



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA



División de Estudios de Posgrado e Investigación.

SECRETARIA DE SALUD

Hospital Juárez de México.

***EFECTO DEL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO EN
PACIENTES MENOPÁUSICAS CON HIPOTIROIDISMO Y
DISLIPIDEMIA***

*TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPOMA DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
PRESENTA LA DRA.*

JANET MODESTA RODRIGUEZ ROMAN

ASESOR DE TESIS: DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. LUIS DELGADO REYES.

*Director de Enseñanza
Hospital Juárez de México*

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN

*Jefe de Servicio de Biología de la Reproducción Humana.
Hospital Juárez de México
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado Biología de la
Reproducción Humana.
Asesor de Tesis.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios sobre todas las cosas.

A mis padres: Juan y Albi

Quienes siempre me han brindado amor, apoyo y fortaleza para seguir adelante.

A Fabián

Quien ha sido mi aliciente para seguir este nuevo camino juntos.

Gracias vivir conmigo este amor inacabable

A mis hermanos: Hugo, Edith y Ricardo

Por su gran amor y apoyo incondicional

A la Dra. Imelda

Quien por sus enseñanzas y consejos ha impulsado en mí, ser una mejor profesionalista.

A todos ustedes

MIL GRACIAS!

INDICE

Resumen.....	I
Abstrac.....	III
1. Introducción	
1.1 Menopausia y Dislipidemia.....	1
1.2 Menopausia e Hipotiroidismo.....	5
1.2.1 Etiología y patogenia.....	6
1.2.2 Manifestaciones clínicas.....	7
1.2.3 Hipotiroidismo y alteraciones vasculares.....	9
1.2.4 Tratamiento del Hipotiroidismo.....	10
Delimitación e Identificación del problema.....	12
Planteamiento de la Hipótesis.....	12
Hipótesis nula.....	12
Objetivos.....	12
Tipo de estudio.....	12
Determinación de variables.....	12
Material y métodos.....	12
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Criterios de eliminación.....	13
Pruebas estadísticas.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23

Anexos.....	A
Consentimiento Informado.....	B
Hoja de captura de datos.....	C

***EFFECTO DEL TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDISMO SOBRE LAS
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LÍPIDOS EN PACIENTES MENOPÁUSICAS***

Introducción.

La disfunción tiroidea es común en edad avanzada y ocurre a menudo inadvertida. El hipotiroidismo incipiente se ha reportado en 7.1-17.6% en las mujeres mayores. La patología tiroidea es un reto diagnóstico en la tercera edad, ya que su presentación clínica, sus signos y síntomas son inespecíficos, es con frecuencia atribuida a otras enfermedades o al proceso normal de envejecimiento. Al mismo tiempo, las pruebas de función tiroidea pueden ser erróneamente interpretadas. El hipotiroidismo es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Existen muchos mecanismos que explican esta asociación. En los cuales existe alteración en el metabolismo de los lípidos, incremento de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, lipoproteína a, daño vascular mediado por complejos inmunes y perfil de coagulación, han sido sugeridos como mecanismos que pueden relacionar el hipotiroidismo y enfermedad vascular.

Objetivo:

Valorar si el tratamiento de hipotiroidismo modifica las concentraciones séricas de lípidos en mujeres menopáusicas con hipotiroidismo bioquímico y dislipidemia.

Tipo de estudio:

Estudio longitudinal, comparativo, clínico, no experimental.

Material y Métodos:

Se revisarán expedientes de mujeres menopáusicas con hipotiroidismo subclínico enero 2007 a Julio 2008, se registró las concentraciones séricas de: colesterol total, HDL

(lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad), Triglicéridos, basal y post tratamiento con levotiroxina.

Se realizaron 3 determinaciones séricas de: colesterol total, HDL, LDL y Triglicéridos: al inicio del estudio (basal: sin levotiroxina), a los tres y seis meses (con levotiroxina).

Resultados:

Se estudiaron 30 pacientes con hipotiroidismo subclínico en la edad comprendida de 46-70 años, la edad promedio fue 54.3 ± 6.4 SD. Las pacientes que cursaban con enfermedad agregada fueron $n=17$, donde las cuales fueron: Diabetes Mellitus $n=2$, Hipertensión arterial $n=6$, Otras $n=9$.

Las pacientes estudiadas presentaron su menarca a 12.5 ± 2.8 años de edad, 47% de las pacientes presentaron menopausia espontanea, el resto fue quirúrgica (53%). El tiempo de menopausia promedio que cursaban las pacientes fue 9.2 ± 6.8 años.

En las determinaciones séricas de lípidos (basal y a los 6 meses post tratamiento) encontramos lo siguiente: Colesterol total 213 ± 43 y 205.7 ± 39.1 , HDL 50.2 ± 10 y 49.2 ± 8.6 , LDL 141 ± 44.1 y 132.6 ± 35.8 , triglicéridos 176 ± 82 y 147.3 ± 40.3 , Riesgo aterogénico 4.3 ± 0.84 y 4.1 ± 0.79 . TSH 7.5 ± 2.9 y 2.08 ± 1.26 .

Conclusiones.

Aunque si disminuyo las concentraciones séricas de Colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos y riesgo aterogénico en forma considerable, en nuestro estudio no existió diferencia estadística significativa excepto en los triglicéridos (P: 0.030).

Se necesita de estudios prospectivos de mayor tiempo de seguimiento para determinar si la levotiroxina favorece a la disminución de enfermedad cardiovascular.

The Effect of Hypothyroidism Treatment on Serum Lipid Concentrations in Menopausal Patients

Introduction:

Thyroid dysfunction is common among the elderly and frequently occurs unnoticed. Incipient Hypothyroidism has been reported in 7.1 to 17.6 % of elderly women. Thyroid pathology is a diagnostic challenge in elderly women because its clinical presentation with non-specific signs and symptoms is frequently attributed to other diseases or to the natural aging process. At the same time, thyroid function tests can be erroneously misinterpreted. Hypothyroidism is a risk factor for cardiovascular disease. There are many mechanisms which explain this association. Some of which include the alteration of the metabolism of lipids, the increase oxidation of low density lipoproteins, triglycerides, lipoprotein a, hyperhomocysteinemia, vascular injury through immune complexes, increase in coagulation factors, have been suggested as mechanisms that relate hypothyroidism to vascular disease.

