



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**EFFECTO DE LA SUSTITUCIÓN TIROIDEA A LARGO PLAZO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS MEXICANAS**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA PRESENTA:

DRA. CRISTINA MARTÍNEZ BERDEJA

ASESOR DE TESIS: DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

MEXICO D.F., AGOSTO 2011



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.

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Asesor de tesis y Jefe del curso de medicina interna

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe de enseñanza

Agradecimientos

A mi madre Cristina y a mi padre Raúl, por toda su ayuda y apoyo incondicional durante la vida.

A mi hermana Ale, por su apoyo y consejos.

A Rafa, por su amor y cariño y por ser mi mejor compañero.

A mis amigos y compañeros, Carlos M., Marcela, Genny, Maite, Ada, Lalo y Carlos R., con quienes he convivido en distintas etapas y han sido siempre un gran apoyo.

Al Dr. Fonseca, por su gran ayuda y buena disposición para analizar la tesis.

A Ana María, Judith y Rebe, por su ayuda en la búsqueda de las pacientes.

Índice

	Páginas
Resumen	5
Introducción	5
Antecedentes	6
Pregunta de investigación	9
Justificación	9
Objetivo principal	9
Objetivo secundario	9
Hipótesis	9
Población y métodos	10
Resultados	15
Análisis estadístico	18
Discusión	18
Conclusiones	19
Limitantes y fortalezas del estudio	19
Bibliografía	20

Efecto de la sustitución tiroidea a largo plazo sobre la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas mexicanas.

Resumen

Objetivo. Determinar el efecto del uso de hormonas tiroideas por un periodo mayor o igual a un año, sobre la densidad mineral ósea en mujeres mexicanas postmenopáusicas. **Diseño.** Estudio retrospectivo, observacional de casos y controles. **Pacientes y métodos.** La población estudiada fueron mujeres postmenopáusicas, mexicanas. Se revisaron 1015 expedientes y se seleccionó una muestra de 76 pacientes. Se comparó la densidad mineral ósea de un grupo de 38 mujeres con hipotiroidismo primario de cualquier etiología con sustitución tiroidea, contra otro grupo de 38 mujeres sin sustitución ni enfermedad tiroidea. Se obtuvo información del expediente sobre densidad mineral ósea en distintas regiones de la columna y la cadera, dosis de hormonas tiroideas y duración del tratamiento, edad, edad de menopausia, índice de masa corporal, pruebas de función tiroidea, calcio, fósforo, albúmina y fosfatasa alcalina, tabaquismo, actividad física y otras comorbilidades. **Resultados.** Se encontró una diferencia significativa en la densidad mineral ósea de la columna: L2 (0.843 vs 0.910, $p = 0.016$), L3 (0.886 vs 0.948, $p = 0.031$), L4 (0.913 vs 0.982, $p = 0.013$) y columna total (0.854 vs 0.917, $p = 0.013$), al comparar el grupo de los casos contra el grupo de los controles sanos. No se encontraron diferencias significativas en la densidad mineral ósea de la cadera, al comparar los casos contra los controles. No se encontraron diferencias significativas en las otras comparaciones realizadas: casos con patrón de pruebas de función tiroidea con TSH suprimida contra los controles sanos; casos con TSH normal contra casos con TSH suprimida. Se encontró una correlación negativa significativa entre la edad y la disminución en la densidad mineral ósea de algunas regiones de la columna y la cadera. **Conclusiones.** Existe una tendencia de presentar menor densidad mineral ósea en las mujeres con sustitución tiroidea, pero no conocemos si este hallazgo tiene significado clínico de relevancia. El uso de menores dosis de hormonas tiroideas (< 1.6 mcgs/kg) es seguro en población postmenopáusica mexicana.

Introducción

La osteoporosis es un problema de salud pública creciente, con un impacto que alcanza a cruzar las líneas de los ámbitos médico, social y económico. Más de 10 millones de americanos tienen osteoporosis y más de 34 millones tienen osteopenia, encontrándose con riesgo incrementado de desarrollar osteoporosis y fracturas. El 80% de los sujetos involucrados son mujeres y la mayoría son postmenopáusicas. A la edad de 50 años, el riesgo de por vida de desarrollar fracturas es de 39% en mujeres blancas y 13% en hombres blancos. Aunque se sabe que la raza blanca tiene mayor riesgo de estar afectada, el resto de las razas y de orígenes étnicos también se encuentra en riesgo de osteoporosis y fracturas ¹.

En el año 2005, dos millones de fracturas se atribuyeron a la osteoporosis. El 71% de estas fracturas, ocurrieron en mujeres y el 94% fueron fracturas no vertebrales. En este mismo año, los gastos se cuantificaron en 17 mil millones de dólares; dentro de los gastos se incluyeron: cuidados intrahospitalarios (57%), cuidados a largo plazo (30%) y cuidados ambulatorios (13%). Existen más mujeres con fracturas por osteoporosis (1.4 millones) que mujeres con eventos vasculares cerebrales nuevos (373 000), eventos isquémicos coronarios (345 000) o

cáncer de mama invasor (213 000). De todas las fracturas, las fracturas de cadera son las más graves. La mortalidad durante el primer año, posterior a una fractura de cadera, es del 30% para los hombres y del 17% para las mujeres ¹.

La prevalencia de hipotiroidismo primario es del 2% en mujeres y del 0.1% en hombres, mientras que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico se encuentra en el 4 al 10% de la población general y hasta en el 18% de la población adulta mayor ^{2, 3, 4, 24}. Más del 10% de las mujeres postmenopáusicas en Estados Unidos reciben terapia de reemplazo con hormonas tiroideas y hasta el 20% de estas mujeres son sobre sustituidas presentando hipertiroidismo subclínico ⁵.

