proteínas procedentes del plasma: Se encuentran en la matriz orgánica ósea en mayor proporción que en el plasma. Son la albumina y la a2-SH-glicoproteína, probablemente relacionadas con la incorporación del calcio a la matriz osteoide.

Glicoproteínas: Son la osteonectina, la fosfatasa alcalina y las proteínas con el tripeptido RGD (ArgeGlyeAsp). La osteonectina es una glicoproteína con gran afinidad por el colágeno tipo I, por el calcio y por la hidroxiapatita. Representa el 25% de las proteínas no colágenas. Se cree que

interviene en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células. En el hueso es necesaria para la mineralización normal. La fosfatasa alcalina es una enzima que libera fosfato inorgánico a partir de esteres fosfóricos, necesario para la mineralización.

Factores de Crecimiento: Son polipeptidos sintetizados en el propio hueso o procedentes de otros lugares (hígado, plaquetas, etc.), que intervienen en la diferenciación, crecimiento y proliferación de las células de forma autocrina o paracrina (Canalis, McCarthy, & Centrella, 1989).

1.4.- Fase mineral

Finalmente, el componente mineral del hueso representa el 65% del peso óseo. Está formado por calcio, fosfato y carbonato (en proporciones de 10:6:1) en forma de pequeños cristales de hidroxapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y, en menor proporción hay magnesio, sodio, potasio, manganeso y flúor. El plasma se encuentra sobresaturado de calcio y fósforo respecto a la hidroxapatita, por lo que debe haber sustancias que inhiban la mineralización. Las proteínas con capacidad adhesiva favorecen la mineralización, mientras que los proteoglicanos, magnesio, ATP y pirofosfato la inhiben.

1.5.- Regeneración ósea

La regeneración tisular es la respuesta que consigue la *restitutio ad integrum* del tejido tras un trauma, a diferencia de la reparación, donde el tejido que se forma es un tejido cicatricial, con características diferentes al original. En este sentido el hueso es el único tejido del organismo, a excepción del tejido embrionario, que se restituye totalmente tras una lesión (Davies & Hosseini, 2000). La regeneración ósea origina una respuesta en la que están involucrados los vasos sanguíneos, las células y la matriz extracelular. Desde los estudios de

Trueta (Trueta, 1963) se sabe de la importancia de los vasos sanguíneos en la osteogénesis. Tras un trauma, se produce una respuesta inflamatoria y un hematoma inicial, con hematíes, plaquetas y fibrina. Las células del coagulo liberan interleuquinas y factores de crecimiento, originando la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de osteoclastos y células mesenquimales pluripotenciales. Estas señales moleculares promueven la diferenciación hacia células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, dando origen a un nuevo tejido fibrovascular, que reemplazara al coagulo inicial. Todo ello está regido por una serie de complejas interacciones entre factores de crecimiento, hormonas y citoquinas. En este proceso va a ser fundamental el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización.

1.6.- La remodelación ósea

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y resorción, que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocalcico. Este fenómeno equilibrado denominado proceso de remodelado permite la renovación de un 5% del hueso cortical y un 20 % del trabecular al año. Aunque el hueso cortical constituye un 75% del total, la actividad metabólica es 10 veces mayor en el trabecular, ya que la relación entre superficie y volumen es mayor (la superficie del hueso trabecular representa un 60% del total). Por esto la renovación es de un 5 - 10% del hueso total al año.

El remodelado óseo existe toda la vida, pero solo hasta la tercera década el balance es positivo. Es precisamente en la treintena cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años. A partir de aquí, existe un predominio de la resorción y la masa ósea empieza a disminuir. A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas unidades básicas

multicelulares o BMU. La resorción siempre precede a la formación y en el esqueleto joven las cantidades de hueso reabsorbidas son similares a las neoformadas. Por esto se dice que es un proceso balanceado, acoplado en condiciones normales, (Parfitt, 1982) tanto en el espacio como en el tiempo. La vida media de cada unidad de remodelado en humanos es de 2 a 8 meses y la mayor parte de este periodo está ocupado por la formación ósea. Existen en el esqueleto humano 35 millones de unidades básicas multicelulares y cada año se activan 3-4 millones, por lo que el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años.

1.7.- Fases del remodelado

El remodelado óseo puede ser dividido en las siguientes fases:

Fase quiescente: Se dice del hueso en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado aun no son conocidos (figura 6).

Fase de activación: el primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la resorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endostica) y la digestión de la membrana endostica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos.

Fase de reabsorción: Seguidamente, los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrofagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF α I y II (factor analogo a la insulina I y II).

Fase de formacion: Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotacticos y además estimulan su proliferación (Lind et al., 1995)). Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenara las zonas horadadas.

Fase de mineralizacion: A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizara a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular.

Y de nuevo empieza fase quiescente o de descanso.

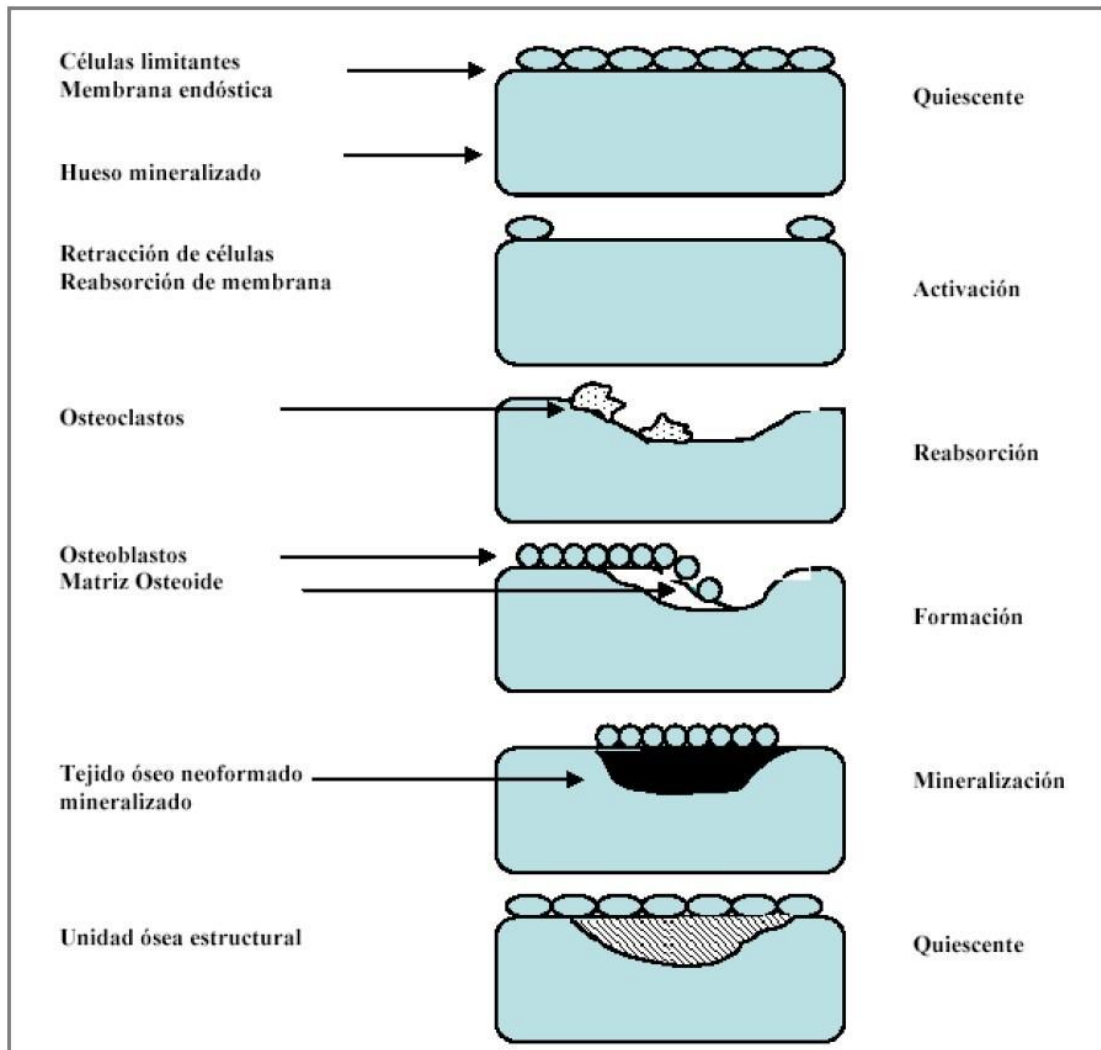


Figura 6.- Fases del remodelamiento Óseo. (Compston, 2001).

1.8.- Factores reguladores del remodelado óseo

El balance entre la reabsorción y la formación óseas está influido por una serie de factores, interrelacionados entre si, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales.

1.8.1.- Factores genéticos

Son determinantes muy importantes en el pico de masa ósea, ya que entre el 60 y el 80% de esta se encuentra determinada genéticamente (Grant &

Ralston, 1997). Así los sujetos de raza negra poseen una masa ósea mayor que los de raza blanca y estos mayor que la amarilla. La masa ósea se transmite de padres a hijos, por ello la predisposición a padecer osteoporosis es mayor en hijas de madres que la padecen (Pocock et al., 1987).

1.8.2.- Factores mecánicos

La actividad física es imprescindible para el correcto desarrollo del hueso. Se cree que la acción muscular transmite al hueso una tensión que es detectada por la red de osteocitos incluida en el interior del fluido óseo. Estos osteocitos producen mediadores como prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y originan una mayor formación ósea. Y por el contrario, la falta de actividad muscular, el reposo o la ingravidez tienen un efecto deletéreo sobre el hueso, acelerando la resorción (Morey & Baylink, 1978).

1.8.3.- Factores vasculonerviosos

Se sabe desde los trabajos de Trueta (Trueta, 1963) que la vascularización es fundamental para el normal desarrollo óseo, permitiendo el aporte de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento. La vascularización constituye el primer paso para la osificación: los vasos sanguíneos invaden el cartílago y posteriormente se produce la resorción ósea por los osteoclastos, procedentes de los vasos próximos. Igualmente, la neoformación vascular es el primer hecho en el fenómeno de la reparación de fracturas o de la regeneración ósea, ya que la existencia de oxígeno es fundamental para que se produzca la *restitutio ad integrum* y no tejido fibroso. Ham en 1952 constató este fenómeno (HAM, 1952), al observar que los osteocitos se mueren cuando están lejos de un capilar (la distancia máxima es de 0.1 mm). La inervación es necesaria para el normal fisiologismo óseo. El hueso es inervado por el sistema nervioso autónomo y por fibras nerviosas sensoriales. Se han encontrado fibras autónomas en periostio, endostio, hueso cortical y asociadas a los vasos

sanguíneos de los conductos de Volkmann, así como neuropeptidos y sus receptores en el hueso. Como ejemplos de la importancia de la inervación en la fisiología ósea son la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desordenes neurológicos, así como la menor densidad mineral ósea existente en mandíbulas denervadas.

1.8.4.- Factores nutricionales

Es interesante este factor porque puede ser modificado. Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización que la mayoría de los autores cifran en unos 1.200 mg diarios hasta los 25 años; después y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gramo y tras la menopausia debe ser por lo menos 1.500 mg al día. Asimismo, se conoce que hábitos tóxicos como tabaco, cafeína, alcohol y exceso de sal constituyen factores de riesgo para la aparición de osteopenia.

1.8.5.- Factores hormonales

El desarrollo normal del esqueleto está condicionado por el correcto funcionamiento del sistema endocrino, fundamentalmente de la hormona somatotropa (GH) y las hormonas calcitropicas (parathormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D). Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son:

- Hormonas tiroideas: Poseen dos acciones contrapuestas sobre el hueso. En primer lugar, estimulan la síntesis de la matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, favoreciendo la síntesis de IGF-I. Por esto en el hipotiroidismo congénito (cretinismo) se produce talla baja por alteración de la formación ósea. En segundo lugar, se produce un efecto contrario, estimulando la resorción al aumentar el número y función de los osteoclastos. La manifestación clínica de este efecto es la

aparición de pérdida de masa ósea en el hipertiroidismo (Jódar Gimeno et al., 1997).

- PTH (parathormona): es la hormona que controla la homeostasis del calcio a través de la acción directa sobre el hueso y el riñón e indirecta en el intestino. Producida en las glándulas paratiroides que responden al descenso de la calcemia, es la hormona hipercalcemiente por excelencia, al favorecer la resorción.
- Calcitonina: Producida en las células C o parafoliculares del tiroides, es inhibidora de la resorción ósea, al reducir el número y la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, esta acción es transitoria, ya que los osteoclastos parecen volverse "impermeables" a la calcitonina en pocos días (Prieto & Tresguerres, 1999).
- 1, 25 (OH) 2 vitamina D₃ o calcitriol: Hormona esteroidea que favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato y, por tanto, la mineralización ósea. Es necesaria para el crecimiento normal del esqueleto. Algunos autores piensan que puede ser producida por células linfocíticas o monocíticas del hueso, ejerciendo un papel importante como regulador local de la diferenciación de los osteoclastos (Raisz & Rodan, 2003)).
- Andrógenos: Tienen un efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos. Asimismo, actúan de mediadores en el pico de GH existente en la pubertad. Mientras que la deficiencia androgénica se asocia a una menor densidad ósea, la administración de testosterona en jóvenes antes del cierre epifisario incrementa la masa ósea.

Tesis Doctoral

Igualmente, las mujeres con exceso de andrógenos presentan densidades óseas más altas.

- Estrógenos: Son esenciales para el cierre de los cartílagos de conjunción y se ha descubierto que juegan un papel importante en el desarrollo esquelético tanto femenino como masculino durante la adolescencia. Los estrógenos tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: por un lado favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos y por otro lado, disminuyen la resorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos. Investigaciones recientes han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de OPG, proteína producida por los osteoblastos que inhibe la resorción (Hofbauer et al., 1999), por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Es por esto que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis.
- Progesterona: es igualmente anabolizante sobre el hueso, bien directamente, a través de los osteoblastos, que poseen receptores para la hormona o bien de forma indirecta, mediante la competición por los receptores osteoblasticos de los glucocorticoides.
- Insulina: estimula la síntesis de la matriz directa e indirectamente, a través del aumento de la síntesis hepática del factor de crecimiento análogo a la insulina.
- Glucocorticoides: A dosis altas tienen efectos catabólicos sobre el hueso, ya que inhiben la síntesis de IGF-I por los osteoblastos, y suprimen directamente la BMP-2 y el Cbfa1,

factores críticos para la osteoblastogenesis (Manolagas, 2000)). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que a dosis fisiológicas tienen capacidad osteogénica favoreciendo la diferenciación osteoblastica (Lukert & Kream, 1996).

- Hormona de crecimiento (GH): Tiene dos acciones sobre el hueso, directa e indirecta. La GH actúa directamente sobre los osteoblastos, con receptores para la hormona, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. La acción indirecta se produce a través del aumento de la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función. Desde hace unos años se viene considerando a la GH como un factor de crecimiento local, ya que no solo se sintetiza en la adenohipofisis, sino en casi todas las células del organismo, incluidos los osteoblastos (S. Harvey & Hull, 1997), teniendo un efecto autocrino y paracrino, además de endocrino.

1.8.6.- Factores locales

El remodelado óseo también está regulado por factores locales, entre los que destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y recientemente se han implicado las proteínas de la matriz ósea, como moduladoras de la acción de otros factores locales. Las células del hueso también juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como de citoquinas y factores de crecimiento.

1.9.- Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son interesantes desde un punto de vista clínico para evaluar el proceso de remodelado. Así hay marcadores de formación ósea, como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y procolageno tipo I (PICP) y marcadores de resorción, tales como la hidroxiprolinuria y la fosfatasa ácida resistente a tartrato. De los 11 marcadores bioquímicos más frecuentemente usados para medir la formación y reabsorción óseas, 9 son proteínas de la matriz extracelular (Young, 2003). Los marcadores de osteoformación son productos de los osteoblastos en diferentes estadios de diferenciación (Schönau & Rauch, 1997b).

1.10.- Fisiopatología ósea: osteoporosis

1.10.1.- Introducción

El tejido óseo constituye uno de los sistemas mayores del organismo, constituido por una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. Entre sus funciones destacan: servir de sustento y protección a las partes blandas, ser anclaje muscular y base de los movimientos, así como constituir un gran reservorio de iones como el calcio, que se liberaran de forma controlada, acorde a las necesidades de cada momento, y por último, no por ello menos importante, servir de almacenaje activo de la médula ósea, interaccionando con las células precursoras de la hematopoyesis.

El mantenimiento de la función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos esenciales en fisiopatología ósea: la densidad ósea y la calidad del hueso, entendida como: arquitectura, recambio, acumulo de lesiones y mineralización correctas. El desequilibrio de estos factores va a

condicionar un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas, con sus importantes costes sanitarios y sociales. En este sentido, las estadísticas publicadas son preocupantes; la probabilidad de que una persona de 50 años desarrolle una fractura de cadera durante su vida es del 14 % para mujeres blancas y del 5 a 6% para varones («Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy», 2000), así como el 25% de las mujeres postmenopausicas desarrollaran algún tipo de deformidad vertebral (Melton et al., 1989). Simplemente estas pinceladas epidemiológicas nos hacen comprender la magnitud del problema, ya que buena parte de estas fracturas se van a seguir de largos periodos de hospitalización, salpicados de complicaciones, disminución de calidad de vida, perdida de jornadas de trabajo, etc., costes tanto directos como indirectos, que multiplicados por la población de riesgo suponen una cifra ingente. Tampoco es pequeño el coste de los diversos estudios diagnósticos, para seleccionar la población de riesgo, así como los tratamientos ensayados, dada la magnitud de la población susceptible de tratar; por lo que es imprescindible ajustar los parámetros de coste-eficacia y coste-beneficio, para adoptar políticas adecuadas, basadas en la evidencia (Eddy et al., 1998). En este aspecto no debemos olvidar que la salud del hueso refleja tanto la genética como la biografía de cada individuo, por lo que sería recomendable la educación poblacional sobre hábitos saludables desde el punto de vista óseo (alimentación, ejercicio, tóxicos, etc.).

La osteoporosis se ha definido como: *“una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que comporta un aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas”* («Consensus development conference», 1993). Esta definición subraya que además de la masa ósea, la estructura del hueso también juega un importante papel patogénico en las fracturas. No obstante, no es sencillo cuantificar estos aspectos, tanto en estudios clínicos como epidemiológicos, por lo que la OMS ha propuesto una definición basada en la densidad mineral ósea (Figura 7),

cualidad fácilmente cuantificable, aceptando el diagnóstico de osteoporosis en los casos en que la densidad mineral ósea es igual o menor a 2,5 desviaciones estándar inferior a la media encontrada en columna, caderas o muñecas de mujeres adultas, jóvenes y sanas. Este parámetro corresponde al T-score $< -2,5$, en los estudios de densidad mineral ósea. No está claro cómo aplicar este criterio diagnóstico en otros grupos, como pueden ser: niños, varones y distintos grupos étnicos; debido a las claras diferencias que existen entre ellos, tal y como se ha demostrado también en población española, por ejemplo respecto a la influencia del sexo en la densidad mineral ósea (Diaz Curiel et al., 1997).

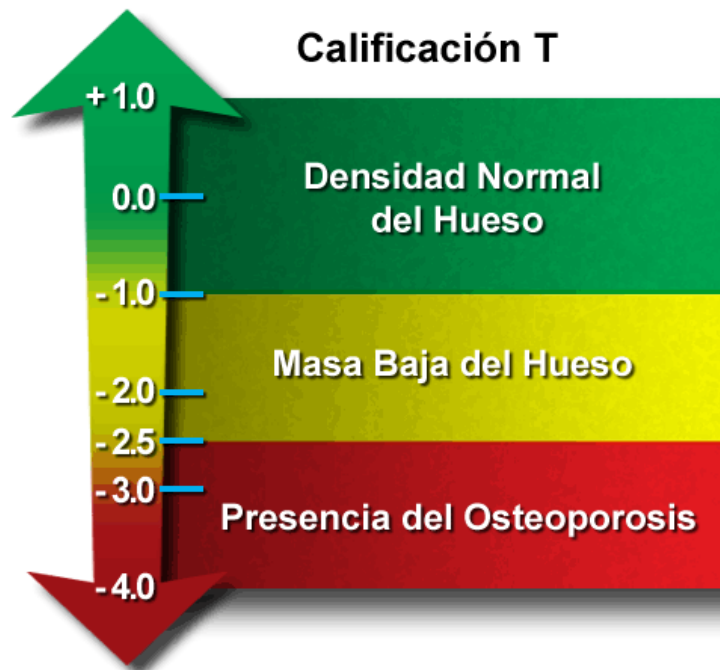


Figura 7.- Puntajes T y su significado

Los cambios de masa ósea se ha asumido que son secundarios a cambios en el balance entre la resorción y formación óseas, procesos generalmente acoplados, con matizaciones, a lo largo de la vida; así durante la infancia y adolescencia existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, con el resultado de aumento de la masa

esquelética. Esta situación anabólica llega al pico máximo de masa ósea aproximadamente en la tercera década, tras la cual, habitualmente, la resorción del hueso supera la formación, con pérdida progresiva de masa ósea.

Los mecanismos patogénicos que se han implicado en el desarrollo de una baja masa ósea son (Raisz & Rodan, 2003):

1. Fallo en la consecución de un pico de masa ósea óptimo; aspecto, en parte condicionado genéticamente, sobre el que influyen diversos factores ambientales: estilo de vida, dieta, actividad física, etc. durante la etapa de crecimiento esquelético.
2. Incremento en la resorción ósea. Mecanismo implicado en la mayoría de pacientes con osteoporosis; con una regulación compleja, como analizaremos más adelante, en la que influyen Citoquinas de síntesis local, aspectos hormonales típicos de la edad (déficit de estrógenos, hiperparatiroidismo secundario, etc.), cambios en la respuesta al ejercicio, etc.
3. Formación ósea inadecuada, bien por resorción excesiva, que no permite la formación de nuevo hueso, al perderse parte de los elementos en la que esta se sustenta; bien por alteración de la regulación osteoblastica, por factores locales o sistémicos.

1.10.2.- Factores que influyen en la consecución de un pico de masa ósea adecuado

El tejido óseo, al igual que el resto de tejidos del organismo humano, sufre un proceso de crecimiento y desarrollo, desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. Este es un proceso dinámico, en el que están implicados los procesos de modelado (control del crecimiento y morfología del hueso) y remodelado (equilibrio entre resorción y formación). el momento culminante

Tesis Doctoral

del desarrollo, en el que se llega al máximo de mineralización ósea, parece alcanzarse en la tercera década de la vida; a partir de la cual se constata una pérdida progresiva, que va a ser variable, en dependencia de los hábitos dietéticos, ejercicio, tóxicos, enfermedades, etc. Por ello, desde el punto de vista de la prevención de la osteoporosis, no solo va a ser importante conseguir que la pendiente de pérdida de densidad ósea sea lo menos pronunciada posible, sino también conseguir la mayor masa ósea factible, en el periodo crítico de crecimiento y desarrollo.

El estudio de las diversas etapas evolutivas en la formación ósea ha recibido gran interés, si bien todavía los resultados de los trabajos realizados son conflictivos, ya que todavía no se ha estandarizado el método ideal de estudio en estas fases. Así la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) está muy influida por los cambios de tamaño del hueso y del tejido circundante (Carter, Bouxsein, & Marcus, 1992), que se ha intentado mejorar utilizando sistemas de corrección (Jergas, Breitenseher, Glüer, Yu, & Genant, 1995). La tomografía axial computarizada permite eliminar algunas de las limitaciones del método anterior (Hangartner & Gilsanz, 1996) y están pendientes de estandarización otros métodos como la Resonancia Magnética Nuclear y ecografía.

La edad exacta en la que se llega a conseguir el pico de edad ósea, por los estudios realizados con las limitaciones comentadas, parece diferir entre el esqueleto axial y el apendicular, así como entre hombres y mujeres. el esqueleto axial, en mujeres, parece llegar al pico de masa ósea en la segunda década de la vida, poco después del momento de la consecución de la madurez sexual (Theintz et al., 1992), sin embargo sigue siendo controvertido si se incrementan las dimensiones transversales en las vertebrae de varones, tras haber concluido el crecimiento longitudinal, en la edad adulta (Mosekilde & Mosekilde, 1990). en el esqueleto apendicular se aprecian importantes

diferencias, con edades del pico de masa ósea, que se ha descrito oscilan desde los 18 a los 35 años (Recker et al., 1992).

El tamaño del esqueleto y la densidad mineral ósea son similares en niños y niñas en edad prepuberal, sin embargo entre el comienzo de la adolescencia y la edad adulta la masa esquelética se duplica. La tasa de incremento de altura y remodelado óseo son más intensos en el comienzo de la pubertad, con una ganancia de masa ósea del 25% en los 2 años de mayor velocidad de crecimiento, para declinar progresivamente. El patrón de crecimiento entre niños y niñas difiere claramente; así los niños siguen manteniendo un crecimiento prepuberal unos 2 años más de media que las niñas y el pico de crecimiento puberal dura 4 años en lugar de 3 (Katzman, Bachrach, Carter, & Marcus, 1991). Estas diferencias comportan que los niños culminen esta etapa con un 10% más de altura y un 25% de masa ósea. Tras el pico de velocidad de crecimiento, en ambos sexos, se llega al 90 % de la talla adulta, con solo el 57% de la densidad mineral ósea; llegando al 90% aproximadamente a los 18 años (Mora & Gilsanz, 2003).

El esqueleto humano está formado por un 85% de hueso cortical y un 15% de hueso esponjoso, siendo este último el más dependiente de los cambios hormonales del periodo puberal, con mediación de hormonas sexuales y posiblemente de hormona de crecimiento y su mediador el factor de crecimiento insulínico I. el hueso cortical, por ejemplo las diáfisis de los huesos largos, crece en longitud por osificación endocranal de los cartílagos de crecimiento, sin embargo, el mecanismo de crecimiento en grosor viene determinado por aposición subperiosteal de nuevo hueso, controlando el grosor del hueso un complejo mecanismo de reabsorción y aposición de tejido óseo en la superficie endosteal. Se ha asumido, generalmente, que el crecimiento de la diáfisis del fémur es dependiente de factores mecánicos de carga, lo que se confirma por la inexistencia de diferencias entre sexos, si se correlaciona con el tamaño corporal; frente a las diferencias encontradas en los casos de

Tesis Doctoral

osificación endondral, como los cuerpos vertebrales, en cuya mineralización no parece influir las cargas mecánicas que soporta (Carter, Van der Meulen, & Beaupre, 1996).

Además de las diferencias que hemos comentado en la consecución del pico de masa ósea, según sexos y tipo de hueso, existen unos determinantes que van a influir en las diferencias individuales que se aprecian en los estudios poblacionales (Mora & Gilsanz, 2003):

- Genética. en los estudios poblacionales realizados se ha apreciado que las 3/4 partes de la varianza en el pico de masa ósea es atribuible a la genética; convergiendo los datos de estudios madre-hija, hermanas, gemelos, etc. No obstante la herencia de la osteoporosis no sigue un patrón monogenico, sino que se considera una patología poligenica, que procede de la interacción de alelos polimórficos comunes con múltiples factores ambientales (Peacock, Turner, Econs, & Foroud, 2002).
- Etnia. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de fracturas es mucho menor en personas de raza negra que en los caucásicos; apreciando en estudios mediante tomografía computarizada que la densidad y el tamaño de los huesos es mayor en los primeros, tanto en el esqueleto apendicular como axial (Gilsanz et al., 1998). existen datos limitados respecto a otras razas, pero parece que los jóvenes asiáticos e hispanos tienen una masa ósea similar a los caucásicos.
- Ejercicio físico y dieta.
- Situación hormonal. el crecimiento y desarrollo esquelético requieren de una interacción adecuada de diversas hormonas: hormonas sexuales, GH, IGFs y hormonas tiroideas. La

existencia de osteopenia en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropico confirma la importancia de las hormonas sexuales en la adquisición de masa ósea. El receptor androgenico media los efectos de la testosterona en el hueso, pero su función hormonal suele ejercerse después de su transformación a estrógenos, tras su aromatización, por lo que se puede considerar a los estrógenos como las hormonas sexuales más importantes en el desarrollo esquelético. De hecho, en varones con déficit de aromatasa se aprecia una osteoporosis grave, asociada a un fenotipo que incluye: estatura alta, caracteres sexuales secundarios normales y retraso en el cierre de los cartílagos epifisarios (Carani et al., 1997)). Los niños con déficit de GH presentan un retraso en la mineralización ósea, en parte condicionada por el menor tamaño de sus huesos; el efecto de esta hormona, en su mayor parte esta mediada por IGF-I. La función tiroidea también va a ser importante es esta fase de desarrollo, así las niñas con hiperfunción tiroidea presentan una disminución de masa ósea, tanto a nivel de columna lumbar, como en el esqueleto apendicular.

- Estilo de vida. Además de los comentados, otros factores también pueden limitar la adquisición de masa ósea, tales como la vida sedentaria, cada vez más frecuente en adolescentes que están incrementando el tiempo en actividades como ver televisión, uso de ordenadores, video juegos, etc. También el inicio del tabaquismo a una edad temprana influye en la mineralización ósea, así como el habito enolico.

1.11.- Metodología diagnóstica del metabolismo óseo

Además de la anamnesis, la exploración física, examen radiológico y estudios complementarios en relación al metabolismo óseo, no cabe duda que para el estudio de la mineralización ha supuesto un avance la valoración de la masa ósea (Tabla 1)

<p>A. Técnicas de imagen</p> <ul style="list-style-type: none">• Radiología ósea y radiogrametría• Gammagrafía ósea• Densitometría gammagráfica: Absorciometría fotónica simple (SPA) o dual (DPA)• Densitometría ósea radiológica: Tomografía computerizada cuantitativa <TCC Densitometría de simple o de doble energía (SXA,DXA)• Ultrasonidos <p>B. Marcadores bioquímicos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Calcio, fósforo, magnesio• Formación ósea: Fosfatasa alcalina, Osteocalcina, Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1• Reabsorción ósea: Fosfatasa ácida tartrato resistente, Calciuria, índice Calcio urinario/Creatinina urinaria, Hidroxiprolina en orina, Piridinolina urinaria. <p>C. Histomorfometría ósea.</p>

Tabla 1.- Metodología diagnóstica del metabolismo óseo

Hasta no hace mucho tiempo, los métodos de que se disponía para la valoración directa del estado esquelético eran la radiología y la biopsia ósea, pero en los últimos 15 años ha habido una rápida evolución de las técnicas no invasivas para cuantificar la densidad mineral del hueso. En parte, este progreso es debido al creciente interés, tanto desde el punto de vista clínico como de salud pública y en el campo de investigación, por la osteoporosis. Tenemos ahora capacidad para evaluar el esqueleto periférico, el esqueleto central o axial y el esqueleto total, así como los huesos trabeculares y corticales con un alto grado de precisión y sensibilidad. Permite calcular no sólo la densidad mineral ósea (DMO) sino el contenido mineral óseo (CMO). (Behrman, 2004; Kanis et al., 2003). (Figura 8).

1.11.1.- TECNICAS DE IMAGEN

La radiología convencional da un valor muy limitado en este campo (índices de Shing y de deformidad vertebral), estimándose que debe perderse más de un 30% de la masa ósea para que ésta sea reconocible radiográficamente (Kanis et al., 2003). Además, la radiología no es cuantitativa y depende de la subjetividad de quien realiza la lectura (Muñoz-Torres, De la Higuera, Fernández-García, Alonso, & Reyes, 2005) Sin embargo, puede proporcionar signos de la posible causa de la osteoporosis («Radiologic methods to evaluate bone mineral content. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians», 1984).



Figura 8. Técnicas de medición de masa ósea

La radiogrametría es una técnica que mide el grosor de la cortical de los huesos tubulares para calcular a partir de éste el volumen óseo. La medición se efectúa en una radiografía convencional de la mano. No refleja el contenido mineral óseo absoluto y sólo se puede emplear en tejido óseo apendicular.

Tesis Doctoral

Las técnicas de densitometría se basan en la absorción o atenuación de radiaciones ionizantes u ondas por el hueso, de modo que la cuantía de la reducción de las radiaciones u ondas se relaciona directamente con la cantidad de tejido óseo. Así, a mayor contenido de hueso, mayor es la capacidad de absorción de la radiación ionizante, detectándose menor radiación en un sistema de detección próximo (Behrman, 2004). Esta propiedad puede ser utilizada para establecer el riesgo de fractura y para evaluar el efecto del tratamiento en la osteoporosis establecida.

Existen actualmente tres tipos de densitometría o absorciometría dependiendo de la fuente de energía utilizada para su realización:

- **Isótopo radiactivo:** Absorciometría isotópica. Dependiendo de que emita radiaciones fotónicas de una o dos energías, va a ser conocida como absorciometría simple (SPA) o dual (DPA).
- **Rayos X:** Tomografía computarizada cuantitativa (TCC), absorciometría radiográfica de simple (SXA) y doble energía (DXA)
- **Ultrasonidos: ultrasonografía.**

Para evaluar una técnica densitométrica hay que tener en cuenta su fiabilidad y reproducibilidad. La fiabilidad es la capacidad de una técnica para medir aquello que se desea, la de reproducibilidad es la capacidad de una técnica para dar resultados sistemáticamente idénticos frente a distintos observadores y se expresa como coeficiente de variación (mayor precisión cuanto menor sea este coeficiente) (Tabla 2).

TECNICAS DENSITOMETRICAS	LOCALIZACION
Absorciometria Fotonica Simple	Calcaneo. Radio.
Absorciometria Fotonica Dual	Columna. Cadera. Antebrazo.
Absorciometria Radiologica Simple	Antebrazo. Mano.
Absorciometria DXA	Columna. Cadera. Antebrazo. Mano.
Tomografia Cuantitativa Computerizada	Columna. Cadera. Radio. Tibia.
Ultrasonidos	Calcaneo. Rotula. Falanges.

Tabla 2.- Técnicas densitométricas y lugares de exploración.

La exactitud o fiabilidad de una técnica indica el grado de aproximación del valor obtenido al valor real de la masa ósea. En los estudios diagnósticos es la fiabilidad más importante que la de reproducibilidad para separar con precisión la población sana de la afecta. En los estudios de eficacia al tratamiento interesa más la reproducibilidad para poder obtener resultados comparativos en cada paciente. La técnica aplicada en la valoración de masa ósea debe tener una elevada exactitud y buena precisión, para posteriormente poder evaluar cambios mínimos (Tremollieres, Pouilles, & Ribot, 1993).

La morfología, situación, distribución y metabolismo del tejido óseo hacen que sea difícil encontrar un método de valoración que reúna todos los criterios de idoneidad (Culliton, 1987). Estos criterios serían:

1. Buen coeficiente de variabilidad, es decir buena reproducibilidad de la medida, que permita estudios longitudinales comparativos.
2. Alta precisión en la valoración de la masa de tejido óseo calcificado, es decir, alta sensibilidad y especificidad en la detección de cambios precoces de la misma.
3. Correlación con el riesgo de aparición de fracturas.
4. Simplicidad, inocuidad, economía.

Todo ello, con tres finalidades básicas, como son, definir el síndrome de osteopenia en términos de masa ósea, identificar sujetos de riesgo para

padecer fracturas y evaluar el resultado de los posibles tratamientos con mediciones seriadas.

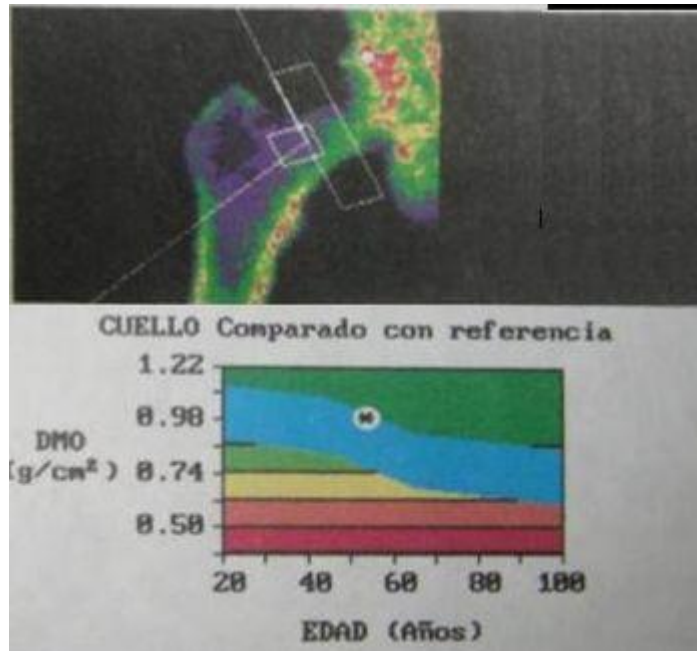


Figura 9.- Imagen de densitometría ósea

Pueden actuar como artefactos la variabilidad de la fuente, la dispersión de la radiación, la composición medular, su contenido graso, las fracturas, la formación de osteofitos, las calcificaciones extraóseas, la intensidad del remodelamiento óseo y la posición del sujeto.

1.11.1.1.- Densitometría isotópica simple SPA (Single photon absorptiometry)

Desarrollado por Cameron y Sorensen (CAMERON & SORENSON, 1963), Utiliza una fuente de I^{125} o AM^{241} que emite un haz monoenergético de fotones de 27 a 35 KeV, y tiene una vida media de 60 días.

Se utiliza en antebrazo y calcáneo y requiere que la composición del tejido blando alrededor del hueso sea prácticamente constante, para lo que se recurre a sumergir el talón en un baño de agua o a colocar un manguito a nivel

del territorio a explorar en la muñeca. Del calcáneo se obtiene buena información sobre la cantidad de hueso trabecular existente, dado que su composición es 5-20% cortical y 80-95% trabecular. Sin embargo en el radio depende del nivel al que se realice el estudio (Christiansen, Rödbro, & Jensen, 1975).

Su precisión oscila entre un 2 y 3%. En la región ultradistal del radio, que tiene una proporción de hueso trabecular semejante a la vertebral (Faulkner et al., 1991; Grampp et al., 1993) su precisión in vivo oscila entre 1 y 3%.

1.11.1.2.- Densitometría fotónica dual DPA (Dual photon absorptiometry)

Emplea radiación de doble energía (44 KeV y 100 KeV) emitida por Gd¹⁵³, lo que elimina la interferencia causada por los tejidos blandos.

Analiza columna lumbar, porción proximal de fémur y la totalidad del esqueleto, pero no permite diferenciar entre hueso cortical y trabecular.

La ventaja sobre la SPA se basa en que proporciona mayor información con un alto grado de exactitud y precisión (3-4%) y baja tasa de irradiación (5-15 mRem) (Alonso Franch, Redondo Del Río, & Suárez Cortina, 2010; Del Río, 2003; Espallargues et al., 2000; Mughal, Langton, Utretch, Morrison, & Specker, 1996).

La duración de la exploración (30-40 minutos) y la necesidad de reponer la fuente (vida media 242 días) que supone un elevado coste han condicionado su sustitución por la densitometría radiográfica de doble energía (DXA) (Genant et al., 1992).

1.11.1.3.- Tomografía computadorizada cuantitativa central (TCC)

Es aplicable con energía simple o dual. Se basa en la absorción de la radiación por finas secciones axiales del hueso. La grasa medular y la sustancia osteoide reducen los valores en la forma monoenergética. Este hecho se evita con la dual, pero pierde en precisión e incrementa la exposición a las radiaciones (Pacifici et al., 1990; Roig Escofet & Nolla Solé, 1992).

Es la única técnica que permite cuantificar de forma aislada el hueso puramente trabecular en los cuerpos vertebrales. Facilita la separación espacial entre compacta y esponjosa, facilitando la medición del tejido calcificado por unidad de volumen (Rüegsegger, Durand, & Dambacher, 1991). La exactitud de las mediciones se ve afectada por la presencia de grasa en la médula ósea (S. M. Rubin & Cummings, 1992).

Alcanza una exactitud del 5 al 8% y posee un alto valor predictivo del riesgo de fractura vertebral. En conjunto el método es considerado de fiabilidad relativa, expone a una alta tasa de radiaciones (250-1000 mRem) y tiene un coste superior a cualquiera de los otros. fractura (Cummings et al., 1993a; Hui, Slemenda, & Johnston, 1989; Marshall, Johnell, & Wedel, 1996; Melton, Atkinson, O'Fallon, Wahner, & Riggs, 1993; Wasnich, Ross, Heilbrun, & Vogel, 1985b).

1.11.1.4.- Absorciometria o densitometría radiográfica de doble energía DXA (Dual energy X-ray absorptiometry)

La fuente de energía es un tubo de rayos X que lanza un flujo de fotones 50 a 1000 veces superior al obtenido con la fuente de Gadolinio de la DPA abreviando el tiempo de exploración, y pasa por un colimador de pequeño diámetro, produciendo una imagen nítida, de mejor resolución (< 1mm) (Cosman, Herrington, Himmelstein, & Lindsay, 1991).

El principio de la técnica consiste en una o dos fuentes de rayos X y de uno o dos detectores, que captan la doble energía pulsada alternativa o simultáneamente con voltajes de 40 a 110 KeV y potencia de 70 a 140 KVp.

Se puede realizar en columna lumbar, extremidad superior del fémur, antebrazo o cuerpo entero (Need & Nordin, 1990; Nuti, Martini, Righi, Frediani, & Turchetti, 1991; Seo et al., 1994)

La dosis de radiación del paciente es la mitad que con la DPA (2-5 mRem), siendo necesario practicar 22 veces este tipo de exploración para igualar la dosis recibida al efectuar una radiografía anteroposterior de tórax convencional (Njeh, Samat, Nightingale, McNeil, & Boivin, 1997). La dosis máxima a la que somete la exploración se da en piel y representa el 0.02% del límite anual establecido.

Con objeto de controlar las posibles alteraciones dependientes de la máquina y los errores sistemáticos es aconsejable realizar un control de calidad periódico (Souza, Mazeto, & Bocchi, 2010).

Para eliminar errores relacionados con la inestabilidad de la fuente y el endurecimiento de los rayos, la casa Hologic ha desarrollado un sistema de referencia interna automático, consistente en un disco rotatorio que contiene hueso y un equivalente a tejidos blandos de densidad conocida. El disco rota ante la abertura del tubo de rayos X de forma que para cada destello se efectúa una exposición separada a través del hueso y los tejidos blandos. Las casas Lunar y Norland han proporcionado otras soluciones igualmente efectivas (Lai, Goodsitt, Murano, & Chesnut, 1992).

Su reproductibilidad es elevada (99%) y su error de precisión no llega al 1%, no habiendo diferencias notables entre los resultados obtenidos con los distintos aparatos (Lunar, Norland, Hologic), siendo todos ellos comparables en términos de precisión y exactitud (Faulkner, McClung, Coleman, & Kingston-Sandahl, 1994).

Tesis Doctoral

La duración de la exploración oscila entre 5 y 7 minutos. La sensibilidad en columna lumbar anteroposterior, al incluir apófisis espinosas y articulaciones intervertebrales, es algo inferior a la que ofrece la TCC (Glüer et al., 1990).

El parámetro utilizado para valorar la masa ósea es la densidad mineral ósea (DMO), por ser el más reproducible. Se expresa en g/cm^2 , que resulta de dividir el contenido mineral óseo (CMO) por la superficie de la región de interés. Si se combinan las proyecciones antero posterior y lateral se puede expresar en g/cm^3 , pero dicha corrección no es relevante en la práctica.

1.11.1.5.- Absorciometría radiográfica simple por rayos X (SXA)

El método consiste en la realización de dos radiografías standard de la mano no dominante con 50 KV por segundo y 60 KV por 0,5 segundos, ambas a 300 mA. En la imagen se incluye una escala de aluminio. Un microdensitómetro analiza la radiografía con un rayo de luz que computariza la densidad óptica. El resultado es emitido en unidades arbitrarias (Kelly, Crane, & Baran, 1994).

Se trata de una técnica que podría utilizarse para hacer un barrido en medicina primaria o cuando no se disponga de un densitómetro dual, pues posee poca reproducibilidad.

1.11.1.6.- Ultrasonografía

En los últimos años se han desarrollado distintos sistemas de valoración ósea por ultrasonidos (US). El US al ser una onda mecánica nos puede proporcionar información de muchas de las propiedades del hueso, debido a su interacción con el mismo, de forma diferente a la de las radiaciones ionizantes. Esto, combinado con el hecho de que no implica radiación y que el equipo y el proceso es relativamente simple, ha hecho que los US hayan recibido una

atención creciente en los últimos tiempos, y se hayan introducido para la evaluación del estado del esqueleto en la osteoporosis. Fueron Langton et al. (Langton, Palmer, & Porter, 1984), los primeros que los utilizaron.

El uso de ultrasonidos nos permite diferenciar pacientes sanos de afectados por osteoporosis y ser usados en la predicción de fracturas (Benitez, Schneider, Barrett-Connor, & Sartoris, 2000; Joly et al., 1999). Una baja atenuación, se asocia con la presencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopausicas. In vitro se ha demostrado que los parámetros de medida de los ultrasonidos se ven afectados por la orientación trabecular y otras propiedades intrínsecas del hueso (Kann, Schulz, Klaus, Piepkorn, & Beyer, 1995).

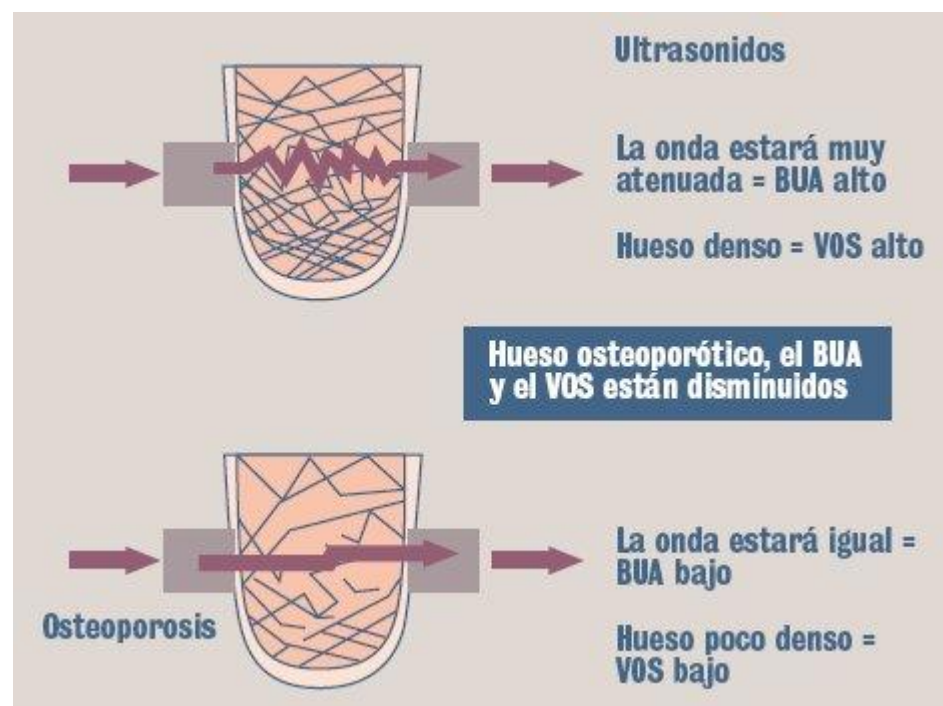


Figura 10. Técnica de ultrasonidos de calcáneo. En la zona superior, un hueso normal; en la inferior, un hueso con osteoporosis.

Tesis Doctoral

Se trata de un método no invasivo y rápido que no utiliza radiaciones ionizantes y suministra información de las propiedades mecánicas del hueso, densidad y elasticidad. Se basa en que la transmisión del sonido por el tejido óseo conduce a alteraciones en dos propiedades acústicas: la velocidad de las ondas y la amplitud (Crabtree & Ward, 2009; Foiret, Minonzio, Talmant, & Laugier, 2012; Ronay, Sahrman, Bindl, Attin, & Schmidlin, 2011).

La velocidad del sonido (speed of sound: SOS) al atravesar el hueso refleja la densidad y elasticidad ósea, en tanto que la atenuación del ultrasonido de amplia banda (broadband ultrasound attenuation: BUA) al pasar por el hueso es un indicador de la densidad, estructura y composición del hueso (Dencks et al., 2007). Permite la medición en el hueso calcáneo y en las falanges distales de las manos.

Diversos trabajos han sido publicados en relación a la validación de esta técnica de valoración de la masa ósea por ultrasonidos (Alenfeld et al., 1998; Benitez et al., 2000; Joly et al., 1999; Rico, Hernández Díaz, Seco Duran, Villa, & Fernández Penela, 1994). En España Pedrera et al., en el año 2003 y Lavado Garcia et al., en el año 2012 (Lavado-Garcia et al., 2012; Juan Diego Pedrera Zamorano et al., 2003a) han publicado, las curvas de referencia para población adulta y pediátrica, respectivamente.

Las posibilidades de los US para detectar cambios en el esqueleto y en breves periodos de tiempos han sido demostrados por Pedrera et al. (Pedrera et al., 2001b), en el que detectan modificaciones de la masa ósea en un periodo de un mes en pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes. También han sido utilizados para evaluar el efecto sobre el hueso de tratamientos farmacológicos como la terapia con anticoagulantes orales (Rey-Sanchez et al., 2011) o fármacos antipsicóticos (Rey-Sánchez et al., 2009).

La atenuación de ultrasonidos de banda ancha (broadband ultrasonic attenuation, BUA) a través del hueso se utiliza para determinar la densidad y

estructura ósea. Algunos densitómetros por ultrasonidos, como el Sahara Bone Sonometer el McCUe Cuba Clinical, no solo miden la atenuación ecográfica (BUA), sino también la velocidad del ultrasonido amplitud dependiente (Ade SoS).