Objective:

To assess if treatment of hypothyroidism improves serum lipid concentrations in women with hypothyroidism and dislipidemia.

Type of Study:

Longitudinal, comparative, clinical, no experimental study.

Materials and Methods:

The charts of menopausal females with subclinical hypothyroidism from January 2007 to July 2008 were reviewed making note of their serum concentrations of total cholesterol, HDL(high density lipoprotein), LDL(low density lipoprotein), triglycerides, both baseline and post treatment using levothyroxine.

There were 3 serum measurements of total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides: initially (baseline: without levothyroxine), at three months and at six months of treatment (with levothyroxine).

Results:

The study included 30 patients with subclinical hypothyroidism within the ages of 46-70 years; the average age was 54.3 ± 6.4 S.D., range of 24. The patients with additional diseases were n= 17, which were: Diabetes Mellitus n= 2, Hypertension n= 6, Other n= 9.

The patients in the study presented with menarche at 12.5 ± 2.8 years of age, 47% of the patients presented with spontaneous menopause, the rest had surgically induced menopause (hysterectomy) (53%). The onset of menopause in average was 9.2 ± 6.8 years.

The determined serum lipids(baseline and 6 months post treatment) showed the following: Total cholesterol 213 ± 43 and 205.7 ± 39.1 respectively, HDL 50.2 ± 10 and 49.2 ± 8.6 respectively, LDL 141 ± 44 and 132.6 ± 35.8 respectively, triglycerides 176 ± 82 and 147.3 ± 40.3 respectively, atherogenic risk 4.3 ± 0.84 and 4.1 ± 0.79 respectively, TSH 7.5 ± 2.9 and 2.08 ± 1.26 respectively.

Conclusions:

Although the serum concentrations of total cholesterol, low density lipoproteins (LDL), triglycerides and atherogenic risk were lowered considerably, the study did not show statistical significance.

A prolonged prospective study is needed to determine if levothyroxine lowers cardiovascular disease.

DELIMITACIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

¿Las pacientes con hipotiroidismo y dislipidemia en la menopausia, modifican sus concentraciones séricas de lípidos al recibir tratamiento con levotiroxina?

Introducción.

MENOPAUSIA Y DISLIPIDEMIA.

Como consecuencia de la disminución estrogénica en la mujer postmenopáusica, ya sea natural o quirúrgica, se produce un deterioro del perfil lipídico y lipoproteico. Estas alteraciones comienzan a manifestarse en la mujer desde la transición a la menopausia, con el inicio de las primeras alteraciones hormonales.

Los estrógenos actúan sobre el perfil lipídico-lipoproteico, fundamentalmente estimulando la síntesis de receptores para LDL. Cuando disminuyen los estrógenos, se reduce el número de receptores LDL, lo que determina que las lipoproteínas estén más tiempo en la circulación plasmática y sufran mayores alteraciones. Estas modificaciones, inducen un menor reconocimiento de las lipoproteínas por los receptores LDL y, por tanto, mayor porcentaje de captación por los macrófagos de la pared arterial. Las modificaciones más frecuentes que puede presentar una paciente como consecuencia de la deficiencia estrogénica son:

- **Aumento de LDL:** Como consecuencia inmediata del deterioro del perfil hormonal, se produce un aumento en la concentración plasmática de LDL y, por lo tanto, del colesterol total.
- **Oxidación de LDL:** la LDL se oxida en la pared arterial como resultado de la acción de los radicales libres y los antioxidantes, como la vitamina E; los estrógenos han demostrado *in vitro* acción antioxidante sobre las lipoproteínas.
- **Lipoproteínas enriquecidas en triglicéridos:** En las mujeres postmenopáusicas, se observa una mayor concentración de estas lipoproteínas y, además, las LDL

están modificadas debido a su enriquecimiento en triglicéridos, lo que incrementa aun más su aterogenicidad. Este enriquecimiento en triglicéridos de estas lipoproteínas características como ricas en colesterol sería consecuencia de mayores intercambios de lípidos entre estas lipoproteínas con las VLDL.

- LDL. Las primeras partículas de LDL recién formadas, en la cascada catabólica de lipoproteínas, contienen mayor proporción de triglicéridos y constituyen un buen sustrato para que la enzima lipasa hepática continúe funcionando y generar así la LDL. En la medida que la LDL contenga triglicéridos. La lipasa hepática puede seguir actuando y finalmente conducir a la formación de una partícula de LDL pequeña y densa. La disminución de estrógenos en la post menopausia determina un aumento en la actividad de la enzima, la cual va a hidrolizar continuamente triglicéridos de LDL favoreciendo un predominio de LDL pequeña y densa.

La LDL es más aterogénica, principalmente porque presenta:

1. Menor tamaño y por lo tanto, atraviesa más fácilmente la pared arterial
2. Mayor afinidad por los proteoglicanos de la matriz extracelular de la pared arterial.
3. Mayor susceptibilidad a la oxidación por su menor contenido de antioxidantes.

- La hipertrigliceridemia no es una consecuencia de la menopausia.

Sin embargo el valor de los triglicéridos puede aumentar por encima de los 150mg/dl, límite sobre el cual es frecuente encontrar incremento de LDL. Este

aumento de triglicéridos se relaciona, fundamentalmente, al síndrome metabólico e insulino resistencia, cuya frecuencia aumenta en la postmenopáusia. El riesgo aterogénico con respecto a los lípidos en la mujer postmenopáusia es por aumento de LDL y otras lipoproteínas con apoproteína B (apo B) modificadas y no por disminución de HDL.

En cuanto a los niveles de HDL, los primeros estudios observaron disminución de las HDL en la posmenopáusia; sin embargo, hasta hace pocos años, los resultados eran controvertidos. En la actualidad a partir de numerosos estudios se tiende a observar que la concentración de HDL no varía sustancialmente luego de la menopausia. De todas maneras la observación de que los niveles de HDL no descienden no significa que esta lipoproteína no pueda sufrir otras modificaciones como las LDL, por ejemplo, enriquecimiento en triglicéridos o mayor oxidación, las cuales podrían influir en su eficiencia antiestrogénica.

