

Editorial

Cáncer de tiroides, levotiroxina y masa ósea. La evidencia, la experiencia y tres preguntas

JORDI L. REVERTER CALATAYUD

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

“*Primum non nocere*”. Ante todo no causar daño. Sabio aforismo hipocrático que todo médico debería siempre tener presente ante la necesidad de iniciar cualquier tratamiento. Sin embargo, desde hace décadas utilizamos de forma rutinaria terapias farmacológicas de eficacia comprobada ante un determinado proceso patológico, asumiendo que sus posibles efectos adversos no tienen entidad suficiente como para condicionar la indicación, son de escasa gravedad o no están suficientemente demostrados. En el campo de la endocrinología, un protocolo establecido como indiscutible es la administración de levotiroxina a dosis supresoras de la tirotropina (TSH) en casos de cáncer diferenciado de tiroides tras la tiroidectomía y posterior ablación de restos con radioyodo, lo que induce un hipertiroidismo subclínico crónico. Se trata, de hecho, de poner al paciente en un estado “seudopatológico” que, de presentarse de forma espontánea, probablemente debería ser revertido. Así, se plantea la primera pregunta: ¿esta situación puede conllevar un efecto deletéreo en el organismo y, específicamente, en la masa ósea? La respuesta no parece aclarada de forma definitiva. Se conoce desde finales del siglo XIX y la descripción realizada por el Dr. Von Recklinhausen¹ es cita obligada en todos los trabajos publicados sobre este tema, que un estado de hipertiroidismo grave y prolongado puede afectar al esqueleto hasta el extremo de producir fracturas patológicas. Estudios posteriores han demostrado que el exceso de hormonas tiroideas produce una aceleración del recambio óseo, de forma que la actividad osteoclástica predomina sobre la osteoblástica, lo que en definitiva conlleva una disminución de la densidad mineral ósea (DMO)². Más recientemente se ha podido identificar que esta acción está mediada por los receptores

TR α y TR β expresados ampliamente en el hueso³. Los trabajos experimentales y clínicos realizados en este sentido son concluyentes en la observación de que el hipertiroidismo clínico causa un aumento de los marcadores de reabsorción ósea, una disminución de DMO y, probablemente, un aumento del riesgo de fractura⁴. La situación en el caso del hipertiroidismo subclínico endógeno o exógeno es más compleja y su revisión se plantea de forma interesante. Lo primero que destaca es que persiste la controversia a pesar de la gran cantidad de estudios clínicos que se han realizado al respecto. Centrándonos específicamente en el efecto que eventualmente produce el tratamiento supresor de la TSH en casos de cáncer diferenciado de tiroides, desde 1988 se han publicado en revistas de relevancia alrededor de 40 artículos y 4 metaanálisis⁵⁻⁸ con resultados contradictorios. Dado que el cáncer diferenciado de tiroides y la osteoporosis afectan predominantemente al sexo femenino, los estudios se han realizado en su práctica totalidad en mujeres. Hay que tener en cuenta que los estrógenos son críticos en el desarrollo y mantenimiento del esqueleto. Las células óseas contienen receptores tanto de estrógenos como de andrógenos y son indispensables para el crecimiento puberal y el cierre epifisario. Se ha podido demostrar que la deficiencia de estrógenos aumenta la resorción ósea in vivo, probablemente por un aumento de la síntesis local de prostaglandinas y citocinas. El efecto de los estrógenos en la formación ósea no es tan evidente, pero el hecho de que el hipoestrogenismo produzca pérdida de masa ósea implica una deficiencia relativa en la formación de hueso. Por todo ello, el estado estrogénico es un factor a tener en cuenta al valorar la posible influencia del tratamiento supresor de la TSH en el esqueleto. Si consideramos los trabajos diseñados para valorar la masa ósea en pacientes afectados de carcinoma diferenciado de tiroides, en los que se ha incluido un grupo control, se ha valorado el estado de menopausia y la DMO se ha determinado en varios puntos del esqueleto, podemos llegar a contabilizar 7 estudios longitudinales y 13 transversales. Por lo que respecta a los primeros, 4 se realizaron en mujeres tanto premenopáusicas como

Correspondencia: Dr. J.L. Reverter Calatayud.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario
 Germans Trias i Pujol.
 Ctra. Canyet, s/n. 08016 Badalona. Barcelona. España.
 Correo electrónico: jreverter@comb.es