Basado en los ultrasonidos se han desarrollado densitómetros que miden la densidad mineral ósea del calcáneo, y algunos de la rótula. Miden fundamentalmente hueso trabecular. Como todos los equipos ultrasonográficos, tienen la ventaja de no irradiar, ser una técnica rápida, lleva menos de un minuto por exploración, son de bajo coste, el equipo es de pequeño tamaño, y no requiere personal especializado. La precisión es del 0,4e 4% (Cunningham, Fordham, Hewitt, & Speed, 1996; Sosa et al., 2002). Ha demostrado tener el mismo valor predictivo de fracturas vertebrales que el DXA de columna y cadera (OR 2,2; 95% CI:1,7-2,9, por cada disminución de una desviación estándar en columna y OR 1,7; IC 95% 1,3-2,1, por cada DE en cadera) (Bauer, Glüer, Genant, & Stone, 1995; R P Heaney et al., 1995; McKelvie, Fordham, Clifford, & Palmer, 1989; Schott et al., 1995). También con este densitómetro periférico se han recomendado valores distintos del T-score <2,5 para diagnosticar osteoporosis. Un estudio sugiere un corte de T-score <1,8 como diagnóstico de osteoporosis con BUA (Blake, Knapp, & Fogelman, 2001).

1.12.- Ingesta de nutrientes y masa ósea

1.12.1.- Introducción

Muchos son los factores que regulan la adquisición de la masa ósea, entre los que destacan: la carga genética, la raza, la nutrición, los estilos de vida, la actividad física, diversas hormonas y múltiples factores locales de crecimiento, así como algunas citoquinas. Todos ellos van a actuar

Tesis Doctoral

interaccionando entre sí regulando el crecimiento y mineralización. Durante la infancia van a favorecer el anabolismo óseo y la adquisición del pico de masa ósea y durante la edad adulta regularan el equilibrio entre remodelado y modelado óseo favoreciendo el mantenimiento de la masa ósea (Puthanakit & Siberry, 2013).

La nutrición regula el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea por diversos mecanismos:

- Aporte de nutrientes energéticos y plásticos necesarios para la multiplicación celular y síntesis de la matriz del cartílago y del hueso.
- Aporte de vitaminas C, D, K y minerales Ca, P y Mg.
- Interacción con hormonas y factores locales de crecimiento que regulan el proceso de crecimiento en longitud de los huesos largos, como su mineralización: hormona de crecimiento, factores de crecimiento como el factor de crecimiento insulín-like (IGF I) y esteroides gonadales.

Por todo ello, es necesario establecer los valores adecuados de ingesta de nutrientes. La ingesta alimentaria recomendada (RDA) se utiliza como denominación genérica de valores recomendados de ingesta de nutrientes de la población. Definidas por Barr (Barr, 2006), la RDA se fija en un nivel que satisfaga las necesidades de casi todas las personas del grupo (97,5%) en esa etapa de la vida y en función del sexo. Por otra parte, las autoridades nacionales establecen, en muchas ocasiones, otros valores de referencia.

1.12.2.- Fisiopatología de la disminución de la masa ósea en los trastornos nutricionales

El aporte adecuado de nutrientes regula el crecimiento y la mineralización del esqueleto por mecanismos diferentes; un efecto directo

aportando nutrientes energéticos y estructurales, y otro regulando la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados con la adquisición y mantenimiento de la masa ósea (Thissen, Ketelslegers, & Underwood, 1994). En situaciones de desnutrición, la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y la de IGF I disminuyen, estando esta disminución relacionada tanto con el déficit del aporte energético como con el déficit del aporte proteico.

El estado nutricional es un factor importante en la regulación de la función gonadal, la malnutrición condiciona una situación de hipogonadismo hipogonadotrópico, aunque no son bien conocidos los mecanismos a través de los cuales el estado nutricional puede regular la secreción de gonadotropinas.

Por otro lado, la ingesta de nutrientes influye de manera decisiva tanto en el tejido óseo, como en el resto de los tejidos del organismo. Una dieta no saludable, fundamentalmente cuando no incluya cantidades adecuadas de proteínas, calcio, vitamina D y otros micronutrientes, constituyen importantes factores de riesgo, ya que la formación del tejido óseo y su remodelado necesita de una adecuada disponibilidad de estos y otros nutrientes (Alissa, Qadi, Alhujaili, Alshehri, & Ferns, 2011).

1.12.3.- Calcio y mineralización ósea

La absorción de Ca se realiza a lo largo de todo el intestino delgado, pero fundamentalmente en el yeyuno. En duodeno y yeyuno el mecanismo de transporte es activo, y en los tramos más distales es por difusión pasiva o facilitada. El mecanismo íntimo del transporte activo de Ca se realiza, en un primer caso, por la entrada de Ca desde la luz intestinal al interior de la célula, a través del borde en cepillo de la misma. En este borde existe una ATP-asa que facilita la difusión del Ca a favor de gradiente a través de una membrana relativamente impermeable al mismo. Esta enzima es dependiente de la vitamina D, que induce su producción. Una vez en el interior de la célula, el Ca no se acumula en el polo luminal de la misma, lo cual bloquearía la posterior entrada de Ca, por lo que gracias a un mecanismo de transporte intracelular

Tesis Doctoral

dependiente de la existencia de una proteína transportadora de Ca, también vitamina D dependiente es trasladado al polo vascular, y desde allí pasa a la circulación por una ATP asa sodio/potasio dependiente. La hipocalcemia estimula la producción de 1,25 vitamina D en el riñón, que a su vez, estimulara la absorción intestinal del Ca.

La difusión pasiva simple es un mecanismo de absorción que tendrá lugar cuando la concentración de Ca en la luz intestinal se eleve hasta el punto de dar lugar a la existencia de un gradiente positivo. Con una dieta normal de Ca, se absorbe alrededor del 40% del mismo, pero como parte del Ca se secreta con el liquido gastrointestinal, para una ingesta diaria aproximadamente de 1000 g, la absorción intestinal neta será de alrededor de 200 mg. Una dieta rica en oxalatos o folatos así como un pH alcalino en intestino, limitan la absorción intestinal del Ca; contrariamente ciertos azucares como la lactosa aumentan la absorción del mismo.

El depósito de Ca en el hueso depende de la cantidad total de Ca en la alimentación, de su capacidad de absorción intestinal y de su eliminación urinaria. La cantidad total de Ca en la dieta puede variar desde 200 a 2000 mg/día. Aportes inferiores a 450 mg/día han demostrado ser insuficientes para mantener un adecuado ritmo de masa ósea. En contraposición, situaciones de aporte excesivo de Ca no comportan un aumento en la absorción intestinal de este, así Matkovic propuso la idea de que existía un gradiente por encima del cual ya no se absorbería mas Ca con independencia del contenido del mismo en la dieta (Matkovic, Fontana, Tominac, Goel, & Chesnut, 1990)).

La absorcion intestinal de Ca varía según la edad. Durante los dos primeros años de vida, la absorción intestinal es del 40% del Ca total ingerido, durante la infancia e inicio del desarrollo puberal puede ser hasta del 27% aumentando hasta el 30% en la pubertad para disminuir después en la edad adulta del 20% a valores muy inferiores en edades posteriores (R P Heaney, Saville, & Recker, 1975) .

Una cuestión debatida en estos últimos años es la relación existente entre el aporte de Ca en la dieta y masa ósea. La gran variabilidad en el contenido de Ca en la alimentación durante la infancia y adolescencia cuestiona la necesidad de conocer las óptimas recomendaciones de Ca en estas épocas, para permitir una adecuada masa ósea. Así, algunos estudios demostraron relación directa entre aporte de Ca y adquisición de esta masa, cuando se daban aportes suplementarios en adolescentes (Chan, Hoffman, & McMurry, 1995) y adultos jóvenes (Recker et al., 1992), pero estos estudios no indican si únicamente se acelera el alcanzar más pronto el pico de masa, o se va a lograr un pico de masa ósea mayor. También depósitos elevados de Ca en la matriz ósea pueden proporcionar pérdida de la elasticidad y así ser el hueso más fácilmente fracturable.

Otros estudios han demostrado que el efecto beneficioso de un aporte de Ca elevado sobre la masa ósea tiende a desaparecer cuando el suplementario desaparece (Slemenda, Reister, Peacock, & Johnston, 1993). La eliminación urinaria de Ca también varía con la edad. La calciuria se duplica durante la infancia, incrementándose aun más durante la pubertad. La calciuria depende de la cantidad total de Ca absorbido a nivel intestinal y del que proviene de la movilización del hueso.

Las recomendaciones de aporte de Ca en la dieta fueron revisadas en una conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU («Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy», 2000), siendo estos: 1200 mg/día en la lactancia, 1400 mg/día en edad prepuberal, 1500 mg/día durante el desarrollo puberal, 1000 mg/día en la adulta y 1400-1500 mg/día durante el embarazo y la lactancia. Aportes superiores a estos podrían condicionar hipercalciuria y riesgo de nefrocalcinosis, sobre todo si se asocian a dosis altas de vitamina D, por lo que posteriormente, en 1997, estas recomendaciones fueron nuevamente revisadas, indicándose una reducción en la ingesta de Ca.

En nuestro país, las últimas referencias respecto a la ingesta dietética de calcio son las indicadas en la siguiente tabla.

Tabla 3.- Valores de referencia de la ingesta diaria de calcio adaptado de (Rodriguez- Rodriguez et al. 2010)

Grupos de Edad	mg / dia
0 a 6 meses	250
6 a 12 meses	300
1 a 3 años	500
4 a 6 años	800
7 a 8 años	800
9 años	800
10 años	1300
11 a 18 años	
Hombres	1300
Mujeres	1300
19 a 50 años	
Hombres	1000
Mujeres	1200
51 a 70 años	
Hombres	1200
Mujeres	1200
Mas de 70 años	
Hombres	1200
Mujeres	1300
Embarazadas	1400
Lactancia	1500

A pesar de que el Ca tiene numerosas funciones vitales y está implicado en la incidencia de varios trastornos patológicos, los requerimientos fisiológicos de este elemento se han establecido principalmente sobre la base de las necesidades del hueso (Brandolini et al., 2005). Como los huesos también sirven como depositos hormonalmente intercambiables de Ca y P, que se destinan a mantener en la sangre niveles normales de Ca, se considero que,

cumpliendo los requerimientos de hueso, las necesidades extracelulares e intracelulares de Ca de otros tejidos también están cubiertas.

Una buena proporción de Ca en la dieta (60 - 70%) proviene de la leche y productos lácteos. En la mayoría de los países de la UE, el queso en los adultos y los yogures en niños y adolescentes son las principales fuentes de Ca; con las excepciones de almendras, frutos secos, espinas de pescado, y unas pocas verduras de hoja verde, los alimentos comunes son pobres en Ca (D. D. Miller, 1989).

1.12.4.- Vitamina D y mineralización ósea

La vitamina D procedente de la alimentación es absorbida en el 60 - 90% en el intestino delgado. El metabolito 1-25(OH)₂ es la hormona biológicamente activa y regula la absorción del Ca y P. En el hueso promueve tanto la calcificación como facilita la liberación del Ca y del P de la matriz ósea para contribuir a mantener la normocalcemia.

La vitamina D ha sido objeto de mucho interés en la última década. Las funciones de la vitamina D en la absorción de Ca y en la prevención del raquitismo y la osteomalacia en los adultos están bien establecidas. La deficiencia de vitamina D y la insuficiencia son generalizadas; incluso a escala geográfica en lugares cerca del ecuador, debido a la incapacidad de sintetizar vitamina D adecuada al exponerse al sol, porque la oscuridad de la piel o los hábitos que limitan la exposición a la radiación ultravioleta lo impiden (Bischoff-Ferrari, Dietrich, Orav, & Dawson-Hughes, 2004; Calvo, Whiting, & Barton, 2005).

Rico et al. en España han observado que una ingesta de mas de 400 UI/día de vitamina D muestra un efecto favorable sobre la masa ósea; presentando las mujeres postmenopáusicas que consumían mas de 400 UI/día significativamente más masa ósea que las que ingerían menos de 400 UI. Las

recomendaciones de las autoridades sanitarias españolas son de 400UI/día, lo que coincide con lo publicado por Rico et al (Rico et al., 2002).

1.12.5.- Fósforo y mineralización ósea

La absorción intestinal de P es regulada por la 1-25 (OH)₂ vitamina D estimándose que entre el 60-70% del P de los alimentos es absorbido, la eliminación renal es del 5 -15%. Las cantidades recomendadas diarias de P son de 1200 mg.

En contraste con el Ca, todos los productos alimenticios comunes (leche, carne, huevos, hortalizas y cereales) son naturalmente ricos en P, cuyo consumo medio en Europa varía desde 1300 hasta 1600 mg/día (Bonjour, Guéguen, Palacios, Shearer, & Weaver, 2009). La ingesta de P puede ser mayor en el caso de consumo excesivo de alimentos (por ejemplo, jamón, queso procesado, surimi, etc.) en las que sales de fosfato (polifosfatos en particular) se utilizan como aditivos.

En nuestra comunidad la ingesta media ha sido descrita por Pedrera et al. en 2001, (Pedrera et al., 2001b), Rico et al. en 2002, (Rico et al., 2002) y Pedrera Zamorano et al. en 2009, (Pedrera-Zamorano et al., 2009).

1.12.6.- Proteínas y mineralización ósea

La proteína es un componente importante de hueso (Robert P Heaney & Layman, 2008), por lo que la ingesta adecuada de proteínas es esencial para mantener la salud ósea, aunque los efectos de la ingesta de proteínas de la dieta sobre la salud ósea es un tema controvertido. Ha sido documentado un efecto perjudicial del consumo excesivo de proteínas en la salud ósea, (Hannan et al., 2000) y también han sido motivo de preocupación los informes de que dietas altas en proteínas aumentan la excreción urinaria de calcio (Feskanich, Willett, Stampfer, & Colditz, 1996; Ginty, 2003; Kerstetter et al., 1999; Reddy, Wang, Sakhaee, Brinkley, & Pak, 2002).

Los estudios realizados hasta la fecha de la asociación entre la ingesta de proteínas y DMO presentan resultados inconsistentes, encontrando algunas asociaciones beneficiosas (C. Cooper et al., 1996; Freudenheim, Johnson, & Smith, 1986; Ilich, Brownbill, & Tamborini, 2003), otros no observan asociación (Nieves, Golden, Siris, Kelsey, & Lindsay, 1995; M. C. Wang, Luz Villa, Marcus, & Kelsey, 1997), y otros encuentran asociaciones adversas (Metz, Anderson, & Gallagher, 1993).

Recientemente Sahni et al. en 2010, en Boston en mujeres de mediana edad, encuentran que una ingesta elevada de proteínas, si se asocia con una ingesta de ≥ 800 mg/día de calcio no tiene relación con la fractura de cadera. Sin embargo, el efecto es contrario cuando el consumo de calcio es menor. La ingesta de Ca modifica la asociación entre ingesta de proteínas y riesgo de fractura de cadera y puede explicar la falta de concordancia encontrada en estudios previos (Sahni et al., 2010).

1.12.7.- Selenio y masa ósea

Se ha demostrado que la disminución de la masa ósea no depende solo de la ingesta de un único elemento, incluso si ese nutriente es el calcio (Pedrera et al., 2001b; Rico et al., 2002). Se han observado casos de una alta ingesta de calcio con un aumento de las fracturas (Palacios, 2006).

Por otra parte está descrita, la importancia que para el metabolismo de los huesos tiene la ingesta de micronutrientes minerales, tales como selenio, cobre y boro (Palacios, 2006; Yamaguchi, Truman, & Cameron, 2000). La ingesta de elementos traza en pequeñas cantidades es necesaria. Sin embargo, en grandes cantidades puede tener un efecto negativo sobre el metabolismo óseo. Algunos estudios experimentales han demostrado que una dosis excesiva de selenio tiene un efecto negativo sobre el metabolismo óseo, que podría haberse evitado mediante la administración de zinc (Guglielmi, Scalzo, de Terlizzi, & Peh, 2010).

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

2.- GLANDULA TIROIDES

La función primaria de la glándula tiroides es la síntesis y liberación de dos hormonas, la Triyodotironina (T₃) y la Tiroxina (T₄) hormonas tiroideas cumplen funciones muy

Importantes durante el desarrollo, interviniendo en la maduración de muchos tejidos, como el sistema nervioso central, el hueso o el intestino; además en el individuo adulto contribuye al mantenimiento de la función de casi todos los tejidos. La ausencia completa de secreción tiroidea determina a menudo un descenso metabólico del 40 – 50 % por debajo de lo normal, mientras que la secreción excesiva incrementa el metabolismo hasta un 60 – 100 % por encima de lo normal. Alrededor del 93% de las hormonas tiroideas liberadas por la glándula tiroidea corresponde normalmente a la T₄, y solo el 7% es T₃.

2.1.- ANATOMÍA DE LA GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello, por debajo del cartílago cricoides. Tiene la forma de una mariposa y consta de 2 lóbulos adosados a los lados de la tráquea y la laringe, que están unidos entre sí por el istmo. En ocasiones sobre el istmo, hay una prolongación que constituye el lóbulo piramidal. La simetría de la glándula no es rigurosa, a veces el lóbulo derecho puede ser ligeramente mayor que el izquierdo, y en ocasiones más raras, ocurre a la inversa (figura 11).

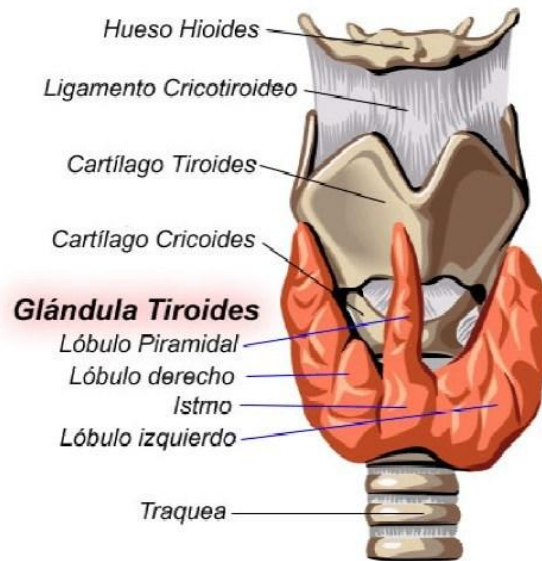


Figura 11: Glándula Tiroides. Anatomía

En la persona adulta, la glándula tiroides pesa alrededor de 20 gramos y cada uno de los lóbulos mide 4 x 2 x 2 cm. Posee un rico aporte vascular: Dos arterias tiroideas superiores derivadas de la arteria carótida externa, y dos arterias tiroideas inferiores procedentes de los troncos tirocervicales de las arterias subclavias. La inervación la aporta el nervio vago y el plexo simpático, que parecen regular el riego sanguíneo hasta la glándula.

Embriológicamente, la glándula tiroides comienza a desarrollarse en la base de la lengua. Las células que posteriormente constituirán la glándula, van descendiendo hasta que alcanzan su sitio definitivo en el cuello. Esto ocurre muy precozmente, ya que alrededor de la tercera semana del embarazo, comienza la emigración de las células que han de constituir la tiroides (Guyton, Hall, & Guyton, 2006; Kronenberg, Henry M, 2008).

Aproximadamente a los 30 días del desarrollo del embrión, aparece como una estructura con dos lóbulos, y a los 40 días se interrumpe la conexión que existía con la base de la lengua, atrofiándose y desapareciendo este hilo de unión. En la 8^o semana empieza a reconocerse la estructura tubular que caracteriza al tejido glandular, y es capaz de sintetizar y secretar hormonas

tiroideas bajo la influencia de la hormona estimulante de la tiroides fetal alrededor de la semana 11 o 12 de embarazo. En esta etapa embriológica se considera que las hormonas tiroideas fetales son decisivas para el ulterior crecimiento y desarrollo fetales del esqueleto y el SNC (Guamán Barrera & Hidalgo Armijos, 2012).

Desde el punto de vista histológico la glándula tiroides se compone de un elevado número de folículos cerrados (100 a 300 micrómetros de diámetros) rellenos de una sustancia secretora denominada coloide y revestidos de células epiteliales cubicas llamadas células foliculares pueden identificarse, por sus características tintoriales, otro tipo de células denominadas células C o parafoliculares, secretores de la hormona calcitonina, que participa en la regulación del balance del calcio y del fósforo (Pocock Gillian, 2005).

En el material coloide, secretado por los tirocitos se encuentra una glicoproteína llamada tiroglobulina, principal componente de esta sustancia, sobre la cual se produce parte de la formación de las hormonas tiroideas (Queraltó Compañó J.M & Fuentes Arderiu X, 1998).

En la parte posterior de cada lóbulo se localizan dos estructuras pequeñas denominadas glándulas paratiroides (Córdova, 2003).

Las hormonas tiroideas atraviesan en muy pequeña cantidad la placenta; de ahí que la glándula tiroides sea funcional al final del primer trimestre del embarazo; de esta manera el feto depende de su propia producción tiroidea esencial para su desarrollo posterior (Ruiz Liard Alfredo, 2008).

2.2 FISIOLÓGÍA DE LA GLANDULA TIROIDES

La unidad funcional de la tiroides son los folículos tiroideos; estructuras esféricas que miden de 0,02 a 0,3 mm de diámetro, éstos folículos están constituidos por una capa de células foliculares tiroideas o tirocitos, que rodean

Tesis Doctoral

un material coloidal constituido por la acumulación de tiroglobulina (TG); la TG contiene en su estructura a las hormonas tiroideas y, por tanto el folículo tiroideo es una estructura única entre las glándulas endócrinas al permitir el almacenamiento extracelular de las hormonas sintetizadas.

Las células foliculares poseen forma cúbica pudiéndose distinguir en ellas una cara apical, una cara basal y 4 caras laterales.

La cara apical presenta múltiples microvellosidades y está en contacto con el coloide tiroideo.

La cara basal está en contacto con capilares que forman una densa red alrededor de cada folículo. Y las caras laterales están unidas mediante desmosomas a las caras laterales de las células foliculares vecinas.

Las células foliculares tiroideas cambian su morfología dependiendo del grado de actividad de la glándula, así si la glándula está en reposo, las células foliculares presentan forma aplanada, mientras que tras ser estimuladas adquieren forma cilíndrica (figura 12)

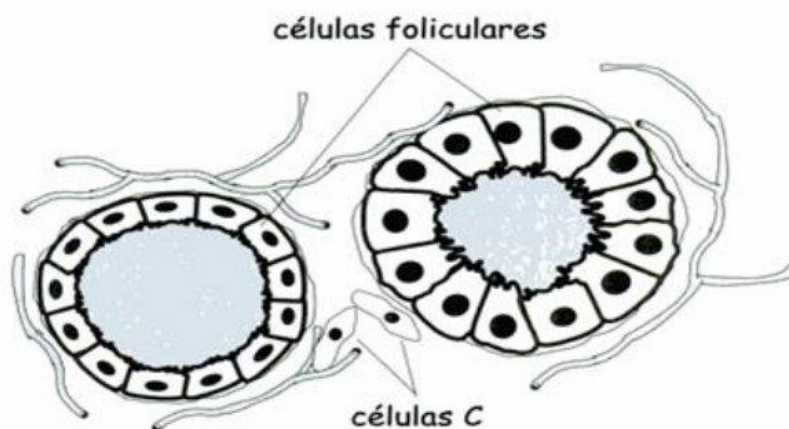


Figura 12. Estructura de los folículos tiroideos. Cuando la glándula está inactiva, las células foliculares presentan una forma aplanada (izquierda), sin embargo, al ser estimuladas su morfología cambia, aumentando su altura. Se muestran también las células C, responsables de la síntesis de calcitonina situadas en el intersticio interfolicular .

Fuente: Víctor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo. "Endocrinología"., 2006. p . 417

2.3.- HORMONAS TIROIDEAS

2.3.1 SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son derivados yodados de la tirosina. Están constituidas por el acoplamiento de 2 residuos de tirosina yodada, lo que permite distinguir en su estructura 2 anillos bencénicos denominados (fenólico o externo) y (tirosílico o interno).

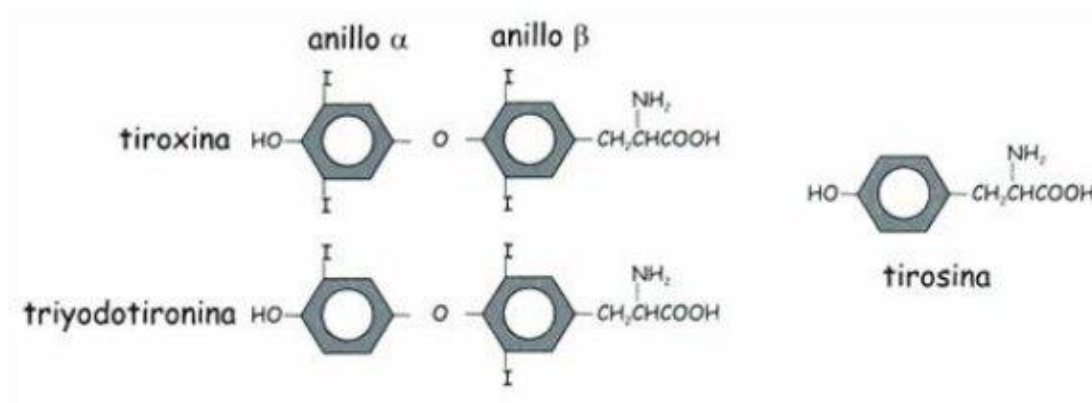


Figura 13. Estructura de las hormonas tiroideas.

Fuente: Víctor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo. “Endocrinología”, 2006.

La síntesis de las hormonas tiroideas requiere la presencia de cuatro elementos fundamentales (Pombo M, 2002):

1.- YODO: La formación de hormonas tiroideas en cantidades normales requiere de un adecuado aporte exógeno de yodo (Tabla 4). De una manera algo arbitraria se considera que el requerimiento mínimo de yodo en la dieta es de 100 µg por día para evitar carencias. La vía principal de incorporación es a través de la ingesta provista por la dieta. El yodo es absorbido en el intestino delgado proximal tanto en forma orgánica como

Tesis Doctoral

inorgánica. La liberación del yoduro tras hidrólisis enzimática se completa posteriormente en el hígado y riñón. Así, el yoduro forma parte del denominado pool del yoduro del fluido extracelular. Dicho yoduro a su paso por el torrente circulatorio se une a proteínas séricas, en especial a la albumina; es captado por el riñón, la tiroides, las células gástricas, las glándulas salivales y la glándula mamaria lactante. Esta última tiene importancia porque cataliza la transferencia de yoduro hacia la leche, poniendo de esta manera, el anión a disposición del recién nacido lactante, quien puede entonces sintetizar sus propias hormonas tiroideas.

Adultos	150 μg por día
Niños	90 - 120 μg por día
Embarazadas	200 μg por día

De esta manera en la circulación sanguínea existe yodo orgánico e inorgánico. El 66% del yoduro circulante se excreta por el riñón, mientras que el 33% restante es captado por la tiroides en forma inorgánica, incorporándose luego en forma organificada a las hormonas tiroideas.

En los lugares alejados del mar, se adiciona yodo a la sal de mesa para compensar el déficit. Una porción menor del yodo utilizado proviene del proceso catabólico de deshalogenación al que son sometidas las hormonas tiroideas en los distintos órganos de la economía. Para la formación de cantidades normales de hormona tiroidea, la glándula requiere incorporar de 60 a 75 μg diarios de yoduro, una proporción 20 a 40 veces superior a la plasmática.

El yodo no utilizado se elimina por heces y en mayor cantidad por excreción renal como ya se comentó, de tal manera que la cantidad de yodo urinario es igual al de la dieta, existiendo un balance entre ingreso/egreso de yodo, bajo condiciones de un aporte adecuado. Lo que nos permite concluir

que el yodo dietario es igual a la yoduria, dato útil a la hora de realizar estudios poblacionales.

Este fenómeno de concentración de yoduro (intratiroideo fundamentalmente) requiere un transporte activo en contra de un gradiente electroquímico de yoduro y por ende la existencia de un transportador. Dicho transporte (absorción/captación) tiene lugar en la zona basolateral del tirocito, sitio de localización del transportador de yoduro conocido como NIS Na^+/I^- Symporter (ver más adelante “Transporte transmembrana del Yoduro”).

2.- TIROGLOBULINA (TG): es una glicoproteína constituida por dos subunidades, con un peso molecular total de 660 kDa. Posee 134 residuos de tirosina de las cuales 18 participan de la biosíntesis hormonal. El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 8.

La TG se forma en los ribosomas del retículo endoplasmico rugoso de las células foliculares de la tiroides. Durante su paso por el aparato de Golgi, es glicosilada progresivamente, llegando a contener un 10% en azúcares de su peso total. Las moléculas de TG glicosiladas se empaquetan en vesículas exocíticas, saliendo así del aparato de Golgi. Estas vesículas se fusionan con la membrana apical que bordea a la luz folicular, liberando su contenido al mismo (hacia el coloide). La concentración sérica normal de TG es de 6 ng/mL.

Como se verá; esta TG secretada hacia el coloide sufre un proceso de yodación, etapa necesaria en la formación de las hormonas tiroideas. De tal manera que la TG yodada, que contiene radicales, como la monoyodotirosina (MIT), diyodotirosina (DIT), y tetrayodotironina o tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) incorporados por enlaces peptídicos en la cadena proteica de la TG, se almacena en el coloide constituyendo una importante reserva de las dos hormonas. Por lo que en condiciones de ingestión adecuada de yodo se almacena suficiente TG yodada en la tiroides humana para asegurar al organismo cantidades adecuadas de hormonas tiroideas durante

aproximadamente 100 días, aunque faltase totalmente el aporte de yoduro, esencial para su síntesis.

3.- TIROPEROXIDASA (TPO): La peroxidasa tiroidea es una hemoproteína glicosilada (10% de hidratos de carbono), unida a la membrana apical del lado extracelular de los tirocitos, es decir del lado luminal, en relación con el material coloide.

Esta proteína con actividad enzimática cataliza dos tipos de reacciones y en etapas sucesivas: primero la incorporación del yodo a los grupos tirosilos de la TG para la obtención de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Segundo, es la responsable del acoplamiento de un MIT y un DIT para originar la T₃ o acoplamiento de dos DIT para formar T₄.

El yoduro captado por la glándula tiroidea debe ser oxidado antes de poder actuar como agente yodante en la síntesis de estas hormonas. Esta oxidación la cumple la TPO utilizando peróxido de hidrógeno (H₂O₂) como segundo sustrato.

4.- PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H₂O₂): Generado por las enzimas llamadas Oxidasas Tiroideas ₁ y ₂ (ThOX₁ y ThOX₂; también conocidas como DUOX o LNOX). Estructuralmente son dos glicoproteínas con masas moleculares de 180.000 y 190.000 Da., pertenecientes a la familia de las NADPH oxidasas y que se encuentran localizadas mayoritariamente en el citoplasma celular y en una pequeña proporción en la superficie externa de la membrana plasmática apical del tirocito, cercanas a la tiroperoxidasa. El H₂O₂, aceptor de electrones, facilita la oxidación del yoduro para su unión a la tirosina en forma de yodonio (I⁺) y el acoplamiento de los aminoácidos yodados merced a la acción de la TPO. El sistema enzimático de NADPH oxidasa utilizaría a los piridin nucleotidos reducidos como dadores de hidrógeno.

2.3.2.- TRANSPORTE TRANSMEMBRANA DEL YODURO

La captación de yoduro por los tirocitos es un primer paso crucial en la síntesis de las hormonas tiroideas; y debido a que la concentración de yodo en el plasma es muy baja, se precisa que la célula tiroidea disponga de proteínas para concentrar las cantidades necesarias de este elemento, por tal motivo, en estas células están presentes dos transportadores de yoduro, que se reconocen como participantes fundamentales de este proceso biosintético.

El transporte de yodo es un proceso activo que depende de la existencia de un gradiente de sodio a través de la membrana basal de la célula tiroidea, de modo que el transporte de dos iones de sodio provoca la entrada de un átomo de yodo contra un gradiente electroquímico. Este proceso, denominado “atrapamiento del yodo”, se consigue mediante la acción de una proteína de la membrana, el cotransportador de I/Na^+ o NIS. El NIS también transporta TcO_4 , ClO_4 y SCN . La afinidad del NIS por el yodo es muy superior a la que presenta en relación con otros aniones inorgánicos, como el bromuro o el cloruro, lo que explica a su vez la selectividad del mecanismo del transporte tiroideo.

El NIS es una glicoproteína intrínseca de la membrana plasmática, ubicado en la zona basolateral de la misma, perteneciente a la familia de transportadores de solutos SLC5A (Tabla 5), que en los tirocitos cataliza el transporte activo de yoduro mediante el acoplamiento de la translocación de sodio hacia el interior de la célula (a favor de su gradiente electroquímico) con la translocación simultánea de yoduro también hacia el interior de la célula (pero en contra de su gradiente electroquímico). La energía necesaria es provista por la actividad de la Na^+/K^+ adenosina trifosfatasa (Na^+/K^+ ATPasa) que desplaza al sodio (hacia afuera) y al potasio (hacia adentro) en contra de sus gradientes electroquímicos.

Tabla 5.- Transportadores de Solutos. Familia SLC5A

A1	Cotransportadores Na ⁺ /glucosa
A2	Cotransportadores Na ⁺ /glucosa de baja afinidad
A3	Cotransportadores Na ⁺ /mioinositol
A4	Simportador de prolina dependiente de Na ⁺
A5	Na ⁺ /I ⁻ Symporter
A6	Transportador de multivitaminas dependiente de Na ⁺

Actualmente está claro que NIS se expresa en varios tejidos, además de la presente en la glándula tiroides, entre los que se encuentran las glándulas salivales, células de la mucosa gástrica, células del cuello uterino, mama lactante y placenta; en donde además su expresión se regula de maneras diferentes. Así, bajo condiciones fisiológicas, la glándula tiroides, las glándulas salivales y células de la mucosa gástrica muestran acumulación constitutiva de yodo mediada por NIS. En cambio, en la glándula mamaria se expresa funcionalmente solo durante el embarazo tardío y la lactancia.

Un mecanismo importante a conocer en la regulación del transporte del yoduro es el que se encuentra relacionado estrechamente a las variaciones del aporte dietético del yodo: Niveles bajos de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación del yoduro. Niveles elevados suprimen la expresión del NIS y la captación del yoduro. Pero también se ha establecido que este cotransportador se encuentra regulado hormonalmente por la hormona estimulante de la tiroides o TSH.

El pasaje del yoduro al material coloide es mediado por un segundo transportador denominado Pendrina (PDS), una glicoproteína localizada sobre la zona apical de la membrana plasmática de las células foliculares de la tiroides, funcionando como un facilitador de la transferencia apical de yoduro al lumen folicular. La pendrina esta codificada por el gen llamado PDS que se localiza en el cromosoma 7q33-3^{1.1}, que contiene 21 exones que codifican una proteína de 780 aminoácidos (Pombo M, 2002).

Además de la pendrina, se ha identificado un tercer transportador proteico, denominado “Transportador Apical de Yoduro”. Esta proteína también transporta ácidos grasos de cadena corta, pero la relación entre los ácidos grasos y el transporte apical de yoduro todavía no está aclarada.

2.3.2.- ETAPA DE SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Conocidas las necesidades de yodo dietario, su mecanismo de transporte transmembrana, de la presencia de la tiroglobulina y su rol, de la participación de algunas enzimas como la TPO y las ThOX, se describe a continuación la secuencia en la síntesis de las hormonas tiroideas (GANONG, W F., s. f.):

I. Captación: es el transporte del yoduro (I^-) activamente mediante la proteína NIS, que concentra el yoduro en el interior de los tirocitos. Este yoduro transportado, proveniente del extracelular, constituye lo que se conoce como yodo del primer pool en el interior del tirocito (Coppo, 2001).

II. Transporte: del yoduro del primer y segundo pool desde la membrana basal a la membrana apical del enterocito, y la consiguiente salida del ion al coloide mediante la PDS, localizada en la membrana apical.

III. Oxidación: el yoduro es oxidado (donde participa el H_2O_2) mediado por la acción de la enzima tiroxidasa (Thox). Esta se ubica en la membrana apical de la célula como se ha comentado, y oxida el yoduro (I^-) en yodonio (I^+) (Pocock Gillian, 2005).

IV. Yodación: El yodonio se incorpora a la TG mediante la tiroperoxidasa (TPO), para producir las yodotirosinas hormonalmente inactivas. Se forman las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). (Figura 14).

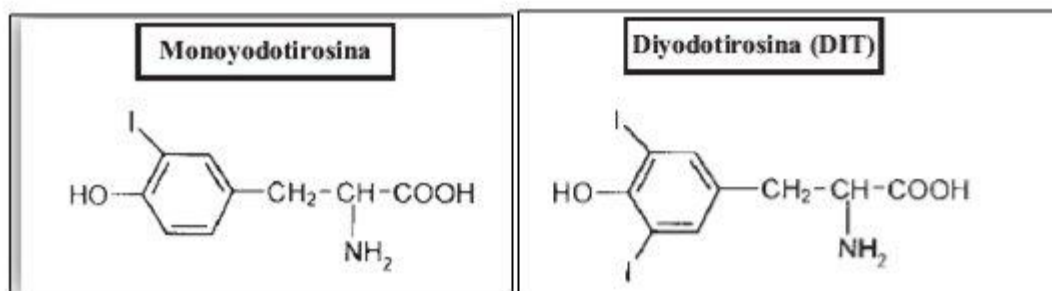


Figura 14 Captación de Yodo en 5, originando la DIT

Fuente: Víctor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo. “ Endocrinología”, 2006.

V. Acoplamiento: de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas, que son las T₄ (acoplamiento de dos DIT) y T₃ (acoplamiento de MIT mas DIT). En este proceso de acoplamiento también participa la TPO (Córdova, 2003). En el 90% de los casos, éste acoplamiento se produce entre dos moléculas de DIT, dando lugar a la formación de 3,5,3',5'tetrayodotironina o tiroxina(T₄) (Figura 15). En el 9% de los casos se producirá entre un residuo de MIT y un residuo de DIT, formando 3,5,5'triyodotironina (T₃) (Figura 16). El 1% restante se corresponde con una forma inactiva denominada 3,3',5' triyodotironina o rT₃ (reverseT₃) (Figura 17). Dado que el acoplamiento se produce sin que se rompa la molécula de TG, las hormonas tiroideas se almacenan formando parte de dicha proteína. En condiciones normales, la glándula tiroides puede almacenar hormonas tiroideas para asegurar las necesidades del organismo durante un período de 100 días aproximadamente (Córdova, 2003; Pocock Gillian, 2005).

VI. Captación: el coloide del lumen folicular es captado en pequeñas gotitas por dos procesos: macropinocitosis a través de la formación de pseudopodos de la membrana apical (endocitosis) y la micropinocitosis de pequeñas vesículas que se forman en la superficie apical.

VII. Ruptura: seguido de la endocitosis, las vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas, y se produce un proceso de proteólisis y degradación

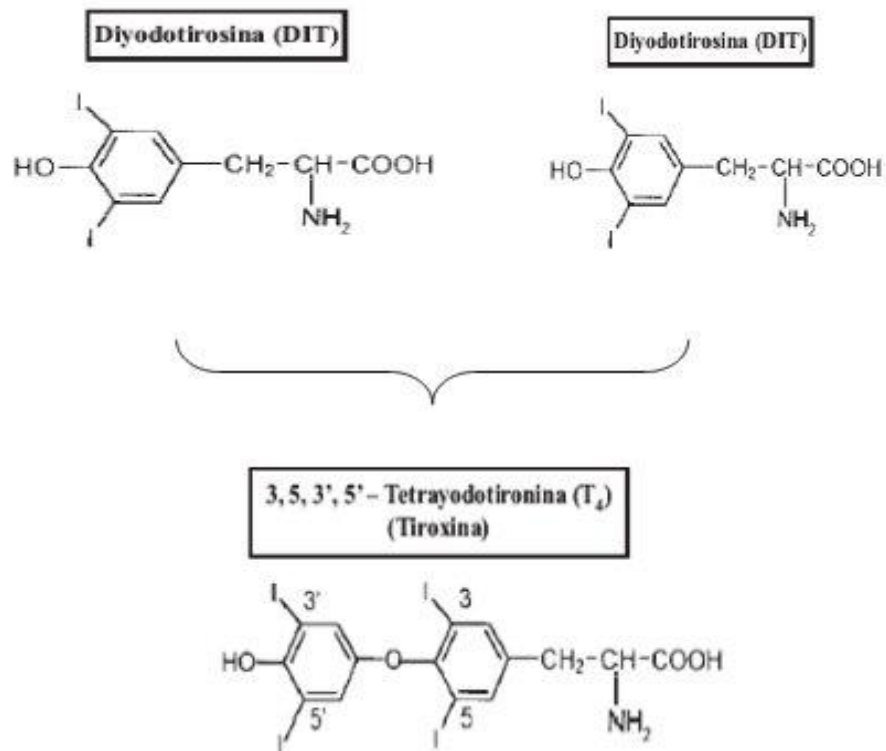


Figura 15.- Formación de Tiroxina

Fuente: Víctor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo. "Endocrinología". 2006.

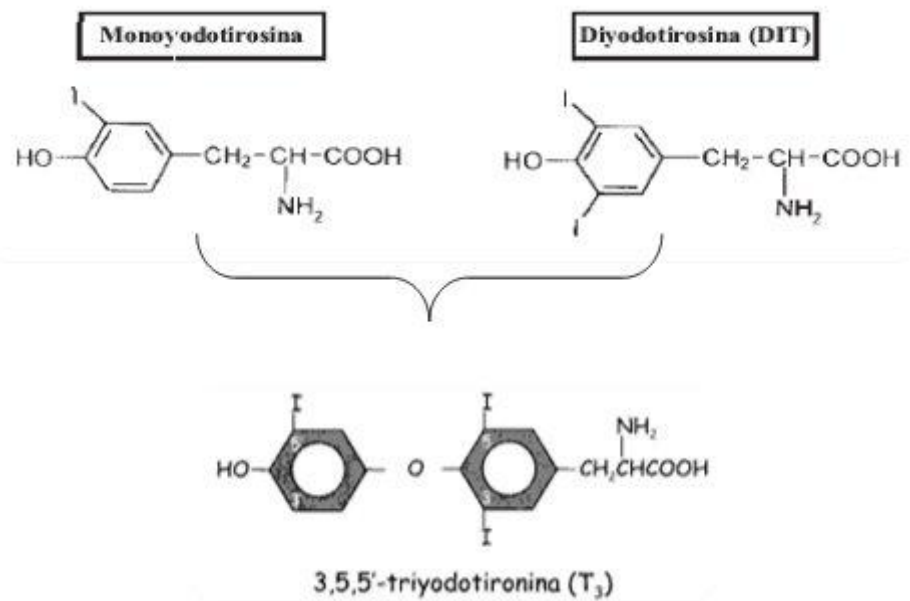


Figura 16.- Formación de Triyodotironina

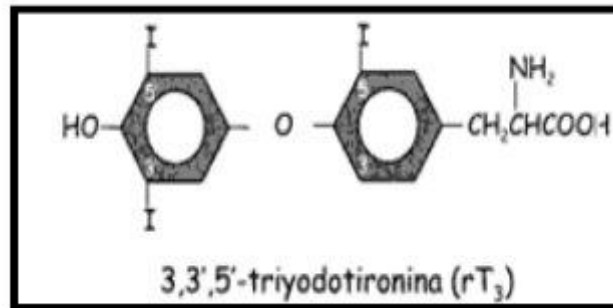


Figura 17.- Formación de rT₃

Fuente: Víctor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo. "Endocrinología". 2006.

de TG, catalizado por catepsina D y por tiol proteasas, las cuales son activas al pH ácido de los lisosomas. Mediante esta acción se liberan MIT, DIT, T₄ y T₃ de la TG tras la ruptura de los enlaces peptídicos que mantienen estas yodotirosinas y yodotironinas con las TG. Las hormonas tiroideas, dentro del lisosoma, pasan luego al citosol y posteriormente al plasma. Este mecanismo aun permanece incierto, pero posiblemente esté involucrado el transportador MCT8 en la salida de estas hormonas desde los fagolisosomas al citosol y la circulación general.

2.3.3.- ETAPA DE SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas formadas tras el acoplamiento se almacenan en el coloide presente en el lumen de los folículos tiroideos unidas a la TG.

Las hormonas para poder ser liberadas a la circulación sistémica la tiroglobulina debe ser internalizada hacia el interior del tirocito, y de aquí, luego pasar a la sangre:

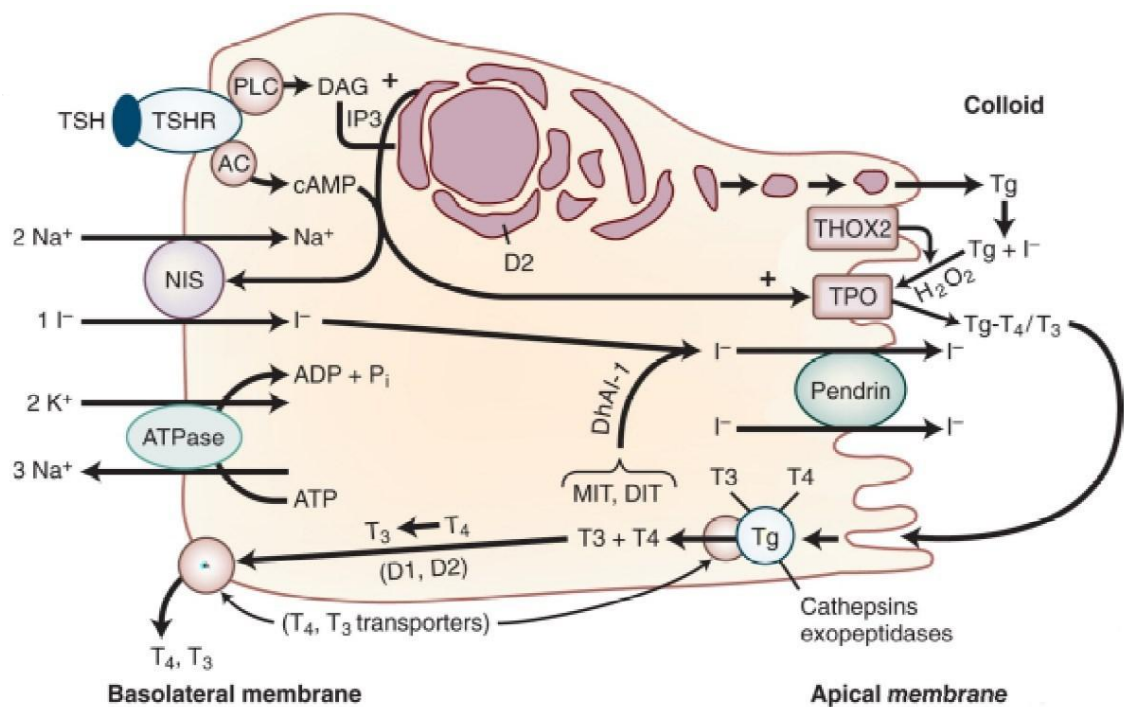


Figura 18. Síntesis-Secreción de Hormonas Tiroideas

Las yodotirosinas MIT y DIT liberadas de la TG sufren un proceso de deshalogenación por la acción de enzimas deshalogenasas (Dhal), presentes en el citosol de los tirocitos (es importante hacer notar que estas enzimas son diferentes de las que actúan sobre el yodo unido a las yodotironinas T_4 y T_3), de esta manera el yodo separado de las tirosinas es reciclado, el cual constituye el yodo del segundo pool, este junto con el del primer pool comienzan un nuevo ciclo de síntesis hormonal. Este proceso de generación de yoduro intracelular mediante la deshalogenación es uno de los mecanismos desarrollados para ahorrar yodo, siendo esto cuantitativamente importante en situaciones de carencia de yodo (Figura 18).

Actualmente se sabe que no toda la TG internalizada es degradada, 10% pasa por transcitosis directamente al plasma, merced a la acción de la megalina, una proteína integral de membrana que actúa como receptor endocítico, que se expresa en la superficie apical del tirocito del lado del lumen folicular. Estructuralmente la megalina pertenece a la familia de las lipoproteínas de baja

densidad, que contiene cuatro dominios de unión a ligando, consistentes en repeticiones ricas en cisteína, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático. Durante la transcitosis parte de la megalina complejada con la TG también pasa al plasma.

La yodotironina secretada en mayor cantidad por la glándula tiroides es la T_4 , pero aquella T_3 liberada desde esta glándula en parte proviene de la síntesis de esta hormona y en parte de la transformación, por desyodación de la T_4 a T_3 , mediante la acción de las Desyodinasas tipo 1 y 2. (ver producción extratiroidea de T_3)

2.3.4.- TRANSPORTE PLASMÁTICO Y DISTRIBUCIÓN TISULAR DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La T_3 y T_4 circulan en sangre en su mayor parte unidas a proteínas plasmáticas. Son tres las principales proteínas séricas encargadas del transporte: la Albumina, la Globulina de unión a la tiroxina (TBG) y la Transtiretina (TTR o TBPA) (Vila et al., 2012).

Como consecuencia de la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas séricas se consigue aumentar las reservas de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y, quizás, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones histicas (evitando el exceso en los tejidos). Estas tres proteínas se producen en el hígado y las oscilaciones en su síntesis y degradación, así como, alteraciones en su estructura, producen cambios en las concentraciones de HT en plasma. La producción de TBG, por ejemplo, está bajo el control de los estrógenos, por lo que hay aumentos de TBG y de las concentraciones de T_4 y T_3 en mujeres que reciben anticonceptivos orales y en el embarazo. La TTR se origina en el hígado y en los plexos coroideos y se ha implicado en el mecanismo de entrada de T_4 en el sistema nervioso central.

La T_4 se une a TBG en un 70%, a la albumina en un 20% y a TTR en un 10%. La T_3 se une principalmente a TBG (80%), y el resto a albumina y

TTR. Pero, puesto que la T_4 se une a las proteínas plasmáticas con una afinidad 10 veces mayor que la T_3 su tasa de aclaramiento metabólico es más lento, por lo tanto la vida media de T_4 es mayor (7 días) que la vida media de T_3 (menos de 24 horas).