Un nivel sérico elevado de colesterol, está asociado con incremento en el riesgo para desarrollar aterosclerosis coronaria prematura.¹ Por ello la importancia de mantener dentro de parámetros normales el perfil de lípidos. El índice aterogénico o riesgo aterogénico, resulta de dividir el CT/HDL-C. Se considera normal un índice menor de 3.8.²

Durante el envejecimiento fisiológico, las coronarias, así como el resto de las arterias del organismo, engrosan su íntima a expensas de un aumento en el contenido de calcio, fosfolípidos y de ésteres de colesterol, en una proporción que se evalúa en 10 mg de

colesterol por cada gramo de tejido. Además sus células endoteliales dejan de ser lisas, homogéneas y bien orientadas para adoptar forma, tamaño y orientación heterogénea, lo que obstaculiza el flujo laminar y favorece el depósito de las sustancias lipídicas ya señaladas. Consecuencias muy importantes de todos estos cambios son un endurecimiento de la pared con una reducción de la luz arterial, mayor vulnerabilidad a la agresión aterosclerosa y una mayor susceptibilidad clínica ante cualquier tipo de agresión. En cuanto a la aorta este vaso se dilata y se alarga.

Se han realizado múltiples estudios en los que se compara a las mujeres pre y post menopáusicas, en términos generales, niveles más altos de colesterol total y de colesterol LDL, una disminución del colesterol HDL y un aumento de la lipoproteína.³

Cuadro I. Clasificación ATP III de Colesterol de HDL, LDL, y Triglicéridos⁴.

Colesterol total (mg/dl)

<200	Deseable
200-230	Límite Alto
≥240	Elevado

HDL (mg/dl)

<40	Bajo (Considerar que <50 mg/dl como bajo para las mujeres)
>60	Elevado

LDL (mg/dl)

<100	óptimo.
100-129	Cerca del óptimo
130-159	Límite alto
160-189	Elevado
>190	Muy elevado

Triglicéridos (mg/dl)

<150	Normal
150-199	Límite alto
200-499	Elevado
>500	Muy elevado

ATP III JAMA 2001;285:2486-2497.

MENOPAUSIA E HIPOTIROIDISMO.

La disfunción tiroidea es común en edad avanzada y ocurre a menudo inadvertido. El hipotiroidismo incipiente se ha reportado en 7.1-17.6% en las mujeres mayores⁵.

En el estudio SWAN, un estudio multiétnico, multidisciplinario, valoraron la historia natural de la transición de la menopausia, en donde encontraron una incidencia de hipotiroidismo en mujeres menopáusicas en mujeres Hispánicas de 7.9%, Africo-Americanas 3.5%, Chinas 6.8%, Japonesas 1.6%. Además valoraron la asociación de hipotiroidismo subclínico y lipoproteínas séricas, en donde encontraron asociación significativa entre

estos.¹ La patología tiroidea supone un reto diagnóstico en la tercera edad, ya que su presentación clínica, con signos y síntomas inespecíficos, es con frecuencia atribuida a otras enfermedades o al proceso normal de envejecimiento. Al mismo tiempo, las pruebas de función tiroidea pueden ser erróneamente interpretados en presencia de procesos agudos, patología crónica o uso de medicación. El retraso en su diagnóstico y tratamiento puede tener consecuencias graves y no recuperables en el anciano y suponer en ocasiones un riesgo vital.

En la glándula tiroidea, como consecuencia del envejecimiento, se producen una serie de cambios anatómicos y fisiológicos en lo que existe un menor peso de la glándula y un aumento de la fibrosis y la infiltración linfocitaria. No hay cambios en los niveles circulantes de T4 (tiroxina) ya que, aunque hay una disminución de su producción, también disminuye su degradación. Las cifras de T3 (triyodotironina) suelen estar algo disminuidas por el menor paso de T4 a T3, sobre todo en presencia de enfermedades no tiroideas. Los niveles de TSH (hormona estimulante del tiroides) no cambian o lo hacen mínimamente en las personas sanas de edad avanzada. Algunos estudios muestran que los niveles de TSH se mantienen estables hasta la octava década de la vida en ancianos sanos, y que disminuyen en la vejez extrema. La respuesta de secreción de TSH a la estimulación de TRH varía en los distintos estudios según la población estudiada. Se ha visto también una disminución de la variación diurna y una atenuación del pico nocturno de TSH.⁷

La prevalencia del hipotiroidismo en población anciana oscila entre el 1,7 y el 13,7%, dependiendo de la población estudiada y los criterios de selección establecidos en

los distintos estudios. Es mayor en mujeres y existen variaciones geográficas importantes en relación al aporte de yodo con la dieta.

Etiología y patogenia

La causa más frecuente de hipotiroidismo primario adquirido es la tiroiditis crónica autoinmune (TCA) caracterizada por la pérdida de tejido tiroideo funcional. La histopatología muestra una infiltración linfocitaria focal o difusa y fibrosis de la glándula. Existe una forma bociosa (enfermedad de Hashimoto) y una forma atrófica (mixedema atrófico). Es más frecuente en mujeres y existe una clara predisposición genética a padecerla. Los anticuerpos anti-peroxidasa (anti-TPO) son positivos en más del 90% de los casos, mientras que los antitiroglobulina sólo en un 60%. La segunda causa más frecuente de hipotiroidismo es el secundario a radiación o ablación quirúrgica del tiroides. La radiación puede haber sido externa, por tumores de cabeza y cuello o por el tratamiento de un hipertiroidismo con radioyodo. En ambos casos, al igual que en la tiroidectomía parcial, el hipotiroidismo puede aparecer de forma tardía, después de años de haber recibido el tratamiento.

Los fármacos son otra causa frecuente de hipotiroidismo, bien por interferencia en la producción de hormonas o por mecanismos autoinmunes. La amiodarona, de uso frecuente en el anciano, el litio y los antitiroideos son los más comúnmente implicados. Algunos agentes quimioterápicos o el alfa-interferón también pueden inducirlo. Otras causas raras de hipotiroidismo están relacionadas con enfermedades infiltrativas: hemocromatosis, amiloidosis, esclerodermia y otras. El hipotiroidismo central es casi excepcional en los ancianos, y se debe a una alteración anatómica o funcional de la

hipófisis y/o el hipotálamo. Generalmente es consecuencia de tumores (primarios o metastásicos), radiación externa, infecciones, traumatismos o cirugía.

