

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Tesis doctoral

**DENSIDAD MINERAL OSEA EN  
EL CANCER DIFERENCIADO DE  
TIROIDES EN TRATAMIENTO CON  
LEVO-TIROXINA.**

Departamento de Medicina

M<sup>a</sup> Begoña López Alvarez

Madrid 1994

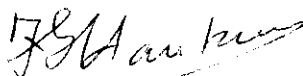
**INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS**

**D. FEDERICO HAWKINS CARRANZA**, Profesor Titular de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral "Densidad mineral ósea en el Cáncer Diferenciado de Tiroides tratado con Levo-Tiroxina", ha sido realizado por Doña María Begoña López Álvarez, bajo mi dirección y supervisión, reuniendo los requisitos de interés y calidad científica, exigidos para proceder a su lectura, en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

El Director de la Tesis



Fdo. Prof. Federico Hawkins  
DNI 50301146

**INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO**

**Prof.Dr. Carlos Perezagua Clamagirand**, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

**INFORMA:**

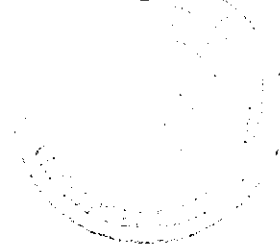
Que una vez examinado el Trabajo presentado por Doña Maria Begoña Lopez Alvarez, titulado "Densidad mineral ósea en el Cancer Diferenciado de Tiroides tratado con Levotiroxina", dirigido por el Prof. Dr. Federico Hawkins Carranza, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

Fecha reunión  
Consejo Departamento

Fdo. \_\_\_\_\_

(fecha y firma)



**A Federico, Cristina y Germán, mi familia.**



## **AGRADECIMIENTOS:**

**-Al Prof. Federico Hawkins Carranza, Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición, por haberme introducido en el mundo de la Investigación, sus enseñanzas, orientación y apoyo, han hecho posible este trabajo.**

**-A la Dra Karin Papapietro, que con su amistad, alegría y ayuda ha sabido convertir las largas horas de trabajo en momentos agradables.**

**-A Delfina Puente Melgar, por su colaboración en la realización de este estudio.**

**-A la Dra. Luisa Larrodera López, del Laboratorio de Hormonas, por su ayuda y su aliento.**

**-A todos los Facultativos del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre, que de algún modo han colaborado en este estudio.**

**-Al Prof. Fernando Amaiz Bueno, y a las Dras. Juana Estenoz Alfaro y Blanca Ortuño de Solo, del Servicio de Medicina Nuclear, por su inestimable colaboración.**

**-A Don José M<sup>a</sup> Gutierrez Diaz, Jefe del Servicio de Informática, por el tiempo que me ha dedicado y su amabilidad.**

**-Al Prof. Rafael San Martín, Drs. Miguel Ruiz y Belinda de Frutos, del Departamento de Metodología, de la Facultad de Psicología, de la Universidad Autónoma de Madrid, por su orientación y ayuda en la realización del análisis estadístico.**

**-A mis compañeros MIR del Hospital Severo Ochoa, por su amistad y compañerismo.**

**-A mi familia y mis amigos, por su comprensión y apoyo.**

# INDICE

## INDICE

<b>I.- INTRODUCCION:</b>	<b>1</b>
I.1.-UTILIZACION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN PATOLOGIA TIROIDEA.	2
I.2.-CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES Y HORMONAS TIROIDEAS.	4
I.3.-EFECTOS CLINICOS DE LA ADMINISTRACION EXCESIVA DE HORMONAS TIROIDEAS.	5
I.4.-LA ESTRUCTURA OSEA.	8
I.4.1.Histogénesis del hueso	
Componentes óseos:	
A) Componente inorgánico	
B) Componente orgánico	
C) Componente celular	
C.1 Osteoblastos	
C.2 Osteoclastos	
C.3 Otros tipos celulares óseos	
I.5.-REMODELADO OSEO.	15
I.5.1. Fases del remodelado óseo	
A) Fase de quiescencia	
B) Fase de reabsorción	
C) Fase de formación	
I.6.-MINERALIZACION OSEA.	20
I.7.-REGULACION DEL REMODELADO OSEO.	21
I.7.1. Factores genéticos	
I.7.2. Factores físicos	
I.7.3. Factores humorales y locales	
I.8.-MARCADORES BIOQUIMICOS DEL RECAMBIO OSEO.	27
I.8.1. Marcadores de la formación ósea.	
I.8.2. Marcadores de la reabsorción ósea	
I.9.-OSTEOPOROSIS Y TECNICAS DE MEDICION DE LA MASA OSEA.	35
I.9.1. Perdida ósea y concepto de Osteoporosis.	
I.9.2. Medición de la masa ósea.	
I.9.3. Masa ósea y riesgo de fracturas.	
I.9.4. Valor predictivo de la densitometría ósea.	

I.10.-HORMONAS TIROIDEAS Y METABOLISMO OSEO	48
I.10.1. Cambios en el remodelado óseo y hormonas Tiroideas.	
-Estudios in vitro	
-Respuesta de los osteoclastos in vitro	
-Respuesta de los osteoblastos in vitro	
-Implicaciones clínicas	
I.10.2. Hormonas Tiroideas y crecimiento longitudinal óseo.	
I.10.3. Efectos bioquímicos y moleculares de las hormonas tiroideas sobre el hueso.	
I.10.4. Patogenia de las alteraciones en el metabolismo óseo inducidas por las hormonas Tiroideas.	
I.10.5. Masa ósea en el hipertiroidismo.	
I.10.6 Consecuencias clínicas de las hormonas Tiroideas sobre el hueso.	
<b>II.- OBJETIVOS</b>	<b>64</b>
<b>III.- SUJETOS Y METODOS</b>	<b>66</b>
III.1. Diseño del estudio.	66
A) Pacientes estudiados	
B) Población control sana	
C) Población control para el umbral de fractura	
D) Población de mujeres postmenopáusicas con Tiroiditis Linfocitaria Crónica y postmenopáusicas con Síndrome Climatérico Severo.	
III.2. Protocolo del estudio	69
III.3. Métodos	74
III.3.1. Parámetros bioquímicos en sangre y orina.	
III.3.2. Determinaciones por métodos de RIA e IRMA.	
1) Osteocalcina	
2) PTH intacta	
3) Hormonas Tiroideas: T4, T3, T4-libre.	
4) TSH, Tiroglobulina y anticuerpos anti-Tiroglobulina.	
III.3.3. Densitometría ósea	
-Sistema densitométrico	
-Procedimiento operativo	
-Estimación de los resultados	
-Criterios diagnósticos	

III.4. Radiología convencional	87
III.5. Tratamiento y análisis estadístico. Gráficas y procesado de texto.	
<b>IV.- RESULTADOS</b>	<b>91</b>
IV.1.- Precisión y exactitud de la DXA en el estudio de las regiones óseas seleccionadas.	91
IV.2.- Datos generales del grupo de pacientes con Cáncer de Tiroides.	94
IV.2.1. Sexo y grupos establecidos.	
IV.2.2. Edad	
IV.2.3. Parámetros antropométricos: peso, talla, BMI	
IV.2.4. Tipo histológico de Cáncer de Tiroides.	
IV.2.5. Otras patologías tiroideas asociadas.	
IV.2.6. Hipoparatiroidismo secundario.	
IV.2.7. Dolores óseos.	
IV.2.8. Fracturas.	
IV.2.9. Osteoporosis radiológica.	
IV.2.10. Hábitos higienico-dietéticos: cafeína, tabaco, alcohol, ingesta de calcio, ejercicio.	
IV.2.11. Menarquia y menopausia.	
IV.2.12. Historia reproductiva.	
IV.2.13. Tiempo de tratamiento.	
IV.2.14. Dosis de Levo-Tiroxina.	
IV.2.15. Índice T/P y dosis acumulada de Tiroxina.	
IV.3.- Parámetros bioquímicos y hormonales.	109
IV.3.1. Determinaciones séricas habituales.	
IV.3.2. Marcadores y hormonas del metabolismo óseo.	
IV.3.3. Hormonas Tiroideas y TSH.	
IV.3.4. Tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroideos.	
IV.3.5. Test de TRH.	
IV.3.6. Calcio y fósforo en orina.	
IV.4.- Densitometría ósea.	115
IV.4.1. Densitometría de columna lumbar.	
IV.4.2. Densitometría de cadera.	
IV.4.3. Densitometría de antebrazo no dominante.	
IV.4.4. Densitometría de antebrazo dominante.	
IV.4.5. BMD y peso.	
IV.4.6. BMD comparativa en pacientes con Ca. de Tiroides y población normal.	
IV.4.7. BMD y tipo histológico de Ca. de Tiroides.	
IV.4.8. BMD en relación al tiempo de tratamiento.	

IV.4.9. BMD en relación con el índice dosis L-Tiroxina/peso.	
IV.4.10. BMD en relación al grado de supresión de la TSH sérica.	
IV.4.11. BMD y test de TRH.	
IV.4.12. BMD y hábitos higienico-dietéticos	
IV.4.13. BMD y osteoporosis radiológica.	
IV.4.14. BMD y dolores óseos.	
IV.4.15. BMD en relación a Tiroiditis	
IV.4.16. BMD e Hipoparatiroidismo.	
IV.4.17. BMD y parámetros bioquímicos y hormonales.	
IV.4.18. BMD y hormonas tiroideas.	
IV.4.19. BMD y umbral de fractura.	
IV.4.20. Z y T scores.	
IV.4.21. Estudio comparativo de las mujeres postmenopáusicas con Ca.de Tiroides, Tiroiditis Linfocitaria Crónica y Síndrome Climatérico severo.	
IV.5. Estudios de correlación.	137
IV.6. Análisis de regresión lineal múltiple.	147
IV.7. Figuras.	152
<b>V.- DISCUSION.</b>	<b>204</b>
-Osteoporosis clínica	
-Precisión y exactitud de la DXA.	
-Evaluación de las diferentes zonas óseas medidas.	
-Estudio comparativo de los criterios de osteoporosis	
-Densidad ósea y parámetros antropométricos.	
-Factores de riesgo	
-Metabolismo mineral y marcadores óseos	
-Pérdida ósea y tratamiento con hormonas Tiroideas.	
-Variación anual de la masa ósea.	
<b>VI.- CONCLUSIONES</b>	<b>226</b>
<b>VII.- BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>229</b>

# **INTRODUCCION**

## I.- INTRODUCCION

No existe duda, de que históricamente, el hipertiroidismo no tratado tiene un efecto adverso sobre el esqueleto, causando una osteoporosis de elevado recambio, con frecuentes fracturas. Sin embargo, en la actualidad, el hipertiroidismo es diagnosticado tempranamente y tratado efectivamente, con lo que las complicaciones óseas se ven excepcionalmente.