Debido a que el tratamiento con hormonas tiroideas es frecuentemente utilizado en la población adulta mayor, es importante conocer los efectos de dicha terapia sobre la densidad mineral ósea, ya que los adultos mayores, constituyen la población con alto riesgo de tener masa ósea baja y fracturas. Algunos estudios han encontrado un efecto deletéreo sobre la masa ósea con el uso de terapia tiroidea supresora, sobre todo en mujeres postmenopáusicas. No existe evidencia clara, de si el efecto de la terapia de reemplazo con levotiroxina a dosis fisiológicas y por largo plazo, constituye o no un factor de riesgo para osteopenia u osteoporosis. Actualmente, existe la controversia de la seguridad para prescribir hormonas tiroideas y esto ha generado una serie de interrogantes, aún por resolver.

Por otro lado, la tirotoxicosis y la terapia de supresión con hormonas tiroideas se asocian a pérdida de hueso significativa. Existe un alto recambio de hueso y una disminución en la masa ósea cuando las hormonas tiroideas están altas y la TSH está baja. Los cambios en la masa ósea se dan también en el hipertiroidismo subclínico, es decir, hormonas tiroideas normales con TSH suprimida ⁵. Debido a que hipertiroidismo subclínico y la osteoporosis se sobreponen en postmenopáusicas, es urgente estudiar los efectos del exceso de hormonas tiroideas sobre el hueso y sus consecuencias.

En un estudio reciente se encontró que las pruebas de función tiroidea en rangos normales altos (T4 libre, T3 libre elevadas) se asocian a una disminución en la densidad mineral ósea y a riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres eutiroideas sanas postmenopáusicas ^{20, 21}. Lo cual habla de que la relación entre el estado tiroideo y el riesgo de fracturas es complejo y que aún falta mucho por conocer.

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes sobre el hueso. Activan de manera directa la resorción ósea a través de receptores de hormonas tiroideas nucleares alfa y beta. Además incrementan la actividad de resorción osteoclástica de manera indirecta a través del osteoblasto. La tirotropina puede suprimir de manera directa tanto la formación como la resorción de hueso. La tirotropina regula de manera directa la remodelación ósea ^{5, 21, 28, 29}. En mujeres postmenopáusicas, se logró reducir los marcadores de recambio óseo en dos días, con la administración de una sola dosis de tirotropina humana ¹⁵.

Antecedentes

En el estudio de Schneider et al. se estudió el efecto del uso de levotiroxina por largo plazo sobre la densidad mineral ósea en mujeres adultas mayores. Se incluyeron 196 pacientes con sustitución tiroidea con una duración media de 20.4 años. Se encontró que aquellas mujeres que tomaban dosis de levotiroxina de 200

mcgs o mayor (> 1.6 mcg/kg), tenían menor densidad mineral ósea en la diáfisis del radio y en la cadera, comparado con aquellas que recibieron dosis menores. Se concluyó que el uso de hormonas tiroideas por largo plazo a dosis altas, se asocia a menor densidad mineral ósea en la diáfisis y porción distal del radio, cadera y columna lumbar ⁶.

Se realizó un meta-análisis por Uzzan et al. para estudiar los efectos del tratamiento con hormonas tiroideas por largo plazo sobre la masa ósea. Se incluyeron 40 estudios transversales controlados (27 con terapia supresora, 13 con terapia de reemplazo), se incluyeron 1164 mujeres en total, de las cuales 611 fueron postmenopáusicas. La duración media en años del tratamiento con hormonas tiroideas fue de 11.1 años. La terapia supresora con hormonas tiroideas se asoció a un efecto deletéreo sobre el hueso en columna lumbar y cadera en mujeres postmenopáusicas. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas se asoció a efecto deletéreo sobre el hueso de cadera y columna en mujeres premenopáusicas. Se observó que el efecto de hormonas tiroideas fue más marcado en el hueso cortical que en el trabecular ⁷.

En el estudio de Ribot et al. se estudió un grupo de 49 mujeres con diferentes enfermedades tiroideas con sustitución hormonal tiroidea por un tiempo mínimo de dos años (duración media de 5.5 años). Se subdividió a las mujeres en un grupo con TSH suprimida ($n = 28$) y otro con TSH normal ($n = 21$). Se les realizó densitometría de columna vertebral. No se encontraron diferencias en la densidad mineral ósea entre ambos grupos. Por otro lado, se estudió un grupo de 10 pacientes, 4 hombres y 6 mujeres con hipotiroidismo primario, los cuales se siguieron por 12 meses durante el tratamiento con levotiroxina. Se encontró una disminución significativa de la densidad mineral ósea tanto en la columna (5.4%) como en la cadera (7%) en el primer año de tratamiento. Se comentó en la discusión, que esto último, puede estar en relación a un recambio óseo acelerado, aunque no se sabe si posteriormente se da un mecanismo compensador de formación ósea ⁸.

Se realizó un estudio por Guo et al. para estudiar el efecto del tratamiento con levotiroxina y los niveles de TSH sobre el recambio óseo y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas. Se concluyó que en mujeres postmenopáusicas con levotiroxina, el recambio óseo está relacionado con el nivel de TSH, es decir, existe una correlación negativa entre la TSH y los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Se encontró que la reducción de la dosis de levotiroxina en mujeres con TSH suprimida, puede disminuir el recambio óseo e incrementar la densidad mineral ósea ⁹.

En el estudio de Hanna et al. el objetivo fue estudiar el reemplazo con levotiroxina y su efecto sobre la densidad mineral ósea. Se seleccionaron dos grupos de pacientes, el primero con historia de hipertiroidismo tratado con yodo radioactivo ($n = 25$) y el segundo con hipotiroidismo primario ($n = 25$). Ambos grupos recibieron reemplazo con levotiroxina durante 5 años. No se encontraron diferencias en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, cuello femoral ni cadera total entre los dos grupos ¹⁰.