Manifestaciones clínicas

En el anciano la clínica es insidiosa e inespecífica. El diagnóstico clínico se realiza habitualmente en menos del 10% de los casos, por lo que es fundamental un alto nivel de sospecha y realizar un tamizaje adecuado. Los síntomas y signos clásicos pueden ser menos habituales y se confunden a menudo con el proceso del envejecimiento u otras patologías frecuentes en el anciano. Es típica la piel seca, intolerancia al frío, letargia, ganancia de peso, voz ruda, bradicardia, estreñimiento, pero pueden aparecer síntomas menos característicos como la pérdida de peso, presente hasta en un 13% de los ancianos hipotiroideos.⁸ Otras formas más severas de presentación pueden ser la hipotermia, insuficiencia cardiaca congestiva, derrame pericárdico o pleural, coagulopatía, depresión, psicosis, ataxia y coma.

El hipotiroidismo se incluye en el diagnóstico diferencial de las demencias reversibles; sin embargo, en pacientes con demencia diagnosticados de hipotiroidismo y tratados, rara vez revierten o mejoran los síntomas cognitivos.

Cuadro II. Evaluación de laboratorio en hipotiroidismo¹:

TSH	T4 Libre	T3 Libre	Diagnostico
Alto	Bajo	Bajo	Hipotiroidismo primario
Alto (10mU/L)	Normal	Normal	Hipotiroidismo subclínico con riesgo de desarrollar en un futuro hipotiroidismo.
Alto (6-10mU/L)	Normal	Normal	Hipotiroidismo subclínico con bajo riesgo de desarrollar en un futuro hipotiroidismo.
Alto	Alto	Bajo	Ausencia congénita de enzima convertidora T ₄ -T ₃
Alta	Alta	Alta	Resistencia periférica de hormona tiroidea.
Baja	Baja	Baja	Deficiencia de tiroxina en Hipófisis ó terapia de reemplazo excesiva.

TSH= Hormona estimulante de tiroides. T4= Tiroxina T3= Triyodotironina.

En el hipotiroidismo precoz, con síntomas o signos indetectables, un estado de descompensación puede diagnosticarse mediante una TSH elevada (mayor que el límite superior del intervalo normal (0.45-4.0)^{10,11}, y una T4 normal (denominado hipotiroidismo subclínico). La prevalencia es mayor en las mujeres y aumenta con la edad. Muchas de estas pacientes (pero no todas) con el tiempo presentarán hipotiroidismo clínico con concentraciones bajas de T4. Una buena razón para tratar el hipotiroidismo subclínico es evitar el desarrollo de bocio. Además, algunas pacientes en retrospectiva (después del tratamiento) reconocen una mejoría física y bienestar mental. Las pacientes con

hipotiroidismo subclínico padecen alteraciones del metabolismo energético en el músculo esquelético. Se ha documentado una mejoría del déficit de la función cognitiva y del comportamiento emocional con el tratamiento del hipotiroidismo subclínico con tiroxina⁴. En las pacientes asintomáticas esta justificado medir los anticuerpos antitiroideos. Una prueba positiva identifica a las pacientes en las que probablemente se desarrolla un hipotiroidismo subclínico, con una tasa anual de aproximadamente el 20%. Cerca del 10% de las mujeres ancianas padece hipotiroidismo subclínico, un factor de riesgo importante de enfermedad coronaria¹².

HIPOTIROIDISMO Y ALTERACIONES VASCULARES.

El hipotiroidismo es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Existen muchos mecanismos que explican esta asociación; en los cuales existe alteración en el metabolismo de los lípidos, incremento de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, lipoproteína a, hiperhomocisteinemia, daño vascular mediado por complejos inmunes, perfil de coagulación, han sido sugeridos como mecanismos que pueden relacionar el hipotiroidismo y enfermedad vascular.

El trastorno típico de las lipoproteínas relacionado con hipotiroidismo, consiste en concentraciones elevadas de LDL (lipoproteínas de baja densidad) e IDL (lipoproteínas de intermedia densidad). El aumento en el contenido de apo-E en la VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) e IDL, es congruente con un incremento en las partículas remanentes en plasma. Además de las LDL elevadas, algunos pacientes pueden tener lipemia. La hiperlipemia del hipotiroidismo puede presentarse en pacientes sin signos o síntomas

evidentes de disminución de la función tiroidea. Se deprime la excreción biliar de colesterol y ácidos biliares; sin embargo, también se reduce la biosíntesis de colesterol. Los almacenes de colesterol en los tejidos parecen aumentar, aunque disminuye el número de receptores B-100: E en las células. La actividad de la lipasa hepática también se reduce. La aterogénesis se acelera por el mixedema.¹³

En la literatura se refiere que un mecanismo propuesto para causar dislipidemia en el hipotiroidismo es la disminución de la aclaramiento de las LDL, alterando las lipoproteínas IIa, LDL y raramente VLDL β .¹⁴

Se han realizado estudios en donde se valoraran los efectos de la disfunción tiroidea (hiper e hipotiroidismo) en los lípidos séricos, en donde encontraron incremento de colesterol total, HDL, CT/HDL, apo AI y apo E es elevado en un periodo comprendido de tres meses.¹⁵

El endotelio tiene un papel importante en la fisiología cardiovascular. Un endotelio sano mantiene función vascular e integridad a través de la producción de óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadores y vasoconstrictores. Por otra parte hay evidencia amplia, de que la disfunción endotelial es un fenómeno temprano en aterogénesis y ocurre en seres humanos antes de evidencia anatómica de aterosclerosis. La disfunción endotelial se ha reportado en arterias de pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico¹⁶. Otro mecanismo potencial que puede producir aterosclerosis en pacientes con hipotiroidismo pueden ser por mecanismos autoinmunes. Esto está apoyado por la evidencia que demuestra que pacientes con hipotiroidismo con anticuerpos antitiroideos positivos tienen un riesgo 35 veces más incrementado de presentar aterosclerosis¹⁷.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO.

El tratamiento inicial: administración diaria de tirotoxina (T4) sintética. Las mezclas de T4 y T3 en forma de tiroides desecado, proporcionan una cantidad de T3 superior a la secreción tiroidea normal. Es mejor suministrar T4 y permitir que el proceso de conversión periférica proporcione la T3. Los preparados tiroideos “naturales” no son mejores y, de hecho, pueden ser nocivos. Debido al riesgo de enfermedad coronaria en las ancianas, la dosis inicial debe ser de 25-50 mg diarios durante 4 semanas y posteriormente aumentarse en 25 mg diarios cada 4semanas según la evaluación clínica y bioquímica. La dosis necesaria suele estar próxima a 3.3 mg/kg de peso pero puede ser menor en mujeres muy ancianas.

