

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO POPULAR PARA LA SALUD  
I.A. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

**Efecto de la Terapia Supresiva con Levotiroxina  
sobre la Densidad Mineral Ósea en Pacientes  
Posttiroidectomía por Cáncer Diferenciado de  
Tiroides.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Autor**

Dra. Genoveva Pedrique

**Tutor:**

Dra. Mariela Paoli

**Cotutor:**

Dr. Rafael Salinas

Mérida, Venezuela

Octubre 2015

C.C.Reconocimiento

**Efecto de la Terapia Supresiva con Levotiroxina  
sobre la Densidad Mineral Ósea en Pacientes  
Posttiroidectomía por Cáncer Diferenciado de  
Tiroides.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Trabajo especial de grado presentado por el Médico Cirujano Genoveva Pedrique, CI: 14.700.756, ante el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, como credencial de mérito para la obtención del Grado de Especialista en Endocrinología.

**Autora:**

Dra. Genoveva Pedrique

Médico Internista

Residente del 3er año de Endocrinología

**Tutora:**

Dra. Mariela Paoli

Especialista en Endocrinología

Doctora en Ciencias Médicas

Profesora Titular de la Universidad de los Andes

**Cotutor:**

Dr. Rafael Salinas

Especialista en Medicina Nuclear

Profesor Agregado de la Universidad de los Andes

www.bdigital.ula.ve

## **Agradecimientos**

A mi tutora la Dra. Mariela Paoli por su incansable dedicación y continua enseñanza. A mi cotutor el Dr. Rafael Salinas por brindarme motivación y su sabio consejo. Al Instituto de Densitometría Osea por su colaboración para la realización de este proyecto. Al CDCHTA, ente financiador y facilitador de este proyecto. A la Universidad de Los Andes por permitirme la fortuna de formarme como médico y ahora graduarme como endocrinólogo.

A mi esposo Javier Roa y a mi familia por su constante apoyo y amor incondicional.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Índice de Contenido

Portada.....	1
Indice de contenido.....	5
Indice de tablas y figuras.....	6
Resumen.....	7
Abstract.....	8
1.- Introducción.....	9
Planteamiento del problema.....	12
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	16
2.-Materiales y Métodos.....	17
Tipo de Estudio.....	17
Población y Muestra.....	17
Procedimiento.....	18
Métodos.....	19
Sistema de Variables.....	19
Análisis Estadístico.....	20
3.-Resultados.....	22
4.-Discusión.....	30
5.-Conclusiones y Recomendaciones.....	34
6.-Referencias Bibliográficas.....	35
4.-Anexos.....	38

## Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.-Características clínicas basales de los grupos de estudio y control.....	23
Tabla 2.-Perfil de hormonas tiroideas y densitometría ósea basal de los grupos control y de estudio.....	24
Tabla 3.-Características clínicas antes y después del seguimiento en los grupos control y de estudio.....	25
Tabla 4.-Perfil de hormonas tiroideas y densitometría ósea antes y después del seguimiento en los grupos control y de estudio.....	27
Fig. 1.- Variación porcentual en la densidad mineral ósea lumbar, femoral y cuello femoral de los grupos control y de estudio.....	28
Fig. 2.-Variación porcentual en el T score lumbar, femoral y de cuello femoral de los grupos control y de estudio.....	29

## **Efecto de la Terapia Supresiva con levotiroxina sobre la densidad mineral ósea en pacientes posttiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.**

### **Resumen:**

**Antecedentes:** El impacto del estado de hipertiroidismo subclínico producido por la terapia supresiva sobre la densidad mineral ósea es motivo de debate y los resultados siguen siendo controvertidos, en mujeres premenopáusicas, mujeres postmenopáusicas y en hombres.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la terapia supresiva con levotiroxina sobre la densidad mineral ósea en pacientes posttiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.

**Métodos:** Se estudiaron 15 pacientes en terapia supresiva con levotiroxina y 17 sujetos sanos, ajustados por edad y sexo, como control. Se realizó estudio de densitometría ósea y cuantificación de niveles de hormonas tiroideas basales y al año de seguimiento.

**Resultados:** En el grupo de estudio se observó una reducción estadísticamente significativo en el T score Femoral (de  $-0,120 \pm 1,011$  a  $-0,213 \pm 1,074$ ;  $p=0,038$ ), así como reducción con una significancia marginal del T score de Cuello Fémur (de  $-0,040 \pm 1,240$  a  $-0,180 \pm 1,383$ ;  $p=0,055$ ). La disminución porcentual del T score lumbar fue levemente mayor en el grupo control ( $-22,24 \pm 48,05$  vs  $-16,72 \pm 59,53$ ) mientras que en el grupo de estudio se observó una reducción porcentual mucho más importante en el T score femoral ( $-12,83 \pm 31,67$  vs  $-1,26 \pm 28,81$ ) y en el T score de cuello femoral ( $-62,16 \pm 159,24$  vs  $-10,67 \pm 30,30$ ) en comparación con el grupo control, estas diferencias no llegaron a ser significativas estadísticamente.

**Conclusiones:** En este grupo de pacientes se observó una reducción de la densidad mineral ósea a predominio femoral (hueso cortical), por lo que se considera que la terapia supresiva con levotiroxina tiene un impacto negativo sobre la masa ósea.

**Palabras claves:** terapia supresiva, densidad mineral ósea, recambio óseo.

## **Effect of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density of patients with differentiated thyroid cancer post-thyroidectomy.**

### **Abstract:**

**Background:** It is still a debate whether subclinical hyperthyroid state produced by a suppressive therapy with levothyroxine actually impacts on bone mineral density, there are mixed results both in premenopausal women and postmenopausal women, as well as in men.

**Objective:** evaluation of the effect of suppressive therapy on bone mineral density in patients with thyroid cancer post-thyroidectomy.

**Methods:** We studied 15 patients with differentiated thyroid cancer post-thyroidectomy and 17 healthy patients, adjusted by age and sex as control group. Bone mineral density was measured using dual X-ray absorptiometry (DXA scan) and thyroid hormones were measured at the beginning of the study and after one year follow up.

**Results:** In the study group we found a significant reduction in the femoral (from  $-0,120 \pm 1,011$  to  $-0,213 \pm 1,074$ ;  $p=0,038$ ) as well as a slight reduction in the femoral neck T score (from  $-0,040 \pm 1,240$  to  $-0,180 \pm 1,383$ ;  $p=0,055$ ). Lumbar spine T score was mildly higher in the control group ( $-16,72 \pm 59,53$  from study group vs  $-22,24 \pm 48,05$  from control group) whereas in the study group we observed that femoral T score had a much higher porcentual reduction ( $-12,83 \pm 31,67$  vs  $-1,26 \pm 28,81$ ) as well as femoral neck T score ( $-62,16 \pm 159,24$  vs  $-10,67 \pm 30,30$ ) in comparison with the control group, however these differences did not achieve statistical significance.

**Conclusions:** we found a reduction in bone mineral density specially in femur (cortical bone), this might imply that suppressive therapy with levothyroxine does have adverse effects on bone mineral density.

**Key Words:** suppressive therapy, bone mineral density, bone turnover.

## Introducción

El cáncer de tiroides si bien es una entidad poco común, representa el cáncer de origen endocrino más frecuente<sup>1</sup>. El cáncer diferenciado de tiroides engloba todas aquellas formaciones tumorales que surgen de las células epiteliales foliculares, de estos, el más común es el cáncer papilar de tiroides (85%), seguido por el cáncer folicular (10%) y en un 3% el cáncer de células de Hurthle<sup>2</sup>. Aunque es de destacar que un 80% clasifica como de bajo grado, del total de éstos, un 10% demuestra recurrencia e incluso mortalidad<sup>3</sup>.