En el estudio de Franklyn et al. no se encontraron diferencias significativas en las mediciones de densidad mineral ósea en ninguna de las comparaciones realizadas entre los grupos y los controles sanos (grupo 1: historia de tirotoxicosis con reemplazo de levotiroxina, grupo 2: historia de tirotoxicosis tratada con yodo radioactivo, sin reemplazo tiroideo, grupo 3: hipotiroidismo primario en reemplazo con levotiroxina) al utilizar prueba de t student pareada. En el análisis de varianza, se encontró una reducción significativa en la densidad mineral ósea del trocánter (3.9%, $p < 0.05$) y columna lumbar (5.6 - 8.5%, $p < 0.01$) en las postmenopáusicas del grupo 1; además de trocánter (3.9%, $p < 0.01$), triángulo de Ward (5.6%, $p < 0.05$) y columna lumbar (8.5%, p

<0.01) en las postmenopáusicas del grupo 2. Se realizó una comparación de la densidad mineral ósea en pacientes con TSH normal y TSH suprimida, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos ¹¹.

En el estudio de Stall et al. se comparó la tasa de pérdida de hueso en mujeres tratadas con levotiroxina con TSH baja o suprimida (n = 10) y mujeres sin enfermedad tiroidea (n = 236), la mayoría de las pacientes con suplementación de calcio. Se encontró una pérdida ósea significativa en columna lumbar L2 – L4 (-2.89% ± 0.65% comparado con 1.13% ± 0.13%, p= 0.009), además se encontró una tendencia similar, pero no significativa, en cuello femoral y radio ¹².

En un estudio realizado por Kung et al. se buscó la diferencia en la densidad mineral ósea entre mujeres postmenopáusicas con cáncer de tiroides tratadas con tiroidectomía total más I¹³¹, en reemplazo con levotiroxina durante 12.6 años y mujeres sanas. Se encontró que el contenido mineral corporal total era menor en las pacientes con sustitución tiroidea; además se encontró una disminución significativa en la densidad mineral ósea de columna lumbar, cuello femoral, trocánter y triángulo de Ward en este grupo de estudio ¹³.

En un meta-análisis realizado por Faber y Galloe, se estudiaron los cambios en la masa ósea de pacientes con hipertiroidismo subclínico secundario a reemplazo con levotiroxina. Se encontró una diferencia no significativa en la densidad mineral ósea (DMO) de mujeres premenopáusicas comparado con controles sanos, además de una disminución significativa de la DMO en mujeres postmenopáusicas en comparación con mujeres sanas. Se dedujo que existía una pérdida de hueso anual del 0.31% después de 8.5 años de reemplazo tiroideo en mujeres premenopáusicas y de 0.91% después de 9.9 años de reemplazo tiroideo en las mujeres postmenopáusicas ¹⁴.

El grupo de Hawkins et al., investigó el efecto a largo plazo del uso de levotiroxina sobre la densidad mineral ósea en postmenopáusicas y lo comparó con un grupo de mujeres sanas. Se midió la densidad mineral ósea en tres grupos: el primero, mujeres con tiroidectomía secundario a cáncer de tiroides, las cuales recibían dosis supresoras con una duración media 5 años (n = 21). El segundo, pacientes con tiroiditis linfocítica crónica en tratamiento sustitutivo por una duración media 9 años (n = 10). El tercer grupo conformado por mujeres sanas (n = 53). No se encontraron diferencias significativas en la densidad mineral ósea entre el primer y segundo grupo. Ni tampoco hubo diferencia significativa al comparar la DMO del grupo con levotiroxina (uno más dos) contra el grupo de controles sanos. Se encontró pérdida de hueso, de acuerdo al estándar de referencia de menos dos desviaciones estándar, en el 12.9% y 22.6% de las mujeres con levotiroxina y los controles sanos respectivamente. No se encontró correlación entre la pérdida de hueso con los niveles de hormonas tiroideas ni con la duración de tratamiento. Se concluyó que el uso de levotiroxina, manteniendo niveles de hormonas tiroideas en rangos fisiológicos, no se asocia con pérdida de hueso axial significativa y que se deben de considerar otros factores cuando esto ocurre ¹⁹.

En el meta-análisis de Uzzan et al. de los 40 estudios incluidos, solo 3 estudios incluyeron a población no caucásica ⁷. En las guías de osteoporosis de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE), se establece que la raza blanca tiene mayor riesgo de osteoporosis, y que el resto de las razas y de orígenes étnicos, también se encuentra en riesgo de osteoporosis y fracturas ¹. De ahí la importancia de realizar un estudio retrospectivo para poder obtener conclusiones firmes sobre el efecto de la terapia de reemplazo con hormonas tiroideas en la densidad mineral ósea en población mexicana.

Pregunta de investigación

¿La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas por un periodo igual o mayor a un año disminuye la densidad mineral ósea en mujeres mexicanas postmenopáusicas?

Justificación

No existen suficientes estudios realizados en población mexicana sobre el efecto de reemplazo con hormonas tiroideas sobre el hueso. Hay que definir si es necesario realizar una evaluación ósea más temprana de las mujeres postmenopáusicas que reciben hormonas tiroideas por largo plazo. Se conocen múltiples factores que aceleran la pérdida ósea, por lo que debemos de reconocer, si el uso continuo y prolongado de hormonas tiroideas, constituye o no un factor de riesgo de pérdida de hueso acelerado en mujeres postmenopáusicas. Por último, conocer el efecto de la hormona estimulante de tiroides suprimida, secundaria al uso de hormonas tiroideas exógenas, sobre la densidad mineral ósea en la población mexicana del Instituto Nacional de Nutrición.

Objetivo principal

Determinar el efecto del uso de hormonas tiroideas por un periodo largo de tiempo sobre la densidad mineral ósea en mujeres mexicanas postmenopáusicas.