En la literatura se encontró que en 11 de 13 estudios concluyeron que el tratamiento con T4 disminuyó la concentración sérica de colesterol total además de presentar disminución del colesterol de baja densidad.¹⁸ En otros estudios se ha visto que también mejora las concentraciones séricas de triglicéridos.¹⁹

DELIMITACIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

¿Las pacientes con hipotiroidismo y dislipidemia en la menopausia, modifican sus concentraciones séricas de lípidos al recibir tratamiento con levotiroxina?

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

En pacientes menopáusicas con hipotiroidismo y dislipidemia tratadas con levotiroxina disminuyen las concentraciones séricas de lípidos.

HIPOTESIS NULA.

En pacientes menopáusicas con hipotiroidismo y dislipidemia no disminuyen los niveles séricos de lípidos en la terapia con levotiroxina.

OBJETIVO GENERAL

Valorar si el tratamiento de hipotiroidismo modifica las concentraciones séricas de lípidos en mujeres menopáusicas con hipotiroidismo bioquímico y dislipidemia.

TIPO DE ESTUDIO.

Estudio longitudinal, comparativo, clínico, no experimental.

MATERIAL Y METODOS.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que aceptaron protocolo de investigación.
- Mujeres menopáusicas: post quirúrgicas o menopáusicas espontáneas con hipotiroidismo subclínico y dislipidemia.

Hipotiroidismo subclínico: Incluye pacientes con TSH mayor de 4 μ UI/ml y Tiroxina libre menor de 12 pmol/L o tiroxina total menor de 5 μ g/dl.

Dislipidemia: Se define como el hallazgo anormal de uno o más de las siguientes determinaciones séricas de lípidos en ayuno:

HDL \leq 50 mg/dl

Colesterol Total \geq 200 mg/dl,

LDL \geq 160 mg/dl

Triglicéridos \geq 150 mg/dl

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron protocolo de investigación.
- Pacientes menopáusicas sin hipotiroidismo subclínico.
- Pacientes menopáusicas sin dislipidemia.
- Pacientes menopáusicas con hipotiroidismo que reciben terapia hormonal de reemplazo o terapia con hipolipemiente.

Criterios de eliminación:

- Expedientes incompletos.

- Pacientes menopáusicas con hipotiroidismo y dislipidemia severa que ameritaron tratamiento hipolipemiente en la brevedad.

Se revisaron expedientes de mujeres menopáusicas con hipotiroidismo subclínico y dislipidemia de enero 2007 a Julio 2008, se tomó registro de las concentraciones séricas de: colesterol total, HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad), Triglicéridos, basal y post tratamiento con levotiroxina. Se realizaron 3 determinaciones séricas de: colesterol total, HDL, LDL y Triglicéridos: al inicio del estudio (basal: sin levotiroxina), a los tres y seis meses (con levotiroxina).

Las muestras de sangre se obtuvieron después de 8-12 horas de ayuno. El colesterol total y los triglicéridos se determinaron con el autoanalizador ABA-VP usando métodos enzimáticos con estándares y controles en cada prueba. Para analizar la composición química de LDL, esas partículas se aislaron por ultra centrifugación secuencial. La composición lipídica de las fracciones se determinó midiendo colesterol triglicéridos y reacciones enzimáticas.

La concentración de hormonas tiroideas fue determinada por Radioinmunoanálisis, según el método de doble anticuerpo descrito por Van Herle modificado, con intervalo de referencia para la población normal.

Esquema Terapéutico.

El esquema terapéutico que se empleó fué:

Levotiroxina 25 mcg por día (dosis ascendente).

Pruebas estadísticas:

Se realizó captura de datos en Microsoft Excel XP. Y para su análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 16.0

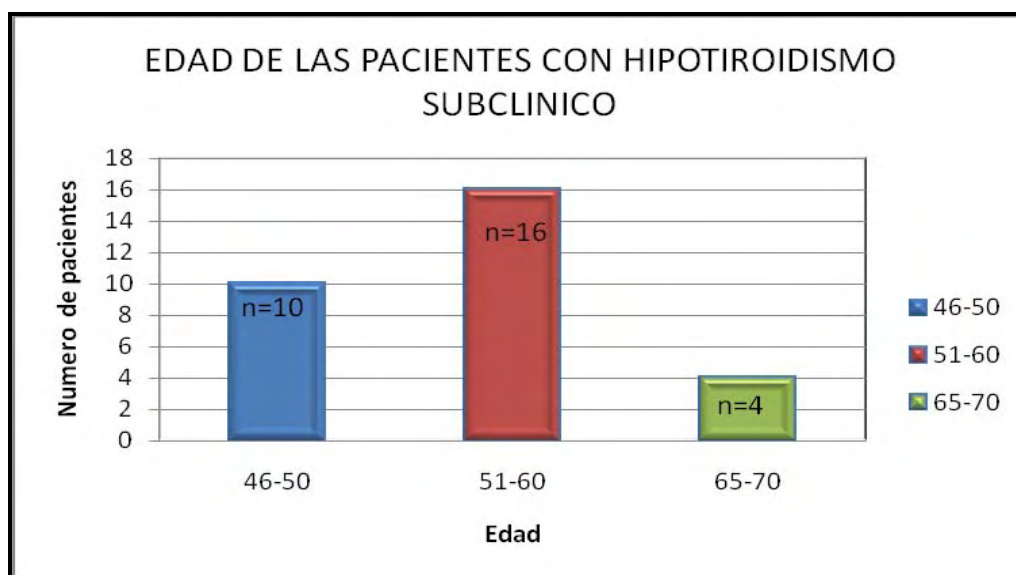
Se realizaron porcentajes de variables cuantitativas, porcentajes para determinación de variables cualitativas y se realizó la prueba τ de Student para comparar los grupos pre y post tratamiento. $P < 0.05$ se considero estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se estudiaron 30 pacientes con hipotiroidismo subclínico entre la edad comprendida de 46-70 años, la edad promedio fue 54.3 ± 6.4 SD, mínimo 46 máximo 70 años. (GRAFICA

D)

GRAFICA I. Edad de las pacientes con hipotiroidismo subclínico y dislipidemia.