La hormona unida a proteínas esta en equilibrio reversible con una pequeña fracción no unida o "libre". Solo la hormona libre esta biológicamente disponible para los tejidos. Por consiguiente, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo están dirigidos al mantenimiento de las concentraciones normales de hormonas libres.

2.3.5.- PRODUCCIÓN EXTRATIROIDEA DE T_3

De las hormonas tiroideas, la T_4 es en comparación con la T_3 , la que en mayor cantidad se secreta desde la glándula tiroides. Sin embargo, la T_3 es de las 2 hormonas la que posee mayores efectos a nivel de los tejidos periféricos, por lo cual esta sería la verdadera hormona, o la forma activa, considerándose a la T_4 como una pro-hormona, la que por desyodación se convertiría en T_3 .

Se conocen tres enzimas denominadas Desyodasas (D_1 , D_2 y D_3), capaces no solo de catalizar la desyodación de T_4 , sino de las yodotironinas menos yodadas. Se diferencian entre sí por los tejidos en los que predominan, su preferencia por sustrato, requerimientos de cofactores, características cinéticas, y sensibilidad a diferentes inhibidores (Figura 19).

Recientemente se han caracterizado y clonado los genes que codifican estas tres enzimas en varias especies. En seres humanos, el gen de D_1 está localizado en el cromosoma 1p32-33; D_2 encuentra en el 14q24.2-q24.3; y D_3 se ubica en 14q32.

La Desyodasa 1 cataliza la conversión de T_4 a T_3 , y la conversión de T_3 a T_2 . Se sugiere que esta selenoproteína juega un rol importante en la recuperación del yoduro de los derivados inactivos para su reutilización en la síntesis de hormonas tiroideas. Sin embargo, y teniendo en cuenta que esta

Tesis Doctoral

enzima se expresa en las células parenquimatosas hepáticas, células del túbulo proximal renal y en las células foliculares tiroideas su principal rol es generar las concentraciones plasmáticas de T_3 . La actividad de D_1 en el hígado y en el riñón esta aumentada en el hipertiroidismo y disminuida en el hipotiroidismo. Es inhibida por propiltiouracilo (PTU).

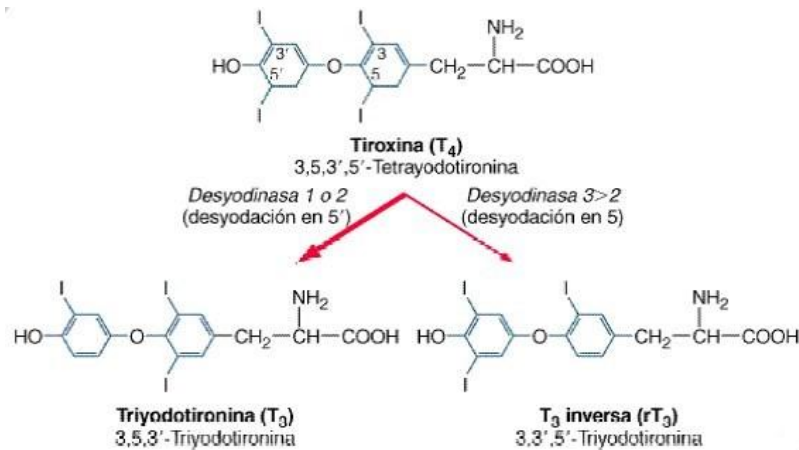


Figura 19. Desyodasas

La Desyodasa 2 también convierte T_4 a T_3 . También puede convertir T_3 reversa (rT_3) en T_2 . Se expresa primariamente en el cerebro, en la adenohipofisis y en el tejido graso pardo, pero también actúa en la glándula tiroidea y en el músculo esquelético, y el mRNA para esta enzima se expresa además en el corazón. Esta enzima es la responsable de la producción intracelular de T_3 en los tejidos periféricos a partir de la T_4 circulante. La actividad de D_2 aumenta en el hipotiroidismo disminuye en el hipertiroidismo (al revés de lo que sucede con la D_1). No se inhibe por PTU, al contrario de lo que ocurre con D_1 .

La Desyodasa 3 cataliza la desyodación de T_4 convirtiéndola en rT_3 y T_3 en T_2 , se encuentra en una gran variedad de tejidos como cerebro, piel, hígado, intestino y placenta. La expresión de D_3 es mayor en el tejido fetal que en el adulto. Su actividad esta aumentada en ciertos tumores, incluyendo hepatocarcinoma, hemangioma y carcinoma de células basales. Por su

expresión en el tejido fetal y en el tumoral, D_3 ha sido considerada una proteína oncofetal. La actividad de D_3 se incrementa en cerebro y piel en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo (igual que en D_1), pero este efecto no ocurre en la placenta. La enzima D_3 al igual que la D_2 no se inhibe por PTU.

Las diferentes actividades enzimáticas contribuyen a las disponibilidades intracelulares de T_3 de modo diferente para distintos tejidos. En cada tejido la T_3 intracelular tiene una doble procedencia: la T_3 plasmática y la generación local de T_3 a partir de T_4 . Mediante la regulación de la actividad de las diferentes enzimas, cada tejido puede modular la cantidad de la forma hormonal activa, la T_3 , de acuerdo con sus requerimientos, y de forma independiente para diferentes tejidos.

2.3.6.- AUTOREGULACION TIROIDEA

La glándula capacidad de regular la cantidad de yoduro que capta y la cantidad de hormona que sintetiza, incluso en ausencia de TSH. El objetivo principal de los mecanismos de autorregulación tiroidea es el de permitir la regulación de la secreción de hormonas tiroideas ante un aumento brusco de las disponibilidades de yodo. Si por administración aguda de este elemento las concentraciones circulantes se hacen de 10 – 100 veces superiores a las habituales, se reduce la formación de AMPc en respuesta a la TSH, disminuyendo tanto la síntesis de TG como su yodación. Este efecto se conoce como Efecto Wolff- Chaikoff. La glándula normal es capaz de escapar de este efecto inhibitorio gracias a un servomecanismo negativo intratiroideo, que reduce el transporte activo del yoduro.

Es muy probable que intervenga en ello un compuesto yodado orgánico aun no bien identificado. Como consecuencia, el yoduro intratiroideo disminuye por debajo de las concentraciones inhibitorias, y se alcanza una nueva situación de equilibrio en la que se secretan las mismas cantidades de hormona que con anterioridad al bloqueo. Por lo tanto, por el efecto Wolff –

Chaikoff, la glándula se autorregula evitándose el hipertiroidismo inicial por un exceso de yodo, y por el mecanismo de escape se evita el hipotiroidismo que podría resultar de un bloqueo prolongado excesivamente.

2.3.7.- EJE TIROTROPO

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) es el regulador endocrino dominante de la función de glándula tiroides. Básicamente se encarga del trofismo glandular, del metabolismo del yodo, de la síntesis de hormonas tiroideas y su secreción a la circulación sanguínea.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endocrino. En este eje se distinguen 3 escalones: hipotálamo, hipófisis y tiroides. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. A su vez, las hormonas tiroideas por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y TSH a nivel hipotalámico e hipofisario respectivamente. Como factor externo al sistema, los estrógenos aparecen estimuladores de la síntesis y secreción de TSH, hecho que puede servir para explicar la mayor incidencia de enfermedades de la tiroides en el sexo femenino. *El “punto de ajuste” en este eje es el establecido por la TSH.* Las células tirotropas hipofisarias actúan no solo como el locus de regulación, sino también como un comparador, pues el organismo considera que los niveles de hormonas tiroideas que recibe la hipófisis son “representativos” de los que están recibiendo otros tejidos periféricos. De esta forma, tejidos como el muscular o el adiposo no precisan emitir un mensaje propio sobre la recepción adecuada de T₃ y/o T₄ inactivos (Córdova, 2003; Pocock Gillian, 2005) (Figura 20).

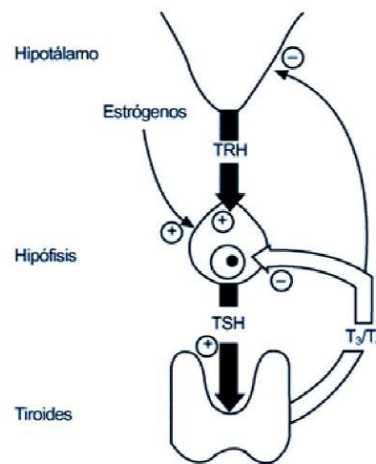


Figura 20. Eje Tirotrófico

Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diario; alcanza su nivel máximo por la noche. Esta hormona hipofisaria posee receptores de membrana, y en consecuencia es necesario el empleo de segundos mensajeros biológicos como mecanismo de transducción de señal. Así la unión de la TSH a su receptor en la glándula tiroides estimula la vía de la protein quinasa “A” (PKA), vía relacionada estrechamente con la proliferación celular a nivel glandular, controlando el trofismo tiroideo. Por otro lado, a través de la unión de la TSH al mismo receptor se activa la vía de la protein quinasa “C” (PKC), siendo importante esta en la síntesis de peróxido de hidrógeno.

En resumen, la TSH a nivel de la glándula tiroides ejerce diversos efectos y a diferentes “niveles”, puede resumirse de la siguiente manera:

1. A nivel del tirocito:

- a. Aumenta la expresión de los receptores de TSH y su up-regulación.
- b. Aumenta el tamaño (hipertrofia) y la función secretoria de células tiroideas.

Tesis Doctoral

- c. Aumenta el número de células (hipertrofia) de la glándula y hace que se transformen de cuboides en cilíndricas.

2. Metabolismo del Yoduro

- a. Incremento del NIS a largo plazo.
- b. Aumento de la concentración del yoduro folicular.
- c. Aumento del flujo sanguíneo de la glándula y con ello aporte de yoduro.
- d. Incremento en el eflujo de yoduro desde el tirocito.

3. Síntesis de HT

- a. Aumento de la expresión de TG y TPO.
- b. Aumento del peróxido de hidrogeno.
- c. Aumento del NADPH por medio de la vía de las pentosas.
- d. Aumenta la yodación de la tirosina y su acoplamiento para formar hormonas tiroideas.

4. Secreción de HT

- a. Aumenta la proteólisis de la TG intrafolicular.
- b. Aumento de la liberación de TG en el plasma a través de la membrana basolateral.

2.3.8.- RECEPTOR DE HORMONAS TIROIDES Y MECANISMO DE ACCIÓN GENOMICO

Si bien no es el único, las hormonas tiroideas poseen como principal mecanismo de acción las modificaciones a nivel génico, ya sea, aumentando y/o inhibiendo la expresión de determinados genes, muchos de ellos

involucrados con las vías metabólicas, como la lipogénesis, gluconeogénesis y otras; como así también con los procesos de proliferación celular y apoptosis.

Para poder ejercer estas modificaciones genómicas estas hormonas deben unirse a sus receptores, los cuales se encuentran dentro de las células dianas, un grupo de receptores integrantes de la superfamilia de receptores nucleares.

Los receptores para las hormonas tiroideas (TR) están codificados por dos genes diferentes, TR α y TR β , los cuales se localizan localizados en el cromosoma 17 y 3, respectivamente. Se conocen actualmente casi una docena de isoformas de los TR, sin embargo no todos ellos son funcionales, inclusive algunos de ellos tienen una localización mitocondrial.

A partir del gen TR α , localizado en el cromosoma 17 se generan hasta 6 isoformas conocidas actualmente.

Por remoción alternativa de intrones se generan dos isoformas, TR α_1 y TR α_2 . Para el caso del TR α_1 , se encuentra altamente expresado en músculo esquelético, grasa parda y corazón. Por otro lado es importante clarificar que TR α_2 no es considerado un receptor para HT, ya que esta isoforma no es capaz de unirse a la T₃ debido carece de los aminoácidos que interactúan con la hormona. Se postula que esta variante, altamente expresada en tejidos tales como testículo, cerebro, riñón, grasa parda, etc., podría ser un inhibidor endógeno de la acción de TR (Cheng, Leonard, & Davis, 2010).

Por utilización de un promotor alternativo y posterior procesamiento diferencial del ARN mensajero se generan otra dos isoformas, TR $\Delta\alpha_1$ y TR $\Delta\alpha_2$, que se las encuentran principalmente en pulmón e intestino. Estas isoformas no unen a T₃ y se podrían comportar como antagonistas de igual forma que TR α_2 .

Tesis Doctoral

La cadena opuesta del locus TR α codifica para una molécula Rev-erbA, que si bien pertenece a esta familia de receptores nucleares no se conoce ligando alguno para el mismo (un receptor huérfano). Este receptor se encuentra en grandes cantidades en adipocitos y musculo.

En tanto que a partir del gen TR β se generan cuatro isoformas a través de la elección de un promotor alternativo: TR β_1 , TR β_2 , TR β_3 y TR $\Delta\beta_3$ (Bhargava, Lei, & Ingbar, 2009).

TR β_1 se encuentran en hígado, riñón y cerebro. La expresión del gen para TR β_2 está limitada exclusivamente a hipotálamo, hipófisis, oído interno y retina. Esta isoforma es la responsable a nivel hipotalámico de la regulación negativa del gen de TRH y a nivel hipofisario haría lo mismo con la producción de TSH. El gen de TR β_3 se encuentra en riñón y pulmón, aunque su participación en el mecanismo de acción de hormonas tiroideas no está esclarecida aun.

Para poder mediar este mecanismo de acción genómico y su consecuente efecto las hormonas tiroideas deben encontrar estos receptores en el núcleo celular de la célula blanco, razón por la cual es condición indispensable atravesar la bicapa de lípidos de las células.

Se han descrito varios mecanismos de pasaje de la membrana plasmática. Por un lado se asume que por el carácter hidrofílico de estas hormonas, estas atravesarían la membrana plasmática por difusión simple. Por otro lado, se describió el paso de estas hormonas a través de receptores de membrana, mediante el mecanismo de endocitosis mediada por receptores. Más recientemente se postulo la presencia de transportadores de membrana, que permitirían el acceso de estas hormonas al citosol de las células dianas.

Es imprescindible para poder comprender los mecanismos moleculares de acción de la hormonas tiroideas entender que estos receptores funcionan como factores de transcripción específicos, que se unen a secuencias

determinadas del gen las cuales expresan o reprimen la transcripción. Que en ausencias de T_3 , el TR se encuentra asociado a cofactores de acción negativa, como el NCoR (Nuclear Receptor Corepresor) y SMRT (Silencing Mediator for Retinoid and Tiroid receptors), produciendo el reclutamiento de las desacetilasas de histonas (HDACs), provocando la compactación de la cromatina y reprimiendo el proceso de transcripción.

Independientemente del mecanismo para atravesar la membrana plasmática, una vez en el citoplasma las hormonas tiroideas migran hacia el núcleo y allí se unen a su receptor (TR). El receptor se dimeriza con el receptor de ácido retinoico (RXR). Al unirse con la T_3 , el receptor cambia de conformación y disminuye su afinidad por los corepresores, intercambiándolos por coactivadores, como p300 y CBP. Algunas de estas proteínas tienen actividad de acetilasas con lo cual las histonas se acetilan, y la cromatina se desenrolla, facilitándose la transcripción. En cambio otros interactúan con la maquinaria basal de la transcripción haciendo lo mismo con el proceso nuclear.

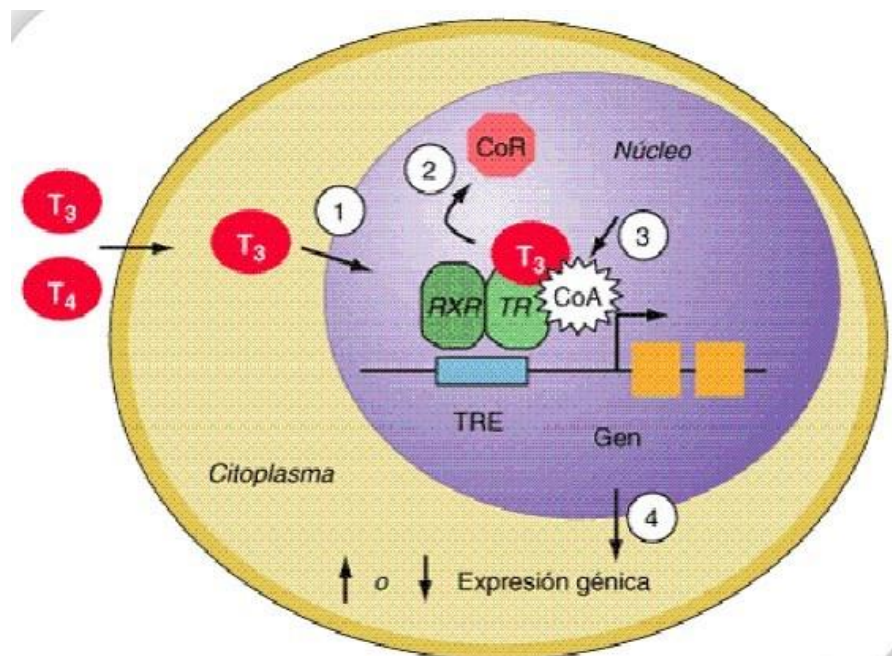


Figura 21. Mecanismo de Acción Genómico

Este mecanismo de acción genómico explicado hasta aquí solo es válido para aquellos genes que se expresan (positivamente o que aumentan) por acción de las hormonas tiroideas tras unirse a su receptor. Para el caso de los genes regulados negativamente el proceso es el inverso: estimulados en ausencia de hormonas e inhibidos cuando la T_3 se une a su receptor. Aquí el complejo hormona-receptor heterodimerizado se uniría a secuencias del ADN llamadas elementos de respuesta negativa (NRE), reclutando en este caso a correpresores y desacetilasas, reprimiéndose la transcripción del gen diana. Otra explicación es que el TR podría interferir con la acción de otros factores de transcripción específicos o con la maquinaria basal (Furuya, Lu, Guigon, & Cheng, 2009) (Figura 21) .

2.3.9.- MECANISMOS DE ACCIÓN NO GENÓMICOS y ACCIONES RÁPIDAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Además del clásico modo de acción nuclear de las hormonas tiroideas, un número de efectos rápidos en el citosol y en la membrana plasmática han sido identificados y referidos a ellos como “acciones no genómicas”. Estas acciones de las hormonas tiroideas son mayoritariamente extranucleares, y parecen ser independientes del receptor de hormonas tiroideas (Kronenberg, Henry M, 2008). Así, entre estas acciones de las hormonas tiroideas se puede mencionar la regulación del transporte transmembrana de K^+ , Ca^{++} y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares; y la regulación de algunas proteínas quinasas, entre estas últimas se encuentra PK-C, PK-A y ERK/MAPK (Guyton et al., 2006; Kronenberg, Henry M, 2008).

Estos eventos, no completamente dilucidados aun, de efectos rápidos y cambios electrofisiológicos predominan en el sistema cardiovascular.

Particularmente en el miocárdico las hormonas tiroideas estimulan la actividad de la bomba de Ca^{++} ATPasa de la membrana plasmática y retículo

sarcoplasmico, de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa, del antitransportador Na^+/H^+ , y de la corriente rectificadora de K^+ (I_k) de los miocitos, además de la up regulation de los receptores β -adrenergicos. Estas acciones no genómicas de las hormonas tiroideas favorece la contractilidad miocárdica y la frecuencia de contracción miocárdica por minuto de tiempo (Guyton et al., 2006; Molina, Patricia E, 2006) (Figura 22).

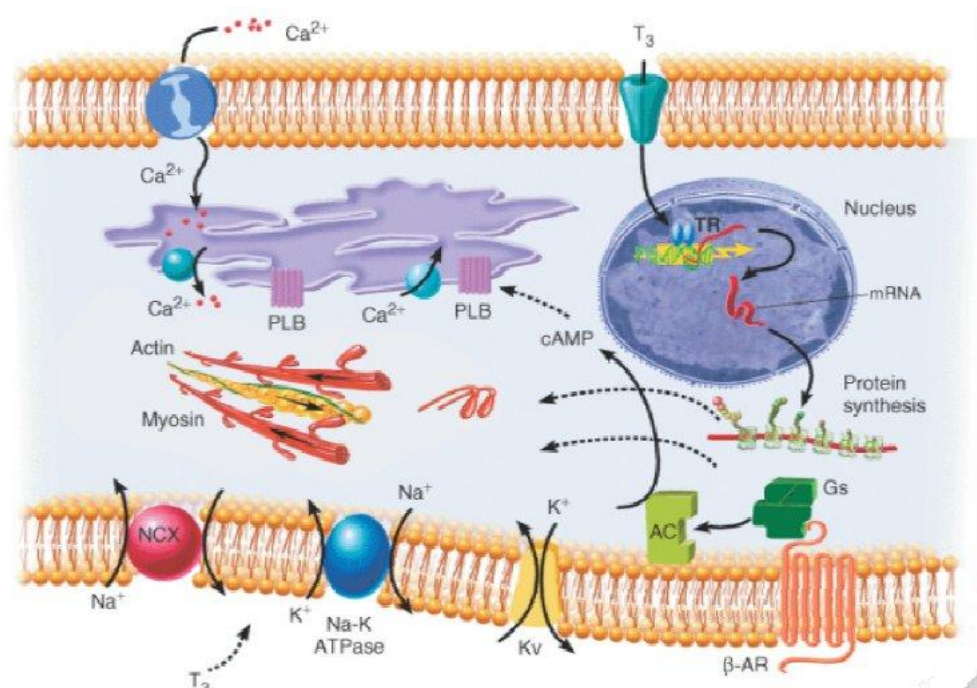


Figura 22. Mecanismo de Acción No Genómico

Para explicar esta mayor fuerza de contracción miocárdica es necesario tener en cuenta que aquí intervienen la actina y miosina, que esta última aumenta su síntesis por efecto genómico de las hormonas tiroideas. Que se necesita de Ca^{++} intracelular para que se produzca la contracción, y que este ion es provisto por el retículo endoplásmico, al abrirse las compuertas de los canales lentos de Ca^{++} operados por voltaje al producirse la despolarización de las células cardíacas y que esto es modulado, al menos en parte, por las hormonas tiroideas, a través de sus efectos no genómicos (Scapin, Leoni, Spagnuolo, Fiore, & Incerpi, 2009).

Tesis Doctoral

En cuanto a la activación de la PKA por parte de las hormonas tiroideas tiene como función fosforilación de los canales lentos de calcio y de fosfolamban. La fosforilación de los canales lentos origina un aumento en la probabilidad de apertura de los mismos, con el consiguiente incremento del calcio intracelular. La fosforilación de fosfolamban (proteína pentamérica que controla la bomba de Ca^{++}) aumenta la velocidad de recaptación del ion calcio por el retículo sarcoplásmico (Scapin et al., 2009).

Por otro lado, es conocido el efecto de las hormonas tiroideas sobre la mitocondria. La presencia de receptores mitocondriales para T_3 produce efectos directos sobre esta organela. La isoforma p28 de estos receptores mitocondriales estaría involucrado en los efectos termogénicos a través de la interacción con proteínas desacoplantes (uncoupling protein) y la adenina nucleótido translocasa, esta última transporta el ADP citosólico a matriz mitocondrial, de esta manera el nucleótido modula de manera alostérica positiva enzimas del ciclo de Krebs y con ello la síntesis de ATP en última instancia. La isoforma p48 de estos receptores mitocondriales podría interactuar con el genoma mitocondrial comportándose como un factor transcripcional incrementando la expresión de la citocromo C oxidasa. Estos efectos mitocondriales que conducen a un incremento en la producción y utilización de ATP explican las acciones termogénicas de las hormonas tiroideas, que conllevan siempre un aumento del consumo de oxígeno (un aumento del metabolismo basal).

2.3.10 EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL ORGANISMO

El efecto general y principal de estas hormonas consiste en la activación general de un gran número de genes. Por consiguiente, en casi todas las células del organismo se sintetizan una elevada proporción de enzimas proteicas, proteínas estructurales, transportadoras y otras sustancias. El resultado neto es

un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo (Radenne et al., 2008).

Dado que cada órgano posee diferente expresión de los receptores y de sus diferentes isoformas, y que también existen desigualdades en la actividad de las deydodasas, cabe asumir que existen diferencias en las respuestas en los diferentes órganos.

2.3.10.1.- Efectos sobre el crecimiento

Se manifiesta sobre todo durante la vida fetal y en los primeros años de vida posnatal. Induce el crecimiento y desarrollo normal del cerebro. Si el feto no llegara a recibir cantidades suficientes de hormonas tiroideas, el crecimiento y maduración del sistema nervioso central antes y después del nacimiento se verían retrasadas resultando en una disminución del tamaño y funciones normales, conllevando un retraso mental permanente en caso de no recibir un tratamiento específico en los primeros días o semanas de vida.

2.3.10.2.- Metabolismo basal

Las hormonas tiroideas aceleran el metabolismo de todos los tejidos corporales, salvo la retina, bazo, testículos y los pulmones. En presencia de una cantidad importante de T_4 , el índice metabólico basal puede aumentar en un 60 a 100 % con relación al valor normal. Esta aceleración del metabolismo determina un aumento del consumo de glucosa, grasas y proteínas.

- Se incrementa la absorción de glucosa desde la luz intestinal. Estimula casi todas las fases del metabolismo de los hidratos de carbono, entre ellos, mayor secreción de insulina que lleva a la rápida captación de glucosa por las células. Las hormonas tiroideas además promueven el aumento de glucogenolisis y gluconeogenesis, por tal razón, tienen un efecto hiperglucemiante.

Tesis Doctoral

- La hormona tiroidea potencia gran parte de los aspectos del metabolismo de los lípidos, movilizándolos con rapidez desde el tejido adiposo, con lo que disminuye el depósito de grasa. Ello incrementa la concentración plasmática de ácidos grasos libres y acelera considerablemente su oxidación por parte de las células (Paoli-Valeri et al., 2005)..
- Además induce a un descenso de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triacilglicérols, aumentando, entre otros factores, los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células hepáticas. Determinando así su rápida eliminación o depuración del plasma por parte del hígado.
- Dado que las vitaminas forman parte integral de las enzimas y coenzimas metabólicas, el aumento del índice metabólico acelera el índice de utilización de vitaminas y aumenta el riesgo de carencias vitamínicas.

2.3.10.3.- Efectos cardiovasculares

La función cardiovascular está estrechamente ligada a la función tiroidea. La aceleración del metabolismo conduce al aumento del consumo de oxígeno y la producción de metabolitos finales, con un aumento resultante de la vasodilatación.

El aumento del flujo sanguíneo es particularmente importante en la piel para disipar el calor corporal asociado a la aceleración del metabolismo. Se incrementan el volumen sanguíneo, frecuencia y contractilidad cardíaca, como así también la ventilación con el fin de preservar la oferta de oxígeno a los tejidos corporales (Brenta, 2006; Perel & Echin, 2006).

Tabla 6.- Efectos fisiológicos de las Hormonas Tiroideas		
Tejido Blanco	Efecto	Mecanismo
Corazón	Cronotrópico	Incrementa el número y la afinidad de los receptores β adrenérgicos
	Inotrópico	Aumenta las respuestas a las catecolaminas circulantes Incrementa la proporción de las cadenas pesadas de la miosina (con mayor actividad de la ATPasa)
Tejido Adiposo	Catabolico	Estimula la lipólisis
Musculo	Catabolico	Incrementa la degradación de las proteínas
Hueso	Desarrollo	Promueve el crecimiento y el desarrollo esqueléticos normales
Sistema Nervioso	Desarrollo	Promueve el desarrollo encefálico normal
Intestino	Metabolico	Incrementa la velocidad de absorción de los carbohidratos
Lipoproteína	Metabolico	Estimula la formación de los receptores de las LDL
Otros	Calorigeno	Estimula consumo de oxígeno por los tejidos metabólicamente activos (excepto: testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo, adenohipofisis) Incrementa la tasa basal

2.3.10.4.- Efectos gastrointestinales

Las hormonas tiroideas estimulan la función de todo el tracto gastrointestinal, induciendo un aumento de la motilidad y sus secreciones. Estimula también el apetito y la ingesta de alimentos para proveer así un sustento para la actividad metabólica aumentada.

2.3.10.5.- Efectos sobre la función muscular

La influencia de la HT desencadena una reacción muscular enérgica, debido a que favorece la contracción muscular, la biosíntesis de miosina y de enzimas lisosómicas, aumenta la actividad de la creatinina quinasa (CK o CPK)) y, como se mencionó anteriormente, incrementa la captación celular de glucosa.

2.3.10.6.- Efecto sobre las gónadas

Las hormonas tiroideas provocan variaciones en las concentraciones de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que implica cambios en la fracción libre de las hormonas sexuales. En el hipertiroidismo aumentan los niveles plasmáticos de SHBG, provocando irregularidades menstruales e impotencia.

2.3.10.7.- Efectos sobre el sistema óseo

Estimula tanto la osteogénesis como la osteolisis. El estímulo de la osteogénesis lo realiza directamente a través del estímulo de proteínas implicadas en la formación de la matriz ósea, como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y colágeno. El estímulo de la osteolisis lo realiza indirectamente a través del efecto paracrino de factores secretados por los osteoblastos que activarían a los osteoclastos que son los que median la reabsorción ósea.

Aunque la hormona tiroidea no es necesaria para el crecimiento óseo lineal hasta después del crecimiento, es fundamental para la maduración de los centros de crecimiento en los huesos fetales.

La hormona tiroidea también estimula la remodelación del hueso maduro mineralizado. La T_3 estimula la reabsorción ósea al aumentar la liberación local de citocinas de reabsorción, como las interleuquinas. Los osteoblastos y sus precursores tienen receptores de T_3 .

La progresión normal del desarrollo y la erupción dentaria dependen de la hormona tiroidea, al igual que la normalidad del ciclo de renovación en la epidermis y los folículos pilosos.

2.3.10.8.- Efecto en el embarazo

La TRH materna cruza la barrera placentaria y parece tener algún rol en la maduración del eje pituitario tiroideo en el feto; al contrario la TSH no cruza la barrera placentaria y así no tiene ningún efecto en la vida fetal. En la mujer embarazada, las concentraciones séricas de T_3 y T_4 totales se elevan debido a un aumento, en promedio de 2 veces, en la síntesis y concentración sérica de la TBG y a una reducción de la tasa de degradación periférica de la misma. Este aumento de la TBG ocurre especialmente por el aumento en las concentraciones séricas de los estrógenos maternos, los cuales inducen desde el día 20 postovulatorio, una mayor síntesis hepática de la TBG. La mayor concentración sérica de la TBG se alcanza entre las semanas 20-24 de la

gestación, luego se mantiene elevada hasta unas pocas semanas postparto. A diferencia de lo que ocurre con la TBG, las otras proteínas fijadoras de hormonas tiroideas no se elevan. De hecho, la concentración de la albumina disminuye por el aumento del volumen vascular propio del embarazo (fenómeno de hemodilución) y la prealbumina permanece estable.

La concentración sérica de TSH tiende a estar suprimida especialmente en el primer trimestre del embarazo, al parecer por el efecto de la gonadotropina corionica humana (hCG), sobre los receptores de la TSH de los tirocitos foliculares. Este efecto se ha denominado “spillover” o sobrederramamiento de la hCG sobre los receptores de la TSH. Por esta acción de la hCG sobre los receptores de la TSH en los tirocitos foliculares, estos son activados. Para entender este concepto, debe recordarse que la hCG comparte la subunidad alfa de su molécula con la de la TSH y por eso, a diferencia de la unión de alta afinidad y alta especificidad de la TSH a su receptor tiroideo, la hCG se une por un enlace de baja afinidad y baja especificidad en dichos receptores. Sin embargo, por la alta concentración circulante de la hCG que existe en el primer trimestre del embarazo, se logra activar el receptor de la TSH y se desencadenan sus acciones posteriores, pero de una magnitud inferior a lo que lo hace la TSH. Esto explica porque las pacientes se mantienen eutiroideas, pero con una T_4 libre en el límite superior normal del rango de referencia para mujeres no gestantes.

2.3.10.9.- Efecto sobre el SNC

La HT es imprescindible para el desarrollo del SNC. El receptor de T_3 se expresa en el encéfalo durante toda la vida fetal. La actividad de la 5' desyodasa aumenta, lo que asegura la conversión eficaz de T_4 en T_3 . La degradación de la T_3 disminuye. Por lo tanto, durante su desarrollo el SNC está sometido a amplios efectos de la T_3 sobre la expresión génica. Si existe una deficiencia intrauterina de HT se altera el crecimiento de la corteza cerebral y cerebelosa, la proliferación de los axones y la ramificación de las dendritas, así

como la mielinización. Si la deficiencia de HT no se detecta ni se corrige inmediatamente después del nacimiento, se produce una lesión encefálica irreversible. Estos defectos anatómicos se acompañan de anomalías bioquímicas. Sin HT, el contenido de ARN y proteínas, la síntesis proteica, los niveles de enzima necesaria para la síntesis de ADN, el contenido lipídico y proteico de la mielina, los receptores de neurotransmisores y la síntesis de esta sustancia disminuyen en diversas áreas del encéfalo (Hiroi et al., 2006).

2.4.- Exploración clínica y funcional del tiroides

Como en toda patología médica, se ha de realizar una completa historia clínica, indagando en los síntomas con que se manifiestan las enfermedades tiroideas, e incluyendo una minuciosa exploración general y de la glándula tiroidea.

2.4.1.- Inspección del cuello

El tiroides se halla situado en la parte central anterior e inferior del cuello por delante de la tráquea, justo debajo de la laringe y encima del yugulum esternal. La inspección se hará de frente y lateral, con el paciente sentado y el cuello ligeramente extendido. En la población general, el tiroides no es visible ni palpable (salvo en mujeres jóvenes y embarazadas). Se observará si hay cicatrices, eritema, ingurgitación venosa o bultoma que se desplaza con la deglución. También se debe inspeccionar el dorso de la lengua que es el origen del conducto tirogloso y en raras ocasiones en él se localiza tejido tiroideo ectópico.

2.4.2.- Palpación

Se realiza con la yema de los dedos (índice y tercer dedo preferentemente) de ambas manos, primero desde delante y luego desde detrás, con el paciente de pie o sentado, con el cuello recto (vertical). Debe

comprobarse el desplazamiento del tiroides tras la deglución y tratar de delimitar la superficie tiroidea con su forma, localización, tamaño, consistencia, sensibilidad y posible murmullo (*thrill*).

Por la forma y localización, el aumento del tiroides puede ser difuso (simétrico o asimétrico) o nodular (uninodular o multinodular). También se puede apreciar si existen adenopatías cervicales, su consistencia, ubicación y número.

El tamaño tiroideo puede mostrar importantes variaciones. En el bocio retroesternal, con frecuencia de gran tamaño, se puede observar el signo de Pemberton (al levantar los brazos y disminuir la cavidad torácica aparece una congestión venosa cervical y, a veces, disnea).

La consistencia del tiroides puede ser blanda (bocio simple, enfermedad de Graves), semidura-dura (nódulos, tiroiditis de Hashimoto), muy dura (tumores, calcificaciones) o incluso pétrea (tumores, tiroiditis de Riedel). Habitualmente la palpación no es dolorosa, salvo en la tiroiditis subaguda de Quervein y en las tiroiditis agudas. La apreciación de un murmullo (frémito, vibración o *thrill*) es frecuente en la enfermedad de Graves y se ausculta además de palparse.

2.4.3.- Pruebas de laboratorio

La función tiroidea se determinará mediante uno o más de los siguientes análisis:

- Concentración sérica de tirotropina (TSH).
- Concentración sérica de tiroxina (T4) total o libre (preferida).
- Concentración sérica de triyodotironina (T3) total.

2.4.3.1.- Tirotropina sérica

En presencia de una función hipotálamo-hipofisaria normal, existe una correlación inversa entre los niveles de T₄ libre (T₄L) y TSH. Los cambios en los niveles de T₄ no afectan a los de TSH. La hipófisis es extraordinariamente sensible a mínimas modificaciones en las concentraciones de hormonas tiroideas, respondiendo con cambios en los niveles de TSH, en escala logarítmica. Los niveles de TSH están aumentados en el hipotiroidismo y son bajos o indetectables en la tirotoxicosis. Por ello, en ausencia de enfermedad hipotálamo-hipofisaria, la TSH es un marcador muy fiable de la función tiroidea, así como de la adecuación del tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas. El valor normal se considera de 0,5 a 4,4 mU/l.

La primera generación de radioinmunoensayos (RIA) para medir TSH tenía un límite de detección de alrededor de 1 mU/l; la segunda generación, de ensayos inmunométricos de TSH, tenían límites de detección de 0,1 mU/l también con importantes limitaciones (Ross, Ardisson, & Meskell, 1989); la tercera, de ensayos quimioluminométricos, actualmente muy usados, tiene límites de detección de alrededor de 0,01 mU/l y proporciona valores de TSH detectables, incluso en hipertiroidismo leve (Nicoloff & Spencer, 1990).

En la actualidad existe también controversia en cuanto al límite superior apropiado para la TSH sérica. La mayoría de los laboratorios han utilizado valores de aproximadamente 4,5 a 5,0 mU/l. Existen firmes propuestas para situar el límite superior de referencia eutiroideo en 2,5 mU/l, ya que el 95% de los sujetos sanos muestran valores séricos de entre 0,4 y 2,5 mU/l (Baloch et al., 2003b). Sin embargo, otros estudios encuentran valores superiores de normalidad (Kratzsch et al., 2005). El uso de 2,5 mU/l como límite superior de la normalidad incrementaría sustancialmente el número de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, sin que ello se correspondiera con un mayor significado biológico. Los rangos normales de TSH basados en la edad son también importantes, como lo demostró el análisis de 16.533 personas en el

NHANES III (Martin I Surks & Hollowell, 2007a). El percentil 97,5 para TSH en sujetos de 20 a 29 años o mayores de 80 años de edad fue de 3,56 y 7,49 mU/l, respectivamente. Recientes estudios han demostrado que se deben utilizar límites de referencia específicos según la edad y la raza (Bussen, Steck, & Dietl, 2000; Martin I Surks & Hollowell, 2007b).

La TSH posee un gran valor práctico y se mide habitualmente en todos los procesos tiroideos, junto con la T₄ libre. Es muy sensible e inversamente proporcional a pequeñas variaciones de la T₄ libre y al aporte de yodo. Se eleva en el hipotiroidismo primario por encima de 10 mU/l hasta valores de 100 mU/l o superiores. En el hipotiroidismo primario subclínico sus valores se hallan por encima del límite superior, aunque con T₄ libre normal.

En todos los hipertiroidismos, salvo en el adenoma productor de TSH (tirotrofinoma), la TSH está inhibida (< 0,1 mU/l); también lo está en el primer trimestre del embarazo por un aumento de la T₄ libre inducida por la gonadotrofina coriónica. La disminución de TSH y T₄ libre se produce en el hipotiroidismo secundario y terciario y en el síndrome del enfermo eutiroideo.

2.4.3.2.- Tiroxina sérica total

La T₄ total en suero se mide por RIA, ensayo quimioluminométrico o inmunométrico. Prácticamente toda la T₄ (el 99,97%) está unida a la TBG (globulina transportadora de tiroxina), transtiretina (también llamada TBPA [tiroxina unida a prealbúmina]) o a la albúmina. Los rangos normales varían de 4,6 a 11,2 mcg/dl (60 a 145 nmol/l).

La T₄ aumenta en las tirotoxicosis de cualquier origen. También con la administración de estrógenos y en el embarazo por la elevación de la TBG sin que ello signifique hiperfunción, ya que la T₄ libre se mantiene normal. La metadona, la heroína, la hepatitis y la cirrosis también elevan la TBG y la T₄ total, así como el aumento congénito de TBG, transtiretina y la disalbuminemia familiar. Disminuye en el hipotiroidismo, en la falta congénita de TBG, por

administración de glucocorticoides o andrógenos, y en la insuficiencia hepática.

2.4.3.3.- Triyodotironina sérica total

La T₃ sérica se mide también por RIA, ensayo quimioluminométrico o inmunométrico. La T₃ está menos unida a la TBG y TBPA, pero más estrechamente a la albúmina que la T₄. El rango de normalidad oscila de 75 a 195 ng/dl (1,1 a 3 nmol/l).

La T₃ aumenta en el hipertiroidismo, a la vez que la T₄, aunque no siempre de forma concomitante; también lo hace cuando aumenta la TGB, como en el embarazo. Disminuye en el hipotiroidismo y en pacientes con enfermedad sistémica (síndrome eutiroideo enfermo) por aumento proporcional de la T₃ reversa (rT₃).

2.4.3.4.- Tiroxina y triyodotironina sérica libre

Los niveles de hormona libre son los que mejor expresan la potencialidad biológica, pues reflejan su disponibilidad para incorporarse a las células e interactuar con los receptores específicos. Puesto que hay fármacos y enfermedades que pueden alterar las concentraciones de las proteínas ligadoras o la unión de éstas a la T₄ o T₃ (Tabla 7), las concentraciones de hormonas libres y totales pueden no ser concordantes

La determinación directa de los niveles de T₄L y T₃L es técnicamente compleja. Por ello, la mayor parte de los laboratorios clínicos utilizan *kits* comerciales que permiten una estimación indirecta. Los más utilizados son los inmunoensayos competitivos automatizados que utilizan la técnica del anticuerpo marcado.

La T₄ libre normal varía de 0,7-1,8 ng/dl (9–23 pmol/l). Es la medición preferida para la valoración de la función tiroidea, sin interferencia de la TBG, cuando la TSH se halla alterada o existe sospecha de hipotiroidismo secundario

o terciario. La T₃ libre normal varía de 0,2 a 0,7 ng/dl (3–10,5 pmol/l) y su medición es necesaria, solamente, en los casos de tirotoxicosis.

Tabla 7. Fármacos que causan hipotiroidismo, hipertiroidismo o alteración de la función tiroidea sin disfunción

Fármacos que causan hipotiroidismo

Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas y/o secreción:

tionamidas, litio, perclorato, aminoglutemida, talidomida, yodo, amiodarona, agentes radiográficos yodados, expectorantes, soluciones de potasio, antisépticos yodados

Disminución de la absorción de T4:

colestiramina, colestipol, hidróxido de aluminio, carbonato calcico, sucralfato, sulfato de hierro, raloxifeno, omeprazol, lansoprazol

Inmunomoduladores: *interferón alfa, interleucina 2*

Supresión de TSH: *dopamina*

Possible tiroiditis destructiva: *sunitinib*

Fármacos que causan hipertiroidismo

Estimulación de la síntesis de hormonas tiroideas

y/o secreción: *yodo, amiodarona*

Inmunomoduladores: *interferón alfa, interleucina 2*

Fármacos que causan alteración función tiroidea sin disfunción tiroidea

Disminuyen niveles séricos de TBG: *andrógenos, danazol, glucocorticoides, ácido nicotínico, l- asparaginasa*

Elevar niveles séricos de TBG: *estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, metadona, 5-fluoracilo, clofibrato, heroína, mitotano*

Disminuyen la unión de T4 a TBG: *salicilatos, furosemida, heparina*

Incrementan el aclaramiento de T4: *carbameceptina, rifampicina, fenobarbital*

Suprimen la secreción de TSH: *dobutamina, glucocorticoides, octeótride*

Disminuyen la conversión de T4-T3: *amiodarona, glucocorticoides, ácido yopanoico, propiltiouracilo*

TBG: globulina transportadora de tiroxina; T3: triyodotironina;

T4: tiroxina libre; TSH: tiotropina.

2.4.3.5- Uso clínico de las determinaciones de función tiroidea

Una de las razones más comunes para evaluar la función tiroidea es monitorizar el tratamiento con levotiroxina. Los pacientes con hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina se pueden controlar mediante la determinación de TSH sérica. Si la TSH está alta, se debe aumentar la dosis, y si está baja, reducirla. El exceso de supresión de TSH, aún con T₄ y T₃ sérica normales, puede aumentar el riesgo tanto de fibrilación auricular como de enfermedad ósea por hipertiroidismo subclínico.

En la tabla 8 se muestra la clasificación de la patología tiroidea según los resultados del estudio hormonal (Dayan, 2001). Aunque existe cierta controversia con respecto a la realización del cribado de disfunción tiroidea, en pacientes aparentemente asintomáticos, se ha demostrado que es una medida coste-efectiva (Danese, Powe, Sawin, & Ladenson, 1996).

Tabla 8. Clasificación de la función tiroidea según los resultados de las determinaciones hormonales

TSH sérica	T4 Libre	T3	Evaluación
<i>Función hipotálamo hipofisaria normal</i>			
Normal	Normal	Normal	Eutiroidismo
Normal	Normal o alta	Normal o alta	Hipertiroxinemia eutiroidica
Normal	Normal o baja	Normal o baja	Hipotiroxinemia eutiroidica
Normal	Baja	Normal o alta	Eutiroidismo: tratamiento con Triyodotironina
Normal	Baja normal o baja	Normal o alta	Eutiroidismo: tratamiento con extracto tiroideo
Alta	Baja	Normal o baja	Hipotiroidismo primario
Alta	Normal	Normal	Hipotiroidismo subclínico
Baja	Alta o normal	Alta	Hipertiroidismo
Baja	Normal	Normal	Hipertiroidismo subclínico
<i>Función hipotálamo hipofisaria alterada</i>			
Normal o alta	Alta	Alta	Hipertiroidismo mediado por TSH
Normal o baja*	Baja o baja normal	Baja o normal	Hipotiroidismo central

T3: triyodotironina; T4L: tiroxina libre; TSH: tiotropina.

*En el hipotiroidismo central, la TSH puede estar baja, normal o ligeramente alta.

Aunque los ensayos de segunda y tercera generación de TSH sérica son a la vez más sensibles y específicos que las mediciones séricas de T₄ libre para el cribado de disfunción tiroidea, algunos autores recomiendan medir ambas - TSH y T₄ libre-, ya que, sólo con TSH, no se detectaría hipotiroidismo secundario o hipertiroidismo mediado por TSH. Sin embargo, este enfoque añade un costo considerable, y es probable que detecte pocos casos de enfermedad hipofisaria no sospechada. Como resultado, muchos laboratorios proponen la siguiente estrategia (Ross, 1994a):

- 1.- TSH sérica normal: no realizar más pruebas.
- 2.- TSH sérica elevada: añadir la T₄ libre para determinar el grado de hipotiroidismo.
- 3.- TSH sérica baja: añadir T₄ y T₃ libre para determinar el grado de hipertiroidismo.

No obstante, sería recomendable medir tanto la TSH como la T₄ libre si se sospecha enfermedad hipofisaria y en pacientes con sospecha clínica de hiper o hipotiroidismo.

No se recomienda realizar el cribado en pacientes con enfermedades graves, a menos que haya una alta sospecha de enfermedad, ya que pueden mostrar algunos de los siguientes hallazgos (DeGroot & Mayor, 1992): concentraciones bajas de las proteínas de unión; concentraciones altas de ácidos grasos libres que desplazan a las hormonas tiroideas de las proteínas de unión; adquisición de hipotiroidismo central; realización de tratamientos que afectan la función tiroidea (Tabla 7). En estos casos, tanto la determinación de TSH como de T₄ libre son necesarias para evaluar la función tiroidea (Guirguis-Blake & Hales, 2005; Ross, 1994a).

2.4.3.6.- Anticuerpos antitiroideos

En la tiroiditis autoinmune crónica se han descrito varios anticuerpos contra antígenos del tiroides. Los más destacados son:

1. La tiroglobulina (TG), anteriormente conocida como antígeno coloide.
2. Peroxidasa tiroidea (TPO), anteriormente conocida como antígeno microsomal.
3. Receptor de TSH.

La TG es sintetizada por las células foliculares y secretada en el lumen del folículo tiroideo, donde se almacena como coloide. Su valor de normalidad oscila de 5 a 32 ng/ml (9,0-57 pmol/l) y varía en función de la masa y la función tiroidea. Aumenta en los bocios, hipertiroidismos y cánceres de tiroides. Su disminución en sujetos sanos puede sugerir tirotoxicosis facticia. Su determinación en el cáncer de tiroides, después de la ablación con cirugía y I¹³¹ es muy útil, pues desciende a concentraciones < 0,1 ng/ml. Su elevación suele indicar recidiva o metástasis del tumor.

La TPO cataliza la yodación de los residuos de tirosina de TG para formar monoyodotirosina y diyodotirosina. Los anticuerpos anti-TPO (Ac-TPO) actúan, probablemente, como agente citotóxico en el proceso destructivo glandular, típico de la tiroiditis autoinmune. Más del 10% de la población general puede presentar positividad de anticuerpos anti-TPO. En el estudio NHANES realizado en cerca de 17.000 sujetos sin antecedentes de enfermedad tiroidea, se detectó en el 12,6% de los sujetos (Hollowell et al., 2002b). La presencia de autoanticuerpos detectables en individuos sanos puede reflejar la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune subclínica, pero también depende del límite de detección, que varía de unos métodos a otros. Los Ac-TPO se detectan en el 70-80% de los pacientes con enfermedad de Graves, y en el 95% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica o tiroiditis

postparto. Los títulos más altos suelen encontrarse en la tiroiditis de Hashimoto, y pueden variar dependiendo del grado de actividad de la enfermedad. La prevalencia de Ac-TPO detectables está aumentada en pacientes con enfermedades autoinmunes extratiroideas, como la diabetes mellitus tipo 1 o la anemia perniciosa. No se aconseja su medición seriada una vez establecido el diagnóstico, pues carece de valor pronóstico. Su presencia en individuos sanos eutiroideos se considera un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo primario en los siguientes años o décadas. En las mujeres en edad reproductora, también se han asociado a un riesgo mayor de infertilidad, aborto (Bussen et al., 2000), muerte fetal, preeclampsia, parto pretérmino, tiroiditis postparto y depresión.