Objetivo secundario

Determinar si las pacientes con TSH suprimida (<0.1 mUI/ml) en tratamiento de reemplazo o supresor con hormonas tiroideas, presentan menor densidad mineral ósea que aquellas sin tratamiento con hormonas tiroideas.

Hipótesis

Las pacientes en tratamiento con hormonas tiroideas de duración mayor o igual a un año tendrán menor densidad mineral ósea que las pacientes sin esta condición.

Población y Métodos

Tipo de estudio y selección de pacientes

Se trata de un estudio observacional de casos y controles. La población estudiada la constituyen mujeres postmenopáusicas, mexicanas. Los dos grupos a comparar, están conformados de la siguiente manera, el primero es un grupo de mujeres con sustitución tiroidea (casos) y el segundo grupo, está constituido por mujeres sin sustitución tiroidea (controles). La muestra fue obtenida de la revisión de expedientes en el archivo del Instituto Nacional de Nutrición. Se solicitó al archivo clínico, la lista de todas las pacientes registradas con el diagnóstico de hipotiroidismo primario y cáncer de tiroides. Se revisaron 461 expedientes (103 de cáncer de tiroides, 358 de hipotiroidismo) para el grupo de pacientes con sustitución tiroidea. Se seleccionó una muestra de $n = 38$ pacientes que cumplieran las siguientes características: ser mujeres postmenopáusicas con enfermedad tiroidea de cualquier etiología inicial y que su condición actual fuera hipotiroidismo con terapia de reemplazo o supresora con hormonas tiroideas. Además de tener un perfil tiroideo normal o de hipertiroidismo subclínico y una densitometría ósea en el expediente. Se buscó intencionadamente que no hubieran recibido terapia de reemplazo hormonal con estrógenos ni progestágenos y que no fueran fumadoras.

Para obtener la muestra del grupo de mujeres postmenopáusicas sin sustitución tiroidea y sin enfermedad tiroidea, se pidió la lista de pacientes en la consulta externa de la consulta de dislipidemias de los meses de abril a agosto del 2011. Además se solicitó al personal técnico de las densitometrías óseas, una búsqueda de aquellas pacientes postmenopáusicas, que no tuvieran criterios de exclusión y que tuvieran densitometrías óseas sin osteoporosis. Una vez obtenidos los registros, fueron revisados 554 expedientes en el archivo. Se obtuvo una $n = 38$ pacientes postmenopáusicas sanas.

Para ambos grupos, se excluyeron a las pacientes que tuvieran cualquier condición o enfermedad que causara o contribuyera a la osteoporosis, de acuerdo a lo establecido con la Fundación Nacional de Osteoporosis. Así se excluyeron a pacientes con alcoholismo, tabaquismo positivo, inmovilización prolongada; falla ovárica prematura, ooforectomía bilateral; diabetes mellitus; lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide; insuficiencia renal crónica terminal, insuficiencia cardíaca congestiva; uso de los siguientes medicamentos: terapia hormonal con estrógenos, diuréticos tipo tiazida, calcio, vitamina D, tamoxifeno, bifosfonatos, calcitonina, anticoagulantes, uso de quimioterapia, esteroides (prednisona más de 5 mg/día por más de 3 meses), ciclosporina A, tacrolimus y antiepilépticos.

Descripción de los grupos

El grupo de las mujeres postmenopáusicas con sustitución tiroidea fue de 38 pacientes. La edad promedio de las pacientes con reemplazo de hormonas tiroideas fue de 60 ± 8 años (rango 44 – 81). La edad promedio durante la menopausia fue de 49 ± 4 años. La dosis promedio de hormonas tiroideas fue de 112 ± 23 microgramos (rango 50 a 180). La dosis promedio de hormonas tiroideas como terapia supresora fue de 116 ± 23 microgramos, en las pacientes con cáncer de tiroides ($n = 7$). La duración promedio en años con sustitución tiroidea de 7.9 ± 5 (rango 1 a 25.1). Se dividió a las pacientes de acuerdo al tipo de sustitución tiroidea, se encontró que 17 recibían levotiroxina, 7 recibían liotironina con levotiroxina (T3 con T4) y 14 de ellas estuvieron con ambos tratamientos en distintos periodos de tiempo, tanto T4 como T3 con T4. En cuanto a la

etiología de la enfermedad tiroidea se encontró lo siguiente: tiroiditis crónica en 12, cáncer de tiroides en 7, tirotoxicosis en 7, hipotiroidismo primario en 5, bocio multinodular en 3, hipotiroidismo subclínico en 3 y nódulo tiroideo en una paciente. Se encontró que tres de los casos, tuvieron una fractura ósea, una localizada en antebrazo, secundaria a traumatismo. Las otras dos, una localizada en el tobillo derecho y la otra en el pie izquierdo, sin información en el expediente sobre el mecanismo de la lesión o imagen de las mismas.

Tabla 1 Características de las mujeres postmenopáusicas por grupos.			
	Mujeres con sustitución tiroidea n=38	Mujeres sanas n=38	Valor de p
Edad (años)	60 ± 8	59 ± 6	0.60
Edad menopausia (años)	49 ± 4	48 ± 4	0.59
Peso (kg)	67 ± 14	67 ± 9	0.96
Talla (mts)	1.54 ± 0.06	1.55 ± 0.06	0.49
IMC (kg/mts ²)	28.31 ± 6	27.93 ± 4	0.73
CT3	0.50 ± 0.20	0.46 ± 0.20	0.44
T3 (nmol/L)	1.77 ± 0.49	1.74 ± 0.38	0.80
T4 (nmol/L)	122.44 ± 18	105.43 ± 19	0.0001
TSH (uUI/ml)	0.89 ± 1.41	2.02 ± 0.92	0.0001
Tiroglobulina (ng/ml)	14.7 ± 32	14.9 ± 20	0.96
Calcio sérico (mg/dl)	9.45 ± 0.5	9.39 ± 0.4	0.55
Fósforo sérico (mg/dl)	3.58 ± 0.5	3.69 ± 0.6	0.45
Albúmina sérica (mg/dl)	3.89 ± 0.2	3.87 ± 0.3	0.79
Fosfatasa alcalina (UI/L)	90.7 ± 72	73.7 ± 20	0.53

Se realizó una subdivisión de acuerdo al patrón predominante en las pruebas de función tiroidea. Se encontró a 12 pacientes con patrón predominante de hipertiroidismo subclínico y a 26 pacientes con patrón normal en las pruebas de función tiroidea.