En los últimos años, desde que se dispone de técnicas mas sensibles para la detección de la pérdida ósea, se ha venido llamando la atención sobre la posibilidad de una disminución de la masa ósea en pacientes con hipertiroidismo no bien controlado, e incluso en los que reciben hormonas tiroides por otras causas (Carcinoma Tiroideo, Nódulos Tiroideos, Hipotiroidismo, etc).

Existe controversia, respecto al grado de esta osteopenia, relación con las dosis y niveles de hormonas tiroideas y otros factores de riesgo que podrían influir en el remodelado óseo (edad, menopausia, ingesta de calcio, peso, etc).

Para dilucidar este problema, se necesitan estudios con series importantes y homogéneas, con métodos suficientemente validados, que impliquen determinaciones hormonales ultrasensibles de las que disponemos recientemente y determinaciones de masa ósea trabecular y cortical en diferentes zonas del esqueleto.



## **I.1.- UTILIZACION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN PATOLOGIA TIROIDEA .**

Desde que en 1891, Murray utilizara con éxito un extracto de tiroides para el tratamiento del mixedema, muchos son los pacientes que se han beneficiado de este fármaco. Con el tiempo se han añadido un gran número de indicaciones, aunque en muchas de ellas, no se haya podido demostrar su utilidad.

En la actualidad las hormonas tiroideas son aún frecuentemente prescritas, estimándose que aproximadamente un 1.2% de la población de algunos países recibe Levo-Tiroxina (Petersen K, Bengtsson C, Lapidus L, y cols. 1990). Incluso se ha llegado a estimar que el 10.0% de las mujeres y el 2.3% de los varones de edad avanzada, en Estados Unidos, son tratados con hormonas tiroideas, en algunos casos apropiadamente como en el hipotiroidismo (81%) e inadecuadamente en otros como obesidad, hipercolesterolemia, etc (Sawin CT y cols, 1989).

Las únicas indicaciones claramente establecidas para el tratamiento con hormonas tiroideas, incluyen el hipotiroidismo, bocio benigno, nódulo tiroideo y carcinoma tiroideo (Molitch ME y cols, 1976).

Otro de los avatares importantes en la evolución del tratamiento del tratamiento con hormonas tiroideas, ha sido el abandono de los extractos o preparados desecados de hormonas tiroideas, caracterizados por su variable concentración hormonal (Sturnick MI, Hesse MF, 1961) por preparados de Tiroxina pura.

A principios de 1970, se descubrió que la fuente principal de la T3 circulante, era la conversión periférica a partir de T4 por deiodinación (Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K, 1970). El 80% de la T3 sérica es producida en la periferia y la restante es segregada por la glándula tiroides en los normofuncionantes. Por lo tanto la administración de Levo-Tiroxina (L-T4) resulta en unos niveles constantes de L-T3 tanto en el suero como en los tejidos periféricos. Hecho que no se conseguía con los anteriores extractos.

En los últimos años, la dosis terapéutica media de sustitución de L-T4 ha oscilado, tendiendo a reducirse de 2.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso a aproximadamente 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y día (Hennessey JV y cols, 1986, Fish LH y cols, 1987, Stock JM, Surks MI y Oppenheimer JH, 1974).

Ello ha sido probablemente debido a la mejor dosificación de las tabletas, mejor estabilidad del producto y métodos mas precisos y sensibles para medir las hormonas tiroideas y TSH en sangre.

Excepto cuando coexistan patologías como bypass yeyunoileales, cirrosis hepática, tratamientos con colesteramina, colestipol, hidróxido de aluminio, sucralfato, sulfato ferroso, etc, se estima que la absorción de L-T4 es bastante adecuada estimándose en cerca de 82% (Fish LH y cols, 1987).

Se acepta que con la administración de L-T4, la determinación de TSH serica, con los métodos de tercera generación, se consigue ajustar bien la dosis de T4 para mantener la TSH en el rango normal en casos que se de como sustitutiva,

o suprimiendo la TSH cuando se administra la T4 a niveles suprafisiológicos.

En diversos estudios se describe que se llega al 50% de los pacientes tratados con L-T4 que se encontraban sobrepasados en dosis, valorados por su TSH suprimida (Hennessey JV, y cols, 1986; Ross DS, Daniel GH, Gouv D, 1990).

## **I.2.- CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES Y HORMONAS TIROIDEAS.**

Entre los pacientes que reciben dosis de hormonas tiroideas mas elevadas, supresoras de TSH, están los Carcinomas Tiroideos. El Cáncer de Tiroides, es la neoplasia endocrina más frecuente, que afecta aproximadamente a 4/100.000 habitantes (Vander BJB, Gaston EA, Dawber TR, 1968). Es una patología con gran controversia tanto en lo que se refiere al diagnostico como a la terapéutica apropiada. El tratamiento supresivo con hormonas tiroideas se considera de capital importancia en los pacientes tiroidectomizados por Cáncer Tiroideo diferenciado, en orden a prevenir la recidiva (Mazzaferri EL, 1991, Ross DS, 1990). Sin embargo, Cady y cols (1983) en un estudio en el que evaluaban la sobrevivencia de los pacientes con tiroidectomía parcial por Cáncer Diferenciado Tiroideo, no fueron capaces de demostrar ninguna diferencia entre los pacientes tratados con hormonas tiroideas y los no tratados. Otros autores (Mazzaferri EL., 1991) han señalado que los Cánceres Diferenciados Tiroideos tienen receptores

para la TSH que son capaces de estimular por la TSH (Mazzaferri EL, 1987) o por los anticuerpos antireceptores de TSH de la Enfermedad de Graves (Filetti S, 1988) aumentando la agresividad del tumor. En el pasado, la supresión de la TSH se evaluaba determinando la respuesta de TSH al test de TRH. En la actualidad la disponibilidad de métodos sensibles para su determinación sérica obvian este test en estos pacientes. Se ha establecido que la Levo-Tiroxina es el tratamiento de elección en los pacientes tiroidectomizados por Cáncer Diferenciado Tiroideo, a menos que se requieran muy frecuentes interrupciones del tratamiento para realizar rastreos corporales y seguimiento con tratamiento con I-131, en cuyo caso es mejor instaurar L-T3 por su menor vida media.

Sin embargo, persiste la controversia respecto si la supresión total de TSH es necesaria para prevenir la recidiva del Cáncer de Tiroides, y si esta puede alcanzarse sin tener consecuencias adversas sobre el organismo.

### **I.3.- EFECTOS CLINICOS DE LA ADMINISTRACION**

#### **EXCESIVA DE HORMONAS TIROIDEAS**

Existe creciente evidencia que la administración exógena de Levo-Tiroxina, con supresión sérica de TSH, puede asociarse con algunas alteraciones fisiológicas en los tejidos periféricos. Bell y cols (1983) describieron aumento de la

frecuencia cardíaca nocturna en 7 pacientes eutorideos tratados con 150 a 200 µg de Levo-Tiroxina, reflejando un aumento de la contractibilidad miocárdica. Adicionalmente presentaron reducción en la excreción urinaria nocturna de sodio respecto al día. Las consecuencias cardiovasculares de este hipertiroidismo subclínico, son importantes, si se tiene en cuenta que Forfar JC, Miller HC y Toft AD, ya señalaron en 1979, que el 10% de los pacientes con fibrilación auricular idiopática, tienen de hecho, un hipertiroidismo subclínico.

Jennings y cols 1984, y Banovac y cols 1989, estudiaron sujetos hipotiroideos en tratamiento con Levo-Tiroxina, describiendo acortamiento en el 14% de los intervalos sistólicos, en relación a los normales. Tseng y cols 1987, también señalan un tiempo de contracción isovolumétrica subnormal en estos pacientes. En este sentido, los recientes trabajos de Biondi y cols, 1993, han confirmado y extendido el impacto de la terapéutica supresora de TSH con Levo-Tiroxina, sobre la función y estructura cardíaco. En un estudio realizado en 20 pacientes tratados con estos criterios, por Carcinoma Tiroideo o Bocio, la frecuencia cardíaca media en 24 horas, era de un 20% superior a normales controles y el número de extrasístoles auriculares mucho más frecuentes. Además, en el estudio ecocardiográfico de la contractibilidad miocárdica, había una potenciación significativa de la función ventricular izquierda.

Wilcox y Levin, (1986) describieron una reducción del 15% en la ligazón de la ouabaina eritrocitaria en un grupo heterogéneo de pacientes que ingerían Levo-Tiroxina a elevadas dosis.

Los enzimas hepáticos (glutathion S-transferasa, alanina aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa se han encontrado elevados por Gow y cols 1987, mientras los niveles de creatin-kinasa estaban bajos. Los niveles de la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG), no estaban disminuidos en el estudio de Gow y cols 1987, pero si se han descrito bajos por otros (Bartalena y cols 1987).

Finalmente, a esto conflictivos datos, hay que señalar los efectos sobre el hueso. En los últimos años se ha señalado la posibilidad de una reducción en la densidad ósea en los pacientes que toman dosis supresivas de Levo-Tiroxina (Ross DS y cols 1987). Tanto la Osteocalcina sérica, como otros marcadores del remodelado óseo, se han descrito aumentados en mujeres que reciben dosis suprafisiológicas de Levo-Tiroxina (Faber J y cols, 1990, Harvey RD, y cols, 1991).

El posible desarrollo de osteopenia durante el tratamiento con hormonas tiroideas es de especial interés en clínica, no solo por el Cáncer de Tiroides, sino por otras **patologías**, en especial el Nódulo Tiroideo, dado que cerca del 70% de estos pacientes son mujeres y dosis suprafisiológicas de Tiroxina son mantenidas terapéuticamente en ellas por muchas décadas.

#### **I.4.- LA ESTRUCTURA OSEA**

En el ser humano y en los vertebrados superiores el hueso se compone funcionalmente de dos partes. Una de reservorio de elementos inorgánicos (tales como el calcio y magnesio) y la otra que sirve como estructura de soporte y permitiendo la locomoción del individuo. El reservorio mineral tiene un papel importante en la homeostasis interna y aunque esta coordinado con el otro, es primordial en la vida, de tal manera que en situaciones de deprivación cálcica, se utiliza este y se sobrepone sobre la función estructural.

