



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA" SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**Impacto de las concentraciones de T4 libre, sobre el perfil
de lípidos y densidad mineral ósea, en pacientes con
tumores hipofisarios neuroendocrinos clínicamente no
funcionantes e hipotiroidismo central**

TESIS

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

PRESENTA:

Brandon Giovany Illescas Vidrio

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

M. en C. Guadalupe Vargas Ortega.

M. en C. Baldomero José Gregorio González Virla.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ALUMNO:

Dr. Brandon Giovany Illescas Vidrio

Matrícula: 97385346

Residente de Endocrinología

Teléfono: 3333939128

E-mail: brandonillescas@outlook.com

ASESORES:

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

Matrícula: 99379784

Endocrinología, Biología de la Reproducción.

Maestra en Ciencias Médicas, UNAM.

Jefa de servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades.

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 ext. 21551

E-mail: gvargas_ortega@hotmail.com

Dr. Baldomero Jose Gregorio González Virla

Matrícula: 99375194

Endocrinología, Biología de la Reproducción.

Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades.

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 ext. 21551

E-mail: baldogonzal@hotmail.com

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
1	Resumen	4
2	Marco teórico	7
3	Planteamiento del problema	22
4	Justificación	23
5	Pregunta de investigación	23
6	Objetivos	23
7	Hipótesis	24
8	Pacientes y métodos	24
9	Diseño del estudio	24
10	Criterios de selección	24
11	Definición de variables	25
12	Análisis estadístico	30
13	Aspectos éticos	30
14	Resultados	322
15	Discusión	34
16	Conclusión	36
17	Referencias	37
18	Tablas y Figuras	43
19	ACronograma	47
20	Hoja de recolección de datos	48

Impacto de las concentraciones de T4 libre, sobre el perfil de lípidos y densidad mineral ósea, en pacientes con tumores hipofisarios neuroendocrinos clínicamente no funcionantes e hipotiroidismo central.

RESUMEN

Antecedentes:

El hipotiroidismo central es un padecimiento que se presenta frecuentemente en los pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes, es una entidad la cual se ha estudiado poco y sin duda representa un impacto en la calidad de vida del paciente y el aumento del riesgo de complicaciones. El tratamiento de esta entidad es necesario y el fármaco de elección es la levotiroxina (LT4), sin embargo, las metas aceptadas actualmente se basan en los niveles de tiroxina libre (T4L) y las metas sugeridas en las guías internacionales es que se lleven a niveles de T4L de la mitad del rango de normalidad al límite superior de la normalidad (LSN). La mayoría de los estudios en los que se basó la evidencia para emitir una recomendación de meta se basa en estudios comparativos de pacientes con hipotiroidismo primario con sustitución con LT4 con niveles en meta de hormona estimulante de tiroides (TSH) tienden a ser más elevadas las concentraciones de T4L con respecto a la población general. Se ha demostrado también una mayor asociación a sintomatología y aumento en el colesterol de baja densidad con la subsustitución de la terapia, niveles bajos de hormona tiroideas tienen un impacto directo en el metabolismo de lípidos siendo de las principalmente afectadas incluso en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Se desconoce si existe una relación con la densidad mineral ósea y los niveles de T4L en pacientes con hipotiroidismo central, sin embargo, se ha comprobado que existe una relación incluso en pacientes con eutiroidismo que ha mayor nivel de T4L existe una disminución en la densidad mineral ósea (DMO), en pacientes con tratamiento con supresión de TSH en contexto de cáncer papilar de tiroides se observó una disminución significativa de la DMO, sin embargo no se puede evaluar en los pacientes con hipotiroidismo central sobresustitución con LT4 y se desconoce el riesgo de tener concentraciones altas de T4L sobre la DMO, además los pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios presentan un riesgo incrementado de osteopenia y osteoporosis por su alta prevalencia de hiposomatotropismo e hipogonadismo hipogonadotrópico, por lo que disminuir los factores de riesgo para presentar disminución de la DMO y con esto disminuir riesgo de fracturas es importante.

Objetivo: Determinar si existe una relación entre las diferentes concentraciones de T4L en pacientes con tumores hipofisarios neuroendocrinos no funcionales e hipotiroidismo central y complicaciones de subsustitución como dislipidemia y sobresustitución como osteopenia, para precisar una concentración de T4L meta en nuestra población.

Material y métodos: Se estudiaron pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes e hipotiroidismo central, de ambos sexos, mujeres postmenopausicas >45 años y hombres >50 años, en seguimiento por la Clínica de macroadenomas hipofisarios no funcionantes del hospital de especialidades centro médico nacional siglo XXI del instituto mexicano del seguro social (CMNSXXI). En donde se dividieron en subgrupos según dos variables (osteopenia/osteoporosis y dislipidemia), pacientes que no presentaron ninguna de las dos variables, pacientes que presentaron osteopenia sin dislipidemia, pacientes que

presentaron dislipidemia sin osteopenia y pacientes que presentaron ambas variables, para ver si existe una relación directa con los niveles séricos de T4L.

Recursos e infraestructura: No se necesitaran recursos financieros para este estudio y únicamente se utilizará equipos de cómputo, espacio físico para el llenado de datos y uso de sistema electrónico ECE para llenado de hoja de recolección.

Análisis estadístico: Se describieron las variables categóricas con frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se realizará la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para establecer su distribución. Aquellas variables cuantitativas con distribución paramétrica serán reportadas con media +- desviación estándar; mientras que las no paramétricas con mediana y rangos intercuartílicos. Se determinó el impacto de las variables categóricas en los grupos, se realizó la prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher (según corresponda al número de observaciones) y se procedió al análisis post-hoc correspondiente en caso de obtener un resultado estadísticamente significativo de forma inicial. Mientras que las variables cuantitativas serán evaluadas con la prueba de análisis de varianzas (ANOVA) o de Kruskal-Wallis según la distribución que presenten, de igual forma se realizará la prueba post-hoc correspondiente en caso de obtener un resultado significativo y, para ANOVA, previa determinación de homoscedasticidad y de igual en los tamaños de muestra por grupo. Por último, se realizó un modelo de regresión logística múltiple, teniendo como desenlaces las variables de osteopenia y dislipidemia; mientras que la variable independiente serán los niveles de T4L, considerando como variables confusoras o covariables. Se consideró como significativo un valor de p ajustado menor a 0.05 tras corrección de Bonferroni; el análisis será realizado con los paquetes más adecuados disponibles al momento del mismo con R (v. 4.2.3) en RStudio.

Experiencia de grupo: En el servicio de endocrinología de CMNSXXI, se cuenta con > 300 pacientes en la clínica de macroadenomas hipofisarios no funcionantes y se ha descrito la asociación que se tienen estos pacientes con el riesgo cardiovascular incrementado y también su mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis en esta población en nuestro centro. El grupo de investigadores tienen amplia experiencia en la investigación clínica y pertenecen al sistema nacional de investigadores.

Tiempo para desarrollarse: El estudio es retrospectivo por lo cual el tiempo de desarrollarse en la recolección de datos y del análisis de los resultados es de aproximadamente 6 meses, se anexa cronograma de actividades.

Resultados: Se recabó la información de 70 (49 mujeres) sujetos con edad promedio 61.2 +/-10 años que cumplían con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Se consideró como significativo un valor de p ajustado < 0.05. Para determinar el efecto que podría tener la normalización de la función tiroidea, se generaron dos subgrupos en función de los niveles de T4L, aquellos con valores mayores ó iguales a 1.315 (n=38) y aquellos con valores por debajo de ese punto de corte (n=32). A pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas en el uso de estatina (p=0.8939) ó en los parámetros del perfil lipídico en aquellos pacientes sin tratamiento hipolipemiente (p=0.789 para diferencias en niveles de triglicéridos, p=0.808 para diferencias en niveles de colesterol total, p=0.100 para diferencias en niveles de colesterol HDL y p=0.4108 para diferencias en los niveles de colesterol LDL), únicamente se vio una correlación para colesterol HDL una R² ajustada de 0.09 (p=0.007; correlación baja-moderada (r=0.30) y sin ninguna otra correlación

significativa de los parámetros evaluados; Al evaluar la densidad mineral ósea, comparando ambos grupos según el nivel de T4L al final del tratamiento, tampoco se observan diferencias significativas en los puntajes de interés: T-Score de cadera ($p=0.061$), de la columna más afectada ($p=0.116$), del cuello femoral ($p=0.187$) y de L1-L4 ($p=0.293$). Los parámetros del perfil tiroideo no muestran relación con escala de riesgo cardiovascular Globorisk (T4L con valor de $p=0.45$ y TSH con valor de $p=0.18$).

Conclusión: En el estudio realizado, únicamente se mostró una correlación positiva leve entre los niveles de T4L y HDL, no se observó ningún otro tipo de correlación con los otros parámetros analizados. Por lo tanto, se concluye que no hay una correlación entre las metas de T4L propuestas en pacientes con hipotiroidismo central (de la mitad del rango de la normalidad al LSN) con complicaciones de subsustitución en comparación con pacientes fuera de metas pero en rangos de normalidad, a su vez no tenemos un riesgo incrementado de disminución de la densidad mineral ósea del tener a los pacientes en los niveles meta.

Impacto de las concentraciones de T4 libre, sobre el perfil de lípidos y densidad mineral ósea, en pacientes con tumores hipofisarios neuroendocrinos no funcionales e hipotiroidismo central.

Marco teórico:

Tumores neuroendocrinos hipofisarios clínicamente no funcionantes:

Los adenomas hipofisarios también llamados tumores neuroendocrinos hipofisarios según la clasificación de la quinta edición del 2022 de la organización mundial de la salud (OMS) en la clasificación de los tumores neuroendocrinos y endocrinos relacionados a la glándula hipofisaria¹. El cambio en la nomenclatura se produjo ya que estos tumores vienen de las células de la adenohipófisis las cuales son células neuroendocrinas y por lo tanto son consideradas neoplasias neuroendocrinas y por el comportamiento impredecible de las mismas ya que el término adenoma se refiere a un padecimiento el cual es benigno y no confiere un daño en la salud o en la vida¹.

Los tumores neuroendocrinos hipofisarios son la neoplasia más común de la región selar, corresponden aproximadamente a un 30% de todos los tumores de sistema nervioso central y puede tener una secreción autónoma de hormonas hipofisarias (Funcionantes) o no tener ninguna secreción hormonal (No funcionantes) que se exprese como un síndrome clínico como acromegalia, enfermedad de Cushing, amenorrea-galactorrea (Prolactinoma) o hipertiroidismo^{2,3,4}. Aproximadamente los tumores hipofisarios neuroendocrinos se pueden encontrar en el 10% de la población asintomática conocido como incidentalomas, reportado según 21,604 autopsias, sin embargo estos pueden ser clínicamente silentes y se trataban de microadenomas (tumores de <10 mm) en el 99.9% de los casos, el resto de los tumores se trataban de macroadenomas (tumores \geq 10 mm) y no se identificaron adenomas gigantes (>40 mm) ya que estos se asocian a una mayor sintomatología.²

Los tumores neuroendocrinos hipofisarios clínicamente no funcionantes que son el 30% de todos los adenomas y principalmente aparecen con un pico bimodal 25-45 años y 60-70 años, sin predominio de sexo y hasta en un 5% pueden deberse a un síndrome hereditario⁵. Se pueden clasificar a partir de los factores de transcripción que se expresan en los tumores, del linaje de PIT1 en donde se encuentran los provenientes de las células lactotropas, somatotropas y tirotropas que a su vez se dividen en subtipos; del linaje de TPIT en donde provienen de las células corticotropas; del linaje de SF1 en donde provienen de las células gonadotropas; Tumores neuroendocrinos sin linaje específico en donde tenemos a los tumores plurihormonales y los tumores de células nulas¹. El tumor del gonadotropo representa el 40-80% de todos los tumores no funcionantes y es el linaje celular más frecuente reportado en los tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes^{1,2}. Clínicamente se manifiestan con un retraso de 1.96 +/- 2.9 años por la ausencia de síntomas de hipersecreción hormonal, con presencia de síntomas de efecto de masa como déficit en los campos visuales en 18-78% (Hemianopsia bitemporal en 41%, Unilateral 33% y defectos altitudinales en 16%), cefalea 17-75% e hipopituitarismo 34-89% y 4-10% presentan apoplejía hipofisaria^{2,6}. La prevalencia mundial del hipopituitarismo por tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes afectando todas las hormonas adenohipofisarias es de 6-29%, la hormona más afectada es la hormona de crecimiento (GH) con deficiencia del 61-100%, hipogonadismo hipogonadotrópico (el cual se define como niveles de estradiol <20 pg/mL en el caso de las mujeres o niveles <300 ng/dL en el caso de los hombres acompañado de niveles disminuidos de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)) 36-96% (30% de esta no es asociada a

hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario e interrupción del tono dopaminérgico), hipocortisolismo central (cortisol sérico matutino $< 3-5$ mcg/dL) 17-62% e hipotiroidismo central 8-81% en otras series se reportan del 20-40%^{6,4}. En nuestro centro se han descrito las características de 485 pacientes con datos del 2008 al 2013, en donde se encontró que el volumen promedio de $10,306 \text{ mm}^3$, no hubo predominio en el sexo con una media de edad de 53.3 ± 13.6 años, en los pacientes se presentaba cefalea en 66%, déficit visual en el 87.2%, apoplejía hipofisaria en el 8%, parálisis de los nervios del cráneo III, IV o VI en el 2.9% y se presentaron como incidentaloma (lesión hipofisaria encontrada por estudio de imagen y realizada por otra razón en donde se presenta como un hallazgo incidental) en el 6.2% de los casos⁵. El reporte de deficiencias hormonales en hospital de especialidades centro médico nacional siglo XXI (HECMN SXXI) en la Ciudad de México, la prevalencia es diferente, por el tamaño de las lesiones que presentan los pacientes es mayor, por lo que se presentan con una mayor frecuencia las deficiencias hormonales, se reportó en nuestro centro hipotiroidismo central en el 47.2% de los pacientes, hipogonadismo hipogonadotrópico en el 35.9%, hipocortisolismo en el 27.4% y 19.7% presentaban tres o más deficiencias hormonales⁵.

El tratamiento de primera línea es con cirugía transesfenoidal en caso de que tenga efecto de masa (hipopituitarismo, pérdida visual o apoplejía hipofisaria), compresión al quiasma óptico, compresión de nervios ópticos o crecimiento del tumor². La cirugía mejora la visión en un 70-90% de los pacientes con una recuperación de las deficiencias hormonales preoperatorias del 30-40% y con el desarrollo de nuevas deficiencias hormonales en un 5-15% en comparación con información del HE CMN SXXI en donde se documentó un aumento en la prevalencia del desarrollo de nuevas deficiencias hormonales, con un incremento de hipocortisolismo en 3.5% e hipotiroidismo central en el 4.1% de los pacientes, deficiencia de vasopresina puede ocurrir en 30-40 % de los pacientes postoperados recuperándose en un 90% en semanas, otras complicaciones poco frecuentes son fístula de líquido cefalorraquídeo, hemorragia y meningitis^{2,4}. El tratamiento de segunda línea puede ser con radioterapia que como principal efecto adverso se encuentra el desarrollo de nuevas deficiencias hormonales posterior a la radioterapia en el HE CMN SXXI, hipocortisolismo se presentó en 62% de los pacientes, hipogonadismo hipogonadotrópico en el 95% e hipotiroidismo central en el 80% de los pacientes y en algunos casos se pudiera considerar el tratamiento médico como tercera línea de tratamiento con análogos de somatostatina o agonistas dopaminérgicos^{4,5}.