Los anticuerpos anti-TG (Ac-TG) son positivos en cerca del 60% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y en el 30% de los pacientes con enfermedad de Graves. No se considera necesaria su determinación rutinaria añadida a la de Ac-TPO para evaluar la presencia de enfermedad autoinmune tiroidea. Su principal aplicación clínica está en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. La presencia de Ac-TG interfiere la determinación de TG. Por ello, las guías clínicas actuales recomiendan la utilización de una prueba sensible para detectar Ac-TG antes de medir los niveles de TG sérica. El 20% de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tiene Ac-TG positivos. Además, las determinaciones seriadas de Ac-TG pueden servir como parámetro independiente para valorar recidivas (Chung et al., 2002). Los pacientes tiroidectomizados por carcinoma tiroideo con Ac-TG positivos suelen negativizar los niveles pocos años después de la cirugía. En estos pacientes, la reaparición de los anticuerpos puede indicar la existencia de una recidiva, independientemente de que aumente o no la TG sérica (Kumar et al., 1994).

Los anticuerpos del receptor de TSH ejercen diferentes acciones; unos estimulan la función (inmunoglobulinas estimulantes del tiroides [TSI] o

anticuerpos estimulantes del receptor de TSH [Ac-TSHR]), otros la bloquean (anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH) o inhiben, y otros actúan, preferentemente, sobre el crecimiento glandular. Los más importantes en clínica son los Ac-TSHR. Su concentración en plasma es < 7 UI/l (rango variable según método) y su positividad puede resultar muy útil en el diagnóstico y la predicción de recidivas de la enfermedad de Graves (Cappelli et al., 2007; Orgiazzi & Madec, 2002). Su relación con el curso de la oftalmopatía tiroidea no es bien conocida (Gerding et al., 2000).

2.4.3.7.- Calcitonina

Aunque resulta un marcador muy útil para el carcinoma medular de tiroides, no está clara su utilización rutinaria en los protocolos del nódulo tiroideo (Daniels, 2011). Sus valores normales no exceden los 20–30 pg/ml.

El estímulo con pentagastrina o calcio más pentagastrina para el diagnóstico precoz debe acompañarse siempre, en los casos familiares, del análisis genético.

2.4.4.- Técnicas de imagen tiroidea

2.4.4.1.- Ecografía tiroidea

Es una práctica habitual, indispensable en muchas de las patologías tiroideas, por su rapidez, inocuidad y los datos que aporta. Informa con exactitud del tamaño, la forma y la situación del tiroides, así como de su estructura anatómica, presencia de nódulos, etc. (Hegedüs, 1990). Se realiza con cortes transversales y longitudinales del tiroides y de áreas vecinas, especialmente zonas carotídeas y yugulares. Aunque se trata de una técnica muy sensible, su especificidad es baja para el diagnóstico de malignidad de los nódulos tiroideos (Brauer et al., 2005); tampoco permite explorar la región retro e infraclavicular, por lo que no resulta útil para el estudio del bocio intratorácico.

La ecografía tiroidea permite la descripción del tamaño exacto de los nódulos, con una sensibilidad de 2–3 mm, su localización y su naturaleza sólida, quística o mixta, así como su delimitación con el resto del parénquima. También informa de los tejidos vecinos, así como de posibles adenopatías cervicales o nódulos yuxtatiroides o extratiroides, por ejemplo de las paratiroides. Es muy útil para el seguimiento después de la tiroidectomía, ya que informa de restos tiroideos, recurrencias y metástasis cervicales. También resulta muy útil para la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada en nódulos pequeños, posteriores o no palpables.

Aunque no hay ningún dato ecográfico específico del cáncer tiroideo, se han señalado algunas características ecográficas que hacen al nódulo “Sospechoso” de malignidad, a saber: a) nódulo hipoecoico respecto al parénquima normal; b) presencia de microcalcificaciones (aproximadamente 1 mm); c) márgenes irregulares; d) halo incompleto; e) vascularización central; f) altura mayor que anchura y g) crecimiento documentado (Cappelli et al., 2012).

2.4.4.2.- Radiografía de cuello y tórax

Las radiografías de cuello y tórax (anteroposterior y lateral) permiten observar una posible desviación o compresión traqueal y/o la presencia de bocio endotorácico. También, la presencia de metástasis pulmonares en el carcinoma tiroideo o alteraciones de la silueta cardiaca (derrame pericárdico) en el hipotiroidismo.

2.4.4.3.- Tomografía computadorizada y resonancia magnética

La tomografía computadorizada (TC) es menos sensible que la ecografía para el estudio del tiroides. Permite delimitar las relaciones anatómicas en caso de bocio endotorácico y completar el estudio de posibles adenopatías mediastínicas y metástasis pulmonares. Hay que considerar que, en

caso de utilizar contraste yodado, es preciso esperar más de 6–8 semanas para poder administrar I^{131} por bloqueo del tejido captador.

La resonancia magnética (RM) es similar a la TC y su indicación más precisa está en el estudio de la oftalmopatía hipertiroidea.

2.4.4.4.- Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa (FDG) está indicada en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con TG sérica elevada y rastreo corporal con I^{131} negativo, es decir, con alta sospecha de enfermedad residual o metastásica. Por tanto, además de localizar la recidiva o metástasis, puede proporcionar información pronóstica, existiendo correlación inversa entre la supervivencia y el índice glucolítico de las lesiones más activas (Robbins et al., 2006). La TC-PET fusiona las imágenes de la PET con las de la TC, permitiendo una localización más precisa.

2.4.4.5.- Gammagrafía tiroidea

La gammagrafía tiroidea representa el estudio morfo-funcional por excelencia. Los isótopos más utilizados son I^{123} (complicado de obtener), I^{131} y tecnecio (Tc^{99m}) que, con menor radiación y menor tiempo de exploración, proporciona resultados similares. La captación es difusa y uniforme, y revela la morfología normal del tiroides.

La captación ausente indica contaminación con yodo, tiroiditis subaguda, destrucción o ausencia de tiroides. La captación irregular difusa puede deberse a tiroiditis o bocio multinodular (zonas con mayor captación alternando con otras de menor captación). La captación aumentada con distribución uniforme por todo el tiroides se observa en la enfermedad de Graves (Ac-TSHR), resistencia a hormonas tiroideas y TSHoma (elevación de TSH con tiroides normal). En el bocio nodular tóxico aparece un nódulo

hipercaptante (caliente) con inhibición del resto de la glándula; pero la mayoría de los nódulos tiroideos son fríos (no captadores).

La gammagrafía tiroidea es útil para el estudio de la tirotoxicosis, bocio intratorácico y multinodular, ectopias tiroideas y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (Haugen et al., 2008).

2.4.5.- Punción aspiración de tiroides

Es una técnica muy habitual en la actualidad, que interpretada por un patólogo experto nos proporciona información muy valiosa (Aguilar-Diosdado et al., 1997). Es considerada por muchos como la técnica más sensible y específica para las lesiones tiroideas, ya que se le atribuye una precisión del 95%, un valor predictivo positivo del 89-98% y un valor predictivo negativo del 94-99% (C.-C. C. Wang et al., 2011).

En el estudio del nódulo tiroideo aporta el diagnóstico citológico de benigno, dudoso o maligno, con escasas probabilidades de error. En los carcinomas papilares su fiabilidad se acerca al 100% e igualmente en los anaplásicos y medulares. No así en los tumores foliculares que requieren el análisis completo de la pieza quirúrgica (Wallace & Hofmann, 1998)).

2.5.- FISIOPATOLOGÍA DE LA TIROIDES

Las enfermedades de la glándula tiroides son de gran importancia ya que en su mayoría responden a tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre ellas se incluyen los trastornos asociados con una excesiva liberación de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), aquellos asociados con deficiencia de hormonas tiroideas (hipotiroidismo), y las lesiones tumorales de la tiroides (Tabla 9) (López-Tinoco, Roldán Caballero, Mateo Gavira, & Aguilar Diosdado, 2012a).

Tabla 9.- Clasificación de la Patología Tiroidea.

Agnesia, ectopia
Atrofia tiroidea
Receptor de tiotropina: ausencia, activación (genética, autoinmune), inhibición
Deficiencia de Yodo
Bocio endémico
Dishormonogénesis
Hiperfunciones
Enfermedad de Graves
Adenoma Tiroideo Tóxico
Bocio Multinodular Tóxico
Inducidas por yodo (Jod-Basedow)
Raras: adenoma hipofisario productor de TSH
Resistencia hipofisaria a T3 y T4
Tumor trofoblástico
Hipofunciones
Hashimoto
Postablatoivo (iatrogénico): Tratamiento con I 131
Postiroidectomía, Radioterapia externa
Farmacos: tiamidas, litio, amiodarona, interferon alfa, sunitinib
Enfermedades infiltrativas: estruma de Riedel, hemocromatosis,
sarcoidosis, amiloidosis
Déficit de TSH (hipopituitarismo o aislado) o TRH
Resistencia generalizada a hormonas tiroideas

Según la edad: recién nacido, infantil, adulto

Tiroiditis
Agudas
Subagudas
Cronicas
Tumores benignos
Nodulo unico
Bocio Multinodular
Tumores Malignos
Papilar
Folicular
Anaplasico
Medular

Otras: Linfomas, metastasis, etc.

2.5.1.- HIPERTIROIDISMO

2.5.1.1.- Definición.

Se puede definir el hipertiroidismo como el conjunto de síntomas y signos clínicos que resultan de la exposición de los tejidos a concentraciones excesivas de hormonas tiroideas (López-Tinoco, Roldán Caballero, Mateo Gavira, & Aguilar Diosdado, 2012b).

2.5.1.2.- Tipos de hipertiroidismo

Primario (tirotoxicosis)

- Endógeno (enfermedad de Graves). Es un trastorno autoinmunitario, debido a un incremento de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI) sintetizadas por los linfocitos B. Estas inmunoglobulinas son anticuerpos que activan el receptor de la TSH estimulando la síntesis y secreción de hormonas tiroideas.
- Iatrogénico. Excesiva administración de hormonas tiroideas exógenas.

Secundario. Secreción excesiva de TSH (tumor); anomalías del eje hipotálamo-hipófisis (López-Tinoco et al., 2012b).

2.5.2.- HIPOTIROIDISMO

2.5.2.1.- Definición.

Se denomina hipotiroidismo a la situación clínica producida por un déficit de la actividad de las hormonas tiroideas en los tejidos diana, necesaria para mantener el correcto funcionamiento del organismo. Esta situación puede estar producida por una alteración de la glándula tiroidea, constituyendo el

Tesis Doctoral

denominado hipotiroidismo primario, o por una insuficiente estimulación glandular por la tirotropina (TSH) debido a una afectación hipofisaria o hipotalámica, que da lugar al hipotiroidismo secundario y terciario, respectivamente. En raros casos, el hipotiroidismo es producido por una resistencia de los tejidos a la acción de las hormonas tiroideas.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia tiroidea presentan hipotiroidismo primario, enfermedad frecuente, sobre todo en regiones con déficit de yodo, predominante en el sexo femenino, y cuya incidencia aumenta con la edad. El hipotiroidismo primario afecta al 2–3,5% de las mujeres y al 0,2-0,6% de los varones y, si se incluye el hipotiroidismo subclínico, la prevalencia se eleva al 11,6% en mujeres y alrededor del 3% en varones.

Inicialmente, la afectación de la glándula tiroidea produce una ligera disminución de la secreción de tiroxina (T_4) que induce un aumento de la TSH. Esta situación conlleva una mínima disminución de la tiroxina libre (T_4L), dentro de los límites de la normalidad, pero que provoca un aumento progresivo de la TSH, situación que se conoce como hipotiroidismo subclínico. Este aumento de TSH produce, preferentemente, un aumento de la secreción de triyodotironina (T_3) y de la deiodinación de la T_4 a T_3 . En definitiva, ocurre una relativa hiperproducción de T_3 respecto a T_4 , que disminuye el efecto del déficit de hormonas tiroideas en los tejidos periféricos, lo que explicaría por qué en ocasiones encontramos T_3 libre (T_3L) en los límites altos de la normalidad. En estadios posteriores se produce una disminución de la T_4 y también de la T_3 con persistente aumento de la TSH. Estos cambios suelen producirse de forma gradual y progresiva desde el estadio inicial de hipotiroidismo subclínico hasta el hipotiroidismo manifiesto, que podría culminar en el coma mixedematoso, situación grave y poco frecuente hoy en día (Gärtner, 2013; Sinha et al., 2013).

2.5.2.2.- Clasificación

Existen varias clasificaciones del hipotiroidismo atendiendo a la presencia o ausencia de bocio, si es congénito o adquirido o transitorio o permanente, pero la clasificación más práctica es la etiológica, que se basa en el nivel en el que se produce la alteración: glándula tiroidea (hipotiroidismo primario); central cuando se produce en la hipófisis (secundario) o en el hipotálamo (terciario); y periférico cuando acontece en los tejidos diana (resistencia periférica a las hormonas tiroideas) (tabla 10) (López-Tinoco et al., 2012b).

Tabla 10. Etiología del hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario

Pérdida de tejido tiroideo funcionante

Enfermedades autoinmunes: *tiroiditis crónica autoinmune, tiroiditis silente, tiroiditis posparto*

Ablación del tejido tiroideo: *cirugía, tratamiento con I 131 o radioterapia externa*

Enfermedades infecciosas o infiltrativas: *tiroiditis subaguda, amiloidosis, sarcoidosis, tiroiditis de Riedel*

Tumores primarios (linfoma) o metástasis de otros tumores

Disgenesia tiroidea y tiroides ectópico

Alteración de la funcionalidad de las células tiroideas

Déficit o exceso de yodo

Alteración en el transporte o utilización de yodo (mutación del transportador NIS o de la pendrina),
déficit de yodotirosina deshalogenasa

Alteración de la organificación (déficit o disfunción de TPO)

Déficit en la síntesis de tiroglobulina

Hipotiroidismo secundario a fármacos (antitiroideos, litio, interferón, amiodarona)

Hipotiroidismo central (hipotálamo-hipofisario)

Congénito: *hipoplasia hipofisaria, displasia basal septo-óptica, encefalocele*

Defectos funcionales en la biosíntesis y liberación de TSH

Mutación aislada del gen productor de TRH

Mutación de genes de los receptores de TRH, β -TSH, Pit-1

Fármacos: *dopamina, glucocorticoides, supresión de levotiroxina*

Tumores: *adenomas hipofisarios, craneofaringioma, meningioma, disgerminoma, glioma, metástasis*

Ablación: *cirugía, radioterapia*

Traumatismos craneoencefálicos

Vascular: *necrosis isquémica hipofisaria, hemorragias, aneurisma de carótida interna*

Infecciones: *abscesos, tuberculosis, sífilis, toxoplasmosis*

Infiltrativos: *sarcoidosis, histiocitosis, hemocromatosis*

Hipofisitis linfocítica crónica

Síndrome de resistencia generalizada a la acción de las hormonas tiroideas

TSH: tirotropina; TRH: hormona liberadora de tirotropina.

2.5.2.3.- Manifestaciones clínicas

Debido a que las hormonas tiroideas actúan sobre múltiples órganos, las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son muy diversas y dependen, principalmente, de la magnitud y del tiempo de evolución del déficit hormonal. Por eso, el espectro clínico es muy variado y ha cambiado en los últimos años debido a su diagnóstico precoz. La mayoría de las manifestaciones clínicas son el reflejo de dos importantes cambios inducidos por el déficit de las hormonas tiroideas: el enlentecimiento del metabolismo basal y la acumulación de ácido hialurónico y otros glucosaminoglucanos en el tejido intersticial de múltiples tejidos (Tabla 11).

Tabla 11. Síntomas y signos de hipotiroidismo

Síntomas	Signos
Astenia	Bradicardia
Letargia	Sequedad y palidez cutánea
Tendencia al sueño	Voz ronca
Intolerancia al frío	Bradipsiquia
Enlentecimiento de las funciones intelectuales	Bradiquinesia
Pérdida de memoria	Macroglosia
Ganancia de peso	Hiporreflexia
Anorexia	Edema facial y periorbitario
Estreñimiento	Edema periférico
Trastornos menstruales	
Parestesias	

A nivel de la dermis, esta acumulación de glucosaminoglucanos da lugar a sequedad y engrosamiento de la piel. También puede verse una coloración amarillenta en relación con el depósito de carotenos; a nivel facial da lugar a la típica “facies hipotiroidea”, con edema periorbitario, macroglosia y engrosamiento de las mucosas laríngeas y faríngeas que cursa con disfonía (ronquera). El pelo se torna quebradizo y seco y es frecuente su caída. Las uñas suelen ser frágiles y quebradizas. Por disminución del flujo sanguíneo periférico y de la termogénesis aparece intolerancia al frío, palidez, frialdad

cutánea e hipofunción de las glándulas sudoríparas y sebáceas. La disminución del metabolismo basal conlleva un aumento de la grasa corporal, que junto con la retención de agua y sal produce un incremento de peso. La síntesis y degradación de las proteínas están disminuidas y se produce un aumento del colesterol plasmático, a expensas fundamentalmente del colesterol LDL.

En cuanto al sistema hematopoyético, la situación de hipometabolismo disminuye la demanda de oxígeno y la producción de eritropoyetina, por lo que es frecuente la anemia característicamente normocítica normocrómica, pero que puede ser macrocítica si se asocia anemia perniciosa en el caso de origen autoinmune. La adhesión plaquetaria y la coagulación pueden estar alteradas, con prolongación del tiempo de hemorragia, disminución plasmática del factor VIII y del factor von Willebrand.

A nivel cardiovascular se produce una disminución de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca, con disminución del gasto cardíaco y aumento de la resistencia vascular periférica. Es rara la insuficiencia cardíaca, salvo que exista previamente cardiopatía. La disminución del volumen sanguíneo y el aumento de la permeabilidad capilar pueden producir derrame pericárdico, pleural o peritoneal. Los pacientes pueden desarrollar disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, bradicardia, hipertensión diastólica y cardiomegalia, frecuentemente en relación con pericarditis o miocardiopatía reversible (Ayala, Danese, & Ladenson, 2000; D. S. Cooper, 2001a; Gharib et al., 2004; Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004b).

En el aparato respiratorio, la afectación mixedematosa de la musculatura y la depresión de los estímulos ventilatorios contribuyen a la hipoventilación. Puede coexistir apnea obstructiva del sueño como resultado del depósito de glucosaminoglucanos en la lengua y en los músculos faríngeos. La aparición de derrame pleural rara vez condiciona la aparición de insuficiencia respiratoria (Figura 23).

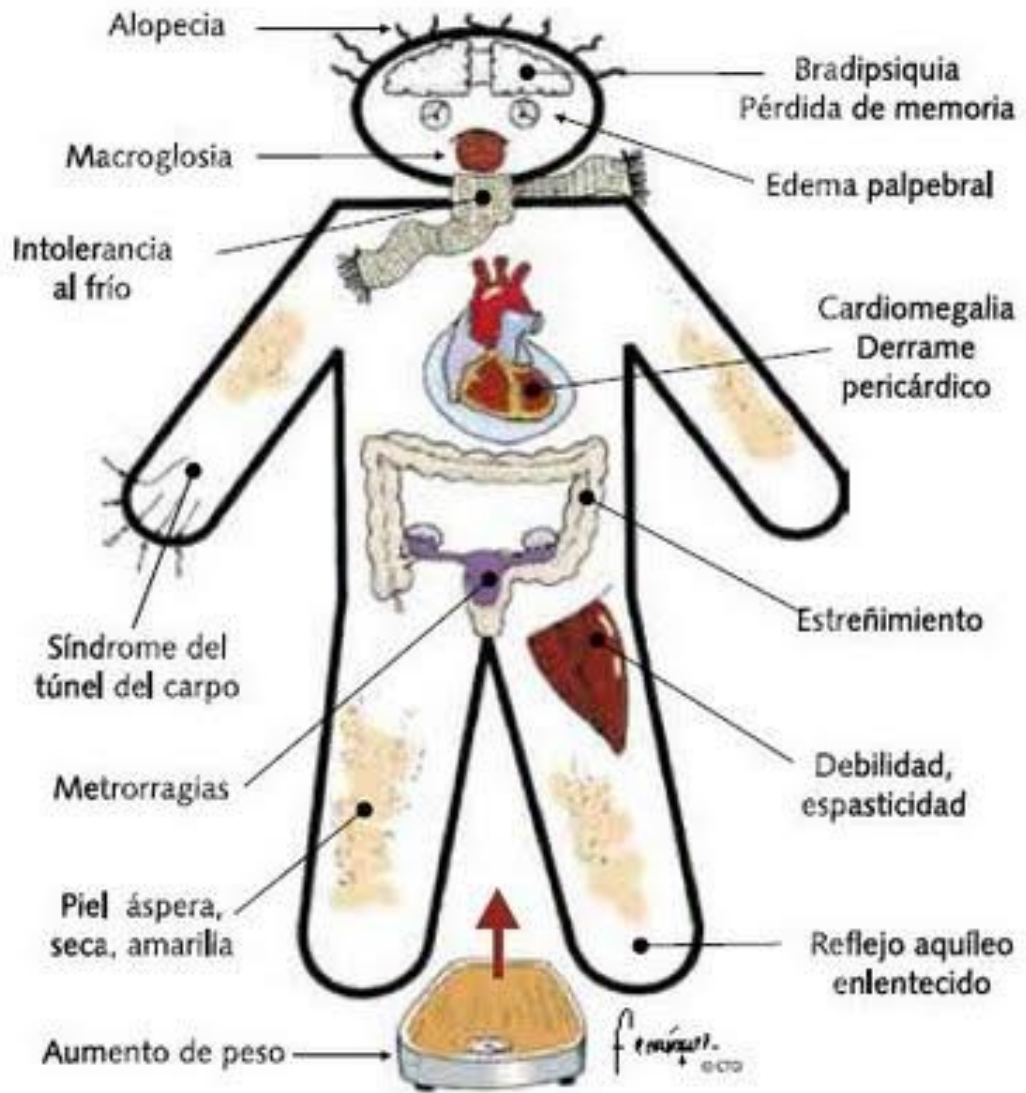


Figura 23.- Clínica de Hipotiroidismo

Modificado: <http://apuntes-tontos-medicina.blogspot.com.es/2009/08/cuadro-clinico-hipertiroidismo.html>

Es frecuente la aparición de síntomas gastrointestinales como estreñimiento por disminución de la actividad peristáltica, mientras que el edema intersticial puede condicionar la aparición de malabsorción. En casos de origen autoinmune puede asociarse síndrome de malabsorción, cursando con anemia perniciosa o celíaca. También puede encontrarse un ligero aumento de las enzimas hepáticas, que se normalizan una vez controlado el hipotiroidismo.

A nivel renal, existe una disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular, que puede provocar un aumento leve de la creatinina sérica. También pueden encontrarse hiponatremia dilucional y disminución del aclaramiento de agua libre (López-Tinoco et al., 2012b).

El hipotiroidismo se asocia a una disminución de la libido y anovulación en las mujeres, así como oligospermia y disfunción eréctil en los varones. Puede haber hiperprolactinemia por acción de la TRH sobre las células lactotropas, que si resulta lo suficientemente elevada puede producir amenorrea y/o galactorrea. En la infancia puede aparecer retraso de crecimiento y pubertad retrasada, aunque también puede presentarse pubertad precoz.

En relación con el sistema nervioso, las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo del cerebro, por lo que en el hipotiroidismo congénito puede haber retraso mental y anomalías neurológicas. En el hipotiroidismo establecido, las funciones cerebrales se encuentran enlentecidas, lo que se manifiesta como bradipsiquia, bradiquinesia, bradilalia, dificultad para la concentración y la memoria, así como tendencia al sueño. Puede asociar cefalea, alteración de la visión nocturna, hipoacusia de percepción -por mixedema que afecta al octavo par craneal- y manifestaciones psiquiátricas, fundamentalmente depresión. Es muy frecuente el síndrome del túnel carpiano por atrapamiento del nervio mediano producido por el depósito de glucosaminoglucanos.

El sistema musculoesquelético se afecta con frecuencia con síntomas como mialgias, pérdida de fuerza, rigidez, calambres y fatigabilidad. La creatinfosfoquinasa (CPK) derivada del músculo esquelético suele estar elevada en relación con la gravedad del hipotiroidismo, y es característico el retraso en la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos. Existe una disminución de la resorción y formación ósea, que puede inducir ligera

disminución del calcio sérico y un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) y del 1,25-OH vitamina D.

A veces existe una disminución del aclaramiento y de la producción de cortisol, pero su determinación en sangre y orina es normal. En algunos casos de hipotiroidismo de origen autoinmune se puede asociar -de forma aislada o junto a otros procesos autoinmunes sistémicos u órgano específicos insuficiencia suprarrenal por adrenalitis autoinmune (López-Tinoco et al., 2012b).

2.5.2.4.- Diagnóstico

Debido a la escasa especificidad de las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo, el diagnóstico se basa fundamentalmente en las determinaciones de laboratorio. Dado que en más del 95% de los casos de hipotiroidismo la etiología es primaria, la determinación de TSH es la mejor prueba de cribado. En casos en los que se sospeche etiología central, la evaluación aislada de TSH es insuficiente y debe determinarse también T₄L

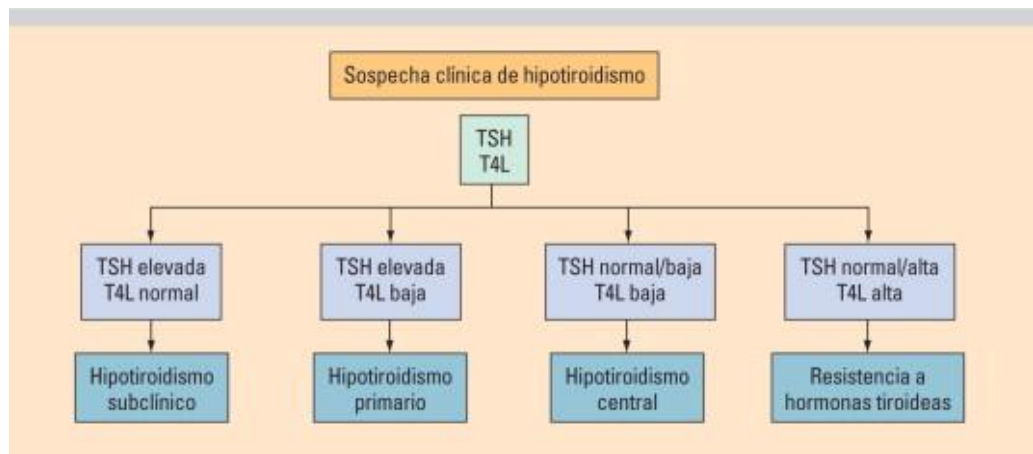


Figura 24. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo.
T4L: tiroxina libre; TSH: tirotropina.
(Torres Barea, Cayón Blanco, Coserria Sánchez, & Aguilar-Diosdado, 2012)

2.5.2.5.- Tratamiento

EL tratamiento de elección del hipotiroidismo es levotiroxina (T_4). Alrededor del 80% de la dosis de T_4 administrada es absorbida y su vida media es de 7 días, por lo que la administración una vez al día permite mantener una concentración sérica constante de T_4 y T_3 una vez que se ha alcanzado la estabilidad. La T_4 es una prohormona con muy baja actividad intrínseca que es convertida en los tejidos periféricos a T_3 , la forma activa. Una de las principales ventajas de la administración del tratamiento en forma de T_4 es que la conversión a T_3 se regula fisiológicamente según las necesidades de los tejidos (López-Tinoco et al., 2012b; Torres Barea et al., 2012).

La dosis de inicio debe individualizarse según la gravedad del hipotiroidismo, edad del paciente y antecedentes de cardiopatía isquémica. En pacientes jóvenes y sanos con hipotiroidismo franco, se suele iniciar con una dosis de 1,6-1,8 mcg/kg de peso al día (generalmente 100 microgramos al día). En casos más leves se puede disminuir la dosis de inicio y ajustar posteriormente según los niveles de TSH. El rango de dosis requerido es amplio, variando entre 50 y 200 microgramos al día. En cardiopatas y ancianos, independientemente de la gravedad del cuadro, se debe comenzar con dosis bajas (25–50 microgramos al día) incrementando 12,5-25 microgramos al día cada 1–3 semanas (Sawin, Geller, Hershman, Castelli, & Bacharach, 1989). Los niños, por el contrario, aclaran más rápidamente la T_4 , por tanto las dosis deben ser mayores y se debe alcanzar lo antes posible el eutiroidismo (de 1 a 5 años de edad de 5–6 mcg/kg/día, de 6 a 10 años de 4–5 mcg/kg/día y de 10 a 20 años de 1–3 mcg/kg/día) (López-Tinoco et al., 2012b; Torres Barea et al., 2012).

Se recomienda su administración en ayunas y evitar hacerlo simultáneamente con fármacos que interfieren en su absorción, como preparados que contengan hierro y calcio, antiácidos con hidróxido de aluminio, sucralfato, inhibidores de la bomba de protones, colestiramina y

Tesis Doctoral

anticonvulsivantes (García Sáez, Carvajal Martínez, González Fernández, & Navarro Despaigne, 2005).

Los pacientes tratados con T₄ comienzan a notar mejoría clínica, generalmente, a las dos semanas, aunque en el hipotiroidismo grave la recuperación clínica completa puede tardar varios meses en alcanzarse. En el hipotiroidismo primario, la monitorización del tratamiento se realiza midiendo la TSH. Su concentración no alcanza la estabilidad hasta al menos las 6 semanas, por lo que la eficacia del tratamiento debe evaluarse a partir del mes y medio desde el inicio del tratamiento o cambio de dosis. Si el nivel de TSH se encuentra por encima del rango de normalidad, habrá que incrementar la dosis de T₄ en 12,5-25 mcg/día.

Una vez que se ha conseguido la normofunción tiroidea con la dosis sustitutiva de T₄ adecuada, bastará una valoración anual de TSH a no ser que existan cambios en el estado del paciente. Pueden darse algunas circunstancias que requieran un ajuste de la dosis de T₄ como el incremento de peso o la gestación (tanto por el aumento de peso como de la globulina transportadora de tiroxina [TBG]), en cuyo caso es preciso incrementar la dosis al menos 50 mcg/día sobre los requerimientos previos; también se debe aumentar la dosis de T₄ cuando está disminuida su absorción intestinal (síndromes de malabsorción) o incrementada su excreción (síndrome nefrótico) o cuando el aclaramiento metabólico se encuentra aumentado (fármacos antiepilépticos y tuberculostáticos). Por el contrario, los requerimientos de T₄ suelen descender ante una reducción de peso, en personas mayores, tras el parto o durante el tratamiento con andrógenos (por descenso de TBG) (Bernal, 2011) .

El hipotiroidismo central se trata exactamente igual que el primario, salvo que la monitorización del tratamiento se realiza midiendo T₄L, que se debe mantener en la mitad superior del rango de la normalidad. Además, antes de iniciar el tratamiento con T₄ es necesario haber excluido otros déficits hormonales, fundamentalmente insuficiencia suprarrenal secundaria, ya que en

este caso el tratamiento del hipotiroidismo debe iniciarse tras sustituir la función suprarrenal.

2.5.3.- Hipotiroidismo subclínico

2.5.3.1.- Definición

La situación de insuficiencia tiroidea leve, conocida como hipotiroidismo subclínico, queda definida por la presencia de concentraciones de tirotrópina (TSH) por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia (Chu & Crapo, 2001; D. S. Cooper, 2001b; McDermott & Ridgway, 2001; Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004c). El umbral de la concentración de TSH por encima del cual se considera la presencia de la hipofunción tiroidea subclínica debe ser definido por cada laboratorio con los datos obtenidos en su población.

La primera controversia surge en su definición, ya que algunos autores consideran el Hipotiroidismo Subclínico (HSC) cuando las cifras de TSH superan los valores de referencia, mientras otros requieren que dichos valores sean superiores a 5 mU/L (realizados por RIA). Pero además, la presencia de anticuerpos antitiroideos sobre todo antiperoxidasa (ATPO), es imprescindible para otros (Col, Surks, & Daniels, 2004b; D. S. Cooper, 2001a; M I Surks & Ocampo, 1996).

Es por tanto, un concepto bioquímico, y dentro de él se distinguen varios grados esquematizados por Weetman en 1997 (Tabla 12) (Weetman, 1997a)

Tabla 12 .- Grados de Hipotiroidismo Subclínico

	TSH	T4L
Grado I	3 - 9,9 mU/L	Normal
Grado II	10 - 20 mU/L	Normal
Grado III	> 20 mU/L	Normal

En lo que sí existe consenso, es en la necesidad de realizar una segunda determinación de TSH (Figura 25) en el plazo de 6 semanas para excluir un error de laboratorio.

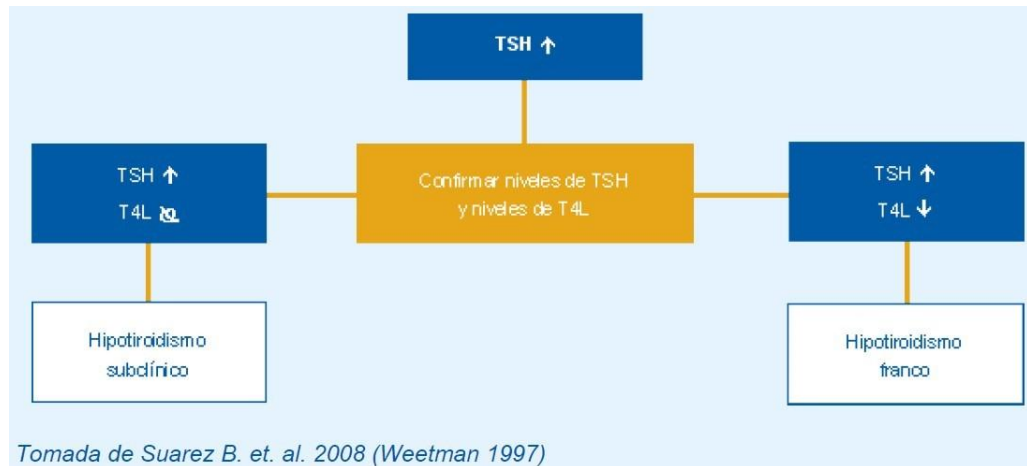


Figura 25.- Algoritmo de confirmación Hipotiroidismo Subclínico

Hay que considerar que la distribución de la concentración de TSH en la población no sigue una curva gaussiana, sino que es una distribución sesgada con cola a la derecha, por lo que la mejor forma de definir los intervalos de referencia es mediante la mediana y los percentiles. Si definimos como valores normales los que presentan el 95% de los sujetos sin enfermedad tiroidea, deberían utilizarse los percentiles 2,5 y 97,5 de la población de referencia estudiada como límites bajo y alto, respectivamente, del intervalo de normalidad. Esta definición de normalidad implica que el 2,5% de los sujetos de la población tendrá necesariamente valores de TSH por encima del percentil 97,5, aunque muchos de ellos podrán ser personas eutiroideas y no auténticos casos de hipofunción tiroidea subclínica progresiva, lo que algunos autores han denominado eutiroideos *outliers* (Chu & Crapo, 2001). El estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) (Hollowell et al., 2002c) se ocupó precisamente de examinar los valores normales de TSH en una población total de 17.353 personas de todas las edades y razas, de las que 13.344 carecían de historia de enfermedad tiroidea, bocio, anticuerpos antitiroideos y factores de riesgo de enfermedad tiroidea. Según este estudio, el

límite superior de la normalidad de la concentración de TSH para la población de referencia se sitúa en 4,12 mU/l, aunque generalmente para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en la práctica se considera este umbral entre 4,5 y 5 mU/l (García Sáez et al., 2005).

Algunas sociedades científicas y expertos de reconocido prestigio internacional discrepan de esta opinión y han propuesto rebajar este límite a 2,5 mU/l (Stephens, s. f.).

Este criterio ha recibido diversas críticas (Fatourehchi et al., 2003; Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004c), ya que tiene el inconveniente de que puede incluir a un gran número de pacientes que, siendo eutiroideos, tengan sus cifras de TSH cercanas al límite alto de la normalidad, es decir, en la cola derecha de la distribución sesgada que presenta la concentración de esta hormona.

La consecuencia de adoptar este criterio sería un incremento notable del número de diagnósticos de hipotiroidismo subclínico y el consiguiente aumento en el número de pruebas diagnósticas, seguimientos médicos y tratamientos en pacientes en los que no se ha demostrado un beneficio terapéutico claro.

2.5.3.2.- Epidemiología

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es elevada en la población general. Un buen número de estudios epidemiológicos de muestras con suficiente número de sujetos analizados han situado la prevalencia de este trastorno entre un 4 y un 10% en la población general (Canaris, Manowitz, Mayor, & Ridgway, 2000a; Hollowell et al., 2002c; Rivolta et al., 1999; Tunbridge et al., 1977) y en valores que duplican estas cifras en población anciana (Bagchi, Brown, & Parish, 1990; Hak et al., 2000; Parle, Franklyn,

Tesis Doctoral

Cross, Jones, & Sheppard, 1991; Sawin, Chopra, Azizi, Mannix, & Bacharach, 1979). En el estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea realizado recientemente en Colorado, que incluyó a más de 25.000 sujetos y es el más extenso de los realizados hasta la fecha, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población total estudiada fue del 9%. Del análisis de este estudio resulta claro que existen 3 factores que influyen en la prevalencia del hipotiroidismo subclínico de forma muy marcada: la presencia de enfermedad tiroidea previa, el sexo y la edad.

En efecto, en el estudio de Colorado, la prevalencia de hipofunción tiroidea subclínica fue del 8,5% en los sujetos que no tomaban medicación para el tiroides, mientras que ascendió al 17,6% en los sujetos que se encontraban en tratamiento con algún fármaco para el tiroides. Los autores observaron que, para grupos homogéneos de edad, el porcentaje de sujetos con elevación de la TSH era siempre superior en las mujeres, incluso en edades jóvenes (el 4% para mujeres y el 3% para varones de edades comprendidas entre los 18 y los 24 años). De forma llamativa, el porcentaje de sujetos con elevación de TSH se incrementó a medida que aumentaba la edad, de modo que para sujetos de más de 74 años la prevalencia de elevación de TSH fue del 16% en las mujeres y del 21% en los varones.

Otros factores que influyen en menor cuantía en la prevalencia del hipotiroidismo subclínico son la diabetes mellitus tipo 1, la historia familiar de enfermedad tiroidea y la historia de cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia externa.

Hay que señalar, también, que los estudios epidemiológicos que han estratificado por concentraciones de TSH encuentran que la mayoría de los sujetos con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de TSH por debajo de 10 mU/l. En concreto, en el estudio de Colorado esto ocurrió en el 74% de los sujetos.

En un análisis conjunto de 14 estudios epidemiológicos, con un total de 52.544 sujetos estudiados, el porcentaje de pacientes con hipotiroidismo subclínico con valores de TSH inferiores a 10 mU/l fue del 72%.

Ello sugiere que la mayoría de los pacientes con este trastorno sólo presenta elevaciones moderadas de TSH. El 51% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico en este análisis presentó títulos positivos de anticuerpos antitiroideos (Baskin et al., 2002; Gharib et al., 2004; Wallace & Hofmann, 1998).

La prevalencia en España parece ser sensiblemente inferior a la estimada en otros países y oscilando entre el 0,9-15% de la población general. Varía en función del sexo (dos veces más frecuente en mujeres), raza (3 veces más frecuente en raza blanca) y edad (20-40% en población femenina mayor de 55 años y 16% en población masculina mayor de 74 años) (Canaris, Manowitz, Mayor, & Ridgway, 2000b; Díez & Iglesias, 2004a; Weetman, 1997b).

2.5.3.3- Historia natural

En unos casos el hipotiroidismo subclínico representa una fase temprana de enfermedad tiroidea con progresión hacia la hipofunción tiroidea completa, mientras que en otros sólo puede constituir una fase transitoria de elevación de TSH o bien un reajuste del tirostato con elevación mantenida, pero no progresiva, de la concentración de TSH sérica. La diferenciación de estas 2 situaciones no es fácil. El problema ha sido abordado por los investigadores de dos formas diferentes: mediante estudios epidemiológicos de seguimiento de grandes cohortes de población y mediante estudios más limitados, pero prospectivos y destinados a analizar la evolución de las cifras de TSH en pacientes seleccionados.

Tesis Doctoral

En el estudio de seguimiento de Whickham (Vanderpump et al., 1995), el más prolongado de los realizados hasta la fecha, el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo a los 20 años de seguimiento fue de un 4,3% por año en mujeres que inicialmente presentaban elevación de TSH (mayor de 6 mU/l) y anticuerpos antitiroideos positivos, de un 2,6% por año si sólo tenían elevación de TSH, y de un 2,1% por año si presentaban anticuerpos positivos con normalidad de TSH. Las tasas acumuladas de hipotiroidismo en este estudio fueron del 55, el 33 y el 27%, respectivamente, para los 3 grupos mencionados de pacientes (Vanderpump et al., 1995). Es decir, estos datos indican que una proporción significativa de pacientes con hipotiroidismo subclínico nunca desarrollará hipofunción tiroidea franca.

Recientemente se han dado a conocer 2 estudios prospectivos dirigidos a evaluar el peso relativo de los diferentes factores de riesgo para la progresión de la hipofunción subclínica a hipotiroidismo definitivo (Huber et al., 2002; Meier et al., 2001).

El estudio de Hubber et al (Huber et al., 2002) mostró que el 28% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico sin intervención terapéutica evolucionan con el tiempo a una hipofunción manifiesta, mientras que el 68% permanece en situación de hipofunción subclínica sin grandes variaciones en sus valores de TSH y el 4% normaliza estas concentraciones a lo largo del seguimiento. En el estudio de Díez e Iglesias (Díez & Iglesias, 2004b), el porcentaje de sujetos que evolucionan a hipotiroidismo franco fue similar, del 26,2%. Sin embargo, un 37,4% de los pacientes normalizó sus concentraciones de TSH y un 36,4% permaneció en situación de hipotiroidismo subclínico. Las diferencias en los resultados de estos estudios se deben a las características demográficas de los pacientes y la inclusión o no de pacientes con enfermedad tiroidea previa o tratamientos anteriores con radioyodo o con cirugía.

En el hipotiroidismo espontáneo, la mayoría de los autores están de acuerdo en que los principales predictores de la progresión de hipotiroidismo

subclínico a hipofunción definitiva son la concentración de TSH y la presencia de anticuerpos antitiroideos (Díez & Iglesias, 2004b; Huber et al., 2002; Vanderpump et al., 1995).

2.5.3.4.- Diagnóstico

Para el diagnóstico del hipotiroidismo subclínico basta la comprobación de la elevación de TSH en presencia de normalidad de la concentración de tiroxina libre (D. S. Cooper, 2001b; McDermott & Ridgway, 2001; Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004c). Es necesario, sin embargo, diferenciar el hipotiroidismo subclínico de otras situaciones que cursan con elevación de la concentración de TSH. Esto es frecuente en los pacientes con hipotiroidismo primario con un ajuste reciente en la dosis de tiroxina o en los que no toman correctamente la medicación sustitutiva prescrita. También son frecuentes las elevaciones transitorias de TSH en la fase de recuperación de una enfermedad grave no tiroidea, o después de una tiroiditis de cualquier tipo. Es necesario tener presente también otras situaciones, como la insuficiencia suprarrenal primaria no tratada, las inyecciones de TSH recombinante y la presencia de anticuerpos heterófilos que causan falsas elevaciones de la concentración de TSH.

El hipotiroidismo central puede cursar con ligeras elevaciones de TSH bioinactiva, pero generalmente es fácil de distinguir del hipotiroidismo subclínico por el contexto clínico y la reducción de la concentración de tiroxina libre (Ayala et al., 2000; Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004b).

2.5.3.5- Sintomatología clínica

La sintomatología del hipotiroidismo subclínico no está claramente definida. Algunos autores han utilizado sistemas de puntuación de síntomas de hipotiroidismo con resultados poco consistentes. El ya mencionado estudio de Colorado (Canaris et al., 2000a) mostró que algunos síntomas aparecen con mayor frecuencia en sujetos con elevación de TSH que en sujetos eutiroideos. De este modo, los pacientes con elevación de TSH (incluyendo tanto hipotiroidismo subclínico como franco) presentaron piel seca en el 28% de los casos, pérdida de memoria en el 24%, lentitud mental en el 22% y debilidad muscular en el 22%. Otros síntomas referidos en este estudio con su respectivo porcentaje de presentación fueron: astenia (18%), calambres musculares (17%), intolerancia al frío (15%), ojos hinchados (12%), estreñimiento (8%) y ronquera (7%). En un estudio realizado en España (Díez & Iglesias, 2004c) , con pacientes mayores de 55 años con hipotiroidismo subclínico, sólo 47 de 107 (44%) presentaron alguno de los síntomas comúnmente asociados a la hipofunción tiroidea (Díez & Iglesias, 2004b). La astenia fue el síntoma más frecuente (el 36% del total de pacientes), seguido del estreñimiento (17%), la intolerancia al frío (9%), la sequedad de piel (9%), la depresión (8%), la somnolencia (8%) y la debilidad (8%).

No obstante, parece claro que unos pacientes mostrarán síntomas con mínimas elevaciones de TSH, mientras que otros se encontrarán asintomáticos con incrementos llamativos de la concentración de TSH, por lo que, en general, la presencia o el tipo de síntomas que aquejan los pacientes con datos bioquímicos de hipotiroidismo subclínico son de escasa utilidad práctica, aunque deben tenerse en cuenta a la hora de tomar una decisión terapéutica.

2.5.3.6.- Repercusiones del hipotiroidismo subclínico

Diversos estudios han asociado la presencia de elevaciones de TSH con trastornos metabólicos o alteraciones en diferentes sistemas orgánicos. En general, la calidad de la evidencia de la fuerza de asociación que muestran estos estudios ha sido pobre.

2.5.3.6.1.- Metabolismo lipídico

Se ha sugerido una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la elevación de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y el descenso de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), pero la cuantía y la fuerza de esta asociación todavía no están suficientemente esclarecidas (Caraccio, Ferrannini, & Monzani, 2002; Meier et al., 2001; Monzani et al., 2004). Algunos autores han sugerido que incluso valores de TSH dentro de la zona superior del intervalo de la normalidad pueden afectar de modo adverso a las concentraciones lipídicas (Bakker et al., 2001), pero otros estudios muestran que los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de colesterol más bajas que los sujetos eutiroideos (Hak et al., 2000).

El estudio de Colorado mostró que las concentraciones medias de colesterol total y cLDL de los sujetos con valores de TSH entre 5,1 y 10 mU/l eran significativamente superiores a las de los sujetos eutiroideos (Canaris et al., 2000a).

Se ha estimado que el incremento en la concentración de TSH en 1 mU/l se asocia a un incremento en el colesterol total de 0,09 mmol/l (3,5 mg/dl) en mujeres y 0,16 mmol/l (6,2 mg/dl) en varones (Bindels et al., 1999).

Un estudio realizado por Hueston y Pearson (William J Hueston & Pearson, 2004), basado en datos del NHANES III, ha confirmado que los

pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de colesterol total ligeramente más elevadas que los sujetos eutiroideos, pero sin diferencias en las concentraciones de cLDL ni cHDL. Sin embargo, el ajuste de los datos para la edad, la raza, el sexo y el empleo de agentes hipolipemiantes mostró que la hipofunción tiroidea subclínica no se relaciona con la dislipemia. En resumen, la asociación entre hipotiroidismo subclínico y elevación de las concentraciones de colesterol parece insuficiente con los datos de que disponemos en el momento actual, tal y como ha confirmado recientemente un grupo de 13 expertos (Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004c).

2.5.3.6.2- Cardiopatía isquémica

Se ha relacionado también la presencia del hipotiroidismo subclínico con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria. El estudio de Rotterdam (Hak et al., 2000), un análisis transversal realizado en un grupo de mujeres ancianas de esta ciudad holandesa, mostró que la insuficiencia tiroidea ligera era un factor de riesgo independiente de aterosclerosis aórtica e infarto de miocardio.

Sin embargo, el componente longitudinal de este mismo estudio no confirmó este riesgo elevado de infarto de miocardio. El estudio longitudinal de la cohorte de Whickham (Vanderpump, Tunbridge, et al., 1996) demostró, tras 20 años de seguimiento, que no había asociación entre la presencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria (definida como hipotiroidismo tratado, anticuerpos antitiroideos positivos o elevación de TSH) documentada en la primera visita y la mortalidad o el desarrollo de cardiopatía isquémica.

Un estudio japonés (Imaizumi et al., 2004) sí encontró una asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y la cardiopatía isquémica con independencia de la edad, la presión arterial sistólica, el índice de masa

corporal, el colesterol, el hábito tabáquico, la velocidad de sedimentación o la presencia de diabetes mellitus (Baskin et al., 2002; W J Hueston, 2001).

2.5.3.6.3.- Disfunción cardíaca

Algunos investigadores han mostrado que se produce enlentecimiento en el tiempo de relajación del ventrículo izquierdo, aumento del tono vascular en reposo y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con el esfuerzo (Biondi, Palmieri, Lombardi, & Fazio, 2002). Un estudio sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con hipotiroidismo subclínico demostró que estos pacientes presentaban deterioro de volumen por latido, índice cardíaco y máxima velocidad de flujo aórtico (Kahaly, 2000).

2.5.3.6.4.- Disfunción neuromuscular

Se han mostrado datos de disfunción neuromuscular en pacientes con hipotiroidismo subclínico en algunos estudios transversales (Monzani et al., 1997). Existen también datos que sugieren una asociación del hipotiroidismo subclínico con anomalías del metabolismo muscular y la conducción nerviosa (Misiunas, Niepomniszcze, Ravera, Faraj, & Faure, 1995), aunque no pueden considerarse como definitivos. Se ha descrito también una elevación de las concentraciones de Creatincinasa (Beyer, Karmali, Demeester-Mirkine, Cogan, & Fuss, 1998), un aumento en las concentraciones de lactato durante el ejercicio (Monzani et al., 1997) y alteraciones en el electromiograma (Monzani et al., 1997).

2.5.3.6.5.- Alteraciones psiquiátricas y cognitivas

Se ha sugerido que el hipotiroidismo subclínico está relacionado con el agravamiento de la depresión y el trastorno bipolar, y que tiene efectos deletéreos sobre la memoria y la función cognitiva (Baldini et al., 1997; Ganguli, Burmeister, Seaberg, Belle, & DeKosky, 1996; Monzani et al., 1993). Estos datos también necesitan confirmación⁵. Un estudio prospectivo reciente

de base poblacional ha mostrado que no existen asociaciones consistentes entre la disfunción tiroidea y la incapacidad para las actividades de la vida diaria, los síntomas depresivos o las capacidades cognitivas (Gussekkloo et al., 2004).

