



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

TESIS TITULADA

**Densidad mineral ósea en pacientes con cáncer diferenciado
de tiroides en terapia de supresión con levotiroxina**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA

DR. JESÚS GUILLERMO MENDOZA GARCÍA

TUTOR

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

México, D.F. a 31 de Julio de 2014



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.

Este trabajo fue realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en la División de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Javier Guillen y González.

Este trabajo de tesis con No. 178.2015, presentado por el alumno Jesús Guillermo Mendoza García se presenta en formato con visto bueno por el investigador responsable de la tesis Dra. Alma Vergara López con fecha del 31 de julio de 2015 para su impresión final.

**Investigadora Responsable
Dra. Alma Vergara López**

AUTORIZACIONES

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA
DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ

ASESORA DE TESIS
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA
DR. JESÚS GUILLERMO MENDOZA GARCÍA

AGRADECIMIENTOS

“Solamente una vida dedicada a los demás merece ser vivida”

Albert Einstein

INDICE

Glosario	8
Relación de figuras, tablas y gráficas	9
Resumen	10
1. Introducción	11
2. Antecedentes	17
3. Justificación	19
4. Pregunta de Investigación.....	19
4.1 Planteamiento del problema	19
4.2 Hipotesis.....	20
5. Objetivos.....	20
5.1. Objetivo principal.....	20
5.2. Objetivos secundarios.....	20
6. Material y Métodos	20
6.1. Tipo de estudio.....	20
6.2. Material y metodos.....	20
6.3. Criterios de selección de la muestra.....	21
6.4. Variables	23
6.5. Tamaño de la muestra	24
6.7. Análisis estadístico.....	24
7. Resultados.....	24
8. Discusión	29
9. Conclusiones	34
10. Perspectivas	34
11. Limitaciones.....	35
11. Bibliografía.....	36
12. Anexo. Hoja de recolección de datos.....	39

GLOSARIO

ATA:	American Thyroid Association
CDT:	Cáncer diferenciado de tiroides
CMN:	Centro Médico Nacional
DMO:	Densidad mineral ósea
FA:	Fosfatasa alcalina
ISSSTE:	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
NOF:	The National Osteoporosis Foundation
OMS:	Organización Mundial de la Salud
TSH:	Hormona estimulante de tiroides

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados.....	26
Tabla 2. TSH, hormonas tiroideas y densidad mineral ósea de la población estudiada.....	27
Tabla 3. Densidad mineral ósea de la población estudiada de acuerdo a nivel de TSH.	27
Tabla 3. Densidad mineral ósea de la población estudiada de acuerdo a nivel de TSH.	27
Tabla 4. Densidad mineral ósea de la población estudiada de acuerdo a la duración del tratamiento supresivo de TSH	27
Tabla 5. Correlación entre parámetros bioquímicos, tiempo de tratamiento, dosis de yodo, dosis de levotiroxina, y años de duración de la menopausia.	28

FIGURAS

Figura 1. Gráficas de cajas y bigotes. Duración del tratamiento en años y densidad mineral ósea (g/cm²).....	29
Figura 2. Gráficas de cajas y bigotes. Intervalo de TSH y densidad mineral ósea (g/cm²).....	30
Figura 3. Correlación de la duración de la menopausia en años y densidad mineral ósea (g/cm²).	31

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) requieren como tratamiento la terapia de supresión de TSH con levotiroxina con el objetivo de disminuir el riesgo de presentar recurrencia. El hipertiroidismo persistente se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de osteoporosis. Los estudios que han tratado de demostrar la mayor incidencia de osteoporosis en estos pacientes con dosis suprafisiológicas de levotiroxina no son concluyentes.

Objetivo: Determinar si existe relación entre la densidad mineral ósea, la dosis de levotiroxina y una duración mayor del tratamiento supresivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, abierto, retrospectivo, transversal. Se revisaron los expedientes de 128 pacientes con CDT, se excluyeron 31 pacientes que contaban con otras patologías o tratamientos que producen osteoporosis secundaria. Se realizó la recolección de datos clínicos, bioquímicos y de la densitometría ósea. Se realizó el análisis estadístico en el programa SPSS versión 22.0.

Resultados: Se incluyeron 97 pacientes en el estudio, de los cuales 92 (94.8%) eran mujeres, con mediana de edad de 61 años. El diagnóstico principal fue de cáncer papilar de tiroides (92.8%). La osteoporosis se identificó en 14 pacientes (14.4%). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la densidad mineral ósea y los diversos grados de supresión o el tiempo de tratamiento ni un incremento del riesgo de presentar osteoporosis en pacientes con mayor supresión de levotiroxina (RR 1.349, IC 95% 0.564-3.226) o mayor tiempo de diagnóstico (RR 0.920, IC 95% 0.679- 1.247). Tampoco se encontró mayor riesgo en pacientes que consumían dosis mayores de 150 mcg/día (RR 1.181, IC 95% 0.300-4.642). Se determinó una correlación negativa entre el tiempo de menopausia en mujeres y la densidad mineral ósea.

Conclusiones: No existe un incremento del riesgo de desarrollar osteoporosis en pacientes con supresión de TSH con levotiroxina. La disminución de la densidad mineral ósea correlaciona más con el tiempo de la posmenopausia que con los niveles de TSH, T4L o el tiempo de tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

Fisiología tiroidea y hueso

Las hormonas tiroideas tienen efectos relevantes en el hueso el cual expresa el transportador específico de hormonas tiroideas (transportador de monocarboxilasa 8, MCT8) en los condrocitos de las placas de crecimiento, los osteoblastos y osteoclastos. Su expresión es regulada por la función tiroidea. Las desyodasas tipo 1 no se expresa en el hueso, no así la desyodasa tipo 3. La desyodasa tipo 2 se ha detectado en el esqueleto de embriones de ratón y se ha demostrado su regulación al alza en el hipotiroidismo lo que sugiere que esta desyodasa puede tener un papel importante en la regulación local de la señalización de la hormona tiroidea durante el desarrollo fetal. En el esqueleto adulto la actividad D2 se limita a la maduración de los osteoblastos¹.

Ambas isoformas del receptor de hormonas tiroideas ($TR\alpha 1$ y $TR\beta 1$) se expresan en el hueso siendo 10 veces mayores los $TR\alpha 1$, lo que indica que este es el mediador de acción predominante de T3 en el hueso, aunque otros estudios sugieren que $TR\beta 1$ también puede desempeñar un papel fisiológico. La función de los receptores en los osteoclastos sigue siendo incierto y no se sabe si se expresan en los osteocitos. En el esqueleto, la expresión del receptor de TSH (TSHR) ha sido demostrada tanto en los osteoblastos y osteoclastos, lo que sugiere TSH pueden ejercer acciones directas en estas células¹⁻⁴.

Los puntos de vista establecidos de que los efectos en el desarrollo del esqueleto, el crecimiento y el mantenimiento de los huesos en adultos son únicamente consecuencia de la acción de T3 en las células esqueléticas se ha cuestionado. Los estudios de ratones deficientes de TSHR han dado lugar a la propuesta de que la TSH es un inhibidor directo del recambio óseo, actuando a través de los TSHR expresados en los osteoblastos y osteoclastos¹.

La disfunción tiroidea se ha asociado a alteraciones en el ciclo de remodelación ósea. En el hipotiroidismo la duración de los ciclos de remodelación se incrementa; la duración de la fase de resorción osteoclástica se extiende hasta 2 veces, mientras que el tiempo para la formación ósea osteoblástica y la mineralización secundaria se prolonga 4 veces. Lo anterior resulta en un recambio óseo bajo y una ganancia global de la masa ósea y la mineralización. En cambio, en el hipertiroidismo, la resorción ósea se acelera y el ciclo de remodelación se acorta; la fase de resorción se reduce en un 60% la fase de formación del hueso se incrementa en un 30%. La frecuencia de la iniciación de la remodelación ósea se incrementa notablemente y el grado de resorción ósea se incrementa a un

grado mayor que la formación ósea. El resultado es un 10% de pérdida de hueso por ciclo de remodelación que conduce a la osteoporosis. Todas estas características se observan también en los pacientes con tirotoxicosis debido a la enfermedad de Graves. Las observaciones son consistentes con la opinión de que el aumento de recambio óseo y osteoporosis en la tirotoxicosis es resultado del exceso de hormona tiroidea y no son una consecuencia de señalización deficiente TSHR¹⁻⁴.