Las pacientes que cursaban con enfermedad agregada fueron n=17, las cuales fueron: Diabetes Mellitus n=2, Hipertensión arterial n=6, Otras n=9 (Nefrectomía por Cáncer renal n=1, Poliquistosis renal n=1, Nefrectomía por exclusión renal n=1, Artritis reumatoide n=2, Cáncer de mama n=1, Osteoporosis n=1, Osteopenia n=1, Osteoartrosis n=1).

Las pacientes estudiadas presentaron su menarca a 12.5 ± 2.8 años de edad, 47% de las pacientes presentaron menopausia espontanea, el resto fue quirúrgica (53%). El tiempo de menopausia promedio que cursaban las pacientes fue 9.2 ± 6.8 años.

Los datos antropométricos de las pacientes estudiadas (n=30) fueron: Peso de 64.3 ± 18.6 kg, talla 149 ± 28.1 cm, IMC (Índice de Masa Corporal) 28.6 ± 3.6 kg/m², cintura 91 ± 18.9 cm, Cadera 103 ± 20 cm, ICC (Índice Cintura Cadera) 0.85 ± 0.16 cm. (Tabla I).

TABLA I. Características Antropométricas de las Participantes.

Características	Promedio	SD
Peso (Kg)	64.3	18.6
Talla (cm)	149	28.1
IMC kg/m ²	28.6	3.6
Cintura (cm)	91	18.9
Cadera (cm)	103	20
ICC (cm)	0.85	0.16

SD: Desviación estándar

La dosis terapéutica de levotiroxina empleada en nuestras pacientes fué como mínima 25 mcgs al día, máxima 100 mcgs al día.

En cuanto a las mediciones séricas de lípidos se encontró lo siguiente: (TABLA II y GRAFICA II)

Tabla II. Mediciones Basales, a los 3 y 6 meses post tratamiento con levotiroxina.

	Basal	3 meses post tratamiento	6 meses post tratamiento
Colesterol	213±43	213±35.3 ; P: 0.982	205.7±39.1 ; P: 0.187
HDL	50.2±10	48.5±12.3 ; P: 0.379	49.2±8.6 ; P: 0.550
LDL	141±44.1	142.9±33.1 ; P: 0.825	132.6±35.8 ; P: 0.404
Triglicéridos	176±82	155.6±66.3 ; P: 0.082	147.3±40.3 ; P: 0.030
RA	4.3±0.84	4.4±0.93 ; P: 0.408	4.1±0.79 ; P: 0.259
Glucosa	95.8±13.9	94±10.9 ; P: 0.417	92.2±8.4 ; P: 0.109
TSH	7.5±2.9	3.9±3.05 ; P: 0.01	2.08±1.26 ; P: 0.001

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

RA: Riesgo aterogénico

TSH: Hormona estimulante de tiroides

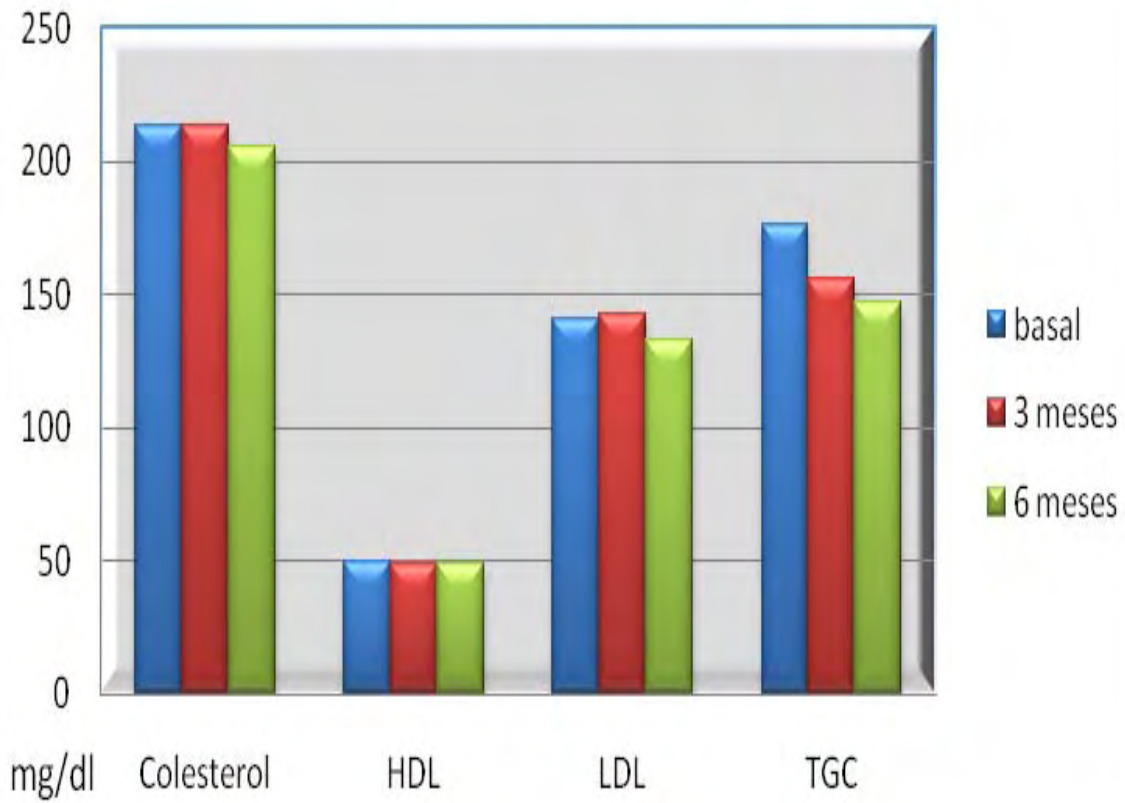
P < 0.05 Estadísticamente significativo

Encontramos disminución en la concentración sérica de las variables estudiadas: colesterol total 213 ± 43 a 205.7 ± 39.1 , HDL 50.2 ± 10 a 49.2 ± 8.6 , LDL 141 ± 44.1 a 132.6 ± 35.8 y triglicéridos 176 ± 82 a 147.3 ± 40.3 (**Grafica II**) así como su Riesgo aterogénico 4.3 ± 0.84 a 4.1 ± 0.79 basal y a los 6 meses respectivamente. Sin embargo no encontramos diferencia estadística significativa ($P<0.05$) en las determinaciones basales, a los 3 y 6 meses post tratamiento, excepto en la medición de triglicéridos a los 6 meses ($P: 0.030$). En la determinación de TSH encontramos 7.5 ± 2.9 a 2.08 basal y a los 6 meses respectivamente, con diferencia significativa en la determinación sérica a los 6 meses ($P: 0.001$).