2.5.3.6.7.- Efectos adversos fetales

Algunos autores se han ocupado de estudiar la repercusión del hipotiroidismo subclínico materno sobre el desarrollo intelectual de los niños. Su principal conclusión es que los hijos de madres con hipotiroidismo subclínico no tratado durante el embarazo presentan un cociente intelectual a los 7-9 años de edad menor que el de los niños nacidos de madres eutiroideas o con hipotiroidismo subclínico tratado con tiroxina (Haddow et al., 1999; Mitchell & Klein, 2004).

2.5.3.6.8.- Mortalidad

Las controversias existentes en la relación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular ha llevado a algunos investigadores a ocuparse de estudiar la posible asociación entre elevación de TSH y mortalidad. Dos estudios de seguimiento a largo plazo han mostrado que los pacientes con concentraciones de TSH superiores a 5 mU/l presentan unas tasas de supervivencia a 10 y 20 años comparables con las de controles eutiroideos (Parle, Maisonneuve, Sheppard, Boyle, & Franklyn, 2001; Vanderpump, Tunbridge, et al., 1996). Un estudio (Imaizumi et al., 2004), realizado en personas que sobrevivieron a la bomba atómica de Nagasaki y con una edad media de 58 años, detectó un incremento de la mortalidad por todas las causas en varones con hipotiroidismo subclínico seguidos durante un período de 12 años. El aumento de mortalidad se observó sólo en los años 3 a 6 del seguimiento, pero no se objetivó más allá del décimo año.

Por el contrario, un estudio prospectivo de base poblacional, realizado en personas de 85 años residentes en Leiden, ha mostrado que los individuos con elevación de TSH, por hipotiroidismo subclínico o franco, presentan una

menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas que los sujetos eutiroides (Chu & Crapo, 2001). Esta mortalidad menor se observó tanto en varones como en mujeres, y era independiente de las concentraciones de colesterol. Las grandes diferencias entre el estudio japonés y el holandés probablemente indican que las consecuencias de la disfunción tiroidea son diferentes en la edad adulta y en la senectud.

2.5.3.7- Ventajas del tratamiento con tiroxina

2.5.3.7.1.- Mejoría sintomática

Se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para estudiar los efectos del tratamiento con tiroxina sobre los síntomas de hipotiroidismo subclínico (D. S. Cooper, Halpern, Wood, Levin, & Ridgway, 1984; Jaeschke et al., 1996; Kong et al., 2002; Nyström et al., 1988). El número de pacientes estudiados ha oscilado entre 20 y 63, y las edades, entre 45 y 73 años. Los períodos de seguimiento han sido de 6 a 12 meses. Dos de estos ensayos encontraron una mejoría significativa en los síntomas (D. S. Cooper et al., 1984; Meier et al., 2001), y otro sólo un beneficio escaso (Nyström et al., 1988). Dos estudios no encontraron beneficio en las puntuaciones de síntomas (Jaeschke et al., 1996; Kong et al., 2002).

La concentración de TSH se relaciona claramente con el efecto del tratamiento. Los ensayos que encuentran efectos beneficiosos incluyen a pacientes con TSH superior a 10 mU/l (D. S. Cooper et al., 1984; Meier et al., 2001), mientras que los ensayos que muestran un beneficio escaso o nulo son los **que** incluyen a pacientes con elevaciones discretas en las concentraciones de TSH (Jaeschke et al., 1996; Kong et al., 2002; Nyström et al., 1988).

2.5.3.7.2.- Efectos sobre el perfil lipídico

Tesis Doctoral

Algunos autores han realizado un reevaluación de los estudios de intervención⁴⁹ y una revisión cuantitativa de la bibliografía⁵⁰ sobre el efecto de la tiroxina sobre las concentraciones lipídicas en pacientes con hipotiroidismo subclínico. En términos generales se ha estimado que el tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico reduce las concentraciones de colesterol total en 0,2 mmol/l (7,9 mg/dl) y las de cLDL en 0,26 mmol/l (10 mg/dl). No obstante, es necesario precisar que estas reducciones han sido más marcadas en pacientes con valores basales elevados de colesterol y en pacientes con hipotiroidismo franco inadecuadamente sustituido (descenso medio de 0,44 mmol/l) que en pacientes con hipotiroidismo subclínico espontáneo (descenso medio de 0,14 mmol/l).

El tratamiento con tiroxina no parece inducir cambios en las concentraciones del cHDL ni de los triglicéridos (Danese, Ladenson, Meinert, & Powe, 2000).

Cuando en los estudios de intervención se estratifica los pacientes según la concentración de TSH, la magnitud del cambio inducido por la tiroxina en las concentraciones lipídicas depende claramente de la gravedad de la disfunción tiroidea. En pacientes con TSH inferior a 10 mU/l los efectos sobre las concentraciones lipídicas suelen ser no significativos (Kong et al., 2002; Meier et al., 2001; Misiunas et al., 1995).

2.5.3.7.3.- Efectos sobre la función cardíaca

Se ha mostrado una mejoría en la función cardíaca en estudios controlados y no controlados. En líneas generales los estudios han mostrado que tras tratamiento con tiroxina se produce un incremento de la contractilidad miocárdica y una mejoría en la función sistólica y diastólica (Biondi et al., 2002; D. S. Cooper et al., 1984; Monzani et al., 2004). Los resultados han sido, en general, modestos y la mayoría de los estudios no se han categorizado para

varias concentraciones de TSH, por lo que los datos son insuficientes, aunque sugestivos para valores de TSH por encima de 10 mU/l.

2.5.3.7.4.- Efectos sobre la aterosclerosis

No existen datos que demuestren que el tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico reduzca la incidencia de cardiopatía isquémica.

Pero sí existen algunos datos indirectos que sugieren que la aterosclerosis temprana que se detecta en pacientes con hipofunción tiroidea subclínica es reversible con el tratamiento con tiroxina y el mantenimiento de la estabilidad de la función tiroidea (Monzani et al., 2004). Tampoco se dispone de resultados que valoren si el tratamiento con tiroxina modifica a largo plazo la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

2.5.3.7.5- Otros efectos

La mejoría en la memoria se ha objetivado en un ensayo clínico controlado (Jaeschke et al., 1996) y en estudios no controlados (Baldini et al., 1997; Monzani et al., 1993).

Un estudio no controlado mostró mejoría en los síntomas neuromusculares tras tratamiento con tiroxina (Monzani et al., 1997).

2.5.3.8- Inconvenientes del tratamiento con tiroxina

2.5.3.8.1- Medicación de por vida

La instauración de terapia sustitutiva con tiroxina es una decisión que implica la administración de un medicamento de por vida, con los inconvenientes que ello acarrea al paciente y la necesidad de revisiones

médicas continuadas. Es también conocido que muchos pacientes en tratamiento con tiroxina presentan valores de TSH inadecuadamente elevados o bajos, debido a errores en la dosificación o a inadecuado cumplimiento del tratamiento. En el estudio de Colorado, de los 1.525 pacientes que tomaban medicación tiroidea, el 17,6% presentó hipotiroidismo subclínico y el 0,7%, hipotiroidismo franco, es decir, estaban insuficientemente tratados a pesar de que el 90% había visitado un médico en el año previo. Otros estudios han mostrado que hasta un tercio de los sujetos en tratamiento con tiroxina presentaban valores de TSH por debajo de la normalidad, y que entre un tercio y la mitad de estos pacientes presentaban valores de TSH inferiores a 0,1 mU/l (Parle et al., 2001).

2.5.3.8.2.- Ausencia de beneficio

Otro de los inconvenientes del tratamiento prolongado con tiroxina es la ausencia de beneficio, especialmente en los casos no infrecuentes de pacientes sin síntomas claros y con elevaciones moderadas de la concentración de TSH. La instauración inadecuada de tratamiento puede producir un enmascaramiento de la progresión espontánea de las cifras de TSH hacia la normalidad o hacia la estabilización, fenómenos ambos que tienen lugar en un porcentaje significativo de estos pacientes.

2.5.3.8.3.- Tirotoxicosis iatrogénica: masa ósea

El tratamiento excesivo con tiroxina produce una supresión de TSH a concentraciones bajas o indetectables, situación que se ha asociado a la pérdida de masa ósea y osteoporosis. Los metaanálisis publicados sobre los efectos de la tiroxina sobre la masa ósea son difíciles de interpretar, debido a la heterogeneidad de los pacientes estudiados (Greenspan & Greenspan, 1999; Uzzan et al., 1996a). Una revisión extensa de este problema, que incluyó estudios transversales y longitudinales, puso de manifiesto que 10 de ellos mostraban un efecto negativo significativo de la tiroxina sobre el esqueleto,

mientras que otros 10 no mostraban ningún efecto (Greenspan & Greenspan, 1999). Es posible que el mayor riesgo de desarrollo de osteoporosis tenga lugar en sujetos cuyo hipotiroidismo ha sido causado por el tratamiento definitivo de un hipertiroidismo previo, pero son necesarios ensayos clínicos controlados que demuestren con claridad los efectos de la terapia con tiroxina sobre la integridad del esqueleto.

2.5.3.8.4.- Efectos adversos cardíacos

El sobretratamiento con tiroxina también puede tener efectos adversos cardíacos importantes. En el estudio de seguimiento de Framingham, se analizó durante 10 años una cohorte de 2.007 personas de 60 años de edad o más, que no presentaban fibrilación auricular en situación basal. Se demostró que los sujetos con concentraciones de TSH menores o iguales a 0,1 U/ml presentaban un riesgo 3 veces superior de desarrollar fibrilación auricular en comparación con los sujetos con concentraciones normales de TSH (Sawin et al., 1979).

En un estudio de cohorte realizado en 1.191 personas de 60 años o más mostró que la concentración baja de tirotrópina (inferior a 0,5 mU/l) se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas y de la mortalidad cardiovascular (Parle et al., 2001).

2.5.3.9 La conferencia de consenso

Frente a las evidentes discrepancias existentes y con la finalidad de unificar criterios para la evaluación y manejo de la ETSC, se convoca en Septiembre de 2002 una Conferencia de Consenso, bajo el auspicio de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American Thyroid Association (ATA) y The Endocrine Society (TES) y cuyos resultados son publicados dos años después.

Tesis Doctoral

La reunión fue conformada por 8 tiroidólogos, además de diversos expertos en cardiología, epidemiología, bioestadística, salud pública y de medicina basada en evidencias. Durante su transcurso fueron revisados y

Tabla 13.- Consenso de la ATA, AACE y Endocrine Society

Condicion Clinica	Fuerza de asociación		Beneficios del tratamiento	
	TSH 4,5 - 10	TSH > 10	TSH 4,5 - 10	TSH > 10
Progresión al hipotiroidismo clinico	<i>Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>No evidencia</i>	<i>No evidencia</i>
Efectos adversos cardiacos	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	#	#
Elevacion del Colesterol Total y LDL-colesterol	<i>Insuficiente</i>	<i>Ninguna</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>
Disfuncion cardiaca	*	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>
Sisntomas Hipotiroidismo sistemicos	<i>Ninguna</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>
Sintomas neuropsiquiatricos	<i>Ninguna</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>

analizados los 195 artículos que sobre el tema habían sido publicados hasta aquella fecha.

Si el objetivo fundamental de la Conferencia de Consenso fué el de lograr un acuerdo sobre las pautas y recomendaciones para el diagnóstico, evaluación y manejo de la HSC , aparentemente no lo consiguieron del todo, ya que las recomendaciones negativas del consenso son inapropiadas por estar basadas principalmente en la "falta de evidencias de un beneficio", en lugar de las "evidencias de una falta de beneficio".

En la Tabla 13 se resumen los resultados y conclusiones que serían publicados en la revista JAMA, por Surks y col. a comienzos del 2004 (Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004b) .

Tabla 13: Consenso de la ATA, AACE y Endocrine Society Jama 2004

El tratamiento con Levotiroxina normaliza los niveles de TSH en cualquiera de los intervalos analizados.

* Los estudios no realizan distinción entre los intervalos de TSH.

2.5.3.10.- Recomendaciones actuales para el manejo del hipotiroidismo subclínico

El objetivo del tratamiento farmacológico es restaurar los niveles de TSH (Tabla 14).

El parámetro decisivo en la valoración de la necesidad de tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico es la concentración de TSH. No obstante, no existe un valor límite a partir del cual sea preciso tratar a todos los pacientes y por debajo del cual esté siempre justificado no tratar. La mayoría de los investigadores, guías terapéuticas y paneles de expertos justifican el tratamiento con tiroxina para pacientes con TSH por encima de 10 mU/l, aunque las evidencias que relacionan esta actitud con los beneficios del tratamiento en estos pacientes son todavía insuficientes (Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004c).

Esta actitud probablemente sea acertada en el sentido de que en un buen número de casos evite la progresión al hipotiroidismo franco, mejore los síntomas y quizá favorezca una mejoría en el perfil lipídico. Sin embargo, hay que señalar que no existen estudios a largo plazo que demuestren una

Tabla 14. Cómo iniciar el tratamiento farmacológico según los grupos de edad

Pacientes	Dosis inicial	Dosis final habitual
< 60 años sin riesgo de cardiopatía	50-75 mcg/día	1,6 mcg/kg/día (IIb) 100-150 mcg/día
> 60 años con riesgo de cardiopatía o hipotiroidismo de larga evolución	25 mcg/día	1 mcg/kg/día 50-75 mcg/día

disminución de la morbilidad o la mortalidad con este tratamiento. El riesgo de sobretratamiento está siempre presente en pacientes tratados con tiroxina, lo que obliga a revisiones médicas continuadas para evitar la inhibición de TSH y las consecuencias clínicas de la tirotoxicosis subclínica («Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians», 1998).

Tesis Doctoral

Por otro lado, tampoco existe evidencia suficiente que demuestre que las concentraciones de TSH inferiores a 10 mU/l acarreen consecuencias perjudiciales para la salud. Además, los pacientes con TSH inferior a 10 mU/l presentan riesgo de progresión a hipofunción definitiva ciertamente discreto. En estos casos, no se recomienda iniciar tratamiento con tiroxina pero sí realizar un seguimiento clínico y bioquímico a intervalos variables para valorar los cambios en las concentraciones de TSH (Figura 26). El riesgo de progresión a hipotiroidismo franco parece superior en presencia de anticuerpos antitiroideos, por lo que los pacientes con título positivo para estos anticuerpos requerirán una vigilancia más estrecha que los pacientes con autoinmunidad tiroidea negativa. Algunos pacientes con concentraciones de TSH inferiores a 10 mU/l pueden presentar síntomas de hipofunción tiroidea que justificarían un ensayo terapéutico con tiroxina que debe ser explicado al paciente (Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004c).

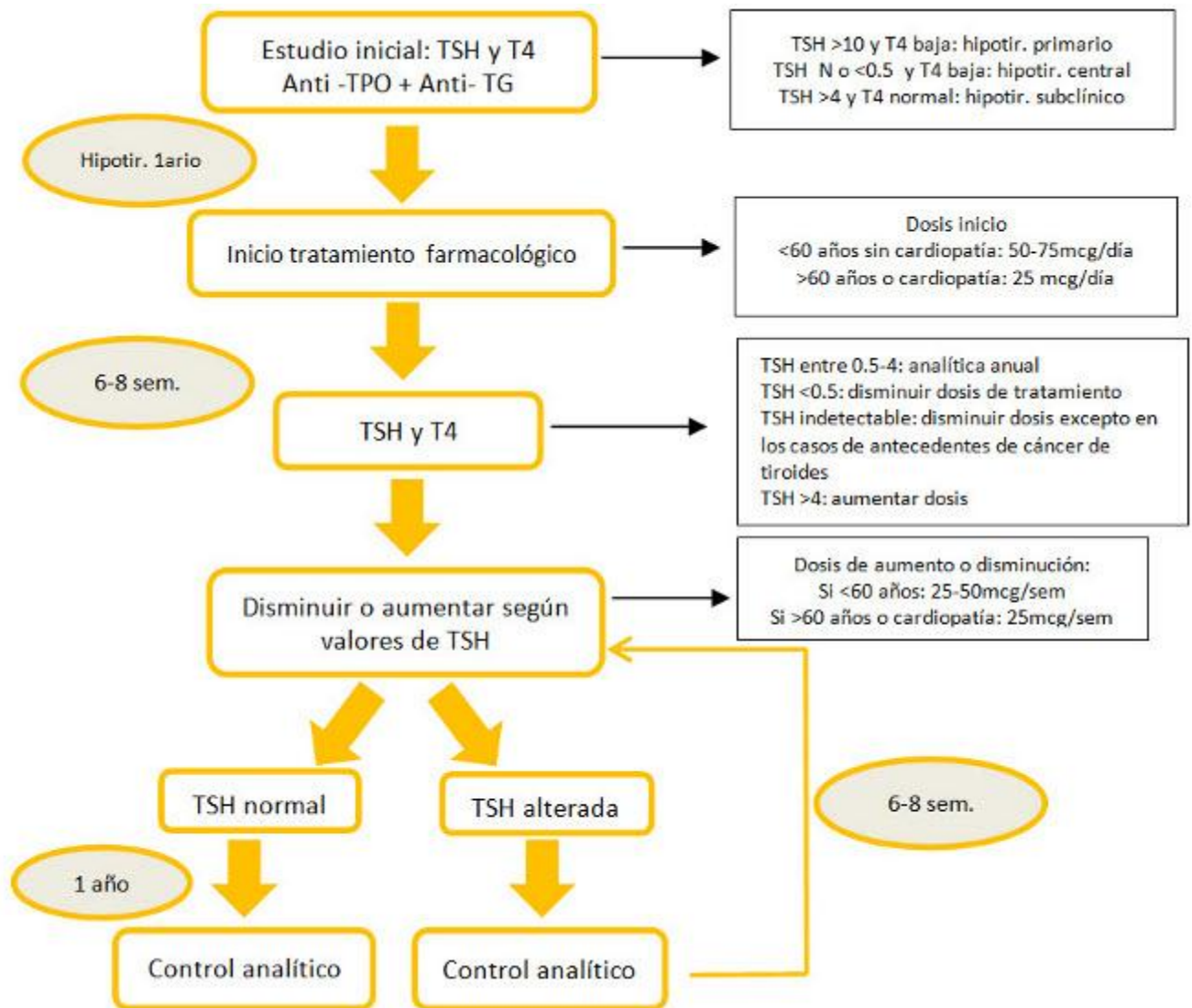


Figura 26.- Algoritmo para el manejo del Hipotiroidismo Subclínico

El clínico debe ser consciente de que otras situaciones clínicas pueden modificar estas recomendaciones generales. Por ejemplo, en los pacientes con elevación de TSH por hipotiroidismo franco insuficientemente tratado se debe ajustar la dosis sustitutiva. Los pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento con cirugía tiroidea o radioyodo y presenten elevación de TSH son también subsidiarios de tratamiento. Se recomienda también una especial

atención en sujetos con hipotiroidismo subclínico que presenten también dislipemia, diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades autoinmunitarias (Fatourechi et al., 2003; McDermott & Ridgway, 2001).

2.5.3.11.- Cribado del hipotiroidismo subclínico

El análisis de coste-utilidad de Danese et al (Danese et al., 1996) utilizó un modelo de decisión por ordenador para valorar los costes y consecuencias de incluir el cribado de hipotiroidismo mediante análisis de TSH con el cribado de hipercolesterolemia. La conclusión fue que el cribado en mujeres de 35 años y más con determinaciones de TSH cada 5 años sería beneficioso. La relación coste-efectividad calculada para el cribado de hipotiroidismo fue comparable a la de otras prácticas de salud preventivas y terapéuticas realizadas habitualmente.

Algunos autores (D. S. Cooper, 2001b) y sociedades científicas (Ladenson et al., 2000) propugnan el cribado de disfunción tiroidea en adultos de edad superior a 35 años, especialmente en mujeres.

En las mujeres embarazadas o que estén planificando un embarazo y presenten elevación de TSH es recomendable el tratamiento con tiroxina con el fin de evitar los efectos adversos del hipotiroidismo materno sobre el desarrollo fetal (Haddow et al., 1999; Mitchell & Klein, 2004). (Figura 27)

Otras sociedades, sin embargo, prefieren utilizar un criterio más conservador y recomiendan el cribado en mujeres de más de 50 años (Cameo et al., 2013; Glenn, 1996) pacientes de más de 60 años, o en pacientes ancianos sin especificar la edad⁶⁶. Otras instituciones opinan que el cribado no está justificado en población adulta sana (Vanderpump, Ahlquist, Franklyn, & Clayton, 1996). El panel de 13 expertos en el que participaron 3 sociedades profesionales de reconocido prestigio (American Thyroid Association,

American Association of Clinical Endocrinologists y Endocrine Society) se muestra contra el cribado de enfermedad tiroidea de base poblacional (Martin I Surks, Ortiz, Daniels, Sawin, Col, Cobin, Franklyn, et al., 2004c), aunque sí recomienda la búsqueda de casos en ciertos grupos de población de alto riesgo.

Aunque el cribado de la disfunción tiroidea sigue siendo un tema que suscita controversia, parece justificada la cuantificación de TSH en las mujeres embarazadas sanas para evitar las consecuencias del hipotiroidismo no detectado durante la gestación. También parece justificada la búsqueda de casos en mujeres mayores de 50 años que acuden a su médico de atención primaria con síntomas inespecíficos (Cameo et al., 2013) . Los pacientes que han sido tratados con cirugía o radioyodo por presentar un hipertiroidismo deben ser vigilados de por vida por el posible desarrollo de una hipofunción tiroidea. Otras situaciones en las que puede estar justificada la valoración de la función tiroidea para detección temprana del hipotiroidismo son la presencia de fibrilación auricular, hiperlipemias, diabetes mellitus, mujeres sanas en el posparto, mujeres que han tenido tiroiditis posparto previa, pacientes con síndrome de Down o de Turner, pacientes en tratamiento con amiodarona o litio y pacientes sometidos a radiación cervical externa.

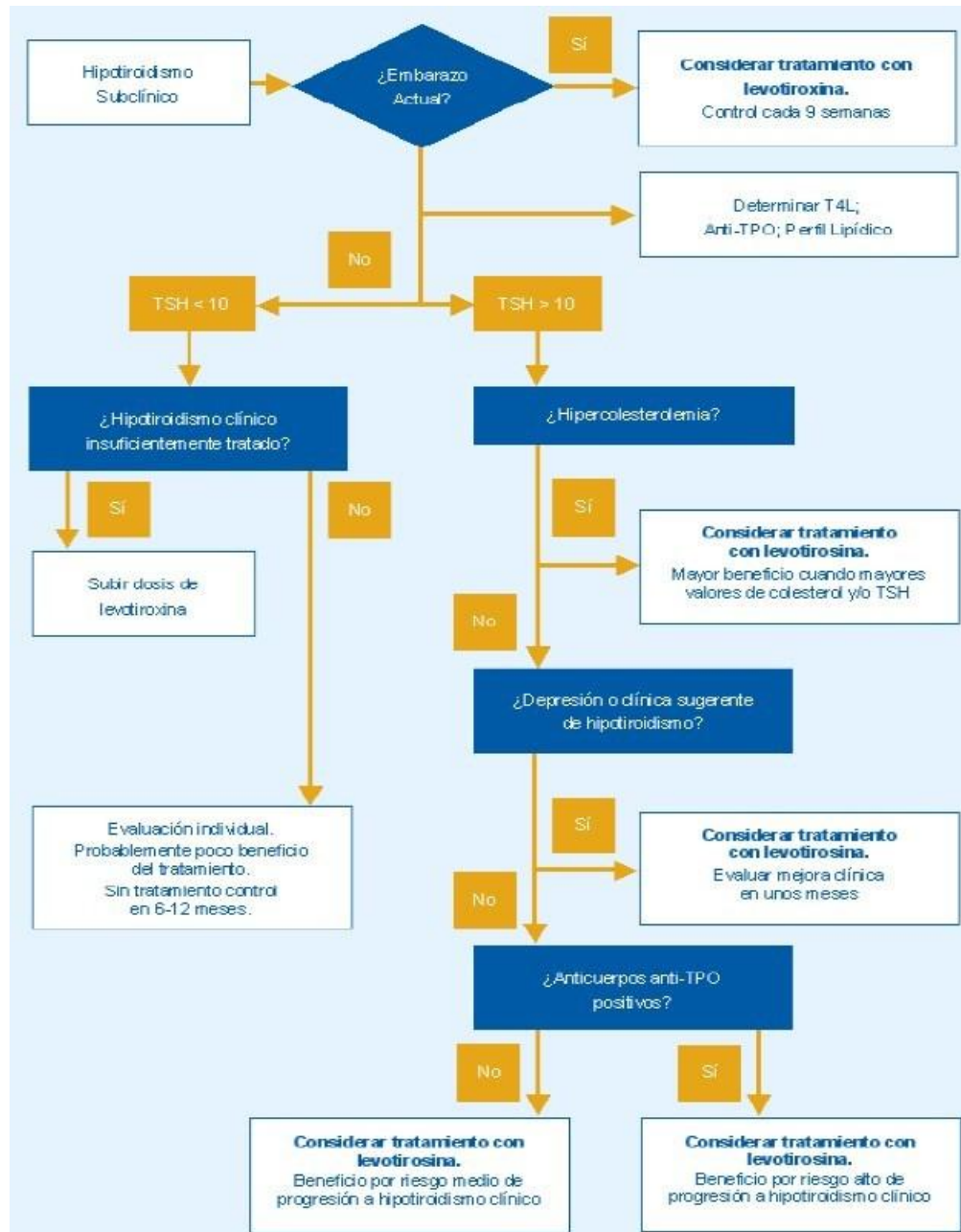


Figura 27.- Algoritmo del Hipotiroidismo Subclínico en la mujer gestante

3.- HORMONAS TIROIDEAS Y METABOLISMO OSEO

3.1.- Cambios en el remodelado óseo y hormonas tiroideas.

El remodelado óseo es un proceso que ocurre a lo largo de toda la vida por el que se reemplaza el hueso antiguo por hueso nuevo y que tiene lugar de dos diferentes formas según se trate de hueso cortical o trabecular.

En el hueso trabecular, el osteoclasto inicia el proceso excavando un agujero que tiene una profundidad de unos 40 a 60 micrómetros, y que dependiendo de la edad del individuo puede durar de 30 a 40 días. Entonces los osteoblastos invaden rellenando la superficie lacunar y formando una matriz que se mineraliza posteriormente en un período de alrededor de 150 días en los individuos jóvenes.

En el hueso cortical el remodelado tiene lugar en túneles labrados por los osteoclastos y la formación ósea se inicia detrás del osteoclasto, rellenando el túnel afilado hecho por aquellos. La duración de este proceso se ha estimado en algo menos, alrededor de unos 100 días. Existen pues, dos procesos diferentes que rellenan el hueso antiguo y nuevo en los huesos trabecular y cortical.

Tesis Doctoral

3.1.1.- Estudios in vitro

Se ha podido confirmar que el efecto de las hormonas tiroideas sobre el hueso, es realizado a través de receptores. Rizzoli y cols (Rizzoli, Poser, & Bürgi, 1986), han podido demostrar receptores dentro del núcleo para la triyodo-tironina en las células óseas humanas y que hay una saturación entre los 30 y 60 minutos. En relación a la especificidad de esta ligazón, se ha visto que la T₃ tiene mayor afinidad por los receptores nucleares, seguida de la T₄ y de otros análogos de las hormonas tiroideas. En el hombre se han descrito tres isoformas de receptores a las hormonas tiroideas: TR alfa-1 y TR beta que son variantes funcionales y la TR alfa 2, que es funcional y es no ligante (DeGroot, Nakai, Sakurai, & Macchia, 1989).

Aunque existen pocos datos respecto a la acción de las hormonas tiroideas sobre los dos tipos de células implicadas en el remodelado óseo, se ha podido demostrar que las hormonas tiroideas T₄ y T₃ provocan la liberación del calcio por activación de los osteoclastos de una manera dosis dependiente. Aumentando las concentraciones de T₄ y T₃ en los cultivos se ha podido demostrar una mayor reabsorción ósea con liberación de Ca⁴⁵ en tejidos de órganos de rata (Mundy, Shapiro, Bandelin, Canalis, & Raisz, 1976).

3.1.1.1.- Respuesta de los osteoclastos in vitro

Algunos discuten la presencia de receptores en los osteoclastos para la T₃. Debido a las dificultades en obtener osteoclastos puros en cultivos y a la falta de líneas celulares de osteoclastos, estudios de ligazón y mRNA

nucleares, no *han* podido realizarse. Sin embargo, Allain y cols (Allain & McGregor, 1993) y Kim y cols, (Kim, Kim, Shong, Lee, & Kim, 1999) han demostrado que osteoclastos aislados funcionantes son incapaces de responder directamente a la T₃ aumentando la reabsorción ósea, pero que si lo hace, si otras células óseas están presentes. Parece concluirse por tanto, que por lo menos en relación a esta función, la respuesta del osteoclasto a la T₃ esta mediada por otra célula presente en el hueso, presumiblemente el osteoblasto.

Mundy y cols, (Mundy et al., 1976) describieron un aumento del número de osteoclastos en respuesta a la T₃, consistente con un efecto en el desarrollo de estas células hecho no confirmado por otros autores (Allain & McGregor, 1993).

La iniciación de la reabsorción ósea requiere la exposición del osteoclasto a la superficie celular y remover la matriz no mineralizada por la colagenasa. Hay indicios de que los osteoblastos podrían regular ambos sucesos. La superficie ósea esta normalmente cubierta por osteoblastos en reposo, de tal manera que la exposición de la matriz a los osteoclastos requerirá que estos, se muevan o cambien de forma (Jones & Boyde, 1976; S. S. Miller, Wolf, & Arnaud, 1976). Igualmente, se ha demostrado que los osteoblastos producen procolagenasa, al igual que los enzimas e inhibidores que regulan la actividad de la colagenasa (Hamilton, Lingelbach, Partridge, & Martin, 1984; Heath, Atkinson, Meikle, & Reynolds, 1984). Aunque estos procesos no han sido estudiados exhaustivamente en la actualidad un efecto en el inicio de la

reabsorción sería consistente con la observación en el hueso del hipertiroidismo de un aumento en la frecuencia de activación (Mosekilde & Melsen, 1978).

3.1.1.2.- Respuesta de los osteoblastos in vitro

Ernst y cols, (Ernst & Froesch, 1987), han descrito que la T_3 podría estimular la proliferación de los osteoblastos humanos primarios en cultivos. La producción de proteínas asociadas con la formación de la matriz es estimulada por la T_3 a dosis inferiores que la que inhiben la replicación, pero en todo caso farmacológicas. Así la Fosfatasa alcalina, la osteocalcina y la producción de colagena se pueden estimular por la T_3 en cultivos celulares ROS 17/2.8 (Rizzoli et al., 1986). La T_3 también aumenta la síntesis secreción de factores de crecimiento y proteínas ligantes por los osteoblastos, Por lo tanto, IGF-1. y la IGF 8P2 son aumentadas por la T_3 en cultivos celulares óseos de ratas (Varga, Rumpler, & Klaushofer, 1994).

KUNG (Kung & Pun, 1991b) señala que es posible que la ligazón de la T_3 al receptor nuclear puede no ser el único mecanismo a través del cual las hormonas tiroideas influencia la actividad celular ósea, describiendo aumentos de inositol bis- y trifosfatos a esta exposición, lo que sugiere que se activa la vía del inositol fosfato.

En relación al osteoblasto se ha encontrado aumento en la proliferación celular y de la fosfatasa alcalina, de manera proporcional a la dosis de T_3 en el medio de cultivo aunque de intensidad menor si se comparan con los

provocados por el flúor o la GH, puesto que tan solo se consigue un 12,5% de incremento. Paradójicamente la T₃ inhibe la síntesis de colágeno in vitro.

3.1.2.- Implicaciones clínicas.

Es importante conocer los efectos que sobre el hueso pueden ocasionar las hormonas tiroideas. El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado del hipertiroidismo significa evitar complicaciones esqueléticas severas.

Para entender los cambios del remodelado óseo in vivo, conviene revisar los cambios observados con la biopsia ósea en pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo. Para ello, se recurre al a estudiar la secuencia del remodelado óseo en biopsias óseas a través de realizar una medida estandarizada con el microscopio, combinada con la técnica de marcaje doble de tetraciclinas que permite investigar la profundidad que cava el osteoclasto y compararlo con la formación de hueso nuevo, estableciendo si el balance entre formación y reabsorción es positivo o negativo.

En los pacientes con hipertiroidismo, se describen varios cambios. El período de reabsorción es más corto, durando alrededor de 18 días en alcanzar la misma profundidad que los normales llegan en 45 días. También hay un menor periodo de duración de formación en los hipertiroideos y que el grosor medio de las paredes de la trabeculas era menor respecto a controles de la misma edad.

Tesis Doctoral

En los pacientes con hipotiroidismo hay cambios contrarios, el periodo de remodelado se prolonga notablemente hasta los 700 días, frente a los 170 días de los normales. También una reducción severa de la profundidad media en las lagunas de reabsorción indicando que se inhibe la actividad osteoclástica. Se ha podido demostrar un balance positivo en estos pacientes. También es necesario, señalar que hay modificaciones de la frecuencia del ciclo del remodelado en estas enfermedades. El número de ciclos del remodelado óseo, está notablemente disminuido en un 20-30% en el hipotiroidismo e incrementado en el hipertiroidismo.

Así aunque el balance es positivo en el hipotiroidismo, dado lo prolongado de estos ciclos, no tiene consecuencias en aumentar la masa ósea. Por el contrario, en el hipertiroidismo si estas alteraciones se prolongan en el tiempo puede ocasionar una pérdida acelerada ósea.

3.2.- Hormonas Tiroideas y crecimiento longitudinal óseo.

Las hormonas tiroideas son cruciales para el crecimiento óseo óptimo en humanos. Estudios anteriores, han demostrado que las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento óseo indirectamente a través de aumentar la secreción de GH (Hervas, Morreale de Escobar, & Escobar Del Rey, 1975) y directamente por mecanismos GH-independientes (Thorngren & Hansson, 1973). Esto se ha podido confirmar por la observación de que las hormonas tiroideas son necesarias para la formación de células hipertróficas en la región

epifisaria de ratas tiroidectomizadas e hipofisectomizadas, y de que la GH no puede reemplazar a las hormonas tiroideas en este procesos de maduración (Lewinson, Harel, Shenzer, Silbermann, & Hochberg, 1989).

Los mecanismos celulares para el efecto GH independiente de las hormonas tiroideas no están aún claros. Las hormonas tiroideas pueden estimular la producción de IGF-1 en hígado perfundido de rata (Ikeda et al., 1989) y aumentar también los niveles de IGF-1 mRNA en el hígado de ratas hipofisectomizadas (Weiner & Traub, 1986), implicando que las hormonas tiroideas podrán estimular el crecimiento óseo longitudinal a través de aumentar los niveles circulantes de IGF-1. Recientemente, se ha demostrado que las hormonas tiroideas regulan directamente la proliferación y maduración de los condrocitos epifisarios in vitro (Ohlsson, Nilsson, Isaksson, Bentham, & Lindahl, 1992).

3.3.- Efectos bioquímicos y moleculares de las hormonas tiroideas sobre el hueso.

Mundy y cols (Mundy et al., 1976) fueron los primeros en demostrar que las hormonas tiroideas tenían un efecto directo in vitro sobre la reabsorción ósea. Esta liberación de Ca^{45} al medio era inhibida por la calcitonina y por el cortisol. Este efecto de la hormonas tiroideas, requiere al menos dos días de estimulación para que tenga lugar (Klaushofer et al., 1989). Su acción sobre el hueso, es inferior al provocado por la PTH, y mientras la calcitonina no inhibe

la reabsorción inducida por la PTH si lo hace con las hormonas tiroideas T₄ y T₃.

Dado que hay receptores para la PTH en los osteoblastos, que pueden mediar los efectos de esta sobre los osteoclastos se ha postulado lo mismo para las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas estimularían la reabsorción ósea por un efecto indirecto. Pero este papel no ha podido ser confirmado por los osteoblastos.

Las hormonas tiroideas también ejercen un efecto directo no genómico sobre las células óseas.

3.4.- Patogenia de las alteraciones en el metabolismo óseo inducidas por las Hormonas Tiroideas.

El mecanismo a través del cual las hormonas tiroideas alteran el remodelado óseo es objeto de controversia. Un intento de esquema integrado podría ser el siguiente: Las hormonas tiroideas estimulan la reabsorción ósea a través de mecanismos no bien aclarados, efecto directo (S. S. Miller et al., 1976) o mediado por factores de activación de los osteoclastos o interleukina 1 (Bertolini, Nedwin, Bringman, Smith, & Mundy, 1986; Gowen, Wood, Ihrie, McGuire, & Russell, 1983), o aumentando la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos a la catecolaminas con aumento de AMP cíclico (Karlberg, Henriksson, & Andersson, 1974) lo que conlleva a una liberación de calcio, fósforo e hidroxiprolina del hueso. Los niveles elevados de calcio sérico, podrían entonces suprimir la secreción de PTH (Bouillon & De Moor, 1974), lo

que a su vez, aumentaría la reabsorción tubular de fósforo, pero disminuirían la reabsorción fraccionaria de calcio. El aumento en la movilización del fósforo del hueso, y la disminución en su aclaramiento traccional, podrían explicar el aumento del fósforo sérico en algunas circunstancias. La hipercalcemia y el aumento en la filtración glomerular, aumentan la sobrecarga de calcio filtrado, lo que junto con una disminución en la reabsorción fraccionaria de calcio, da lugar a hipercalciuria (Auwerx & Bouillon, 1986).

Ambos factores, la PTH baja y la hiperfosforemia, inhiben la hidroxilación renal de la vitamina D (formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), dando lugar a niveles bajos de este activo metabolito (MacFarlane, Mawer, Berry, & Hann, 1982) necesario para la absorción intestinal de calcio y fósforo. El resultado final de esta cadena, sería la hipercalciuria y la absorción intestinal disminuida de calcio, lo que conduce a un balance negativo de calcio.

3.5.- Masa ósea en el hipertiroidismo.

Se ha descrito que la densidad mineral ósea está reducida en un 12.6% a nivel lumbar en el hipertiroidismo y aumenta en un 3.7%, tras un año de tratamiento antitiroideo debido a los cambios del turnover (Krølner, Jørgensen, & Nielsen, 1983). La pérdida ósea ha sido descrita como completamente reversible utilizando técnicas de análisis de activación neutrónica (Bayley, Harrison, McNeill, & Mernagh, 1980). Sin embargo aunque otros han encontrado que persistía la disminución de la densidad mineral ósea del antebrazo, al cabo de 7 años de curación del hipertiroidismo (Hagberg et al.,

2001) aunque hay que recordar que se trataba de un estudio vertical con lo que no se puede precisar la masa ósea de la que partían.

En un estudio con seguimiento de cinco años, (Rosen et al., 1998) encontraron un aumento de la masa ósea lumbar en aproximadamente 11%. Antes del tratamiento, las Z scores de estos pacientes, no eran significativamente diferentes de los controles, por lo que al final de este período, tuvieron realmente un incremento mayor que los controles. Bayley y cols, (Bayley et al., 1980) también han encontrado un aumento del 13% en un período de estudio de cinco años. Contrariamente, Toh y cols, (Toh, Claunch, & Brown, 1985) describen una reducción del 17% en la BMD del antebrazo antes del tratamiento, pero que continuo descendiendo durante el primer año del tratamiento, y que se registro un discreto incremento, persistieron valores menores a pesar de haber alcanzado el eutiroidismo.

Otro tema objeto de discusión, es la relación entre fractura e hipertiroidismo esclarecer esta asociación es tan importante, que basta con recordar que el riesgo de fractura de cadera en una mujer de 50 años, se estima en un 16%, y que aproximadamente una cuarta parte de ellas, fallecen en los 12 meses del accidente y puede llegar a incapacidades en el 50% (Cummings et al., 1993b).

Bauer y cols, (Bauer, Ettinger, Nevitt, Stone, & Study of Osteoporotic Fractures Research Group, 2001) realizaron un estudio prospectivo de cuatro años de duración en mujeres con edad superior a los 65 años con historia previa

de hipertiroidismo, encontrando un riesgo relativo de fracturas por estas de 2.4 veces más que las mujeres sin esta historia. Por otro lado, Hallegren (Hallengren et al., 1999) en dos años de seguimiento de tratamiento del hipertiroidismo, la osteoporosis continuo persistiendo en las mujeres mayores y se asoció con aumento de fracturas, a pesar de que en hombres y mujeres jóvenes la masa ósea había sido restaurada. Esto parece señalar que la edad, el sexo y el status menopausico, podrían tener un papel importante en la respuesta del hueso al hipertiroidismo y en su recuperación. Por lo tanto aún existe controversia sobre el grado de reversibilidad de estos cambios óseos inducidos por el hipertiroidismo.

Estos cambios se acompañan de alteraciones secundarias en el metabolismo mineral y óseo, caracterizados por una pérdida de fosfatos y calcio por el riñón, aumento del calcio sérico que inhibe la PTH y consecuentemente la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con una mayor pérdida ósea.

Hoy día se estima que las hormonas tiroideas estimulan el reclutamiento de los osteoclastos y osteoblastos, aumentando el turnover óseo. Sin embargo, la síntesis osteoblástica de colágeno es inhibida. El hipertiroidismo lleva a un estado de pérdida ósea acelerada en parte irreversible, sobre el que una pérdida reversible ósea se superpone. Las pérdidas óseas, son más acentuadas por las pérdidas urinarias y fecales de calcio y fosfatos, pudiendo contribuir los bajos niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. En

cambio el hipotiroidismo podría actuar preservando, o incluso en algunos casos aumentando la masa ósea.

3.6.- Consecuencias clínicas de las hormonas tiroideas sobre el hueso.

Se venía aceptado que había relativamente poco riesgo asociado con el tratamiento prolongado con hormonas tiroideas, por lo que incluso se administraba frecuentemente en dosis suprafisiológicas.

Hasta hace menos de una década, que se dispone de radioinmunoanálisis (RIA) sensibles para la determinación de hormonas tiroideas, es verosímil que la mayoría de los pacientes tratados por hipotiroidismo estaban siendo sobrepasados en sus necesidades. Los RIA de 3ª y 4ª generación de TSH, han sido importantes para evitar esto. Sin embargo, aún persisten los problemas en algunas condiciones clínicas que requieren tratamiento supresor con hormonas tiroideas como los tiroidectomizados por cáncer tiroideo y los bocios no tóxicos, en donde la supresión de la TSH se considera recomendable.

El disponer de la determinación urinaria de crosslinks de Piridinium (PYD) y Deoxipiridinium (DPD) ha permitido a Harvey y cols, (R. D. Harvey et al., 1991) estudiar el turnover inducido por estas hormonas. Hay un marcado aumento de estos marcadores en los hipertiroideos que se correlaciona con la T₃ séricas. En el tratamiento con hormonas tiroideas normalizando la TSH, no se encontró alteraciones en la osteocalcina sérica ni en los crosslinks PYD y

DPD. En los pacientes recibiendo hormonas tiroideas supresoras de la TSH, si se encontró aumento de osteocalcina y de estos crosslinks. Ross y cols, (Ross, Daniels, & Gouveia, 1990) fueron los primeros en señalar que había una pérdida ósea radial en los pacientes con tratamiento prolongado con Levotiroxina.

Otros autores demostraron que pacientes sobretratados tenían pérdida ósea a nivel de trocanter femoral y del cuello femoral, pero con densidad mineral ósea normal a nivel lumbar (Paul, Kerrigan, Kelly, Braverman, & Baran, 1988). Diamond y cols, (Diamond, Nery, & Hales, 1991) en la Clínica Mayo, señalaron que en mujeres postmenopáusicas, tratadas con hormonas tiroideas, había una disminución en la densidad mineral en la región lumbar, cuello femoral y en antebrazo, pero que sin embargo, en las mujeres premenopáusicas, sólo se registraba esta pérdida ósea en el cuello femoral durante el tratamiento prolongado con hormonas tiroideas sustitutivas.

En otro estudio (Krakauer & Kleerekoper, 1992) en mujeres premenopáusicas, encontraron que había una correlación directa entre la densidad mineral ósea del cuello femoral y el índice de tiroxina libre, en tratamiento supresor con hormonas tiroideas. Greenspan y cols (Greenspan et al., 1991a), describieron mínimos cambios en la densidad mineral lumbar de mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, que también eran similares a los encontrados en cadera, aunque algo mas pronunciados.

Tesis Doctoral

Stall y cols (Stall, Harris, Sokoll, & Dawson-Hughes, 1990) encontraron una disminución de hueso en mujeres postmenopáusicas a nivel de cadera, columna y radio, medida como variación anual. Addlin (Adlin, Maurer, Marks, & Channick, 1991), también han señalado pequeña pero significativa disminución ósea a nivel lumbar, cuello femoral, área trocanterea y triángulo de Ward en pacientes sometidas a tratamiento con hormonas tiroideas por hipotiroidismo. Mas recientemente, Stepan y cols (Stěpán & Límanová, 1992), describieron disminución en la BMD en pacientes tratadas a largo plazo con levotiroxina y que esto se correlacionaba con el marcador osteoclástico TRAP. Taelman y cols. (Taelman, Kaufman, Janssens, Vandecauter, & Vermeulen, 1990) determinaron la EMO en pacientes con bocio tratadas con hormonas tiroideas, y la encontraron disminuida a nivel distal y proximal de antebrazo.

Hay datos que señalan como se ha comentado, que en circunstancias en las que las hormonas tiroideas están francamente elevadas (hipertiroidismo) hay una pérdida residual de hueso que no se recupera con el control de la enfermedad a eutiroidismo (Eriksen et al., 1990). Rosen y Adier (Rosen et al., 1998) confirman un aumento de la BMD lumbar al cabo de cinco años en pacientes con hipertiroidismo, que se recupera a normalidad con el tiempo y control de la enfermedad.

Sin embargo, Larsen y cols (Larsen et al., 2013) publicaron la medición del contenido y densidad mineral ósea en pacientes con hipertiroidismo con TSH normal y/o suprimidas, no encontrando cambios en estos parámetros a lo

largo del tiempo. Ribot y cols (Ribot, Tremollieres, Pouilles, & Louvet, 1990a) determinaron la BMD en varones y mujeres pre y postmenopáusicas con hipotiroidismo, confirmando una disminución en la BMD en el primer año durante el tratamiento pero a largo plazo hay una restauración de esta pérdida ósea.

Celi (Celi et al., 2011) publicó un estudio de tres años de seguimiento de pacientes varones hipotiroideos, tratados con dosis sustitutivas de hormonas tiroideas, refiriendo que el contenido mineral no sufría modificaciones. Probablemente explicado porque los varones no tienen los factores de riesgo de pérdida ósea que las mujeres.

Finalmente en 1992, en Lancet aparece un trabajo de Baliram y cols (Baliram et al., 2012), señalando que la administración prolongada de levotiroxina, no produjo cambios en la densidad ósea del fémur o lumbar, sin relación con que los niveles de TSH se encontraron normales o suprimidos, ni tampoco encontraron correlación con el tiempo del tratamiento, en pacientes con Cáncer tiroideos o hipotiroideos. Si encontraron una pérdida sugestiva de hueso, en los pacientes con antecedentes previos de hipertiroidismo.

La EMD espinal fue medida recientemente, en 195 sujetos tomando hormonas tiroideas, encontrando que la vejez y la historia de hipertiroidismo previo tenían un efecto deletéreo sobre la BMD, y que la BMI se encontraba positivamente asociada con la BMD en estos pacientes. De nuevo señalan (Wartofsky, 1991) que la dosis de hormonas tiroideas, la duración del

Tesis Doctoral

tratamiento, el tipo de enfermedad tiroidea, la tiroidectomía o el índice de hormonas tiroideas libres no influencia la EMO inicial o los cambios sobre la BMD espinal a lo largo del tiempo.

Esencialmente, también encontraron resultados similares al estudiarlos efectos de las hormonas tiroideas sobre la densidad mineral de la cadera en 157 pacientes. La edad se encontró asociada con una disminución y la BMI con un aumento de la BMD de la cadera. Igualmente una historia de hipertiroidismo previo se asoció a una disminución de la BMD de la cadera en los tres sitios de estudio. Ningún otro parámetro clínico influenció significativamente la BMD de la cadera inicial ni tampoco con el tiempo.

Por lo tanto todos estos resultados son negativos, excepto en pacientes con historia previa de hipertiroidismo, pero conviene señalar que han sido realizados en pacientes que llevaban de tratamientos de uno a tres años. Wartofsky y cols, (Wartofsky, 1991), han estudiado la incidencia de fracturas en pacientes postmenopáusicas que recibiendo tratamiento con hormonas tiroideas no encontrando aumento, aunque si tendencia ocurrir más tempranamente, pero si se quitan los 9 que tenían historia previa de hipertiroidismo y 2 por cáncer tiroideo, estas diferencias desaparecían.

Un editorial en el Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, sugiere que se requieren estudios prospectivos para determinar los beneficios potenciales de administrar antiresortivos óseos (ejem. calcitonina, difosfonatos) como terapia coadyuvante en los pacientes en los que se

suprime los niveles de TSH con hormonas tiroideas (Ongphiphadhanakul, Alex, Braverman, & Baran, 1992).

También (Johnston, Slemenda, & Melton, 1991) estudiaron un grupo de pacientes tras la administración, dos días antes, de citomel (preparado de hormona tiroidea), observando una disminución en la osteocalcina de la hipercalciuria y en el aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina. También encontraron disminución del PYD con la administración previa de pamidronato, confirmando la eficacia de estos difosfonatos sobre los efectos adversos que sobre el hueso pueden tener las hormona tiroideas.

3.6.1.- La importancia de la dosis de Tiroxina.