Respecto a la actividad física de las pacientes con sustitución tiroidea, se observó que 14 pacientes son sedentarias, 5 realizan actividad leve, 6 realizan actividad moderada y 7 de ellas tienen actividad física intensiva. No se encontró información respecto a actividad física en el expediente de 6 pacientes.

El grupo control de mujeres sanas postmenopáusicas lo constituyen 38 pacientes. La edad promedio de las mujeres sin sustitución tiroidea fue de 59 ± 6 años (rango 51 – 72 años). La edad promedio durante la menopausia fue de 48 ± 4 años.

En cuanto a la actividad física se encontró 15 mujeres sedentarias, 3 con actividad leve, 11 con actividad moderada y 4 con actividad intensiva. No se encontró información sobre el ejercicio en el expediente de 5 pacientes.

Definiciones

Se definió hipertiroidismo subclínico como aquella condición caracterizada por una TSH suprimida (<0.1 mUI/ml) con niveles de T3 y T4 libres normales^{23, 26}.

Se definieron los patrones de las pruebas de función tiroidea, de manera arbitraria de la siguiente manera: patrón TSH suprimida = más del 50% de las pruebas de función tiroidea analizadas con TSH suprimida. Patrón TSH normal = menos o igual al 50% de las pruebas de función tiroidea analizadas con TSH normal. Las pruebas de función tiroidea analizadas, fueron aquellas comprendidas en el periodo inicial del tratamiento con hormonas tiroideas hasta la realización de la densitometría ósea.

Uso de hormonas tiroideas por largo plazo se definió como el uso continuo de tratamiento con T4 o T3/T4 mayor o igual a un año.

Se estableció la duración en años con tratamiento con hormonas tiroideas desde el mes/año de inicio de tratamiento hasta la fecha (mes/año) de realización de la densitometría.

Se definió densidad mineral ósea baja como un T score menor a - 1.0 y osteoporosis como un score T menor a - 2.5¹.

Se definió como etiología de enfermedad tiroidea como cualquiera de las siguientes condiciones: tiroiditis crónica de Hashimoto, historia de tirotoxicosis tratada con yodo radioactivo, fármacos antitiroideos o tiroidectomía subtotal, cáncer de tiroides de cualquier tipo, hipotiroidismo primario, hipotiroidismo subclínico, bocio multinodular, nódulo tiroideo.

Se definió menopausia como la terminación de los periodos menstruales que se da en promedio a los 45 años²⁵.

Se definió la intensidad de la actividad física de la siguiente manera: sedentario sin actividad física, leve 1-2 veces/semana, moderado 3-5 veces/semana e intensivo 6-7 veces/semana.

Revisión de expedientes

Se obtuvieron los siguientes datos de los expedientes: edad actual, edad durante la realización de la densitometría ósea, edad de menopausia, duración en años con tratamiento con levotiroxina, dosis promedio

en microgramos de hormona tiroidea y etiología de la enfermedad tiroidea. Se calculó el índice de masa corporal, en base al peso y a la talla, obtenidos del mismo año de la fecha de realización de la densitometría ósea. Se obtuvo información de los siguientes exámenes de laboratorio: pruebas de función tiroidea, calcio sérico, fósforo sérico, fosfatasa alcalina y albúmina sérica. Se registraron todos los valores de TSH en el expediente de las mujeres con sustitución tiroidea y se subdividieron en dos grupos de acuerdo al predominio de un patrón normal en las pruebas de función tiroidea o un patrón de hipertiroidismo subclínico. Se obtuvo información sobre la historia de fractura ósea, localización y fecha del incidente. Se obtuvo la siguiente información de la densitometría ósea: mes y año de la realización del estudio, score T y score Z de cada región y total, densidad mineral ósea (DMO) en g/cm^2 de cada región y total, tanto de la columna lumbar como de la cadera. Las regiones consideradas en columna lumbar fueron L1, L2, L3, L4 y columna total. Las regiones en cadera fueron cuello, trocánter, intertrocantérea, cadera total y área de ward. Por último se registraron los medicamentos más frecuentemente utilizados, enfermedades o comorbilidades documentadas, tabaquismo y actividad física.

Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos							
Nombre		Registro			Teléfono		
Edad actual	Edad menopausia	Tiempo levotiroxina (años)	Dosis levotiroxina (mcgs/día)	Enf. tiroidea (tiroiditis crónica, tirotoxicosis, cáncer tiroides)	Peso,	Talla,	IMC (kg/m2)
Mes/año diagnóstico			<u>Tratamiento</u> tiroidectomía ¹³¹ I antitiroideos otro				
Pruebas de función tiroidea							
Fecha/Periodo patrón PFT (años)	CT3	T3 (nmol/L)	T4 (nmol/L)	TSH (uUI/ml)	Tiroglobulina (ng/ml)		
Otros laboratorios/historia de fracturas							
Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	Albúmina (mg/dl)	FA (UI/L)	Fecha labs mes/año	Fractura ósea	Sitio fractura ósea	Mes/Año fractura
Densitometría ósea				Fecha del estudio (mes/año)			
Columna	DMO (g/cm2)	score T	score Z	Cadera	DMO (g/cm2)	score T	score Z
L1				Cuello			
L2				Trocánter			
L3				Inter			
L4				Total			
Total				Ward			
Conclusión				Conclusión			
Historia médica/calcio/ejercicio							
Medicamentos actuales	Enfermedades diagnosticadas	Ingesta de calcio (mg/día)	Tabaquismo	Actividad física	Otro		