El tratamiento del cáncer de tiroides diferenciado engloba tres pilares fundamentales, a saber: tiroidectomía total para extracción tumoral, terapia ablativa con yodo<sup>131</sup> dirigida a eliminar restos tumorales que pudieran haber quedado, y el tratamiento con levotiroxina a altas dosis. A este último tratamiento también se le denomina "terapia supresiva" o "tratamiento supresor", este concepto fue propuesto por primera vez en el año 1937 cuando el eminente cirujano Dr. Dunhill comprueba que la administración de extractos tiroideos mejoraba la evolución de las metástasis de cáncer diferenciado de tiroides<sup>4</sup>. Desde entonces, la terapia supresiva con levotiroxina se ha instaurado al punto de que hoy día forma parte de todos los protocolos de tratamiento para el cáncer de tiroides diferenciado. Desde el punto de vista molecular, las células tumorales expresan receptores para TSH en la superficie de sus membranas celulares y responden a la estimulación de la TSH expresando diferentes proteínas específicas, tales como tiroglobulina y el simportador sodio-yodo. También se ha observado que la estimulación de la TSH sobre las células tumorales incrementa la tasa de división y crecimiento tumoral. Esto explica con mayor detalle el fundamento de la terapia supresiva, donde al usar dosis suprafisiológicas de levotiroxina y ocasionar un estado de hipertiroidismo subclínico, se busca suprimir la producción de TSH, a través del mecanismo de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, y de esta manera tratar de evitar la recurrencia o metástasis posterior a la tiroidectomía total<sup>2</sup>.

El término hipertiroidismo subclínico es una definición bioquímica, donde se describen niveles suprimidos o indetectables de TSH con concentraciones normales de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. La incidencia depende de la causa que la produce, siendo la prevalencia en el caso que nos compete, la terapia supresiva, de 10 a 30%. Se incluye como causa exógena de hipertiroidismo subclínico, inducida para el manejo a largo plazo del cáncer diferenciado de tiroides<sup>5</sup>.

Los efectos de las hormonas tiroideas son diversos y ubícuos en el organismo por lo que resultan difíciles de describir. A través del aumento en la transcripción de diversos genes, inducen cambios metamórficos y metabólicos; tienen efectos sobre el crecimiento, la diferenciación y el desarrollo. Dentro del marco metabólico, las hormonas tiroideas ejercen influencia sobre el consumo de oxígeno, termogénesis, balance mineral óseo, síntesis y degradación de proteínas, carbohidratos y lípidos<sup>6</sup>.

En específico, sobre el metabolismo mineral óseo se describe un efecto dual. Por una parte, los osteoblastos expresan receptores nucleares de T<sub>3</sub> y a través de éstos, las hormonas tiroideas favorecen la síntesis de IGF-1 así como la producción y mineralización de la matriz osteoide; mientras que, por el contrario, también ejercen una acción de estimulación sobre el proceso de resorción ósea, mediado de forma directa sobre los osteoblastos y de forma indirecta sobre los osteoclastos, los cuales aumentan en número y aumentan su actividad<sup>6-8</sup>.

El ciclo normal de remodelado se estima que dura entre 150 a 200 días o simplemente menos de 7 meses; ahora bien, en estados hipertiroides se ha visto que este ciclo se reduce a la mitad de lo normal (entre 3 a 4 meses). La levotiroxina en dosis suprafisiológicas ocasiona aumento del recambio óseo, porque aumenta el número de sitios de resorción ósea mediada por los osteoclastos, de esta manera conlleva al aumento de la proporción de hueso en resorción por lo que puede degenerar en hueso osteoporótico<sup>5,8,9</sup>. En términos de citoarquitectura se describe mayor afectación del hueso cortical en

comparación con el hueso trabecular, por lo que al realizar estudios de densitometría ósea suele ser mejor referencia la correlación de la densidad mineral ósea en la parte distal del antebrazo de la mano no dominante<sup>10</sup>. La severidad del cuadro de osteoporosis se correlaciona con el grado de supresión de TSH más que con los niveles de hormona T<sub>4</sub> libre<sup>9</sup>.

Por otra parte, este aumento de resorción ósea deriva en la movilización del calcio del tejido óseo, se observa hipercalcemia hasta en un 20% de los pacientes con tirotoxicosis, lo que conlleva a supresión de la hormona PTH e inhibición de la 1 alfa hidroxilación de la vitamina D, con lo que la absorción de calcio intestinal se inhibe, en un intento de disminuir la hipercalcemia<sup>8</sup>.

La terapia ablativa con I<sup>131</sup> (radioactivo) corresponde a uno de los tres pilares fundamentales del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides<sup>4</sup>, por lo que se realizó una búsqueda minuciosa en las bases de datos académicas con la finalidad de encontrar referencias sobre su efecto a nivel mineral óseo, sin embargo, no se encontró un estudio diseñado con tal finalidad; en general, la literatura describe sus beneficios a corto y largo plazo en disminución sustancial de las recurrencias tumorales ejerciendo incluso un impacto directo en la disminución de la mortalidad por cáncer diferenciado de tiroides<sup>11</sup>. Es por esto que mantiene vigencia como terapia médica, aunque su rol en el cáncer diferenciado de tiroides de bajo grado sigue siendo discutido<sup>12</sup>.

La evaluación del recambio óseo permite el diagnóstico y seguimiento de la osteopenia y la osteoporosis. Diversos métodos se han usado dependiendo del objetivo que se persigue en la evaluación, así tenemos la densitometría ósea (DXA scan), que se emplea como método diagnóstico y como seguimiento a largo plazo de los cambios en la densidad mineral ósea, se usa de forma rutinaria en intervalos de tiempo que van entre cada uno, dos o cinco años dependiendo de los resultados obtenidos. La histomorfometría ósea, se considera el método de oro<sup>13,14</sup>. Los marcadores bioquímicos de formación y

resorción ósea también son frecuentemente empleados, se utilizan para la evaluación de la actividad del recambio y síntesis a nivel óseo en períodos de tiempo más cortos, por lo que permite el seguimiento a más corto plazo de terapias antiresortivas<sup>13,14</sup>.

### **Planteamiento del problema**

El impacto del estado de hipertiroidismo subclínico producido por la terapia supresiva sobre la densidad mineral ósea es motivo de debate y los resultados siguen siendo controvertidos. El estudio del impacto debe ser medido de acuerdo a género y en el caso del sexo femenino, de acuerdo al estado hormonal, mujeres en premenopausia y mujeres en postmenopausia<sup>8</sup>.

La controversia continúa en mujeres premenopáusicas recibiendo dosis supresivas de levotiroxina, muchos estudios sugieren que no hay afectación de la densidad mineral ósea<sup>1,15,16</sup> en contraposición con los resultados de otros estudios<sup>15</sup>. El meta-análisis de Farber y col. reveló que mujeres premenopáusicas recibiendo terapia supresiva con levotiroxina por un espacio de 8,5 años, de las cuales el 90% presentaba niveles de TSH por debajo de los límites de referencia, tuvieron una reducción de la densidad mineral ósea de un 2,7%, lo que equivale a un exceso de 0,3% de pérdida anual de masa ósea durante el tratamiento. Los autores concluyen que esta reducción no fue significativa y consideran que probablemente no se encontró una pérdida anual de densidad mineral ósea mayor al 1% (estadísticamente significativa) porque la muestra fue pequeña<sup>15</sup>. Otros estudios y meta-análisis también encuentran poco efecto sobre la masa ósea en la premenopausia<sup>8</sup>. El estudio prospectivo realizado por Karner y col. incluyó pacientes que ya tenían un lapso de tiempo aproximado de 9 años con la terapia supresiva y aún así no determinó una pérdida de masa ósea estadísticamente significativa<sup>17</sup>. Sin embargo, la controversia en este grupo de pacientes se mantiene, puesto que estudios recientes como el de Schneider y col. muestran que la terapia supresiva en el

caso de cáncer de tiroides diferenciado sí produce disminución estadísticamente significativa en la DMO, considerando la importancia de que este estudio fue prospectivo, controlado y de aproximadamente 1 año de seguimiento<sup>18</sup>.