Se a observado una mayor incidencia en cuanto al desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares como infarto al miocardio y evento cerebrovascular isquémico, en pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes, esto puede deberse a las deficiencias hormonales presentadas y las imperfecciones que se tiene en el reemplazo de hormonas, en macroadenomas se considera que otro factor asociado es la disfunción hipotalámica que produce alteración en el ciclo vigilia-sueño y el ritmo circadiano, factores asociados al incremento del desarrollo de diabetes⁷. En otros países donde la prevalencia del síndrome metabólico es menor se demostró en un estudio de 145 pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionantes una alta prevalencia de hipertensión arterial en el 75.9% de los pacientes, glucosa alterada en ayuno en 31.7%, aumento del perímetro abdominal en el 53.1%, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo (colesterol HDL ≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres) en el 29%, hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/dL) en 46.9% y el síndrome metabólico en el 41% de los pacientes, en el estudio se comparó contra la población general en donde el

colesterol HDL bajo con una razón estandarizada de morbilidad (SMR) 1.59 con (IC 95% 1.13-2.11), en el caso de hipertrigliceridemia 2.31 SMR (IC 95% 1.78-2.9) y síndrome metabólico 1.6 SMR (IC 1.22-2.02) ⁷. El único estudio reportado en nuestra población fue reportado en pacientes del HE CMN SXXI, en donde se incluyeron 71 pacientes, edad promedio 53 +/- 13.7 años, mujeres en el 36%, la medida inicial promedio de las lesiones fue de 14,130 mm³, en el estudio se reportó hipotiroidismo central en el 86.7%, hipocortisolismo 62%, hipogonadismo hipogonadotrópico 67%, hiposomatotropismo 89% y panhipopituitarismo en el 67.8%. Se les inició tratamiento con terapia hormonal de reemplazo (testosterona a los hombres y estrógenos/progestágenos a mujeres), levotiroxina (no se menciona dosis o meta a los que se llevó a los pacientes) y prednisona en caso de presentar afectación del eje hormonal, no se sustituyó con hormona del crecimiento. Los pacientes previos al inicio de terapia multimodal presentaron un riesgo cardiovascular elevado (>10 puntos) según calculadora GLOBO risk lab en el caso de los hombres de 81% de los casos y mujeres del 18%. Se les dio seguimiento y se observó una disminución en las personas que presentaron riesgo cardiovascular elevado en el caso de los hombres a 72% y en caso de las mujeres incrementó a 28% (lo cual pudo deberse al inicio de tratamiento con estrógenos sin embargo no se realizó análisis por subgrupos) ⁷. En nuestra población existe una prevalencia mayor de síndrome metabólico comparado con la población mundial, en la encuesta nacional de salud del 2016 reportó una prevalencia de 9.6% de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial 25.5%, en comparación con la población general los pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionantes tuvieron mayor prevalencia en diabetes tipo 2 (30% contra 9.4%) y no hubo diferencia con la población general en hipertensión arterial reportada en 27% ⁷. En el estudio también se reporta el perfil de lípidos inicial de los pacientes y posterior al inicio de terapia de sustitución hormonal y cambios en estilo de vida, se reporta un colesterol total (CT) de 210 +/-46 mg/dL y posterior al tratamiento CT 199 +/- 35 mg/dL (p 0.08), colesterol de baja densidad (LDL) 121.8 +/- 50 mg/dL y posterior 120 +/-31 mg/dL (p 0.68), triglicéridos 221 +/- 121 mg/dL y posterior 171 +/- 67 mg/dL (p 0.02), colesterol HDL 43 mg/dL y posterior de 45 mg/dL, con estos resultados se puede inferir que los pacientes al realizar cambios en estilo de vida lograron una disminución en los niveles de triglicéridos sin embargo no hubo a pesar de esto una disminución clínicamente significativa en las cifras de CT y colesterol LDL y se desconocen las metas a los que se llevó a los paciente en caso de hipotiroidismo central ⁷.

Hipotiroidismo:

El hipotiroidismo es un trastorno común causado por la deficiencia de hormonas tiroideas, lo que puede provocar efectos adversos graves en múltiples sistemas orgánicos. El hipotiroidismo puede ser primario, central o periférico, y es causado más comúnmente por tiroiditis autoinmunitaria crónica ⁸. El hipotiroidismo primario se diagnostica mediante niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima del percentil 97.5 y niveles bajos de tiroxina libre (T4L) por debajo del percentil 2.5 ⁸. El hipotiroidismo subclínico es una enfermedad en donde los niveles de T4L se encuentran dentro de los rangos de normalidad y los niveles de TSH se encuentran elevados y junto con el hipotiroidismo primario manifiesto tienen una prevalencia del 4.6%, en otras series se reporta una prevalencia de hipotiroidismo manifiesto del 0.37-0.4% y de hipotiroidismo subclínico del 3.8-12%, La prevalencia estimada en México de hipotiroidismo manifiesto es de 1.-2% y México se considera un área con suficiencia de yodo (ingesta de 100-299 mcg/L). El diagnóstico de hipotiroidismo es tardío ya que las manifestaciones clínicas se presentan posterior al déficit hormonal detectado bioquímicamente, la principal sintomatología descrita es fatiga 83%, intolerancia al frío y estreñimiento ^{8,9}. Las manifestaciones clínicas que

pueden presentar los pacientes incluyen la pérdida de cejas, hipoacusia, derrame pleural, disnea 51%, aumento de peso, calambres musculares, uñas quebradizas, piel seca en el 63%, parestesias, anemia normocítica normocrómica (disminución de secreción de eritropoyetina) irregularidad menstrual, disminución de la libido, subfertilidad, a nivel bradicardia, derrame pericárdico, disminución de la función del ventrículo izquierdo y aumento en las resistencias vasculares periféricas lo que produce hipertensión diastólica y disminución del gasto cardiaco, dislipidemia, bradipsiquia, depresión, disfunción cognitiva (daño en memoria, concentración disminuida, disminución en la atención, disminución en la función ejecutiva y psicomotora), al disminuir la motilidad gastrointestinal y el tono de la vesícula biliar es un factor de riesgo para coledoclitiasis y la disfunción hepática puede favorecer al riesgo de hígado graso no alcohólico, a nivel renal hay una disminución en el aclaramiento de agua libre y por lo tanto hiponatremia ⁸. Los síntomas pueden ser de distintos grados de severidad, incluso de ser asintomáticos como en el caso de hipotiroidismo subclínico o tan graves como en el coma mixedematoso con mortalidad del 50-60% ⁸. En el caso de hipotiroidismo los síntomas son poco confiables para realizar el diagnóstico ya que pueden estar presentes por otros padecimientos, en un estudio se reportó que los pacientes con hipotiroidismo manifiesto presentaban clínica en un 12%, en el caso de hipotiroidismo subclínico presentaban síntomas en un 7.4% y en el caso de los pacientes eutiroides presentaban clínica en un 7.7%. El escrutinio para los pacientes con sospecha clínica de hipotiroidismo se debe de realizar con TSH ya que es un excelente marcador para ver la actividad de la función tiroidea ya que se disminuyen las concentraciones de T4L disminuyen el doble, las concentraciones de TSH subirán 100 veces, es importante destacar que este escrutinio no incluye a pacientes con hipotiroidismo central o pacientes que tomen medicamentos los cuales alteran la medición de TSH ⁹.

La levotiroxina (LT4) es una hormona sintética de tiroxina y es la piedra angular del tratamiento, pero hasta el 15% de los pacientes tratados con LT4 continúan teniendo manifestaciones clínicas persistentes⁸. El tratamiento se considera de por vida, sin embargo en 1/3 de los pacientes se logró una discontinuación del tratamiento y resultando en eutiroidismo según un estudio de Burgos et al ¹⁰ (esto es debido al sobretratamiento de los pacientes con hipotiroidismo subclínico que se reportó en eutiroidismo en 35.6% posterior a discontinuar LT4 y en pacientes catalogados como hipotiroidismo manifiesto en el 11.8% de los casos), por lo cual determinar el diagnóstico de muy importante y es particularmente difícil en pacientes con hipotiroidismo central, embarazo, ancianos y enfermedad no tiroidea ⁹. El tratamiento en hipotiroidismo subclínico es aún controversial ya que en elevación leve de TSH (TSH <10 mU/L) puede normalizarse en un 46% de las ocasiones y el principal predictor de la progresión son los anticuerpos contra peroxidasa tiroidea (Anti TPO-Ab) y esto puede deberse a obesidad, ritmo circadiano alterado y rara vez a mutaciones en receptor de TSH y ninguna de estas condiciones requiere tratamiento con LT4 ⁹. En un estudio publicado por Shao et al mostraron un perfil metabólico similar los pacientes con hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo manifiesto en comparación de pacientes eutiroides, lo que pudiera justificar el tratamiento con LT4 en estos pacientes, es importante señalar que en este estudio únicamente incluyeron pacientes entre 18-60 años¹¹.

Se ha estudiado el impacto que se tiene sobre el hipotiroidismo en enfermedades cardiacas y en la fisiología cardiaca, por lo que es importante señalar que el hipotiroidismo está asociado a una disminución en el gasto cardiaco, incremento de la resistencia vascular, presión de pulso estrecha, incremento de la presión diastólica, aterosclerosis e incremento del riesgo de enfermedad coronaria arterial, en el caso de insuficiencia cardiaca se ha demostrado que tanto hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo manifiesto tienen alteraciones sobre el tiempo de relajación isovolumétrica y una disminución del ratio E/A,

este ratio es una relación entre el llenado ventricular temprano y el llenado ventricular tardío¹². El hipotiroidismo también impacta sobre el perfil de lípidos ya que un estado hipotiroideo disminuye la expresión de los receptores de colesterol LDL a nivel hepático y también se disminuye la actividad de la colesterol-alfa-mono oxigenasa, resultando en una disminución del aclaramiento de colesterol LDL y disminución de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa y por lo tanto existe un incremento sérico en los niveles de colesterol LDL, CT y apolipoproteína B. El tratamiento en pacientes con hipotiroidismo primario manifiesto mejora los niveles de colesterol LDL, CT, triglicéridos, hipertensión, disfunción diastólica, bradicardia y retrasa la progresión de aterosclerosis¹². En pacientes con cardiopatía se ha visto una mejoría en la contractilidad cardiaca y el gasto cardiaco, sin embargo, en estos pacientes aunque rara vez ocurre, se ha asociado a un incremento en isquemia cardiaca y arritmias, recomendando que en estos pacientes se inicie el tratamiento con dosis bajas de LT4 con incremento gradual¹².

Las recomendaciones actuales de la asociación americana de tiroides (ATA) y asociación europea de tiroides (ETA) para el tratamiento de hipotiroidismo subclínico sugieren tratamiento en caso de TSH ≥ 10 mU/L o TSH $\geq 4-4.5$ mU/L en combinación de síntomas o comorbilidades, tomando en cuenta la edad del paciente⁹. Los pacientes con niveles de TSH ≥ 10 mU/L parecen estar asociados con mayor riesgo de desenlaces adversos cardiovasculares y un aumento en la mortalidad. Sin embargo, la guía más reciente está en contra del inicio de tratamiento a pacientes con hipotiroidismo subclínico¹³. Al no entender del todo la fisiopatología de esta entidad en el caso de hipotiroidismo subclínico sintomático se deberá de valorar el retiro del tratamiento a los 6 meses en el caso de no tener un beneficio clínico¹³.

El beneficio clínico de los pacientes ha sido tema de discusión en cuanto a la mortalidad por todas las causas no sea mostrado beneficio en el tratamiento con LT4, sin embargo en un estudio reciente retrospectivo de Corea en donde se comparó a 501,882 pacientes en tratamiento con LT4 comparados con un grupo control de 1,505,646 pacientes en donde se observó un incremento en la mortalidad por todas las causas en el grupo tratado con LT4, las limitantes del estudio es que no separaron a pacientes con hipotiroidismo manifiesto del hipotiroidismo subclínico y no tomaron en cuenta los niveles de TSH¹³. En múltiples estudios pacientes con hipotiroidismo con TSH disminuida o incrementada se asocia a un incremento en la mortalidad, haciendo énfasis en llevar a los pacientes a metas de TSH¹³. En los desenlaces cardiovasculares se demostró que tanto en pacientes con hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo manifiesto mientras más alejada estuviera la TSH de los rangos de referencia se asociaba a un incremento del riesgo cardiovascular¹³.

El beneficio sobre el estado cognitivo del paciente se corrige posterior al inicio del tratamiento, sin embargo, esto puede variar según la demanda cognitiva del paciente, ya que en estos pacientes hay una pérdida de la reserva cognitiva la cual en algunos casos no tenemos recuperación de la reserva a pesar de la adecuada sustitución con tratamiento con LT4¹³. En pacientes con hipotiroidismo subclínico los en un metaanálisis en pacientes de >60 años con hipotiroidismo subclínico, con un total de 44,514 en donde no hubo diferencia en la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular entre pacientes eutiroideos y pacientes con hipotiroidismo subclínico, incluso en pacientes con TSH > 10mIU/L¹⁴. Se ha visto una relación entre el hipotiroidismo subclínico en el aumento de homocisteína y colesterol LDL, hipercoagulabilidad, falla cardiaca, hipertensión esencial y enfermedad arterial coronaria, siendo la complicación más común es dislipidemia¹⁵. En un estudio en 2001 publicado se comparó el perfil de lípidos de los pacientes con hipotiroidismo subclínico contra pacientes eutiroideos en donde se demostró una diferencia clínicamente significativa $p < 0.05$ en los niveles de CT (222 +/-45 mg/dL) en comparación con grupo control 190 +/- 32 mg/dL, en los niveles de Colesterol LDL 139 +/-28 mg/dL en comparación

con grupo control 118 +/- 39 mg/dL, en ese estudio se dio tratamiento con levotiroxina y se observó una disminución en CT y colesterol LDL en pacientes con TSH > 10mIU/L y con CT >240 mg/dL.