Resultados

No hubo diferencia estadística significativa entre ambos grupos para la edad, la edad durante la menopausia, el peso, la talla ni el índice de masa corporal. Tampoco se encontró diferencia estadística significativa en los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ni albúmina entre ambos grupos. Al analizar las pruebas de función tiroidea, encontramos diferencia significativa en los valores de tiroxina (T4) y los valores de hormona estimulante de tiroides (TSH). El nivel de tiroxina se encontró más elevado en el grupo de casos y el nivel de TSH más bajo en este mismo grupo, probablemente como un reflejo del tratamiento exógeno con hormonas tiroideas. En el resto de las pruebas de función tiroidea no se encontraron diferencias significativas.

Se encontró una diferencia significativa en la densidad mineral ósea de las siguientes regiones de la columna: L2 ($p = 0.016$), L3 ($p = 0.031$), L4 ($p = 0.013$) y columna total ($p = 0.013$), al comparar el grupo de las mujeres con sustitución tiroidea contra el grupo de los controles sanos **Tabla 2**. Se observó una tendencia en todas las regiones de la columna y de la cadera, de presentar una menor densidad mineral ósea en el grupo de los casos, al compararlo con los controles.

Tabla 2 Medición de la densidad mineral ósea (g/cm ²) en distintas regiones de la columna y la cadera de ambos grupos. Comparación de la densidad mineral ósea por regiones entre los casos y los controles.			
	Casos (n = 38)	Controles (n = 38)	Valor de p
Columna			
L1	0.750 ± 0.130	0.792 ± 0.096	0.122
L2	0.843 ± 0.121	0.910 ± 0.111	0.016
L3	0.886 ± 0.130	0.948 ± 0.109	0.031
L4	0.913 ± 0.129	0.982 ± 0.097	0.013
Total	0.854 ± 0.117	0.917 ± 0.092	0.013
Cadera			
Cuello	0.739 ± 0.087	0.762 ± 0.070	0.221
Trocánter	0.626 ± 0.096	0.647 ± 0.062	0.264
Inter	1.082 ± 0.149	1.088 ± 0.121	0.832
Total	0.895 ± 0.117	0.933 ± 0.186	0.294
Ward	0.575 ± 0.139	0.619 ± 0.119	0.143

Los valores son expresados en media y desviación estándar.

Al comparar a las mujeres postmenopáusicas con patrón de pruebas de función tiroidea con TSH suprimida con los controles sanos no se encontraron diferencias significativas **Tabla 3**. Se observó una tendencia en los controles sanos de tener una densidad mineral ósea mayor en columna y en cadera, a excepción de la región del cuello del fémur. Por otro lado, al comparar el grupo de mujeres con patrón de TSH suprimida con las mujeres con patrón de TSH normal, no se encontraron diferencias significativas **Tabla 4**. Sin embargo, se encontró una tendencia a presentar mayor densidad mineral ósea en la columna, en el cuello del fémur y en la región de ward, en las pacientes con pruebas de hipertiroidismo subclínico.

Tabla 3 Comparación de densidad mineral ósea (g/cm^3) de mujeres con sustitución tiroidea con patrón de hipertiroidismo subclínico contra el grupo de mujeres sanas.			
	Casos con patrón de TSH suprimida n = 12	Controles sanos n = 38	Valor de p
Columna			
L1	0.791 \pm 0.099	0.792 \pm 0.096	0.971
L2	0.876 \pm 0.102	0.910 \pm 0.111	0.362
L3	0.925 \pm 0.116	0.948 \pm 0.109	0.555
L4	0.955 \pm 0.116	0.982 \pm 0.097	0.464
Total	0.889 \pm 0.103	0.917 \pm 0.092	0.401
Cadera			
Cuello	0.765 \pm 0.094	0.762 \pm 0.70	0.913
Trocánter	0.603 \pm 0.092	0.647 \pm 0.062	0.069
Inter	1.067 \pm 0.138	1.088 \pm 0.121	0.618
Total	0.883 \pm 0.110	0.933 \pm 0.186	0.385
Ward	0.602 \pm 0.162	0.619 \pm 0.119	0.702

Los valores de la DMO son expresados en media y desviación estándar.

Tabla 4 Comparación de densidad mineral ósea (g/cm^2) de mujeres con sustitución tiroidea con patrón de hipertiroidismo subclínico con el grupo de mujeres con sustitución tiroidea con patrón normal.			
	Casos con patrón de TSH suprimida n = 12	Casos con patrón normal n = 26	Valor de p
Columna			
L1	0.791 \pm 0.099	0.730 \pm 0.141	0.209
L2	0.876 \pm 0.102	0.829 \pm 0.128	0.293
L3	0.925 \pm 0.116	0.869 \pm 0.135	0.241
L4	0.955 \pm 0.116	0.897 \pm 0.133	0.231
Total	0.889 \pm 0.103	0.839 \pm 0.122	0.240
Cadera			
Cuello	0.765 \pm 0.094	0.727 \pm 0.083	0.227
Trocánter	0.603 \pm 0.092	0.636 \pm 0.098	0.338
Inter	1.067 \pm 0.138	1.089 \pm 0.157	0.694
Total	0.872 \pm 0.105	0.900 \pm 0.123	0.692
Ward	0.602 \pm 0.162	0.562 \pm 0.129	0.413

Los valores de la DMO son expresados en media y desviación estándar.