Diversos estudios han demostrado mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis en mujeres pos-menopáusicas con niveles de T4 y T3 libres en límites normales altos con un incremento del riesgo de fractura no vertebral en un 20 a 33%, mientras que un mayor nivel de TSH fue un factor protector reduciendo el riesgo de fractura en un 35%¹.

Los efectos del hipotiroidismo en el adulto sobre los marcadores de recambio óseo no son concluyentes, indican que la deficiencia de las hormonas tiroideas prolonga el ciclo de remodelación ósea y reduce el recambio óseo. Aunque la densitometría ósea (DMO) puede ser normal se ha reportado un incremento de 2 a 3 veces del riesgo de fractura¹⁻³.

El hipertiroidismo subclínico se define por la presencia de una TSH suprimida con concentraciones normales de hormonas tiroideas. Aunque el hipertiroidismo subclínico puede estar asociado con un aumento del recambio óseo, la reducción de la densidad mineral y un mayor riesgo de fractura en mujeres post-menopáusicas se carece de estudios prospectivos. Sin embargo el efecto en la remodelación ósea en la tirotoxicosis del adulto está bien establecido con un incremento significativo de los marcadores de recambio óseo y del riesgo de fracturas. El tratamiento de la tirotoxicosis normaliza rápidamente los niveles de marcadores óseos, la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura vuelve a la normalidad después de 5 años¹⁻⁴.

In vitro, el tratamiento de células condrogénicas de la placa de crecimiento con T3 inhiben la proliferación celular y estimulan la apoptosis. La T3 también produce condrocitos hipertróficos por inducción de los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina mediadas por proteínas G1-s. La T3 también estimula morfogénica ósea tipo 4, la expresión de matriz extracelular rica en colágeno, fosfatasa alcalina y la metaloproteinasas de matriz tipo 13 (MMP13) para diferenciar la diferenciación hipertrófica. Se ha visto así mismo diversos factores de crecimiento y vías de señalización reguladas por T3, entre ellos se encuentra el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1), las vías de señalización de WNT y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3). En los osteoblastos se ha

demostrado la expresión mediada por T3 de osteocalcina, osteopontina, colágeno tipo 1, fosfatasa alcalina, IGF1 y sus proteínas de unión, MMP9, MMP13, y el FGFR1. Es incierto aun si las acciones de T3 en los osteoclastos son debidas a un efecto directo en los osteoclastos o mediadas indirectamente por los osteoblastos. El tratamiento con T3 en los osteoblastos incrementa la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANKL) y otras citocinas implicadas en la osteoclastogénesis entre ellas la interleucina 6 (IL-6), IL-8 y la prostaglandina E²¹.

La TSH in vitro ha demostrado diversos efectos en los osteoblastos entre ellos se incluyen la inhibición de la osteoblastogénesis y la reducción de la expresión de colágeno tipo I, sialoproteína ósea y osteocalcina, así como un incremento en la diferenciación y función de los propios osteoblastos. De la misma forma el tratamiento con TSH de células precursoras de monocitos en médula ósea produce una inhibición de los osteoclastos probablemente mediada por el TNF α . Sin embargo la inhibición de los osteoclastos no se ha observado en todos los estudios¹.

Cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia más frecuente que tiene que evaluar y tratar el endocrinólogo. La incidencia del cáncer de tiroides se ha incrementado en las últimas décadas. En Estados Unidos se ha observado un aumento de 2.4 veces en la incidencia de cáncer de tiroides debido al incremento del cáncer papilar de 2.7 a 7.9 casos por 100 000 habitantes⁵.

Según la estadística oficial publicada en 2008, México reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes. La máxima frecuencia tiene lugar entre los 41 y los 50 años, y el 60% de los casos acontecen entre los 31 y los 60 años⁶. El CDT incluye al cáncer papilar y folicular y corresponden el 90% de todos los canceres tiroideos⁷.

El tratamiento del CDT es inicialmente quirúrgico recomendándose tiroidectomía total con disección del compartimiento central del cuello, este tratamiento tiene como objetivo remover el tumor primario, la estadificación del tumor, el facilitar el tratamiento postoperatorio con yodo radioactivo y permitir el seguimiento con rastreos con yodo y medición de tiroglobulina sérica. Posteriormente, ya con estadificación del tumor y determinación del riesgo de recaída, se administra yodo 131 para ablación de remanente, terapia adyuvante o yodo terapéutico en

enfermedad persistente conocida. Las dosis de yodo van de 30 a 100 mCi para ablación de remanente en pacientes con bajo riesgo de recaída y de 100 a 200 mCi cuando se sospecha o identifica residual macroscópico o presenta una histología agresiva⁷.

El CDT expresa receptores de TSH en la membrana celular y responde a la estimulación de TSH mediante el aumento de la expresión de proteínas específicas (tiroglobulina, cotransportador de sodio-yoduro) y por el aumento de las tasas de crecimiento celular. La supresión de TSH, utilizando dosis supra-fisiológica de levotiroxina, se utiliza comúnmente para tratar a pacientes con cáncer de tiroides en un esfuerzo por disminuir el riesgo de recurrencia⁷. En pacientes con enfermedad persistente la TSH debe mantenerse en niveles inferiores a 0,1 UI/L por un tiempo indefinido en la ausencia de contraindicaciones específicas. En pacientes clínicamente y bioquímicamente libres de enfermedad, pero con un alto riesgo, se debe mantener los niveles de TSH entre 0,1 y 0,5 UI/L durante 5 a 10. En los pacientes libres de enfermedad, con un riesgo bajo, los niveles de TSH en suero deben mantenerse en el rango normal bajo (0,3-2 UI/L). Los pacientes que no han recibido yodo 131 y están clínicamente y bioquímicamente libres de la enfermedad, con un ultrasonido normal se deben mantener los niveles séricos de TSH en el rango bajo normal (0,3-2 UI /L)⁷⁻⁸.

Osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad ósea más común en los seres humanos, lo que representa un importante problema de salud pública. Está caracterizada por una masa ósea baja, el deterioro del tejido óseo y la alteración de la arquitectura ósea, con una resistencia ósea comprometida y un aumento en el riesgo de fractura. De acuerdo con la OMS la osteoporosis se define por una densidad mineral ósea en la columna lumbar o cadera que es menor o igual a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de una población de referencia para jóvenes y adultos. La osteoporosis es un factor de riesgo para fracturas. El riesgo de fracturas es mayor en aquellos con una densidad mineral ósea más baja⁹⁻¹⁰.

La osteoporosis afecta a un gran número de personas, de ambos sexos y de todas las razas, y su prevalencia aumenta a medida que la población envejece. Se estima que más de 9.9 millones de estadounidenses tienen osteoporosis y 43,1 millones adicionales tienen una baja densidad ósea⁹.

En todas las mujeres y hombres de 50 años y más, así como mujeres posmenopáusicas se deben evaluar los factores de riesgo para osteoporosis con el fin de determinar la necesidad de la prueba de DMO y/o imágenes vertebrales.

En general, mientras más factores de riesgo están presentes, mayor es el riesgo de fractura. Muchos factores han sido asociados con un mayor riesgo de fractura relacionada con la osteoporosis. El abuso de alcohol, las caídas frecuentes, una inadecuada actividad física, la deficiencia o insuficiencia de vitamina D, el bajo peso, una ingesta excesiva de sal, baja ingesta de calcio, la inmovilización, el tabaquismo y los antecedentes familiares son los factores de riesgo más frecuentemente involucrados⁹⁻¹⁰.