En 2008 un estudio clínico aleatorizado doble ciego de Teixeira et al ¹⁶ en Brasil, comparo en pacientes con hipotiroidismo subclínico, la reducción que había con tratamiento con LT4 contra placebo. En total se reclutaron a 61 pacientes (57 mujeres), se incluyeron a pacientes con al menos dos determinaciones de TSH >4 con un intervalo de al menos 6 semanas con niveles de T4L en rango de normalidad, se excluyeron a pacientes con enfermedades o con inicio de tratamiento que altere el perfil de lípidos o con índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m². Se asignaron 35 pacientes al grupo de tratamiento con LT4 y 25 pacientes al grupo placebo., en el estudio se separó en grupos, según los niveles de TSH en 3 niveles, el nivel 1 con TSH 4-8 mU/L, nivel 2 con TSH 8-12 mU/L y nivel 3 con TSH >12 mU/L, en donde se inició tratamiento con LT4 25, 50 y 75 mcg respectivamente y se comparó contra placebo, se evalúa adherencia al tratamiento y ajuste cada dos meses¹⁶. Se concluyó el estudio con 18 pacientes en el grupo de LT4 y con 20 pacientes en el estudio control, se compararon los niveles de CT, colesterol LDL, colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), Apolipoproteína B (Año B) y triglicéridos, no hubo diferencias clínicamente significativa en los niveles de triglicéridos, apto B y de colesterol HDL, en cuanto al total de los pacientes hubo una disminución clínicamente significativa en el CT de -22.6 +/-37.2 mg/dL en el tratamiento con LT4 y un aumento del CT +7.3 +/- 37.1 mg/dL en el grupo placebo (p 0.019), mismo caso en el colesterol LDL con disminución de -18.5 +/-34.6 mg/dL en el tratamiento con LT4 y un aumento del CT +14.7 +/- 40.6 mg/dL en el grupo placebo (p 0.010). En el análisis por subgrupos no hubo diferencias en el perfil de lípidos de los pacientes con TSH 4-8 mU/L y en el análisis por subgrupos en mujeres postmenopáusicas hubo una diferencia clínicamente significativa en CT de -24 +/-36.7 mg/dL en el tratamiento con LT4 y un aumento del CT +11.2 +/- 18.8 mg/dL en el grupo placebo (p 0.046), en el colesterol LDL se mostró una disminución de -22.1 +/- 18.7 mg/dL en el tratamiento con LT4 y un aumento del CT +18.6 +/- 19.5 mg/dL en el grupo placebo (p 0.008), en el análisis por subgrupos en mujeres premenopáusicas no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ¹⁶. En 2017 se realizó una revisión sistemática por Xiang en donde analizaron el efecto sobre el perfil de lípidos del tratamiento con LT4 en los pacientes con hipotiroidismo subclínico en comparación contra placebo. Se analizaron 12 ensayos clínicos con un total de 940 pacientes, no hubo diferencia clínicamente significativa en los niveles de colesterol HDL y triglicéridos, pero sí se demostró una diferencia en los niveles de CT con disminución - 11 mg/dL (-16.2 hasta -6 mg/dL) (p 0.031 e I² 48.3%) y en los niveles de colesterol LDL con disminución - 8.5 mg/dL (-13.9 hasta -3.47 mg/dL) (p 0.001 e I² 66.1%) ¹⁷. No hay estudios en población mexicana.

Existen cuatro limitaciones importantes sobre los estudios que evalúan los riesgos de la sobre sustitución o infra sustitución de LT4; la primera limitación es el grado de la selección de los pacientes ya que no se incluyen a pacientes sin pruebas de funcionamiento tiroideo reciente, la segunda limitante es que los estudios son retrospectivos y no contamos con toda la información como el diagnóstico inicial del paciente si se trataba de hipotiroidismo subclínico o manifiesto, la tercera limitante es el uso intermitente del tratamiento con LT4 lo que produce un incremento en los medicamentos que disminuyen el riesgo cardiovascular y el diseño de un estudio clínico para ver los desenlaces cardiovasculares asociados únicamente al efecto de LT4 es complejo, la cuarta limitante es que no existe una definición de la sobresustitución o subsustitución con LT4, en cuanto a que pruebas tomar en consideración como anormales y por cuánto tiempo y el uso de una meta de TSH individualizada aún es punto de debate ¹³. Por este motivo se han desarrollado herramientas

clínicas las cuales nos ayudan en la toma de decisión sobre el inicio tratamiento del paciente en conjunto con los desenlaces clínicos y las pruebas bioquímicas ¹³. El cuestionario del reporte tiroideo específico de los desenlaces por el paciente (ThyPRO), incluye tres puntos el primero los síntomas físicos, el segundo la fatiga y la salud mental y un tercer punto en donde se evalúa el impacto de la enfermedad tiroidea en la vida diaria, esta herramienta aún no se ha usado para demostrar la efectividad del tratamiento con LT4, se ha demostrado una mejoría en los cuestionarios utilizados una vez iniciado el tratamiento ¹⁸. El seguimiento de estos pacientes se debe de enfocar principalmente en los niveles de TSH, sin embargo últimamente esto ha entrado en discusión ya que los pacientes con TSH en metas con niveles de T4L dentro de los rangos normales, persistían aún los síntomas entre las teorías destacaban que los pacientes pudieran tener niveles bajos o en el límite inferior normal de triyodotironina (T3), se sugiere que se vuelvan a considerar los niveles de triyodotironina libre (T3L), como parte de la meta ya que los niveles de T3L puede predecir la señalización de T3 en los tejidos (excepto en cerebro, en el cual no hay un parámetro fiable para medir la actividad de las hormonas tiroideas) ¹¹. La mayoría de las guías se enfocan en la normalización de la TSH, resolución de los síntomas y evitar la sobresustitución como los tres pilares en el tratamiento.

Otro punto importante que considerar son los errores en la medición de las hormonas tiroideas y TSH, ya que tanto TSH como T4L son medidas por inmunoensayos automatizados en laboratorios clínicos y son producto de diferentes fabricantes y por lo tanto no hay estandarización en los intervalos normales de referencia. Las guías actuales de hipotiroidismo mencionan concentraciones absolutas en los puntos de corte de TSH sin especificar el ensayo y estas concentraciones pueden variar a partir del inmunoensayo empleado y de la generación del ensayo utilizado siendo lo recomendable que al menos sea de una tercera generación en adelante ¹⁸. Esto aplica con mayor diferencia para las concentraciones de T4L, es importante considerar que los pacientes eutiroideos en tratamiento con LT4 tienden a tener una mayor concentración en los niveles de T4L que los eutiroideos sin tratamiento con LT4, en los pacientes con tratamiento con LT4 se observó menores concentraciones séricas de T3L y del ratio T3L/T4L en comparación con los que no toman LT4¹⁸.

Hipotiroidismo central:

El hipotiroidismo central es una forma rara de hipotiroidismo causada por un insuficiente estímulo tiroideo ya sea a nivel hipofisario (Hipotiroidismo secundario) o hipotalámico (Hipotiroidismo terciario) ¹⁹. El hipotiroidismo central puede presentarse de manera aislada (únicamente con disminución del eje tirotrópico) o con múltiples deficiencias hormonales hipofisarias⁷. A diferencia del hipotiroidismo primario normalmente el hipotiroidismo central se acompaña de otras características clínicas que nos orientan a que pudiera tratarse de un trastorno central, es un trastorno poco frecuente con una prevalencia en hipotiroidismo por todas las causas de 1 en 20,000 a 1 en 80,000, en el caso de hipotiroidismo central no hay predominio en el ningún sexo, a diferencia del hipotiroidismo primario que predomina en mujeres⁷. La principal causa de hipotiroidismo central en los adultos es adquirida, debido a una lesión a nivel hipofisario, sin embargo, no quiere decir que por presentar un tumor neuroendocrino no funcionante y el paciente se encuentre con alteración en las pruebas de función tiroidea, sea causado por un hipotiroidismo central por lo cual el diagnóstico de esta entidad sigue siendo bioquímico¹⁹. En una serie de 399 casos en pacientes con tumor neuroendocrino hipofisario no funcionante se describieron la prevalencia de distintos trastornos tiroideos previo a la cirugía en donde se encontraron con alteración en las pruebas de funcionamiento tiroideo en 16.8%, 13.5% de los pacientes con diagnóstico de

hipotiroidismo central, 2.8% de los pacientes tenían hipotiroidismo primario y 0.5% de los pacientes tenían hipertiroidismo primario, también se evaluaron los niveles de TSH, T4L y T3L preoperatorios y postoperatorios en donde se observó una disminución en los niveles de TSH y T3L y un aumento de los niveles de T4L que pudiera corresponder a una mejoría en la función tiroidea¹⁹. La prevalencia del hipotiroidismo central en pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionantes tiene una correlación al volumen de la lesión⁷.

El hipotiroidismo central se diagnostica mediante la medición de los niveles de TSH en suero, en la mayoría de los casos, los niveles de TSH están dentro del rango de referencia en pacientes con hipotiroidismo central, pero la isoforma de TSH secretada tiene una actividad biológica severamente disminuida¹⁹. Por lo tanto, la combinación de niveles de TSH séricos inapropiadamente normales y niveles bajos de fT4 es común en pacientes con hipotiroidismo central y es suficiente para realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos sin la necesidad de realizar prueba dinámica¹⁹. Existe una entidad de hipotiroidismo central denominada leve, en la cual se encuentran niveles normales de T4L en el límite inferior bajo lo cual dificulta el diagnóstico de esta patología¹⁹. Factores que pueden interferir en el diagnóstico de CH como: interferencia en el ensayo de T4L (por los niveles falsamente elevados de T4L por presencia de anti T4 anticuerpos o anomalía en proteínas transportadoras (El ensayo ideal sería un ensayo a dos pasos o por diálisis en equilibrio)), interferencia en el ensayo de TSH (anticuerpos heterófilos contra los anticuerpos en el ensayo sándwich, produce niveles falsamente altos), interferencia en los ensayos con medición de T4 total (por incremento de hormonas transportadoras de T4), presencia de una enfermedad severa por la confusión con enfermedad no tiroidea la cual es una disminución normal de T4L en respuesta a la enfermedad crítica con niveles variables de TSH dependiendo de la etapa, el uso de la estrategia de TSH refleja (solamente mide TSH)²¹.

Tamiz neonatal únicamente con medición de TSH En caso de que se dude del diagnóstico de hipotiroidismo central leve se pudieran tomar datos para distinguirlos de un estado eutiroideo normal, una herramienta útil además de los datos clínicos y de la historia familiar, es la coexistencia con otras deficiencias adenohipofisarias, también se puede realizar TSH nocturna en donde observamos una pérdida fisiológica en el pico nocturno de TSH (no hay valores estandarizados) o con un aumento de TSH <4 mU/L o con un retraso en el pico de TSH a los 60 minutos después del estímulo con hormona liberadora de tirotrópina (TRH) recombinante con 200 mcg intravenosos (es importante tomar en cuenta niveles de T4L y T3L que estarán inapropiadamente elevados para las concentraciones de TSH, ya que pudiera tratarse de TSH bioinactiva), también se pudieran tomar variables clínicas como un incremento en el colesterol, bradicardia, temperatura corporal disminuida o cambios ecocardiográficos asociados a hipotiroidismo, una disminución en los niveles de T4L >20% respecto al estudio previo (Una variabilidad del 10% se considera normal) y por último también se puede realizar un índice de TSH (TSHI) que se encuentre bajo (TSHI <2) con la siguiente fórmula $TSHI = \log TSH (mU/L) + 0.1345 * T4L (pM)$ ^{19, 22}. El TSHI es un estimado numérico de la función hipofisaria, siendo útil también en pacientes en tratamiento con LT4, esta prueba se realizó en un único centro en 4,064 pacientes en donde se investigaba por hipopituitarismo en 444 pacientes, se encontró una relación lineal entre el riesgo de hipocortisolismo y el de TSHI, a menor índice se tenía un riesgo relativo mayor de padecer hipocortisolismo, lo que pudiera determinar severidad de la enfermedad, el modelo predice con mayor sensibilidad la insuficiencia de TSH, ya que detecta insuficiencia de TSH de manera temprana²³. Algunas deficiencias en el índice es que no se tomó en cuenta la variabilidad diurna de TSH, el tiempo o irregularidades en la toma de levotiroxina, el efecto de otros medicamentos o sustituciones hormonales y enfermedad no tiroidea, errores en la toma de TSH ya que en pacientes con hipopituitarismo pueden presentar TSH bioinactiva,

algunos puntos importantes de esta prueba es que es un modelo que puede ser disponible a nivel mundial, sin costo, con potencial de inclusión automática a las pruebas de laboratorio y por la estabilidad de las moléculas, lo hacen un modelo atractivo para evaluar la disfunción hipofisaria ²³. La ETA recomienda realizar el diagnóstico con niveles de T4L en el límite inferior normal con una TSH inapropiadamente baja en conjunto con los otros hallazgos previamente comentados ¹⁹

El hipotiroidismo central representa un reto en la práctica clínica, en parámetros clínicos y bioquímicos para el diagnóstico y en el tratamiento ¹³. Ya que no había una guía previa a la sugerida por la ETA en donde sugieren 34 recomendaciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir las consecuencias metabólicas y hormonales, ya que no disminuye marcadamente su esperanza de vida, pero si tiene un impacto importante en la calidad de vida ^{19,21}. No contamos con guías exclusivas para los pacientes pediátricos y los adultos ¹⁹. En caso de sospecha de hipotiroidismo central debido a niveles bajos de T4L y niveles normales de TSH, se debe evaluar la función hipofisaria del resto de ejes hipofisarios ¹⁹. En estos pacientes es de suma importancia adquirir una toma adecuada de los niveles de T4L, ya que la ingesta de levotiroxina tiene un impacto sobre los niveles de T4L medidos, la guía de la ETA recomienda que la toma de laboratorios sea previa a la ingesta de levotiroxina o al menos 4 horas después de su ingesta ¹⁹.

En 2012 Persani emite de las primeras recomendaciones en el tratamiento adulto con hipotiroidismo central, en donde recomendaban en caso de cardiopatías inicio gradual de LT4 y antes del inicio del tratamiento con LT4 se debe de evaluar el cortisol sérico para descartar insuficiencia suprarrenal, ya que el inicio del tratamiento puede desencadenar crisis adrenales o iniciar tratamiento profiláctico con glucocorticoides, se deberá de iniciar con LT4 la cual es la primera línea de tratamiento con dosis de 1.2-1.7 mcg/kg otros autores refieren 1.3-1.6 mcg/kg/d en adultos (con inicio gradual ascendente iniciando con 25 mcg de LT4 día), la ETA recomienda en adultos < 60 años dosis de 1.21-1.6 mcg/kg/d y en > 60 años 1.0-1.2 mcg/kg/d. Las dosis en pacientes pediátricos son diferentes, 10-15 mcg/kg/d en neonatos, 3-5 mcg/kg/d en niños y 2-2.4 mcg/kg/d en adolescentes ^{19,21,22}.

En el caso de hipotiroidismo central leve el tratamiento se debe de considerar cautelosamente, ya que este puede ser innecesario y se pudieran iniciar con dosis bajas de LT4, en el caso de >75 años no se recomienda el tratamiento con LT4. ¹³. Se han descrito diferentes formas de evaluar la correcta sustitución del paciente con hipotiroidismo central en donde destaca bajos niveles de LT4 (percentil <33) y aumento en las cifras de CT (No se cuentan con estudios en donde se evalúen los cambios presentados en el perfil de lípidos posterior al inicio de tratamiento de LT4), como datos de subsustitución y niveles de T3L incrementados (percentil >33) nos orientarán más a sobresustitución, se recomienda incrementar a la dosis 0.1-0.15 mcg/kg en caso de iniciar terapia con estrógenos o con GH recombinante humana ²¹. Se recomienda titulación alta (inicio con dosis completa de levotiroxina), en pacientes con retraso psicomotor en niños, terapia con GH, terapia con estrógenos, desarrollo puberal, embarazo, ganancia de peso o inicio de medicamentos que afecten la absorción de LT4 o su metabolismo. Se recomienda titulación a la baja en adultos mayores, pacientes con enfermedades cardiovasculares, posterior al parto, menopausia o pérdida de peso ¹⁹.

La recomendación de la meta en estos pacientes es a partir de los niveles de T4L ya que los pacientes en tratamiento con LT4 tienden a tener niveles más altos de T4L por lo que se recomienda que los pacientes se mantengan en el rango superior del intervalo de referencia (percentil 50-97.5), niveles en el rango inferior de la normalidad (percentil 2.5-50) o con síntomas de hipotiroidismo sugieren subsustitución ⁷. En el caso de la ETA también sugiere que niveles >1 mU/L de TSH pudiera indicar subsustitución según un estudio de Shimon et al. ^{19,21}, en otros estudios toman en cuenta TSH >0.5 mU/L ^{21,22}.