Un problema que abordan muchos de estos trabajos, es si la dosis de Tiroxina y por tanto los niveles de TSH, guardan relación con el desarrollo de la osteoporosis.

Bauer y cols, (Bauer et al., 2001), sólo encontraron un pequeño aumento del riesgo de fractura de cadera cuando la dosis de T₄ era de 150 pg/d o mayor, comparada con la dosis de 100 pg/día o menor, que ciertamente no era significativamente diferente.

Estudios en los que se ha encontrado correlación entre los marcadores óseos y la BMD y los test de función tiroidea o la dosis acumulativa de Levotiroxina, sugieren que podría ser importante. Sin embargo, no todos los estudios confirman esto. Greenspan y cols, (Greenspan et al., 1991a), no han

Tesis Doctoral

podido encontrar correlación entre la EMO y la función tiroidea, Akiguchi cols, (Akiguchi, Izumi, & Nagataki, 1993), no encontraron efecto en la BMD de los pacientes con dosis de T₄ supresoras de la TSH y Ribot y cols, (Ribot, Tremollieres, Pouilles, & Louvet, 1990b), no encontraron ninguna diferencia respecto a si los pacientes estaban en dosis supresoras o no.

Hay que señalar, que en nuestro criterio, los estudios en los que si se encontró un efecto del tratamiento con T₄ sobre la BMD, como los de Ross y cols, (Ross et al., 1990), Stall y cols, (Stall et al., 1990), Taelman y cols, (Taelman et al., 1990) y Diamond y cols, (Diamond et al., 1991), se han caracterizado por estudiar tan sólo pacientes con dosis supresoras de T₄, mientras que otros (Kung & Pun, 1991b), solo consideraron pacientes con dosis no supresoras, por lo que un análisis respecto a la importancia de la dosis no puede realizarse a partir de estos estudios.

OBJETIVOS

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

Objetivos

- 1.- Establecer los efectos que sobre la masa ósea produce el tratamiento con levotiroxina en un grupo de mujeres con hipotiroidismo subclínico de Extremadura
- 2.- Analizar las relaciones entre ingesta de nutrientes y masa ósea en mujeres hipotiroideas subclínicas tratadas con levotiroxina
- 3.- Proponer a tenor de los resultados obtenidos, las recomendaciones y/o medidas preventivas que procedan.

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

POBLACION Y METODOS

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

5.1. POBLACIÓN.

Se han estudiado un total de 463 mujeres (103 premenopáusicas y 360 postmenopáusicas) de la Comunidad Autónoma de Extremadura en los laboratorios del Grupo de Investigación de Enfermedades Metabólicas Óseas (GIEMO) del Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura. Todas las mujeres habían sido diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico. Dentro del grupo de mujeres premenopáusicas 40 se encontraban en tratamiento con levotiroxina mientras que 54 habían sido diagnosticadas pero no seguían tratamiento. En el grupo de mujeres posmenopáusicas un total de 189 mujeres se encontraban en tratamiento del hipotiroidismo subclínico y 172 de participantes no seguían tratamiento. Se registró en todos los casos de mujeres tratadas la dosis de levotiroxina prescrita. A todas las participantes les fue requerido el consentimiento informado y se contó con el informe favorable del Comité de Ética de la Universidad de Extremadura para la investigación.

A los sujetos que han participado en el estudio se les realizó un cuestionario clínico con los siguientes apartados: Edad (años), edad de menarquia (años), embarazos (número), hijos (número), lactancia acumulada (meses), estado gonadal, y cuestionario dietético de siete días (Pedrera-Zamorano et al. 2009).

2. MÉTODOS.

2.1. Estudios densitométrico óseo por absorciometría fotónica de rayos X de doble energía.

Para evaluar la densidad mineral ósea (g/cm^2) de la cadera y de la columna lumbar a todas las mujeres se les realizó una densitometría ósea con un densitómetro de rayos X de doble energía Norland XR800 (Norland Inc., Fort Atkinson, USA).

El equipo DXA (Figura 28) envía un haz delgado e invisible de dosis baja de rayos X con dos picos de energía distintos a través de los huesos que son examinados. Un pico es absorbido principalmente por el tejido blando y el otro por el tejido óseo. La cantidad de tejido blando puede sustraerse del total y lo que resta es la densidad mineral ósea del paciente.



Figura 28.- Equipo de densitometría ósea DXA.

Está compuesto por una camilla donde se coloca al paciente, debajo de ésta se encuentra la fuente de rayos X. Por encima del paciente y en la misma línea de emisión de la fuente radioactiva, se ubican los detectores que

realizan el barrido de la zona indicada. Este equipo está conectado a un ordenador con un software específico para interpretar los datos emitidos por el scanner: computa y visualiza las mediciones de densidad ósea.

La técnica DXA se basa en los trabajos de Cameron et al. (1963), {CAMERON, 1963 1062 /id}, que usaron una fuente emisora de radiación gamma de una única energía. La limitación principal de las fuentes monoenergéticas es la presencia de cantidades importantes de tejidos blandos, como se da en la columna, tronco, cadera o esqueleto completo esta limitación se resolvió con el uso de doble energía, ya que permite la corrección de la variación del grosor de los tejidos blandos. El paso siguiente fue la sustitución de las fuentes emisoras isotópicas por generadores de rayos X, lo que dio lugar a la absorciometría de doble energía. La explicación básica de cómo funcionan este tipo de sistemas consiste en que el haz de radiación de baja energía cede parte de esta energía al interactuar con la materia que atraviesa; dicho de otra forma, el haz de radiación experimenta una atenuación, que depende de la energía de los rayos, de la naturaleza (número atómico) de los componentes que atraviesan y del grosor del material.

Los resultados de las mediciones con DXA se suelen ofrecer en forma de valores absolutos y relativos, es decir, una vez que se han comparado con los valores de referencia. En los resultados absolutos, el contenido mineral (CMO) o masa ósea se ofrece en gramos (g) o miligramos (mg) equivalentes de hidroxapatita. Sin embargo la forma de g/cm² es la más difundida cuando se mide la DMO, ya que traslada el contenido mineral en el área proyectada (en dos dimensiones) por el hueso que es explorado.

En todas las técnicas de densitometría, los resultados relativos se ofrecen de forma similar. Se utiliza la puntuación T y la puntuación Z. La puntuación T (T-score o índice T) supone la comparación de la medición obtenida respecto al valor medio máximo que se alcanza en el momento de mayor madurez del esqueleto (pico de masa ósea). Los valores de la población de referencia muestran una dispersión natural, de la que se toma su magnitud mediante la determinación de la desviación estándar (DE). La

puntuación T es la diferencia en número de DE con respecto al valor de pico de masa ósea.

2.1.1 Procedimiento de medida.

Para efectuar las densitometrías se ha colocado a los sujetos en posición estándar de acuerdo con el protocolo del examen en curso. Los lugares anatómicos estudiados fueron la CL, más específicamente la L2-L4 y el fémur proximal del lado izquierdo. En este se observó el CF, TCR y el TW.

La mayor calidad en la capacidad de predicción de fracturas por la densitometría se obtiene cuando las mediciones se efectúan en la misma región que se desea evaluar (Marshall, 1996 1041 /id). La importancia clínica de las fracturas de columna y fémur proximal, y el hecho de disponer de una mayor proporción de hueso trabecular, convierten a estas regiones en las más adecuadas para el diagnóstico de osteoporosis (Delmas, 2000 1063 /id); (Delmas, 2000 1063 /id; Kanis, 2000 1064 /id).

Aunque la osteoporosis es una condición que se asocia con la disminución generalizada de la masa ósea en todo el esqueleto, la tasa de recambio metabólico y la pérdida ósea no es uniforme en todos los componentes del esqueleto (Pouilles, 1995 1065 /id). Los sectores del esqueleto que habitualmente son considerados como “patrón oro” en el diagnóstico de osteoporosis son la CL y el tercio proximal del fémur.

En la CL la región de interés preferida por su mayor reproductibilidad es aquella que abarca las vértebras (L2-L4) en la proyección postero-anterior (Figura 29). Ocasionalmente pueden darse condiciones que afecten a los resultados de alguna vértebra. En esta situación deben ser excluidas de la valoración global, como ocurre ante los aplastamientos o acúñamientos vertebrales, osteoartritis, escoliosis, artefactos de origen quirúrgico, etc. Por lo general la exclusión debe hacerse cuando existe una divergencia en los valores regionales superior a 1DE. Una exploración de

columna puede estimarse como válida si se pueden utilizar al menos dos vértebras (Hamdy, 2002 1066 /id).

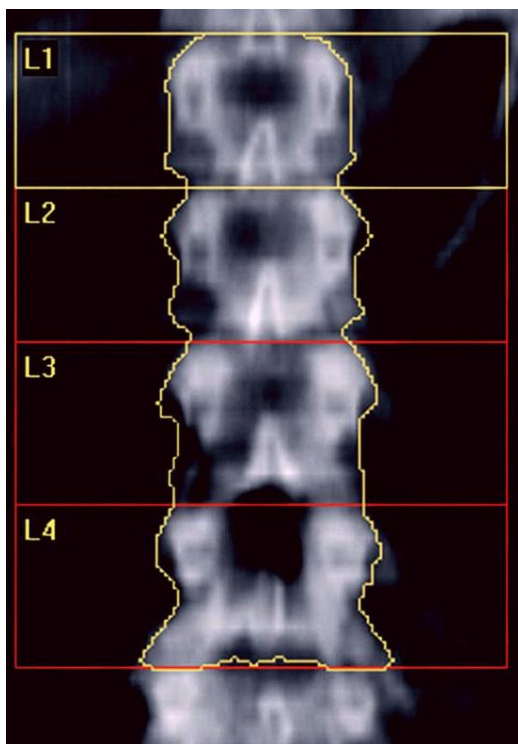
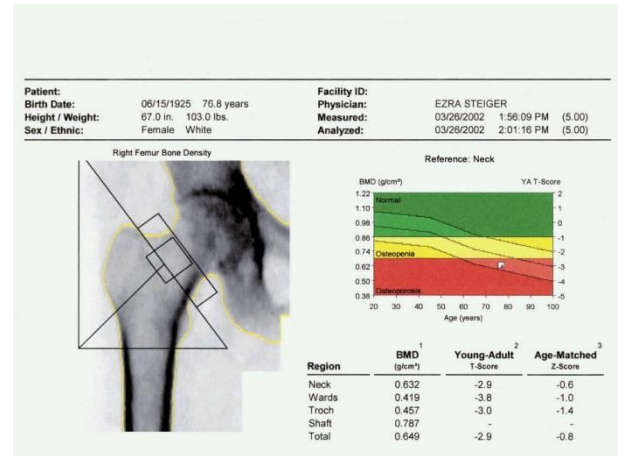


Figura 29.- Región de valoración mediante DXA en CL

En la cadera los programas de análisis permiten la posibilidad de ofrecer las mediciones en varias subregiones: CF, TCR, y TW (Figura 30) Región de valoración mediante DXA en cadera.) el TW es la región de menor precisión y además probablemente requiera un umbral diagnóstico de osteoporosis distinto del $T < -2,5$ porque, utilizando este criterio, la prevalencia de la enfermedad excede al riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida, e incluso al de todas las fracturas osteoporóticas combinadas. Hoy se aconseja también prescribir el TCR.

Figura 30.- Región de valoración mediante DXA en cadera.



5.2.2.- Estudios de ultrasonidos en falanges.

Los estudios se realizaron con un equipo de ultrasonidos modelo DBM Sonic Bone Profiler® de IGEA (Capri, Italia), Figura 31, que mide Ad-SoS en metros por segundo en las falanges (II-V) de la mano no dominante, valorando la condición relativa del hueso con respecto a una población de referencia. Se trata de un equipo que, por su diseño y dimensiones, es sencillo de manejar y fácilmente transportable.



Figura 31.- Equipo de valoración ósea por ultrasonidos DBM Sonic Bone Profiler.

Consta de una unidad central de medición integrada, informatizada mediante software (Windows®), transductor, cables de conexión y fantomas para calibración del aparato. Esta técnica no emite ninguna radiación ionizante y consiste en la transmisión de un haz de ultrasonidos en dirección medio-lateral a través de la metáfisis distal de la primera falange de los últimos cuatro dedos de la mano. Por ello es también denominada "ultrasonografía de falange". La tecnología de IGEA fue introducida por primera vez en 1992 como una metodología para la prevención y el seguimiento de la osteoporosis posmenopáusica y desde entonces se ha investigado con ella en Europa y EE.UU. Los últimos desarrollos de esta técnica han sido implementados en el DBM SONIC Bone Profiler. El equipo es portátil y compacto, todos los datos se guardan en un archivo Excel; el software utilizado es muy útil para el análisis estadístico de los datos guardados. La exploración puede ser realizada en modo automático, es bien aceptada por los pacientes y usuarios y se hace de forma muy cómoda en pocos minutos.

El transductor consiste en una estructura metálica de aluminio formada por dos tubos en posición coaxial, que se deslizan uno sobre el otro en un mismo eje y en cuyos extremos se encuentran dos apéndices, que se extienden radialmente y actúan de soporte para los transductores de ultrasonidos, uno emisor y el otro receptor, utilizando una frecuencia de 1,25 Mhz.

Los transductores se presentan entre sí a una distancia regulable desde cero (en que las superficies están en contacto) hasta un máximo de 42 mm, de tal modo que permite situar las sondas a modo de pinza sobre el lugar elegido (Figura 2). La distancia entre los transductores es controlada en todo momento por la Unidad Central de Medición, gracias a un sensor que detecta el más mínimo desplazamiento de los mismos.



Figura 32.- Transductores del equipo DBM Sonic Bone Profiler.

El fantoma se utiliza para la calibración del equipo. Se trata de un bloque de plexiglás en el que los ultrasonidos se transmiten a una velocidad fija de 2760 m/seg.

5.2.2.1.- Procedimiento de medida.

Realizamos la medida en la metáfisis distal de la primera falange de los cuatro últimos dedos de la mano no dominante (Figura 33). Esta región es ideal para las medidas con ultrasonidos y es seleccionada por su sensibilidad a cambios precoces en el metabolismo mineral del hueso (Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. Instr Course Lect. 1996;45:371-386), ya que presenta un adecuado recambio estructural óseo, debido a las cargas periódicas originadas por la fuerza músculo-tendinosa de los movimientos continuos de los dedos de la mano y, asimismo, no se resiente de una posible sobrecarga ponderal. Las falanges de la mano, compuestas por hueso cortical y trabecular, muestran una elevada actividad metabólica que es particularmente evidente en los años inmediatamente posteriores a la menopausia. Se ha observado que, con la edad, las falanges sufren los mayores cambios óseos de todo el esqueleto.



Figura 33.- Posicionamiento de la sonda de medición de ultrasonido óseo de falanges.

Las superficies medial y lateral del hueso son prácticamente paralelas en este lugar. El sonido, antes de llegar al hueso encuentra únicamente piel, tejido celular subcutáneo y una sutil bandeleta tendinosa. Piel y tejido celular subcutáneo no presentan variaciones significativas de espesor entre los distintos dedos, además el tejido blando se comprime sin dificultad proporcionando un espesor constante.

Las sondas se sitúan en la zona inmediatamente proximal a la epífisis distal de la falange y, por tanto, a la articulación. El esquema de funcionamiento del equipo se muestra en la Figura 34.

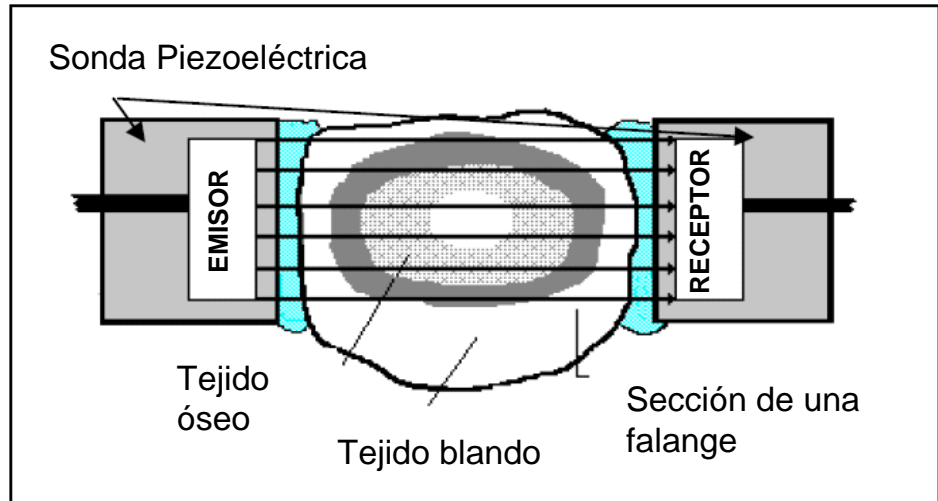


Figura 34 Esquema del sistema de acoplamiento y medida de la sonda de ultrasonidos.

Se han realizado medidas antropométricas en los dedos índice, medio, anular y meñique que demuestran que, en la metáfisis distal de la primera falange existe una distribución característica del tejido óseo, estando compuesta por un 60-70% de hueso cortical y un 30-40% trabecular. Es obvio que no es posible realizar una medida de tejido óseo exclusivamente, ya que el sonido además de atravesar el hueso debe pasar necesariamente a través del tejido blando. Por ello, el equipo está preparado para realizar una corrección automática de la influencia del tejido blando en la medida. Para que la corrección sea la adecuada, debemos medir en primer lugar la velocidad de transmisión del sonido en el tejido blando del paciente y dependiendo de esta medida, el equipo introducirá el factor de corrección adecuado.

Durante la medida en tejido blando es necesario utilizar un gel de ultrasonidos en los transductores para conseguir un buen contacto. Después, se sitúa el calibre en la zona de medida, que es el tejido blando localizado entre los dos primeros metacarpianos. Se comprime levemente y, una vez que se estabiliza la curva, el equipo toma la medida obtenida como referencia.

Cuando hemos obtenido el valor de la velocidad de transmisión de los ultrasonidos en el tejido blando del paciente, pasamos a hacer la medición en tejido óseo. Realizamos la medida de la velocidad de transmisión de los ultrasonidos en tejido óseo, en la metáfisis distal de la primera falange de los dedos II a V de la mano no dominante, calculando el aparato automáticamente la media de las cuatro medidas. Es necesario volver a aplicar gel de ultrasonidos sobre los transductores para que haya un buen contacto, situándolos luego en la metáfisis distal de la falange del dedo índice, en sentido medio-lateral, comprimiendo las partes blandas ligeramente. En la pantalla aparecen unas curvas y una barra vertical (trigger) que se sitúa automáticamente en el primer pico que representa al tejido óseo (Figura 35). Cuando la barra del trigger se estabiliza respecto al eje del tiempo (eje de ordenadas), el equipo comienza a realizar las medidas de velocidad (un total de 24, seleccionando como válida la de mayor valor). Repetimos el procedimiento en los dedos III, IV y V. El equipo almacena los valores medidos y calcula automáticamente la velocidad media.

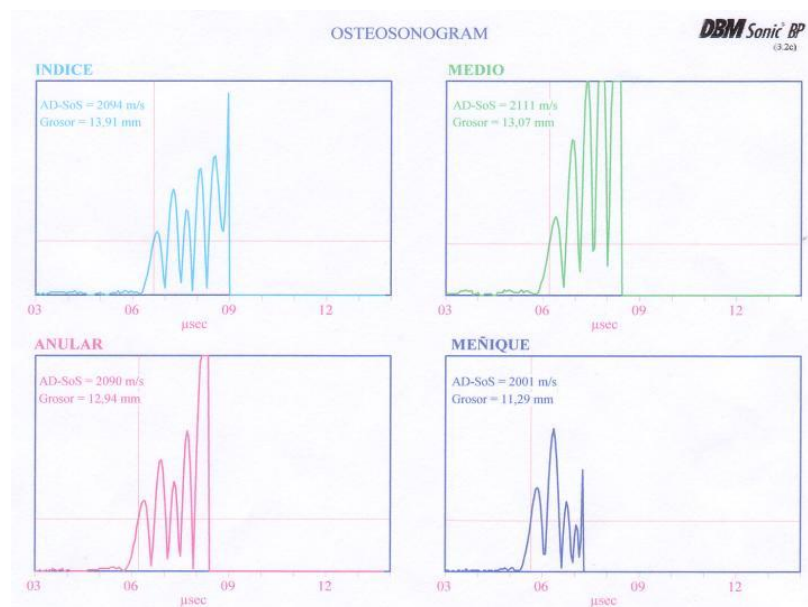


Figura 35.- Curvas de ultrasonido (osteosonograma) de las falanges II a V.

Las características de la onda de ultrasonidos difieren visiblemente según la calidad del tejido óseo valorado (Figura 36).

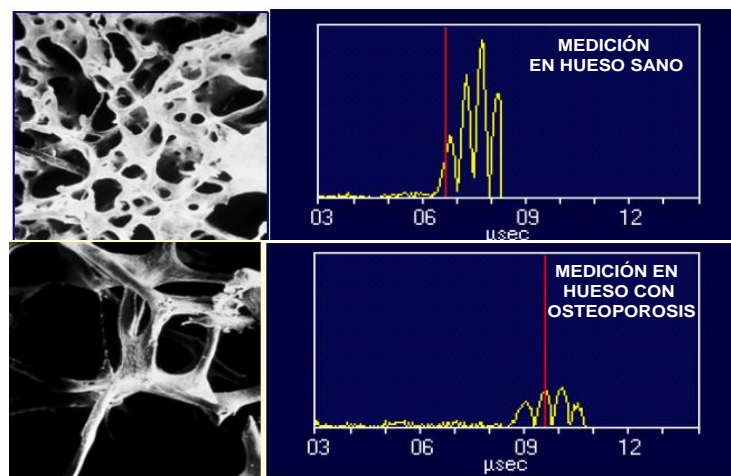



Figura 36.- Onda de ultrasonido en un hueso normal y con osteoporosis.

Cuando el equipo indica que la medición ha finalizado, muestra una pantalla en la que en una gráfica aparece un punto correspondiente a la velocidad media del paciente. Este punto se obtiene representando la velocidad de transmisión de los ultrasonidos en el eje de ordenadas y la edad del paciente en el de abscisas. También muestra una curva de referencia de valores de normalidad/anormalidad en relación a la edad del paciente. Todos los datos referidos a la medida realizada se imprimen en papel de forma automática al tiempo que se reproduce en la pantalla el resultado final de la exploración (Figura 37).

Código	0012_IADMO				
Paciente	0012_IADMO	0012_IADMO	Fecha Nacimiento	17/06/1951	Sexo F
Test n.	5	Fecha de Test	01/12/2008	Mano	SX IMC 33,4
Edad	57	Altura (cm)	166	Peso (Kg.)	92 Edad en menopausia
Operador:	jmlavado				Menop. Meses 0

ULTRASONOGRAFIA - RESULTADOS EXAMEN

AD-SoS	2002 m/s (vn 2026 ± 70)	UBPI	0,71	Calibre:	6-3857F.cal-A
T-Score	-1,74 (-22 %)	BTT	1,27 [μs]		
Z-Score	-0,34 (-4 %)				

Notas sobre la medida:
BMI > 30

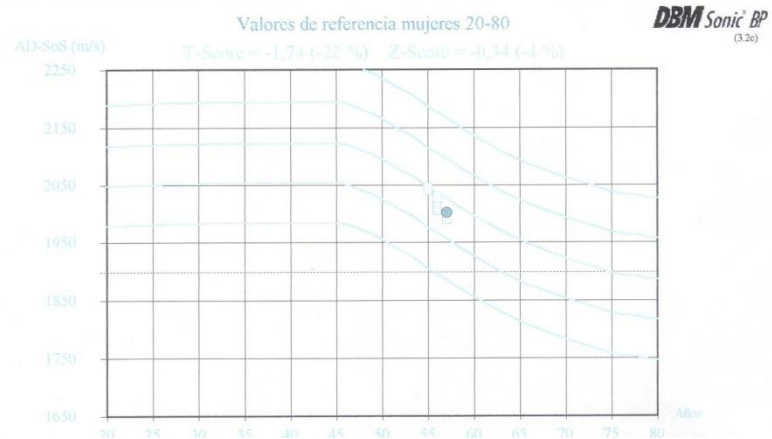


Figura 37.- Informe Ultrasonográfico (DBM Sonic Bone Profiler).

Además de la velocidad media en m/s, también se obtienen los valores de T-score (que expresan la desviación existente entre el valor determinado en la medición de la Ad-SoS del paciente estudiado y la media de la Ad-SoS en un grupo control de adultos jóvenes) y de Z-score (que toma como referencia un grupo control de similar edad).

El equipo también nos muestra en imágenes el área cortical estimada (Figura 38) y los parámetros físicos de la onda de ultrasonidos además del UBPI (Ultrasound Bone Profiler Index) y BTT (Bone Transmisión Time) (Figura 39).

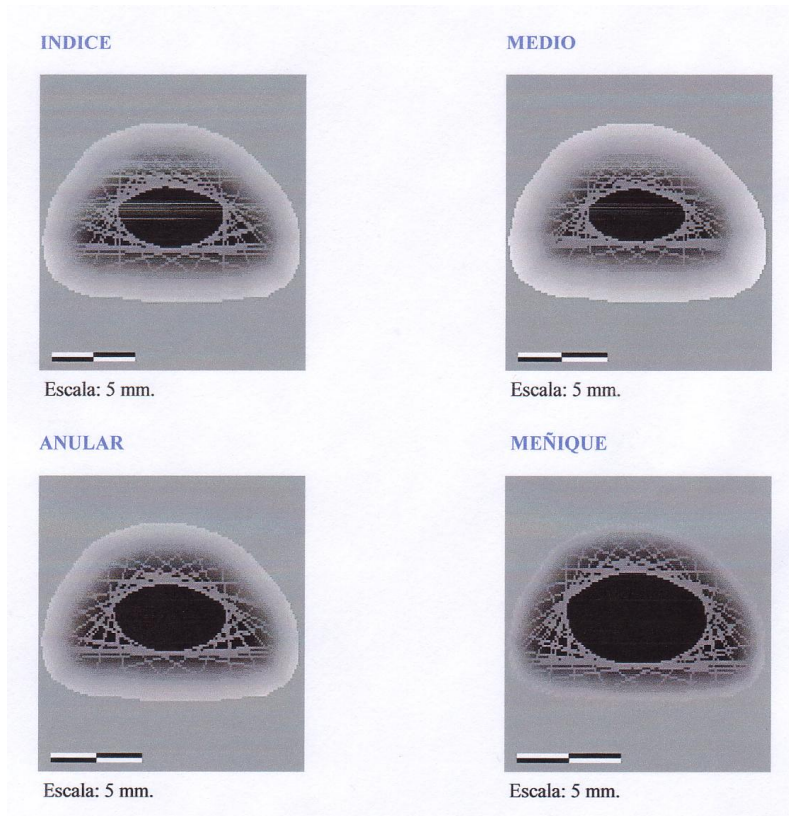


Figura 38.- Área cortical estimada mediante ultrasonidos (DBM Sonic Bone Profiler).

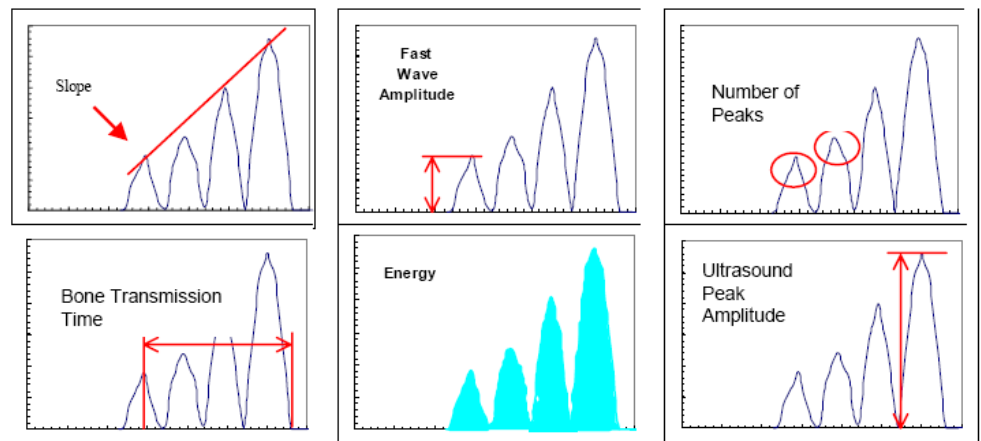


Figura 39.- Parámetros físicos de la onda de ultrasonidos.

El UBPI (en unidades de probabilidad) es un índice derivado del análisis de una amplia base de datos de medidas que, a través de la optimización de la capacidad para distinguir entre individuos con fractura de aquellos que no las sufren, proporciona una estimación de la probabilidad para que el sujeto presente una fractura osteoporótica.

El BTT (en microsegundos) es un parámetro extraído del rastro gráfico por medio del análisis de la onda ultrasonográfica al atravesar la falange. Se demuestra matemáticamente que, al contrario del Ad-SoS, el parámetro no depende del espesor del tejido blando que rodea el hueso de la falange. Por esta razón, el BTT es el parámetro elegible para seguir el efecto de las terapias en el paciente de forma específica.

5.2.4.- Estudios de tomografía cuantitativa computarizada periférica (pQTC).

Antes de que aparecieran los primeros densitómetros DXA ya aparecieron algunos aparatos de escáner para medir la masa ósea y fueron llamados tomografía computarizada cuantitativa para diferenciarlos del resto de tomografía computarizada. Es la única técnica tridimensional, volumétrica, para medir densidad mineral ósea de que disponemos. Dado que es una medida volumétrica, los valores que proporciona son en g/cm^3 . Con esta técnica hay disponibles aparatos que miden la masa ósea de columna y cadera y otros en antebrazo, aunque podría hacerse en cualquier otra localización.

Los QTC axiales miden la masa de cuatro cuerpos vertebrales, haciendo cortes sagitales cada 8-10 mm. El aparato mide la media de atenuación del hueso del cuerpo vertebral y lo compara con los valores estándar para cada localización. Los QTC son los únicos densitómetros capaces de diferenciar

Tesis Doctoral

hueso cortical del trabecular. Se ha demostrado que la diferencia de la DMO con la edad y entre sujetos sanos y osteoporóticos es mayor medida con QTC que con DXA (Pacifci R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metanol.* 1990;70(3):705-710.).

La QTC tiene tan buen valor predictivo de fractura vertebral como el DXA de columna (Kelly TL, Slovic DM, Schoenfeld DA Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual absorciometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1988; 67(4):839-844.). La precisión es del 1% en columna y del 1,2-3,0% en cadera. Tiene la desventaja del alto coste y radiación.

En los últimos años se han desarrollado sistemas QCT periféricos (pQCT) que permiten monitorizar la evolución del hueso trabecular y cortical de forma independiente (Wahner HW, Dunn WL, Riggs BL. Assessment of bone mineral. Part 2. *J Nucl Med.* 1984;25(11):1241-1253.). Estos equipos, por un lado, mantienen la máxima sensibilidad y especificidad al medir verdadera densidad ósea volumétrica (mg/cm³) y por otro, reducen el coste y el tamaño de las grandes unidades TAC, siendo comparables en cuanto a tamaño y coste con los equipos DXA.

5.2, Encuesta dietética.

Para evaluar los hábitos alimentarios de la población estudiada se utilizó un cuestionario de consumo de alimentos de 7 días que incluye 131 ítems (Pedrera-Zamorano et al. 2009). La ingesta semanal de alimentos fue transformada en nutrientes mediante Tablas de composición de alimentos (Moreiras 2009). (Figura 40)

ETIQUETA DE IDENTIFICACIÓN

INSTRUCCIONES	
1.-	No escribir en la columna con el símbolo Σ .
2.-	Dejar en blanco las casillas no utilizadas
3.-	Escribir con bolígrafo, preferentemente de color rojo o azul.
4.-	Señalar con números las raciones o cantidades de alimento comida, no utilizar otros signos, por ejemplo X.
MUCHAS GRACIAS	

	Producto	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Σ
01	Aceite - Cucharada								
BEBIDAS									
02	Café - taza								
03	Cerveza - vaso/botella								
04	Cola - vaso/botella								
05	Te - taza								
06	Zumo frutas - vaso								
07	Zumo naranjas - vaso								
08	Zumo tomate - vaso								
CARNES									
09	Carne vacuno mayor - ración								
10	Cerdo chuleta - ración								
11	Cerdo lomo - ración								
12	Conejo/liebre - ración								
13	Cordero chuleta - ración								
14	Cordero pierna - ración								
15	Embutido - ración								
16	Foiegras/Paté - ración								
17	Hígado - ración								
18	Jamón curado - tapa								
19	Jamón York - Loncha								
20	Mortadela - Loncha								
21	Pollo alas (completa) - unidad								
22	Pollo filetes - ración								
23	Pollo muslo - ración								
24	Pollo pechuga - ración								
25	Pollo - ración de 1/4								
26	Salchicha Frankfurt - unidad								
27	Salchichas - unidad								
28	Salchichón - loncha								
29	Ternera Chuleta - ración								

Figura 40 .- Expresión del cuestionario dietético. Pedrera Zamorano y col 2009. Fuente: Propia

5.3. Estudios estadísticos.

Todos los valores se expresaron como media \pm DE. Se evaluó previamente la oportunidad del uso de métodos paramétricos o no paramétricos. La normalidad de los datos fue confirmada mediante el test de Kolmogoroff-Smirnoff, la independencia mediante el test de rachas y la homocedasticidad de las varianzas mediante el test de Levene. Los grupos de pacientes según la presencia o ausencia de tratamiento fueron comparados utilizando la U de Mann-Whitney o la T de Student según procediera.

Fue necesario un valor de $p < 0.05$ para significación estadística. Los análisis de regresión y correlación fueron utilizados para examinar las relaciones entre las variables continuas. Los estudios se realizaron con un programa informático StatView 5.0.1 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA).

RESULTADOS

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

218

1.- Análisis de las variables de estudio.

Previo al análisis descriptivo e inferencial de las diferentes variables de estudio en la muestra estudiada se procedió al estudio de la idoneidad del uso de métodos paramétricos o no paramétricos. El análisis de la normalidad de las variables correspondientes a parámetros antropométricos y biológicos se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Prueba de Kolmogorov-Smirnof (normalidad). Variables antropométricas y biológicas.

	Edad (años)	Edad de menarquía (años)	Años desde la menopausia (años)	Edad a la menopausia (años)	Embarazos (número)	Hijos (número)	Lactancia Acumulada (meses)	Dosis de levotiroxina (mcrg/día)	Peso (kg)	Talla (m)	IMC (kg/m ²)
Z de Kolmogorov-Smirnov	1,52	2,88	2,67	2,13	3,52	4,57	4,95	2,24	1,61	,84	1,34
Sig. asintót. (bilateral)	,019	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,011	,468	,055

El análisis inicial mostró la falta de normalidad en la mayoría de las variables de estudio, observándose únicamente ésta en la talla y en el IMC de las participantes (P=0.468 y P=0.055 respectivamente). Se decidió el uso de métodos no paramétricos para el análisis de estas variables en el resto del estudio.

Posteriormente se analizaron (Tabla 16) las variables densitométricas.

Tabla 16. Prueba de Kolmogorov-Smirnov (normalidad). Variables densitométricas.

	Sig. asintót. (bilateral)
Ad-SoS (m/s)	,4
Ad-SoS T-Score	,9
Ad-Sos Z score	,8
DMO Cuello Femoral (gr/cm2)	,036
DMO Trocánter (gr/cm2)	,314
DMO Triángulo Wards (gr/cm2)	,014
T-Score Cuello Femoral	,0
Z-Score Cuello Femoral	,1
T-Score Trocanter	,3
Z-Score Trocanter	,2
T-Score Triángulo de Wards	,0
Z-Score Triángulo de Wards	,2
L2 DMO (gr/cm2)	,550
L3 DMO (gr/cm2)	,575
L4 DMO (gr/cm2)	,668
DMO Columna lumbar (gr/cm2)	,704
T-Score Columna lumbar	,9
Z-Score Columna lumbar	,8
T-Score L2	,6
Z-Score L2	,7
T-Score L3	,7
Z-Score L3	,7
T-Score L4	,9
Z-Score L4	,3
Densidad Total (mg/cm3)	,217
Densidad Trabecular (mg/cm3)	,448
Densidad Cortical (mg/cm3)	,561
T-Score Densidad Total	,1
Z-Score Densidad Total	,6
T-Score Densidad Trabecular	,5
Z-Score Densidad Trabecular	,5

Se observó ausencia de normalidad en la DMO del cuello femoral y el Triángulo de Wards ($P=0.036$ y $P=0.014$ respectivamente), adicionalmente también se observó ausencia de normalidad en el T-Score en ambas zonas corporales referidas anteriormente (Tabla 16). Se continuó el análisis verificando la independencia del resto de variables. Los resultados se muestran en la tabla 17.

**Tabla 17. Prueba de rachas. Análisis de independencia
(variables densitométricas).**

	Sig. asintót. (bilateral)
Ad-SoS (m/s)	,3
Ad-SoS T-Score	,3
Ad-Sos Z score	,2
DMO Trocánter (gr/cm ²)	,944
Z-Score Cuello Femoral	,0
T-Score Trocanter	,8
Z-Score Trocanter	,1
Z-Score Triángulo de Wards	,1
L2 DMO (gr/cm ²)	,127
L3 DMO (gr/cm ²)	,239
L4 DMO (gr/cm ²)	,898
DMO Columna lumbar (gr/cm ²)	,315
T-Score Columna lumbar	,9
Z-Score Columna lumbar	,7
T-Score L2	,0
Z-Score L2	,1
T-Score L3	,7
Z-Score L3	,2
T-Score L4	,5
Z-Score L4	,5
Densidad Total (mg/cm³)	,015
Densidad Trabecular (mg/cm ³)	,104
Densidad Cortical (mg/cm ³)	,023
T-Score Densidad Total	,5
Z-Score Densidad Total	1,0
T-Score Densidad Trabecular	,7
Z-Score Densidad Trabecular	,6

Tras el análisis se comprobó la falta de independencia en las determinaciones de Densidad Total en mg/cm³ (P=0.015), aceptándose en el resto de variables. Se procedió al análisis mediante métodos no paramétricos de la DMO y T-Score en el cuello femoral y Triangulo de Wards, así como en la Densidad Total y, se utilizaron métodos paramétricos para el resto de variables densitométricas. Similar análisis se realizó con las variables asociadas a la ingesta de las participantes.

Tesis Doctoral

Los resultados mostrados en la tabla 18, indican ausencia de normalidad en la ingesta de vitamina D, calcio, fosforo, proteínas y proteínas/peso. En base a los resultados mostrados se decidió el uso de métodos no paramétricos para el análisis de este tipo de variables.

Tabla 18. Prueba de Kolmogorov-Smirnov (normalidad). Variables asociadas a la ingesta.

	Vitamina D (UI/día)	Ca (mg/día)	P (mg/día)	Calcio/Fósforo	Proteínas (gr/día)	Calcio/Proteínas	Proteínas/Peso (kg)
Z de Kolmogorov-Smirnov	3,05	1,21	1,59	1,16	2,16	1,14	2,15
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,104	,012	,136	,000	,147	,000

2.- Estudio descriptivo

La caracterización descriptiva de la muestra de estudio en base a los datos biológicos y antropométricos (tabla 19), dietéticos (tabla 20) y densitométricos (tabla 21) en función del estado gonadal de las participantes se muestran a continuación.

Tabla 19. Parámetros biológicos y antropométricos en función del estado gonadal de las participantes.

	Estado gonadal (n=463)							
	Premenopausia (n=103)				Postmenopausia (n=360)			
	Media	Desviación estándar	Máximo	Mínimo	Media	Desviación estándar	Máximo	Mínimo
Edad (años)	44	7	60	23	58	8	85	41
Edad de menarquia (años)	12,64	1,45	18,00	10,00	12,83	1,55	19,00	9,00
Años desde la menopausia (años)	1,0	,0	1,0	1,0	9,1	8,3	35,0	,0
Edad a la menopausia (años)	51,33	4,50	59,00	46,00	48,52	4,19	60,00	34,00
Embarazos (número)	2	1	7	0	3	2	12	0
Hijos (número)	2	1	4	0	2	1	10	0
Lactancia Acumulada (meses)	6,1	6,5	40,0	,0	10,3	14,0	120,0	,0
Peso (kg)	65,66	11,69	106,90	44,90	65,84	9,70	113,30	44,00
Talla (m)	1,59	,05	1,75	1,45	1,55	,06	1,78	1,37
IMC (kg/m ²)	26,01	4,52	42,02	18,33	27,10	3,84	45,96	17,83

Tabla 20. Parámetros dietéticos en función del estado gonadal de las participantes.

	Estado gonadal (n=463)								RDA
	Premenopausia (n=103)				Postmenopausia (n=360)				
	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	
Vitamina D (UI/día)	246,30	179,24	860,80	16,00	288,05	263,65	2044,40	21,60	400
Ca (mg/día)	1059,48	469,69	2648,00	175,00	1106,44	461,53	3169,00	200,00	800
P (mg/día)	1382	437	2895	436	1454	536	3929	554	800
Calcio/Fósforo	,74	,17	1,04	,26	,75	,15	1,12	,24	1
Proteínas (gr/día)	88,28	30,10	270,14	30,84	94,91	34,66	321,70	37,15	47
Calcio/Proteínas	12,22	4,87	26,34	2,80	11,94	4,07	26,09	2,79	
Proteínas/Peso (kg)	1,37	,51	4,18	,49	1,48	,60	5,07	,46	0.8

Tabla 21. Parámetros densitométricos en función del estado gonadal.

	Estado gonadal (n=463)							
	Premenopausia (n=103)				Postmenopausia (n=360)			
	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo
A6-SoS (m/s)	2120,91	53,805	2258,000	1980,000	2041,526	74,624	2250,000	1818,000
A6-SoS T-Score	,0395	,8386	1,4100	-1,8900	-1,2255	1,0920	1,7000	-4,3700
A6-SoS Z score	,0831	,8653	1,6100	-1,8900	,1472	,9980	2,6400	-2,7900
DMO Cuello Femoral (gr/cm ²)	,9121	,1408	1,3180	,6502	,8046	,1184	1,2210	,5541
DMO Trocánter (gr/cm ²)	,6947	,1121	1,0720	,4742	,6357	,1097	1,1390	,3571
DMO Triángulo de Wards (gr/cm ²)	,6945	,1375	1,0720	,4652	,5796	,1243	1,1170	,3046
T-Score Cuello Femoral	,671	1,285	4,400	-1,750	-,326	1,092	3,510	-2,630
Z-Score Cuello Femoral	1,084	1,519	5,600	-1,140	,842	1,251	5,430	-1,870
T-Score Trocánter	1,123	1,167	5,050	-1,180	,499	1,131	5,750	-2,390
Z-Score Trocánter	1,141	1,454	5,050	-1,180	,671	1,214	5,750	-2,350
T-Score Triángulo de Wards	1,839	1,261	5,300	-,260	,785	1,142	5,710	-1,740
Z-Score Triángulo de Wards	1,817	1,474	5,300	-,260	,982	1,148	5,710	-1,360
L2 DMO (gr/cm ²)	1,0777	,1438	1,5160	,7084	,9495	,1607	1,4890	,4575
L3 DMO (gr/cm ²)	1,0878	,1509	1,5160	,6970	,9690	,1684	1,5810	,4936
L4 DMO (gr/cm ²)	1,0482	,1554	1,4610	,6712	,9383	,1707	1,3970	,5330
DMO Columna lumbar (gr/cm ²)	1,0704	,1451	1,4660	,7118	,9521	,1623	1,4660	,4904
T-Score Columna lumbar	,301	1,463	3,110	-3,240	-,783	1,565	3,980	-5,350
Z-Score Columna lumbar	,821	1,309	3,230	-2,090	,565	1,253	4,260	-2,520
T-Score L2	,705	1,397	3,620	-2,670	-,312	1,429	3,990	-3,900
Z-Score L2	1,045	1,289	3,820	-1,570	,800	1,232	4,540	-2,280
T-Score L3	,604	1,471	3,940	-3,080	-,371	1,522	4,850	-4,170
Z-Score L3	,892	1,387	3,980	-1,860	,673	1,268	5,030	-2,300
T-Score L4	,205	1,443	3,370	-2,950	-,743	1,551	2,960	-4,520
Z-Score L4	,429	1,228	2,910	-2,500	,168	1,211	3,190	-2,570
Densidad Total (mg/cm ³)	368,06	54,91	523,10	274,10	343,49	45,85	459,80	247,00
Densidad Trabecular (mg/cm ³)	188,898	33,790	282,600	124,900	182,667	35,952	275,400	92,600
Densidad Cortical (mg/cm ³)	514,451	81,142	738,800	372,800	475,332	65,888	667,700	325,800
T-Score Densidad Total	-,192	,937	1,800	-1,900	-,728	,798	1,200	-2,300
Z-Score Densidad Total	,006	,902	1,900	-1,700	,027	,842	1,700	-1,700
T-Score Densidad Trabecular	-,244	,793	2,000	-1,500	-,531	,839	1,300	-2,700
Z-Score Densidad Trabecular	-,186	,787	2,000	-1,400	-,173	,895	1,600	-2,600

Tesis Doctoral

La caracterización de la muestra en base a la función tiroidea así como a la presencia de tratamiento se muestra en la tabla 22. Del total de 463 participantes 45 mujeres premenopáusicas y 180 postmenopáusicas estuvieron diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico estando igualmente bajo tratamiento con levotiroxina a las dosis media indicada (Tabla 22). Los niveles hormonales de TSH en (mU/L) y FT₄ (ng/dL) se muestran también en la tabla 8. Se observó una diferencia significativa en los niveles de ambas hormonas entre las mujeres en tratamiento y las que no estaban en tratamiento (P<0.01 en ambos casos).

Tabla 22. Función tiroidea

	Estado gonadal (n=463)			
	Premenopausia (n=103)		Postmenopausia (n=360)	
	Hipotiroidismo subclínico		Hipotiroidismo subclínico	
	En tratamiento	Sin tratamiento	En tratamiento	Sin tratamiento
T4 dosis/día (µg)	90.88±42.59	----	86.35±34.11	----
TSH (mU/L)	1.38±0.29	6.72±1.42*	1.19±0.17	8.8±1.7*
FT ₄ (ng/dL)	1.09±1.10	0.98±0.74	1.18±0.54	1.19±0.21

*P<0.01 vs sin tratamiento

Posteriormente se procedió al análisis de los parámetros biológicos y antropométricos en función del estado gonadal y de si las mujeres se encontraban en tratamiento no del hipotiroidismo. Los resultados obtenidos en las 463 participantes se muestran en la tabla 23.

Tabla 23. Parámetros antropométricos y biológicos en función de la presencia o ausencia de tratamiento.

	Premenopausia								Postmenopausia							
	Tratamiento del hipotiroidismo subclínico								Tratamiento del hipotiroidismo subclínico							
	No				Si				No				Si			
	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Edad (años)	45	7	60	23	43	7	53	24	58	8	82	44	57	9	85	41
Edad de menarquia (años)	12,75	1,56	18,000	10,000	12,500	1,301	16,000	11,000	13,052	1,538	17,000	9,000	12,630	1,540	19,000	9,000
Años desde la menopausia (años)	1,0	,0	1,0	1,0	9,3	8,3	35,0	,0	8,9	8,4	35,0	,0
Edad a la menopausia (años)	51,33	4,50	59,000	46,000	48,687	3,783	56,000	34,000	48,370	4,549	60,000	34,000
Embarazos (numero)	2	1	7	0	2	1	5	0	3	2	9	0	3	2	12	0
Hijos (numero)	2	1	4	0	2	1	4	0	2	1	7	0	2	1	10	0
Lactancia Acumulada (meses)	6,1	7,0	40,0	,0	6,0	5,9	24,0	,0	8,8	11,1	72,0	,0	11,7	16,1	120,0	,0
Peso (kg)	66,34	10,54	96,2000	44,9000	64,7750	13,1823	106,9000	47,5000	64,8605	9,0721	92,3000	44,4000	66,7460	10,1833	113,3000	44,0000
Talla (cm)	1,59	,057	1,756	1,475	1,586	,060	1,730	1,450	1,554	,062	1,712	1,405	1,564	,059	1,787	1,370
IMC (kg/m ²)	26,16	3,92	35,767	18,332	25,802	5,272	42,020	19,148	26,879	3,488	36,973	17,831	27,318	4,141	45,965	18,419

Mediante la prueba de la U de Mann-Whitney se observaron diferencias significativas en el grupo de mujeres postmenopáusicas entre tratadas y no tratadas en la edad de menarquía ($P=0.010$) y en la talla ($P=0.040$) no encontrándose ninguna diferencia adicional en el resto de variables estudiadas entre las mujeres tratadas o sin tratar ya fueran premenopáusicas o postmenopáusicas (Tabla 24).