La razón principal por la que en la premenopausia muchos autores no encuentran disminución de la masa ósea en pacientes recibiendo terapia supresiva con levotiroxina, es el efecto protector de los estrógenos, dado que esta hormona promueve un efecto anabolizante sobre el hueso a través de múltiples vías, tales como la inhibición de la formación y la diferenciación de precursores de osteoclastos, así como la inhibición de la acción estimuladora que el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) posee sobre el osteoclasto activo favoreciendo de esta forma la apoptosis de osteoclastos<sup>9,13,15</sup>.

En el caso de los estudios realizados sobre el efecto de la levotiroxina en dosis suprafisiológicas en mujeres postmenopáusicas, están descritos efectos deletéreos sobre la densidad mineral ósea aunque los resultados no son uniformes en todos los estudios publicados hasta la fecha<sup>9</sup>. En el mismo meta-análisis realizado por Farber y col. se reporta una disminución significativa de la DMO de hasta 9% tras un tratamiento de 10 años; esto implica una pérdida de masa ósea anual de cerca del 1% en mujeres postmenopáusicas adicional a un estimado de 1-2,5% de pérdida de masa ósea por año<sup>15</sup>. Estudios posteriores han corroborado resultados similares, lo que confiere un riesgo de fracturas de entre 12 a 44% en el caso del hueso de la cadera si se correlaciona con una disminución de la DMO del 6-10% durante un tratamiento con terapia supresiva de al menos 10 años<sup>9,15,19</sup>. Por su parte, Nicholls y col. en su reciente revisión reportan 30 estudios sobre densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas y encuentran que 11 de éstos describen disminución de la densidad mineral ósea mientras que otros 19 no muestran cambios importantes<sup>8</sup>.

Para el caso del tratamiento con dosis supresivas de levotiroxina en hombres, han sido pocos los estudios realizados, sin embargo, la data sugiere que la terapia supresiva no influencia de forma deletérea la densidad mineral ósea en hombres<sup>8,9,17,20,21</sup>. Inclusive, en el reciente estudio de Reverter y col. se evidenció en un lapso de seguimiento de  $15\pm 5$  años, que la terapia supresiva fue segura desde el punto de vista de DMO, puesto que no se registró disminución de la misma, así como tampoco se registraron fracturas que pudieran ser patológicas<sup>20</sup>.

Se ha observado que el riesgo de fractura ósea se correlaciona con el grado de supresión de TSH (TSH < 0,1 vs TSH 0,1-0,5 mU/L) así como a factores propios del paciente, como la edad<sup>22</sup>. En el estudio de Flynn y col. se examinó el riesgo de fractura en pacientes mayores, con una media de 60 años de edad, quienes recibieron tratamiento con levotiroxina por un período aproximado de 4,5 años. Los resultados demostraron que el incremento en el riesgo de fracturas se asoció a aquellos pacientes con niveles indetectables de TSH, mientras que aquellos pacientes con niveles bajos en sangre de TSH (TSH 0,04-0,4 mU/L) no demostraron un riesgo aumentado de sufrir fracturas<sup>23</sup>. Bauer y col. encontraron una asociación de riesgo de fractura aún mayor en aquellas pacientes postmenopáusicas que además manejaban concentraciones indetectables de TSH<sup>22</sup>.

Así tenemos que la Sociedad Americana de Tiroides en su consenso sobre el manejo del cáncer diferenciado de tiroides recomienda la terapia supresiva para todos aquellos pacientes catalogados como de alto riesgo y riesgo intermedio considerando una supresión de los niveles de la hormona tirotrópica (TSH) < 0,1 mU/L, mientras que recomienda la terapia supresiva con una supresión moderada de la TSH de alrededor de 0,1-0,5 mU/L en aquellos pacientes catalogados como bajo riesgo<sup>2</sup>.

Estudios tanto retrospectivos como prospectivos han demostrado que la supresión de la TSH por debajo de 0,1 mU/L puede mejorar el pronóstico de los pacientes clasificados como cáncer de tiroides de alto riesgo, sin embargo, este beneficio no se ha observado en aquellos pacientes clasificados como cáncer de tiroides de bajo riesgo<sup>2,24</sup>. En el estudio prospectivo de Lo y col. se estudiaron 2936 pacientes, se encontró que la supervivencia de los pacientes mejoró significativamente cuando la TSH fue suprimida hasta niveles indetectables en aquellos pacientes con cáncer de tiroides diferenciado estadio III y IV, así como la supervivencia mejoró con niveles bajos, más no necesariamente indetectables de TSH, en aquellos pacientes clasificados como estadio II; la terapia supresiva no demostró en este estudio beneficio alguno en los pacientes con estadio I de cáncer de tiroides diferenciado<sup>24</sup>.

Ante los resultados de estudios previos y la controversia aún existente sobre el efecto de la levotiroxina a nivel de la masa ósea, siendo la terapia supresiva pilar fundamental en todos los protocolos de tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides, se plantea un estudio prospectivo controlado de cohorte, para analizar el efecto de la terapia supresiva con levotiroxina sobre la densidad mineral ósea en pacientes posttiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.

## **Hipótesis**

Se espera encontrar una mayor disminución de la densidad mineral ósea, en pacientes posttiroidectomía por cáncer de tiroides en tratamiento supresivo con levotiroxina, que en el grupo control.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

- Evaluar el efecto de la terapia supresiva con levotiroxina sobre la densidad mineral ósea en pacientes posttiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.

### **Objetivos Específicos**

1. Realizar y comparar estudios de densitometría ósea, antes y después de un año de terapia supresiva con levotiroxina, en pacientes posttiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides (grupo de estudio).
2. Realizar estudio de densitometría ósea en un grupo control sano. Comparar resultados antes y después de un año de observación.
3. Comparar los resultados entre el grupo control y de estudio.

## **Materiales y Métodos**

### **Tipo de Estudio**

Se realizó un modelo de investigación observacional analítico, de tipo prospectivo o de cohorte, no aleatorio, controlado, concurrente.

### **Población y Muestra**

Se tomó como muestra a todos los pacientes adultos con cáncer diferenciado de tiroides registrados en el Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Autónomo HULA durante el año 2014, que habían sido sometidos a tiroidectomía y que iniciarían su terapia supresiva con levotiroxina posterior a la terapia ablativa con radioyodo. Como grupo control se seleccionaron sujetos sanos sin patología tiroidea conocida, sin terapia supresiva de levotiroxina, ajustados por edad y sexo al grupo de estudio.

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con el diagnóstico confirmado por anatomía patológica de cáncer de tiroides diferenciado en estado posttiroidectomía, que firmaron el consentimiento informado.
- Sujetos sanos, sin patología tiroidea conocida que firmaron el consentimiento informado.

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con cáncer de tiroides de tipo medular o anaplásico.
- Pacientes a los que en la primera evaluación se les hizo el diagnóstico de osteoporosis y que por tanto requirieron el inicio de terapia con bifosfonatos y/o teriparatide.
- Pacientes con implantes estéticos, que pudieran interferir con las técnicas de medición del equipo de densitometría.

- Pacientes con patologías que afecten el metabolismo óseo (hiper o hipoparatiroidismo, diabetes, hepatopatía, nefropatía, enfermedad inflamatoria intestinal o malabsorción, entre otros).
- Pacientes con uso de fármacos que alteran el metabolismo óseo (esteroides, anticomiciales, anticonvulsivos, antiestrógenos, entre otros).
- Pacientes con antecedentes de fracturas de bajo impacto.
- Aquellos pacientes que no deseen participar.