Las recomendaciones de las metas de los pacientes se basaron en diferentes estudios, el primero en el que se basan estas recomendaciones es un ensayo clínico aleatorizado en donde se randomizó a pacientes con hipotiroidismo central a terapia empírica con LT4, terapia según dosis por kilogramo de peso y terapia combinada con liotironina + levotiroxina²⁴. En este estudio fue un estudio pionero en donde se analizó a 29 pacientes en donde se intercambian de grupo de tratamiento posterior a 5 semanas, en cuanto a la supresión de TSH se observó en el grupo de tratamiento por dosis con LT4 y en el grupo de terapia combinada con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo de terapia empírica que en general tenían una dosis menor de LT4, se observó que las concentraciones de T3L se encontraban incrementadas en el grupo de terapia dual estadísticamente significativo, en comparación con niveles normales de T3L en los otros dos grupos y los niveles de T4L se encontraban cercanos al LSN tanto en el grupo de terapia combinada como en el grupo de LT4 por dosis²⁴. En cuanto al perfil de lípidos presentado en los pacientes hubo una menor cifra presentada en los pacientes con terapia dual y terapia con LT4 por dosis en comparación con la terapia empírica con LT4²⁴. En conclusión en este estudio sugieren utilizar la dosis adaptada por kilogramo para el control de los pacientes²⁴. Los estudios posteriores son estudios en donde se compararon las cifras de T4L en pacientes con hipotiroidismo primario con adecuada sustitución en comparación con pacientes eutiroideos y pacientes con hipotiroidismo central y se observó que los pacientes con hipotiroidismo primario en tratamiento con LT4 tendían a tener niveles incrementados de T4L en comparación con pacientes eutiroideos, lo que pudiera corresponder a subsustitución en pacientes con hipotiroidismo central y sugieren una meta superior a la mitad del rango de la normalidad²⁵, corroborado más tarde Kourlouri et al. en un estudio con mayor población en donde compararon pacientes con hipotiroidismo central e hipotiroidismo primario, por lo que sugieren una meta de 16 pmol/L (9-25)²⁶. Se desconoce el impacto a largo plazo sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes ya que los estudios son limitados y se dificulta su diagnóstico y tratamiento, es difícil determinar si el hipotiroidismo central está asociado con un mayor riesgo de obesidad y elevación de colesterol total y colesterol LDL, porque estos pacientes generalmente se acompañan de hiposomatotropismo sin embargo el tener sustitución de hormona de crecimiento con T4L en metas se asocia a una disminución peso, colesterol total y colesterol LDL²⁷. La evaluación del perfil tiroideo debe ser 6-8 semanas posterior al inicio de terapia o modificación de dosis (en el caso de titulación a la baja deberá de realizarse a las 4-6 semanas), se recomienda la toma de T4L, TSH y T3L o T3 total, con el fin de evaluar subsustitución o sobresustitución de la dosis¹⁹. Al tener una adecuada sustitución del eje tiroideo se recomienda vigilancia anual²¹.

Osteopenia y Osteoporosis:

El tejido óseo es un tejido dinámico, que continuamente está en un proceso de remodelación. Este se logra a partir de la interacción entre las células óseas en las que se encuentran los condrocitos, osteocitos, osteoclastos y osteoblastos, quienes por medio de regulación paracrina se autorregulan para determinar un incremento en la osteoclastogénesis y así la resorción ósea o por el contrario de la osteoblastogénesis y así estimulando la formación ósea²⁸. Una alteración del equilibrio entre la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos conduce a una pérdida de masa ósea. La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, incrementando la fragilidad ósea y riesgo de fracturas²⁹. Es un problema de salud creciente con impacto directo en la calidad de vida, esperanza de vida y con un

impacto económico y social importante³⁰. La osteoporosis se clasifica en primaria o en secundaria, en las que destacan hipercortisolismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo y panhipopituitarismo, en pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes, la presencia de deficiencias hormonales y la necesidad de la suplementación con prednisona y LT4, favorece a una pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) la cual se mide en gramos de hidroxapatita cálcica sobre centímetros cuadrado, siendo el estudio de elección la absorciometría dual de rayos X (DEXA), al tener factores de riesgo para una DMO disminuida se debería evaluar en las pacientes postmenopáusicas y hombres >50 años²⁹. En un estudio con población al azar efectuado en 807 sujetos, realizado por Clark en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México, se reportó que 9% de hombres y 17% de mujeres tenían osteoporosis y 30% de hombres y 43% de mujeres, masa ósea baja; en el fémur, 6% de hombres y 16% de mujeres tenía osteoporosis y 56% de hombres y 41% de mujeres tenía masa ósea baja³⁰.

Según las últimas guías del diagnóstico y tratamiento de osteoporosis de la asociación americana de endocrinólogos clínicos (AACE) el diagnóstico puede ser de 4 formas, el resultado DMO medida por DEXA, el índice T representa el número de desviaciones estándar (DE) respecto a un adulto joven sano del mismo género y etnia, en caso de un T score ≤ 2.5 DE en cualquiera de las tres regiones óseas de interés columna lumbar, cuello femoral, cadera total o radio 33%, con un T score de -1 a -2.5 (osteopenia) con antecedente de una fractura osteoporótica mayor (húmero proximal, pelvis o antebrazo distal), la presencia de un T score de -1 a -2.5 con una herramienta de evaluación del riesgo de fractura (FRAX) con riesgo alto de fractura ($\geq 3\%$ del riesgo de fractura de cadera o ≥ 20 de fractura osteoporótica mayor) o la presencia de fractura de bajo trauma de cadera o columna lumbar independiente de la densidad mineral ósea³¹. El diagnóstico se modificó porque el 80% de los pacientes con fracturas vertebrales o de cadera no cumplían con criterios de DMO para osteoporosis²⁸.

En un estudio en 30 pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes se reportó una prevalencia de 36.6% de osteopenia y 26.67% de osteoporosis, en el análisis de los factores de riesgo asociados, el hipotiroidismo central se encontraba en el 86% de los pacientes y 42.3% de los pacientes presentaban osteopenia y 26.9% de los pacientes presentaban osteoporosis, todos los pacientes se encontraban con tratamiento de LT4, no se realizó análisis según las cifras de T4L presentadas por los pacientes y tampoco se realizó análisis por subgrupos³².

El tratamiento no farmacológico se debe de ofrecer a todos los pacientes con disminución en la DMO (osteopenia y osteoporosis), el cual incluye una dieta normocalcémica (la suplementación con calcio únicamente se ha observado un incremento en la DMO en 1% y el efecto no es acumulativo), se sugiere que el aporte de calcio sea en dieta por los efectos adversos de los suplementos a nivel gastrointestinal y formación de litiasis renal, el aumento de niveles de calcio sérico >0.1 mmol/L se asocia a un incremento del 25% de riesgo de infarto al miocardio, la suficiencia de vitamina D se debe de garantizar a todos los pacientes ya que una deficiencia de vitamina D tiene un impacto importante en la pérdida de DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, la dosis sugerida es de 400-1,000 UI diarias ya que $> 2000-4000$ UI diarias se asocia a un mayor riesgo de fracturas y caídas²⁸. El tratamiento de osteoporosis secundaria es tratar la causa subyacente de manera inicial y si persiste aun la DMO baja se deberá de considerar tratamiento según guías internacionales. El seguimiento por DEXA se recomienda que se realice a los 3 años del inicio del tratamiento ya que no se observan cambios significativos de manera anual²⁸.

Hormonas tiroideas e interacción en la salud ósea:

El efecto de las hormonas tiroideas a nivel óseo se produce únicamente en dos células directamente, condrocitos y osteoblastos, también ejercen una acción indirecta en osteoclastos y se desconoce su efecto en los osteocitos³³. Durante el desarrollo esquelético hay dos procesos diferentes, la formación de huesos planos en donde las células mesenquimales progenitoras se diferencian directamente a osteoblastos y en los huesos largos se diferencian a condrocitos, en donde sintetizan una matriz extracelular de colágeno y posteriormente sufren apoptosis y liberan factores de crecimiento y citocinas, que estimulan la invasión vascular y la migración de osteoblastos y osteoclastos, el crecimiento es lineal hasta la pubertad, en donde comienza el crecimiento de la cortical hasta que el pico de masa ósea se alcance, el cual se alcanza al final de la segunda década^{33,34}. La acción de las hormonas tiroideas a nivel óseo se da por el receptor de hormonas tiroideas tipo alfa, en los condrocitos y en los osteoblastos, regulando la osificación endocondral y controlan el ratio de crecimiento lineal así como la maduración ósea y la mineralización³³. En adultos con hipotiroidismo primario manifiesto se encuentran disminuidos tanto la resorción ósea como la formación ósea, sin embargo, no se han demostrado las complicaciones esqueléticas asociadas al hipotiroidismo, por otra parte, el hipertiroidismo ha sido ampliamente estudiado, en donde se encuentra una alta tasa de recambio óseo, con un incremento tanto en la resorción ósea como en la formación ósea³³. La etapa del remodelamiento óseo está disminuida lo que contribuye a una pérdida neta del 10% del hueso por cada ciclo de remodelamiento óseo, además de producir hipercalcemia lo que con lleva a una disminución en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y por lo tanto a un aumento en la hipercalciuria y una disminución en la conversión de 1-25 hidroxicolecalciferol por la 1 alfa hidroxilasa^{33,34}. En un estudio retrospectivo del registro de pacientes nacional de Dinamarca se asoció una disminución de TSH con un incremento en el riesgo de fractura en mujeres mayores de 50 años. En otro estudio se asoció a un incremento en el riesgo de fractura a los pacientes >70 años en tratamiento con LT4 se asoció a un mayor riesgo de fracturas en comparación con pacientes con suspensión del tratamiento con LT4 al menos por 6 meses previo a la fractura, el riesgo se asoció a mayores dosis de LT4 (no se recolectaron datos sobre los niveles de T4L o TSH)¹³. En un metaanálisis se demostró que los pacientes con TSH < 0.01 mU/L se asociaba a un incremento en el riesgo de fractura vertebral de 3.5 veces y un riesgo de fractura de cadera de 2 veces³³. En pacientes eutiroideos una disminución en la TSH en 1 DE demostró un riesgo mayor de fractura de cadera 1.45 HR (p 0.001) y un riesgo de fractura osteoporótica mayor 1.32 HR (p <0.001)³³. En un metanálisis en donde se tomó datos de 56,835 pacientes, los pacientes con TSH baja y T4L se asociaron a un riesgo de fractura de cadera de 22-25%³³. En algunos estudios se ha demostrado una reducción de la densidad mineral ósea del 12-20% en pacientes con hipertiroidismo, e un metaanálisis de 25 estudios reportado por Vestergaard mostró una pérdida de la DMO en pacientes con hipertiroidismo sin tratamiento, incrementando el riesgo de fractura de cadera y que aumentaba significativamente con la edad³⁴. En el caso de hipertiroidismo subclínico definido como TSH disminuida y niveles de T3L y T4L dentro de rangos normales, esto se puede producir de manera endógena y exógena³⁴.

Se ha discutido en múltiples artículos que factor tiene más importancia en la salud ósea los niveles de TSH o las hormonas tiroideas. Ya que el receptor de TSH también se a encontrado expresado en osteoblastos y en osteoclastos y se cree que una activación del receptor de TSH da como resultado una disminución de la osteoclastogénesis y de la función de los osteoclastos, se cree que son mediados por la estimulación de la transcripción osteoprotegerina e inhibición de la transcripción del factor de necrosis tumoral

alfa³⁵. En un estudio en ratones con gen silenciado en un 50% en los receptores de TSH se asoció a pérdida ósea y osteoesclerosis focal³⁶.

Se realizó un estudio transversal en donde se analizaron los resultados de 3,759 pacientes eutiroideos en donde se eliminaron a los pacientes que pudieran tener causas secundarias de disminución de DMO y se ajustaron las variables que pudieran alterar DMO, se demostró en estos pacientes que existía una correlación negativa entre los niveles de T4 (T4 total y T4L) y la DMO, independientemente de la edad o género, en pacientes con DMO normal o disminuida³⁶. Se identificó la asociación de los niveles normal altos de T4L con la prevalencia de fracturas previas, los niveles de TSH en este estudio se encontraba en rangos normales y no se asoció con la DMO ni con el riesgo de fracturas, por lo que se concluye que T4 es un indicador más apropiado que TSH para valorar la función tiroidea y el hueso³⁶. En cuanto a niveles de T3L y T3 total también se demostró que a niveles más cercanos al límite superior de la normalidad se relacionaba con una disminución de la DMO, pero esta se encontraba con forma de L, por estas asociaciones los autores sugieren que la T4 es la hormona más apropiada para evaluar la función tiroidea y el hueso³⁶.

En el caso de hipertiroidismo subclínico endógeno se han realizado varios estudios con resultados variables entre si existe o no una disminución de la densidad mineral ósea, la mayoría de los estudios no reporta una asociación de la disminución DMO en columna lumbar y cadera en comparación con pacientes eutiroideos, pero sí se asoció con un incremento en los marcadores de resorción ósea, lo que pudiera sugerir cambios en la microarquitectura ósea y por lo tanto asociarse a un riesgo mayor de fractura, principalmente en los pacientes con TSH <0.1mU/L en comparación con TSH 0.1-0.4 mU/L³⁴. El inicio de la terapia con antitiroideos en los pacientes > 65 años se justifica por la disminución en la incidencia de enfermedades cardiovasculares³⁴. En un metaanálisis sistemático que incluye alrededor de 50,000 participantes de 7 estudios por Wirth et al. mostró que los HR de los pacientes con hipertiroidismo subclínico fueron 2,16 (IC del 95%: 0,87 a 5,37) para fractura de cadera y 1,43 (IC del 95%: 0,73 a 2,78) para fracturas no vertebrales en comparación con sujetos eutiroidismo³⁶. Estos resultados fueron confirmados por Blum et al., analizando 13 estudios prospectivos de cohortes que involucran más de 70,000 participantes, el HR fue clínicamente significativo para la fractura de cadera (1,36 (IC del 95 %: 1,13 a 1,64)), y para cualquier fractura (1,28 (IC 1,06 a 1,43)), pero no para fracturas no vertebrales (1,16 (IC del 95 %: 0,95 a 1,41)) y fracturas de columna (1,51 (IC del 95%: 0,93 a 2,45)), en pacientes con hipertiroidismo subclínico que en sujetos con función tiroidea normal, en el caso de hipertiroidismo subclínico exógeno se puede deber a una sobredosis de tratamiento con LT4 o como terapia supresora en pacientes con cáncer de tiroides³⁶.

En múltiples estudios se ha visto que esta entidad no afecta la DMO o el pico de masa ósea en niños o adolescentes, tampoco se ha visto una disminución clínicamente significativa en mujeres premenopáusicas o en hombres, sin embargo, en mujeres postmenopáusicas los estudios no son concluyentes si existe una disminución de la DMO o sin disminución significativa, principalmente esto se observa en pacientes con osteopenia u osteoporosis previa^{34,36}. En múltiples estudios en donde se analizaron el inicio tratamiento a pacientes con hipotiroidismo subclínico con LT4 no se asoció con una disminución de la DMO, por otro lado, en los pacientes con hipertiroidismo subclínico se mostró un aumento en la DMO en columna lumbar y en cadera posterior al inicio de tratamiento, sugieren también únicamente evaluar la salud ósea con DMO o TBS a pacientes con supresión de 3 años o más a mujeres postmenopáusicas y en caso de mujeres premenopáusicas y hombres, a todos los que tengan al menos otro factor de riesgo para DMO baja³⁴.

