



Original

Artículo español

Alteraciones de masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con Levotiroxina a dosis sustitutiva.

Bone mass disorders in patients treated with a replacement dose of levothyroxine.

María Antonia López Rubio^{1,2}, Pedro Juan Tárraga López^{1,3}, Francisco Naharro De Mora¹, José Antonio Rodríguez Montes⁴, M^a Loreto Tárraga Marcos⁵, Ibrahim M. Sarek⁶, M^a Carmen Frias López⁷

¹ Médico de Atención Primaria. Gerencia de Atención Integrada de Albacete. Albacete. España.

² Médico Interno Residente de Obstetricia y Ginecología. Gerencia de Atención Integrada de Albacete. Albacete. España.

³ Profesor de Ciencias Médicas Universidad de Castilla La Mancha. España.

⁴ Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

⁵ Enfermera Residencia Geriátrica Los Alamos de Albacete, España.

⁶ Médico Residente Centro Salud Zona 5A: Albacete, España.

⁷ Jefe Estudios Unidad Docente de Medicina familiar y Comunitaria de Albacete. España.

Resumen

Algunas enfermedades tiroideas se han asociado a osteoporosis por el efecto que las hormonas tiroideas tienen sobre la resorción ósea. Asumiendo lo anterior, el tratamiento crónico con hormonas tiroideas, sobre todo a dosis supresoras, podría conllevar osteoporosis.

Objetivo: Estimar la prevalencia de osteoporosis en pacientes tratados con hormona tiroidea en un Centro de Salud de la ciudad de Albacete.

Métodos: Estudio transversal, realizado en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico en tratamiento con levotiroxina en la ciudad de Albacete. Se seleccionaron mediante revisión de historias clínicas y se recogieron parámetros analíticos, de exploración física y antecedentes personales. Posteriormente, se les realizó una densitometría y rellenaron un cuestionario.

Resultados: Se obtuvieron 112 pacientes, con predominio femenino (88,5%), edad media de 42,5 años y tendencia al sobrepeso (I.M.C. medio de 25,67 kg /m², 95% IC: 18,02- 35,49). La TSH media fue de 6,67 µU/ml (95% IC: 4,31-11,15) con T₄ libre normal. Sólo se halló osteoporosis en un 14%, prevaleciendo la osteopenia entre los que se halló algún tipo de pérdida ósea. Paradójicamente, existe mayor pérdida de masa ósea en pacientes con un IMC mayor. Aunque el déficit de masa ósea se ha relacionado significativamente con el sexo y años de tratamiento con levotiroxina, no está relacionado con la dosis, ni con los niveles de hormonas detectados en sangre.

Conclusiones: Las características de nuestra población no la hacen especialmente susceptible de presentar osteoporosis (mujer perimenopáusicas, con sobrepeso, no fumadora) y los casos hallados no son dosis, si no tiempo dependiente, por lo cual debe haber otros factores que contribuyan a la misma.

Palabras clave

Tiroides; levotiroxina; osteoporosis; hipotiroidismo subclínico; factores de riesgo.

Abstract

Some thyroid diseases have been associated with osteoporosis due to the effect of thyroid hormones on bone resorption. On this basis, chronic treatment with thyroid hormones, especially suppressive doses, could lead to osteoporosis.

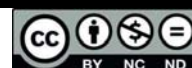
Objective: To estimate the prevalence of osteoporosis in patients treated with thyroid hormone in a health center in the city of Albacete.

Methods: Cross-sectional study, conducted in patients diagnosed with subclinical hypothyroidism in treatment with levothyroxine in the city of Albacete. Patients were selected by reviewing medical records and laboratory parameters. Physical examination and medical history data were collected. Subsequently they underwent a bone density test and completed a questionnaire.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro Juan Tárraga López).

Recibido el 8 de agosto de 2016; aceptado el 13 de agosto de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Results: 112 patients were included in the study, with female predominance (88.5%), mean age of 42.5 years and a tendency to be overweight (mean BMI of 25.67 kg/m², 95% CI: 18,02-35,49) . The average TSH was 6.67 mU / ml (95% CI: 4.31 - 11.15) with normal free T4. Osteoporosis was only found in 14%, with osteopenia prevailing among those where some kind of bone loss was found. Paradoxically, there is a greater bone mass loss in patients with a higher BMI. Although the bone mass deficit has been significantly associated with sex and years of treatment with levothyroxine, it is not related to dose nor to hormone levels detected in blood.