El diagnóstico de la osteoporosis se establece por la medición de la DMO o por la presencia de una fractura de cadera o vertebral en ausencia de un traumatismo importante. La medición de la densidad mineral de la cadera y la columna vertebral es la herramienta para establecer o confirmar un diagnóstico de osteoporosis, predecir futuros pacientes con riesgo de fractura y monitorizar a los pacientes diagnosticados. La DMO se expresa en términos absolutos de gramos de mineral por centímetro cuadrado escaneado (g/cm²) Y como una relación de dos normas: en comparación con la densidad mineral de una población de referencia por edad, sexo y etnia (Z-score), o en comparación con un adulto joven de referencia del mismo sexo (T-score)⁹⁻¹⁰.

Las guías de The National Osteoporosis Foundation (NOF) del 2014 recomiendan el tamizaje con DMO en las mujeres de 65 años o más y los hombres mayores de 70 años, independientemente de los factores de riesgo clínicos, en mujeres postmenopáusicas jóvenes, en mujeres en la transición menopáusica, en hombres de 50 años a 69 con factores clínicos de riesgo de fractura, en adultos que tienen una fractura después de los 50 años y en aquellos con una condición (por ejemplo, artritis reumatoide) o que tomar un medicamento (por ejemplo, glucocorticoides en una dosis diaria \geq 5 mg de prednisona o equivalente para \geq tres meses) que se asocie con una baja masa ósea o la pérdida de hueso⁹.

Según la OMS se debe clasificar a los pacientes según la DMO en las siguientes categorías⁹:

- Normal: pacientes con una densidad mineral en 1 desviación estándar (DE) del nivel medio para un el adulto joven de referencia o un T-score por encima de -1,0 DE
- Baja masa ósea (Osteopenia: pacientes con una densidad mineral entre 1,0 y 2,5 DE por debajo del nivel de referencia para adultos jóvenes o un T-score entre -1,0 y -2,5.

- Osteoporosis: pacientes con una densidad mineral igual o mayor de 2.5 DE por debajo del nivel de referencia para adultos jóvenes o un T-score igual o menor de -2,5.
- Osteoporosis Severa o Establecida: Pacientes con una densidad mineral igual o mayor de 2.5 DE por debajo del nivel de referencia para adultos jóvenes o un T-score igual o menor de -2,5 más una fractura por fragilidad.

Aquellos pacientes que no cumplan los criterios de osteoporosis pero presenten DMO en rangos de osteoporosis es necesario utilizar herramientas que evalúen la probabilidad de fractura según los factores de riesgo. Entre estas herramientas se encuentra la recomendada por la OMS el Fracture Risk Assessment Model (FRAX) que calcula la probabilidad de fractura osteoporótica mayor y de cadera a 10 años. Los factores de riesgo considerados en esta herramienta son: Edad, genero, antecedentes de fracturas, densidad mineral del cuello femoral, índice de masa corporal (IMC), uso de glucocorticoides (≥ 5 mg/día de prednisona por más de tres meses o su equivalente), artritis reumatoide, historia familiar de fractura de cadera, tabaquismo activo, consumo de alcohol (3 o más bebidas al día) y causas secundarias de osteoporosis (diabetes mellitus tipo1, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo de larga evolución, hipogonadismo o menopausia prematura, malnutrición crónica, síndrome de malabsorción y enfermedades hepáticas). Los resultados se expresan en riesgo de fractura mayor por osteoporosis y de cadera considerándose indicativas de tratamiento antirresortivo un riesgo mayor de 20% y 3% respectivamente⁹⁻¹¹.

El Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) realizó recomendaciones para la vigilancia de la densidad mineral ósea en pacientes en tratamiento supresor con levotiroxina, entre ellas se encuentra la monitorización de la DMO cada 1 a 2 años, especialmente en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años, el uso de la menor dosis supresora posible asegurando la adecuada ingesta de calcio y vitamina D, así como considerar el uso de tratamiento con antirresortivos de forma individualizada en pacientes con riesgo de fractura elevado a partir de modelos establecidos como el modelo FRAX recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹²⁻¹³.

2. ANTECEDENTES

Existen muchos estudios sobre los posibles efectos perjudiciales del tratamiento supresor de TSH con levotiroxina sobre diversos órganos o sistemas con resultados discordantes, no existen evidencias científicas de que su impacto clínico sea significativo. Con respecto al hueso se ha observado una disminución de la mineralización ósea no significativa en los pacientes con este tipo de tratamiento, con excepción de las mujeres posmenopáusicas.

Toivonen J, et al. realizaron un estudio en 1998 cuyo objetivo era determinar si la terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con CDT presentaban mayor riesgo de osteoporosis. Este estudio midió los marcadores de formación ósea como la fosfatasa alcalina (FA), osteocalcina (OC), procolágeno tipo I carboxiterminal y aminoterminal y de resorción como el colágeno de tipo I telopéptido carboxiterminal y la hidroxiprolina en orina, así como la hormona paratiroidea intacta (PTH), 25-hidroxivitamina D, y 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 (OH) 2-D). Los marcadores fueron repetidos en 14 pacientes que suspendieron la supresión. Los resultados demostraron que los niveles de FA alcalina eran significativamente más elevados en los pacientes mientras mantenían la terapia de supresión ($p < 0.05$). De la misma manera se encontraron el resto de los marcadores de recambio óseo elevados en los pacientes con la terapia de supresión. En el estudio no se demostró mejoría en la densidad mineral ósea posterior a la suspensión de la supresión de TSH¹⁴.

Mikosch P, et al. Reportaron en 2001 un estudio cuyo objetivo era determinar diferentes factores que influyen en la pérdida ósea, se estudiaron 98 pacientes en las que se determinó el estado estrogénico, la función tiroidea, la función paratiroidea, metástasis óseas y la terapia de supresión con levotiroxina por CDT. Se observó que la deficiencia de estrógenos el hiperparatiroidismo, y las metástasis óseas causaron aumentos significativos de la degradación ósea. No se observó una disminución significativa en la mineralización ósea en pacientes con terapia de supresión bien controlada con levotiroxina, con excepción de aquellas pacientes que presentaban una deficiencia de estrógenos concomitante¹⁵.

En 2005 Heijckmann AC realizó un estudio en el que se estudiaron 59 pacientes que recibieron terapia de supresión de levotiroxina para el tratamiento del CDT, se midió la densidad mineral ósea por DMO, se determinó la presencia de fracturas de columna por radiografía y se midieron marcadores bioquímicos de recambio óseo. No se determinó mayor incidencia de fracturas o de osteoporosis que en la población general. Los pacientes con menor densidad mineral ósea presentaron mayor número de factores de riesgo para osteoporosis¹⁶.

Reverter JL, et al. determinaron en 2005 que el tratamiento supresor de TSH a largo plazo no parece afectar a la integridad del esqueleto en mujeres 88 mujeres con CDT. Este estudio comparó a las mujeres en este tratamiento con un grupo control pareado por estado menopáusico No se encontraron diferencias entre los grupos en la densidad mineral ósea en el cuello femoral. En la columna lumbar, los valores de densidad mineral ósea fueron más bajos en los controles que en los pacientes¹⁷.

En el 2014 Jin Ko J, et al. Reportaron un estudio de cohorte realizado en Corea en donde se estudiaron a 11 155 mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años de edad con hipotiroidismo tratadas con monoterapia a base de levotiroxina con el objetivo de determinar si existía correlación con la presencia de osteoporosis y la dosis de levotiroxina necesaria para el mantenimiento del eutiroidismo. En este estudio se observó un riesgo relativo RR 1,56 (IC 95%, 1,03 a 2,37) para la presencia de osteoporosis en las pacientes que recibían >150 mcg al día de levotiroxina en comparación con aquellas que recibían entre 51 y 100 mcg al día¹⁸.