La formación del esqueleto empieza con la condensación y diferenciación de las células mesenquimales dispuestas en sábana o membranas, "osificación intramembranosa" originando la futura base para la formación ósea a través de la maduración de los osteoblastos que empiezan a segregar la matriz proteica del hueso, osteoide, siguiendo posteriormente su calcificación (cráneo y periostio de huesos largos) y de la llamada calcificación endocondral, que tiene lugar en los moldes o placas de cartílagos, que son colonizados por condrocitos y que tiene lugar en la diáfisis de los huesos largos, en los que los osteoblastos se diferencian y empiezan a formar hueso en espículas de hueso con centro cartilaginoso a medida que los condrocitos se extinguen (Baron R, 1993).

El hueso forma parte de los tejidos mesenquimocordales y como en todos ellos,

su estructura viene dada por la suma de tres componentes básicos: células, fibras y sustancia fundamental. Pero a diferencia de los restantes tejidos de este grupo, sus componentes extracelulares están calcificados.

#### **I.4.1.- HISTOGENESIS DEL HUESO**

Todo el tejido óseo del esqueleto puede dividirse en dos categorías estructurales: hueso cortical o compacto (calcificado en el 80-90%) que es la capa densa externa del esqueleto y hueso trabecular o esponjoso (calcificado en un 15-25%), interno respecto al anterior. Aproximadamente un 80% del esqueleto es compacto y el resto trabecular. Según la localización, se llama tejido apendicular al de los huesos largos de las extremidades, que tienen sobre todo una compacta que rodea a una cavidad interna con hueso trabecular y médula y axial al que tienen la columna, costillas, esternón y cráneo. Es de particular interés, saber que la vértebra contiene entre 50-75% de hueso trabecular, reflejando el alto grado de actividad metabólica. En el fémur el hueso trabecular se encuentra sobre todo en las partes distal y proximal, pero no en la diafisis medial, y en el radio a nivel distal (25-50%).

Componentes óseos:

El hueso es un material bifásico, que contiene una matriz orgánica de colágena, con fibras en una sustancia amorfa y con cristales minerales precipitados en dicha matriz.



### **A) Componente inorgánico.**

El mineral que la constituye se encuentra en la forma de hidroxiapatita, un material cristalino cuyo componentes principales son los iones de calcio y fosfato. La fórmula empírica para la hidroxiapatita ósea es  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; siendo posible modificaciones de sus propiedades materiales a través de la sustituciones en esta molécula. La disposición de dichos cristales se realiza de manera lineal a lo largo de las fibras de colágena a intervalos de 600-700 Å, en relación con la típica periodicidad de la colágena común (Carlstrom D, 1950).

### **B) Componente orgánico.**

Aproximadamente el 89% de la fase orgánica esta constituida por colágeno. El resto es una mezcla de proteínas no colagénicas como la osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas, proteoglicanos y otras. Las fibras de colágena corresponden al tipo I, y cada molécula consiste de dos moléculas alfa-1 y una alfa-2, en estructura helicoidal conteniendo puentes de entrecruzamiento, con uniones de galactosa. Aunque al parecer, solo hay un gen que codifica para las moléculas alfa-1 y la alfa-2. El colágeno tipo I tiene algunas características diferenciales: contiene sobre todo residuos de galactosil-hidrosil (el colágeno de tejidos blandos, es rico en glucosil-galactosil-hidroxil), tiene menos puentes de entrecruzamiento y son fundamentalmente del tipo de hidroxilisina y por último, el colágeno óseo también esta fosforilado (Eyre DR, Dickson IR, Van Ness K, 1988).

Las **proteínas no colagénicas** sufren una marcada reducción en la vida, siendo inicialmente del 10% de la fase orgánica ósea en la vida prenatal y neonatal, a

pasar a valores mínimos en el hueso maduro. Aunque diferentes estudios in vitro han postulados funciones para estas proteínas, su papel fisiológico aun es desconocido (Termine JD, 1988). Pueden agruparse en tres grupos:

**1) Proteoglicanos**, que se caracterizan por estar constituidas por un centro de proteínas con glicosaminoglicanos ligados a este. En el desarrollo óseo inicial, el versicans (proteoglicano condroitinsulfato) aparece en el intersticio mesenquimal, para fijar espacio destinado a convertirse en hueso. Con el desarrollo, aparecen los biglanos (dos moléculas laterales de condroitinsulfatos) y el decorin, con el resultado de disminuir la incorporación de sulfato, proceso íntimamente asociado con la precipitación mineral;

**2) Glicoproteínas.** La matriz ósea es marcadamente rica en osteonectina, una glicoproteína acidica (10000 veces más que el tejido conectivo blando). Su capacidad de ligarse al colágeno y de contener múltiples sitios de ligazón por el  $Ca^{2+}$  la postulan como moderador de la mineralización. En adición al colágeno tipo I, la matriz ósea contiene otras cuatro proteínas caracterizadas por contener la secuencia Arg-Gly-Asp (fibronectina, trombospondina, osteopontina y sialoproteína ósea) y que posiblemente intervengan en las uniones celulares a través de uniones a los receptores de la superficie celular mediada por esta secuencia común;

**3) Proteínas que contienen Gla** (ácido gama-carboxi-glutámico). Se incluyen la osteocalcina y la Proteína matricial-Gla, dos proteínas que contienen la molécula modificada del Gla, generada por enzimas vitamina K dependiente. Se diferencian, porque la primera es una proteína de difusión amplia (cartilagos,

huesos, pulmones, corazón, riñones, etc) y de aparición temprana, frente a la osteocalcina de aparición más tardía y específica de tejidos duros. Por otro lado en el componente orgánico también hay una sustancia fundamental de unión, constituida por proteoglicanos y fosfolípidos favoreciendo la cohesión de la colágena (Eastoe JE, 1968).

### **C) Células óseas.**

Las estirpes que dan lugar a los osteoblastos (células formadoras de hueso) y a los osteoclastos (células que reabsorben el hueso) probablemente se diferencian tempranamente en el desarrollo embriológico. Las enfermedades óseas se presentan cuando hay un desequilibrio entre las funciones de estas células.

**Osteoblastos** Es una célula que deriva de células precursoras en el periosteo y en el estroma de la medula ósea y que está especializada en la síntesis de la matriz ósea. El osteoblasto maduro es una célula poligonal, con núcleo excéntrico, aparato de Golgi prominente y abundante retículo endoplásmico rugoso, que van depositando la matriz colágena y a la vez son enterradas en su propia matriz denominándose entonces osteocitos. A veces los osteoblastos dejan de producir matriz, pero permanecen en la superficie ósea constituyendo los osteoblastos de reposo o de revestimiento superficial, capaces posteriormente de convertirse en nuevos sitios para ciclos del remodelado óseo. Los osteocitos se comunican entre sí y con los osteoblastos de reposo, por medio de prolongaciones pseudopódicas de su citoplasma que discurren a lo largo de los canaliculos del hueso y que juegan un papel básico en los intercambios metabólicos del mismo (Robey PG, Bianco P, Termine J, 1992). A los osteocitos se les ha implicado en la denominada osteolisis

periostiocítica o resorción ósea en su laguna (Jones SJ, Boyde A, Ali NN, 1985). Aunque los osteoblastos per se, producen la mayoría de los constituyentes de la matriz, una mínima parte son proteínas absorbidas de la circulación: transferrinas, inmunoglobulinas, alfa-1 glicoproteínas, alfa-1 antitripsina, apo A-1 lipoproteínas y Hemoglobina.

Los osteoblastos producen fosfatasa alcalina y osteocalcina que se correlacionan bien con la actividad osteoblástica. Se ha demostrado que los osteoblastos tienen receptores para la PTH y el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Aparte de su indudable papel en la formación ósea, hay indicios de que el osteoblasto puede también participar en la reabsorción del hueso (Chamber TJ, 1985). En este sentido cabe destacar su capacidad para producir colagenasa (Reynold JJ, 1983) que parece contribuir a la destrucción de la matriz al remover la fina capa de colágeno que separa a los osteoclastos del tejido mineralizado, los cuales iniciarían el proceso reabsortivo. Además posee receptores y/o responde metabólicamente a PTH,  $1,25 \text{OH}_2\text{D}_3$ , prostaglandinas E y otros estimulantes de la reabsorción ósea (Narbaitz R, 1983, Dziak RM, 1982). Recientemente se ha demostrado su capacidad para producir interleukina-6, la cual podría actuar como mediador de la interleukina-1, en la reabsorción ósea (Littlewood AJ, 1990).

**Osteoclastos.** Son células gigantes multinucleadas que reabsorben hueso.

Ocupan las denominadas Lagunas de Howship y se forman por la fusión de precursores mononucleares (Kahm AJ, Simmons DJ, 1975) y es posible que deriven de precursores hematopoyéticos (Roodman et al, 1985) en vez del mismo origen mesenquimatoso que los osteoblastos. Son células que contienen abundantes

mitocondrias, lisosomas y escaso contenido relativo de retículo endoplásmico rugoso. Su característica principal es su borde rugoso, que es la zona de reabsorción ósea. Los osteoclastos son ricos en fosfatasa ácida y en otros enzimas lisosómicos, y en la carbonico-anhidrasa que facilita la secreción de iones Hidrogeno, que no solo movilizan al mineral óseo, sino que pueden ayudar en la degradación del colágeno a bajo pH. En su actividad fisiológica, los osteoclastos maduros emigran a las superficies óseas, en donde se fijan y reabsorben hueso. Diversos componentes de la matriz incluyendo el colágeno tipo I y la osteocalcina tienen capacidad quimiotáctica, tanto para los macrófagos como para osteoclastos (Malone ID, 1982).

**Otros tipos celulares del hueso.** **Macrófagos.** Se localizan fundamentalmente en los sitios de reabsorción ósea. Su función es desconocida, pero se piensa que ayudan a remover matriz residual que no ha sido completamente digerida , dado que los macrófagos pueden segregar colagenasa y enzimas lisosomales. Pueden producir Interleukina-1 y Prostaglandina E<sub>2</sub>, que podría coadyuvar no solo en estimulación de la reabsorción ósea, sino también en la replicación de los precursores osteoblásticos y en la iniciación de la fase del remodelado óseo (Reichel H, 1986).

**Linfocitos.** A través de la producción de factores de la reabsorción ósea podrían estar involucrados en el remodelado óseo. Se ha descrito que segregan linfoquinas, interleukina 1 interleukina 6 y factor de necrosis tumoral con capacidad de estimular la reabsorción ósea e interferon gamma, que la podría inhibir (Sugarman BJ, 1985, Jilka RL, 1984).