Conclusions: The characteristics of our population do not make it particularly susceptible to developing osteoporosis (premenopausal women, overweight, non-smokers) and cases that were found are not doses dependent, but rather time dependent, therefore there must be other factors contributing to this pathology.

Keywords

Thyroid; levothyroxine; osteoporosis; subclinical hypothyroidism; risk factors.

Abreviaturas:

IMC: Índice de Masa Corporal

DEXA: absorciometría radiográfica de doble energía

DE: desviaciones estándar

TSH: Hormona tiroestimulante hipofisaria

T4: tiroxina libre

ACTPO: Anticuerpos antiperoxidasa.

Introducción:

Las enfermedades tiroideas son patologías endocrinas clásicamente asociadas a osteoporosis. La relación entre masa ósea y situación funcional tiroidea es un tema controvertido. Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo durante la infancia así como para el mantenimiento del hueso en la edad adulta. En el niño con hipotiroidismo se aprecia un retraso del crecimiento, con disgenesia epifisaria y retraso de la maduración ósea; y en adultos se prolongan las fases del recambio óseo, con reducción de la actividad osteoblástica e incremento del grosor del hueso cortical. Sin embargo, los efectos más acusados de las hormonas tiroideas, sobre el hueso, en la edad adulta, se aprecian en el hipertiroidismo, cuyo efecto sobre la remodelación y el metabolismo óseo fue demostrado en estudios *in vitro*, donde se comprobó que la T₄ y T₃ pueden estimular directamente la resorción ósea.¹ De hecho, se ha descrito en esta entidad, a pesar del tratamiento, a largo plazo, un aumento de la ratio de mortalidad a 2,9, como consecuencia de las secuelas de fracturas de cuello de fémur². En una revisión realizada en pacientes con hipertiroidismo se apreció que el 8% tenían enfermedad ósea sintomática, todas mujeres, la mayoría postmenopáusicas. De ellas, un 65 % tenían dolor óseo intenso o evidencias de fracturas y hasta el 75 % habían estado tirotóxicas menos de 1 año.³

El mecanismo patogénico de la afectación ósea en el hipertiroidismo se basa en el incremento del número y velocidad de recambio, de las unidades de recambio óseo. Está incrementada la actividad osteoblástica, pero también la osteoblástica, con una reducción del tiempo del ciclo de remodelado del 50% y aumento de la frecuencia de activación de las unidades, que conduce a un desacoplamiento entre resorción y formación, con el resultado neto de pérdida de hueso mineralizado, en cantidad variable y condicionada por otros factores (sexo, función menstrual, gravedad de la enfermedad tiroidea, otros factores de riesgo de osteoporosis, etc).⁴

Por otro lado, la fractura ósea tiene un origen multifactorial, siendo la densidad mineral ósea un factor de predicción importante. Sin embargo, el incremento en la misma tras instaurar tratamiento explica menos del 50% de las reducciones del porcentaje de fracturas⁵. En algunos casos, factores de riesgo no densitométricos pueden ser más importantes. Pese a ello, es indudable que el conocimiento de la densidad mineral ósea de un paciente concreto juega un importante papel en la toma de decisiones terapéuticas.

La medición de la densidad mineral ósea puede hacerse con diferentes técnicas, pero la técnica consensuada y aceptada internacionalmente es la densitometría, que utiliza el sistema de absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA). Como lugares habituales de medición utiliza la columna y cadera, pero existen sistemas para evaluar la densidad mineral ósea en el esqueleto periférico (radio, falange y calcáneo). Como valor normal de referencia se utiliza el promedio de la densidad mineral ósea de la mujer adulta joven sana (escala T, puntuación T o T-score en inglés). La diferencia entre el paciente y el valor normal se da habitualmente en desviaciones estándar (DE). Un descenso de 1 DS en columna o cadera aumenta en más del doble la probabilidad de fractura, convirtiéndose en el mejor predictor de riesgo de fractura para el lugar donde se mide.

En la actualidad existen pocas dudas sobre el efecto deletéreo del hipertiroidismo sobre el hueso, pero persiste la controversia en cuanto a si se produce en otras alteraciones tiroideas como son el hipotiroidismo subclínico o en el tratamiento crónico con hormona tiroidea.