Wang L, et al. estudiaron a 771 pacientes con CDT en riesgo de recurrencia bajo o intermedio según la ATA que tenían terapia de supresión de TSH con una media de seguimiento de 6.5 años. Se comparó el riesgo de recurrencia y de osteoporosis en los pacientes con supresión de TSH < 0.4 UI/L en comparación con aquellos con TSH > 0.4 UI/L. No se observó diferencia en la tasa de recurrencia del cáncer en los dos grupos, sin embargo los pacientes con TSH < 0.4 UI/L presentaron mayores niveles de FA y mayor incidencia de osteoporosis¹⁹.

Lee MY et al, recientemente publicaron un estudio realizado en 94 mujeres coreanas que recibieron terapia de supresión con levotiroxina. Los sujetos fueron divididos en tres grupos según el nivel de TSH (grupo 1: TSH ≤0.001 UI/L; grupo 2: TSH entre 0,001 y 0,17 UI/l; grupo 3: TSH> 0,17 UI/L), y cuatro grupos por cuartil de nivel de T4 libre. El estudio concluyó que la terapia supresora con levotiroxina a largo plazo no incremento la incidencia de osteoporosis²⁰.

Kim MK, et al. realizaron un estudio prospectivo en donde siguieron por 1 año a 93 pacientes con CDT en tratamiento de supresión con levotiroxina, y a 33 pacientes con antecedente de CDT en este tratamiento a largo plazo. Demostraron cambios en los niveles de densidad mineral ósea en los pacientes en periodo postoperatorio temprano tanto en columna lumbar, cuello femoral y cadera (-0.88, -1.3 y -0.81%, respectivamente). La pérdida de hueso fue más evidente en las mujeres posmenopáusicas (columna lumbar -2,1%, cuello femoral -2,2%, y cadera -2,1%, p<0,05). No hubo disminución en la densidad mineral ósea en los

pacientes durante el postoperatorio tardío. Este estudio concluyó que la terapia de supresión con levotiroxina acelera la pérdida ósea, predominantemente en mujeres posmenopáusicas en el periodo postquirúrgico temprano²¹.

3. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con CDT requieren tratamiento supresor de TSH con dosis supra fisiológicas de levotiroxina con el objetivo de evitar recurrencias del mismo. Existen una multitud de estudios sobre los posibles efectos perjudiciales del tratamiento supresor sobre diversos órganos o sistemas con resultados discordantes. No existen evidencias científicas de que su impacto clínico sea significativo.

Los estudios son discordantes en los resultados y no establecen resultados claros para determinar recomendaciones sobre la vigilancia de la densidad mineral ósea en estos pacientes. No existen estudios que evalúen la densidad mineral ósea en pacientes con CDT con terapia supresiva de TSH en población mexicana.

Este estudio pretende determinar la densidad mineral ósea en estos pacientes para establecer si existe mayor incidencia de osteoporosis en estos pacientes con el objetivo de determinar sugerencias en el seguimiento y si es necesario establecer un tratamiento preventivo en este tipo de pacientes.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

4.1 Planteamiento del problema

¿Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y terapia supresiva de TSH presentan menor densidad mineral ósea?

4.2 Hipótesis

Existe relación entre una menor densidad mineral ósea, una mayor duración del tratamiento, menores niveles de TSH y mayor dosis de levotiroxina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en terapia supresiva de TSH.

5. OBJETIVO.

5.1 Objetivo Principal

Determinar si existe relación entre la densidad mineral ósea, la dosis de levotiroxina y una duración mayor del tratamiento supresivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

5.2 Objetivos Secundarios

Determinar la prevalencia de osteoporosis en pacientes con terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Correlacionar los niveles de TSH, T4L con de densidad mineral ósea y fosfatasa alcalina.

Correlacionar la duración del tratamiento con la densidad mineral ósea y la FA.

Establecer la influencia de otros factores de riesgo de osteoporosis en estos pacientes.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de Estudio

Observacional, analítico, abierto, retrospectivo, transversal

6.2. Material y métodos

Se obtuvieron datos del expediente clínico y/o electrónico de pacientes que se encontraban en seguimiento del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y que se encontraban en terapia de supresión de la TSH con levotiroxina y que además contaban con una densitometría ósea en el último año y contaban con información de factores de riesgo para fractura osteoporótica. Se realizó la captura en la base de datos realizada y se

analizaron las variables con los métodos estadísticos según correspondían a cada una de las variables. Se describieron los resultados en gráficas y tablas.

El presente fue aprobado por los comités de ética, bioseguridad e investigación del CMN 20 de noviembre ya que cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki Finlandia 1964 con última enmienda en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

El estudio no requirió consentimiento informado.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión.

Se incluyeron pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE de ambos géneros mayores de 18 años, pertenecientes al Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en terapia de supresión de levotiroxina por un año o más.
- Pacientes con TSH con adecuada supresión según el riesgo de recurrencia del cáncer.
- Pacientes que tengan registro en el expediente electrónico o impreso, registrados en el SHAD a partir del 2000 hasta el 2015.

Criterios de Exclusión.

Se excluyeron pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

- Paciente con otras enfermedades que causan osteoporosis secundaria (diabetes mellitus tipo1, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo de larga evolución no relacionado a la terapia de supresión, hipogonadismo o menopausia prematura, malnutrición crónica, síndrome de malabsorción, artritis reumatoide y enfermedades hepáticas)

- Pacientes que tomen fármacos que favorezcan la disminución en la mineralización ósea (glucocorticoides, anticoagulante, ciclosporina A, tacrolimus, medroxiprogesterona, tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa, antagonistas GnRH, barbitúricos, litio, quimioterapia, metotrexate, nutrición parenteral)
- Pacientes con diagnóstico de osteoporosis previo al inicio de tratamiento de supresión de levotiroxina.
- Pacientes con metástasis óseas en columna o cadera.
- Pacientes con lesiones óseas o prótesis que imposibiliten la medición de la densidad mineral ósea.

Criterios de Eliminación.

- Expedientes de pacientes sin información completa en expediente.

6.4. Variables

Variables independientes	Variables dependientes
<p>Edad: Tipo de variable: cuantitativa discreta Nivel de medición: años</p> <p>Género: Tipo de variable: cualitativa nominal Nivel de medición: masculino o Femenino</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Tipo de variable: Cualitativa nominal Nivel de medición: papilar, folicular, células de Hürthle.</p> <p>Recaída tumoral: Tipo de variable: cualitativa nominal Nivel de medición: Sí, No</p> <p>Riesgo de recurrencia: Tipo de variable: cualitativa nominal</p>	<p>Fracturas por fragilidad: Tipo de variable: cualitativa nominal Nivel de medición: sí, no.</p> <p>Densidad mineral ósea: Tipo de variable: cuantitativa continua Nivel de medición: g/cm² (DMO), desviación estándar (T score)</p>

<p>Nivel de medición: bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo</p> <p>Dosis de levotiroxina:</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa continua Nivel de medición: mcg/kg/día</p> <p>Duración de tratamiento:</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa discreta Nivel de medición: años</p> <p>Fosfatasa alcalina:</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa continua Nivel de medición: mg/dL</p> <p>Hormona estimulante de tiroides (TSH):</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa continua Nivel de medición: UI/L</p> <p>T4L:</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa continua Nivel de medición: nmol/L.</p> <p>Antecedente de padres con fractura:</p> <p>Tipo de variable: cualitativa nominal Nivel de medición: sí, no.</p> <p>Tabaquismo actual:</p> <p>Tipo de variable: cualitativa nominal Nivel de medición: sí, no.</p> <p>Consumo de alcohol:</p> <p>Tipo de variable: cualitativa nominal Nivel de medición: sí, no.</p> <p>Menopausia:</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa continua Nivel de medición: años.</p>	
---	--

6.5. Tamaño de la Muestra

Muestreo consecutivo secuencial de los expedientes de pacientes del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con cáncer diferenciado de tiroides en tratamiento con terapia de supresión con levotiroxina por más de un año y que cuentan con densitometría ósea .