Tabla 24. Estadísticos de contraste. Parámetros antropométricos y biológicos entre tratadas y no tratadas en función del estado gonadal

Estado gonadal (comparación entre tratadas y no tratadas)	Edad (años)	Edad de menarquía (años)	Años desde la menopausia (años)	Edad a la menopausia (años)	Embarazos (número)	Hijos (número)	Lactancia Acumulada (meses)	Peso (kg)	Talla (m)	IMC (kg/m ²)	
Postmenopausia	U de Mann-Whitney	15273,500	13754,000	15552,000	15781,500	15691,500	16104,000	14904,000	14609,000	14218,000	15644,500
	W de Wilcoxon	33228,500	31709,000	33507,000	33736,500	30569,500	34059,000	29610,000	29487,000	29096,000	30522,500
	Z	-,991	-2,576	-,711	-,479	-,581	-,158	-1,203	-1,661	-2,057	-,615
	Sig. asintót. (bilateral)	,322	,010	,477	,632	,561	,874	,229	,097	,040	,538
Premenopausia	U de Mann-Whitney	954,500	985,000			903,000	964,000	1073,500	931,000	975,000	963,000
	W de Wilcoxon	1774,500	1805,000			2388,000	2449,000	2558,500	1751,000	1795,000	1783,000
	Z	-,962	-,744			-1,411	-,947	-,050	-1,139	-,803	-,895
	Sig. asintót. (bilateral)	,336	,457			,158	,344	,960	,255	,422	,371

Tras dividir a las mujeres participantes en base al estado gonadal y a la presencia del tratamiento o no se continuó con el estudio analítico evaluando los parámetros dietéticos de interés. Los resultados se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Parámetros dietéticos en función de la presencia o ausencia de tratamiento y el estado gonadal

	Postmenopausia								Premenopausia							
	Hipotiroidismo subclínico (tratamiento)								Hipotiroidismo subclínico (tratamiento)							
	No				Si				No				Si			
	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Vitamina D (UI/día)	299,03	278,45	2044,40	23,20	279,81	252,662	1332,400	21,600	226,507	151,783	676,000	29,200	272,913	210,256	860,800	16,000
Ca (mg/día)	1149,92	472,43	3169,00	253,00	1074,36	452,273	2519,000	200,000	1053,209	470,959	2198,000	175,000	1065,219	475,445	2648,000	255,000
P (mg/día)	1529	559	3886	563	1399	512	3929	554	1345	363	2272	509	1433	522	2895	436
Calcio/Fósforo	,75	,15	1,12	,34	,75	,147	1,061	,241	,750	,193	1,042	,294	,737	,156	,963	,261
Proteínas (gr/día)	98,80	36,88	321,70	37,15	92,00	32,7197	268,1100	41,5400	83,7840	18,5807	129,5400	41,2500	94,3247	40,3780	270,1400	30,8400
Calcio/Proteínas	12,05	4,30	26,09	3,98	11,87	3,909	23,735	2,790	12,536	5,146	24,088	3,666	11,814	4,523	26,346	2,802
Proteínas/Peso (kg)	1,56	,60	5,07	,54	1,41	,600	4,623	,467	1,280	,353	2,364	,513	1,505	,666	4,182	,491

Mediante la prueba de la U de Mann-Whitney no se observaron diferencias en las variables estudiadas entre las mujeres tratadas o sin tratar ya fueran premenopáusicas o postmenopáusicas (tabla 26).

Tabla 26. Estadísticos de contraste. Parámetros dietéticos entre tratadas y no tratadas en función del estado gonadal.

Estado gonadal (comparación entre tratadas y no tratadas)	Vitamina D (UI/día)	Ca (mg/día)	P (mg/día)	Calcio/Fósforo	Proteínas (gr/día)	Calcio/Proteínas	Proteínas/Peso (kg)	
Postmenopausia	U de Mann-Whitney	7257,000	6957,500	6592,500	7372,500	6800,500	6415,000	
	W de Wilcoxon	17697,000	17542,500	17177,500	13150,500	17240,500	16855,000	
	Z	-,906	-1,399	-2,149	-,673	-1,704	-,124	-2,377
	Sig. asintót. (bilateral)	,365	,162	,052	,501	,088	,901	,073
Premenopausia	U de Mann-Whitney	632,500	676,500	633,000	637,000	547,000	611,000	
	W de Wilcoxon	1578,500	1204,500	1599,000	1165,000	1493,000	1139,000	
	Z	-,595	-,123	-,375	-,546	-1,510	-,825	-1,725
	Sig. asintót. (bilateral)	,552	,902	,708	,585	,131	,409	,085

Finalmente se analizaron los parámetros densitométricos en función del estado gonadal de las mujeres estudiadas y la presencia o ausencia de tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Los resultados se muestran en la tabla 27.

La DMO en el cuello y en el Triángulo de Wards, fue comparada entre mujeres con tratamiento y sin tratamiento mediante la U de Mann-Whitney. Los resultados se muestran en la tabla 28, no encontrándose diferencias entre los grupos estudiados. En el resto de parámetros no se encontraron tampoco diferencias significativas mediante el test de la T de Student ($P > 0.05$) en todos los casos, ya fuera en el grupo de mujeres postmenopáusicas o premenopáusicas.

Tabla 27. Parámetros densitométricos en función del estado gonadal y la presencia o ausencia de tratamiento del hipotiroidismo subclínico

	Femenopausa								Premenopausa							
	Hipotiroidismo subclínico (tratamiento)								Hipotiroidismo subclínico (tratamiento)							
	No				Sí				No				Sí			
	Media	DT	Máximo	Mínimo	Media	DT	Máximo	Mínimo	Media	DT	Máximo	Mínimo	Media	DT	Máximo	Mínimo
A+B+C (m)	2044,855	72,606	2240,000	1823,000	2029,697	75,906	2242,000	1818,000	2122,626	67,225	2248,000	2027,000	2117,525	62,055	2223,000	1980,000
A+B+C T-Ester	-	-	-	-	-1,2255	1,0920	1,7000	-6,2700	-	-	-	-	-0,0295	,8286	1,6100	-1,8900
A+B+C Zoster	-	-	-	-	,1672	,9980	2,6600	-2,7900	-	-	-	-	,0821	,8652	1,6100	-1,8900
BMD Cuello Femoral (pseud)	,8002	,1119	1,1240	,5754	,8085	,1262	1,2210	,5541	,9105	,1225	1,2690	,6502	,9129	,1518	1,2180	,6884
BMD Tronco anterior (pseud)	,6272	,0980	,9086	,3674	,6424	,1191	1,1290	,3571	,6940	,0918	,9275	,6991	,6955	,1261	1,0720	,6742
BMD Triángulo de Ward (pseud)	,5727	,1202	,8987	,2280	,5851	,1278	1,1170	,2046	,6896	,1180	1,0010	,5066	,7010	,1615	1,0720	,6652
T-Ester Cuello Femoral	-,266	1,022	2,710	-2,660	-,290	1,167	2,510	-2,620	,679	1,211	2,770	-1,750	,660	1,296	6,600	-1,620
T-Ester Cuello Femoral	-	-	-	-	,842	1,251	5,620	-1,870	-	-	-	-	1,084	1,519	5,600	-1,140
T-Ester Tronco anterior	,619	1,020	2,260	-2,290	,672	1,221	5,750	-2,290	1,116	,985	2,580	-,920	1,124	1,417	5,050	-1,180
T-Ester Tronco anterior	-	-	-	-	,671	1,214	5,750	-2,240	-	-	-	-	1,141	1,454	5,050	-1,180
T-Ester Triángulo de Ward	,727	1,108	2,690	-1,520	,827	1,172	5,710	-1,740	1,795	1,081	6,650	,120	1,900	1,682	5,200	-,260
T-Ester Triángulo de Ward	-	-	-	-	,982	1,148	5,710	-1,260	-	-	-	-	1,817	1,474	5,200	-,260
L2 BMD (pseud)	,9247	,1586	1,6890	,6575	,9222	,1697	1,6550	,5710	1,0709	,1249	1,5160	,7664	1,0871	,1566	1,6140	,7054
L3 BMD (pseud)	,9276	,1627	1,5040	,6926	,9977	,1688	1,5910	,5747	1,0756	,1282	1,5160	,7642	1,1047	,1670	1,6900	,6970
L4 BMD (pseud)	,9149	,1699	1,2970	,5220	,9595	,1692	1,2650	,5522	1,0250	,1566	1,6610	,6712	1,0665	,1566	1,6100	,7222
BMD Columna lumbar (pseud)	,9258	,1582	1,6590	,6904	,9760	,1626	1,6660	,5662	1,0589	,1285	1,6660	,7275	1,0862	,1562	1,2750	,7118
T-Ester Columna lumbar	-1,067	1,622	2,910	-6,250	-,687	1,528	2,980	-6,620	,126	1,476	1,820	-2,090	,247	1,476	2,110	-2,240
T-Ester Columna lumbar	-	-	-	-	,565	1,252	6,260	-2,520	-	-	-	-	,821	1,209	2,220	-2,090
T-Ester L2	-	-	-	-	-,212	1,629	2,990	-2,900	-	-	-	-	,705	1,297	2,620	-2,670
T-Ester L2	-	-	-	-	,800	1,222	6,540	-2,280	-	-	-	-	1,045	1,289	2,820	-1,570
T-Ester L2	-	-	-	-	-,271	1,522	6,850	-6,170	-	-	-	-	,604	1,471	2,940	-2,080
T-Ester L2	-	-	-	-	,672	1,268	5,020	-2,200	-	-	-	-	,892	1,287	2,980	-1,560
T-Ester L4	-	-	-	-	-,742	1,551	2,960	-6,520	-	-	-	-	,202	1,662	2,270	-2,950
T-Ester L4	-	-	-	-	,168	1,211	2,190	-2,570	-	-	-	-	,629	1,228	2,910	-2,500
Densidad Total (pseud)	246,70	61,19	628,00	262,80	240,20	50,20	629,80	247,00	260,25	50,20	622,10	278,70	278,79	60,15	695,70	274,10
Densidad Tronco anterior (pseud)	187,241	27,760	275,600	126,600	177,854	22,612	252,900	92,600	187,012	26,688	258,700	124,900	191,622	22,906	282,600	142,000
Densidad Cervical (pseud)	476,719	52,766	620,600	256,700	475,904	75,215	667,700	225,800	501,859	72,280	728,800	275,500	521,989	90,404	698,200	272,800
T-Ester Densidad Total	-,626	,688	,500	-1,900	-,759	,842	1,200	-2,200	-,628	,612	,600	-1,200	-,121	1,009	1,800	-1,900
T-Ester Densidad Total	,196	,757	1,700	-1,100	-,042	,870	1,700	-1,700	-,212	,572	,700	-,900	,068	,976	1,900	-1,700
T-Ester Densidad Tronco anterior	-,266	,821	,800	-1,900	-,600	,829	1,200	-2,700	-,162	,769	1,100	-,900	-,268	,812	2,000	-1,500
T-Ester Densidad Tronco anterior	,050	,899	1,600	-1,500	-,265	,884	1,500	-2,600	-,100	,766	1,100	-,900	-,211	,809	2,000	-1,600

DT: Desviación típica

Tabla 28. Estadísticos de contraste. Parámetros densitométricos entre tratadas y no tratadas en función del estado gonadal.

(Comparación entre tratadas y sin tratar)	Postmenopausia				Premenopausia			
	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
DMO Cuello Femoral (gr/cm ²)	15753,500	30631,500	-,420	,674	1041,000	1861,000	-,298	,766
DMO Triángulo Wards (gr/cm ²)	15371,000	30249,000	-,808	,419	1071,000	2556,000	-,069	,945
T-Score Cuello Femoral	15768,000	30646,000	-,406	,685	1007,500	1827,500	-,554	,579
T-Score Triángulo de Wards	15319,500	30197,500	-,860	,390	1071,500	2556,500	-,065	,948

ESTUDIO CORRELACIONAL

En el siguiente grupo de resultados se estudió la correlación entre la dosis de levotiroxina y los parámetros densitométricos en las mujeres estudiadas, ya fueran premenopáusicas o postmenopáusicas. El estudio se llevó a cabo mediante correlaciones bivariadas y se incluyeron en el estudio posibles factores de confusión que podrían afectar a la masa ósea como la edad, la edad a la menopausia, la edad de menarquía y el IMC de la participante. Los resultados correspondientes a las mujeres en tratamiento, y postmenopáusicas se muestran en la tabla 29. No se han observado correlaciones bivariadas significativas entre la dosis de levotiroxina y los parámetros densitométricos en ninguna de las áreas, y mediante ninguna de las técnicas utilizadas.

Tabla 29. Estudio de correlación entre la dosis de levotiroxina y los parámetros densitométricos en mujeres postmenopáusicas

Estado gonadal	Dosis de levotiroxina ($\mu\text{g}/\text{día}$) vs		
Postmenopausia	Ad-SoS (m/s)	Correlación	-,195
		Significación (bilateral)	,125
	DMO Cuello Femoral (gr/cm ²)	Correlación	-,048
		Significación (bilateral)	,708
	DMO Trocánter (gr/cm ²)	Correlación	-,003
		Significación (bilateral)	,980
	DMO Triángulo Wards (gr/cm ²)	Correlación	-,051
		Significación (bilateral)	,691
	L2 DMO (gr/cm ²)	Correlación	,006
		Significación (bilateral)	,960
	L3 DMO (gr/cm ²)	Correlación	,078
		Significación (bilateral)	,542
	L4 DMO (gr/cm ²)	Correlación	,028
		Significación (bilateral)	,828
	DMO Columna lumbar (gr/cm ²)	Correlación	,038
		Significación (bilateral)	,765
	Densidad Total (mg/cm ³)	Correlación	,065
		Significación (bilateral)	,613
	Densidad Trabecular (mg/cm ³)	Correlación	,081
		Significación (bilateral)	,531
Densidad Cortical (mg/cm ³)	Correlación	,045	
	Significación (bilateral)	,728	

El mismo análisis que en el caso anterior se llevó a cabo en las mujeres premenopáusicas diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico y tratadas con levotiroxina. Los resultados se muestran en la tabla 16. Se encontraron correlaciones bivariadas significativas tras ajustar por los factores de confusión

anteriormente descritos entre la DMO en el Triangulo de Wards, la DMO en L2 así como una débil asociación (P=0.046) con la DMO en columna lumbar y la dosis de levotiroxina (tabla 30).

Tabla 30. Estudio de correlación entre la dosis de levotiroxina y los parámetros densitométricos en mujeres premenopáusicas

Dosis de levotiroxina (ug/día) vs		
		Correlación
Ad-SoS (m/s)	Significación (bilateral)	,832
DMO Cuello Femoral (gr/cm ²)	Correlación	,340
	Significación (bilateral)	,113
DMO Trocánter (gr/cm ²)	Correlación	,154
	Significación (bilateral)	,483
DMO Triángulo Wards (gr/cm ²)	Correlación	,500
	Significación (bilateral)	,015
L2 DMO (gr/cm ²)	Correlación	,538
	Significación (bilateral)	,008
L3 DMO (gr/cm ²)	Correlación	,407
	Significación (bilateral)	,054
L4 DMO (gr/cm ²)	Correlación	,305
	Significación (bilateral)	,157
DMO Columna lumbar (gr/cm ²)	Correlación	,420
	Significación (bilateral)	,046
Densidad Total (mg/cm ³)	Correlación	,262
	Significación (bilateral)	,228
Densidad Trabecular (mg/cm ³)	Correlación	,080
	Significación (bilateral)	,717
Densidad Cortical (mg/cm ³)	Correlación	,287
	Significación (bilateral)	,185

ESTUDIO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIPLE.

Con el fin de poder detectar los componentes principales que explicaran la varianza entre las diferentes determinaciones densitométricas realizadas y la presencia o ausencia de tratamiento se realizó un estudio de regresión lineal múltiple utilizando como variables independientes, el ultrasonido óseo (en términos de Ad-SoS en m/s), las DMO en cuello, trocánter y Triángulo de Wards, así como la DMO en columna lumbar y la densidad ósea total, trabecular y cortical. Las variables dependientes que respectivamente se incluyeron en el modelo fueron Edad, Edad de Menarquía, Años desde la Menopausia, Peso (kg), Talla (m), IMC (kg/m^2), Ca ($\text{mg}/\text{día}$) y Vitamina D ($\text{UI}/\text{día}$).

El análisis del modelo debido al ultrasonido óseo mostró la misma variable determinante en las mujeres postmenopáusicas ya estuvieran en tratamiento o no. Esta fue la edad ($P < 0.0001$), mientras que en el grupo de mujeres premenopáusicas, las mujeres en tratamiento no presentaron ningún determinante principal, y las no tratadas encontraron asociación con el peso ($P = 0.041$). El resumen del modelo se muestra en la tabla 31, y los coeficientes β debidos al mismo se muestran en la tabla 32.

Tabla 31. Resumen del modelo (Ad-SoS)

Estado gonadal	Hipotiroidismo Sin tratamiento/tratadas	Modelo	R	R cuadrado
Postmenopausia	No	Edad	,490	,240
	Si	Edad	,553	,306
Premenopáusia	No	Peso	,830	,688

Tabla 32. Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (Ad-SoS)

Estado gonadal	Hipotiroidismo Sin tratamiento/tratadas	Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
			B	Error típ.	Beta		
Postmenopausia	No	(Constante)	2329,100	49,163		47,375	,000
		Edad (años)	-4,875	,847	-,490	-5,753	,000
	Si	(Constante)	2323,948	35,605		65,270	,000
		Edad (años)	-4,858	,614	-,553	-7,917	,000
Premenopausia	No	(Constante)	1814,589	94,865		19,128	,000
		Peso (kg)	4,277	1,439	,830	2,973	,041

El estudio de la regresión múltiple correspondiente a la DMO en el cuello reveló como componentes principales de dicha variable en el grupo de mujeres postmenopáusicas a los años desde la menopausia y la talla para el grupo de mujeres sin tratar y el peso y la talla en las mujeres postmenopáusicas sin tratamiento ($P < 0.001$ en todos los casos). El resumen del modelo se muestra en la tabla 33. No se encontraron determinantes principales de la DMO en el cuello para el grupo de mujeres premenopáusicas ya fueran tratadas o sin tratar. Los coeficientes asociados al modelo en las mujeres postmenopáusicas se muestran en la tabla 34.

Tabla 33. Resumen del modelo (DMO en el cuello femoral)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	R	R cuadrado
Postmenopausia	No	Años desde la menopausia	,392	,153
		Talla (m)	,460	,211
	Si	Talla (m)	,568	,322
		Peso (kg)	,630	,397

Tabla 34. Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (DMO en el cuello femoral)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
			B	Error típ.	Beta		
Postmenopausia	No	(Constante)	,842	,014		59,568	,000
		Años desde la menopausia (años)	-,005	,001	-,392	-4,363	,000
	Si	(Constante)	-,685	,242		-2,828	,005
		Talla (m)	,951	,155	,460	6,147	,000
Postmenopausia	Si	(Constante)	-,628	,226		-2,781	,006
		Talla (m)	,735	,151	,355	4,872	,000
		Peso (kg)	,004	,001	,349	4,786	,000

El estudio referido a la DMO en el trocánter mostró variables dentro del modelo en las mujeres no tratadas tanto postmenopáusicas como premenopáusicas, y variables solamente dentro del grupo de mujeres premenopáusicas si nos referimos a la presencia de tratamiento. En el primer caso, dentro de las mujeres postmenopáusicas sin tratamiento encontramos como determinantes principales de la DMO en el trocánter el peso en kg y los años desde la menopausia ($P=0.003$), el peso adicionalmente también fue el determinante principal en las mujeres premenopáusicas sin tratamiento ($P<0.001$). En las mujeres postmenopáusicas en tratamiento al igual que en las no tratadas los determinantes principales fueron peso y años desde la menopausia ($P<0.001$). El resumen del modelo se muestra en la tabla 35. Los coeficientes asociados al mismo se muestran en la tabla 36.

Tabla 35. Resumen del modelo (DMO en el trocánter)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	R	R cuadrado
Postmenopausia	No	Años desde la menopausia	,287	,083
		Peso (kg)	,414	,171
	Si	Años desde la menopausia	,507	,257
		Peso (kg)	,550	,303
Premenopausia	No	Peso (kg)	,837	,700

Tabla 36. Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (DMO en el trocánter)

Estado gonadal	HT Sin tratamiento/tratadas	Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
			B	Error típ.	Beta		
Postmenopausia	No	(Constante)	,416	,068		6,144	,000
		Peso (kg)	,003	,001	,287	3,075	,003
		(Constante)	,420	,065		6,493	,000
		Peso (kg)	,004	,001	,325	3,608	,000
	Si	Años desde la menopausia (años)	-,004	,001	-,300	-3,340	,001
		(Constante)	,261	,055		4,743	,000
		Peso (kg)	,006	,001	,507	6,985	,000
		(Constante)	,283	,054		5,236	,000
Premenopausia	Peso (kg)	,006	,001	,515	7,298	,000	
	Años desde la menopausia (años)	-,003	,001	-,214	-3,036	,003	
	(Constante)	1,131	,153		7,403	,002	
	Peso (kg)	-,007	,002	-,837	-3,056	,038	

Tesis Doctoral

El estudio de regresión múltiple en el Triangulo de Wards, mostró como componentes principales, de entre los estudiados, a la edad en las mujeres postmenopáusicas sin tratamiento y, al peso, los años desde la menopausia y la talla en las postmenopáusicas tratadas ($P < 0.001$). En las mujeres premenopáusicas sin tratamiento la edad de menarquía y la talla actuaron como determinantes principales ($P = 0.004$). No se encontraron determinantes principales de la DMO en el Triangulo de Wards, en mujeres premenopáusicas en tratamiento con levotiroxina. El resumen del modelo se muestra en la tabla 37, y los coeficientes asociados al mismo en la tabla numero 38.

Tabla 37. Resumen del modelo (Triangulo de Wards)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	R	R cuadrado
Postmenopausia	No	Edad	,375	,140
		Peso (kg)	,389	,151
	Si	Años desde la menopausia	,538	,289
		Talla (m)	,559	,312
Premenopausia	No	Edad de menarquía	,905	,820
		Talla (m)	,987	,974

Tabla 38. Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (Triangulo de Wards)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
			B	Error tip.			
Postmenopausia	No	(Constante)	,913	,084		10,909	,000
		Edad (años)	-,006	,001	-,375	-4,140	,000
		(Constante)	,265	,064		4,154	,000
		Peso (kg)	,005	,001	,389	5,007	,000
		(Constante)	,305	,059		5,170	,000
	Si	Peso (kg)	,005	,001	,403	5,651	,000
		Años desde la menopausia (años)	-,006	,001	-,372	-5,218	,000
		(Constante)	-,211	,245		-,861	,391
		Peso (kg)	,004	,001	,350	4,707	,000
		Años desde la menopausia (años)	-,005	,001	-,320	-4,300	,000
Premenopausia	No	Talla (m)	,353	,163	,169	2,168	,032
		(Constante)	,114	,121		,935	,403
		Edad de menarquia (años)	,038	,009	,905	4,266	,013
		(Constante)	-1,022	,274		-3,735	,033
		Talla (m)	,638	,151	,463	4,230	,024
		Edad de menarquía (años)	,048	,005	1,150	10,513	,002

El estudio de regresión lineal múltiple en la DMO en columna lumbar reveló a los años desde la menopausia y el peso como los predictores principales de dicha determinación en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento con levotiroxina ($P=0.001$). En mujeres postmenopáusicas en tratamiento el determinante principal fue igualmente el peso en kg y los años desde la menopausia ($P<0.001$). No se detectaron componentes principales asociados al grupo de mujeres premenopáusicas ya estuvieran en tratamiento con levotiroxina o no. El resumen del modelo se muestra en la tabla 39. Los coeficientes asociados al mismo se muestran en la tabla 40.

Tabla 39. Resumen del modelo (DMO columna lumbar)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	R	R cuadrado
Postmenopausia	No	1	,322	,104
		2	,404	,163
	Si	1	,295	,087
		2	,419	,176

Tabla 40. Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes asociados al modelo (DMO columna lumbar)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
			B	Error típ.	Beta		
Postmenopausia	No	(Constante)	,975	,021		46,439	,000
		Años desde la menopausia (años)	-,006	,002	-,322	-3,472	,001
		(Constante)	,691	,107		6,451	,000
		Años desde la menopausia (años)	-,007	,002	-,353	-3,884	,000
	Si	Peso (kg)	,004	,002	,245	2,700	,008
		(Constante)	,681	,081		8,420	,000
		Peso (kg)	,004	,001	,295	3,667	,000
		(Constante)	,722	,078		9,274	,000
	2	Años desde la menopausia (años)	-,006	,001	-,298	-3,875	,000
		Peso (kg)	,005	,001	,305	3,976	,000

En cuanto a la densidad ósea total, no se encontraron determinantes principales ya fuera en el grupo de mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas estuvieran en tratamiento o no. El estudio de la densidad ósea trabecular, reveló la presencia de la ingesta de vitamina D y el IMC como componentes principales de la DMO trabecular en la mujeres premenopáusicas sin tratamiento ($P=0.045$). No se encontraron determinantes principales de la

Tesis Doctoral

DMO en el grupo de mujeres premenopáusicas en tratamiento. El resumen del modelo correspondiente a las mujeres premenopáusicas sin tratamiento se muestra en la tabla 41. Los coeficientes asociados al mismo se muestran en la tabla 42.

Tabla 41. Resumen del modelo (densidad ósea trabecular)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	R	R cuadrado
Premenopausia	No	Vit. D. (UI/día)	,998	,995
		IMC	1,000	1,000

Tabla 42. Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (densidad ósea trabecular)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
			B	Error típ.	Beta		
Premenopausia	No	(Constante)	254,972	5,481		46,521	,014
		Vitamina D (UI/día)	-,221	,016	-,998	-14,232	,045
		(Constante)	341,662	,000		.	.
		Vitamina D (UI/día)	-,247	,000	-1,115	.	.
		IMC (kg/m ²)	-3,177	,000	-,137	.	.

En cuanto a la densidad ósea cortical los resultados se muestran en las tablas 43 y 44. Solamente se detectaron componentes principales en el grupo de mujeres postmenopáusicas en tratamiento con levotiroxina siendo el determinante principal la edad de las mismas (P=0.018).

Tabla 43. Resumen del modelo (densidad ósea cortical)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	R	R cuadrado
Postmenopausia	Si	Edad	,334	,111

Tabla 44. Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes (densidad ósea cortical)

Estado gonadal	Hipotiroidismo tratado	Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
			B	Error típ.	Beta		
Postmenopausia	Si	(Constante)	627,231	63,684		9,849	,000
		Edad (años)	-2,779	1,133	-,334	-2,453	,018

DISCUSION

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

Nuestro estudio evalúa el efecto que sobre la masa ósea tiene el tratamiento de reemplazo o sustitución con Levotiroxina (L-T₄) en una población de mujeres diagnosticadas de Hipotiroidismo Subclínico (y en tratamiento con levotiroxina al menos en los últimos seis meses). Para ello, utilizamos como grupo de control a mujeres de la misma edad con diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico, pero sin tratamiento de sustitución con Levotiroxina.

Para este fin, hemos utilizado tres técnicas para determinar el estado del hueso, QUS, DXA y pQCT, con el propósito de evaluar hueso cortical y trabecular.

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros óseos entre las mujeres premenopáusicas con terapia de reemplazo con L-T₄ y los controles no tratados.

No se conoce con seguridad el efecto del tratamiento con L-T₄ en la DMO en mujeres premenopáusicas.

Saggese et al. (Saggese, Bertelloni, Baroncelli, Costa, & Ceccarelli, 1996), que estudió a un grupo de trece chicas adolescentes SCH con una edad media de 13,4 años de edad que estaban en tratamiento con L-T₄ de larga duración, evaluó L2-L4 DMO por DXA y no encontró ningún efecto adverso sobre la DMO o rechazo del hueso. Por otra parte, no se vio afectado el nivel de masa ósea máxima.

Greenspan et al. (Greenspan et al., 1991b) observaron cambios mínimos en la densidad ósea en las mujeres premenopáusicas con dosis fisiológicas de L-T₄. Sin embargo, otros estudios mostraron una reducción de la DMO en mujeres premenopáusicas que reciben terapia con L-T₄ a largo plazo.

Tesis Doctoral

Kung y Pun (Kung & Pun, 1991a) estudiaron 26 mujeres premenopáusicas con tiroiditis de Hashimoto e informaron de que la BMD de la columna vertebral no se vio afectada, pero la BMD del cuello femoral se redujo.

Un efecto similar se ha observado en mujeres que toman dosis supresoras L-T₄ (Garton et al., 1994), en el que el exceso de tiroxina exógena podría reducir predominantemente sitios esqueléticos, y que la DMO se vea afectada, particularmente en el cuello femoral, que es rico en hueso cortical.

Un meta-análisis de 1996 (Uzzan et al., 1996b) dio lugar a la conclusión de que la terapia de reemplazo con L-T₄ se asoció con la pérdida ósea en la columna vertebral y de cadera en mujeres premenopáusicas, pero no en las mujeres posmenopáusicas, y este efecto fue más marcado en el hueso cortical que en hueso trabecular.

En nuestra curva de regresión en pacientes premenopáusicas, las variables DXA se correlacionaron negativamente con la edad. Nuestro grupo ha informado previamente el efecto negativo de la edad sobre el hueso en mujeres premenopáusicas a través de ultrasonido en la falange (Juan Diego Pedrera Zamorano et al., 2003b).

También se encontró una relación negativa entre los parámetros de pQCT (densidad total y densidad cortical + subcortical) y la edad de la menarquia en los pacientes de este estudio, lo que indica que la densidad cortical se ve afectada por esta variable biológica.

Un estudio realizado en 2008 (Chevalley, Bonjour, Ferrari, & Rizzoli, 2008) observó que en mujeres adultas jóvenes, la edad de la menarquia era tarde pero dentro del rango normal y se asocia con un déficit en la densidad cortical. Este resultado es consistente con nuestros resultados, porque los autores utilizaron DXA y pQCT para medir parámetros óseos y sugirieron que

la exposición a los estrógenos desde el inicio de la maduración sexual al final del crecimiento influye en el pico de masa ósea alcanzado.

En las mujeres posmenopáusicas, el tratamiento de reemplazo con L-T₄ se ha asociado con una reducción pequeña pero significativa en la BMD de la columna vertebral y la cadera. Este efecto negativo sobre los huesos parece más pronunciado en el hueso cortical que en el hueso trabecular (Hadji et al., 2000).

Hadji et al. (Hadji et al., 2000) estudiaron un grupo de 156 mujeres tratadas con dosis de reemplazo de la masa ósea L-T₄ y indirectamente evaluado usando QUS en el talón; se observó una ligera reducción en los valores de ultrasonido.

En nuestro estudio de 180 mujeres posmenopáusicas tratadas con L-T₄, no se observaron diferencias en las mediciones QUS de la falange entre los pacientes tratados y los controles no tratados.

La Vignera et al. (La Vignera et al., 2008), en un estudio de 99 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 56 años de edad y tratados con L-T₄ durante 1 año, describen una ligera pero significativa reducción en la DMO de las vértebras lumbares medido por DXA, que era más pronunciada en los pacientes en tratamiento supresivo que en los que no estaban en este tratamiento y se asocia con un aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y el aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina.

Sin embargo, otros autores no encontraron disminución de la DMO en mujeres posmenopáusicas con SCH que estaban en tratamiento con L-T₄ (Ross, 1993, 1994b), que está de acuerdo con nuestros resultados en la columna lumbar y la cadera. La curva de regresión mostró resultados similares en pacientes y controles.

Tesis Doctoral

En QUS, Ad-SoS disminuyó con la edad en los pacientes y controles. La disminución de la masa ósea con la edad en las mujeres posmenopáusicas está ampliamente documentado (Juan Diego Pedrera Zamorano et al., 2003b), pero parece que YSM es un predictor más importante de la pérdida de hueso que la edad cronológica es (Akdeniz et al., 2009; Sioka et al., 2010) .

Esta conclusión está de acuerdo con nuestros resultados, ya que los parámetros DXA correlacionados negativamente con ADM en todas las mujeres.

El IMC también mostró una relación positiva con los parámetros de DXA. Índice de masa corporal se considera a menudo un correlato positivo de la DMO, pero la relación entre el IMC y la DMO aún no se ha aclarado.

Las posibles explicaciones mecanicistas para la relación entre estos parámetros fisiológicos incluyen las acciones de los glucocorticoides, el crecimiento y las hormonas sexuales, leptina, y adipoquinas inflamatorias (Zillikens et al., 2010).

Con respecto a los parámetros antropométricos en pacientes con SCH, la terapia de reemplazo con no sólo con L-T₄ mejora el perfil de lípidos, pero disminuye el índice de masa corporal (Arinzon, Zuta, Peisakh, Feldman, & Berner, 2007).

Nuestro estudio confirma este efecto porque no hubo diferencias significativas en el índice de masa corporal o en el perfil de lípidos (datos no mostrados) entre las mujeres tratados y no tratados en los grupos premenopáusicas o posmenopáusicas.

Pocos estudios han utilizado estas tres importantes técnicas para evaluar la masa ósea, y ninguno de ellos estaba relacionado con el tratamiento con L-T₄.

Por otra parte, la investigación sobre los efectos del tratamiento con L-T₄ a largo plazo ha sido llevada a cabo principalmente en pacientes que toman dosis supresoras de L-T₄.

Consideramos que estos hechos y que el gran número de participantes en el estudio a ser los principales puntos fuertes de nuestro trabajo.

En conclusión, nuestros resultados indican la ausencia de efectos adversos debido a la terapia de reemplazo de T₄-L en los QUS de las falanges, la DMO de cualquiera de la columna vertebral o de la cadera y la pQCT en el radio distal no dominante en SCH trató a las mujeres.

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

CONCLUSIONES

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

246

CONCLUSIONES

1.- No hemos encontrado efectos adversos sobre la masa ósea en el grupo de mujeres con hipotiroidismo subclínico que seguían tratamiento con dosis de reemplazo con levotiroxina.

2.- Los determinantes biológicos, antropométricos y nutricionales de la masa ósea en mujeres con hipotiroidismo subclínico son similares con independencia de la presencia o ausencia de tratamiento con levotiroxina.

3.- En la mujeres estudiadas no se observa relación entre la ingesta de nutrientes esenciales para la salud ósea y el tratamiento con levotiroxina.

4.- Las mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en tratamiento con levotiroxina deberían hacer un seguimiento de su masa ósea con objeto de prevenir el desarrollo de enfermedad metabólica ósea a largo plazo.

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

BIBLIOGRAFIA

Tesis Doctoral

Mercedes Santos Vivas

250

- Aarden, E. M., Burger, E. H., & Nijweide, P. J. (1994). Function of osteocytes in bone. *Journal of cellular biochemistry*, 55(3), 287-299. doi:10.1002/jcb.240550304
- Abe, E., Mariani, R. C., Yu, W., Wu, X. B., Ando, T., Li, Y., ... Zaidi, M. (2003). TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 115(2), 151-162.
- Adlin, E. V., Maurer, A. H., Marks, A. D., & Channick, B. J. (1991). Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *The American journal of medicine*, 90(3), 360-366.
- Aguilar-Diosdado, M., Contreras, A., Gavilán, I., Escobar-Jiménez, L., Girón, J. A., Escribano, J. C., ... Vázquez, J. M. (1997). Thyroid nodules. Role of fine needle aspiration and intraoperative frozen section examination. *Acta cytologica*, 41(3), 677-682.
- Akdeniz, N., Akpolat, V., Kale, A., Erdemoglu, M., Kuyumcuoglu, U., & Celik, Y. (2009). Risk factors for postmenopausal osteoporosis: anthropometric measurements, age, age at menopause and the time elapsed after menopause onset. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 25(2), 125-129. doi:10.1080/09513590802549817
- Akiguchi, I., Izumi, M., & Nagataki, S. (1993). Effects of phorbol ester on protein kinase C activity and effects of depletion of its activity on thyrotrophin, forskolin and 8'-bromoadenosine 3',5'-cyclic

Tesis Doctoral

monophosphate-induced [3H]thymidine incorporation in rat FRTL-5 cells. *The Journal of endocrinology*, 138(3), 379-389.

Alenfeld, F. E., Wüster, C., Funck, C., Pereira-Lima, J. F., Fritz, T., Meeder, P. J., & Ziegler, R. (1998). Ultrasound measurements at the proximal phalanges in healthy women and patients with hip fractures. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 8(5), 393-398.

Alissa, E. M., Qadi, S. G., Alhujaili, N. A., Alshehri, A. M., & Ferns, G. A. (2011). Effect of diet and lifestyle factors on bone health in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral metabolism*, 29(6), 725-735. doi:10.1007/s00774-011-0274-8

Allain, T. J., & McGregor, A. M. (1993). Thyroid hormones and bone. *The Journal of endocrinology*, 139(1), 9-18.

Alonso Franch, M., Redondo Del Río, M. P., & Suárez Cortina, L. (2010). Nutrición infantil y salud ósea. En *Anales de Pediatría* (Vol. 72, pp. 80–e1). Recuperado a partir de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403309005384>

Arinzon, Z., Zuta, A., Peisakh, A., Feldman, J., & Berner, Y. (2007). Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. *Archives of gerontology and geriatrics*, 44(1), 13-19. doi:10.1016/j.archger.2006.01.006

Mercedes Santos Vivas

- Auwerx, J., & Bouillon, R. (1986). Mineral and bone metabolism in thyroid disease: a review. *The Quarterly journal of medicine*, 60(232), 737-752.
- Ayala, A. R., Danese, M. D., & Ladenson, P. W. (2000). When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 29(2), 399-415.
- Bagchi, N., Brown, T. R., & Parish, R. F. (1990). Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Archives of internal medicine*, 150(4), 785-787.
- Baigorri, A. (1999). Vejez y nuevas necesidades sociales en Extremadura ante el siglo XXI. *Ponencia presentada en la Escuela de Administración Pública de Extremadura.(Noviembre, 1999)*. Recuperado a partir de <http://www.es.e.ualg.pt/gerontologia/Art%C3%ADculos%20espa%C3%B1ol/baigorri.pdf>
- Bakker, S. J., ter Maaten, J. C., Popp-Snijders, C., Slaets, J. P., Heine, R. J., & Gans, R. O. (2001). The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(3), 1206-1211.
- Baldini, I. M., Vita, A., Mauri, M. C., Amodei, V., Carrisi, M., Bravin, S., & Cantalamessa, L. (1997). Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 21(6), 925-935.

Tesis Doctoral

- Baliram, R., Sun, L., Cao, J., Li, J., Latif, R., Huber, A. K., ... Davies, T. F. (2012). Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling. *The Journal of clinical investigation*, 122(10), 3737-3741. doi:10.1172/JCI63948
- Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J.-F., ... Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. (2003a). Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 13(1), 3-126. doi:10.1089/105072503321086962
- Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J.-F., ... Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. (2003b). Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 13(1), 3-126. doi:10.1089/105072503321086962
- Baqi, L., Payer, J., Killinger, Z., Susienkova, K., Jackuliak, P., Cierny, D., & Langer, P. (2010). The level of TSH appeared favourable in maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *Endocrine regulations*, 44(1), 9-15.
- Barr, S. I. (2006). Introduction to dietary reference intakes. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 31(1), 61-65. doi:10.1139/h05-019

- Baskin, H. J., Cobin, R. H., Duick, D. S., Gharib, H., Guttler, R. B., Kaplan, M. M., ... American Association of Clinical Endocrinologists. (2002). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 8(6), 457-469.
- Bassett, J. H. D., & Williams, G. R. (2003). The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 14(8), 356-364.
- Bauer, D. C., Ettinger, B., Nevitt, M. C., Stone, K. L., & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (2001). Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Annals of internal medicine*, 134(7), 561-568.
- Bauer, D. C., Glüer, C. C., Genant, H. K., & Stone, K. (1995). Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 10(3), 353-358. doi:10.1002/jbmr.5650100304
- Bayley, T. A., Harrison, J. E., McNeill, K. G., & Mernagh, J. R. (1980). Effect of thyrotoxicosis and its treatment on bone mineral and muscle mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 50(5), 916-922.

Tesis Doctoral

- Behrman, R. E. (2004). Nelson-Tratado de Pediatría. *Nelson-Tratado de Pediatría*. 17ª Ed-84-8174-747-5-247, 40. Recuperado a partir de <http://www.libreriasaulamedica.com/ficha.asp?id=5727>
- Benitez, C. L., Schneider, D. L., Barrett-Connor, E., & Sartoris, D. J. (2000). Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 11(3), 203-210.
- Bernal, J. (2011). [Thyroid hormone resistance syndromes]. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 58(4), 185-196. doi:10.1016/j.endonu.2011.02.001
- Bertolini, D. R., Nedwin, G. E., Bringman, T. S., Smith, D. D., & Mundy, G. R. (1986). Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*, 319(6053), 516-518. doi:10.1038/319516a0
- Beyer, I. W., Karmali, R., Demeester-Mirkine, N., Cogan, E., & Fuss, M. J. (1998). Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 8(11), 1029-1031.
- Bhargava, M., Lei, J., & Ingbar, D. H. (2009). Nongenomic actions of L-thyroxine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. Focus on «L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase». *American*

journal of physiology. Cell physiology, 296(5), C977-979.
doi:10.1152/ajpcell.00116.2009

- Bindels, A. J., Westendorp, R. G., Frölich, M., Seidell, J. C., Blokstra, A., & Smelt, A. H. (1999). The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clinical endocrinology*, 50(2), 217-220.
- Biondi, B., Palmieri, E. A., Lombardi, G., & Fazio, S. (2002). Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Annals of internal medicine*, 137(11), 904-914.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J., & Dawson-Hughes, B. (2004). Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *The American journal of medicine*, 116(9), 634-639.
doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.029
- Blake, D. M., Knapp, K., & Fogelman, I. (2001). Should equivalent T-scores be based on absolute fracture risk. *Osteoporos Int*, 12(Suppl 2), S8-9.
- Bonjour, J.-P., Guéguen, L., Palacios, C., Shearer, M. J., & Weaver, C. M. (2009). Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement. *The British journal of nutrition*, 101(11), 1581-1596. doi:10.1017/S0007114509311721

Tesis Doctoral

- Bouillon, R., & De Moor, P. (1974). Parathyroid function in patients with hyper- or hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 38(6), 999-1004.
- Brandolini, M., Gueguen, L., Boirie, Y., Rousset, P., Bertiere, M.-C., & Beaufrere, B. (2005). Higher calcium urinary loss induced by a calcium sulphate-rich mineral water intake than by milk in young women. *British Journal of Nutrition*, 93(2), 225–232.
- Brauer, V. F. H., Eder, P., Miehle, K., Wiesner, T. D., Hasenclever, H., & Paschke, R. (2005). Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 15(10), 1169-1175.
doi:10.1089/thy.2005.15.1169
- Brenta, G. (2006). Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol*, 35, 164–175.
- Britto, J. M., Fenton, A. J., Holloway, W. R., & Nicholson, G. C. (1994). Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology*, 134(1), 169-176.
- Bussen, S., Steck, T., & Dietl, J. (2000). Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(3), 545-548.

- Calvo, M. S., Whiting, S. J., & Barton, C. N. (2005). Vitamin D intake: a global perspective of current status. *The Journal of nutrition*, *135*(2), 310-316.
- Cameo, T., Gumer, L. B., Williams, K. M., Gomez, J., McMahon, D. J., & Oberfield, S. E. (2013). A Retrospective Review of Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism and Newborn Thyroid Disease at a Major Medical Center. *Clinical pediatrics*. doi:10.1177/0009922813491824
- CAMERON, J. R., & SORENSON, J. (1963). MEASUREMENT OF BONE MINERAL IN VIVO: AN IMPROVED METHOD. *Science (New York, N.Y.)*, *142*(3589), 230-232.
- Canalis, E., McCarthy, T. L., & Centrella, M. (1989). The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, *18*(4), 903-918.
- Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000a). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*, *160*(4), 526-534.
- Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000b). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*, *160*(4), 526-534.
- Cappelli, C., Gandossi, E., Castellano, M., Pizzocaro, C., Agosti, B., Delbarba, A., ... Rosei, E. A. (2007). Prognostic value of thyrotropin receptor

Tesis Doctoral

antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study.
Endocrine journal, 54(5), 713-720.

Cappelli, C., Pirola, I., Gandossi, E., Agosti, B., Cimino, E., Casella, C., ...
Castellano, M. (2012). Real-time elastography: a useful tool for
predicting malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic
findings. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the
American Institute of Ultrasound in Medicine*, 31(11), 1777-1782.

Caraccio, N., Ferrannini, E., & Monzani, F. (2002). Lipoprotein profile in
subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a
randomized placebo-controlled study. *The Journal of clinical
endocrinology and metabolism*, 87(4), 1533-1538.

Carani, C., Qin, K., Simoni, M., Faustini-Fustini, M., Serpente, S., Boyd, J., ...
Simpson, E. R. (1997). Effect of testosterone and estradiol in a man
with aromatase deficiency. *The New England journal of medicine*,
337(2), 91-95. doi:10.1056/NEJM199707103370204

Carter, D. R., Bouxsein, M. L., & Marcus, R. (1992). New approaches for
interpreting projected bone densitometry data. *Journal of bone and
mineral research: the official journal of the American Society for Bone
and Mineral Research*, 7(2), 137-145. doi:10.1002/jbmr.5650070204

Carter, D. R., Van der Meulen, M. C. H., & Beaupre, G. S. (1996). Skeletal
development: mechanical consequences of growth, aging and disease.
Osteoporosis, 20, 333-348.

- Celi, F. S., Zemskova, M., Linderman, J. D., Smith, S., Drinkard, B., Sachdev, V., ... Pucino, F. (2011). Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(11), 3466-3474. doi:10.1210/jc.2011-1329
- Chan, G. M., Hoffman, K., & McMurry, M. (1995). Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *The Journal of pediatrics*, 126(4), 551-556.
- Cheng, S.-Y., Leonard, J. L., & Davis, P. J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine reviews*, 31(2), 139-170. doi:10.1210/er.2009-0007
- Chevalley, T., Bonjour, J.-P., Ferrari, S., & Rizzoli, R. (2008). Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(7), 2594-2601. doi:10.1210/jc.2007-2644
- Christiansen, C., Rödbro, P., & Jensen, H. (1975). Bone mineral content in the forearm measured by photon absorptiometry. Principles and reliability. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 35(4), 323-330.
- Chu, J. W., & Crapo, L. M. (2001). The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(10), 4591-4599.

Tesis Doctoral

- Chung, J.-K., Park, Y. J., Kim, T. Y., So, Y., Kim, S.-K., Park, D. J., ... Cho, B. Y. (2002). Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clinical endocrinology*, *57*(2), 215-221.
- Civitelli, R., Beyer, E. C., Warlow, P. M., Robertson, A. J., Geist, S. T., & Steinberg, T. H. (1993). Connexin43 mediates direct intercellular communication in human osteoblastic cell networks. *The Journal of clinical investigation*, *91*(5), 1888-1896. doi:10.1172/JCI116406
- Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. (1998). *Annals of internal medicine*, *129*(2), 141-143.
- Col, N. F., Surks, M. I., & Daniels, G. H. (2004a). Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *291*(2), 239-243. doi:10.1001/jama.291.2.239
- Col, N. F., Surks, M. I., & Daniels, G. H. (2004b). Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *291*(2), 239-243. doi:10.1001/jama.291.2.239
- Compston, J. E. (2001). Sex steroids and bone. *Physiological reviews*, *81*(1), 419-447.
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. (1993). *The American journal of medicine*, *94*(6), 646-650.

- Cooper, C., Atkinson, E. J., Hensrud, D. D., Wahner, H. W., O'Fallon, W. M., Riggs, B. L., & Melton, L. J., 3rd. (1996). Dietary protein intake and bone mass in women. *Calcified tissue international*, 58(5), 320-325.
- Cooper, D. S. (2001a). Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *The New England journal of medicine*, 345(4), 260-265.
doi:10.1056/NEJM200107263450406
- Cooper, D. S. (2001b). Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *The New England journal of medicine*, 345(4), 260-265.
doi:10.1056/NEJM200107263450406
- Cooper, D. S., Halpern, R., Wood, L. C., Levin, A. A., & Ridgway, E. C. (1984). L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*, 101(1), 18-24.
- Coppo, J. A. (2001). *Fisiología comparada del medio interno*. Editorial EUCASA/BTU. Recuperado a partir de <http://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=5T2XU-nXQ7AC&oi=fnd&pg=PA5&dq=fisiologia+hormonas+tiroideas&ots=9WQqK-yB0l&sig=MGkfhVtL0pt9OOMa3v4WtX83LY>
- Córdova, A. (2003). *Fisiología dinámica*. Masson. Recuperado a partir de <http://www.elsevier.es/ca/libros/fisiologia-dinamica-9788445812709>
- Cosman, F., Herrington, B., Himmelstein, S., & Lindsay, R. (1991). Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporosis international: a journal established as result*

Tesis Doctoral

of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2(1), 34-38.

Crabtree, N., & Ward, K. (2009). Bone densitometry: current status and future perspectives. *Endocrine development*, 16, 58-72.
doi:10.1159/000223689

Culliton, B. J. (1987). Osteoporosis reexamined: complexity of bone biology is a challenge. *Science (New York, N.Y.)*, 235(4791), 833-834.

Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C., Browner, W., Cauley, J., Ensrud, K., ... Vogt, T. M. (1993a). Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 341(8837), 72-75.

Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C., Browner, W., Cauley, J., Ensrud, K., ... Vogt, T. M. (1993b). Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 341(8837), 72-75.

Cunningham, J. L., Fordham, J. N., Hewitt, T. A., & Speed, C. A. (1996). Ultrasound velocity and attenuation at different skeletal sites compared with bone mineral density measured using dual energy X-ray absorptiometry. *The British journal of radiology*, 69(817), 25-32.

Danese, M. D., Ladenson, P. W., Meinert, C. L., & Powe, N. R. (2000). Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the

literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(9), 2993-3001.

Danese, M. D., Powe, N. R., Sawin, C. T., & Ladenson, P. W. (1996). Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 276(4), 285-292.

Daniels, G. H. (2011). Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 21(11), 1199-1207. doi:10.1089/thy.2010.0297

Davies, J. E., & Hosseini, M. M. (2000). Histodynamics of endosseous wound healing. *Bone Engineering. Toronto: em2 Inc*, 1–14.

Dayan, C. M. (2001). Interpretation of thyroid function tests. *Lancet*, 357(9256), 619-624. doi:10.1016/S0140-6736(00)04060-5

De Laet, C. E. D. H., van der Klift, M., Hofman, A., & Pols, H. A. P. (2002). Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17(12), 2231-2236. doi:10.1359/jbmr.2002.17.12.2231

DeGroot, L. J., & Mayor, G. (1992). Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *The American journal of medicine*, 93(5), 558-564.