En resumen, de los estudios que se han realizado se pudieran agrupar en 5 metaanálisis en donde se describe la relación de la supresión de TSH con una disminución en la DMO

en mujeres postmenopáusicas, pero seguro en hombres y mujeres premenopáusicas (efecto que se atribuye al efecto protector de los estrógenos sobre la pérdida de DMO inducida por LT4)³⁵. En mujeres postmenopáusicas en tratamiento con estrógenos se observó el mismo efecto protector sobre la DMO en comparación con mujeres sin uso de terapia de reemplazo hormonal, ambos grupos en tratamiento con LT4 sin ser terapia de supresión de TSH³⁵. En un estudio en Escocia en pacientes con hipotiroidismo (excluyendo cáncer de tiroides) una TSH suprimida <0.03 mU/L se asoció a un riesgo cardiovascular mayor (1.37 HR (1.17-1.6)) en comparación con el grupo de TSH disminuida (0.04-0.4 mU/L), arritmias (1.6 HR (1.1-2.33)) y osteoporosis (2.02 (1.55-2.62))³⁶.

Existen nuevos métodos para evaluación ósea como la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) y este estudia la DMO volumétricamente o el puntaje de hueso trabecular (TBS) es un índice textural como resultado de la evaluación computarizada de la DEXA, este score se ha observado que tiene una correlación negativa en múltiples estudios con los niveles de T4L, a pesar de no verse asociado con los niveles de DMO³⁶. El QCT se realiza en columna lumbar, radio o tibia, es un estudio más complejo en donde nos da un análisis óseo completo como: el volumen de hueso, el grosor trabecular, la DMO trabecular, el grosor cortical y la DMO del hueso cortical³⁶. Se compararon el TBS con la DMO volumétrica por QCT en donde hubo una correlación significativa a diferencia de DMO por DEXA en donde no hubo una correlación significativa, los autores recomiendan el uso de TBS en pacientes con supresión de hormona tiroidea, recomiendan también que la terapia con supresión de TSH se debe utilizar solo cuando esté indicada, el tratamiento se debe de individualizar y usar la menor dosis de LT4 posible³⁶. Se ha demostrado una mayor prevalencia en pacientes con hipotiroidismo central en osteopenia y osteoporosis y se debe principalmente a la sobresustitución aunado a otros factores como hipopituitarismo, sin embargo, no se ha realizado un análisis por grupos para identificar si hay alguna meta en los niveles de T4L en donde exista una menor asociación con pérdida de la DMO y en la microarquitectura ósea³⁶. En pacientes con disminución de la DMO por hipertiroidismo exógeno la recuperación de la DMO se puede alcanzar relativamente rápido al corregir la sobresustitución con LT4, reportado hasta dos años posterior a la corrección³⁷.

Es importante considerar que los pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionantes presentan otros factores que afectan la DMO siendo el principal el panhipopituitarismo. El hipogonadismo es un factor importante por considerar ya sea secundario a hiperprolactinemia por compresión del tallo o deficiencia del gonadotropo, ya que la deficiencia de estrógenos en edad postmenopáusica puede producir una pérdida de la DMO del 75% a los 15 años, afectando principalmente el hueso trabecular de la columna lumbar y en jóvenes es una causa frecuente de DMO baja para la edad y es la principal causa de osteoporosis en hombres³⁸.

La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la inducida por glucocorticoides, ya sea por sobreproducción endógena o administración exógena, es la forma más común de osteoporosis secundaria. El tratamiento con prednisona 5 mg al día utilizada en los pacientes con hipocortisolismo es suficiente para deteriorar la salud ósea³⁸.

El hiposomatotropismo disminuye el recambio óseo, el principal papel de la GH y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF 1) es en el crecimiento lineal, sin embargo se han reportado en un estudio, los datos de DMO de 125 adultos con hiposomatotropismo la proporción de pacientes con puntajes Z de BMD < -2.0 fue significativamente mayor en pacientes más jóvenes (<30 años) en comparación con pacientes mayores (30-40 años, 40-60 años y > 60 años), lo que sugiere que los pacientes mayores con hiposomatotropismo tienen menor probabilidad de tener una DMO baja para su edad a comparación de pacientes jóvenes³⁹.

Planteamiento del problema

En los pacientes con tumor hipofisario neuroendocrino no funcionante, el cual es una enfermedad con una alta prevalencia en nuestra unidad con registro de >700 pacientes, el hipotiroidismo central es frecuente presentándose en el 48.4% de los casos en nuestra población (con prevalencia registrada del 27% en población mundial), a pesar de la prevalencia de esta enfermedad, aun no contamos con una meta estandarizada para estos pacientes en nuestra población o para la población en general, sugiriendo metas en el rango superior de la normalidad propuesto por que en pacientes con hipotiroidismo primario en metas de TSH en tratamiento con levotiroxina, cursan con cifras mayores de T4L comparado con la población general, previamente se sugería que se debe de lograr la supresión de los niveles de TSH <0.1mU/L para determinar la meta del paciente, actualmente se prefiere usar los niveles de T4L para valorar subsustitución y se pudiera tomar niveles de T3L y T3 totales para determinar sobresustitución, en nuestro medio no contamos con determinación de T3L o T3 total en todos los centros, además que no es una prueba estandarizada, complicando realizar una adecuada sustitución del eje tirotrópico. En pacientes con subsustitución o en pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha documentado un aumento en las cifras de colesterol LDL y CT, que disminuyen al inicio del tratamiento con LT4. En pacientes con hipotiroidismo central no hay estudios clínicos en donde se observa la prevalencia de dislipidemia y si existe una reducción en el tratamiento con LT4 comparado contra placebo, ya que se prioriza el inicio del tratamiento.

Existe una entidad llamada hipotiroidismo central leve en donde los pacientes aun con niveles normales de T4L en el rango inferior y con niveles de TSH inapropiadamente bajos o normales, presentan una disminución en la función cardiaca asociado a la hipofunción de hormonas tiroideas y a un incremento en las cifras de colesterol LDL y CT. Por lo que el inicio de hormonas tiroideas puede beneficiar a estos pacientes o pacientes con hipotiroidismo central subsustituido. Desconocemos en estudios in vivo en humanos los efectos de TSH a nivel óseo, pero los efectos de las hormonas tiroideas están bien descritos. El hipertiroidismo subclínico por uso de LT4 se ha asociado a una disminución de la DMO y del aumento de fractura de cadera y columna lumbar, determinar la sobresustitución en pacientes con hipotiroidismo central es aún un reto ya que no tenemos un parámetro confiable como la supresión de TSH en pacientes con hipotiroidismo primario, únicamente lo podemos determinar cuando existe un aumento en las hormonas tiroideas, razón por la cual la salud ósea en estos pacientes puede verse perjudicada, ya que la disminución de la DMO es inversamente proporcional a la concentración de T4L, las guías de hipotiroidismo central aún no toman en cuenta el impacto a nivel óseo que tienen estos pacientes, además que los pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionantes tienen otros factores de riesgo de disminución en la densidad mineral ósea (hiperprolactinemia, hipogonadismo, hiposomatotropismo y tratamiento con glucocorticoides exógenos por hipocortisolismo). En una tesis de nuestra población se observó una prevalencia de 63.33% con algún grado de afectación en la DMO, no existen estudios donde individualizan la relación que se tiene de esta complicación en pacientes con hipotiroidismo central.

Se necesitan más estudios sobre los niveles de T4L y sus posibles implicaciones en adultos y así determinar si existen niveles de T4L meta en pacientes con hipotiroidismo central, idealmente con estudios clínicos aleatorizados. Sin embargo, no existen estudios pioneros que documenten la importancia de determinar metas de T4L en los adultos con tumores neuroendocrinos no funcionantes, a pesar de que se han descritos las complicaciones. En el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI no

contamos con una descripción de las alteraciones de la DMO y el perfil de lípidos, relacionado a las diferentes concentraciones de T4L que presentan los pacientes, para poder determinar una meta de T4L en donde se asocie a un menor riesgo de complicaciones.

Justificación

No existen estudios en donde se demuestre una meta a la cual podamos llevar a nuestros pacientes con hipotiroidismo central en donde se disminuyan el riesgo de complicaciones asociadas a la subsustitución o sobresustitución, según la meta de T4L. Sin embargo, se ha documentado en pacientes con hipotiroidismo primario que existe un incremento en las concentraciones de colesterol LDL y CT, lo que pudiera repercutir directamente en el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

En pacientes con sobresustitución en hipotiroidismo primario existe una pérdida de la densidad mineral ósea aumentando el riesgo de que los pacientes presenten osteoporosis y osteopenia, incrementando el riesgo de una fractura por fragilidad en estos pacientes.

El lograr tener una meta para nuestra población en donde nuestros pacientes con hipotiroidismo central tengan una menor incidencia de complicaciones lograra reducir la morbimortalidad en estos pacientes.

Pregunta de investigación

¿Existe algún valor en concentración en suero de Tiroxina Libre (T4L) que se asocie, donde tengan menor riesgo de complicaciones (Osteopenia o Dislipidemia) en los pacientes con hipotiroidismo central y tumor neuroendocrino hipofisario no funcionante?

Objetivos

- a) Objetivo general
 - Determinar si existe una relación entre las diferentes concentraciones de T4L en pacientes con tumores hipofisarios neuroendocrinos no funcionales e hipotiroidismo central y complicaciones de subsustitución como dislipidemia y sobresustitución como osteopenia, para precisar una concentración de T4L meta en nuestra población.

- b) Objetivos secundarios
 - Determinar las concentraciones T4L asociadas a una disminución en el índice T en columna lumbar.
 - Determinar las concentraciones T4L asociadas a una disminución en el índice T en cadera total.
 - Determinar las concentraciones T4L asociadas a una disminución en el índice T en cuello femoral.
 - Determinar las concentraciones T4L asociadas a un aumento en concentraciones séricas de LDL.
 - Determinar las concentraciones T4L asociadas a un aumento en concentraciones séricas de CT.
 - Determinar si las concentraciones T4L se asocian a un riesgo cardiovascular alto según la calculadora de riesgo GLOBO risk.

Hipótesis

- Los pacientes con hipotiroidismo central con subsustitución se ha relacionado con una mayor cantidad en las concentraciones de colesterol LDL y CT, en adultos con hipotiroidismo primario la sobresustitución del eje se ha asociado a un mayor riesgo de disminución en la DMO con una correlación negativa entre los niveles de T4L y la DMO, se sugiere por lo tanto que los pacientes con hipotiroidismo central deberían estar lo más cercano a la mitad del rango de la normalidad.

Pacientes y métodos

- **Tipo de estudio:** Es un estudio descriptivo, transversal, comparativo, retrospectivo.
- **Universo de estudio:** Pacientes atendidos de manera habitual y consecutiva en la clínica de adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales, en la consulta externa del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- **Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico establecido de tumor neuroendocrino hipofisario no funcional e hipotiroidismo central atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- **Periodo de estudio:** Desde 2008 – Hasta Junio 2023
- **Lugar de estudio:** México, Ciudad de México.

Diseño del estudio:

Estudio transversal, descriptivo, comparativo, retrospectivo; sin riesgo según la Ley General de Salud en su actualización del 2014.

- 1) Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes.
- 2) Se identificaron aquellos pacientes con hipotiroidismo central según los criterios diagnósticos propuestos por la sociedad europea de tiroides del 2018.
- 3) Se determinaron de forma cuantitativa los niveles de T4L.
Se eligieron cuatro grupos de pacientes con hipotiroidismo central dependiendo de las concentraciones de T4L y se agruparán los datos y se compararon para ver si existe una diferencia entre grupos:

- Pacientes sin osteopenia y sin dislipidemia
- Pacientes con osteopenia, pero sin dislipidemia
- Pacientes con dislipidemia, pero sin osteopenia
- Pacientes con osteopenia y dislipidemia

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros mayores de 50 años en hombres y mujeres postmenopáusicas >45 años.
- Pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino hipofisario no funcional e hipotiroidismo central.
- Pacientes que cuenten con estudio de densitometría ósea de columna y cadera.
- Pacientes que cuenten con perfil de lípidos.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no se cuente con niveles de T4L pareada con al menos una determinación en perfil de lípidos o densidad mineral ósea.
- Pacientes con enfermedades que puedan alterar el perfil de lípidos de manera importante como Diabetes descontrolada.
- Pacientes con dislipidemias primarias
- Pacientes con antecedente de hiperparatiroidismo primario y/o hipercalcemia.
- Pacientes con tumor neuroendocrino hipofisario clínicamente funcional. (Prolactinoma, Enfermedad de Cushing, TSHoma, Acromegalia, Gonadotropinoma)
- Pacientes con causas secundarias de osteoporosis no endocrinas.
- Pacientes con tratamiento hipolipemiante diferente a estatinas.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con muestra inadecuada de T4L con ingesta de levotiroxina previo a la toma de laboratorios.
2. Pacientes con una toma inadecuada de absorciometría dual de rayos X.

Tipo de muestreo:

- No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra:

- Al ser un estudio descriptivo, el cálculo de tamaño de muestra se realizó con base en la prevalencia de hipotiroidismo central en poblaciones previamente estudiadas con tumor neuroendocrino hipofisario no funcional e hipotiroidismo central.

Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo, en años, transcurrido desde el nacimiento.	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	1 = hombre 2 = mujer
Edad al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico del tumor neuroendocrino hipofisario	Tiempo, en años, transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico del tumor neuroendocrino hipofisario	Años
Peso	Cuantitativa Continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	Kilogramo (kg)
Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación y registrado en la hoja correspondiente	Metros (m)
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros, registrado durante las consultas	Kg/m²

TSH	Cuantitativo continua	Razón	Concentración de hormona estimulante de tiroides en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de TSH se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	μUI/ml
T4 libre	Cuantitativa Continua	Razón	Concentración de T4 libre en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de T4L se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	ng/ml
LDL	Cuantitativo continua	Razón	Concentración de LDL en la sangre	Se determinará mediante de fórmula de Sampson	mg/dL
HDL	Cuantitativo continua	Razón	Concentración de HDL en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de HDL se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	mg/dL
Colesterol Total	Cuantitativo continua	Razón	Concentración de Colesterol total en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de colesterol total se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	mg/dL
Triglicéridos	Cuantitativo continua	Razón	Concentración de Triglicéridos en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de T4L se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	mg/dL
Vitamina D Cuantitativa	Cuantitativa Continua		Concentración de vitamina D en la sangre	Determinación bioquímica en suero ng/ml.	ng/ml

Testosterona total	Cuantitativa Continúa	Razón	Concentración de testosterona en la sangre	Determinación bioquímica en suero La determinación de testosterona se realiza con inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	ng/dL
Estradiol	Cuantitativa Continúa	Razón	Concentración de estradiol en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de prolactina se realiza con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	pg/ml
FSH	Cuantitativa Continúa	Razón	Concentración de hormona folículo estimulante en la sangre	Determinación bioquímica en suero. La determinación de FSH se realiza con técnica de inmunoensayo de quimioluminiscencia.	mUI/ml
LH	Cuantitativa Continúa	Razón	Concentración de hormona luteinizante en la sangre Determinación bioquímica en suero.	Determinación bioquímica en suero. La determinación de LH se realiza con técnica de inmunoensayo de quimioluminiscencia.	mUI/ml
Panhipopituitarismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Es la deficiencia de al menos 3 hormonas hipofisarias	Detección de antecedente mediante revisión de expediente	1: Presente 0: Ausente
Hiposomatotropismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de los niveles normales de IGF-1	Concentraciones en suero de IGF-1 por debajo del límite inferior normal de acuerdo a edad y género	1: Presente 0: Ausente
Hipocortisolismo central	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución absoluta de la actividad funcional de la glándula suprarrenal y el descenso de secreción de cortisol.	Concentraciones en suero de cortisol por debajo de 5 mcg/L por la mañana (8:00 am) o menos de 10 mcg/L aleatorio.	1: Presente 0: Ausente