Manuscrito recibido el 14-9-2006 y aceptado para su publicación el 19-2-2007.

posmenopáusicas⁹⁻¹², uno en pacientes premenopáusicas¹³ y otros dos en mujeres posmenopáusicas^{14,15}, con un número de pacientes que osciló entre 2 y 40. De todos estos trabajos, el porcentaje de pacientes con supresión efectiva de la TSH llegó al 100% en sólo 3^{9,13,14}; en el resto osciló entre el 50 y el 70% de los casos. La duración media del tratamiento fue de 5 a 11 años. En uno de los artículos se utilizó la absorciometría fotónica simple como método de determinación de la DMO¹³ y éste fue el único de los realizados en mujeres premenopáusicas que detectó una disminución del 2,4% de la DMO en columna lumbar, pero no en el radio, en el grupo de tratamiento respecto al grupo control. En el resto de los estudios, no se observaron diferencias significativas. Por lo que respecta a las mujeres posmenopáusicas, sólo uno de los estudios¹⁴ describe disminuciones de la DMO del 4,7% en trocánter, del 6,7% en cuello femoral y del 5% en columna lumbar en el grupo tratado con levotiroxina. Ninguno de los otros autores detectó diferencias entre los grupos de tratamiento y los controles^{9-12,15}.

La revisión de los estudios transversales lleva a resultados superponibles. De los 13, 7 se llevaron a cabo en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas¹⁶⁻²², 3 en pacientes premenopáusicas²³⁻²⁵ y 3 en mujeres posmenopáusicas²⁶⁻²⁸. En estos trabajos, el tamaño de la muestra fue de entre 10 y 90 pacientes, el porcentaje de pacientes con supresión efectiva de la TSH llegó al 100% en 5 de ellos^{14,16,19,22,26} y el tiempo medio de tratamiento osciló entre 5 y 12 años. En todos los casos los resultados en el grupo de mujeres premenopáusicas valoradas mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) no demostraron diferencias de la DMO entre pacientes y controles. Por otra parte, en 2 de los trabajos realizados en mujeres posmenopáusicas^{14,27} se observó una disminución de la DMO del 5,0 al 18,3% en la columna lumbar, del 6,7 al 12,1% en cuello femoral y del 4,7 al 13,1% en el trocánter.

Hay pocos estudios que hayan valorado la posible afectación ósea del tratamiento supresor en varones^{11,18,20,23} y en todos ellos el número de pacientes incluidos es reducido (en cuatro, entre 6 y 9 pacientes, y en uno, 18). Los resultados obtenidos en los pacientes de sexo masculino han sido uniformes en el sentido de que no se han detectado disminuciones significativas en la mineralización del esqueleto en el grupo de tratamiento.

En un intento de clarificar este tema, los metaanálisis realizados han concluido que en mujeres en edad fértil con carcinoma diferenciado de tiroides, el tratamiento supresor con levotiroxina no parece afectar a la masa ósea, mientras que en las mujeres posmenopáusicas solamente podríamos hablar de eventual riesgo de sufrir una pérdida mineral ósea significativa⁵⁻⁸. Existen diversos motivos que explican esta discrepancia en los resultados. En primer lugar el tamaño de la población estudiada, derivado de la misma prevalencia del cáncer de