6.7 Análisis estadístico

Se obtuvieron para estadística descriptiva las medias de tendencia central y dispersión: mediana, rangos intercuartílicos (IQR), proporciones o porcentajes. La evaluación de la diferencia entre dos grupos se realizó con la prueba de X² para aquellas variables dicotómicas expresadas en porcentajes y la prueba de U Mann Whitney para las variables ordinales, para la comparación de tres o más grupos se realizó la prueba de Kruskal Wallis y coeficiente de correlación de Spearman. El análisis estadístico en el programa SPSS versión 22.0

7. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 128 pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y que contaban con una densitometría ósea reciente (menos de un año), se excluyeron 31 pacientes que cursaban con patologías asociadas a osteoporosis secundaria.

Se incluyeron 97 pacientes en el estudio, de los cuales 92 (94.8%) eran mujeres, con mediana de edad de 61 años (IQR 54-68). El diagnóstico principal fue de cáncer papilar de tiroides en 90 pacientes (92.8%), seguido del cáncer folicular con 6 pacientes (6.2%) y solo en uno (1%) se reportó carcinoma de células de Hürtle. En 23 casos (23.7%) no fue posible determinar el riesgo de recurrencia debido a que no se contaba con reporte histopatológico completo o pieza para su estudio, de los casos en los que se pudo determinar el riesgo de recurrencia la mayoría de ellos (44.3%) correspondían a riesgo intermedio seguido del riesgo alto (16.5%) y bajo (15.5%).

La osteoporosis se identificó en 14 pacientes (14.4%). Con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, el tabaquismo fue referido en 15 pacientes (15.5%), no se refirió etilismo crónico ni historia familiar de fractura de cadera por fragilidad. Ochenta y un mujeres (88%) se encontraban en la posmenopausia al momento de la toma de su última densitometría (Tabla 1). No se demostró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de los factores de riesgo para osteoporosis en aquellos pacientes con y sin esta patología.

La mediana de la duración del tratamiento supresivo con levotiroxina fue de 13 años, con una dosis de levotiroxina de 800 mcg a la semana (IQR 637-950). La mediana del promedio de TSH se encontró en 0.127 (IQR 0.063-0.337) y los niveles de T4L 18.9 (IQR 16.3- 20.8) (Tabla 2).

Al realizar la comparación de la densidad mineral ósea expresada en g/cm² y el T-score, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grados de supresión de TSH (Tabla 3). De la misma manera no se determinó una correlación entre la TSH y la densidad mineral ósea en ningún nivel. No se determinó un incremento del riesgo de desarrollar osteoporosis en pacientes con TSH <0.1 (RR 1.349, IC 95% 0.564-3.226).

No se demostró una diferencia significativa entre el tiempo de tratamiento y la densidad mineral ósea, con excepción en el T- score de columna en donde se observó un menor valor de este en aquellos pacientes con menor tiempo de supresión (<5 años) (Tabla 4), sin embargo se encontró que la mediana de edad y de la duración de la menopausia era mayor en este grupo que la encontrada en aquellos pacientes con mayor duración de tratamiento. No se determinó una correlación entre la densidad mineral y el tiempo de tratamiento y el riesgo relativo de presentar osteoporosis en pacientes con >10 años de tratamiento no se vio incrementado (RR 0.920, IC 95% 0.679- 1.247).

Al realizar la correlación entre la densidad mineral ósea y los niveles de T4L, dosis de yodo 131, tiempo de tratamiento y FA no se encontró significancia

estadística. Contrario a lo anterior, se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la densidad mineral ósea y el tiempo de posmenopausia y entre la dosis de levotiroxina semanal y esta primera, sin embargo con un grado de correlación es bajo (Tabla 5). Con respecto a esta, la dosis semanal de levotiroxina también presenta una correlación negativa estadísticamente significativa con la edad ($r=-0.437$, $p<0.001$). Al determinar el riesgo relativo de presentar osteoporosis no se demostró que este fuera mayor en pacientes con dosis diaria mayor a 150 mcg (RR 1.181, IC 95% 0.300-4.642).

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados	
Número de pacientes	97
Género H/M (%)	5/92 (94.8/5.2)
Edad años Mediana (IQR)	61 (54-68)
Diagnóstico histopatológico (%)	
Cáncer papilar	90 (92.8)
Cáncer folicular	6 (6.2)
Cáncer de células de Hürtle	1 (1)
Riesgo de recurrencia (%)	
No estadificado	23 (23.7)
Bajo	15 (15.5)
Intermedio	43 (44.3)
Alto	16 (16.5)
Historia familiar de fractura	
No. de pacientes (%)	0 (0)
Tabaquismo actual	
No. de pacientes (%)	15 (15.5)
Consumo de alcohol	
No. de pacientes (%)	0 (0)
Fracturas por fragilidad	
No. de pacientes (%)	8 (8.2)
Osteoporosis	
No. de pacientes (%)	14 (14.4)
Menopausia	
No. De pacientes (%)	81 (88)
Dosis de levotiroxina	
Mediana (IQR)	800 (637-950)
Dosis de Yodo 131	
Mediana (IQR)	150 (29.9-200)
Duración de tratamiento años	
Mediana (IQR)	13 (9-24)
Fosfatasa alcalina mg/dl	
Mediana (IQR)	96 (74.5-114)

Tabla 2. TSH, hormonas tiroideas y densidad mineral ósea de la población estudiada	
Parámetro	Mediana (IQR)
TSH (mU/L)	0.127 (0.063-0.337)
T4 libre (pmol/L)	18.9 (16.3- 20.8)
Densidad mineral ósea g/cm²	
Cadera total	0.944 (0.838-1.034)
Cuello	0.727 (0.678- 0.831)
Columna	0.916 (0.808- 1.033)

Tabla 3. Densidad mineral ósea de la población estudiada de acuerdo a nivel de TSH				
	< 0.1 Mediana (IQR)	0.1 a 0.5 Mediana (IQR)	>0.5 Mediana (IQR)	p
Densidad mineral ósea (g/cm²)				
Cadera total	0.962(0.87-1.045)	0.910(0.833-0.995)	0.869(0.791-1.055)	0.278
Cuello	0.752(0.686-0.885)	0.720(0.678-0.811)	0.712(0.638-0.788)	0.358
Columna	0.923(0.811-0.976)	0.869(0.802-1.039)	0.962 (0.809-1.045)	0.787
Puntaje T				
Cadera total	-0.2 (-0.9 a 0.2)	-0.4 (-1.2 a 0.1)	-0.8 (-1.4 a 0.1)	0.297
Cuello	-1.3 (-1.7 a 0.0)	-1.4 (-1.8 a -1.0)	-1.5 (-2.0 a -1.1)	0.315
Columna	-1.2 (-2.2 a -0.8)	-1.5 (-2.2 a -0.3)	-1.1 (-2.6 a -0.3)	0.976

Tabla 4. Densidad mineral ósea de la población estudiada de acuerdo a la duración del tratamiento supresivo de TSH				
	1 a 5 años Mediana (IQR)	5 a 10 años Mediana (IQR)	≥10 años Mediana (IQR)	p
Densidad mineral ósea (g/cm²)				
Cadera total	0.949(0.864-1.034)	0.916(0.845-0.998)	0.944(0.837-1.035)	0.906
Cuello	0.710(0.699-0.739)	0.754(0.663-0.813)	0.724(0.679-0.837)	0.981
Columna	0.994(0.735-1.252)	0.864(0.803-0.948)	0.930(0.810-1.045)	0.633
Puntaje T				
Cadera total	-0.9 (-1.8 a -0.7)	-0.6 (-1.2 a -0.1)	-0.4 (-1.1 a -0.4)	0.117
Cuello	-1.8 (-2.8 a -1.5)	-1.4 (-1.8 a -1.0)	-1.3 (-1.8 a -0.4)	0.159
Columna	-2.4 (-2.8 a -2.4)	-1.9 (-2.2 a -1.0)	-1.1 (-2.1 a 0.0)	0.029*

*p < 0.05

Tabla 5. Correlación entre parámetros bioquímicos, tiempo de tratamiento, dosis de yodo, dosis de levotiroxina, y años de duración de la menopausia.