Se encontraron anticuerpos anti tiroglobulina positivos en el 17% de las pacientes estudiadas ($n=5$).

GRAFICA II **Concentración sérica de Lípidos: Basal y post tratamiento**
(3 y 6 meses) con levotiroxina.

Concentración sérica de lipidos; basal y post tratamiento (3 y 6 meses) con Levotiroxina.



DISCUSIÓN.

La prevalencia del hipotiroidismo incrementa con la edad. El hipotiroidismo subclínico puede ser una manifestación temprana del hipotiroidismo clínico. El hipotiroidismo subclínico está caracterizado por incremento en los niveles séricos de TSH con concentraciones séricas normales de hormonas tiroideas. La anormalidad de los lípidos en la disfunción tiroidea ha sido descrita y los efectos beneficiosos del tratamiento del hipotiroidismo sobre los lípidos ha sido reportada, los efectos del hipotiroidismo sobre los niveles de HDL ha sido contradictoria, se ha encontrado concentraciones elevadas, bajas o normales.¹⁵

El incremento en la incidencia de enfermedad coronaria en sujetos con hipotiroidismo debe ser en parte por las anormalidades en los lípidos encontradas en esta condición.¹⁵

Arinzon, Zuta y Peisakh en un estudio transversal comparativo, con 36 pacientes ancianos con hipotiroidismo clínico y subclínico valoraron las modificaciones de colesterol total, lipoproteínas de baja-alta densidad y triglicéridos. Además valoraron la función cognitiva y mental antes y después del tratamiento sustitutivo con levotiroxina. La respuesta a la terapia de sustitución mejoró las concentraciones sanguíneas de triglicéridos, LDL y TGC después de tres meses en estado eutiroides. No encontraron diferencia significativa en los resultados de ambos grupos (hipotiroidismo clínico e hipotiroidismo subclínico).¹⁹

En una revisión de la literatura por *Danese (2000)* sobre el efecto de T4 en el tratamiento para el hipotiroidismo subclínico mostro que 11 de 13 estudios reportaron

disminución de colesterol total y 7 de 9 estudios reportaron disminución de colesterol LDL. Sin embargo en nuestro estudio se encontró disminución de Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en 6 meses de tratamiento con levotiroxina sin valor estadístico significativo, excepto para triglicéridos ($P<0.03$) empleando como mínimo 25 mcgs de levotiroxina y como máximo 100 mcgs al día.

En un estudio realizado en el 2007 por *Arinzon*, en el hospital de Geriatria de la Universidad de Israel, observaron que 36 pacientes con hipotiroidismo subclínico presentaron cambios en el perfil de lípidos al recibir levotiroxina, disminuyendo colesterol total, LDL y HDL. Así como también mejoría en los niveles de triglicéridos séricos.¹⁶

En el hipotiroidismo se ha observado la co-existencia de depresión, 49.7% en el hipotiroidismo subclínico, 16.8% en el hipotiroidismo clínico. Esta problemática aunada a la alteración de la concentración sérica de lípidos conlleva a un incremento al riesgo cardiovascular, por lo que es importante realizar tamizaje a aquellas personas ancianas (tercera edad) e identificar en forma oportuna esta entidad¹¹, iniciar terapia reitutiva en forma oportuna antes de que exista un daño endotelial.

La prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos en mujeres sanas, nos obliga a llevar un seguimiento a largo plazo ya que la presencia de estos anticuerpos está asociado a presentar disfunción tiroidea, además de presentar enfermedad cardiovascular. En nuestro estudio solo encontramos 17% de las pacientes estudiadas estos anticuerpos positivos.

CONCLUSIONES.

En nuestro estudio se observó que el perfil de lípidos (Colesterol total, Lipoproteínas de baja y alta densidad y triglicéridos) disminuye su concentración sérica posterior al tratamiento con levotiroxina en pacientes postmenopáusicas con hipotiroidismo subclínico en el periodo comprendido de 6 meses.

Se encontró diferencia significativa en la determinación de triglicéridos séricos posterior a la administración de levotiroxina durante 6 meses (P: 0.030). No así en colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad.

Se necesita de más estudios prospectivos, de mayor tiempo de seguimiento para determinar si la levotiroxina favorece a la disminución de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, de alta densidad, y que esto favorezca a la disminución del riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas con hipotiroidismo subclínico.

- ¹ Takahisa U, Atsushi I: BENEFICIAL EFFECTS OF PRAVASTATIN IN PERI-AND POSTMENOPAUSAL HYPERLIPIDEMIC WOMEN: A YEAR STUDY ON SERUM LIPID AND SEX HORMONE LEVELS. *Maturitas* , 2001; 201–208
- ² Normas y procedimientos de Ginecología y Obstetricia 2002. INPER. México.
- ³ Carranza Lira. ATENCIÓN INTEGRAL DEL CLIMATERIO 1ra edición México: Mcgraw-Hill interamericana 1998; 137-144
- ⁴ EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS 2001 EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). *JAMA* 285:2486–2497
- ⁵ Cardenas Lilia Solano Jose. CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONS OF THYROID FUNCTION IN GERIATRIC MEXICAN OUTPATIENTS WITH AND WITHOUT DEMENTIA. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2007
- ⁶ MaryFran Sowers y cols: ASSOCIATION OF LIPOPROTEIN (a), INSULIN RESISTANCE AND REPRODUCTIVE HORMONES IN A MULTIETHNIC COHORT OF PRE-AND PERIMENOPAUSAL WOMEN, *Am J Cardiol* 2003;92:533–537
- ⁷ Hassa Hershman JM. Hazardw Blass J, Ettinger Halter, J THYROID DISEASE.. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4.ª Ed. McGraw-Hill; 1998. p. 973-89.
- ⁸ Robles F, Sanz F, Beltrán M, HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN EL ANCIANO. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003; 38 (2): 110-5.
- ⁹ William Hueston. TREATMENT OF HIPOTHYROIDISM. *Am Fam Physician* 2001;64:1717-24
- ¹⁰ Caroline G P Roberts, Paul W Ladenson: HYPOTHYROIDISM *Lancet* 2004; 363: 793–803
- ¹¹ Suchartwatnachai, Theppisai, Jirapinyo SCREENING FOR HYPOTHYROIDISM AT A MENOPAUSE CLINIC *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002;:39-40
- ¹² Leon Speroff, Marc A. Fritz: ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA CLINICA Y ESTERILIDAD 2ª edición. Filadelfia EEUU, Lippincott Williams & Wilkins 2007; 810-811
- ¹³ Greenspan Francis, Strewler Gordon: ENDOCRINOLOGIA BASICA Y CLINICA. 4a edición. México: Manual Moderno 2000; 795-796.
- ¹⁴ Larsen Reed, Kronenberg Henry: TRATADO DE ENDOCRINOLOGIA WILLIAMS 10a edición, Elsevier 2004: 1794-1795
- ¹⁵ O Brien, Katz K, Hodge D. THE EFECCT OF THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM ON PLASMA LIPIDS AND APOLIPOPROTEINS AI, AII AND E. *Clinical Endocrinology* 1997; 46: 17-20
- ¹⁶ Dagle Anna G, Lekakis John P. ABNORMAL ENDOTHELIAL FUNCTION IN FEMALE PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND BORDERLINE THYROID FUNCTION. *International Journal of Cardiology* 2007; 114: 332– 338