**Fibroblastos.** La producción de somatomedina y/o IGF-1 recientemente ha sido implicada a estas células, participando como estimuladores

del crecimiento óseo.

Células endotelias, podrían producir factores de crecimiento y una fuente principal de prostaciclina que estimularía además del flujo sanguíneo óseo, la reabsorción ósea.

### **I.5.- REMODELADO OSEO**

En el ser adulto el hueso esta sometido a remodelado óseo para su mantenimiento y reparación de las pérdidas óseas. En este proceso, el hueso es remplazado por hueso nuevo, estimándose que aproximadamente un 25% del hueso trabecular y un 3% del cortical son remplazadas anualmente.

El remodelado óseo es entendido actualmente, como un proceso que tiene lugar en unidades discretas, en los que los osteoclastos reabsorben un volumen preprogramado de hueso viejo e inmediatamente después, los osteoclastos son remplazados por osteoblastos que rellenan la cavidad de reabsorción con nuevos paquetes de hueso, estimándose en aproximadamene unas 900 unidades de remodelado óseo en el hueso trabecular normal, y en 180 en el hueso cortical, que son activados diariamente para este proceso.

Hay pues una sucesión ordenada de reabsorción y formación ósea, la primera por degradación de la matriz y disolución de la fase mineral, mientras la formación ósea incluye síntesis de los componentes propios de la matriz y su mineralización ulterior. Ambos fenómenos son regulados por factores sistémicos y agentes locales, los cuales actúan aumentando la expresión fenotípica o el número de osteoclastos

y osteoblastos (Vaughan JM, 1970).

### **1.5.1 Fases del remodelado óseo.**

El remodelado óseo (Figura 1.1) en estas unidades concretas, se calcula en 4-8 meses para completar un ciclo (Parfitt AM 1983). En este ciclo se pueden distinguir las siguientes fases:

#### **A.- Fase de quiescencia.**

Las superficies óseas están recubiertas por una capa de células de revestimiento, aplanadas que resultan de la transformación final del osteoblasto (Parfitt AM, 1984). Estas células de revestimiento se piensa, que son capaces de sintetizar una gran variedad de citocinas y factores de crecimiento que intervienen en el remodelado óseo.

**B.- Fase de reabsorción.** Previamente las células de revestimiento se retraen y liberan enzimas proteolíticas del tipo de la colagenasa y activador del plasminógeno (Hamilton JA, 1985) que pone al descubierto la superficie ósea mineralizada ("activación") de forma que pueda ser reabsorbida por los osteoclastos, para cuyos precursores dicha superficie ejerce un efecto quimiotáctico (Chambers TJ, 1985).

Por procesos desconocidos, estas células de revestimiento, permiten el acceso de los osteoclastos a la superficie ósea; se intenta explicar esto a través de la acción de la colagenasa (Thompson et al, 1989) que destruiría la fina capa de matriz

colágena no mineralizada subyacente al revestimiento (Rodan y Martin, 1981). Los osteoclastos establecen entonces una zona de destrucción entre sus bordes rugosos y la superficie bajo ataque, son capaces de reducir el pH de los fluidos a aproximadamente 4, lo que ocasiona disolución de la fase mineral y la matriz se convierte en accesible a los enzimas proteolíticos segregados por el osteoclasto. La profundidad de la excavación promovida por el osteoclasto es variable, pero en promedio aproximadamente 2/5 del grosor de la trabecula media es erosionada (Comston 1990, Erolsem 1986).

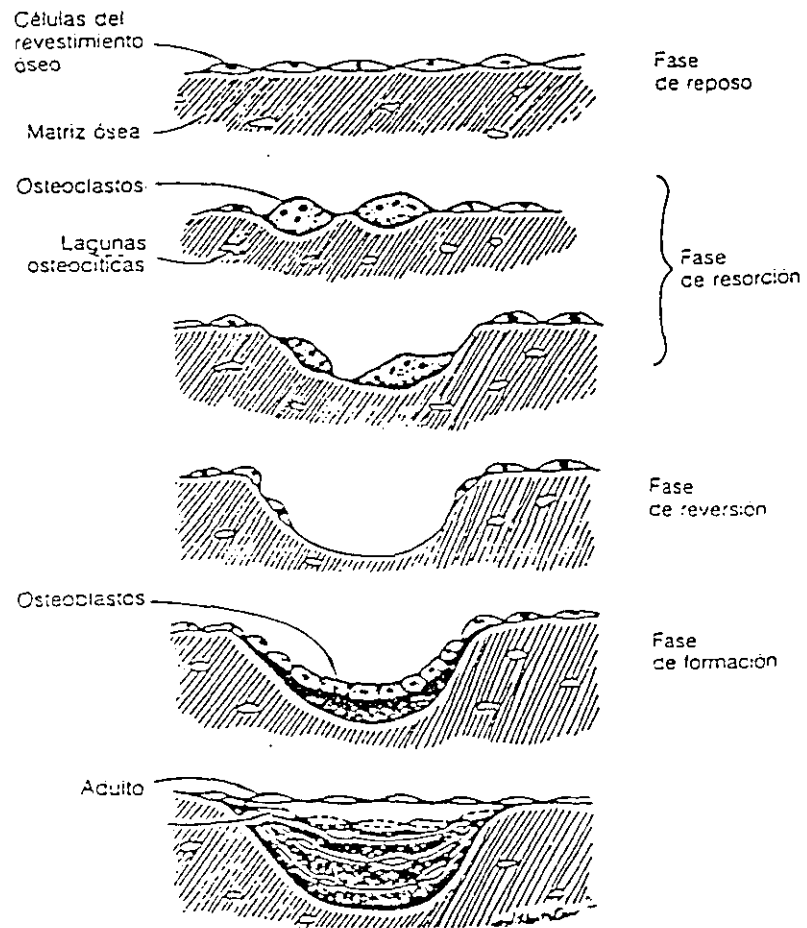
**C.- Fase de formación.** Se denomina inversión o fase de reversión al tiempo que pasa entre la finalización de la reabsorción ósea y el inicio del proceso de formación. Durante esta fase, los precursores de osteoblastos son reclutados en la zona erosionada, probablemente estimulados por citocinas o factores de crecimiento, tales como el factor Beta de transformación del crecimiento (TGFB). Se forma entonces, la denominada "línea de cemento" pobre en colágena en la zona de la erosión, y la división celular se lleva a cabo hasta que se producen suficientes osteoblastos para proceder a la reforma del hueso que ha sido previamente destruido.

Una vez, que los osteoblastos dejan de dividirse, empiezan a expresar marcadores bioquímicos de los osteoblastos maduros, tal como la fosfatasa alcalina. La osteoformación empieza por la deposición de una matriz colagénica, conteniendo predominantemente colágeno tipo I y un espectro de proteínas no colágenicas, en su gran mayoría sintetizadas por el osteoblasto.



La mineralización se lleva a cabo por el depósito de fosfato cálcico (Hidroxiapatita) al cabo de diez o más días, en un proceso controlado por el osteoblasto y que puede ser parcialmente abortado por disminución del aporte del calcio y de fosfato inorgánico como ocurre en la osteomalacia. La duración de la etapa de formación es de unos tres meses y al término de la misma, el hueso entra en una nueva fase de reposo.

En los adultos jóvenes normales el remodelado óseo se encuentra generalmente en equilibrio, la reabsorción ósea debe ir seguida de la formación de una cantidad de hueso equivalente a la destruida. Tal fenómeno descrito por primera vez por Frost en 1964, recibe la denominación de acoplamiento.



**Figura I.1. Fases del remodelado óseo y células que intervienen en este proceso: Unidades del remodelado óseo.**

## I.6.- MINERALIZACIÓN OSEA

Dos mecanismos se conocen para la mineralización ósea, uno predominante en el cartílago en calcificación y en el hueso primitivo y el otro en el trabecular. Los dos primeros parecen mineralizarse a través de la formación de vesículas en la matriz y de corpúsculos ligados a las membranas que sufren exocitosis emigrando al espacio extracelular (Bonucci E, 1971). A nivel de la membrana rica en lípido de estas vesículas, empieza la formación de los cristales de hidroxapatita y eventualmente, la cristalización procede hasta ocasionar la obliteración de la membrana vesicular produciendo pequeñas esférulas de cristales en racimo, que van confluyendo.

En este contexto, se estima que la vesícula tiene una misión "suicida" y su muerte llega a la incrustación de mineral. La velocidad de mineralización viene delimitada por la presencia de moléculas inhibitoras (pirofosfatos) que en solución parecen regular la cinética del proceso de mineralización (Termine JD, Eanes ED, Conn KM, 1980).

En el hueso trabecular, la matriz extracelular, se encuentra empaquetada con fibras de colágeno que exhiben complejos NCPs (proteoglicanos y osteonectina). En este la mineralización esta asociada con las fibras matriciales heteropoliméricas (complejos de colágeno-NCP)(Weiner S, Traub W, 1986). Los minerales aparecen en relación con las zonas "agujeros" de las fibras que tienen mas espacio para

los iones inorgánicos que el resto de la estructura fibrilar. La extensión de la mineralización en la matriz ósea parece estar limitada por el volumen de hueso ocupado por las proteínas insolubles orgánicas de las fibras.

## **I.7.- REGULACION DEL REMODELADO OSEO**

El mantenimiento de la masa ósea depende de la actividad metabólica y del remodelado óseo del esqueleto. En el adulto normal, la masa ósea ni aumenta ni disminuye. Hay un considerable intercambio óseo (turnover), que sin embargo, en su mayoría (95%) en el adulto es llevado a cabo por remodelado (Eriksen EF, 1986). El remodelado óseo comprende una serie de eventos celulares en las superficies que han sido bien caracterizadas morfológicamente y hemos reseñado. Es necesario que exista pues, un acoplamiento entre las fases de reabsorción y de reparación para que no exista significativa pérdida ósea. Un considerable número de factores están siendo estudiados por su participación en este remodelado.

### **I.7.1. Factores genéticos.**

Es bien conocido como la osteopetrosis que esta constituida por una familia de

enfermedades congénitas, se caracteriza por un aumento de la masa ósea debido a una disfunción de los osteoclastos con fallo en la reabsorción ósea (White MP, 1992).