No se encontró diferencia significativa en la densidad mineral ósea de la columna lumbar ni de la cadera, al comparar a las pacientes con terapia de reemplazo (n = 31) contra las pacientes con terapia supresora (n = 7). Se encontró una tendencia de presentar una menor densidad mineral ósea en las pacientes con terapia supresora, a excepción de la región L4 en la columna.

Se encontró una correlación negativa significativa entre la edad de los casos y la disminución en la densidad mineral ósea de la columna en L2 (r = -0.428, p = 0.009), en L4 (r = -0.335, p = 0.049), en la columna total (r = -0.418, p = 0.011), en cuello (r = -0.410, p = 0.011) y en la región de ward (r = -0.531, p = 0.001). Por otro lado, también se encontró correlación negativa significativa entre la edad de los controles y la disminución en la densidad mineral ósea en L2 (r = -0.549, p = 0.0001), en L3 (r = -0.537, p = 0.001), en la columna total (r = -0.554, p = 0.0001), en el trocánter (r = -0.561, p = 0.0001), en el cuello (r = -0.512, p = 0.001) y en la región de ward (r = -0.561, p = 0.0001).

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 17.0 para realizar el análisis estadístico. Se describió a la población de ambos grupos utilizando media o promedio como medida de tendencia central y desviación estándar y rango como medidas de dispersión. Se utilizó prueba de t de student para grupos independientes para comparar las medias de ambos grupos en las variables numéricas continuas con distribución normal. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para dos grupos independientes para comparar las variables numéricas continuas sin distribución normal. Se utilizó la prueba de Pearson para la correlación entre la edad y la disminución en la densidad mineral ósea.

Discusión

Se encontró una diferencia significativa en la densidad mineral ósea en la columna al comparar a los casos con los controles, siendo menor la densidad mineral ósea en el grupo de los casos. Lo cual confirma, que el uso de hormonas tiroideas por más de un año, disminuye la densidad mineral ósea de la columna lumbar. Aunque no podríamos establecer ni confirmar, si este hallazgo tiene traducción clínica relevante en las pacientes que toman hormonas tiroideas. Los resultados encontrados en este estudio son similares a los encontrados en el meta-análisis de Faber y Galloe.

No se encontró diferencia significativa al comparar los casos con pruebas de función tiroidea de hipertiroidismo subclínico contra los controles sanos, al igual que en el estudio de Eftekhari M. et al. A diferencia de lo encontrado en el estudio de Stall et al. donde sí hubo diferencia significativa en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, al comparar a pacientes con levotiroxina con TSH baja o suprimida contra los controles sanos. Lo cual se podría explicar en parte, por el uso de hormonas tiroideas en dosis más altas en el estudio de Stall et al. (dosis media 170 ± 50 microgramos/día), comparado con la dosis promedio de 114 ± 23 microgramos/día en este estudio.

Al igual que en el estudio de J. Franklyn et al., Ribot et al. y Hawkins et al., no se encontró diferencia al comparar a las pacientes con TSH normal contra las pacientes con TSH suprimida. En este estudio, únicamente se observó, una tendencia de presentar una mayor densidad mineral ósea, en la mayoría de las regiones de las pacientes con TSH suprimida, lo cual no tiene una explicación clara.

La terapia supresora con hormonas tiroideas se asoció a un efecto deletéreo sobre el hueso en la columna lumbar y en la cadera en mujeres postmenopáusicas en el meta-análisis de Uzzan et al. En éste estudio no se encontraron diferencias significativas al realizar la comparación entre la terapia de reemplazo tiroideo contra la terapia supresora, ni tampoco al comparar ambos subgrupos de los casos con patrón de TSH suprimida y patrón de pruebas de función tiroidea normales. Esto podría explicarse, ya que el grupo de Uzzan incluyó a pacientes con dosis mayores de hormonas tiroideas (dosis >200 microgramos/día). En el estudio de López Álvarez et al. y Reverter et al., no se encontró diferencia al comparar la densidad mineral ósea de las mujeres con dosis supresoras de hormonas tiroideas contra los controles sanos.

En este estudio, se encontró una correlación negativa entre la densidad mineral ósea y la edad, al igual que en el estudio de J. Franklyn et al. y F. W. F. Hanna et al. Se encontró mayor significancia y mejor correlación en el

grupo de los controles sanos. No se encontró correlación entre la pérdida de hueso con la duración de la terapia ni con los niveles de hormonas tiroideas ni con la dosis con hormonas tiroideas administrada, al igual que en el estudio de Hawkins et al.

En el estudio de Schneider et al. se encontró que al utilizar hormonas tiroideas en dosis mayores de 1.6 mcgs/kg, se asociaba con una menor densidad mineral ósea en el antebrazo, en la cadera y en la columna lumbar. El promedio de dosis de hormonas tiroideas utilizado en éste estudio fue de 114 ± 23 microgramos al día. Este hallazgo debe contribuir a que las diferencias entre densidad mineral ósea sean menos marcadas que lo encontrado por otros autores. Sin embargo es interesante observar, que a pesar de que las dosis de hormonas tiroideas son menores en éste estudio, sigue existiendo el efecto de menor densidad mineral ósea en las pacientes con sustitución tiroidea.

En el estudio de Hanna et al. y Franklyn et al., no se encontró diferencia entre los grupos con enfermedad tiroidea de distinta etiología (hipertiroidismo e hipotiroidismo primarios) con reemplazo tiroideo durante 5 años y 9.8 años, respectivamente. En varios estudios realizados, no se ha encontrado diferencia entre las comparaciones de los grupos con diferente etiología tiroidea, por lo que en nuestro análisis no se subdividió por etiología de enfermedad tiroidea, además de que los grupos hubieran quedado muy pequeños.