¹⁷ Hueston William J, King Dana E. and Geesey Mark : SERUM BIOMARKERS FOR CARDIOVASCULAR INFLAMMATION IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM. Clinical Endocrinology ; 2005 (63) : 582–587

¹⁸ Danese, M.D., Ladenson, P.W., Meinert, C.L., Powe, N.R., 2000. EFFECT OF THYROXINE THERAPY ON SERUM LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH THYROID FAILURE: A QUANTITATIVE REVIEW OF THE LITERATURE. J. Clin. Endocrinol. Metab. 85, 2993–3001.

¹⁹ Zeev Arinzon, Aneta Zuta. 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 (2007) 13–19

²⁰ Huber, G., Mittrache, C., Guglielmetti, PREDICTORS OF OVERT HYPOTHYROIDISM AND NATURAL COURSE: A LONG-TERM FOLLOW-UP OF STUDY IN IMPENDING THYROID FAILURE. In: Proceedings of the 71st Annual Meeting of the American Thyroid Association. Portland, OR 1998.

²¹ Valeria B. Chueire, Joao H. Romaldini , Laura S. Ward SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM INCREASES THE RISK FOR DEPRESSION IN THE ELDERLY Archives of Gerontology and Geriatrics 44 (2007) 21–28

²² Mehra, Massoudi, Elaine n. Meilahn PREVALENCE OF THYROID ANTIBODIES AMONG HEALTHY MIDDLE-AGED WOMEN AEP 1995 Vol. 5 (3); 229-233

Anexos

ANEXO 1



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
Biología de la Reproducción Humana



Efecto del Tratamiento del Hipotiroidismo en Pacientes Menopáusicas con Hipotiroidismo y Dislipidemia

México, DF a _____ de _____ del
20__.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____,
reconozco que la Dr. (a) _____, me ha proporcionado inflamación amplia y precisa de mi padecimiento y he comprendido cual es mi enfermedad y la necesidad de realizarme diversos procedimientos médicos para confirmar o tratar mi enfermedad.

Se me informa de los riesgos y complicaciones que puedo tener al practicar distintos procedimientos médicos.

- Exacerbación de disfunción tiroidea.
- Incremento de riesgo aterogénico.
- Exacerbación de dislipidemia

Tengo plena conciencia de estos que pudieran presentarse durante mi atención y durante la realización del protocolo de estudio.

Acepto por mi libre voluntad sin haber sido sujeto de Ningún tipo de presión de acuerdo a los principios del Consentimiento Informado (NOM-SSA-168)

Servicio de biología de la reproducción Humana.

No de expediente: _____

Nombre y Firma de la paciente:

Testigo:

(Nombre y Firma)

ANEXO 2

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.
SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA.



HOJA DE CAPTACION DE DATOS PARA EL PROTOCOLO DE:
*Efecto del Tratamiento del Hipotiroidismo en Pacientes Menopáusicas
con Hipotiroidismo y Dislipidemia*

Nombre: _____ Edad: _____

Expediente _____ No
control: _____

Antecedentes Heredo-Familiares.

Hipertensión: (si) (no) Cardiopatías: (si) (no)
Diabetes: (si) (no) Otras
(especifique): _____
Dislipidemias: (si) (no)

Antecedentes Personales no Patológicos:

Tabaquismo: (si) (no) Evolución y
cantidad: _____
Alcoholismo: (si) (no) Evolución y
cantidad: _____

Antecedentes Personales Patológicos: tratamiento:

Diabetes: (si) (no)

Hipertensión: (si) (no)

Hipertrigliceridemia previa: (si) (no)

Hipotiroidismo Subclínico: (si) (no)

Hipotiroidismo Primario: (si) (no)

Hipotiroidismo auto inmune: (si) (no)

Otros (especifique): _____

Tiempo de evolución y

Antecedentes Gineco Obstétricos:

Menarca: _____

Ritmo: _____

FUR: _____

Espontánea: (si) (no)

Quirúrgica: (si) (no)

Con Salpingooforectomia: (si) (no)

Unilateral: ()

Bilateral: ()

Recibe THR: (si) (no)

Sintomatología:

Debilidad: (si) (no)

Piel seca o gruesa: (si) (no)

Letargo: (si) (no)

Dislalia: (si) (no)

Edema: (si) (no)

Intolerancia al frío: (si) (no)

Falta de memoria: (si) (no)

Estreñimiento: (si) (no)

Otras

(especifique): _____

Exploración Física:

Peso: _____ kg Talla: _____ cm IMC: _____ kg/m²sc

TA: _____ mmHg

Cintura: _____ cm

Cadera: _____ cm

Tratamiento:

Dosis:

Levotiroxina:

RESULTADOS DE LABORATORIO.

<i>Perfil Tiroideo</i>	Basal	3 meses	6 meses
TSH			
T3T			
T4T			
Anticuerpos antimicrosomales			
Anticuerpos antitiroglobulina			

Determinaciones séricas:	Basal	3 meses	6 meses
Glucosa:			
Colesterol Total			
Triglicéridos			
LDL			
HDL			
VLDL			
Lípidos Totales			
RA			