Estudios experimentales han podido demostrar que el proto-oncogen C-SRC en esta enfermedad se encuentra alterado en su secuencia, con incapacidad de formar membranas rugosas (Soriano P y cols, 1991). Ejemplo contrario lo representa la Osteogénesis Imperfecta, enfermedad también genética del esqueleto, en la que se han descrito más de 70 mutaciones, que en general comprenden dos categorías: aquellas caracterizada por una retardada producción de colágeno y aquellas que dan lugar a un defecto estructural en la molécula de colágeno (Teitelbaum SL, 1994).

### **1.7.2.- Factores físicos.**

La actividad física influencia positivamente el proceso del remodelado óseo, tendiendo a aumentar la masa ósea (Smith EL, 1989) mientras que la inmovilización induce a una disminución en la formación.

### **1.7.3.- Factores humorales y locales**

Los factores de crecimiento encontrados en la matriz ósea y segregadas por las células ósea, claramente influencia la síntesis y turnover de la matriz ósea. En otras

ocasiones se trata de factores de crecimiento sintetizados en otros lugares y traídos por la circulación. Estos factores se ligan a receptores específicos localizados en la superficie o en el interior de las células diana, en este caso de los osteoblastos, desencadenando la generación de AMP cíclico, trifosfato inositol y diacilglicerol e intercambios iónicos. (Chase LR, Aurbach GD, 1967, Berridge MJ, 1990, Berridge MJ, 1984)).

#### **A) Factores locales.**

Los osteoblastos producen un número variable de factores que influyen la proliferación y diferenciación, ya sea en la misma célula (Autocrina) o en otro tipo celular (Paracrina) (James R, Bradshaw RA, 1984).

Se han descrito factores del crecimiento de fibroblasto (FGF) sintetizados no sólo en osteoblastos, sino también en células endoteliales, cuya actividad es aumentada en presencia de la heparina que incrementa su ligazón al receptor (Schreiber AB, y cols, 1985). Estimulan la proliferación de precursores y la síntesis del colágeno (Canalis E, McCarthy T, Centrella M., 1988).

También se producen localmente los Insulin like growth factors, IGF1 y IGF2 que son capaces de aumentar la proliferación de las células óseas y la síntesis total proteica. El IGF1 es el más activo, sobre todo sobre la proliferación preosteoblástica, sin afectar posteriores etapas. (Frolik CA, Ellis LF, Williams DC, 1988, Mohan JC, Jennings TA, Linkhar T, Baylink DJ. 1988, Canalis E, Centrella M, McCarthy TL 1989).

Se describen factores de transformación del crecimiento, sintetizadas localmente

o bien absorbidas del suero o las células vecinas (Seyedin SM et al, 1986, Seyeding SM y cols, 1987). En particular la TGF beta estimula la diferenciación de células osteoprogenitoras y de la cantidad del colágeno (Centrella M, Massagu J, Canalis E, 1986)), además de influenciar ya al osteoblasto maduro como se evidencia por el incremento de fosfatasa alcalina.

En cambio, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) encontrado en la matriz ósea, que deriva fundamentalmente de la absorción del suero; incrementa la proliferación de precursores óseos en el periosteo y la síntesis proteica total (Canalis E. 1981).

Las prostaglandinas (PGE2) están asociadas con la reabsorción ósea, pero también promueven la proliferación de progenitores en el periosteo y estimulan la síntesis del colágeno (Chyun YS, Raisz LG, 1984)). Es posible que intervengan en la mediación de la respuesta de las células óseas a otros factores de crecimiento.

Las citocinas, producidas por las células hematológicas, influyen en la formación ósea. La interleukina-1, que puede ser un producto derivado del osteoblasto, provoca un aumento de la reabsorción ósea en los cultivos in vitro, pero también se ha observado que aumenta la proliferación (Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, 1985). Los factores de necrosis tumoral (TNF alfa = caquectina y beta = linfotoxina) estimulan la proliferación y síntesis del colágeno en las células más diferenciadas (Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, 1986, Canalis E, 1987).

Los factores de estimulación de colonias, se ha visto que son producidos por los osteoblastos (Horowitz MC, Cape, DL, Flood PM, 1988) e inducen la proliferación de precursores osteoclasticos y se las involucra en la señal puente entre estos y

los osteoblastos. Por último, el Interferón gamma, ha sido implicado en la disminución de la síntesis del colágeno y en la proliferación celular (Smith D, Gowen M, Mundy GR, 1986).

## **B) Factores sistémicos**

Entre las hormonas sistémicas que influyen la actividad osteoclástica se citan la PTH, 1,25 dihidroxivitamina D y la calcitonina.

**Parathormona.** (PTH). Esta hormona estimula la diferenciación de progenitores para fusionarse o formar los osteoclastos multinucleados maduros. También se ha señalado, que activan los osteoclastos preformados para que reabsorban hueso. La activación de los osteoclastos es indirecta, probablemente mediada a través de células de la estirpe de los osteoblastos (Rouleau MF; Mitchell J, Goltzman D, 1988).

**1,25 dihidroxivitamina D.** Es un potente estimulador de la reabsorción osteoclástica, que al igual que la PTH estimula a los progenitores osteoclasticos a diferenciarse o fusionarse (Paulson SK y cols, 1990). Tiene un efecto similar en otros macrófagos que no son osteoclastos. También activa los osteoclastos maduros, pero sus efectos totales sobre la reabsorción ósea son complejos puesto que también induce incremento de la producción de interleukina-1, mientras que inhibe la producción de interleukina-2 y la proliferación de las células T.

**Calcitonina.** Es un polipeptido hormonal tiroideo con potente acción inhibitoria de los osteoclastos, pero transitoria. Por ello los pacientes tratados con calcitonina por



hipercalcemia responden durante un breve período de tiempo (48-72 horas), al cabo de los cuales la hipercalcemia recidiva. Produce contracción citoplasmática de la membrana de los osteoclastos (Chambers TJ y cols, 1986) que se correlaciona bien con su acción inhibidora de la reabsorción. Inhibe la formación de osteoclastos, inhibiendo ambos, la proliferación de los progenitores y la diferenciación de los precursores. Sus efectos sobre los osteoclastos, están mediados por el AMP cíclico (Michelangeli VP et al, 1989).

**Otros factores.** Las hormonas tiroideas, tiroxina y triyodotironina estimulan la reabsorción osteoclástica en cultivos óseos (Mundy GR y cols, 1976). El mecanismo por el cual pueden provocar esta reabsorción ósea es desconocido. Los glucocorticoides inhiben la formación de los osteoblastos in vitro y aumentan la reabsorción osteoclástica. In vivo el efecto es más complejo y se asocia a una disminución de la absorción intestinal de calcio por antagonizar al 1,25 dihidroxivitamina D, lo que secundariamente se acompaña de estímulo de la glándula paratiroides con un aumento generalizado en la reabsorción osteoclástica. Es bien conocido como la deficiencia de estrógenos se acompaña de un notable incremento de la reabsorción osteoclástica en los 10 años postmenopausia (Lindsay R y cols, 1980).

Aunque se ha sugerido que los estrógenos podrían afectar directamente los osteoclastos (Oursler MJ y cols, 1991), hay otros estudios que señalan que la privación de estrógenos podrían actuar indirectamente al quitar el efecto supresor que ejerce sobre la producción de citokinas (interleukina 1 y 6) con potente efecto sobre la reabsorción ósea (Pacifici R y cols, 1989, Jilka RL y cols,

1992, Girasole G y cols, 1992).

## I.8.- MARCADORES BIOQUIMICOS DEL RECAMBIO OSEO

El hueso es un órgano diana de la PTH y otras hormonas involucradas en el metabolismo cálcico. La actividad enzimática metabólica inducida en diferentes enfermedades tiene su reflejo en las alteraciones de la formación y destrucción de la matriz ósea. En este sentido, es importante conocer que los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, son determinaciones que pueden anteceder a la expresión clínica de la enfermedad, y que tendrán su mayor importancia en función de su especificidad (formación o reabsorción ósea) y de su utilidad en la valoración de las respuestas terapéuticas.

En la actualidad se están utilizando como indicadores de la **formación ósea**: Fosfatasa alcalina total y la fracción ósea de Fosfatasa alcalina, Osteocalcina sérica y el Péptido carboxiterminal de extensión del procolágeno I; como **marcadores de reabsorción ósea**: excreción urinaria de calcio y de Hidroxiprolina, Hidroxilisina urinaria, la Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) sérica y la excreción urinaria de Piridinolina y Desoxipiridinolina.

Tabla 1.1 . Marcadores bioquímicos del recambio óseo.

FORMACION	REABSORCION
Fosfatasa alcalina total	Calciuria
Fosfatasa alcalina ósea	Hidroxilisina y glicosidos
Osteocalcina	Piridinolina y deoxipiridinolina
Procolágeno tipo I carboxiterminal	Hidroxirolina
	TRAP
	Telopeptido C

### **Marcadores del remodelado óseo:**

#### **A) Fosfatasa alcalina sérica.**

La determinación de este enzima por técnica de autoanalizador, ha sido el índice mas usado para valorar la formación ósea. Con la técnica rutinaria, se determina Fosfatasa Alcalina total y que no es especifica del hueso, de la que tan solo un 60% es producida por el osteoblasto, un 20% del hígado y el restante intestinal. Por lo que en situaciones de aumento inicial o discreto puede estar enmascarado. Numerosas medicaciones puedan a través de estimular isoenzimas hepáticos producir un aumento de la fosfatasa alcalina total. En el embarazo, la placenta puede interferir como fuente de este enzima.

En un intento de mejorar esta especificidad, puede recurrirse a la determinación de

fracciones isoenzimáticas, que tan sólo difieren por modificaciones postranslacionales dado que son codificadas por un mismo gen. En general son métodos engorrosos y cualitativos con márgenes de error muy grandes.

La reciente introducción de RIA con anticuerpos monoclonales para la determinación específica de fosfatasa alcalina ósea, ha supuesto un notable avance en el diagnóstico de las enfermedades óseas. Se encuentra aumentada en condiciones de incremento del remodelado óseo, sobre todo en la infancia y adolescencia, además de en el raquitismo y osteomalacia, osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo secundario y primario, metástasis óseas, cicatrización de fracturas y notablemente en la Enfermedad de Paget.

#### **B) Osteocalcina sérica.**

Es una proteína ósea no colágena, que ha sido objeto de intensos estudios en los últimos años. Se recomienda su determinación por métodos radioinmunométricos (Osteocalcina intacta) utilizando anticuerpos monoclonales. Se estima que es un marcador estupendo del remodelado óseo, siempre y cuando haya un acoplamiento entre ambas fases, de reabsorción y de formación, y un marcador válido de la formación ósea cuando haya un desacoplamiento de ambas. Sus concentraciones se encuentran correlacionadas con el crecimiento, la pubertad y en muchas enfermedades sufren variaciones que han sido bien estudiadas reflejando el estado metabólico óseo.