Se incluyeron en definitiva 32 sujetos, 15 formaron el grupo de estudio, en terapia supresiva con levotiroxina por antecedente de carcinoma bien diferenciado de tiroides, 13 mujeres (86,7%) y 2 hombres (13,3%), con una edad promedio de  $47,33 \pm 12,54$  años, 9 mujeres eran premenopáusicas (69,2%) y 4 postmenopáusicas (30,8%). De este grupo, una mujer postmenopáusica recibió terapia de reemplazo hormonal (TRH) previo al estudio. El grupo control estuvo conformado por 17 sujetos, con una distribución similar, 14 mujeres (82,4%) y 3 hombres (17,6%), con edad promedio de  $43,8 \pm 9,17$ , 4 mujeres postmenopáusicas (Tabla 1).

### **Procedimiento**

1. Se leyó documento de consentimiento informado a cada paciente para obteniéndose su autorización y firma (Anexo 1)
2. Se llenó ficha de recolección de datos a cada paciente con datos de identificación, antecedentes personales y datos antropométricos (Anexo 2).
3. Se realizó densitometría ósea lumbar y femoral antes y después de un año con terapia supresiva de levotiroxina. Los pacientes que venían recibiendo algún tratamiento (calcio, bifosfonatos, otros) para osteopenia u osteoporosis diagnosticado previo al estudio por más de 6 meses, se

mantuvieron con el mismo, sin realizar ningún cambio. De igual forma, se realizó DMO lumbar y femoral al grupo control al inicio y un año después.

4. Se evaluaron determinaciones de T4L y TSH antes del tratamiento, a las 6 semanas para realizar ajuste de dosis, a los 6 meses y al año de tratamiento a los pacientes. Al grupo control se evaluó su determinación para descartar disfunción tiroidea.

### **Métodos**

El estudio densitométrico se realizó con un equipo Hologic QDR Explorer. Como variables densitométricas se utilizaron la DMO de columna, de cuello femoral y de cadera total; los resultados fueron expresados en  $\text{g/cm}^2$  y en valores adaptados a los parámetros de densidad mineral ósea de la población hispana. También se evaluó el porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea y del T score durante el tratamiento. El estudio densitométrico se llevó a cabo en el Instituto de Osteoporosis, Alto Chama, Mérida. Las determinaciones de T4L y TSH se realizaron en laboratorios endocrinológicos privados.

Se realizó diagnóstico de masa ósea adecuada, osteopenia u osteoporosis en base a la clasificación de la OMS<sup>25</sup>: un T score mayor de -1 se interpretó como masa ósea adecuada, un T score entre -1 y -2,5 se interpretó como osteopenia y un T score menor de -2,5 se interpretó como osteoporosis.

### **Sistema de Variables**

Variable Independiente:

- Pacientes en Terapia supresiva con levotiroxina
- Sujetos control sin terapia supresiva de levotiroxina

Variables Dependientes:

- Resultados de la densidad mineral ósea antes y después de un año

- Resultados del porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea y del T score, expresado como antes y después de un año

Variables Intervinientes:

- Uso de calcio, bifosfonatos, terapia de reemplazo hormonal, terapia con teriparatide por un tiempo mayor de 6 meses.
- Edad
- Sexo
- Estado hormonal pre o postmenopáusico.

### **Análisis Estadístico**

Todos los datos fueron cargados en un computador personal y procesados utilizando el programa SPSS versión 20 para Windows.

1. Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes.
2. Las variables cuantitativas en media y desviación estándar.
3. Para estimar la asociación entre variables categóricas se aplicó la prueba Chi cuadrado. Las diferencias observadas en las variables categóricas entre antes y después de la terapia supresiva se estableció mediante la aplicación del Test de Mc Nemar.
4. La diferencia estadística en las medias de las variables cuantitativas entre el grupo de estudio y el grupo control se determinó con la prueba T de Student para datos independientes. La diferencia estadística en las medias de las variables cuantitativas entre antes y después de la terapia supresiva, se determinó con la prueba T de student para datos pareados. Igual análisis se realizó al grupo control. Todas las variables cuantitativas mostraron una distribución normal.

5. Se obtuvo el porcentaje del cambio de las variables de la DMO durante el tiempo de seguimiento en el grupo de estudio y en el grupo control. Se realizó su comparación con la prueba T de student para datos no pareados.
6. Se tomó como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Resultados

En la tabla 1 se muestran las características clínicas basales de los grupos de estudio y control. Se observa que la edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial y frecuencia cardíaca, fueron semejantes entre el grupo de estudio y el grupo control. En el grupo de estudio del total de 15 pacientes 7 eran normopeso (46,7%), 5 tenían sobrepeso (33,3%) y 3 eran obesos (20,0%); en el grupo control se observó una distribución similar, 9 normopeso (52,9%), 5 con sobrepeso (24,4%) y 3 con obesidad (17,6%). Con respecto a la suplementación de calcio y vitamina D, en el grupo de estudio, la mayoría, el 73,3% (n=11) refirió el uso de estos suplementos, en contraste con un 35,3% (n=6) del grupo control ( $p=0,031$ ).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Tabla 1.-Características clínicas basales de los grupos de estudio y control.

<b>Variables</b>	<b>Grupo de Estudio n=15</b>	<b>Grupo Control n=17</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>			
<b>Femenino</b>	13 (86,7)	14 (82,4)	NS
<b>Masculino</b>	2 (13,3)	3 (17,6)	
<b>Menopausia</b>			
<b>Premenopausia</b>	9 (69,2)	10 (71,4)	NS
<b>Postmenopausia</b>	4 (30,8)	4 (28,6)	
<b>Edad (años)</b>	47,33 ± 12,54	43,8 ± 9,17	NS
<b>Peso (kg)</b>	67,80 ± 10,61	69,17 ± 16,10	NS
<b>Talla (cm)</b>	158,86 ± 6,36	160,00 ± 6,63	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,87 ± 3,94	27,00 ± 6,16	NS
<b>Normopeso</b>	7 (46,7)	9 (52,9)	NS
<b>Sobrepeso</b>	5 (33,3)	5 (29,4)	
<b>Obesidad</b>	3 (20,0)	3 (17,6)	
<b>PAS (mm Hg)</b>	121,06 ± 20,21	122,70 ± 11,55	NS
<b>PAD (mm Hg)</b>	70,46 ± 11,46	75,11 ± 8,82	NS
<b>Frec. Cardiaca (x min)</b>	73,93 ± 9,35	77,58 ± 5,6	NS
<b>Sup. Calcio/Vitamina D</b>	11 (73,3)	6 (35,3)	0,031

Datos en N (%) y X±DE. IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

En la tabla 2 se presenta el perfil de hormonas tiroideas y densitometría ósea al inicio del estudio (basal) tanto en el grupo de estudio como en el grupo control; se observa que no hubo diferencias significativas en los valores obtenidos. Los meses de seguimiento fueron en promedio de  $11,86 \pm 1,12$  meses para el grupo de estudio y  $14,76 \pm 5,82$  meses para el grupo control.

Tabla 2.-Perfil de hormonas tiroideas y densitometría ósea basal de los grupos control y de estudio.

<b>Variables</b>	<b>Grupo de Estudio n=15</b>	<b>Grupo Control n=17</b>	<b>Valor p</b>
<b>TSH Basal (uU/mL)</b>	$2,13 \pm 0,97$	$1,79 \pm 0,57$	NS
<b>T4L Basal (ng/dL)</b>	$1,27 \pm 0,34$	$1,12 \pm 0,18$	NS
<b>DMO Lumbar (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$1,000 \pm 0,130$	$1,028 \pm 0,133$	NS
<b>T score Lumbar</b>	$-0,493 \pm 1,227$	$-0,351 \pm 1,173$	NS
<b>DMO Femoral (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,956 \pm 0,143$	$0,976 \pm 0,164$	NS
<b>T score Femoral</b>	$-0,120 \pm 1,011$	$-0,037 \pm 1,058$	NS
<b>DMO Cuello Fémur (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,882 \pm 0,163$	$0,863 \pm 0,163$	NS
<b>T score Cuello Fémur</b>	$-0,040 \pm 1,240$	$-0,308 \pm 1,340$	NS
<b>Meses Seguimiento</b>	$11,86 \pm 1,12$	$14,76 \pm 5,82$	NS

Datos en  $X \pm DE$ . DMO: densidad mineral ósea.