	TSH	T4L	FA	Tiempo tratamiento	Dosis de yodo	Dosis de levotiroxina	Años de menopausia
Densidad mineral ósea (g/cm²)							
Cadera total	-0.133	-0.008	0.015	-0.029	0.004	0.328*	-0.377*
Cuello	-0.105	-0,085	0.054	-0.070	-0.010	0.340*	-0.373*
Columna	0.067	-0.006	0.030	0.126	-0.161	0.333*	-0.194
Puntaje T							
Cadera total	-0.110	-0.008	0.000	0.147	0.018	0.328*	-0.343*
Cuello	-0.092	-0.066	-0.011	0.116	-0.051	0.277*	-0.321*
Columna	0.080	0.051	0.060	0.224*	-0,068	0.360*	-0.011
L1	0.028	-0.021	-0.025	0.080	-0.002	0.331*	-0.307*
L2	0.052	-0.068	-0.014	0.080	-0.124	0.271*	-0.237
L3	0.113	-0.058	0.057	0.162	-0.214	0.303*	-0.159
L4	0.050	0.091	0.088	0.171	-0.189	0.278*	-0.036

*P <0.05

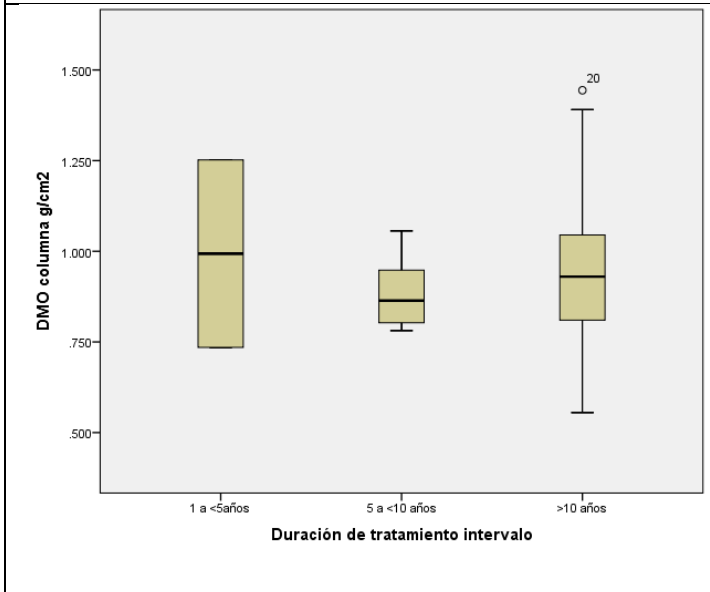
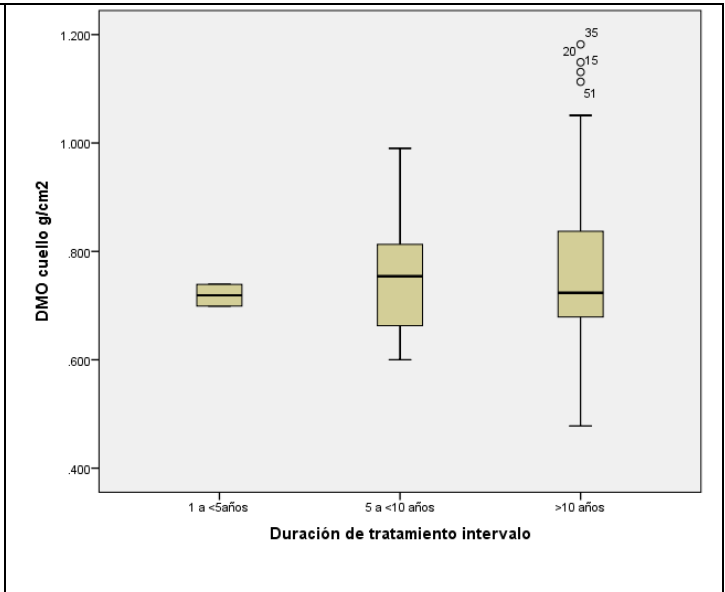
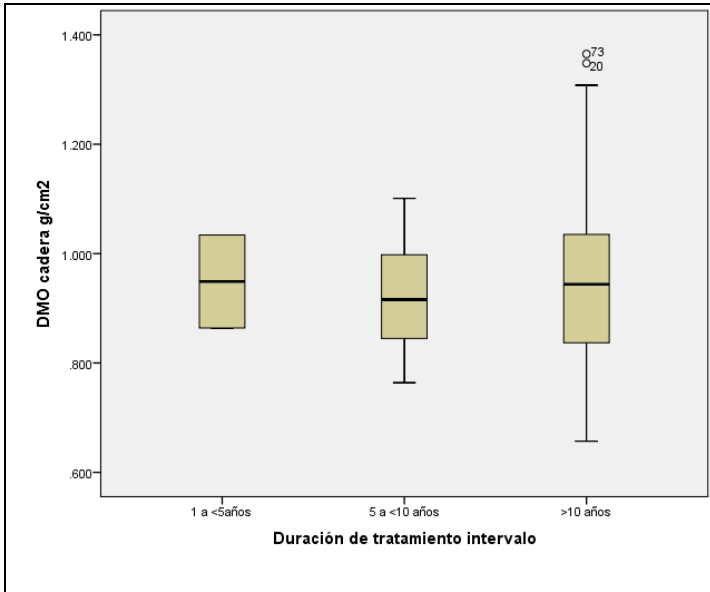


Figura 1. Gráficas de cajas y bigotes. Duración del tratamiento en años y densidad mineral ósea (g/cm²). A) DMO de cadera g/cm². B) DMO de cuello g/cm². C) DMO de columna g/cm².