Objetivos:

En este trabajo nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- Estimar la prevalencia de osteoporosis en pacientes tratados con hormona tiroidea.
- Establecer el grado de osteoporosis según la densidad mineral ósea en pacientes tratados con terapia hormona tiroidea.
- Conocer si dicho tratamiento puede ser un factor de riesgo para osteoporosis y, secundariamente para fracturas. Lo cual podría conllevar un abordaje diferente de estos pacientes.

Método:

El presente trabajo es un estudio transversal, realizado en un centro de salud urbano de la ciudad de Albacete.

Se seleccionó a los pacientes mediante revisión de historias clínicas desde junio de 2005 a enero de 2006.

Se incluyó para el estudio a mayores de 14 años diagnosticados de hipotiroidismo subclínico y en tratamiento con hormona tiroidea, presentar en la analítica una determinación de TSH mayor o igual a 4,5 μ U/ml y niveles de T₄ libre en rango normal. No cumplir los anteriores criterios o tener incompleta la historia clínica supuso la exclusión del estudio.

Se analizaron características demográficas de los pacientes, antecedentes personales y se les realizó una exploración física y analítica (TSH (Hormona tiroestimulante hipofisaria, T₄ libre (tiroxina libre), ACTPO (Anticuerpos antiperoxidasa) y un perfil lipídico). Asimismo, se recogió el motivo de determinación de hormonas tiroideas (síntomas y / o signos), los años de diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, necesidad de prescribir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea y datos densitométricos (Z score y T Score).

Seleccionados los pacientes, se les citó para cumplimentar un cuestionario clínico y realizarles la densitometría ósea de calcáneo con aparato validado.

Análisis estadístico:

La descripción de los datos cualitativos se realiza en frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.

En la comparación de los datos cualitativos entre los grupos, se utilizó el test de Chi- cuadrado y las tablas de contingencia reagrupando los porcentajes de varias variables (TSH, colesterol total, HDL-c, LDL-c).

Todas las pruebas estadísticas consideran como valores significativos, aquellos con p inferiores a 0,05.

Resultados:

Se obtuvo una muestra con 112 pacientes con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con hormona tiroidea Tabla 1.

Tabla 1. Análisis descriptivo de la muestra	
SEXO	88,5% Mujeres
Edad media	42,5 años
Fumadores	0,33
Factores Riesgo CardioVascular	0,19
Diabetes Mellitus	0,06
HTA	0,09
Alteraciones Lipídicas	0,03
IMC	25,67
TAS/TAD	119,75/71,86 mmHg
Colesterol Total	193,92 mg/dl
HDL	63,34 mg/dl
LDL	109,78 mg/dl
Glucemia	87,71 mg/dl
TSH	6,67 μ U/ml
T ₄	1,09 ng/dl

La edad media de diagnóstico fue de 42,5 años. Un 88,5% fueron mujeres y el 11,5% hombres.

Entre los sujetos estudiados, eran fumadores el 32,7%, mientras que no fumadores el 67,3%.

En cuanto a la exploración física, tenían un peso medio de 56,35 kg (rango 45-104), talla media fue de 1,62 m (rango 45-104) e I.M.C. medio de 25,67 kg/m² (rango 18,02- 35,49). La tensión arterial sistólica media fue de 119,75 mm Hg (rango 95-149), siendo la diastólica 71,86 mm Hg (rango 50-95).

Con respecto a los datos de laboratorio los parámetros medios fueron: glucemia basal de 87,71 mg/dl (rango 63-189), colesterol: 193,92 mg/dl (rango 101-300), HDL-colesterol: 63,34 mg/dl (rango 23-95), LDL-colesterol: 109,78 mg/dl (rango 39-1729), TSH: 6,67 μ U/ml (rango 4,31-11,15) y T₄ media de 1,09 ng/dl (rango 0,63-1,66).

De los 112 pacientes, el 67% tenían algún tipo de pérdida ósea, de los que un 86% era osteopenia y solo un 14% osteoporosis. De los pacientes con defecto en masa ósea un 56% eran mujeres. (Fig 1).