Hipogonadismo hipogonadotrópico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y el descenso de esteroides sexuales.	Concentraciones de testosterona menos a 300 ng/dl en hombres y concentración de estradiol menores a 20 pg/ml en mujeres.	1: Presente 0: Ausente
Terapia de sustitución hormonal	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sustitución del eje gonadal con la hormona correspondiente (estrógenos/ progestina o testosterona)	Detección de antecedente mediante anamnesis	1: Presente 0: Ausente
Hiperprolactinemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por incremento en los niveles séricos de prolactina	Concentraciones en suero de prolactina sérica por encima del límite del ensayo.	1: Presente 0: Ausente
Osteopenia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Afección por la que la masa ósea o densidad mineral ósea es más baja que la normal. La osteopenia es una forma de pérdida ósea menos grave que la osteoporosis.	Mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años un valor de DMO de T-score -1 a -2.5 desviaciones estándar.	1: Presente 0: Ausente
T score Lumbar L1-L4	Cuantitativa Continua	Razón	.Cantidad de gramos de hidroxapatita cálcica por centímetros cuadrados del paciente comparado con una persona del mismo género de 20-29 años.	Se tomará por medio de absorciometría dual de rayos X con método GE Lunar	Desviaciones estándar
T score Cuello Femoral	Cuantitativa Continua	Razón	.Cantidad de gramos de hidroxapatita cálcica por centímetros cuadrados del paciente comparado con una persona del mismo género de 20-29 años.	Se tomará por medio de absorciometría dual de rayos X con método GE Lunar	Desviaciones estándar

T score Cadera Total	Cuantitativa Continua	Razón	.Cantidad de gramos de hidroxapatita cálcica por centímetros cuadrados del paciente comparado con una persona del mismo género de 20-29 años.	Se tomará por medio de absorciometría dual de rayos X con método GE Lunar	Desviaciones estándar
Osteoporosis	Cualitativa	Nominal dicotómica	Afección por la que la masa ósea o densidad mineral ósea es más baja que la normal. La osteoporosis es una forma de pérdida ósea más grave que la osteopenia	Mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años un valor de DMO de T-score mayor de -2.5 desviaciones estándar con o sin fracturas o diagnóstico de osteopenia + FRAX elevado.	1: Presente 0: Ausente
Antecedente Dislipidemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas séricas	Hipercolesterolemia, colesterol mayor a 200 mg/dl Hipertrigliceridemia, triglicéridos mayores a 150 mg/dl Dislipidemia mixta Presencia de las dos anteriores	1: Presente 0: Ausente
Tratamiento con Estatina	Cualitativa	Nominal ordinal	Pacientes que por riesgo cardiovascular requieran tratamiento con estatinas. Se clasificará según la potencia de la estatina usada	Pacientes en tratamiento con estatinas clasificadas en subgrupos por potencia de la estatina: de baja intensidad, moderada intensidad o alta intensidad.	1: Presente 0: Ausente
Obesidad	Cualitativa	Nominal dicotómica	Pacientes con peso para talla cuadrado (IMC) incrementado.	IMC >30 kg/m ²	1: Presente 0: Ausente
Riesgo cardiovascular elevado	Cualitativa	Nominal dicotómica	Pacientes con un riesgo cardiovascular calculado > 10% por globo risk	Se calculará a partir de la herramienta de cálculo de globo risk lab para riesgo cardiovascular a 10 años y se considerará como presente a los pacientes con un riesgo > 10%.	1: Presente 0: Ausente

Análisis estadístico:

Se describieron las variables categóricas con frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se realizará la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para establecer su distribución.

Aquellas variables cuantitativas con distribución paramétrica serán reportadas con media +- desviación estándar; mientras que las no paramétricas con mediana e IQR. Se determinó el impacto de las variables categóricas en los grupos, se realizó la prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher (según corresponda al número de observaciones) y se procedió al análisis post-hoc correspondiente en caso de obtener un resultado estadísticamente significativo de forma inicial. Mientras que las variables cuantitativas serán evaluadas con la prueba de análisis de varianzas (ANOVA) o de Kruskal-Wallis según la distribución que presenten, de igual forma se realizará la prueba post-hoc correspondiente en caso de obtener un resultado significativo y, para ANOVA, previa determinación de homoscedasticidad y de igual en los tamaños de muestra por grupo.

Por último, se realizó un modelo de regresión logística simple multivariado, teniendo como desenlaces las variables de osteopenia y dislipidemia; mientras que la variable independiente serán los niveles de T4L, considerando como variables confusoras o covariables. Se considero como significativo un valor de p ajustado menor a 0.05 tras corrección de Bonferroni; el análisis será realizado con los paquetes más adecuados disponibles al momento del mismo con R (v. 4.2.3) en RStudio.

Consideraciones éticas:

El proyecto se realizará según lo especificado en la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud según la última actualización del 2014, siendo una investigación considerada sin riesgo por ser un estudio de investigación documental retrospectivo y que no involucra una intervención; de acuerdo con las Guías de Buenas Prácticas Clínicas actualizadas en la última versión de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) E6(R2) y considerando las actualizaciones propuestas en la versión en revisión E6(R3) para la realización de protocolos de investigación en humanos; así como según las normas establecidas en la declaración de Helsinki, revisadas en la 64ª Asamblea General realizada en Fortaleza, Brasil, en 2013. Por último, el proyecto será llevado a cabo bajo los estándares de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA-3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y considerando los criterios de confidencialidad y privacidad referidos en las normas y reglamentos ya referidos, así como en la parte 11 del Código de Regulaciones Federales (CFR) 21 de la FDA para el manejo de expedientes, bases de datos y registros electrónicos. El presente estudio no tiene conflicto de interés de ninguna índole.

- **Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud artículo 17, el presente estudio, es un estudio retrospectivo, sin riesgo que no requiere carta de consentimiento informado. Se anexa la solicitud a la Excepción a la Carta de Consentimiento Informado.
- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes no tendrán ningún beneficio. El mayor beneficio del estudio será de aspecto científico y social. Las principales aportaciones es crear un estudio pionero en donde se intente definir una meta de T4L en nuestra población (pacientes con hipotiroidismo central) en donde confiera un menor riesgo de complicaciones para la salud de los pacientes, para poder mejorar la salud ósea y disminuir niveles de

colesterol. perfil de lípidos que tiene un impacto directo para el riesgo cardiovascular, por otra parte, el estudio no confiere ningún riesgo a los pacientes ya que es un estudio observacional en donde no se realizará ninguna intervención.

- **Balance beneficio/riesgo:** El beneficio de este estudio supera los riesgos de este en el ámbito colectivo, puesto que no se realizará ningún tipo de intervención ya sea diagnóstica o terapéutica al tratarse de un estudio retrospectivo. Los datos del estudio pudieran aportar información para una posible disminución en las complicaciones de subsustitución o suprasustitución del hipotiroidismo central.
- **Confidencialidad:** Se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).
- **Forma de selección de participante:** Se incluirán a los pacientes de la consulta externa que cumplan con los criterios de inclusión y no cuenten con criterios de exclusión.

Recursos y Factibilidad.

- **Recursos humanos:**
Investigador principal encargado de la recolección de datos.
Un médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS encargado de la supervisión y correcciones del diseño metodológico y planeación del estudio.
Un médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS que es responsable de la atención directa de los pacientes en clínica de macroadenomas de hipófisis.
- **Recursos físicos:**
Instalaciones y servicios del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Recursos materiales:**
Computadora, impresora, expedientes médicos, sistema electrónico hospitalario.
- **Financiamiento**
No se requiere financiamiento, nuestro hospital cuenta con laboratorio disponible para la realización de los estudios bioquímicos necesarios, que son parte de la valoración integral de los pacientes con este padecimiento, únicamente la densitometría ósea es un estudio que se realizará a los pacientes en el segundo nivel de atención (IMSS).
- **Factibilidad**
Actualmente la clínica de macroadenomas hipofisarios cuenta con un registro > 300 pacientes con diagnóstico de tumor hipofisario neuroendocrino no funcional e hipotiroidismo central, haciendo posible la realización de este estudio.

Resultados

Se recabó la información de 70 sujetos que cumplían con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para el análisis de datos se realizó la prueba de normalidad de Lilliefors para las variables cuantitativas; aquellas con distribución paramétrica se presentan con media \pm desviación estándar, mientras que las no paramétricas se muestran como mediana (percentiles 25th-75th). Las variables cualitativas se reportan con frecuencias y porcentajes en la tabla 1.

Al evaluar la relación entre el perfil tiroideo y los parámetros de lípidos, se buscó demostrar si los niveles de T4L son diferentes en los pacientes que requieren estatinas y aquellos que no, siendo que no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.682$) como se observa en la figura 1.

Al buscar el nivel de impacto que tienen los niveles de T4L (coeficiente de determinación o R^2) sobre el colesterol LDL, el colesterol HDL y los niveles de triglicéridos, no se encuentran asociaciones significativas entre estos parámetros en los 70 pacientes evaluados ni en el subgrupo específico sin tratamiento con estatinas ($n=43$). Siendo que la proporción de varianza explicada por los niveles de T4L para el colesterol LDL presenta un valor de R^2 ajustada de 0.02 para la población total ($p=0.136$) y <0.01 para el grupo sin estatinas ($p=0.793$) como se muestra en la figura 2; la proporción para colesterol HDL una R^2 ajustada de 0.09 ($p=0.007$; aunque estadísticamente significativa, el nivel de correlación es mínimo) para la población total y de 0.07 ($p=0.043$) para el grupo sin estatinas, como se muestra en la figura 3; por último, la proporción para triglicéridos con una $R^2 <0.01$, $p=0.260$ para la población total y $p=0.974$ para el subgrupo sin estatinas, como se observa en la figura 4.

Al determinar la correlación entre los parámetros clínicos y de laboratorio, se observa un nivel de correlación alto y con un gran nivel de significancia ($p<0.0001$) entre la edad y el grado de riesgo cardiovascular ($r=0.88$), así como una correlación baja-moderada ($r=0.30$) entre los niveles de T4L y el colesterol HDL ($p=0.01$); pero ninguna otra asociación significativa (destacando la ausencia de correlación entre los niveles de TSH o de T4L con parámetros de densitometría y del resto del perfil lipídico, como se observa en la tabla 2).

Para determinar el efecto que podría tener la normalización de la función tiroidea, se generaron dos subgrupos en función de los niveles de T4L, aquellos con valores mayores o iguales a 1.315 ($n=38$) y aquellos con valores por debajo de ese punto de corte ($n=32$). A pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas en el uso de estatina ($p=0.8939$) o en los parámetros del perfil lipídico en aquellos pacientes sin tratamiento hipolipemiente ($p=0.789$ para diferencias en niveles de triglicéridos, $p=0.808$ para diferencias en niveles de colesterol total, $p=0.100$ para diferencias en niveles de colesterol HDL y $p=0.4108$ para diferencias en los niveles de colesterol LDL); así como tampoco para el puntaje de riesgo Globo ($p=0.087$). Al evaluar la densidad mineral ósea, comparando ambos grupos según el nivel de T4L al final del tratamiento, tampoco se observan diferencias significativas en los puntajes de interés: T-Score de cadera ($p=0.061$), de la columna más afectada ($p=0.116$), del cuello femoral ($p=0.187$) y de L1-L4 ($p=0.293$).

Un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por abordaje *backwards* demostró que el riesgo cardiovascular (evaluado por el puntaje de riesgo Globo) en nuestra población es dependiente de la edad, el sexo (masculino conlleva mayor riesgo), el tabaquismo activo y los niveles de colesterol LDL (con un valor de p para todos los parámetros <0.0001), teniendo un valor de R^2 ajustado de 0.88 (estadístico F 144 con 4 y 75 grados de libertad, valor de p para el modelo <0.0001). Mientras que los parámetros del perfil tiroideo no

muestran relación con dicho desenlace de interés (T4L con valor de $p=0.45$ y TSH con valor de $p=0.18$).

Por otro lado, al generar un modelo de regresión logística múltiple ajustado con el mismo abordaje y buscando como desenlace la necesidad de emplear estatinas, los parámetros asociados son los niveles de FSH (OR 1.30 IC 95% 1.06-1.72, $p=0.0342$) y de LH (OR 0.54 IC 95% 0.29-0.83, $p=0.0201$), creando un modelo con un área bajo la curva de 0.6923 en el que tampoco resulta significativo el nivel de T4L.

Discusión

Las primeras referencias que hablan del efecto de las hormonas tiroideas y la distribución de colesterol en los tejidos datan de 1945-1950⁴⁰, demostrando de forma clara la relación entre los niveles bajos de actividad de la glándula con mayores niveles de colesterol plasmático y, teóricamente, con un papel aterogénico significativo. Sin embargo, la presente evaluación no encontró correlación entre los niveles de T4L con los valores de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos o riesgo cardiovascular por puntaje Globo.

Recientemente, se ha descrito el papel que tiene la terapia de reemplazo con levotiroxina en el perfil lipídico en pacientes tanto con hipotiroidismo subclínico⁴¹, pediátricos con hipotiroidismo primario⁴², embarazadas con hipotiroxinemia aislada⁴³, hipotiroidismo en general⁴⁴ y en población sana⁴⁵. Los resultados de pacientes adultos son concordantes con los aquí presentados, demostrando una mejoría en los niveles de colesterol HDL sin impacto en otros parámetros del perfil lipídico⁴¹; a pesar de que en otras subpoblaciones parezca tener un efecto más amplio la normalización del perfil tiroideo⁴²⁻⁴⁴. Una posible explicación a este fenómeno, sería el impacto indirecto que tienen tanto la patología como el tratamiento en especies intermediarias de parámetros lipídicos y de riesgo cardiovascular como la generación de oxisteroles por auto-oxidación⁴⁶ en este grupo de pacientes; parámetro no evaluado puntualmente, aunque sí de forma indirecta por el riesgo cardiovascular con el puntaje Globo en este estudio y que presenta una tendencia, aunque no estadísticamente significativa. Mientras que los mecanismos históricos para esta asociación van en función de los cambios del metabolismo basal y de la producción de proteínas séricas de unión al yodo⁴⁷, los cuales no fueron parte del objetivo de este proyecto. Por otro lado, también se debe considerar el efecto agregado de parámetros clínicos y ambientales en la población estudiada, siendo que está demostrado que existe una correlación positiva entre los niveles de T4 libre, T3 libre y triglicéridos en población con sobrepeso, pero que esta correlación se vuelve inversa en población con bajo peso y parece no ser significativa en población en normopeso⁴⁸. Es por ello que un modelo de regresión múltiple que considera la interacción de variables es importante para tener una mejor predicción conforme a los datos observados, si bien no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con dicho abordaje, es probable que un tamaño de muestra mayor y la consideración de otros factores como el tiempo de tratamiento, el tiempo en rangos de eutiroidismo, el método de ensayo utilizado para la determinación de T4L y la interacción de estos con el resto de parámetros clínicos y bioquímicos, permita establecer un modelo predictivo de utilidad clínica; resultando este estudio en una de las primeras observaciones en población mexicana que toma en cuenta la respuesta del perfil lipídico al tratamiento y no sólo la asociación entre los niveles basales en patología tiroidea con la dislipidemia.