#### **C) Piridinolina y deoxi-piridinolina en orina:**

Piridinolina (Pyr) o hidroxilisil piridinolina, y deoxi-piridinolina (Dpd) o lisilpiridinolina son los nombres de estructuras piridínicas que actúan como uniones covalentes

(o "cruzadas", procedente del inglés "cross-links" ) entre cadenas polipeptídicas de moléculas colagénicas distintas dentro de una misma fibra, estabilizando de esta forma la fibra colagénica. Por tanto, son productos de degradación del colágeno óseo maduro, y su utilidad clínica radica en proporcionar información acerca de la reabsorción ósea. Para comprender su estructura y función es preciso recordar someramente la estructura del colágeno. El colágeno tipo I es la proteína más abundante del organismo, encontrándose en su mayoría en el hueso donde representa el 90% de la matriz extracelular. Cada molécula de colágeno está constituida por una triple hélice de cadenas polipeptídicas, cuya estructura primaria consiste en la repetición de la secuencia Gly-X-Y, donde Gly es glicina, siendo X e Y otros aminoácidos como prolina y lisina. Es necesario la hidroxilación de los residuos de prolina a hidroxiprolina para que las tres cadenas adopten la forma triple-helicoidal.

La molécula de colágeno es secretada al medio extracelular por el osteoblasto en forma de procolágeno, transformándose en colágeno tras la escisión de los propéptidos presentes en los extremos aminoterminal y carboxiterminal. La pérdida de los propéptidos es determinante para que las moléculas de colágeno se agreguen, en dirección longitudinal y transversal formando las fibras de colágeno que son las responsables de la resistencia y elasticidad de la matriz extracelular. Para la estabilización de las fibras, éstas sufren un proceso madurativo, exclusivamente extracelular, consistente en la formación de uniones covalentes (o "cross-links") entre residuos de cadenas polipeptídicas pertenecientes a moléculas distintas pero adyacentes. Estas uniones pueden ser bivalentes si implican residuos

procedentes de dos cadenas, o multivalentes si participan en su formación dos cadenas de una misma molécula y una cadena de la molécula adyacente. Pyr y Dpd pertenecen a este último tipo de enlace, y tienen cierta preferencia por conectar la zona triple-helicoidal de una molécula de colágeno con un dominio especial no helicoidal presente en los extremos amino y carboxi-terminal de la molécula colagénica adyacente que recibe el nombre de telopéptido Pyr y Dpd, tienen una estructura cíclica y presentan una fluorescencia típica útil para su detección en orina. Pyr y Dpd pueden encontrarse en el colágeno de otras estructuras además del hueso como dentina, cartílago, útero y aorta, siendo especialmente abundantes en el colágeno tipo I de hueso y dentina, y en el colágeno tipo III del cartílago; a pesar de esta falta de hueso-especificidad, parece que la determinación de Pyr y Dpd en orina refleja fundamentalmente el metabolismo o remodelado óseo, ya que éste es mucho más activo que el de la dentina o del cartílago. La proporción de Pyr y Dpd es distinta según el lugar analizado: así, mientras Dpd está presente en concentraciones significativas sólo en el hueso, Pyr es el "cross-link" más abundante en el cartílago encontrándose también en el hueso, pero en proporción 2:3 respecto a Dpd.

La importancia de estos puentes o enlaces cruzados del colágeno maduro radica en que actualmente son un parámetro útil y fiable para cuantificar, desde el punto de vista bioquímico, la cantidad de hueso que se destruye en determinadas patologías en las que el continuo proceso de formación-destrucción al que el hueso está sometido de forma fisiológica, se ve alterado a expensas de un aumento en la formación y destrucción o solo en esta última; constituyen, pues, un marcador de

resorción ósea, que en la actualidad ha sustituido a otros marcadores clásicos como el calcio urinario, cuyo principal problema era la falta de especificidad, y la hidroxiprolina urinaria, que al mismo problema de falta de especificidad unía una técnica difícil y engorrosa que limitaba su aplicación clínica.

Las ventajas teóricas de la determinación en orina de Pyr y Dpd frente a hidroxiprolina son las siguientes:

1) Como se señaló al principio, Pyr y Dpd se forman exclusivamente en las fibras colagénicas extracelulares, por lo que siempre proceden de la degradación del colágeno maduro y no de aquellas moléculas de colágeno recién sintetizadas que son degradadas antes de incorporarse a una fibra de colágeno. Por el contrario, la hidroxiprolina urinaria refleja no solo aquella que ha sido liberada durante la degradación del colágeno maduro, sino la procedente de moléculas colagénicas recién formadas y degradadas antes de su agregación en fibras.

2) No sufren metabolización ulterior antes de su eliminación en orina, a diferencia de la hidroxiprolina en la que solo una pequeña parte se elimina sin metabolizar, mientras que el resto es captada y degradada en el hígado.

3) No pueden ser absorbidas en el intestino, por lo que no hay interferencia con la gelatina de la dieta, y por tanto no es necesaria la restricción dietética antes de su determinación o como ocurre con la hidroxiprolina.

El método habitualmente utilizado hasta ahora para la separación de cross-links en orina es la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) en fase reversa, con detección por fluorimetría. Este método plantea algunos problemas: es necesaria una hidrólisis ácida previa para separar las piridinolinas de los péptidos a los que

van unidas por lo que no se puede descartar que parte de éstas puedan destruirse. Además, la ausencia de estándares sintéticos de Pyr y Dpd hace difícil la calibración del ensayo. Por otra parte es necesario recoger orina de 24 horas con las posibilidades de error que ello conlleva por mala colaboración del paciente; para evitarlo se puede recoger una muestra de orina y expresar el resultado por gramo de creatinina, pero debe tenerse en cuenta que, según se ha visto en mujeres premenopáusicas, la excreción de piridinolinas en orina tiene un ritmo circadiano, observándose el pico de excreción entre las 5:00 y las 8:00 horas, y el nadir entre las 14:00 y las 23:00 horas, siendo el incremento entre ambos del 100%. Actualmente hay disponible un inmunoensayo dirigido a la fracción libre de Pyr y Dpd, que evita la hidrólisis ácida previa; sin embargo la determinación aislada de la fracción libre quizá no proporcione la misma información que la total, ya que en determinadas patologías metabólicas óseas como la enfermedad de Paget, la proporción libre-unida a proteínas puede variar significativamente.

En la posmenopausia se ha observado un incremento de la excreción de Pyr y Dpd de entre 60-80% respecto a la premenopausia, aunque se mantiene el ritmo circadiano. Este incremento se normaliza a los seis meses de terapia hormonal sustitutiva con estrógenos. Además se ha visto que el aumento en la excreción nocturna de Dpd es mayor en aquellas mujeres que presentan osteoporosis que en las postmenopáusicas no osteoporóticas. La osteocalcina y la PTH tienen un ritmo circadiano similar al de las piridinolinas, lo que indica que la mayor actividad resorptiva en la osteoporosis postmenopáusica tiene lugar durante la noche. Por otra parte, la buena correlación observada entre los parámetros histológicos de turnover



óseo y la excreción urinaria de Pyr y Dpd en la osteoporosis postmenopáusicas parece confirmar la utilidad de este marcador en el diagnóstico de esta enfermedad. La eliminación urinaria de Pyr y Dpd está elevada de forma significativa en pacientes con hiperparatiroidismo primario, enfermedad de Paget e hipercalcemia tumoral. En estos enfermos parece que Pyr y Dpd son marcadores de resorción ósea más sensibles que hidroxiprolina, ya que ésta puede encontrarse mínimamente elevada o incluso normal. En el hiperparatiroidismo primario, tras la paratiroidectomía vuelven a la normalidad los valores de Pyr y Dpd, de forma más precoz que hidroxiprolina o fosfatasa alcalina. En la enfermedad de Paget, el tratamiento con difosfonatos produce un descenso en la excreción urinaria de Pyr y Dpd incluso en la primera semana de tratamiento, alcanzando niveles normales en el plazo de 5 semanas, mientras que el descenso de la fosfatasa alcalina es más gradual y no se normaliza hasta pasadas 9 semanas de tratamiento; el efecto del tratamiento con difosfonatos es muy similar en la hipercalcemia tumoral, en la que la falta de correlación entre la excreción urinaria de calcio y de cross-links, sugiere que la resorción ósea pudiera afectar de distinta manera al compartimento orgánico y mineral del hueso.

En el hipertiroidismo se ha visto que existe un aumento en la excreción urinaria de Pyr y Dpd, que se correlaciona con las cifras de T3 libre; similares hallazgos se han encontrado en mujeres postmenopáusicas tratadas con L-Tiroxina por hipotiroidismo primario de etiología autoinmune, en las que la TSH está suprimida, indicando que dicho tratamiento induce un aumento de la resorción ósea.

Recientemente se han introducido nuevos métodos de radioinmunoensayo que se basan en la detección en suero de las secuencias peptídicas carboxiterminales no

helicoidales (telopéptidos) del colágeno tipo I, que se unen por medio de cross-links con la zona helicoidal de las moléculas vecinas. Parece que estas secuencias son las más inmunogénicas, y por tanto características de cada tipo de colágeno. Estudios preliminares muestran que el telopéptido carboxiterminal del colágeno I (ICTP) se encuentra elevado en enfermedades metabólicas óseas de alto turnover, pero su utilidad clínica debe ser cuidadosamente validada.

## **I.9.- OSTEOPOROSIS Y TECNICAS DE MEDICION DE LA MASA OSEA.**

La distribución de la masa ósea en la población normal sigue la curva de Gauss, sin haber evidencia de un valor de corte claro, para señalar los sujetos con osteoporosis. La edad a partir de la cual se empieza a perder hueso, se acepta que empieza hacia los treinta años en ambos sexos (Bocinan JR y cols, 1988). Se piensa que una vez alcanzado el máximo pico de masa ósea, los hombres empiezan a perder anualmente en pequeñas cantidades, del orden de 3 a 5% por década, lo que probablemente explica en parte la menor incidencia de fracturas osteoporóticas en los varones.

No parecen contar con mucho apoyo, estudios recientes que señalaban que en las mujeres la pérdida ósea era anterior a la menopausia (Riggs BL y cols, 1986).