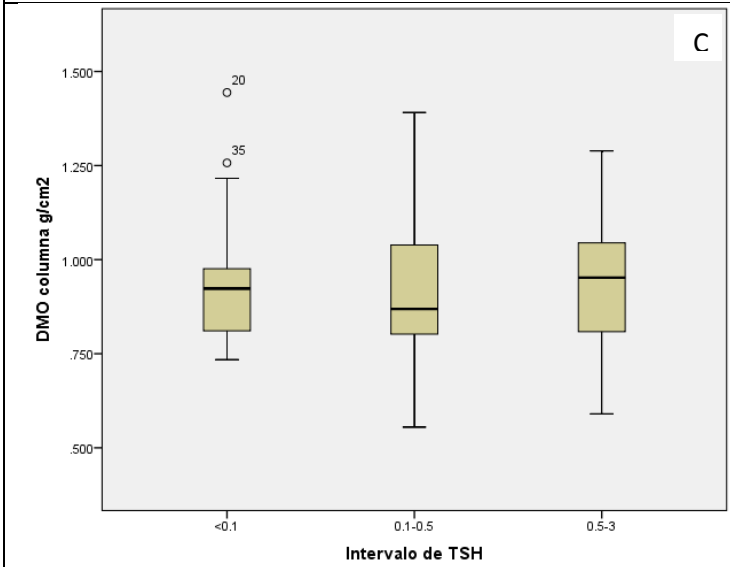
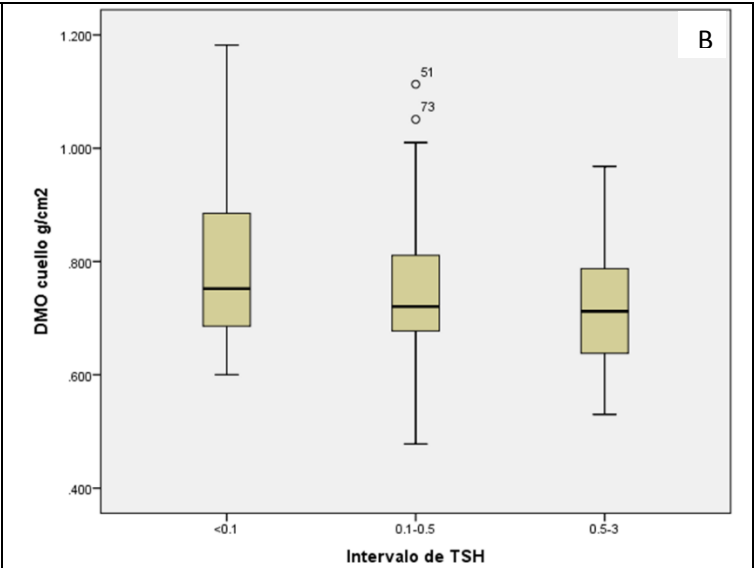
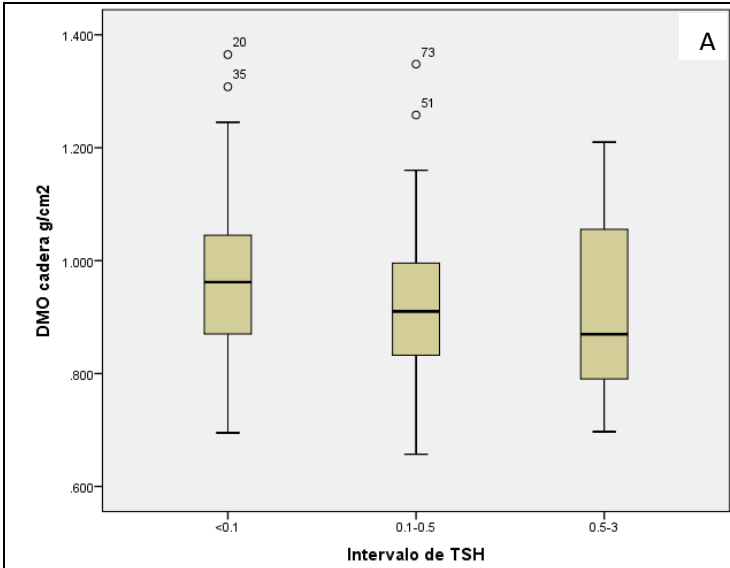


Figura 2. Gráficas de cajas y bigotes. Intervalo de TSH y densidad mineral ósea (g/cm²). A) DMO de cadera g/cm². B) DMO de cuello g/cm². C) DMO de columna g/cm².

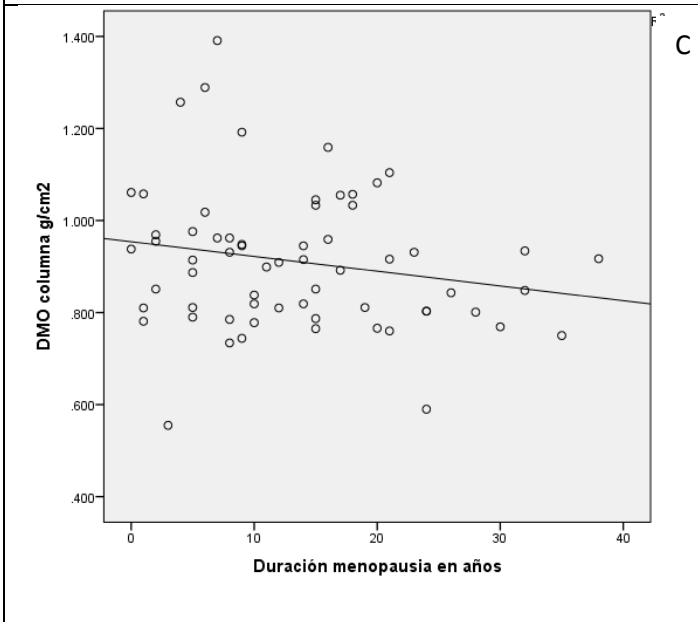
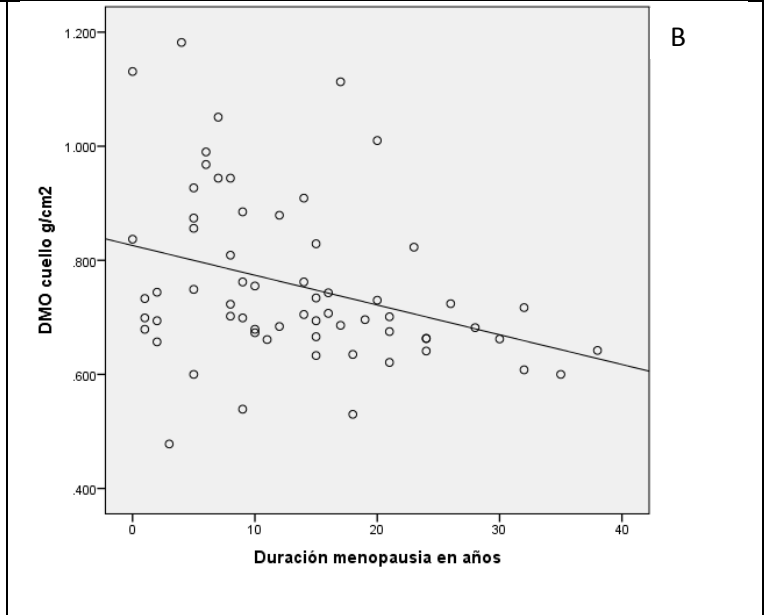
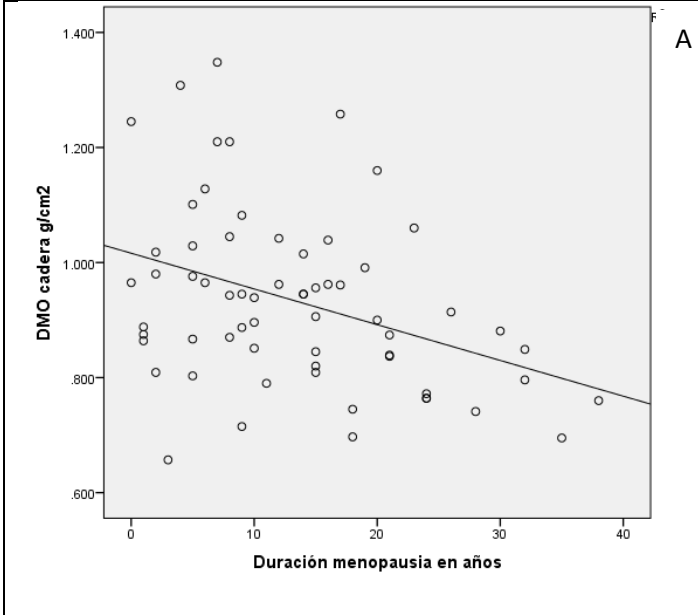


Figura 3. Correlación de la duración de la menopausia en años y densidad mineral ósea (g/cm²). A) DMO de cadera g/cm². B) DMO de cuello g/cm². C) DMO de columna g/cm².

8. DISCUSIÓN

La preocupación sobre el riesgo que pudiera llegar a implicar la terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no es nueva y diversos autores han intentado demostrar la relación los niveles de TSH, T4L y la dosis de levotiroxina con la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura.

En este estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ni un incremento del riesgo de desarrollar osteoporosis en pacientes con mayor grado de supresión de TSH o mayor duración del tratamiento. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Lee MY, et al publicado en el 2014 en que no encontró mayor incidencia de osteoporosis cuando se compararon diferentes niveles de supresión. También concuerda con el estudio realizado por Reverter JL, et al. en 2005 quien comparó a los pacientes con CDT con un grupo control pareado por estado menopaúsico. Cabe destacar que los niveles de T-score en columna aparentemente son mayores en los pacientes con menor tiempo de tratamiento lo que contradice la mayoría de los estudios en este aspecto, sin embargo al ajustar a edad de los pacientes esta diferencia estadística se pierde.