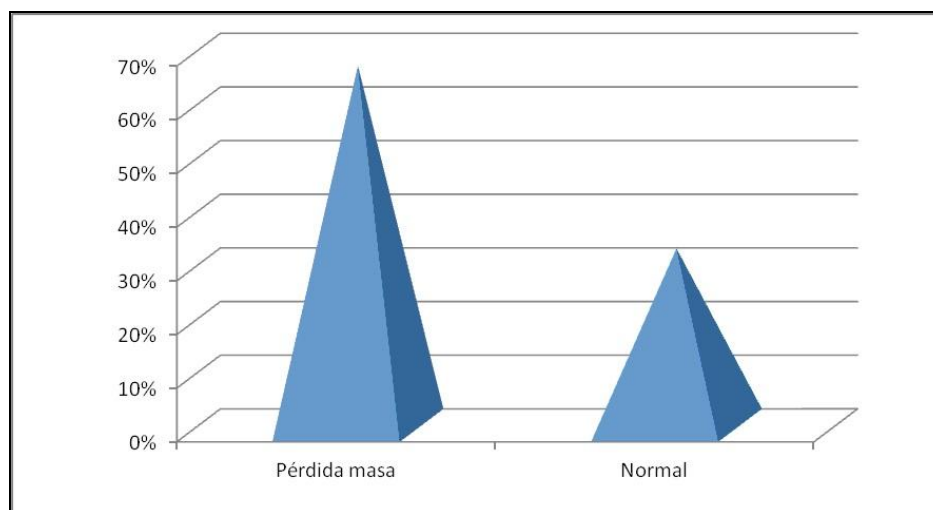


Figura 1. Pérdida de masa ósea en los pacientes estudiados. Aunque hay una alta prevalencia de pérdida de masa ósea, tan sólo un 14% tendrían una osteoporosis establecida.

En cuanto al tratamiento con hormonas tiroideas, el 23% tomaban 50 mg/día, el 60% tomaba 100 mg/día y el 17% 150 mg/día o más. Un 61% llevaba entre 5 y 10 años con tratamiento, el 19,5% menos de 5 años y otro 19,5% más de 10 años.

En cuanto a los parámetros óseos se puede observar que el grado de pérdida de masa ósea está relacionada significativamente con el sexo ($p>0,05$) y los años de tratamiento del hipotiroidismo ($p>0,039$). Sin embargo, no tiene relación con la dosis de hormona tiroidea que se toma ni con los niveles de TSH o T_4 que presenta.

Discusión:

El hipotiroidismo subclínico definido como una elevación de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas circulantes. Es frecuente en la edad media de la vida y adultos mayores, con una prevalencia del 5,6% en nuestro país⁶. Su definición estricta asocia ausencia de síntomas pero, a veces, se da un cuadro clínico insidioso que lleva a consultar. La mejora en las técnicas analíticas de determinación de TSH ha resultado en un aumento del número de pacientes con este hallazgo y ha llevado a una serie de controversias entre los expertos con respecto al manejo y diagnóstico de esta entidad.

Existen pocas dudas sobre el efecto deletéreo del hipertiroidismo sobre el hueso, pero hay otras situaciones, como el hipertiroidismo subclínico y el hipotiroidismo subclínico, en las que existe controversia sobre tal efecto.

La levotiroxina se administra en dosis sustitutiva para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico y como terapia de supresión en otros supuestos. Algunos pacientes tratados tienen hipertiroidismo subclínico iatrogénico, con aumento de la resorción ósea y la densidad ósea reducida, que conllevaría un aumento del riesgo de fractura osteoporótica, también condicionado por factores específicos individuales.

En las mujeres premenopáusicas que toman levotiroxina, la pérdida anual de densidad de cuello femoral se correlaciona significativamente con la dosis. La densidad ósea no se reduce en estas pacientes si la dosis de T_4 no es mayor de 2,0 mcg / kg.⁷ Sin embargo, las postmenopáusicas que están tomando más de 1,6 mcg / kg han tenido pérdida significativa de masa ósea en otros estudios.⁸

No obstante, los datos de los estudios que relacionan la terapia con levotiroxina y riesgo de fractura son contradictorios, probablemente debido a las diferencias entre poblaciones y el grado de supresión de TSH; ya que en algunos muestran que hay relación^{3,9} y otros no.^{10,11} Aunque no es esperable que la pérdida de hueso ocurra en el tratamiento supresor con hormona tiroidea y el hipotiroidismo se asocia con un aumento en la densidad ósea, el resultado puede ser un aumento de la resorción ósea transitoria y una disminución en la densidad ósea, particularmente en mujeres.^{7,11} Hallazgo que no ha sido descrito en hombres.¹²