Estudios con metodología adecuada y realizados prospectivamente no substancian esta temprana pérdida (Falch JA, Sandvik y cols, 1990). Lo que si esta

fehacientemente demostrado es que con la menopausia, existen una pérdida ósea acelerada con un promedio de 2% anual, en el curso de los siguientes 5-10 años (Gallagher JC, Goldar D, Moy A, 1987).

### **1.9.1.- Pérdida ósea y concepto de osteoporosis.**

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por menor masa ósea y alteraciones en la microarquitectura del tejido óseo, que ocasiona una mayor fragilidad y propensión a sufrir fracturas (Consensus Development Conference, 1993).

La presencia de las fracturas, sirve para establecer el diagnóstico de osteoporosis, en estadios más avanzados de la enfermedad. En la actualidad, la presencia de fracturas atraumáticas o ante traumatismos leves, tiene especial utilidad para los estudios epidemiológicos, como indudable marcador de esta enfermedad (Melton LJ, Kan SH, Wahner HW, Riggs BL, 1988).

Todas las personas pierden hueso con el envejecimiento y cuando la masa ósea desciende por debajo de un nivel crítico, las fracturas se producen por traumatismos mínimos. Se distinguen dos fases, en la vida humana, de pérdida ósea:

- 1) Una lenta, caracterizada por la disminución de cantidades similares de hueso cortical y trabecular, asociada primordialmente a la edad (Riggs L, Melton LJ, 1990). Empieza un cierto tiempo después de haberse alcanzado el pico óseo (aproximadamente hacia la 3-4ª década) y que se presenta en ambos sexos y;

2) otra fase mas rápida y transitoria, que en las mujeres se superpone a la otra, con pérdida de hueso trabecular de una manera exponencial sobretodo, en los primeros 4-8 años despues de la menopausia.

La primera fase es la característica evolución de la osteoporosis tipo II (relacionada con la edad) con fracturas sobre todo a nivel de caderas y columna vertebral, y la segunda, de la osteoporosis tipo I (relacionada con la menopausia) con fracturas vertebrales, de Colles y de codos. Es importante conocer entonces, que no todos los seres humanos, en especial las mujeres postmenopáusicas, van a tener obligatoriamente osteoporosis como enfermedad. Factores adicionales en ambas fases, causan que algunas, pérdidas sean mas exageradas y desciendan por debajo del umbral de fractura, sobretodo en las que tiene osteoporosis postmenopausica. En este sentido, la medición de la masa ósea, tendría por principal objetivo, estimar el riesgo de fractura de la enfermedad (Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ, 1991, Johnston CC, Melton L, Lindsay R, Eddy DM, 1992) osteoporótica, antes de que este marcador (fractura atraumática) sea patente, conociendo el nivel disminuido de masa ósea, para posteriormente seguir la evolución o respuesta del hueso al tratamiento.

Hay que señalar también, que dado que en general los cambios en la masa ósea suelen ser lentos, los aproximación a su determinación requiere aparatos con excepcional precisión a corto y largo plazo.

#### **1.9.2.- Medición de la masa ósea.**

No es necesario acudir a métodos invasivos cruentos como la biopsia de cresta iliaca para valorar el contenido mineral óseo (Fogelman I, Ryan P, 1992, Roig

D,Nolla S,1992). Los métodos para la determinación de la masa ósea se clasifican en la Tabla 1 de acuerdo con las características de las técnicas.

**Tabla 1.2.. Métodos para la determinación de la densidad mineral ósea.**

1.- Métodos invasivos:

Biopsia ósea de Cresta Iliaca - Histomorfometria.

2.- Métodos no invasivos:

A) Métodos radiográficos convencionales.

-Rx. convencional -Indice de Singh

-Radiogrametria

-Fotodensitometria - computarizada-

-Morfometria vertebral

B) Fotón-absorciometria:

-De un solo fotón:  $I^{125}$  - SPA (Single photon absorptiometry)

Rx - SXA (Single X-ray absorptiometry)

-De dos fotones: Gadolinio<sup>153</sup> - DPA (Dual photon

absorptiometry)

RX - DXA (Dual X-ray energy

absorptiometry)

## C) Tomografía axial computarizada (QTC)

- De una sola energía CT

- De dos energías CT

## D) Ultrasonografía ósea

## E) Análisis de activación de neutrones

No tiene utilidad ya para el diagnóstico precoz de la osteoporosis la radiografía **convencional**. Además de estimarse en un 30% o más la pérdida ósea necesaria para detectar osteoporosis con la radiografía simple, es bien conocido que todo este tipo de técnicas, están sujetas a variaciones en el procesamiento de las placas, en la calidad del haz, radiaciones dispersas, etc. Se ha intentado optimizar la radiografía convencional recurriendo a **índices empíricos** (ej. Singh) para valorar la rarefacción ósea. Pero en general, es un procedimiento de escasa precisión. La **radiogrametría del tercer metacarpiano** (medición del grosor cortical) que refleja la reabsorción endosteal, puede mejorar algo esta precisión. También se ha introducido la **fotodensitometría radiográfica** (Shimmins et al, 1972), que implica la medición de la densidad óptica de las radiografías, utilizando escanner computarizado.

En 1963, Cameron y Sorenson describieron la absorciometría con un solo fotón (Tablas I.3 y I.4). En esta técnica un haz de baja energía de fotones, altamente colimado, es obtenido de una fuente de I-125 (SPA). La SPA permite diferenciar entre hueso y tejido blando (mayor atenuación por el hueso), pero su utilidad

esta limitada a zonas periféricas. Para hacer que el grosor del tejido blando sobre el hueso sea constante, se sumerge el miembro en un baño de agua (Mazzes RB, Wahner HM, 1988). Las radiaciones emitidas (menos de 10 mrem) y la precisión, son aceptables. Sin embargo, determina fundamentalmente el hueso cortical, metabólicamente menos activo y menos fracturable. La masa ósea es informada como contenido mineral en g/cm o por unidades de área (g/cm<sup>2</sup>).

Aunque descrita anteriormente, no fue hasta principios de 1980 que se dispuso de la absorciometría de doble fotón. La primera fuente utilizada fue el gadolinium 153, (DPA) un isótopo que emite fotones de dos diferentes energías. Su precisión es similar al SPA, con la ventaja de no exigir un grosor de tejido blando constante, debido a que con la emisión simultánea de haces de 44 y 100 keV se consigue diferenciar el tejido óseo mineral y el blando (Watt DE, 1975, Smith MA, Sutton D, Tothill P, 1983). Permite la determinación de hueso, en la columna, cadera y cuerpo total y los resultados se expresan similarmente al SPA. Una ventaja indudable de la DPA sobre la SPA, es su capacidad de detectar menores cambios, sobretodo a nivel del hueso trabecular, que metabólicamente tiene un remodelado óseo de 6-8 veces superior al hueso cortical.

Hoy día se estima como la técnica más aceptable para realizar la densitometría ósea, la **absorciometría dual con rayos X (DXA)**. Su primera ventaja es su menor dosis de exposición (menos de 3 mrem), además de su mayor resolución, precisión y exactitud (Mazzes RB, Wahner HM, 1988). Se fundamenta en que un

tubo fuente de rayos X (mayor estabilidad isotópica, mayor duración y menor coste) genera fotones de dos energías que atraviesan el paciente. Existen dos tipos de DXA: uno en que los fotones son producidos alternativamente con voltajes de 70 y 140 kV (Hologic QDR) y otros que generan por filtración los fotones a dos energías (DPX y XR-26) (Wahner H y cols, 1988, Wahner HW y cols, 1988). Finalmente, el haz puede ser marcadamente colimado, dando lugar a imágenes de resolución muy aceptables, con menor tiempo de exploración, menor radiación y mayor precisión. Puede ser aplicable a columna, cadera, antebrazo, cuerpo total e incluso para el estudio de la composición grasa corporal.

La posible utilidad de la **tomografía axial computarizada (QTC)**, se encuentra limitada en la actualidad, debido sobre todo a la alta exposición de radiaciones a que somete al paciente además del costo. Permite la separación espacial del hueso cortical y del trabecular, determinando selectivamente este último. Sin embargo, se han obtenido precisiones inferiores en estudios a largo plazo, probablemente influidas por el problema de la relocalización tridimensional del sitio de la medición y alteraciones de la cantidad de la médula ósea grasa vertebral con la edad (Kalender WA, Klotz E, Suess C, 1987, Cann CE, 1981).

Las técnicas de análisis de activación neutrónica están en fase de experimentación y se basan en la cuantificación de la presencia de átomos de calcio en los tejidos, en función de su absorción selectiva por fotones gamma o rayos X de baja energía. Requieren aparatos costosos cuya fuente de energía



puede ser un acelerador (ciclotrón) o un radionucleotido generador de neutrones (Maziere B, 1981).

Por último, la ecografía ósea es una técnica aún no suficientemente validada (Langton CM, Palmer SB, Porter RW, 1984, Palmer SB, Langston CM, 1987) con dos principios: 1) medición de la velocidad al atravesar el sonido el hueso (calcáneo, rótula) y 2) atenuación del ultrasonido al pasar por el hueso. Estas características han sugerido que además de la densidad ósea, la ecografía podría dar información sobre la elasticidad (McCloskey EV y cols, 1990).

Tabla I. 3. Comparación de las técnicas para la medición de la masa ósea.

VARIABLE	SEA	DPA	QTC	DXA
Fuente	I125	Gd153	Rayos X	Rayos X
Duración meses	6	12 - 18	NA	NA
Dosis ex- posición	6-18 mrem	1-10 mrem	100-1000 mrem	< 5 mrem
Tiempo de estudio	10 minutos	20-30 minutos	10 minutos	6 minutos
Resolución	1 mm <sup>2</sup>	3 mm <sup>2</sup>	1 mm <sup>2</sup>	1 mm <sup>2</sup>
Sitio de estudio	Antebrazo Calcáneo	Columna Cadera	Columna Cadera	Columna Antebrazo Cadera Cuerpo Total

**Tabla I.4. Comparación de las técnicas para la medición ósea.**

<b>VARIABLE</b>	<b>SPA</b>	<b>DPA</b>	<b>QTC</b>	<b>DXA</b>
<b>% CV in vitro</b>	1-2	1-2	0.5	0.4
<b>% CV in vivo</b>	3	2-3	3-5	1-2
<b>Exactitud</b>	1-5 %	3-5 %	5-15 %	3-5 %
<b>Detemi- nación</b>	Integral	Integral	Trabecu- lar	Integral
<b>Error grasa</b>	No	No	Si	No

### **I.9.3.- Masa ósea y riesgo de fracturas.**

Ya hemos señalado como una de las bases racionales de la indicación de la densitometría ósea, la estimación del riesgo de fracturas. Este en cualquier situación depende del grado del traumatismo sufrido y de la capacidad del esqueleto de resistir a tal fuerza. La densidad mineral ósea, se correlaciona

estrechamente con la fuerza ósea, por lo que al disminuir a partir de un cierto nivel, las fracturas ocurren espontáneamente. Se estima que tan solo un 5% de las caídas dan lugar a una fractura, por lo que factores como la orientación de la caída, factores ambientales, disfunciones orgánicas, etc, deben también influir. Otros factores que influyen la fuerza ósea (alteraciones en la arquitectura interna, anomalías de la matriz ósea o en la mineralización, y la acumulación de microfracturas) y que en la actualidad no pueden ser determinados con la densitometría es verosímil que también intervengan.