Nuestros resultados no son concordantes con algunos otros estudios realizados. Toivonen J, et al. en 1998 encontraron mayores niveles de marcadores de recambio óseo en especial la FA la cual presentaron niveles mayores en aquellos pacientes con terapia de supresión de TSH, en este estudio no se encontró una correlación de la densidad mineral ósea con este parámetro de laboratorio.

Se determinó de la misma manera si otros factores de riesgo para osteoporosis pudieran estar influenciado la pérdida ósea en estos pacientes como lo demostró Mikosch P, et al en el 2001 quien determino que la deficiencia estrogénica era un factor importante que predecía la pérdida de la densidad mineral ósea en las pacientes con terapia supresiva controlada con levotiroxina. Heijckmann AC en

2005 determinó que los pacientes con algún otro factor de riesgo de osteoporosis presentaban mayor riesgo de padecer esta enfermedad. En nuestro estudio se descartaron aquellos pacientes con otras causas que condicionan una osteoporosis secundaria como la falla ovárica prematura, sin embargo se determinó que el principal factor de riesgo de desarrollar osteoporosis en estas pacientes era la postmenopausia encontrándose una correlación lineal negativa entre los años de menopausia y la densidad mineral ósea, datos que concuerdan con los estudios realizados por Kim MK, et al en el 2015 quien concluyó que la disminución de la densidad mineral ósea está acelerada en los pacientes con supresión controlada de TSH solo si se encontraban en la postmenopausia. No encontramos asociación entre los antecedentes heredofamiliares, tabaquismo y alcoholismo y el riesgo de osteoporosis en estos pacientes, muy probablemente debido a que durante el interrogatorio no se pregunta intencionadamente sobre los antecedentes familiares de fractura de cadera y a que el alcoholismo es frecuentemente negado por lo los pacientes.

En nuestro estudio se determinó una correlación leve pero positiva y estadísticamente significativa entre la dosis semanal de levotiroxina y la densidad mineral ósea, contrario a lo reportado por Jin Ko J, et al en su trabajo publicado en el 2014 quienes encontraron que dosis mayores de 150 mcg de levotiroxina incrementaban el riesgo de desarrollar osteoporosis. Al calcular el riesgo relativo en nuestra población no se observó este incremento del riesgo.

Por lo anterior podemos considerar que no existe una correlación con el grado de supresión y el tiempo de tratamiento y el mayor riesgo de osteoporosis se encuentra relacionado a la posmenopausia por lo que las recomendaciones en cuanto a la toma de una densitometría deben estar encaminadas a las mujeres posmenopáusicas según las recomendaciones de las guías vigentes para osteoporosis como las estipuladas por la NOF: The National Osteoporosis Foundation, por lo que sería adecuado iniciar el tamizaje a partir de los 50 años en mujeres posmenopáusicas ya que con este estudio no podemos dejar de

considerar la sobre sustitución de hormonas tiroideas como un factor de riesgo para osteoporosis.

9. CONCLUSIONES

No se demostró una relación entre los la dosis de levotiroxina, los niveles de TSH y la duración del tratamiento con la densidad mineral ósea en pacientes con terapia de supresión de levotiroxina por cáncer diferenciado de tiroides.

De la misma manera no se determinó una correlación entre los niveles de T4L, FA y la densidad mineral ósea.

El factor de riesgo implicado con una menor densidad mineral ósea fue el tiempo de menopausia en años. El tabaquismo, alcoholismo y antecedentes familiares de fractura no mostraron un incremento del riesgo de desarrollar osteoporosis en estos pacientes.

10. PERSPECTIVA

El estudio realizado permite sugerir la necesidad de realizar estudios prospectivos con densitometría basal previa el inicio de la terapia de supresión con levotiroxina y tener un seguimiento estrecho para valorar de una forma más objetiva esta disminución de la densidad mineral ósea, así mismo comparar con un grupo control sin supresión de TSH para determinar si realmente existe una relación causal con la sobre sustitución de TSH y la osteoporosis ya que de no existir deberíamos considerar las recomendaciones para la realización de una densitometría se debería considerar como en cualquier persona sin esta patología, esto disminuiría los gastos en cuanto a la toma de este estudio.

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este es un estudio transversal lo que no permite valorar la evolución de la pérdida de la densidad mineral ósea posterior al tratamiento supresivo, no podemos de la misma manera establecer un efecto causal entre este y osteoporosis. Así mismo no contamos con un grupo control pareado por tiempo de menopausia.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Baran D, et al. Thyroid Hormone and the Skeleton. En Marcus. Osteoporosis. Estados Unidos de América, 4ª edición, Elseviere. pp 1239-1247.
2. Gogakos A, Bassett D, Williams GR. Thyroid and bone. Arch Biochem Biophys. 2010; 503: 129–136.
3. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and Bone. Endocrinol Metab Clin N Am. 2007; 36: 673-705.
4. Murphy E, Williams G. The thyroid and the skeleton. Clin Endocrinol. 2004; 61(10): 285-298.
5. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Grupo de Consenso en Tiroides. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides. 2009.
6. Granados M, León AM, Guerrero FJ, et al. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. Gaceta Médica de México. 2014;150:65-77.
7. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2009; 19(11): 1-48.
8. Reverter JL, Colomé E. Potential risks of the adverse effects of thyrotropin suppression in differentiated thyroid carcinoma. Endocrinol Nutr. 2011;58(2):75–83.
9. National Osteoporosis Foundation. The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2014.
10. AACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines, Endocr Pract. 2010;16(suppl 3): 1-37.
11. Kanis JA. World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World

- Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK; 2007.
12. Reyes R, Jórdan E, García A. Guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(3):174-196.
 13. Jódar E. Osteoporosis secundarias. *Medicine.* 2014;11(60):3535-44.
 14. Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, et al. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:667–673.
 15. Mikosch P, Jauk B, Gallowitsch HJ, et al. Suppressive levothyroxine therapy has no significant influence on bone degradation in women with thyroid carcinoma: A comparison with other disorders affecting bone metabolism. *Thyroid.* 2001;11(3): 456-466.
 16. Heijckmann AC, Huijberts M, Geusens P. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:23–29.
 17. Reverter J, Holgado S, Alonso N, et al. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:973–981.
 18. Jin Ko Y, Kim J, Lee J, et al. Levothyroxine dose and fracture risk according to the osteoporosis status in elderly women. *J Prev Med Public Health.* 2014;47:36-46.
 19. Wang L, Smith A. Thyrotropin Suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2014 [Epub ahead of print].
 20. Lee MY, Park JH, Bae KS. 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(2):55-60.

21. Kim M, Yun KJ, Kim MH. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone*. 71 (2015) 101–105.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____

Edad: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Fecha de Yodo 131: _____

Diagnóstico histopatológico: _____

Dosis de levotiroxina mcg/semana: _____

Hormona estimulante de tiroides: _____

<0.1: ___ 0.1-0.5: _____ >0.5 _____

Fosfatasa alcalina: _____

Antecedentes padres con fractura: Sí/No

T4L: _____

Fosfatasa alcalina: _____

Fractura por fragilidad: Sí/No

Fracturas previas al tratamiento por fragilidad: Sí/No

Folio: _____

Género: _____

Fecha de procedimiento quirúrgico: _____

Recaída tumoral: Sí/No

Riesgo de recaída: _____

Duración de tratamiento: _____

<5 a _____ 5 a 10 a _____ >10 a _____

Consumo de alcohol: Sí/No

Tabaquismo actual: Sí/No

Osteoporosis: Sí/No

Densidad mineral ósea

	T- score	Hologic
Fecha		
Cadera		
Cuello		
Columna		
T1		
T2		
T3		
T4		