Conclusiones

Es seguro el uso de hormonas tiroideas por periodos mayores o iguales a un año en población mexicana. En este estudio no se encontró la presencia de fracturas en la columna lumbar ni en la cadera en las pacientes con tratamiento sustitutivo tiroideo, sin embargo 3 de las 38 pacientes presentaron fracturas no vertebrales en antebrazo, pie y tobillo. No se observó la presencia de fractura ósea en los controles sanos. Al parecer el uso de hormonas tiroideas, a dosis menores o iguales a 1.6 microgramos al día, son seguras en la mayoría de los pacientes. Cabe recalcar que sí existe una tendencia de presentar menor densidad mineral ósea en las mujeres con sustitución tiroidea, pero no conocemos si este hallazgo tiene alguna implicación clínica de relevancia. Probablemente es recomendable realizar una densitometría ósea de dos regiones en pacientes menores de 65 años que tengan múltiples factores que aceleran la pérdida de hueso y/o factores de riesgo de osteopenia/osteoporosis y que se encuentren en tratamiento con hormonas tiroideas.

Limitantes y fortalezas del estudio

Al ser un estudio retrospectivo no se pudo obtener información de las pacientes estudiadas sobre los marcadores bioquímicos de recambio óseo, como son, la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y los N-telopéptidos de la colágena tipo I, lo cual nos hubiera aportado información adicional en análisis del estudio.

No se pudo obtener una muestra mayor de pacientes con patrón de TSH suprimida que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio, lo cual hubiera sido importante para establecer conclusiones más firmes respecto al hipertiroidismo subclínico.

El número de casos y controles es pequeño, por lo que se debería realizar un estudio prospectivo que contemple un mayor número de pacientes.

En este estudio, no se pudo obtener el valor de densidad mineral ósea de algunas regiones (L1), ya que algunas de las densitometrías realizadas en años anteriores en el Instituto Nacional de Nutrición, no incluían la medición de la primera vértebra lumbar.

Al ser un estudio retrospectivo, no se pudo obtener información acerca de ingesta de calcio al día, como se ha realizado en otros estudios (Pun y Chung, 1989). Además de que no se pudo controlar el grado de actividad física ni la ingesta de calcio como se ha realizado en otros estudios (Hawkins, 1994).

Una gran limitante fue que algunas pacientes (n = 30) no contaban con densitometría ósea en el expediente por lo que se excluyeron del estudio.

Este trabajo, es de los primeros en estudiar los efectos de las hormonas tiroideas en dosis terapéuticas menores y sus efectos sobre la densidad mineral ósea. Tiene la característica única de haber sido realizado en población mexicana en riesgo de osteoporosis.

Bibliografía

1. AACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines. *Endocr Pract.* 2010; 16 (Suppl 3): 1 - 37.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977; 7: 481 - 493.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526 - 534.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 489 - 499.
5. Etsuko Abe, Li Sun, et al. Bone Loss in Thyroid Disease. Role of Low TSH and High Thyroid Hormone. *Ann NY ACD Sci.* 2007; 1116: 683 - 391.
6. Schneider, DL, Barrett-Connor, EL, Morton, DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994; 271: 1245.
7. Uzzan, B, Campos, J, Cucherat, M, et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278.
8. Ribot, C, Tremollieres, F, Pouilles, JM, Louvet, JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 143.

9. Guo, CY, Weetman, AP, Eastell, R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 301.
10. Hanna, FW, Pettit, RJ, Ammari, F, et al. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 229.
11. Franklyn J, Betteridge J, Holder R, et al. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 425 - 432.
12. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990; 113: 265.
13. Kung AW, Lorentz T, Tam SCF. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 535 - 540.
14. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: A meta analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350 - 356.
15. Mazziotti G et al. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 480 – 486.
16. Brunader R, Shelton DK. Radiologic Bone Assessment in the Evaluation of Osteoporosis. *American Family Physician* 2002; 65 (7): 1357 - 1364.
17. Jason A. Wexler, et al. Thyroid and Bone. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 673 – 705.
18. Sheppard et al. Levothyroxine Treatment and Occurrence of Fracture of the Hip. *Arch Intern Med* 2002; 162: 338 – 343.
19. Hawkins F. et al. Spinal Bone Mass after Long-Term Treatment with L-Thyroxine in Postmenopausal Women with Thyroid Cancer and Chronic Lymphocytic Thyroiditis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 16 – 19.
20. Murphy E. et al. Thyroid Function within the Upper Normal Range Is Associated with Reduced Bone Mineral Density and an Increased Risk of Nonvertebral Fractures in Healthy Euthyroid Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7): 3173 – 3181.
21. Apostolos I. et al. Thyroid and Bone Review. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010; 503: 129 – 136.
22. Reverter JL et al. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 973 – 981.
23. AACE Thyroid Guidelines, *Endocr Pract.* 2002; 8 (No. 6): 457 – 469.
24. Michael T. McDermott. In the Clinic. Hypothyroidism. *Annals of Internal Medicine.* 2009; ITC6 1 - 16.
25. AACE Menopause Guidelines, *Endocr Pract.* 2006; 12 (No. 3): 315 - 337.

26. Hyperthyroidism Management Guidelines, *Endocr Pract.* 2011; 17 (No. 3): e1 - e65.
27. Eftekhari 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.
28. Baqi L. et al. The level of TSH appeared favorable in maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *Endocr Regul.* 2010; 44 (1): 9 - 15.
29. Galliford TM et al. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol.* 2005; 30 (4): 237 - 46.
30. López Álvarez et al. Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres en tratamiento prolongado con levotiroxina. *Med Clin (Barc).* 1999; 112 (número 3): 85 - 89.
31. Pun, Chung et al. The problem of calcium deficiency in Hong Kong. *University of Hong Kong.* 1989; 11 (No. 6): 287 - 294.