En lo que respecta a la asociación con la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas, se ha descrito un efecto directo de la suplementación de hormonas tiroideas desde principio de los 90's, aunque no se ha demostrado asociación entre la densidad mineral ósea y la pérdida de hueso trabecular con el uso de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo que alcanzan el estado eutiroides tras varios años de tratamiento⁴⁹⁻⁵⁰, a pesar de que parece existir una disminución transitoria de densidad durante el primer año de tratamiento⁵¹⁻⁵² (que no impacta en el riesgo de presentar fracturas). Sin embargo, también se ha establecido que los niveles de T4 total correlacionan negativamente con todos los parámetros de densidad mineral ósea, aunque esta evidencia es en sujetos eutiroides⁵³ y no es reproducible al evaluar las estructuras trabecular y cortical de la mandíbula en población con uso prolongado de levotiroxina⁵⁴ o al evaluar en subgrupos específicos como mujeres

en postmenopausia temprana (en quienes los niveles de T3 y T4 no correlacionan con los parámetros óseos)⁵⁵. Esto es reproducible en la población estudiada en este proyecto, en la que los niveles de T4L no muestran asociación con los parámetros de densitometría, fracturas o desenlaces óseos de interés clínico.

Una de las propuestas para explicar este fenómeno es que la densidad mineral ósea es en realidad dependiente de la supresión de TSH y no de los niveles circulantes de T3 y T4, por lo que los sujetos eutiroideos mantendrían una densidad mineral ósea en rangos normales a pesar del uso prolongado de terapia hormonal y serían aquellos con hipertiroidismo subclínico iatrogénico los que tendrían efectos a nivel óseo⁵⁶; dicho efecto sería secundario al papel que tiene la TSH en la proliferación y diferenciación de osteoblastos vía expresión de proteína morfogenética ósea 2 (BMP2) y en función del aumento de los factores de transcripción Runx2 y osterix⁵⁷. A pesar de dicha propuesta de fundamento biológico, los niveles de TSH en nuestra población tampoco muestran una asociación con los datos de densidad mineral ósea.

Los hallazgos contrastantes entre los mecanismos biológicos y los efectos clínicos y bioquímicos del perfil lipídico, del riesgo cardiovascular y de la densidad mineral ósea no han podido ser aclarados aún en revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes⁵⁸ que concluyen en que no se puede determinar una asociación o efecto entre la suplementación con levotiroxina y los desenlaces referidos, proponiendo la necesidad de obtener más datos prospectivos y de ensayos clínicos aleatorizados. En función de ello, este proyecto complementa la información disponible en la literatura para darle peso a los resultados de que dicha asociación causal de los niveles de T4L esté ausente cuando el tratamiento lleva al estado eutiroideo a pesar de ser una exposición prolongada.

Los modelos de regresión múltiple ajustados aquí, por otro lado, refuerzan la asociación referida en la literatura entre el riesgo cardiovascular (evaluado por el puntaje de riesgo Globo) con la edad, el sexo (masculino conlleva mayor riesgo), el tabaquismo activo y los niveles de colesterol LDL; así como la ausencia de asociación entre los niveles de triglicéridos (punto controversial desde los resultados del estudio ACCORD⁵⁹) y de colesterol HDL (como se refiere recientemente al hablar del tipo y concentración de ApoC3 como componente realmente asociado a riesgo y no a los niveles totales de HDL⁶⁰) con el riesgo cardiovascular. Por lo que, a pesar de no encontrar una asociación con el perfil tiroideo, los datos son de gran utilidad para la generación de hipótesis y planteamiento de otros protocolos; resultando de interés, por ejemplo, la correlación encontrada entre los niveles de FSH y LH con el uso de estatinas aún tras ajustar al sexo de los pacientes como potencial covariable confusora.

Conclusiones

En el estudio realizado, únicamente se mostró una correlación positiva leve entre los niveles de T4L y HDL, no se observó ningún otro tipo de correlación con los otros parámetros analizados. Por lo tanto, se concluye que no hay una correlación entre las metas de T4L propuestas en pacientes con hipotiroidismo central (de la mitad del rango de la normalidad al LSN) con complicaciones de subsustitución en comparación con pacientes fuera de metas aunque en rangos de normalidad (del LIN a la mitad del rango de la normalidad), a su vez no tenemos un riesgo incrementado de disminución de la densidad mineral ósea del tener a los pacientes en niveles meta en comparación con aquellos fuera de metas. Sin embargo, este es un estudio descriptivo pionero, hacen falta estudios con un mayor volumen de pacientes, contar con método de diálisis en equilibrio o métodos de dos pasos para la determinación de T4L y se debe realizar la búsqueda intencionada de disminución en el colesterol LDL y Densidad mineral ósea, tomando en cuenta al mismo paciente como control previo al ajuste de dosis de levotiroxina para evitar factores confusores.

Referencias:

1. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol* [Internet]. 2022;33(1):6–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
2. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas: A review. *JAMA* [Internet]. 2023;329(16):1386–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.5444>
3. Chanson P, Wolf P. Clinically non-functioning pituitary adenomas. *Presse Med* [Internet]. 2021;50(4):104086. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104086>
4. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2017;64(7):384–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.05.009>
5. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2015;2015:756069. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/756069>
6. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* [Internet]. 2018;21(2):111–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>
7. Vargas-Ortega G, González-Virla B, Balcázar-Hernández L, Nieto-Guzmán O, Garrido-Mendoza AP, Flores-Maya MA, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome characteristics in patients with nonfunctional pituitary macroadenoma. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2018;2018:2852710. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2852710>
8. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2022;8(1):30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
9. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1130661. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661>
10. Burgos N, Toloza FJK, Singh Ospina NM, Brito JP, Salloum RG, Hassett LC, et al. Clinical outcomes after discontinuation of thyroid hormone replacement: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* [Internet]. 2021;31(5):740–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0679>
- 11.- Shao F, Li R, Guo Q, Qin R, Su W, Yin H, et al. Plasma metabolomics reveals systemic metabolic alterations of subclinical and clinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022;108(1):13–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac555>

12. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J* [Internet]. 2017;13(2):55–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>
13. Ettleson MD, Papaleontiou M. Evaluating health outcomes in the treatment of hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:1026262. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1026262>
14. Zhong J, Mu D, Zou Y, Li L, Cheng X, Qiu L. High thyrotropin levels and risk of mortality in the elderly with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* [Internet]. 2023;29(3):206–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.11.011>
15. Kaushik A, Agrawal M. Relationship between subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular complications. *Cureus* [Internet]. 2023;15(1):e33708. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.33708>
16. Teixeira PFS, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FAA, Melo BA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res* [Internet]. 2008;40(1):50–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-993216>
17. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2017;87(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13338>
18. Wang X, Li M, Liu X, Liang J, Guo H, Chen G. Diagnosis and treatment of nonfunctioning pituitary adenomas with thyroid disorders. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2023;2023:2846601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2023/2846601>
19. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2018;7(5):225–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000491388>
21. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(10):588–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.47>
22. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(9):3068–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1616>
23. Jostel A, Ryder WDJ, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index: TSH Index. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2009;71(4):529–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03534.x>

- 24.- Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;92(11):4115–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0297>
- 25.- Iverson JF, Mariash CN. Optimal free thyroxine levels for thyroid hormone replacement in hypothyroidism. *Endocr Pract* [Internet]. 2008;14(5):550–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4158/EP.14.5.550>
- 26.- Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, Kieffer V, Robertson C, Falconer Smith J, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine: Diagnosis and treatment of TSH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2011;74(6):744–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03984.x>
- 27.- Feldt-Rasmussen U, Kloze M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine* [Internet]. 2016;54(1):15–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1047-x>
- 28.- Reid IR. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Osteoporosis management. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2022;187(4):R65–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-22-0574>
29. Posmenopáusicas OSEN. Diagnóstico y Tratamiento de [Internet]. Gob.mx. [citado el 15/05/2023]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/673GER.pdf>
30. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* [Internet]. 2009;20(2):275–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0657-4>
- 31.- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* [Internet]. 2020;26(Suppl 1):1–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
32. Tenorio Hernández IM. Alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con adenoma hipofisiario clínicamente no funcional [Tesis de postgrado]. Ciudad de México: Universidad Autónoma de México; 2022.
- 33.- Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2018;41(1):99–109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0753-4>
- 34.- Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid hormone diseases and osteoporosis. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(4):1034. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9041034>

- 35.- Brancatella A, Marcocci C. TSH suppressive therapy and bone. *Endocr Connect* [Internet]. 2020;9(7):R158–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/ec-20-0167>
- 36.- Sheng N, Xing F, Wang J, Duan X, Xiang Z. T4 rather than TSH correlates with BMD among euthyroid adults. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:1039079. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1039079>
- 37.- Laine CM, Landin-Wilhelmsen K. Case report: fast reversal of severe osteoporosis after correction of excessive levothyroxine treatment and long-term follow-up. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017;28(7):2247–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3981-8>
- 38.- Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015;173(3):R131-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0118>
- 39.- Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM. Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004;89(3):1124–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030685>
- 40.- Marx W, Marx L, Shimoda F. Thyroid hormone and tissue cholesterol distribution. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950 Apr;73(4):599-603. doi: 10.3181/00379727-73-17757. PMID: 15417610.
- 41.- Mutlu S, Parlak A, Aydogan U, Aydogdu A, Soykut B, Akay C, Saglam K, Taslipinar A. The effect of levothyroxine replacement therapy on lipid profile and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroid. *Arch Pharm Res*. 2021 Aug;44(8):1-9. doi: 10.1007/s12272-013-0227-y. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23925559.
- 42.- Rivera-Hernández A, Rojas-Martínez R, Mendoza-Zubieta V, Balcázar-Hernández L. Effect of the normalization of TSH and free T4 on lipid profile in a pediatric population with primary hypothyroidism. *Andes Pediatr*. 2021 Feb;92(1):59-66. English, Spanish. doi: 10.32641/andespediatr.v92i1.2614. Epub 2021 Feb 22. PMID: 34106184.
- 43.- Xu Y, Zhao Y, Xu X, Yan Q, Yang L. Serum lipid profile in relation to free thyroxine and the effect of levothyroxine treatment on lipids in patients with isolated hypothyroxinemia during pregnancy: a single-center retrospective study. *Lipids Health Dis*. 2022 Dec 19;21(1):142. doi: 10.1186/s12944-022-01744-5. PMID: 36536397; PMCID: PMC9761940.
- 44.- Rahman FB, Zubery MH, Moni SY, Ara S, Sultana Z, Islam MN. Impact of Levothyroxine on Lipid Profile in Patients with Hypothyroidism. *Mymensingh Med J*. 2023 Jul;32(3):727-731. PMID: 37391966.
- 45.- Kuś A, Marouli E, Del Greco M F, Chaker L, Bednarczuk T, Peeters RP, Teumer A, Medici M, Deloukas P. Variation in Normal Range Thyroid Function Affects Serum Cholesterol Levels, Blood Pressure, and Type 2 Diabetes Risk: A Mendelian Randomization

Study. *Thyroid*. 2021 May;31(5):721-731. doi: 10.1089/thy.2020.0393. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32746749.

46.- Ünlütürk U, Savaş M, Oğuz SH, Samadi A, Fırlatan B, Yüce D, Lay İ, Gürlek A. Oxysterol species generated by auto-oxidation in subclinical hypothyroidism. *Clin Biochem*. 2021 Jul;93:73-79. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.04.007. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33861988.

47.- Robertson JD, Kirkpatrick HF. Changes in basal metabolism, serumprotein-bound iodine, and cholesterol during treatment of hypothyroidism with oral thyroid and L-thyroxine sodium. *Br Med J*. 1952 Mar 22;1(4759):624-8. doi: 10.1136/bmj.1.4759.624. PMID: 14905006; PMCID: PMC2023211.

48.- Lisowska-Myjak B, Zborowska H, Białek S, Wroczyński P, Kuch M, Skarżyńska E. Exploring associations of anthropometric parameters and serum triglycerides with serum thyroid hormones in young women. *Sci Rep*. 2022 Oct 17;12(1):17374. doi: 10.1038/s41598-022-22371-1. PMID: 36253522; PMCID: PMC9576678.

49.- Toh SH, Brown PH. Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: a 3-year study. *J Bone Miner Res*. 1990 May;5(5):463-7. doi: 10.1002/jbmr.5650050507. PMID: 2195844.

50.- Kung AWC, Pun KK. Bone Mineral Density in Premenopausal Women Receiving Long-term Physiological Doses of Levothyroxine. *JAMA*. 1991;265(20):2688–2691. doi:10.1001/jama.1991.03460200068037

51.- Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Aug;33(2):143-53. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb00477.x. PMID: 2225474.

52.- Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med*. 1990 Aug 15;113(4):265-9. doi: 10.7326/0003-4819-113-4-265. PMID: 2375563.

53.- Sheng N, Xing F, Wang J, Duan X, Xiang Z. T4 rather than TSH correlates with BMD among euthyroid adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1039079. doi: 10.3389/fendo.2022.1039079. PMID: 36699030; PMCID: PMC9868946.

54.- Gulec M, Tassoker M, Erturk M. Evaluation of cortical and trabecular bone structure of the mandible in patients using L-Thyroxine. *BMC Oral Health*. 2023 Nov 20;23(1):886. doi: 10.1186/s12903-023-03670-z. PMID: 37986156; PMCID: PMC10659045.

55.- Begić A, Begić A, Arnautović-Halimić A. Influence of thyroid hormones on bone density. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Feb 1;17(1):35-40. doi: 10.17392/1056-20. PMID: 31663319.

56.- Einspieler H, Walter C, Hacker M, Karanikas G, Tamandl D. Effects of short- and long-term TSH suppression on lumbar bone mineral density in both genders using

PET/CT. *Sci Rep.* 2023 Dec 19;13(1):22640. doi: 10.1038/s41598-023-50118-z. PMID: 38114753; PMCID: PMC10730897.

57.- Deng, T., Zhang, W., Zhang, Y. et al. Thyroid-stimulating hormone decreases the risk of osteoporosis by regulating osteoblast proliferation and differentiation. *BMC Endocr Disord* 21, 49 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00715-8>

58.- Poudel P, Chalasani R, Goonathilake MR, Waqar S, George S, Jean-Baptiste W, Yusuf Ali A, Inyang B, Koshy FS, George K, Mohammed L. Effect of Thyroxine and Thyrotropin on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Jun 26;14(6):e26353. doi: 10.7759/cureus.26353. PMID: 35903569; PMCID: PMC9325683.

59.- Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol.* 2011;6(1):9-20. doi: 10.2217/clp.10.84. PMID: 26207146; PMCID: PMC4509601.