Al hacer la comparación de las características clínicas antes y después del seguimiento en los grupos de estudio y control (Tabla 3), no se observaron cambios significativos en los valores del índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca en ninguno de los grupos. Los datos antropométricos de los sujetos no mostraron cambios significativos.

Tabla 3.-Características clínicas antes y después del seguimiento en los grupos control y de estudio

<b>Variables</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Valor p</b>
<b>Grupo de Estudio</b>			
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,87 ± 3,94	27,36 ± 3,92	NS
<b>PAS (mm Hg)</b>	121,06 ± 20,21	123,53 ± 14,88	NS
<b>PAD (mm Hg)</b>	70,46 ± 11,46	70,66 ± 8,85	NS
<b>Frec. Cardiaca (x min)</b>	73,93 ± 9,35	76,46 ± 8,05	NS
<b>Grupo Control</b>			
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,00 ± 6,16	27,02 ± 6,28	NS
<b>PAS (mm Hg)</b>	122,70 ± 11,55	122,58 ± 11,23	NS
<b>PAD (mm Hg)</b>	75,11 ± 8,82	73,94 ± 7,54	NS
<b>Frec. Cardiaca (x min)</b>	77,58 ± 5,60	77,58 ± 5,59	NS

Datos en  $\bar{X} \pm DE$ . IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

En la tabla 4 se presenta el perfil de hormonas tiroideas y densitometría ósea antes y después del seguimiento en los grupos de estudio y control. Se observa una reducción significativa de los niveles de TSH en el grupo de estudio (de  $2,13 \pm 0,97$  a  $0,18 \pm 0,17$ ;  $p=0,0001$ ) esperable considerando la naturaleza de la terapia supresiva, que también explica el aumento significativo de las cifras de T4 libre en el mismo grupo, pero siempre dentro del rango de la normalidad (de  $1,27 \pm 0,34$  a  $1,7 \pm 0,33$ ;  $p=0,006$ ). Llama la atención en el grupo de estudio que se evidenció una reducción estadísticamente significativa en el T score Femoral (de  $-0,120 \pm 1,011$  a  $-0,213 \pm 1,074$ ;  $p= 0,038$ ), así como reducción con una significancia marginal del T score de Cuello Fémur (de  $-0,040 \pm 1,240$  a -

0,180±1,383; p= 0,055). No se observaron cambios importantes en el resto de las variables densitométricas tomadas para el grupo de estudio. Por su parte el grupo control no demostró cambios significativos en los datos densitométricos utilizados (densidad mineral ósea lumbar, T score lumbar, densidad mineral ósea femoral, T score femoral, densidad mineral ósea de cuello femoral, T score cuello de fémur). Con respecto al diagnóstico según la OMS (T score) antes de la terapia supresiva había en el grupo de estudio 9 pacientes con masa ósea adecuada (60%), 5 pacientes con masa ósea baja (33,3%) y un paciente con osteoporosis diagnosticada previamente y en tratamiento con bifosfonato desde hace más de un año (6,7%); con la terapia se observó que una paciente con masa ósea adecuada cambió a masa ósea baja (mujer premenopáusica) y dos pacientes con masa ósea baja inicialmente, progresaron a osteoporosis, una mujer postmenopáusica y un hombre. En el grupo control había 11 sujetos con masa ósea adecuada (64,7%), 6 sujetos con masa ósea baja (35,3%) y ninguno con osteoporosis; se observó en el seguimiento que un sujeto con masa ósea adecuada pasó a tener masa ósea baja y uno con masa ósea baja progresó a osteoporosis, ambas mujeres postmenopáusicas. Estos cambios no fueron significativos estadísticamente.

Tabla 4.-Perfil de hormonas tiroideas y densitometría ósea antes y después del seguimiento en los grupos control y de estudio

<b>Variables</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Valor p</b>
<b>Grupo de Estudio</b>			
<b>TSH (uU/mL)</b>	2,13 ± 0,97	0,18 ± 0,17	0,0001
<b>T4L (ng/dL)</b>	1,27 ± 0,34	1,7 ± 0,33	0,006
<b>DMO Lumbar (g/cm2)</b>	1,000 ± 0,130	0,991 ± 0,151	NS
<b>T score Lumbar</b>	-0,493 ± 1,227	-0,700 ± 1,278	NS
<b>DMO Femoral (g/cm2)</b>	0,956 ± 0,143	0,948 ± 0,154	NS
<b>T score Femoral</b>	-0,120 ± 1,011	-0,213 ± 1,074	0,038
<b>DMO Cuello Fémur (g/cm2)</b>	0,882 ± 0,163	0,878 ± 0,177	NS
<b>T score Cuello Fémur</b>	-0,040 ± 1,240	-0,180 ± 1,383	0,055
<b>Dg. Según T score</b>			
<b>Masa Ósea Adecuada</b>	9 (60,0)	8 (53,3)	NS
<b>Masa Ósea Baja</b>	5 (33,3)	4 (26,7)	
<b>Osteoporosis</b>	1 (6,7)	3 (20,0)	
<b>Grupo Control</b>			
<b>TSH (uU/mL)</b>			
<b>T4L (ng/dL)</b>			
<b>DMO Lumbar (g/cm2)</b>	1,028± 0,133	1,017 ± 0,138	NS
<b>T score Lumbar</b>	-0,351 ± 1,173	-0,481 ± 1,235	NS
<b>DMO Femoral (g/cm2)</b>	0,976 ± 0,164	0,976 ± 0,165	NS
<b>T score Femoral</b>	-0,037 ± 1,058	-0,037 ± 1,062	NS
<b>DMO Cuello Fémur (g/cm2)</b>	0,863 ± 0,163	0,863 ± 0,160	NS
<b>T score Cuello Fémur</b>	-0,308 ± 1,340	-0,325 ± 1,335	NS
<b>Dg según T score</b>			
<b>Masa Ósea Adecuada</b>	11 (64,7)	10 (58,8)	NS
<b>Masa Ósea Baja</b>	6 (35,3)	6 (35,3)	
<b>Osteoporosis</b>	0 (0,0)	1 (5,9)	

Datos en N (%) y X±DE.

En la figura 1 se representa la variación porcentual de la DMO lumbar, femoral y de cuello femoral de los grupos de estudio y control. Se observa que la variación porcentual de la DMO lumbar presentó una diferencia no significativa entre el grupo de estudio (-1,130±4,42) y el grupo control (-1,088±3,27). Con respecto a la DMO femoral la diferencia entre variación porcentual de ambos grupos fue levemente mayor aunque sin alcanzar significancia estadística (grupo de estudio -1,029±3,06 vs grupo control -0,041±1,79). En la variación porcentual de la DMO de cuello femoral se observó un incremento en el grupo control (0,170±1,76) mientras que el grupo de estudio presentó un descenso (-0,170±5,43).