tiroides y de la necesidad de diferenciar el estado estrogénico, así como su heterogeneidad en caso de no excluir a pacientes con otros factores con influencia conocida en la masa ósea. En segundo lugar, la duración del tratamiento y el grado de supresión de la TSH, con la posibilidad de que hubiera un estado previo de hipertiroidismo clínico no siempre controlado y, por último, los métodos de valoración de la DMO, que han evolucionado hasta la utilización actual de la DEXA como método de referencia. A la vista de estos resultados y de observaciones en casos de hipertiroidismo subclínico endógeno, la Sociedad Americana de Medicina, en sus guías de manejo de la enfermedad tiroidea subclínica, concluye que con concentraciones de TSH inferiores a 0,1 $\mu\text{U/ml}$, la potencia de la asociación con la disminución de la DMO es insuficiente o sólo débil en casos de mujeres posmenopáusicas y que hubieran presentado un hipertiroidismo previo²⁹. En nuestro servicio intentamos obviar estas deficiencias y realizamos un estudio con un amplio grupo de pacientes de sexo femenino, afectadas de carcinoma diferenciado de tiroides, de características homogéneas en cuanto a datos antropométricos, ingesta cálcica, estado de menopausia, actividad física y hábitos con influencia en el metabolismo óseo que se emparejaron cuidadosamente con un grupo control. El tratamiento se prolongó hasta 30 años en algunos casos, con una media de 12 años, y se comprobó en todas ellas la inhibición permanente de la TSH y la normalidad de la T3 circulante. En estas mujeres no observamos diferencias en la prevalencia de osteopenia y osteoporosis entre pacientes y controles, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas²². Un dato que habría que considerar es que la DMO, aunque se correlaciona con el riesgo de fractura, no deja de ser una medida grosera que proporciona poca información sobre la calidad del hueso y es sólo uno de los múltiples factores de riesgo de fractura sin que pueda identificar per se a los individuos que efectivamente la sufrirán. En este sentido, hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio dirigido específicamente a valorar el riesgo de fractura en pacientes con hipertiroidismo subclínico inducido por el tratamiento supresor con levotiroxina.

Otro punto de interés es la posible alteración de los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico (calcio, fosfatos, paratirina [PTH], vitamina D y metabolitos) y los marcadores de reabsorción ósea (osteocalcina, fosfatasa alcalina, telopéptidos N- y C-terminal del procolágeno). Tampoco se han publicado resultados uniformes y se ha descrito tanto una alteración indicativa del aumento del recambio óseo³⁰ (incluso en relación con la dosis de levotiroxina³¹) como la no modificación²².

Surge así una segunda pregunta: ¿la valoración del riesgo que puede conllevar el tratamiento supresor de la TSH sobre el esqueleto es una inquietud de la comunidad endocrinológica? Aunque las evidencias no son concluyentes, existe la percepción personal, derivada

de la experiencia clínica, de que los pacientes afectados de cáncer diferenciado de tiroides, tras seguir un tratamiento supresor de la TSH durante períodos muy prolongados de su vida, no tienen una demanda de asistencia por sintomatología osteoarticular superior a la de otros grupos de pacientes. Por otra parte, es ya una tendencia establecida seguir controlando la concentración de TSH en estos casos, de forma que la supresión sea efectiva con las dosis mínimas de levotiroxina, evitar el aumento de las concentraciones de T3 o T3 libre y suavizar la supresión con el paso de los años en pacientes de bajo riesgo. En este sentido, se han publicado recientemente guías sobre el tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. La recomendación de la European Thyroid Cancer Taskforce³² es que la dosis de levotiroxina debe ser suficiente para disminuir la TSH a concentraciones inferiores a 0,1 $\mu\text{U/ml}$, sin que se haya demostrado que por debajo de 0,05 $\mu\text{U/ml}$ haya un mejor pronóstico. En casos de enfermedad persistente (incluida tiroglobulina detectable como única manifestación) esta guía recomienda que la supresión se mantenga indefinidamente. En pacientes de alto riesgo y sin evidencia de enfermedad se aconseja mantenerla entre 3 y 5 años y en los pacientes de bajo riesgo, tras confirmar que están libres de enfermedad, la recomendación es mantener la TSH en valores en el límite inferior de la normalidad (0,5-1 $\mu\text{U/ml}$). En este protocolo se cita el eventual riesgo de pérdida de masa ósea por el hipertiroidismo subclínico inducido por la supresión de la TSH, pero comenta que este riesgo puede ser evitado monitorizando cuidadosamente las concentraciones de T4 y T3 libres. Por su parte, el comité de expertos de la Asociación Americana del Tiroides, en su última guía de manejo de pacientes con nódulo tiroideo y cáncer de tiroides³³, aconseja 3 niveles de supresión de la TSH: por debajo de 0,1 $\mu\text{U/ml}$ indefinidamente en pacientes con enfermedad persistente, entre 0,1 y 0,5 $\mu\text{U/ml}$ durante 5 a 10 años en pacientes libres de enfermedad pero de alto riesgo y valores normales de TSH (entre 0,3 y 2,0 $\mu\text{U/ml}$) en casos de bajo riesgo y sin evidencia de enfermedad residual. No se hace mención expresa en estas directrices del eventual riesgo de la supresión de la TSH en la DMO. Las recomendaciones realizadas en nuestro país son superponibles a las americanas, aconsejando mantener la TSH suprimida (inferior a 0,1 $\mu\text{U/ml}$) y T4 libre normal en los tumores de moderado y alto riesgo y con el objetivo terapéutico de sustitución (TSH entre 0,4 y 2 $\mu\text{U/ml}$) en los tumores de bajo riesgo³⁴. Con todo, dado el habitual buen pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides, el aumento de la esperanza de vida de la población general y la elevada prevalencia de osteoporosis, no deja de tener interés llegar a determinar con claridad los factores implicados en la pérdida de masa ósea.