60.- Bornfeldt KE. Apolipoprotein C3: Form begets function. *Journal of Lipid Research.* 2024 Jan;65(1):100475. doi:10.1016/j.jlr.2023.100475

VARIABLE	VALOR
Edad	61.2±10.34
Peso	71.8±14.68
Talla	1.58±0.09
IMC	28.66±4.56
Vitamina D	23.28±8.68
T Score Cadera Total	-0.77±1.38
T Score Columna afectada	-2.12±1.55
T Score L1-L4	-1.58±1.60
Colesterol total	198.6±42.32
Colesterol LDL	116.2±37.03
Triglicéridos	161.6±75.07
T4L	1.34±0.19
TSH	0.436 (0.030-1.725)
Cortisol	10.02 (2.36-14.32)
FSH	3.71 (1.55-7.41)
LH	2.33 (0.075-5.31)
Estradiol	5 (5.0-30.40)
IGF1	61.10 (40.12-79.53)
Prolactina	10.81 (5.49-20.43)
T Score Cuello Cadera	-1.4 (-2.1 - -0.5)
Globo Risk	6 (3.0-11.0)
HDL	47.5 (39.75-58.00)

Sexo	
- Masculino	21 (30%)
Femenino	49 (70%)
Obesidad	24 (34%)
Tratamiento	55 (79%)
Quirúrgico	64 (91%)
Radioterapia	14 (20%)
Radiocirugía	7 (10%)
Panhipopituitarismo	29 (41%)
Hipotiroidismo	70 (100%)
Hipocortisolismo	30 (43%)
Hipogonadismo	41 (59%)
Hiposomatotropismo	27 (39%)
Hiperprolactinemia	11 (16%)
Uso de Terapia de Reemplazo Hormonal	11 (16%)
Columna afectada	
- L1	23 (33%)
- L2	16 (23%)
- L3	7 (10%)
- L4	7 (10%)
Sin afectación	17 (24%)
Osteoporosis	29 (41%)
DMO	
- 0	27 (38.5%)
- 1	13 (18.5%)
2	30 (43%)
Tabaquismo	2 (3%)
Uso de estatinas	25 (36%)

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

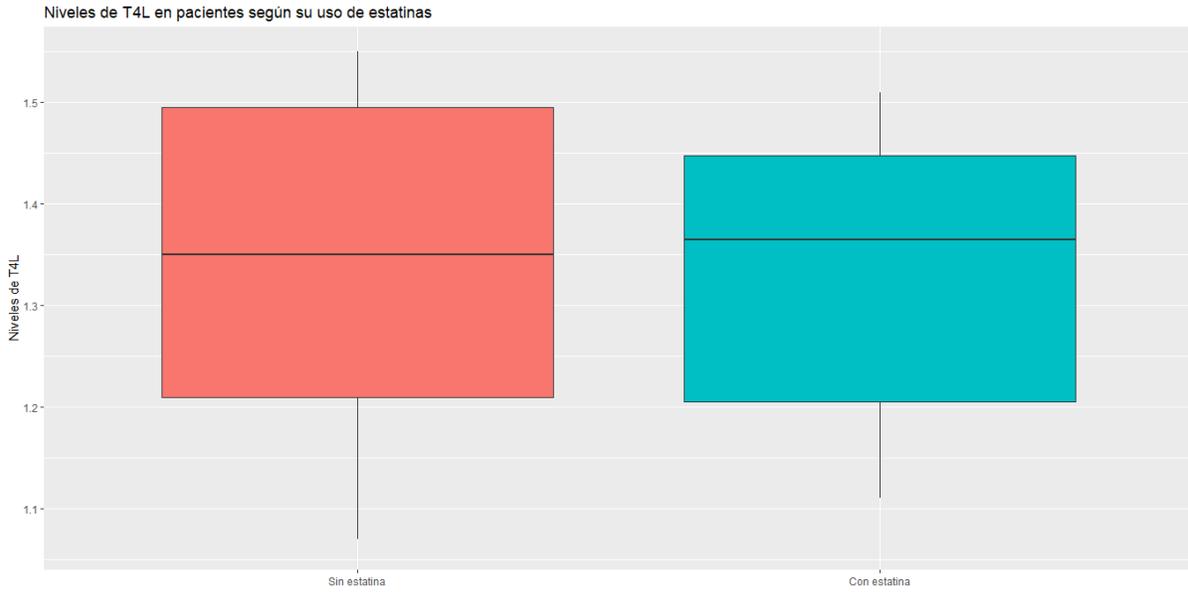


Figura 1. Niveles de T4L según el uso de estatinas en la población estudiada.

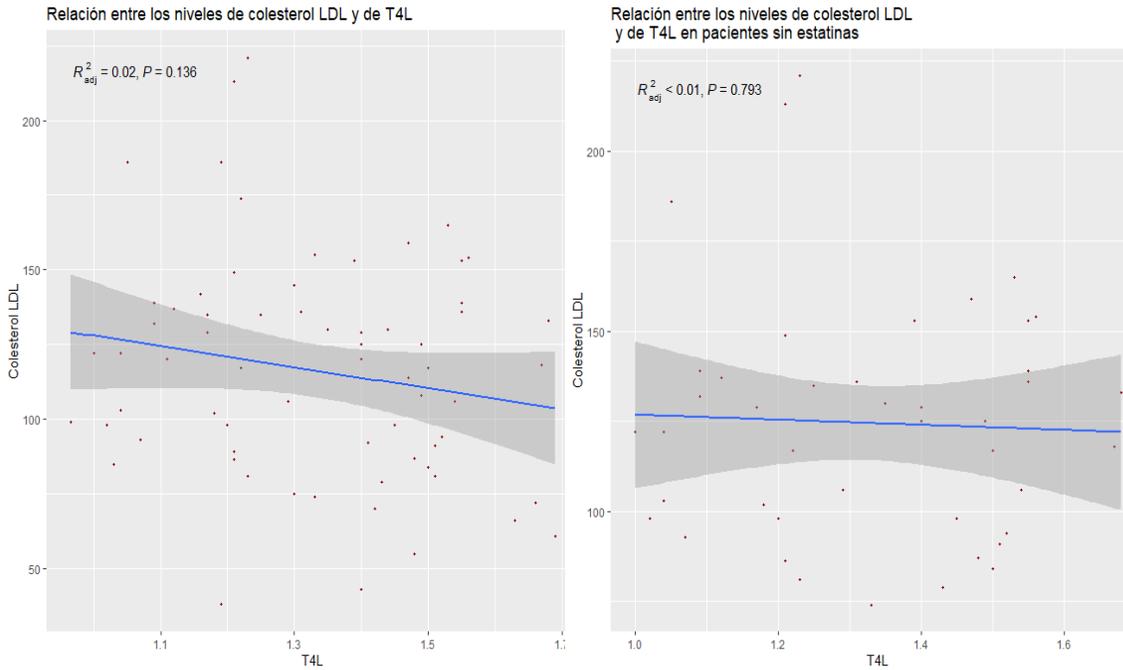


Figura 2. Asociación entre los niveles de colesterol LDL y los niveles de T4L en todos los pacientes y en el subgrupo sin tratamiento con estatinas; se muestran el coeficiente de determinación (R^2) y el valor de p que no presentan significancia estadística.

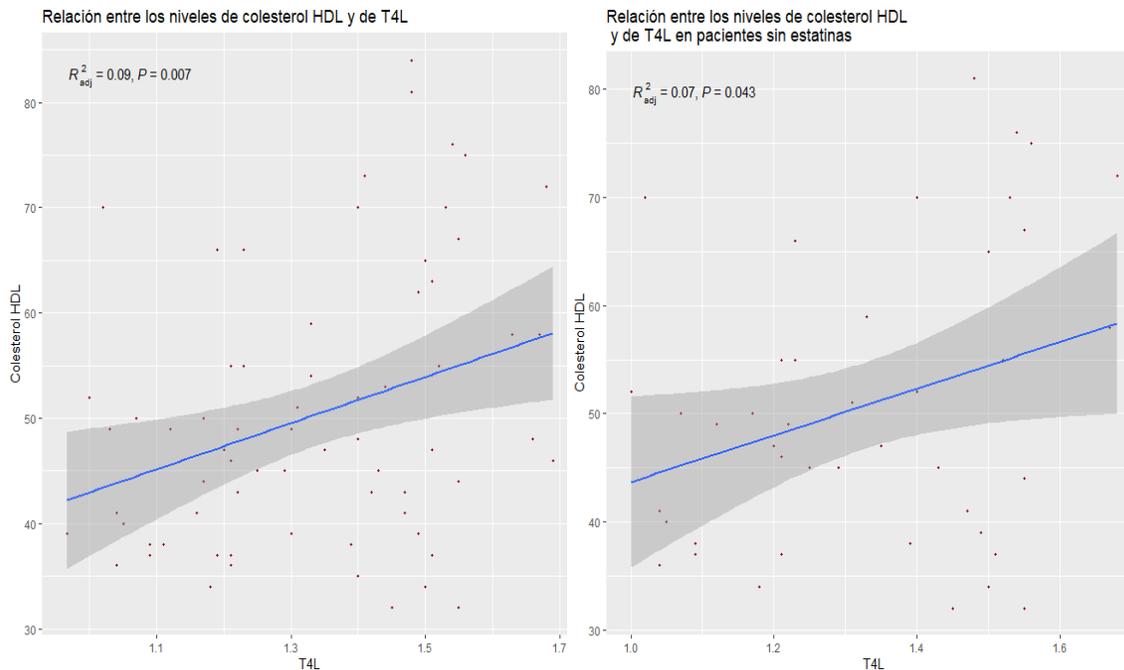


Figura 3. Asociación entre los niveles de colesterol HDL y los niveles de T4L en todos los pacientes y en el subgrupo sin tratamiento con estatinas; se muestran el coeficiente de determinación (R^2) y el valor de p que presentan significancia estadística, pero mínimo efecto positivo.

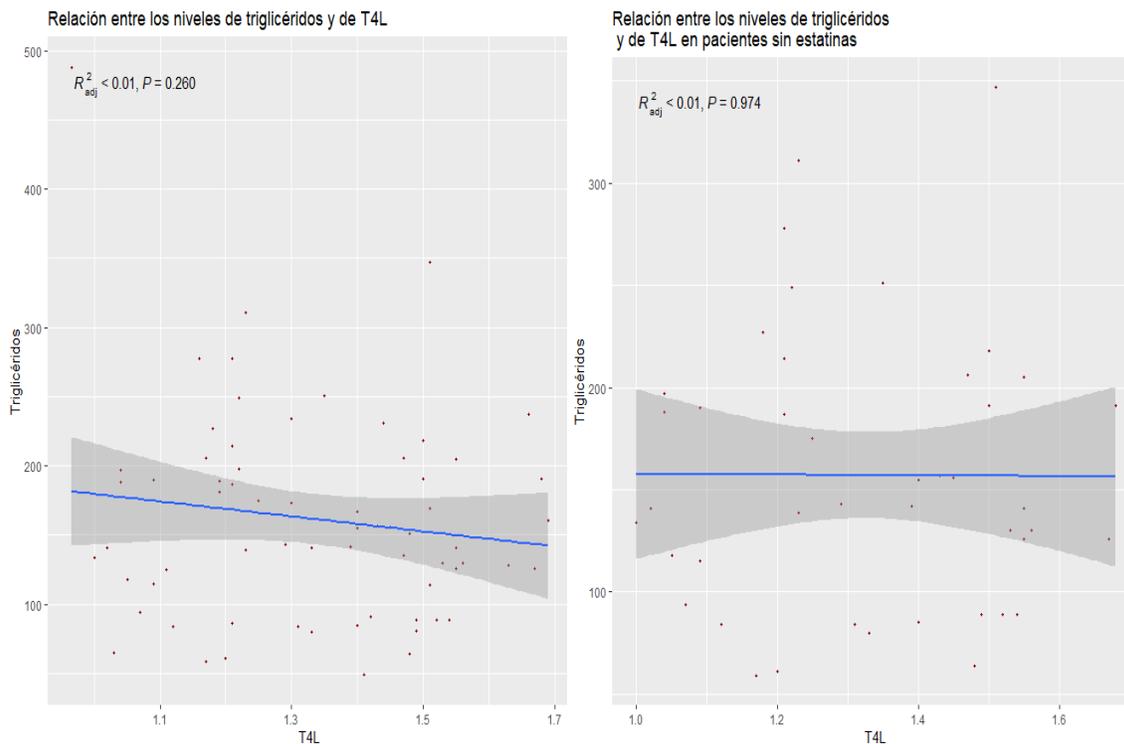


Figura 4. Asociación entre los niveles de triglicéridos y los niveles de T4L en todos los pacientes y en el subgrupo sin tratamiento con estatinas; se muestran el coeficiente de determinación (R^2) y el valor de p que no presentan significancia estadística.

Variables evaluadas	Nivel de correlación	Valor de <i>p</i>
T4L-Vitamina D	r = -0.04	p = 0.7583
T4L-T-Score Cuello	r = -0.15	p = 0.2079
T4L-T-Score Cadera	r = -0.20	p = 0.1017
T4L-T-Score Columna	r = -0.07	p = 0.5533
T4L-T-Score L1-L4	r = -0.01	p = 0.9415
T4L-Globo Risk	r = 0.09	p = 0.4437
T4L-Colesterol Total	r = -0.12	p = 0.3174
T4L-LDL	r = -0.18	p = 0.1364
<i>T4L-HDL</i>	<i>r = 0.30</i>	<i>p = 0.0119</i>
T4L-Triglicéridos	r = -0.14	p = 0.2601

Tabla 2. Evaluación de la correlación entre los niveles de T4L con los parámetros bioquímicos, de riesgo cardiovascular y de densidad mineral ósea en la población estudiada. Se presenta el nivel de correlación por coeficiente de Pearson y el valor de significancia estadística.

Anexo 1. Cronograma de actividades

2023						2024					
Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Búsqueda de literatura y redacción del escrito											
		Evaluación del protocolo por parte del CIS y CEI									
				Recolección de datos y análisis estadístico							
					Análisis de resultados						
						Extracción de conclusiones					
							Elaboración de reporte y artículo				
									Presentación final de proyecto		

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



CLINICA DE MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL

Folio: _____

Fecha de captura: _____

Ficha de identificación del paciente

Nombre: _____ Afiliación: _____

Sexo: M F Ocupación: _____

Teléfono: () _____

Edad: Peso: Talla: IMC: Cintura: Cadera:

Antecedentes familiares

Diabetes mellitus Si No Hipertensión Si No Dislipidemia Sí No

Litiasis Si No Osteoporosis Si No Cardiopatía Sí No

Enfermedad autoinmune Si No Cáncer Si No Tumor endocrino Sí No

Hiperparatiroidismo Si No

Enfermedad renal Sí No ¿cuál y en quiénes? _____

Enfermedad tiroidea Sí No ¿cuál y en quiénes? _____

Otras Sí No

Antecedentes personales

Diabetes mellitus Sí No Hipertensión Sí No Dislipidemia Sí No

Cardiopatía Sí No Peso bajo Sí No Obesidad Sí No

Enfermedad autoinmune Sí No Cáncer Sí No Tumor endocrino Sí No

Insuficiencia renal Sí No Radiación Sí No

Medicamentos que alteren metabolismo óseo Sí No

¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo?

Tabaquismo Sí No tiempo _____ # cigarros/día

Consumo de alcohol Sí No tiempo _____ # bebidas/día

Cancerígenos Sí No ¿cuáles? _____ IVU repetición Sí No

Litiasis Sí No ¿cuántas ocasiones? _____

Hiperparatiroidismo Sí No ¿1º, 2º o 3º? _____

En caso de ser positivo: Fecha de diagnóstico _____, Tratamiento y fecha

¿curación? Sí No

Gastritis Sí No Pancreatitis Sí No

¿Alérgicos o reacciones adversas medicamentosas? Sí No

Otros Sí No

Fecha del Dx MAHNF:

Fecha de la RT:

Fecha Qx TE o TC:

Dosis de RT:

Deficit campimétrico al dx:

Volumen tumoral previo a la RT:

Apoplejía al dx:

Volumen tumoral en la última visita:

Hipopituitarismo al dx:

Ejes afectados antes de la RT:

Ejes afectados después de la RT:

Efectos secundarios:

DMO fecha:

ST columna:

ST cadera:

Tratamiento óseo:

T4 libres: (fecha del estudio y tratamiento)

Perfil de lípidos: CT, C-HDL, C-LDL, Triglicéridos