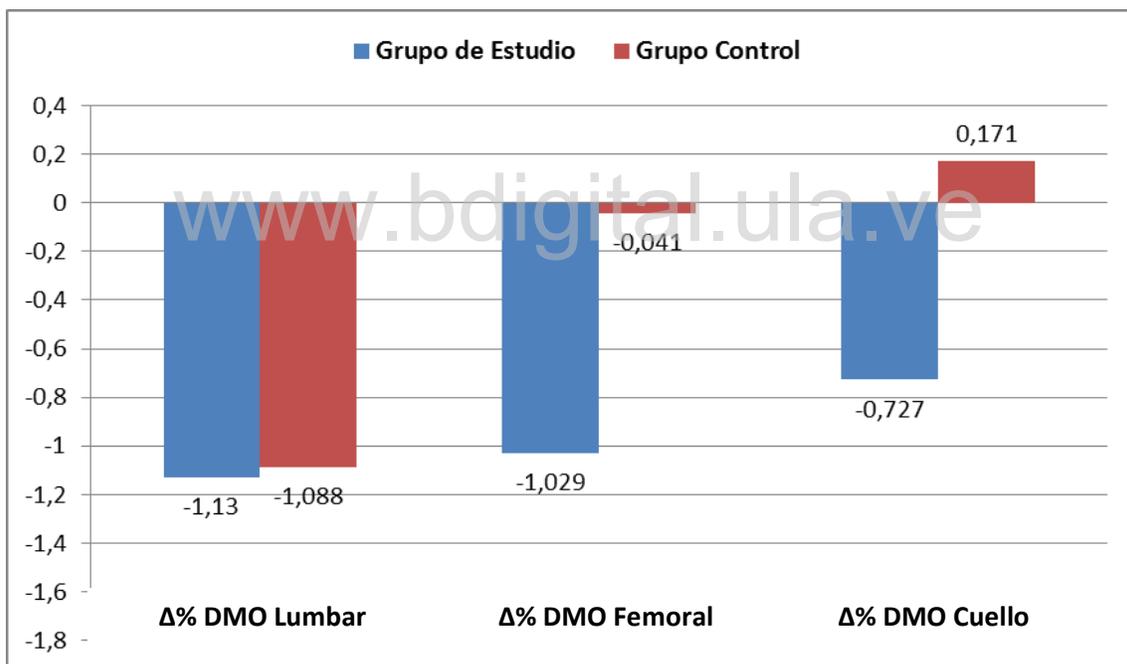


Fig. 1.-Variación porcentual en la densidad mineral ósea (DMO) lumbar, femoral y cuello femoral de los grupos control y de estudio.

En la figura 2 se representa la variación porcentual del T score lumbar, femoral y de cuello femoral de los grupos de estudio y control observados durante el seguimiento. Se evidencia que la disminución porcentual del T score lumbar fue levemente mayor en el grupo control (-16,72±59,53 del grupo de estudio vs -22,24±48,05 del grupo control) mientras que en el grupo de estudio se observa una reducción porcentual mucho más importante en el T score femoral (-12,83±31,67 vs -1,26±28,81) y en el T score de cuello femoral (-62,16±159,24 vs -10,67±30,30) en comparación con el grupo control, aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas estadísticamente.

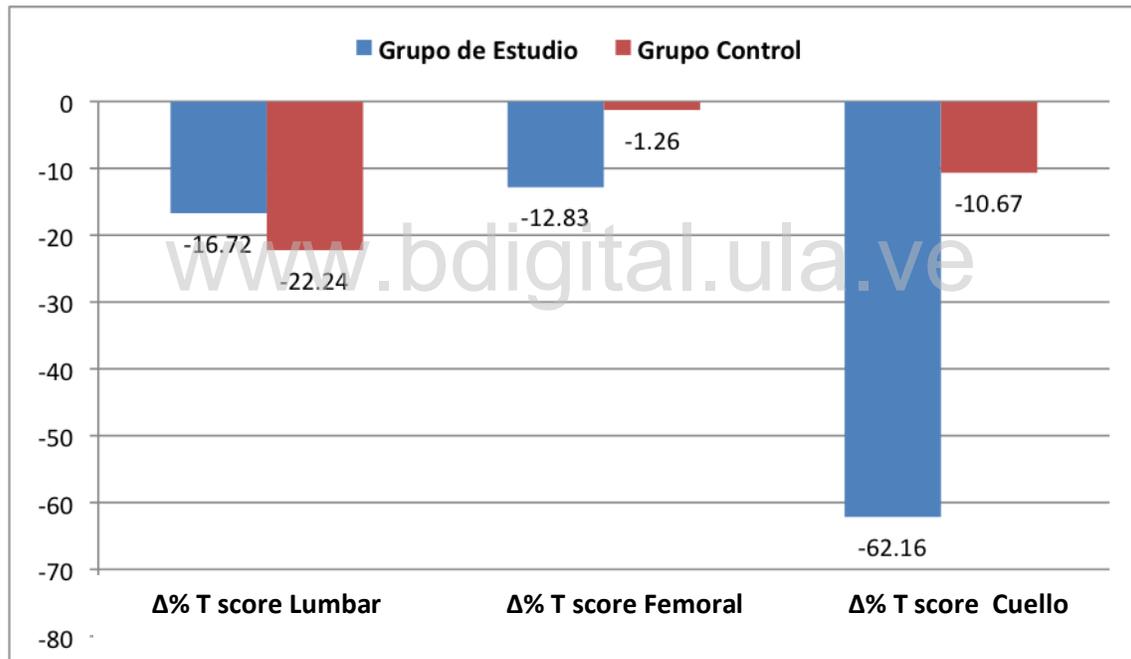


Fig. 2.-Variación porcentual en el T score lumbar, femoral y de cuello femoral de los grupos control y de estudio.

## Discusión

Este fué un estudio observacional analítico de tipo prospectivo donde se pudo comprobar que hubo diferencias entre el grupo de estudio conformado por pacientes con antecedente de carcinoma de tiroides, en terapia supresiva con levotiroxina y el grupo control, en lo referente a la densidad mineral ósea.

En líneas generales se evidenció una disminución en la densidad mineral ósea del grupo de estudio, sobre todo a nivel femoral, que, aunque no llegó a ser significativa, muestra la tendencia descrita en otros estudios, donde se describe mayor pérdida de hueso cortical, es decir, mayor pérdida de masa ósea a nivel femoral<sup>9,15,18,19</sup>. Se observó una disminución estadísticamente significativa del T score femoral en el grupo de estudio, así como una disminución del T score de cuello femoral con significancia marginal, de hecho, la reducción porcentual del T score femoral y de cuello de fémur, fue mucho mayor en el grupo que recibió la terapia supresiva en comparación con el control, la cual no alcanzó significancia estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes en esta muestra, así como a la cantidad de meses de seguimiento. Previamente, Schneider y col. realizaron un estudio prospectivo no randomizado que contó con una muestra más grande, de 87 pacientes y 89 controles, ellos observaron disminución importante de la densidad mineral ósea total en el grupo de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tras un período de seguimiento de aproximadamente 1 año de terapia supresiva, tiempo de seguimiento similar al de nuestro estudio<sup>18</sup>. Para reforzar nuestra observación sobre la reducción de la densidad mineral ósea, se hace mención al meta-análisis presentado por Blum y col. este año, quienes incluyeron 13 estudios prospectivos, encontraron una correlación positiva entre el grado de supresión de TSH y el riesgo de fracturas y entre el estado de hipertiroidismo subclínico y varios tipos de fractura incluyendo fractura de cadera<sup>26</sup>.

A diferencia de nuestros resultados, recientemente, Kim y col. publicaron un estudio prospectivo no randomizado, con una muestra de 100 mujeres postmenopáusicas y 24 mujeres premenopáusicas a las cuales se les midió

DMO y marcadores de resorción ósea sin encontrarse cambios significativos, aunque sí evidenciaron una disminución de la DMO lumbar y femoral tanto en pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas, en un período de seguimiento de 12 a 18 meses; llama la atención que este estudio no contó con grupo control<sup>27</sup>. Lee y col. condujeron un estudio de corte transversal para advertir los cambios en la DMO en pacientes con terapia supresiva posterior a tiroidectomía y terapia con radioiodo; este estudio tampoco encontró cambios significativos en la reducción de la densidad mineral ósea aún cuando los pacientes tuvieron un promedio de 12 años de tratamiento para el momento del estudio; este estudio no contó con mediciones basales de densitometría ni de marcadores óseos<sup>28</sup>.