En múltiples estudios se ha intentado relacionar este teórico riesgo de osteoporosis con el tratamiento con hormona tiroidea, lo cual ha sido también objeto de este estudio. Habría que diferenciar los estudios en primer lugar en los que analizan los efectos de dicha terapia a dosis supresora o sustitutiva, siendo este último supuesto el objetivo en el tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Muchos trabajos no evidencian alteraciones en la masa ósea con dicha modalidad de tratamiento, pero deben considerarse ciertos factores como la dosis de tiroxina y los niveles de tirotrópina al analizar estos estudios con datos discordantes, además de tener en cuenta aspectos relacionados con el diseño de los trabajos.^{3,9,14}

En consonancia con lo comentado, en nuestro medio podemos observar de forma general una prevalencia alta de pérdida de masa ósea en los pacientes en tratamiento con tiroxina, pero sin relación con osteoporosis franca, que sólo se da en un 14%. Dicha pérdida no tiene relación con la dosis administrada, pero sí con los años de tratamiento, lo que nos lleva a la conclusión de que hay que ser conservadores a la hora de iniciar tratamiento con hormona tiroidea y realizarlo cuando realmente esté indicado¹⁵⁻¹⁹.

Por otro lado, las Guías de Práctica Clínica no recomiendan el uso de tratamientos para la osteoporosis en pacientes que inician tratamiento con tiroxina exógena y sería cuestionable con los datos de este trabajo hacer densitometrías periódicas tras su instauración o previas al inicio del tratamiento, puesto que con tan sólo un 14% de osteoporosis establecida no sería una estrategia coste-efectiva a priori. No hay que olvidar que el paciente en nuestra muestra es joven y con pocos factores de riesgo osteoporosis asociados a priori, con lo cual podría haber otros segmentos de población que se encontrasen en la misma situación en las que el tratamiento con levotiroxina pudiese contribuir a un mayor deterioro de la masa ósea, y sí se beneficiaran de un seguimiento más estricto. De hecho hay documentada una pérdida de 1,2% de masa ósea a 48 meses de tratamiento, que en determinados pacientes puede ser significativa.^{14,20}

Conclusiones:

1. El paciente con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con levotiroxina tiene una media de edad de 42,5 años, de predominio femenino, de predominio no fumador.
2. Existe una alta prevalencia de pérdida de masa ósea en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico tratados con Tiroxina exógena, evidenciándose osteoporosis tan sólo en 14%.
3. No hay relación entre la pérdida de masa ósea y la dosis de tratamiento pero sí con los años de duración del mismo.
4. Existe mayor pérdida de masa ósea en pacientes con índice de masa corporal mayor, existiendo relación estadísticamente significativa.

Referencias

1. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM. The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med* 310:1718-1727. 1984.
2. Ineck BA, Tien MH. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother*, 2003; 37: 725-730.
3. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2931-2936.
4. López Rubio MA, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, Frías López MC, Solera Albero J, Bermejo López P. Alteración del perfil lipídico y del riesgo cardiovascular en pacientes con Hipotiroidismo subclínico. *JONNPR*. 2016;1(2):45-49. DOI: DOI: 10.19230/jonnpr.2016.1.2.970
5. Ross DS. Bone disease in hyperthyroidism. En: Avioli LV. Krane SM. Eds. *Metabolic Bone Disease*. San Diego: Academic Press 1998: 531-544.
6. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sanderman D, Lazarus JH. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 229-234.
7. Mestre Reoyo G.I. Hipotiroidismo. *Siete días médicos* 2006; 673: 56-60.
8. Garton M, Reid I, Loveridge N, Robins S, Murchison L, Beckett G, Reid D. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol*. 1994;41:747.
9. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol* 1990;33:143.
10. TI Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:186.
11. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol*. 1992;37:500.
12. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;2657-64.
13. Vestergaard P, Weeke J, Hoek HC, Nielsen HK, Rungby J, Rejnmark L, Laurberg P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary idiopathic hypothyroidism. *Thyroid*. 2000;10:335.
14. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly men. *Arch Intern Med*. 1995;155:2005.
15. Kung AW, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA*. 1991;265:2688.
16. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2004;15:209.
17. Ross DS. Bone disease in hyperthyroidism. En: Avioli LV. Krane SM. Eds. *Metabolic Bone Disease*. San Diego: Academic Press 1998: 531-544.
18. Mosekilde I, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1990; 19: 35-63.
19. Faber J, Jensen IW, Petersen I, Nygaard B, Hegedus I, Siersbaek Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in

- postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 285-290.
20. Franklin JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Eng J Med* 1998; 338: 712-718.