Tesis Doctoral

- DeGroot, L. J., Nakai, A., Sakurai, A., & Macchia, E. (1989). The molecular basis of thyroid hormone action. *Journal of endocrinological investigation*, 12(11), 843-861.
- Del Río, L. (2003). Densitometría ósea y medicina nuclear. *Rev Esp Med Nucl*, 22, 215–6.
- Dencks, S., Barkmann, R., Padilla, F., Haïat, G., Laugier, P., & Glüer, C.-C. (2007). Wavelet-based signal processing of in vitro ultrasonic measurements at the proximal femur. *Ultrasound in medicine & biology*, 33(6), 970-980. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.12.002
- Diamond, T., Nery, L., & Hales, I. (1991). A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 72(6), 1184-1188.
- Diaz Curiel, M., Carrasco de la Peña, J. L., Honorato Perez, J., Perez Cano, R., Rapado, A., & Ruiz Martinez, I. (1997). Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 7(1), 59-64.
- Díez, J. J., & Iglesias, P. (2004a). Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk

factors for the development of overt thyroid failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(10), 4890-4897.
doi:10.1210/jc.2003-032061

Díez, J. J., & Iglesias, P. (2004b). Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(10), 4890-4897.
doi:10.1210/jc.2003-032061

Díez, J. J., & Iglesias, P. (2004c). Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(10), 4890-4897.
doi:10.1210/jc.2003-032061

Eddy, D. M., Johnston, C. C., Cummings, S. R., Dawson-Hughes, B., Lindsay, R., Melton, L. J., & Slemenda, C. W. (1998). Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International*, 8.

Ehrlich, P. J., & Lanyon, L. E. (2002). Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 13(9), 688-700. doi:10.1007/s001980200095

Tesis Doctoral

- Eriksen, E. F., Hodgson, S. F., Eastell, R., Cedel, S. L., O'Fallon, W. M., & Riggs, B. L. (1990). Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 5(4), 311-319. doi:10.1002/jbmr.5650050402
- Ernst, M., & Froesch, E. R. (1987). Triiodothyronine stimulates proliferation of osteoblast-like cells in serum-free culture. *FEBS letters*, 220(1), 163-166.
- Espallargues, M., Estrada, M. D., Solà, M., Sampietro-Colom, L., del Ríó, L., & Granados, A. (2000). *La densitometría ósea en Cataluña: difusión y práctica*. Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Recuperado a partir de http://cochrane.bireme.br/cochrane/file_data/agencias/AEC000007.pdf
- Fatourechi, V., Klee, G. G., Grebe, S. K., Bahn, R. S., Brennan, M. D., Hay, I. D., ... Morris, J. C., 3rd. (2003). Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 290(24), 3195-3196. doi:10.1001/jama.290.24.3195-b
- Faulkner, K. G., Glüer, C. C., Majumdar, S., Lang, P., Engelke, K., & Genant, H. K. (1991). Noninvasive measurements of bone mass, structure, and strength: current methods and experimental techniques. *AJR. American*

journal of roentgenology, 157(6), 1229-1237.
doi:10.2214/ajr.157.6.1950872

- Faulkner, K. G., McClung, M. R., Coleman, L. J., & Kingston-Sandahl, E. (1994). Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 4(1), 42-47.
- Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, I., Alobera-Gracia, M. A., del-Canto-Pingarrón, M., & Blanco-Jerez, L. (2006). Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 11(1), E47-51.
- Feskanich, D., Willett, W. C., Stampfer, M. J., & Colditz, G. A. (1996). Protein consumption and bone fractures in women. *American journal of epidemiology*, 143(5), 472-479.
- Foiret, J., Minonzio, J.-G., Talmant, M., & Laugier, P. (2012). Cortical bone quality assessment using quantitative ultrasound on long bones. *Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference, 2012*, 1121-1124.
doi:10.1109/EMBC.2012.6346132

Tesis Doctoral

- Franklyn, J. A., Betteridge, J., Daykin, J., Holder, R., Oates, G. D., Parle, J. V., ... Sheppard, M. C. (1992). Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*, 340(8810), 9-13.
- Freudenheim, J. L., Johnson, N. E., & Smith, E. L. (1986). Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35-65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 44(6), 863-876.
- Friedenstein, A. J. (1976). Precursor cells of mechanocytes. *International review of cytology*, 47, 327-359.
- Furuya, F., Lu, C., Guigon, C. J., & Cheng, S.-Y. (2009). Nongenomic activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling by thyroid hormone receptors. *Steroids*, 74(7), 628-634. doi:10.1016/j.steroids.2008.10.009
- Ganguli, M., Burmeister, L. A., Seaberg, E. C., Belle, S., & DeKosky, S. T. (1996). Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biological psychiatry*, 40(8), 714-725. doi:10.1016/0006-3223(95)00489-0
- GANONG, W F. (s. f.). *FISIOLOGIA MEDICA*. MANUAL MODERNO.
- García Paredes, M. C. (2013). Envejecimiento demográfico y ordenación del territorio en Extremadura. Recuperado a partir de <http://dehesa.unex.es:8080/jspui/handle/10662/429>

- García Sáez, J., Carvajal Martínez, F., González Fernández, P., & Navarro Despaigne, D. (2005). Hipotiroidismo subclínico: Actualización. *Revista Cubana de Endocrinología*, 16(3), 0-0.
- Gärtner, R. (2013). [Thyroid hormone treatment]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 138(27), 1413-1424. doi:10.1055/s-0032-1327385
- Garton, M., Reid, I., Loveridge, N., Robins, S., Murchison, L., Beckett, G., & Reid, D. (1994). Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement therapy. *Clinical endocrinology*, 41(6), 747-755.
- Genant, H. K., Engelke, K., Fuerst, T., Glüer, C. C., Grampp, S., Harris, S. T., ... Takada, M. (1996). Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 11(6), 707-730. doi:10.1002/jbmr.5650110602
- Genant, H. K., Glüer, C. C., Faulkner, K. G., Majumdar, S., Harris, S. T., Engelke, K., & van Kuijk, C. (1992). Acronyms in bone densitometry. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2(5), 224.
- Gerding, M. N., van der Meer, J. W., Broenink, M., Bakker, O., Wiersinga, W. M., & Prummel, M. F. (2000). Association of thyrotrophin receptor

Tesis Doctoral

antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clinical endocrinology*, 52(3), 267-271.

Gharib, H., Tuttle, R. M., Baskin, H. J., Fish, L. H., Singer, P. A., McDermott, M. T., & American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association/Endocrine Society. (2004). Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 10(6), 497-501.

Gilsanz, V., Skaggs, D. L., Kovanlikaya, A., Sayre, J., Loro, M. L., Kaufman, F., & Korenman, S. G. (1998). Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(5), 1420-1427.

Ginty, F. (2003). Dietary protein and bone health. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 62(4), 867-876. doi:10.1079/PNS2003307

Glenn, G. C. (1996). Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 120(10), 929-943.

Glüer, C. C., Steiger, P., Selvidge, R., Elliesen-Kliefoth, K., Hayashi, C., & Genant, H. K. (1990). Comparative assessment of dual-photon

- absorptiometry and dual-energy radiography. *Radiology*, 174(1), 223-228.
- Gowen, M., Wood, D. D., Ihrle, E. J., McGuire, M. K., & Russell, R. G. (1983). An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature*, 306(5941), 378-380.
- Grampp, S., Jergas, M., Glüer, C. C., Lang, P., Brastow, P., & Genant, H. K. (1993). Radiologic diagnosis of osteoporosis. Current methods and perspectives. *Radiologic clinics of North America*, 31(5), 1133-1145.
- Grant, S. F., & Ralston, S. H. (1997). Genes and osteoporosis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 8(6), 232-236.
- Greenspan, S. L., & Greenspan, F. S. (1999). The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Annals of internal medicine*, 130(9), 750-758.
- Greenspan, S. L., Greenspan, F. S., Resnick, N. M., Block, J. E., Friedlander, A. L., & Genant, H. K. (1991a). Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *The American journal of medicine*, 91(1), 5-14.
- Guamán Barrera, E. del C., & Hidalgo Armijos, V. del P. (2012). Determinación de hipotiroidismo subclínico mediante cuantificación de hormonas T4 y TSH en mujeres del Centro de Rehabilitación Social Femenino de Cuenca. Recuperado a partir de <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/2480>
- Guglielmi, G., Scalzo, G., de Terlizzi, F., & Peh, W. C. G. (2010). Quantitative ultrasound in osteoporosis and bone metabolism pathologies.

Tesis Doctoral

Radiologic clinics of North America, 48(3), 577-588.

doi:10.1016/j.rcl.2010.02.013

Guirguis-Blake, J., & Hales, C. M. (2005). Screening for thyroid disease.

American family physician, 71(7), 1369-1370.

Gussekkloo, J., van Exel, E., de Craen, A. J. M., Meinders, A. E., Frölich, M., &

Westendorp, R. G. J. (2004). Thyroid status, disability and cognitive

function, and survival in old age. *JAMA: the journal of the American*

Medical Association, 292(21), 2591-2599.

doi:10.1001/jama.292.21.2591

Guyton, A. C., Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2006). *Tratado de fisiología*

médica. Elsevier.

Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., Williams, J. R., Knight, G. J.,

Gagnon, J., ... Klein, R. Z. (1999). Maternal thyroid deficiency during

pregnancy and subsequent neuropsychological development of the

child. *The New England journal of medicine*, 341(8), 549-555.

doi:10.1056/NEJM199908193410801

Hadji, P., Hars, O., Sturm, G., Bauer, T., Emons, G., & Schulz, K. D. (2000).

The effect of long-term, non-suppressive levothyroxine treatment on

quantitative ultrasonometry of bone in women. *European journal of*

endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 142(5),

445-450.

Hagberg, J. M., Zmuda, J. M., McCole, S. D., Rodgers, K. S., Ferrell, R. E.,

Wilund, K. R., & Moore, G. E. (2001). Moderate physical activity is

Mercedes Santos Vivas

associated with higher bone mineral density in postmenopausal women.

Journal of the American Geriatrics Society, 49(11), 1411-1417.

Hak, A. E., Pols, H. A., Visser, T. J., Drexhage, H. A., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2000). Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*, 132(4), 270-278.

Hallengren, B., Elmståhl, B., Berglund, J., Christensen, S. B., Elmståhl, S., Johnell, O., & Thorngren, K. G. (1999). No increase in fracture incidence in patients treated for thyrotoxicosis in Malmö during 1970-74. A 20-year population-based follow-up. *Journal of internal medicine*, 246(2), 139-144.

HAM, A. W. (1952). Some histophysiological problems peculiar to calcified tissues. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 24-A-3, 701-728.

Hamilton, J. A., Lingelbach, S. R., Partridge, N. C., & Martin, T. J. (1984). Stimulation of plasminogen activator in osteoblast-like cells by bone-resorbing hormones. *Biochemical and biophysical research communications*, 122(1), 230-236.

Hangartner, T. N., & Gilsanz, V. (1996). Evaluation of cortical bone by computed tomography. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 11(10), 1518-1525. doi:10.1002/jbmr.5650111019

Tesis Doctoral

- Hannan, M. T., Tucker, K. L., Dawson-Hughes, B., Cupples, L. A., Felson, D. T., & Kiel, D. P. (2000). Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(12), 2504-2512. doi:10.1359/jbmr.2000.15.12.2504
- Harvey, R. D., McHardy, K. C., Reid, I. W., Paterson, F., Bewsher, P. D., Duncan, A., & Robins, S. P. (1991). Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 72(6), 1189-1194.
- Harvey, S., & Hull, K. L. (1997). Growth hormone. A paracrine growth factor? *Endocrine*, 7(3), 267-279. doi:10.1007/BF02801319
- Haugen, B. R., Cooper, D. S., Emerson, C. H., Luster, M., Maciel, R. M. B., Biscolla, R. P. M., ... Pacini, F. (2008). Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 18(7), 687-694. doi:10.1089/thy.2008.0162
- Hayes, W. C., Piazza, S. J., & Zysset, P. K. (1991). Biomechanics of fracture risk prediction of the hip and spine by quantitative computed tomography. *Radiologic clinics of North America*, 29(1), 1-18.
- Heaney, R. P., Avioli, L. V., Chesnut, C. H., 3rd, Lappe, J., Recker, R. R., & Brandenburger, G. H. (1995). Ultrasound velocity, through bone
- Mercedes Santos Vivas

- predicts incident vertebral deformity. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 10(3), 341-345. doi:10.1002/jbmr.5650100302
- Heaney, R P, Saville, P. D., & Recker, R. R. (1975). Calcium absorption as a function of calcium intake. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 85(6), 881-890.
- Heaney, Robert P, & Layman, D. K. (2008). Amount and type of protein influences bone health. *The American journal of clinical nutrition*, 87(5), 1567S-1570S.
- Heath, J. K., Atkinson, S. J., Meikle, M. C., & Reynolds, J. J. (1984). Mouse osteoblasts synthesize collagenase in response to bone resorbing agents. *Biochimica et biophysica acta*, 802(1), 151-154.
- Hegedüs, L. (1990). Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish medical bulletin*, 37(3), 249-263.
- Hervas, F., Morreale de Escobar, G., & Escobar Del Rey, F. (1975). Rapid effects of single small doses of L-thyroxine and triiodo-L-thyronine on growth hormone, as studied in the rat by radioimmunoassay. *Endocrinology*, 97(1), 91-101.
- Hiroi, Y., Kim, H.-H., Ying, H., Furuya, F., Huang, Z., Simoncini, T., ... Liao, J. K. (2006). Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(38), 14104-14109. doi:10.1073/pnas.0601600103

Tesis Doctoral

- Hofbauer, L. C., Khosla, S., Dunstan, C. R., Lacey, D. L., Spelsberg, T. C., & Riggs, B. L. (1999). Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*, *140*(9), 4367-4370.
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002a). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(2), 489-499.
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002b). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(2), 489-499.
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002c). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(2), 489-499.
- Huber, G., Staub, J.-J., Meier, C., Mitrache, C., Guglielmetti, M., Huber, P., & Braverman, L. E. (2002). Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid

- reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(7), 3221-3226.
- Hueston, W J. (2001). Treatment of hypothyroidism. *American family physician*, 64(10), 1717-1724.
- Hueston, William J, & Pearson, W. S. (2004). Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Annals of family medicine*, 2(4), 351-355.
- Hui, S. L., Slemenda, C. W., & Johnston, C. C., Jr. (1989). Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Annals of internal medicine*, 111(5), 355-361.
- Ikeda, T., Fujiyama, K., Takeuchi, T., Honda, M., Mokuda, O., Tominaga, M., & Mashiba, H. (1989). Effect of thyroid hormone on somatomedin-C release from perfused rat liver. *Experientia*, 45(2), 170-171.
- Ilich, J. Z., Brownbill, R. A., & Tamborini, L. (2003). Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. *European journal of clinical nutrition*, 57(4), 554-565. doi:10.1038/sj.ejcn.1601577
- Imaizumi, M., Akahoshi, M., Ichimaru, S., Nakashima, E., Hida, A., Soda, M., ... Eguchi, K. (2004). Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(7), 3365-3370. doi:10.1210/jc.2003-031089

Tesis Doctoral

- Jaeschke, R., Guyatt, G., Gerstein, H., Patterson, C., Molloy, W., Cook, D., ... Carbotte, R. (1996). Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *Journal of general internal medicine*, *11*(12), 744-749.
- Jergas, M., Breitenseher, M., Glüer, C. C., Yu, W., & Genant, H. K. (1995). Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *10*(7), 1101-1110. doi:10.1002/jbmr.5650100715
- Jódar Gimeno, E., Muñoz-Torres, M., Escobar-Jiménez, F., Quesada Charneco, M., Luna del Castillo, J. D., & Oleà, N. (1997). Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover. *Calcified tissue international*, *61*(5), 370-376.
- Johnston, C. C., Jr, Slemenda, C. W., & Melton, L. J., 3rd. (1991). Clinical use of bone densitometry. *The New England journal of medicine*, *324*(16), 1105-1109. doi:10.1056/NEJM199104183241606
- Joly, J., Westhovens, R., Borghs, H., Peeters, H., Tirry, J., Nijs, J., & Dequeker, J. (1999). Reference curve and diagnostic sensitivity for a new ultrasound device for the phalanges [correction of phalanages], the DBMsonic 1200, in Belgian women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European*

Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 9(4), 284-289.

Jones, S. J., & Boyde, A. (1976). Experimental study of changes in osteoblastic shape induced by calcitonin and parathyroid extract in an organ culture system. *Cell and tissue research*, 169(4), 499-465.

Kahaly, G. J. (2000). Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 10(8), 665-679. doi:10.1089/10507250050137743

Kanatani, M., Sugimoto, T., Sowa, H., Kobayashi, T., Kanzawa, M., & Chihara, K. (2004). Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interaction. *Journal of cellular physiology*, 201(1), 17-25. doi:10.1002/jcp.20041

Kanis, J. A., Black, D., Cooper, C., Dargent, P., Dawson-Hughes, B., & De Laet, C. (2003). Un nuevo enfoque para el desarrollo de las pautas de evaluación para osteoporosis. *Reemo*, 12, 30-39.

Kann, P., Schulz, U., Klaus, D., Piepkorn, B., & Beyer, J. (1995). In-vivo investigation of material quality of bone tissue by measuring apparent phalangeal ultrasound transmission velocity. *Clinical rheumatology*, 14(1), 26-34.

Karlberg, B. E., Henriksson, K. G., & Andersson, R. G. (1974). Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate concentration in plasma, adipose tissue and skeletal muscle in normal subjects and in patients with hyper- and

Tesis Doctoral

hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 39(1), 96-101.

Katzman, D. K., Bachrach, L. K., Carter, D. R., & Marcus, R. (1991). Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 73(6), 1332-1339.

Kelly, T. L., Crane, G., & Baran, D. T. (1994). Single X-ray absorptiometry of the forearm: precision, correlation, and reference data. *Calcified tissue international*, 54(3), 212-218.

Kerstetter, J. E., Mitnick, M. E., Gundberg, C. M., Caseria, D. M., Ellison, A. F., Carpenter, T. O., & Insogna, K. L. (1999). Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(3), 1052-1055.

Khandelwal, D., & Tandon, N. (2012). Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs*, 72(1), 17-33. doi:10.2165/11598070-000000000-00000

Kim, C. H., Kim, H. K., Shong, Y. K., Lee, K. U., & Kim, G. S. (1999). Thyroid hormone stimulates basal and interleukin (IL)-1-induced IL-6 production in human bone marrow stromal cells: a possible mediator of thyroid hormone-induced bone loss. *The Journal of endocrinology*, 160(1), 97-102.

Klaushofer, K., Hoffmann, O., Gleispach, H., Leis, H. J., Czerwenka, E., Koller, K., & Peterlik, M. (1989). Bone-resorbing activity of thyroid

hormones is related to prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvaria. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 4(3), 305-312. doi:10.1002/jbmr.5650040304

Kong, W. M., Sheikh, M. H., Lumb, P. J., Naoumova, R. P., Freedman, D. B., Crook, M., ... Naoumova, P. (2002). A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American journal of medicine*, 112(5), 348-354.

Krakauer, J. C., & Kleerekoper, M. (1992). Borderline-low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. *Archives of internal medicine*, 152(2), 360-364.

Kratzsch, J., Fiedler, G. M., Leichtle, A., Brügel, M., Buchbinder, S., Otto, L., ... Thiery, J. (2005). New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clinical chemistry*, 51(8), 1480-1486. doi:10.1373/clinchem.2004.047399

Krølner, B., Jørgensen, J. V., & Nielsen, S. P. (1983). Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clinical endocrinology*, 18(5), 439-446.

Kronenberg, Henry M. (2008). *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology* (11th Ed.). Editorial Elsevier.

Tesis Doctoral

- Kumar, A., Shah, D. H., Shrihari, U., Dandekar, S. R., Vijayan, U., & Sharma, S. M. (1994). Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 4(2), 199-202.
- Kung, A. W., & Pun, K. K. (1991a). Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 265(20), 2688-2691.
- Kung, A. W., & Pun, K. K. (1991b). Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 265(20), 2688-2691.
- La Vignera, S., Vicari, E., Tumino, S., Ciotta, L., Condorelli, R., Vicari, L. O., & Calogero, A. E. (2008). L-thyroxin treatment and post-menopausal osteoporosis: relevance of the risk profile present in clinical history. *Minerva ginecologica*, 60(6), 475-484.
- Ladenson, P. W., Singer, P. A., Ain, K. B., Bagchi, N., Bigos, S. T., Levy, E. G., ... Cohen, H. D. (2000). American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine*, 160(11), 1573-1575.
- Lai, K. C., Goodsitt, M. M., Murano, R., & Chesnut, C. H., 3rd. (1992). A comparison of two dual-energy X-ray absorptiometry systems for spinal

bone mineral measurement. *Calcified tissue international*, 50(3), 203-208.

Langton, C. M., Palmer, S. B., & Porter, R. W. (1984). The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Engineering in medicine*, 13(2), 89-91.

Lanyon, L. E. (1993). Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcified tissue international*, 53 Suppl 1, S102-106; discussion S106-107.

Larsen, C. C., Dumitrescu, A. M., Guerra Arguero, L., Gallego-Suarez, C., Vasquez-Mellado, A., Vinogradova, M., ... Weiss, R. E. (2013). Incidental Identification of a Thyroid Hormone Receptor beta (THRB) Gene Variant in a Family with Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. doi:10.1089/thy.2013.0174

Lavado-Garcia, J. M., Calderon-Garcia, J. F., Moran, J. M., Canal-Macias, M. L., Rodriguez-Dominguez, T., & Pedrera-Zamorano, J. D. (2012). Bone mass of Spanish school children: impact of anthropometric, dietary and body composition factors. *Journal of bone and mineral metabolism*, 30(2), 193-201. doi:10.1007/s00774-011-0301-9

Lewinson, D., Harel, Z., Shenzer, P., Silbermann, M., & Hochberg, Z. (1989). Effect of thyroid hormone and growth hormone on recovery from hypothyroidism of epiphyseal growth plate cartilage and its adjacent bone. *Endocrinology*, 124(2), 937-945.

Tesis Doctoral

- Lind, M., Deleuran, B., Thestrup-Pedersen, K., Søballe, K., Eriksen, E. F., & Bünger, C. (1995). Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, *103*(2), 140-146.
- López-Tinoco, C., Roldán Caballero, P., Mateo Gavira, I., & Aguilar Diosdado, M. (2012a). Patología tiroidea. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *11*(14), 805-812. doi:10.1016/S0304-5412(12)70388-8
- López-Tinoco, C., Roldán Caballero, P., Mateo Gavira, I., & Aguilar Diosdado, M. (2012b). Patología tiroidea. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *11*(14), 805-812. doi:10.1016/S0304-5412(12)70388-8
- Lukert, B. P., & Kream, B. E. (1996). Clinical and basic aspects of glucocorticoid action in bone. *Principles of bone biology*, 661–671.
- Ma, R., Morshed, S., Latif, R., Zaidi, M., & Davies, T. F. (2011). The influence of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on osteoclastogenesis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, *21*(8), 897-906. doi:10.1089/thy.2010.0457
- MacFarlane, I. A., Mawer, E. B., Berry, J., & Hann, J. (1982). Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*, *17*(1), 51-59.

- Manolagas, S. C. (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*, 21(2), 115-137.
- Marrero, R. C. M., Rull, I. M., & Cunillera, M. P. (2005). *Miralles, R., Biomecánica clínica de los tejidos y las articulaciones del aparato locomotor, \copyright 2005*. Elsevier España.
- Marshall, D., Johnell, O., & Wedel, H. (1996). Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ (Clinical research ed.)*, 312(7041), 1254-1259.
- Martín, A. P., García, F. J. C., Correa, M. E., Rizos, L. R., Barquero, M. R., Santamaría, I. E., & Colmenero, C. G. (2000). Factores de riesgo de ingreso hospitalario en mayores de 64 años. *Gaceta Sanitaria*, 14(5), 363-370.
- Matkovic, V., Fontana, D., Tominac, C., Goel, P., & Chesnut, C. H., 3rd. (1990). Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *The American journal of clinical nutrition*, 52(5), 878-888.
- McDermott, M. T., & Ridgway, E. C. (2001). Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(10), 4585-4590.
- McKelvie, M. L., Fordham, J., Clifford, C., & Palmer, S. B. (1989). In vitro comparison of quantitative computed tomography and broadband ultrasonic attenuation of trabecular bone. *Bone*, 10(2), 101-104.

Tesis Doctoral

- Meier, C., Staub, J. J., Roth, C. B., Guglielmetti, M., Kunz, M., Miserez, A. R., ... Müller, B. (2001). TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(10), 4860-4866.
- Melton, L. J., 3rd, Atkinson, E. J., O'Fallon, W. M., Wahner, H. W., & Riggs, B. L. (1993). Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 8(10), 1227-1233. doi:10.1002/jbmr.5650081010
- Melton, L. J., 3rd, Kan, S. H., Frye, M. A., Wahner, H. W., O'Fallon, W. M., & Riggs, B. L. (1989). Epidemiology of vertebral fractures in women. *American journal of epidemiology*, 129(5), 1000-1011.
- Metz, J. A., Anderson, J. J., & Gallagher, P. N., Jr. (1993). Intakes of calcium, phosphorus, and protein, and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women. *The American journal of clinical nutrition*, 58(4), 537-542.
- Miller, D. D. (1989). Calcium in the diet: food sources, recommended intakes, and nutritional bioavailability. *Advances in food and nutrition research*, 33, 103-156.
- Miller, S. S., Wolf, A. M., & Arnaud, C. D. (1976). Bone cells in culture: morphologic transformation by hormones. *Science (New York, N.Y.)*, 192(4246), 1340-1343.

- Misiunas, A., Niepomniszcze, H., Ravera, B., Faraj, G., & Faure, E. (1995). Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 5(4), 283-286.
- Mitchell, M. L., & Klein, R. Z. (2004). The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 151 Suppl 3, U45-48.
- Molina, Patricia E. (2006). *Lange Endocrine Physiology* (2nd Ed.). The McGraw-Hill Companies.
- Monzani, F., Caraccio, N., Kozàkowà, M., Dardano, A., Vittone, F., Viridis, A., ... Ferrannini, E. (2004). Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(5), 2099-2106.
- Monzani, F., Caraccio, N., Siciliano, G., Manca, L., Murri, L., & Ferrannini, E. (1997). Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(10), 3315-3318.
- Monzani, F., Del Guerra, P., Caraccio, N., Pruneti, C. A., Pucci, E., Luisi, M., & Baschieri, L. (1993). Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *The Clinical investigator*, 71(5), 367-371.
- Mora, S., & Gilsanz, V. (2003). Establishment of peak bone mass. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 32(1), 39-63.

Tesis Doctoral

- Morey, E. R., & Baylink, D. J. (1978). Inhibition of bone formation during space flight. *Science (New York, N.Y.)*, 201(4361), 1138-1141.
- Morris, M. S. (2007). The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone*, 40(4), 1128-1134.
doi:10.1016/j.bone.2006.12.001
- Mosekilde, L., & Melsen, F. (1978). Effect of antithyroid treatment on calcium-phosphorus metabolism in hyperthyroidism. II: Bone histomorphometry. *Acta endocrinologica*, 87(4), 751-758.
- Mosekilde, L., & Mosekilde, L. (1990). Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. *Bone*, 11(2), 67-73.
- Mughal, M. Z., Langton, C. M., Utretch, G., Morrison, J., & Specker, B. L. (1996). Comparison between broad-band ultrasound attenuation of the calcaneum and total body bone mineral density in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 85(6), 663-665.
- Mundy, G. R., Shapiro, J. L., Bandelin, J. G., Canalis, E. M., & Raisz, L. G. (1976). Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *The Journal of clinical investigation*, 58(3), 529-534.
doi:10.1172/JCI108497
- Muñoz-Torres, M., De la Higuera, M., Fernández-García, D., Alonso, G., & Reyes, R. (2005). Densitometría ósea: indicaciones e interpretación. *Endocrinología y Nutrición*, 52(5), 224-227.

- Murphy, E., Glüer, C. C., Reid, D. M., Felsenberg, D., Roux, C., Eastell, R., & Williams, G. R. (2010). Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *95*(7), 3173-3181. doi:10.1210/jc.2009-2630
- Need, A. G., & Nordin, B. E. (1990). Which bone to measure? *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *1*(1), 3-6.
- Nicoloff, J. T., & Spencer, C. A. (1990). Clinical review 12: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *71*(3), 553-558.
- Nieves, J. W., Golden, A. L., Siris, E., Kelsey, J. L., & Lindsay, R. (1995). Teenage and current calcium intake are related to bone mineral density of the hip and forearm in women aged 30-39 years. *American journal of epidemiology*, *141*(4), 342-351.
- Njeh, C. F., Samat, S. B., Nightingale, A., McNeil, E. A., & Boivin, C. M. (1997). Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. *The British journal of radiology*, *70*(835), 719-727.
- Nuti, R., Martini, G., Righi, G., Frediani, B., & Turchetti, V. (1991). Comparison of total-body measurements by dual-energy X-ray

Tesis Doctoral

absorptiometry and dual-photon absorptiometry. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 6(7), 681-687. doi:10.1002/jbmr.5650060705

Nyström, E., Caidahl, K., Fager, G., Wikkelsö, C., Lundberg, P. A., & Lindstedt, G. (1988). A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with «subclinical» hypothyroidism. *Clinical endocrinology*, 29(1), 63-75.

Ohlsson, C., Nilsson, A., Isaksson, O., Bentham, J., & Lindahl, A. (1992). Effects of tri-iodothyronine and insulin-like growth factor-I (IGF-I) on alkaline phosphatase activity, [3H]thymidine incorporation and IGF-I receptor mRNA in cultured rat epiphyseal chondrocytes. *The Journal of endocrinology*, 135(1), 115-123.

Ongphiphadhanakul, B., Alex, S., Braverman, L. E., & Baran, D. T. (1992). Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 7(10), 1227-1231. doi:10.1002/jbmr.5650071015

Orgiazzi, J., & Madec, A.-M. (2002). Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 12(10), 849-853. doi:10.1089/105072502761016467

Mercedes Santos Vivas

- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. (2000). *NIH consensus statement*, 17(1), 1-45.
- Pacifici, R., Rupich, R., Griffin, M., Chines, A., Susman, N., & Avioli, L. V. (1990). Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 70(3), 705-710.
- Palacios, C. (2006). The role of nutrients in bone health, from A to Z. *Critical reviews in food science and nutrition*, 46(8), 621-628. doi:10.1080/10408390500466174
- Paoli-Valeri, M., Guzmán, M., Jiménez-López, V., Arias-Ferreira, A., Briceño-Fernández, M., & Arata-Bellabarba, G. (2005). Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. En *Anales de Pediatría* (Vol. 62, pp. 128–134). Recuperado a partir de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403305700266>
- Parfitt, A. M. (1982). The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metabolic bone disease & related research*, 4(1), 1-6.
- Parle, J. V., Franklyn, J. A., Cross, K. W., Jones, S. C., & Sheppard, M. C. (1991). Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clinical endocrinology*, 34(1), 77-83.
- Parle, J. V., Maisonneuve, P., Sheppard, M. C., Boyle, P., & Franklyn, J. A. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly

Tesis Doctoral

people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study.

Lancet, 358(9285), 861-865. doi:10.1016/S0140-6736(01)06067-6

Paul, T. L., Kerrigan, J., Kelly, A. M., Braverman, L. E., & Baran, D. T. (1988). Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 259(21), 3137-3141.

Peacock, M., Turner, C. H., Econs, M. J., & Foroud, T. (2002). Genetics of osteoporosis. *Endocrine reviews*, 23(3), 303-326.

Pedreira, J. D., Canal, M. L., Postigo, S., Lavado, J., Hernández, E. R., & Rico, H. (2001a). Phalangeal bone ultrasound and its possible correlation with nutrient in an area of high protein intake. *Annals of nutrition & metabolism*, 45(2), 86-90. doi:46712

Pedreira, J. D., Canal, M. L., Postigo, S., Lavado, J., Hernández, E. R., & Rico, H. (2001b). Phalangeal bone ultrasound and its possible correlation with nutrient in an area of high protein intake. *Annals of nutrition & metabolism*, 45(2), 86-90. doi:46712

Pedreira Zamorano, J. D., Bote Mohedano, J. L., Lavado García, J. M., Rodríguez Domínguez, M. T., Hernández Díaz, E. R., & Rico Lenza, H. (2004). Incidencia y prevalencia de las fracturas de cadera en la provincia de Cáceres y su tendencia evolutiva. *Revista clinica española*, 204(9), 448-451.

Pedreira Zamorano, Juan Diego, Canal Macías, M. L., Lavado García, J. M., Costa Fernández, C., Borrella Domínguez, S., & Rico Lenza, H.

Mercedes Santos Vivas

- (2003a). Reference curve of bone ultrasound measurements in proximal phalanges in normal Spanish women. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 6(4), 373-380.
- Pedrerera Zamorano, Juan Diego, Canal Macías, M. L., Lavado García, J. M., Costa Fernández, C., Borrella Domínguez, S., & Rico Lenza, H. (2003b). Reference curve of bone ultrasound measurements in proximal phalanges in normal Spanish women. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 6(4), 373-380.
- Pedrerera-Zamorano, J. D., Lavado-Garcia, J. M., Roncero-Martin, R., Calderon-Garcia, J. F., Rodriguez-Dominguez, T., & Canal-Macias, M. L. (2009). Effect of beer drinking on ultrasound bone mass in women. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 25(10), 1057-1063. doi:10.1016/j.nut.2009.02.007
- Perel, C., & Echin, M. (2006). Insuficiencia cardíaca y tiroides: Daño miocárdico en el hipotiroidismo. *Insuficiencia cardíaca*, 1(1), 43-51.
- Phillips, P., & Braddon, J. (2004). Osteoporosis--diagnosis, treatment and management. *Australian family physician*, 33(3), 111-119.
- Pocock Gillian, R. C. D. (2005). *Fisiología humana, la base de la medicina* (2^a ed.). España: MASSON, S.A.
- Pocock, N. A., Eisman, J. A., Hopper, J. L., Yeates, M. G., Sambrook, P. N., & Eberl, S. (1987). Genetic determinants of bone mass in adults. A twin

Tesis Doctoral

study. *The Journal of clinical investigation*, 80(3), 706-710.
doi:10.1172/JCI113125

Pombo M. (2002). *Tratado de endocrinología pediátrica* (3.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

Prats Julià, M. (2009). [Effect of treatment with levothyroxine in the lipid profile of the patients with subclinical hypothyroidism]. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 56(1), 13-17. doi:10.1016/S1575-0922(09)70189-5

Prieto, S., & Tresguerres, J. A. F. (1999). Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. *Fisiología Humana*, 2^a edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 979–93.

Puthanakit, T., & Siberry, G. K. (2013). Bone health in children and adolescents with perinatal HIV infection. *Journal of the International AIDS Society*, 16, 18575.

Queraltó Compañó J.M, C. L. M., & Fuentes Arderiu X. (1998). *Bioquímica clínica y Patología Molecular* (Vol. Volumen II). Barcelona: Editorial REVERTÉ.

Radenne, A., Akpa, M., Martel, C., Sawadogo, S., Mauvoisin, D., & Mounier, C. (2008). Hepatic regulation of fatty acid synthase by insulin and T3: evidence for T3 genomic and nongenomic actions. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 295(4), E884-894.
doi:10.1152/ajpendo.90438.2008

- Radiologic methods to evaluate bone mineral content. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. (1984). *Annals of internal medicine*, 100(6), 908-911.
- Raisz, L. G., & Rodan, G. A. (2003). Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 32(1), 15-24.
- Recker, R. R., Davies, K. M., Hinders, S. M., Heaney, R. P., Stegman, M. R., & Kimmel, D. B. (1992). Bone gain in young adult women. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 268(17), 2403-2408.
- Reddy, S. T., Wang, C.-Y., Sakhaee, K., Brinkley, L., & Pak, C. Y. C. (2002). Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 40(2), 265-274. doi:10.1053/ajkd.2002.34504
- Rey-Sánchez, P., Lavado-García, J. M., Canal-Macías, M. L., Gómez-Zubeldia, M. A., Roncero-Martín, R., & Pedrera-Zamorano, J. D. (2009). Ultrasound bone mass in schizophrenic patients on antipsychotic therapy. *Human psychopharmacology*, 24(1), 49-54. doi:10.1002/hup.984
- Rey-Sanchez, P., Lavado-Garcia, J. M., Canal-Macias, M. L., Rodriguez-Dominguez, M. T., Bote-Mohedano, J. L., & Pedrera-Zamorano, J. D. (2011). Ultrasound bone mass in patients undergoing chronic therapy with oral anticoagulants. *Journal of bone and mineral metabolism*, 29(5), 546-551. doi:10.1007/s00774-010-0250-8

Tesis Doctoral

- Ribot, C., Tremollieres, F., Pouilles, J. M., & Louvet, J. P. (1990a). Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clinical endocrinology*, 33(2), 143-153.
- Ribot, C., Tremollieres, F., Pouilles, J. M., & Louvet, J. P. (1990b). Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clinical endocrinology*, 33(2), 143-153.
- Rico, H., Canal, M. L., Mañas, P., Lavado, J. M., Costa, C., & Pedrera, J. D. (2002). Effects of caffeine, vitamin D, and other nutrients on quantitative phalangeal bone ultrasound in postmenopausal women. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 18(2), 189-193.
- Rico, H., Hernández Díaz, E. R., Seco Duran, C., Villa, L. F., & Fernández Penela, S. (1994). Quantitative peripheral computed tomodensitometric study of cortical and trabecular bone mass in relation with menopause. *Maturitas*, 18(3), 183-189.
- Rivolta, G., Cerutti, R., Colombo, R., Miano, G., Dionisio, P., & Grossi, E. (1999). Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *Journal of endocrinological investigation*, 22(9), 693-697.
- Rizzoli, R., Poser, J., & Bürgi, U. (1986). Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism: clinical and experimental*, 35(1), 71-74.
- Robbins, R. J., Wan, Q., Grewal, R. K., Reibke, R., Gonen, M., Strauss, H. W., ... Larson, S. M. (2006). Real-time prognosis for metastatic thyroid

carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(2), 498-505. doi:10.1210/jc.2005-1534

Roig Escofet, D., & Nolla Solé, J. M. (1992). [The indications for bone densitometry]. *Medicina clínica*, 98(12), 456-457.

Ronay, V., Sahrman, P., Bindl, A., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2011). Current status and perspectives of mucogingival soft tissue measurement methods. *Journal of esthetic and restorative dentistry: official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et al.]*, 23(3), 146-156. doi:10.1111/j.1708-8240.2011.00424.x

Rosen, C. J., Kurland, E. S., Vereault, D., Adler, R. A., Rackoff, P. J., Craig, W. Y., ... Bilezikian, J. P. (1998). Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(7), 2286-2290.

Ross, D. S. (1993). Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. *The American journal of medicine*, 95(4), 385-388.

Ross, D. S. (1994a). Screening thyroid function tests in an acute-care hospital. *The American journal of medicine*, 96(4), 393-394.

Tesis Doctoral

- Ross, D. S. (1994b). Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 4(3), 319-326.
- Ross, D. S., Ardisson, L. J., & Meskell, M. J. (1989). Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 69(3), 684-688.
- Ross, D. S., Daniels, G. H., & Gouveia, D. (1990). The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 71(3), 764-769.
- Rubin, C. D. (2005). Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Current medical research and opinion*, 21(7), 1049-1056.
doi:10.1185/030079905X50525
- Rubin, S. M., & Cummings, S. R. (1992). Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Annals of internal medicine*, 116(12 Pt 1), 990-995.
- Rüeggsegger, P., Durand, E., & Dambacher, M. A. (1991). Localization of regional forearm bone loss from high resolution computed tomographic images. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 1(2), 76-80.

- Ruiz Liard Alfredo, & Latarjet Michel. (2008). *Anatomía Humana* (Volumen 2.). Buenos Aires: MÉDICA PANAMERICANA S.A.
- Saggese, G., Bertelloni, S., Baroncelli, G. I., Costa, S., & Ceccarelli, C. (1996). Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study. *European journal of pediatrics*, 155(6), 452-457.
- Sahni, S., Cupples, L. A., McLean, R. R., Tucker, K. L., Broe, K. E., Kiel, D. P., & Hannan, M. T. (2010). Protective effect of high protein and calcium intake on the risk of hip fracture in the Framingham offspring cohort. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(12), 2770-2776. doi:10.1002/jbmr.194
- Sawin, C. T., Chopra, D., Azizi, F., Mannix, J. E., & Bacharach, P. (1979). The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 242(3), 247-250.
- Sawin, C. T., Geller, A., Hershman, J. M., Castelli, W., & Bacharach, P. (1989). The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 261(18), 2653-2655.
- Scapin, S., Leoni, S., Spagnuolo, S., Fiore, A. M., & Incerpi, S. (2009). Short-term effects of thyroid hormones on Na⁺-K⁺-ATPase activity of chick embryo hepatocytes during development: focus on signal transduction.

Tesis Doctoral

American journal of physiology. Cell physiology, 296(1), C4-12.
doi:10.1152/ajpcell.90604.2007

Schneider, D. L., Barrett-Connor, E. L., & Morton, D. J. (1994). Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 271(16), 1245-1249.

Schönau, E., & Rauch, F. (1997a). Markers of bone and collagen metabolism-problems and perspectives in paediatrics. *Hormone research*, 48 Suppl 5, 50-59.

Schönau, E., & Rauch, F. (1997b). Markers of bone and collagen metabolism-problems and perspectives in paediatrics. *Hormone research*, 48 Suppl 5, 50-59.

Schott, A. M., Weill-Engerer, S., Hans, D., Duboeuf, F., Delmas, P. D., & Meunier, P. J. (1995). Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 10(2), 243-249. doi:10.1002/jbmr.5650100210

Seo, G. S., Shiraki, M., Aoki, C., Chen, J. T., Aoki, J., Imose, K., ... Inoue, T. (1994). Assessment of bone density in the distal radius with computer assisted X-ray densitometry (CXD). *Bone and mineral*, 27(3), 173-182.

Serna Arnáiz, M. ^a. C., Galván Santiago, L., Gascó Eguiluz, E., Manrique Manrique, M., Foix Oña, M^am., & Martín Gracia, E. (2003).

Mercedes Santos Vivas

Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en Lleida a partir de la prescripción de hormonas tiroideas. *Revista Española de Salud Pública*, 77(3), 405-410.

Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M., Chang, M. S., Lüthy, R., ... Boyle, W. J. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2), 309-319.

Sinha, U., Sinharay, K., Saha, S., Longkumer, T. A., Baul, S. N., & Pal, S. K. (2013). Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(2), 304-309. doi:10.4103/2230-8210.109714

Sioka, C., Fotopoulos, A., Georgiou, A., Xourgia, X., Papadopoulos, A., & Kalef-Ezra, J. A. (2010). Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 13(1), 63-71. doi:10.3109/13697130903075337

Slemenda, C. W., Reister, T. K., Peacock, M., & Johnston, C. C. (1993). BONE-GROWTH IN CHILDREN FOLLOWING THE CESSATION OF CALCIUM SUPPLEMENTATION. En *Journal of Bone and Mineral Research* (Vol. 8, pp. S154–S154).

Sosa, M., Saavedra, P., Muñoz-Torres, M., Alegre, J., Gómez, C., González-Macías, J., ... GIUMO Study Group. (2002). Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish

Tesis Doctoral

population. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 13(6), 487-492.
doi:10.1007/s001980200059

Souza, L. B. de, Mazeto, G. M. F. da S., & Bocchi, S. C. M. (2010). Self-managing osteoporosis treatment for well-being recovery mediated by the (in)visibility of the disease signs. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 18(3), 398-405. doi:10.1590/S0104-11692010000300015

Stall, G. M., Harris, S., Sokoll, L. J., & Dawson-Hughes, B. (1990). Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Annals of internal medicine*, 113(4), 265-269.

Stěpán, J. J., & Límanová, Z. (1992). Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone and mineral*, 17(3), 377-388.

Stephens, P. A. (s. f.). *Current issues in thyroid disease management: leading experts discuss new JAMA and JCE&M reports during endocrine society audioconference. Endocrine News. 2004; 29: 17-20.*

Surks, M I, & Ocampo, E. (1996). Subclinical thyroid disease. *The American journal of medicine*, 100(2), 217-223.

Surks, Martin I, & Hollowell, J. G. (2007a). Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The*

Journal of clinical endocrinology and metabolism, 92(12), 4575-4582.

doi:10.1210/jc.2007-1499

Surks, Martin I, & Hollowell, J. G. (2007b). Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(12), 4575-4582. doi:10.1210/jc.2007-1499

Surks, Martin I, Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., ... Weissman, N. J. (2004a). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 291(2), 228-238. doi:10.1001/jama.291.2.228

Surks, Martin I, Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., ... Weissman, N. J. (2004b). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 291(2), 228-238. doi:10.1001/jama.291.2.228

Surks, Martin I, Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., ... Weissman, N. J. (2004c). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 291(2), 228-238. doi:10.1001/jama.291.2.228

Tesis Doctoral

- Szabo, K. A., Webber, C. E., Adachi, J. D., Tozer, R., Gordon, C., & Papaioannou, A. (2011). Cortical and trabecular bone at the radius and tibia in postmenopausal breast cancer patients: a Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) study. *Bone*, 48(2), 218-224. doi:10.1016/j.bone.2010.09.025
- Taelman, P., Kaufman, J. M., Janssens, X., Vandecauter, H., & Vermeulen, A. (1990). Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. *Clinical endocrinology*, 33(1), 107-117.
- Tárraga López, P. J., López, C. F., de Mora, F. N., Montes, J. A. R., Albero, J. S., Mañez, A. N., & Casas, A. G. (2011). Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 8(3), 44-48.
- Theintz, G., Buchs, B., Rizzoli, R., Slosman, D., Clavien, H., Sizonenko, P. C., & Bonjour, J. P. (1992). Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 75(4), 1060-1065.

- Thissen, J. P., Ketelslegers, J. M., & Underwood, L. E. (1994). Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine reviews*, *15*(1), 80-101.
- Thorngren, K. G., & Hansson, L. I. (1973). Effect of thyroxine and growth hormone on longitudinal bone growth in the hypophysectomized rat. *Acta endocrinologica*, *74*(1), 24-40.
- Toh, S. H., Claunch, B. C., & Brown, P. H. (1985). Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Archives of internal medicine*, *145*(5), 883-886.
- Torres Barea, I., Cayón Blanco, M., Coserria Sánchez, C., & Aguilar-Diosdado, M. (2012). Hipotiroidismo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado*, *11*(14), 819–826.
- Tremollieres, F. A., Pouilles, J. M., & Ribot, C. (1993). Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *77*(3), 683-686.
- Trueta, J. (1963). The role of the vessels in osteogenesis. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, *45*(2), 402–418.
- Tunbridge, W. M., Evered, D. C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., ... Smith, P. A. (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clinical endocrinology*, *7*(6), 481-493.

Tesis Doctoral

- Uzzan, B., Campos, J., Cucherat, M., Nony, P., Boissel, J. P., & Perret, G. Y. (1996a). Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *81*(12), 4278-4289.
- Uzzan, B., Campos, J., Cucherat, M., Nony, P., Boissel, J. P., & Perret, G. Y. (1996b). Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *81*(12), 4278-4289.
- Van Der Klift, M., Pols, H. A. P., Geleijnse, J. M., Van Der Kuip, D. A. M., Hofman, A., & De Laet, C. E. D. H. (2002). Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, *30*(4), 643-648.
- Vanderpump, M. P., Ahlquist, J. A., Franklyn, J. A., & Clayton, R. N. (1996). Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ (Clinical research ed.)*, *313*(7056), 539-544.
- Vanderpump, M. P., Tunbridge, W. M., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., ... Tunbridge, F. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*, *43*(1), 55-68.

- Vanderpump, M. P., Tunbridge, W. M., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., ... Young, E. T. (1996). The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 6(3), 155-160.
- Varga, F., Rumpler, M., & Klaushofer, K. (1994). Thyroid hormones increase insulin-like growth factor mRNA levels in the clonal osteoblastic cell line MC3T3-E1. *FEBS letters*, 345(1), 67-70.
- Vila, L., Velasco, I., González, S., Morales, F., Sánchez, E., Laila, J. M., ... Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. (2012). Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 59(9), 547-560. doi:10.1016/j.endonu.2012.06.014
- Wallace, K., & Hofmann, M. T. (1998). Thyroid dysfunction: how to manage overt and subclinical disease in older patients. *Geriatrics*, 53(4), 32-38, 41.
- Wang, C.-C. C., Friedman, L., Kennedy, G. C., Wang, H., Kebebew, E., Steward, D. L., ... Lanman, R. B. (2011). A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 21(3), 243-251. doi:10.1089/thy.2010.0243

Tesis Doctoral

- Wang, M. C., Luz Villa, M., Marcus, R., & Kelsey, J. L. (1997). Associations of vitamin C, calcium and protein with bone mass in postmenopausal Mexican American women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 7(6), 533-538.
- Wartofsky, L. (1991). Use of sensitive TSH assay to determine optimal thyroid hormone therapy and avoid osteoporosis. *Annual review of medicine*, 42, 341-345. doi:10.1146/annurev.me.42.020191.002013
- Wasnich, R. D., Ross, P. D., Heilbrun, L. K., & Vogel, J. M. (1985a). Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *American journal of obstetrics and gynecology*, 153(7), 745-751.
- Wasnich, R. D., Ross, P. D., Heilbrun, L. K., & Vogel, J. M. (1985b). Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *American journal of obstetrics and gynecology*, 153(7), 745-751.
- Weather, P. R., Burkett, H. G., & Daniels, V. G. (1987). *Histología funcional, texto y atlas en color* Editorial Jims. *Barcelona, España*.
- Weetman, A. P. (1997a). Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 314(7088), 1175-1178.
- Weetman, A. P. (1997b). Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 314(7088), 1175-1178.

- Weiner, S., & Traub, W. (1986). Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. *FEBS letters*, 206(2), 262-266.
- Yamaguchi, J., Truman, G., & Cameron, I. D. (2000). Lifestyle factors affecting bone ultrasonometry of the calcaneus in Japanese women. *Calcified tissue international*, 66(1), 43-46.
- Young, M. F. (2003). Bone matrix proteins: more than markers. *Calcified tissue international*, 72(1), 2-4.
- Zillikens, M. C., Uitterlinden, A. G., van Leeuwen, J. P. T. M., Berends, A. L., Henneman, P., van Dijk, K. W., ... Rivadeneira, F. (2010). The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcified tissue international*, 86(2), 116-125. doi:10.1007/s00223-009-9319-6