Extensa evidencia se ha publicado sobre los efectos deletéreos que tiene la supresión de los niveles de TSH sobre el remodelado óseo, tal como lo recogen Fröhlich y Wahl en su revisión<sup>29</sup>. La TSH se une a receptores de TSH presentes en el osteoclasto, con lo cual inhibe la señalización del RANKL y por ende evita la resorción ósea. Niveles bajos de TSH se han asociado con incremento en el remodelado óseo y disminución de la densidad mineral ósea; en contraposición, niveles elevados de TSH no inciden sobre la mineralización ósea así como tampoco lo hacen los niveles de T4 libre en límite superior de lo normal con TSH en rango normal<sup>29</sup>.

En numerosos estudios se ha referido que el posible efecto deletéreo de la terapia supresiva con levotiroxina sobre la masa ósea se evidencia en las mujeres postmenopáusicas, donde ya no está presente el efecto protector de los estrógenos<sup>9,15,19,30</sup>; así tenemos el estudio prospectivo de 5 años de seguimiento de Sugitani y col, donde el efecto adverso sobre la densidad mineral ósea sólo se observó en pacientes mayores de 50 años incluso desde el primer año de seguimiento, mientras que aquellas pacientes menores de 50 años conservaron densidad mineral ósea hasta el final del estudio<sup>30</sup>. Este efecto protector se describe por dos mecanismos, los estrógenos se unen a su receptor de estrógenos tipo  $\alpha$  en el osteoclasto y actúan como inhibidores de la señalización

del RANKL y por ende de la resorción ósea; el segundo mecanismo involucra una regulación directa sobre la sensibilidad que exhibe el osteoclasto a la unión con TSH. Niveles insuficientes de estrógenos conducen a apoptosis de los osteocitos (precursores de osteoclastos), y a su vez, disminuyen la sensibilidad del osteoclasto a la TSH<sup>29</sup>.

En nuestro estudio no se puede aclarar esta situación ya que solo participaron 4 mujeres postmenopáusicas en cada grupo, sin embargo, se puede mencionar que de las 4 mujeres postmenopáusicas del grupo de estudio, una con masa ósea baja al inicio del estudio, progresó hacia el diagnóstico de osteoporosis; por su parte, de las 9 mujeres premenopáusicas del grupo de estudio sólo una progresó de masa ósea adecuada a osteopenia y la única del grupo con una masa ósea baja desde el inicio del estudio se mantuvo sin cambios. Sin embargo, este hallazgo perdió relevancia al comparar con el grupo control, ya que dos mujeres postmenopáusicas progresaron de masa ósea adecuada a osteopenia y de osteopenia a osteoporosis.

La controversia sobre la afectación de la densidad mineral ósea en pacientes con terapia supresiva se mantiene tanto en mujeres postmenopáusicas como premenopáusicas, debido en parte a la falta de estudios prospectivos contundentes desde el punto de vista estadístico; al respecto, la revisión presentada por Nicholls y col. reporta 30 estudios sobre densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, 11 de éstos describen disminución de la densidad mineral ósea mientras que los otros 19 no muestran cambios importantes; concluyen que en este grupo de pacientes pudiera darse una disminución de la densidad mineral ósea por lo que se recomienda su monitorización<sup>8</sup>.

Si bien nuestro estudio sólo contó con la participación de dos hombres con terapia supresiva, lo cual hace difícil llegar a una conclusión significativa, es importante destacar el hallazgo en uno de ellos, quien inició su terapia supresiva con masa ósea baja y al cabo de un año progresó a osteoporosis, a pesar de mantener suplementación adecuada con calcio y vitamina D. Este punto es

resaltante ya que en estudios previos sobre la afectación de la densidad mineral ósea en sujetos masculinos tratados con terapia supresiva no se había descrito este efecto; si bien son pocos los estudios al respecto, el estudio de Reverter y col. registró un seguimiento de aproximadamente 15 años sin encontrar impacto sobre la masa ósea de los hombres<sup>20</sup>.

Por otra parte, nuestro grupo de estudio mantuvo casi en su totalidad suplementación con calcio y vitamina D, pero a pesar de ello, se observó reducción de la DMO y disminución significativa del T score femoral, a diferencia del grupo control, donde no se observaron cambios significativos a pesar de que la mayoría no tenía suplementación de calcio y vitamina D. Esto resalta el efecto deletéreo que pudiera tener la terapia supresiva con levotiroxina sobre el recambio óseo.

Gómez de Melo y col. mencionan el bajo índice de masa corporal en combinación con terapia supresiva como factor de riesgo relacionado a la pérdida de masa ósea, correlación que evidenciaron en su estudio, si bien no encontraron aumento de la prevalencia de osteopenia ni de osteoporosis<sup>31</sup>. En nuestro estudio el índice de masa corporal promedio al inicio fue de 26,87 kg/m<sup>2</sup> en el grupo de estudio y 27 kg/m<sup>2</sup> en el grupo control, manteniéndose a lo largo del seguimiento sin variaciones significativas, y no hubo pacientes con bajo índice de masa corporal como factor de riesgo aditivo en la pérdida de densidad mineral ósea de individuos con terapia supresiva, por lo que no se puede concluir al respecto.

## **Conclusiones**

En resumen, nuestro trabajo demostró una reducción de la densidad mineral ósea a predominio femoral, con lo cual los efectos proresortivos de la terapia supresiva con levotiroxina parecen ser ciertos. Si bien muchos trabajos son contrarios a nuestros resultados, también muchos otros los apoyan, con lo cual se permite pensar que la respuesta final a este dilema no se ha encontrado aún. Considerando nuestras limitantes en este estudio, como lo fueron el tamaño escaso de la muestra y el tiempo corto de seguimiento, se considera oportuno continuar esta línea de investigación con miras a lograr una base de datos más importante y tratar de esclarecer la controversia.

## **Recomendaciones**

Si bien hasta la fecha no hay un consenso establecido sobre la prevención antiresortiva en pacientes tratados con terapia supresiva, se sugiere la adición de suplementos de calcio y vitamina D durante el mismo así como la vigilancia de la densidad mineral ósea del paciente mediante la realización de densitometrías óseas basales y de seguimiento con énfasis en aquellas mujeres postmenopáusicas.

## Referencias Bibliográficas

1. Eftekhari M, Asadollahi A, Beiki D, Izadyar S, Gholamrezanezhad A, Assadi M, et al. The long term effect of levothyroxine on bone mineral density in patients with well differentiated thyroid carcinoma after treatment. *Hell J Nucl Med* 2008;11(3):160-163.
2. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214.
3. Cooper D. TSH Suppressive Therapy: an overview of longterm clinical consequences. *Hormones* 2010;9(1):57-59.
4. Zafón C. Tratamiento Supresor de la TSH en el Cancer Diferenciado de Tiroides. Un dogma en revisión. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(2):125-130.
5. Biondi B and Cooper C. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
6. Tresguerres J y otros autores. *Fisiología Humana*. 3ª edición. McGraw Hill. 2005.
7. Cheng S, Leonard J and Davis P. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocr Rev*. 2010;31(2):139-170.
8. Nicholls J, Brassill M, Williams J and Bassett D. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol*. 2012;213:209-221.
9. Gorka J, Taylor-Gjevre R and Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone mineral density. *Inter J Endocrinol*. 2013;638-727
10. Svare A, Lund Nilsen T, Bjoro T, Forsmo S, Schei B and Langhammer A. Hyperthyroid levels of THS correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:779-786.
11. Mazzaferri EL and Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
12. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, et al. An updated systematic review and commentary examining the

- effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(2):457-480.
13. Williams. *Tratado de Endocrinología.* 12<sup>va</sup> edición. EEUU. 2011.
  14. Romero Barco C, Arija A y Rodriguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin.* 2012;8(2):149-152.
  15. Farber J and Galloe A. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-Thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-356.
  16. Larijani B, Gharibdoost F, Pahouji M, Sadjadi A, Aghakhani S, Eshraghian R, et al. Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women. *J Clin Pharm and Therap* 2004;29:1-5.
  17. Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, Bukovic D, Klobucar A, Usadel H, et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res.* 2005;10:480-488.
  18. Schneider R, Schneider M, Reiners C and Schneider P. Effects of Levothyroxine on Bone Mineral Density, Muscle Force and Bone Turn Over Markers: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3926-3934.
  19. Belaya Z, Melnichenko G, Rozhinskaya L, Fadeev V, Alekseeva T, Dorofeeva O, et al. Subclinical Hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones* 2007;6(1):62-70.
  20. Reverter J, Colome E, Holgado S, Aguilera E, Soldevila B, Mateo L, y col. Bone mineral density and bone fracture in male patients receiving long term suppressive levothyroxine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr* 2010;37:467-472
  21. Marcocci C, Golia F, Vignali E and Pinchera A. Skeletal Integrity in Men Treated with Suppressive Doses of L-Thyroxine. *J Bone and Miner Res.* 1997;12(1):72-77.
  22. Bauer D, Fairbanks L, Berghofer A, Hierholzer J, Bschor T, Baethge C, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001;134:561-568.