Se plantea así la tercera pregunta: ¿debemos modificar nuestra actitud terapéutica en casos de carcinoma

diferenciado de tiroides? Afortunadamente, la comunidad científica y médica está en continua evolución y se mantiene abierto el debate sobre las indicaciones, las dosis y los protocolos de actuación en cáncer de tiroides³⁵. Una recomendación práctica sería la de realizar una valoración cuidadosa de todos los factores que pueden afectar a la masa ósea, realizar un estudio de DMO mediante DEXA en los casos en que hay riesgo de osteopenia u osteoporosis, insistir en los hábitos de vida y de alimentación de conocido efecto beneficioso en el esqueleto e indicar tratamiento con fármacos antirresorptivos si están indicados.

A la espera de un estudio definitivo, prospectivo, con una muestra amplia y dirigido específicamente a valorar el riesgo de fractura en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionados y controlados, debemos seguir con interés los datos que diversos grupos van aportando y animar a continuar en esta línea de investigación. Las aportaciones, por modestas que sean, nos irán permitiendo ampliar nuestro conocimiento en este campo y, de momento, no parece que seguir tratando a nuestros pacientes con levotiroxina en dosis supresoras de la TSH vaya en contra del consejo hipocrático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Recklinhausen F. Die fibrose oder deformierende ostitis, die steomalazie und die osteoplastische karzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. En: Festschrift RV, editor. Berlin: George Reimer; 1891. p. 1.
2. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;61:285-98.
3. O'Shea PJ, Williams GR. Insight into the physiological actions of thyroid hormone receptors from genetically modified mice. *J Endocrinol*. 2002;175:553-70.
4. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral density and fracture risk – a meta-analysis. *Thyroid*. 2003;13:585-93.
5. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:350-6.
6. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4278-89.
7. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Int Med*. 1999;130:750-8.
8. Heemstra KA, Hamdy NA, Romjin JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2006;16:583-91.
9. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer. *Calcif Tissue Intl*. 1995;56:521-5.
10. Muller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid*. 1995;5:81-7.
11. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L, et al. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses

- of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2324-30.
12. Jodar E, Begona Lopez M, Garcia L, Rigopoulou D, Martinez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int.* 1998;8:311-6.
 13. Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E, Sianesi M, Del Frate R, Vescovi PP, et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992;126:238-42.
 14. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39:535-40.
 15. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:301-7.
 16. Diamon T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1184-8.
 17. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet.* 1992;340:9-13.
 18. Florkowski CM, Brownlie BE, Elliot JR, Ayling EM, Turner JG. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. *N Z Med J.* 1993;27:443-4.
 19. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Binotto P, Ciuffreda M, Gemo G, et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long term L-thyroxine. *Clin Sci.* 1994;87:593-7.
 20. Görres G, Kaim A, Otte A, Götze M, Muller-Brand J. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nuc Med.* 1996;23:690-2.
 21. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2004;103:442-7.
 22. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmartí A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:973-81.
 23. Marocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:818-23.
 24. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA.* 1988;259:3137-41.
 25. Larijani B, Gharibdoost F, Pajouhi M, Sadjadi A, Aghakhani S, Eshraghian R, et al. Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29:1-5.
 26. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33:143-53.
 27. Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1232-6.
 28. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez MB. Spinal bone mass after long-term treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:16-9.
 29. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-38.
 30. Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, Bukovic D, Klobucar A, Usadel KH, et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res.* 2005;16:480-8.
 31. Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, Jauk B, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment. *Thyroid.* 2003;13:347-56.
 32. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787-803.
 33. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid.* 2006;16:109-42.
 34. Sánchez-Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:23-31.
 35. Gómez JM, Sánchez-Franco F. Consideraciones acerca del consenso europeo para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:427-9.