23. Flynn R, Bonellie S, Jung R, Macdonald T, Morris A and Leese G. 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(1):186-193.
24. Lo C, Chan W, Lam K and Wan K. Follicular Thyroid Carcinoma the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg* 2005;242:708-715.
25. WHO scientific group. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization. Singapore. 2003.
26. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, Wirth CD, Peeters RP, Asvold VO, den Elzen WP, Luben RN, Imaizumi M, Bremner AP, Gogakos A, Eastell R, Kearney PM, Strotmeyer ES, Wallace ER, Hoff M, Ceresini G, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Stott DJ, Westendorp RG, Khaw KT, Langhammer A, Ferrucci L, Gussekloo J, Williams GR, Walsh JP, Jüni P, Aujesky D, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2055-2065.
27. Kim CW, Hong S, Oh SH, Lee JJ, Han JY, Hong S, Kim SH, Nam M, Kim YS. Change of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients on suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Metab*. 2015;22:135-141.
28. Lee MY, Park JH, Bae KS, Jee YG, Ko AN, Shin JY, Lim JS, Chung CH, Kang SJ. Bone mineral density and bone turnover markers in patients on long-term suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86:55-60.
29. Fröhlich E, Wahl R. Impact of isolated TSH levels in and out of normal range on different tissues. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep 21 (Epub ahead of printing).
30. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150:1250-1257.
31. Gómez de Melo T, Montalli da Asuncao V, de Oliveira Santos A, Engelbrecht Zantut-Wittmann D. Low BMI and low TSH value as risk factors related to bone mineral density in postmenopausal women under

levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. Thyroid Research. 2015;8:7.

## Anexo 1

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. DMO EN PAC CON TS POR CA TIROIDES

Ficha N°: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

#### 1.-Datos de Identificación:

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_ Sexo (F-M): \_\_\_\_\_

Fecha Nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad (años): \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Tlf fijo: \_\_\_\_\_ Tlf móvil: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_

#### 2.-Antecedentes Personales:

Fx previas: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Uso de esteroides: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Suplemento de calcio:  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Suplemento Vit D: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Edad menopausia: \_\_\_\_\_

Uso de terapia de reemplazo hormonal: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Duración: \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

Que medicamentos recibe y desde cuando:

\_\_\_\_\_

**ANTES DE LA INTERVENCIÓN: FECHA:** \_\_\_\_\_

#### 3.-Datos Antropométricos:

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ TA Sist: \_\_\_\_\_

TA Diastólica: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

#### 4.-Exámenes Paraclínicos de Tiroides:

Marcador óseo de síntesis: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Marcador óseo de resorción: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

TSH basal: \_\_\_\_\_ 2 meses: \_\_\_\_\_

T4L basal: \_\_\_\_\_ 2 meses: \_\_\_\_\_

Calcio sérico basal: \_\_\_\_\_ Fósforo sérico basal: \_\_\_\_\_

#### 5.-Datos de Densitometría:

DMO femoral total: \_\_\_\_\_ DMO cuello femoral: \_\_\_\_\_  
femoral total: \_\_\_\_\_ cuello femoral: \_\_\_\_\_  
DMO lumbar total: \_\_\_\_\_ lumbar total: \_\_\_\_\_

**DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN (1 año): FECHA:** \_\_\_\_\_

**6.-Edad:** \_\_\_\_\_

**7.-Datos Antropométricos:**

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ TA Sistólica: \_\_\_\_\_  
TA Diastólica: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

**8.-Exámenes Paraclínicos de Tiroides:** \_\_\_\_\_

Marcador óseo de síntesis: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_ VN: \_\_\_\_\_

Marcador óseo de resorción: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_ VN: \_\_\_\_\_

TSH 1 año: \_\_\_\_\_ T4L 1 año: \_\_\_\_\_

Calcio sérico: \_\_\_\_\_ Fósforo sérico: \_\_\_\_\_

**9.-Datos de Densitometría:**

DMO femoral total: \_\_\_\_\_ DMO cuello femoral: \_\_\_\_\_

femoral total: \_\_\_\_\_ cuello femoral: \_\_\_\_\_

DMO lumbar total: \_\_\_\_\_ lumbar total: \_\_\_\_\_

www.bdigital.ula.ve

## Anexo 2

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### *Participante Adulto*

En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes se está realizando un proyecto de investigación titulado “ Efecto de la terapia supresiva con levotiroxina sobre la densidad mineral ósea en pacientes posttiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides”, con el objeto de evaluar el efecto de la terapia supresiva con levotiroxina sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de síntesis y de resorción ósea en pacientes posttiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.

Yo, \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

Nacionalidad \_\_\_\_\_ Estado civil \_\_\_\_\_

Siendo mayor de edad, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que más abajo indico, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, de todos los aspectos relacionados con este trabajo de investigación y tener conocimiento claro de los objetivos del mismo.
2. Conocer bien el protocolo expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación consiste en: *(se detallan los métodos y procedimientos a que se someterá el paciente, ej)*
  - 2.1 Interrogatorio
  - 2.2 Realización de estudios paraclínicos obtenidos por muestra de sangre venosa tomada del antebrazo
  - 2.3 Realización de densitometría ósea
  - 2.4. Indicaciones médicas para ajuste del tratamiento con levotiroxina (grupo de estudio)
  - 2.5 Repetición de estudios paraclínicos y densitometría al año de seguimiento

3. Que mi participación en dicho estudio no conlleva riesgos para mi salud.
4. Que los datos obtenidos durante el estudio guardarán carácter confidencial.
5. Que la información obtenida de la investigación, sobre mi participación, me será notificada por el equipo investigador responsable.
6. Que cualquier pregunta que tenga en relación con éste estudio, me será respondida oportunamente por parte del (la) responsable de la investigación: Dr.(a) Genoveva Pedrique, Teléfono 0414-747.63.43, Residente del postgrado de Endocrinología del IAHULA, quien usará la información obtenida para cumplir con su Trabajo Especial de Grado, o por la Dr.(a) Mariela Paoli, Teléfono: 0414-978.99.95, adjunto del Servicio de Endocrinología.

**DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO.**

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a éste formato de consentimiento:

1. Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez doy mi consentimiento al equipo de investigadores a realizar las evaluaciones ya descritas.
2. Me comprometo a colaborar con el cumplimiento de las indicaciones.
3. Me reservo el derecho de revocar este consentimiento y donación en cualquier momento sin que conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mí.

Nombre: \_\_\_\_\_ C.I. No \_\_\_\_\_

En \_\_\_\_\_ (lugar) \_\_\_\_\_ a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

Firma: \_\_\_\_\_.

**DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR.**

Luego de haber explicado detalladamente al Sr (a) \_\_\_\_\_ la naturaleza del proyecto mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en éste estudio.

Por el equipo de Investigación:

Responsable: Dr.(a) Genoveva Pedrique C.I. 14.700.756. Firma: \_\_\_\_\_

Tutor (a): Dr (a) Mariela Paoli C.I. \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

En Mérida, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.