La estrategia actual es identificar los individuos con **riesgo elevado** de osteoporosis, antes de que la masa ósea descienda a niveles de fractura (Black DM y cols, 1992). Esto es difícil de realizar dado que no hay a veces síntomas de osteoporosis antes de que ocurran tales fracturas .

Para llegar a este diagnóstico de **Osteoporosis prefractura**, se han intentado diversos índices indirectos del riesgo de fractura. Hasta la fecha no ha sido posible confeccionar un índice clínico con estos factores, capaz de identificar adecuadamente estos pacientes.

Realizando una combinación de estos factores y relacionándolos con diferentes sitios de fractura, se ha conseguido tan solo clasificar correctamente a menos de un 65% de mujeres con masa ósea baja en cualquier sitio (Melton LJ; Kan SH, Wahner HW, Riggs BL, 1988). Tampoco han logrado este objetivo la determinación de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, valorados como más útiles para mostrar un status óseo del momento, así como para la

valoración de respuestas terapéuticas.

#### **1.9.4.- Valor predictivo de la densitometria ósea.**

Diferentes estudios prospectivos han señalado la asociación entre fractura y densidad mineral ósea (BMD). Wasnich y cols,1991, han confirmado la relación inversa entre BMD medida en diferentes sitios y el riesgo subsecuente de fracturas. Hay evidencia de que la masa ósea puede predecir la probabilidad de futuras fractura. Sin embargo, la masa ósea de personas con fracturas se superpone en parte con la de personas sin fracturas. Esto implica que la medición de la masa ósea no es diagnóstico de fractura, sino que indica el riesgo de (masa ósea baja) de futuras fracturas y puede servir para la estratificación de una manera similar al colesterol o la tensión arterial, para las hiperlipemias o hipertensión arterial.

Hui y cols.1989, han demostrado que la determinación de la masa ósea en el antebrazo, predice la futuras fracturas, incluso ajustándola por edades. Se están desarrollando tablas para estimar el riesgo relativo para todas las fracturas: en la mayoría de los casos el riesgo relativo de fracturas posteriores aumenta entre 1.5 a 2.0 por cada cambio de  $\pm 1$  DS.

Aunque la medición en cualquier sitio (Cummings SR, y cols, 1993) puede ser adecuada para predecir el riesgo de fractura a cualquier otro nivel, los estudios sugieren que la fractura de cadera se asocia mas fuertemente con la baja masa

ósea medida en cadera, que medida a otro nivel, y así sucesivamente.

En nuestro país, el grupo Multicéntrico de Investigación en Osteoporosis, del que formamos parte, ha establecido el **nivel crítico de fractura** en la población española. Para ello se ha estudiaron 418 pacientes de 59 a 90 años,(116 varones y 302 mujeres) con una primera fractura de cadera y densitometría practicada en los 15 días postfractura. En los estudios de columna lumbar y en todas las zonas de la cadera, la BMD era inferior en lo pacientes con fractura respecto a la población control, que correspondía al estudio previo de normalidad, siendo a nivel lumbar donde las diferencias fueron menos acusadas. El **umbral de fractura** por debajo del cual se sitúan el 90% de los pacientes fracturados fue de 0.747 g/cm<sup>2</sup> para los varones y 0.638 g/cm<sup>2</sup> para las mujeres, con un valor medio de 0.680. El análisis de curvas ROC, que establece la curva con mejor sensibilidad y especificidad, demostró que la curva del cuello femoral en estos pacientes, era la que presentaba una mejor relación entre sensibilidad y especificidad. Esto confirmaba que la medición a nivel del hueso afecto, tiene la mejor relación con la fractura a dicho nivel.

## **I.10.- HORMONAS TIROIDEAS Y METABOLISMO OSEO**

### **I.10.1. Cambios en el remodelado óseo y hormonas tiroideas.**

El remodelado óseo es un proceso que ocurre a lo largo de toda la vida por el que se reemplaza el hueso antiguo por hueso nuevo y que tiene lugar de dos diferentes formas según se trate de hueso cortical o trabecular.

En el hueso trabecular, el osteoclasto inicia el proceso excavando un agujero que tiene una profundidad de unos 40 a 60 micrómetros, y que dependiendo de la edad del individuo puede durar de 30 a 40 días. Entonces los osteoblastos invaden rellenando la superficie lacunar y formando una matriz que se mineraliza posteriormente en un período de alrededor de 150 días en los individuos jóvenes.

En el hueso cortical el remodelado tiene lugar en túneles labrados por los osteoclastos y la formación ósea se inicia detrás del osteoclasto, rellenando el túnel afilado hecho por aquellos. La duración de este proceso se ha estimado en algo menos, alrededor de unos 100 días. Existen pues, dos procesos diferentes que rellenan el hueso antiguo y nuevo en los huesos trabecular y cortical.

#### Estudios in vitro.

Se ha podido confirmar que el efecto de las hormonas tiroideas sobre el hueso, es realizado a través de receptores. Rissoli y cols, 1986, han podido

demostrar receptores dentro del núcleo para la triyodo-tironina en las células óseas humanas y que hay una saturación entre los 30 y 60 minutos. En relación a la especificidad de esta ligazón, se ha visto que la T3 tiene mayor afinidad por los receptores nucleares, seguida de la T4 y de otros análogos de las hormonas tiroideas. En el hombre tres isoformas de receptores a las hormonas tiroideas han sido descritas: TR alfa-1 y TR beta que son variantes funcionales y la TR alfa 2, que es funcional y es no ligante (DeGroot et al 1989).

Aunque existen pocos datos respecto a la acción de las hormonas tiroideas sobre los dos tipos de células implicadas en el remodelado óseo, se ha podido demostrar que las hormonas tiroideas T4 y T3 provocan la liberación del calcio por activación de los **osteoclastos** de una manera dosis dependiente. Aumentando las concentraciones de T4 y T3 en los cultivos se ha podido demostrar una mayor reabsorción ósea con liberación de Ca<sup>45</sup> en tejidos de órganos de rata (Mundy y cols 1976).

#### Respuesta de los osteoclastos in vitro.

Algunos discuten la presencia de receptores en los osteoclastos para la T3. Debido a las dificultades en obtener osteoclastos puros en cultivos y a la falta de líneas celulares de osteoclastos, estudios de ligazón y mRNA nucleares, no han podido realizarse. Sin embargo, Allain y cols 1992 y Britto y cols, 1992, han demostrado que osteoclastos aislados funcionantes son incapaces de responder directamente a la T3 aumentando la reabsorción ósea, pero que si lo hace, si otras células óseas están presentes. Parece concluirse por tanto, que por lo menos en relación a esta función, la respuesta del osteoclasto a la T3 esta mediada por otra célula presente



en el hueso, presumiblemente el osteoblasto.

Mundy y cols, 1976, describieron un aumento del número de osteoclastos en respuesta a la T3, consistente con un efecto en el desarrollo de estas células, hecho no confirmado por otros autores (Allain TJ y McGregor AM, 1993).

La iniciación de la reabsorción ósea requiere la exposición del osteoclasto a la superficie celular y remover la matriz no mineralizada por la colagenasa. Hay indicios de que los osteoblastos podrían regular ambos sucesos. La superficie ósea esta normalmente cubierta por osteoblastos en reposo, de tal manera que la exposición de la matriz a los osteoclastos requerirá que estos, se muevan o cambien de forma (Jones y Boyde, 1976, Miller y cols, 1976). Igualmente, los osteoblastos se ha demostrado que producen procolagenasa, al igual que los enzimas e inhibidores que regulan la actividad de la colagenasa (Hamilton y cols 1984, Heath y cols 1984). Aunque estos procesos no han sido estudiados exhaustivamente en la actualidad, un efecto en el inicio de la reabsorción sería consistente con la observación en el hueso del hipertiroidismo de un aumento en la frecuencia de activación (Moskilde & Melsen, 1978).

#### Respuesta de los osteoblastos in vitro.

Recientemente Kassen y cols, 1992, han descrito que la T3 podría estimular la proliferación de los osteoblastos humanos primarios en cultivos. La producción de proteínas asociadas con la formación de la matriz es estimulada por la T3 a dosis inferiores que la que inhiben la replicación, pero en todo caso farmacológicas. Así la Fosfatasa alcalina, la osteocalcina y la producción de colagena se pueden estimular por la T3 en cultivos celulares ROS 17/2.8 (Rizzoli y cols, 1986). La T3

también aumenta la síntesis secreción de factores de crecimientos y proteínas ligantes por los osteoblastos. Por lo tanto, IGF-1. y la IGF BP2 son aumentadas por la T3 en cultivos celulares óseos de ratas (Varga y cols, 1992).

Un trabajo reciente (Lakatos y Stern, 1992) señala que es posible que la ligazón de la T3 al receptor nuclear puede no ser el único mecanismo a través del cual las hormonas tiroideas influencia la actividad celular ósea, describiendo aumentos de inositol bis- y trifosfatos a esta exposición, lo que sugiere que se activa la vía del inositol fosfato.

En relación al osteoblasto se ha encontrado aumento en la proliferación celular y de la fosfatasa alcalina, de manera proporcional a la dosis de T3 en el medio de cultivo aunque de intensidad menor si se comparan con los provocados por el flúor o la GH, puesto que tan solo se consigue un 125% de incremento. Paradójicamente la T3 inhibe la síntesis de colágeno in vitro.

#### **1.10.2.- Hormonas Tiroideas y crecimiento longitudinal óseo.**

Las hormonas tiroideas son cruciales para el crecimiento óseo óptimo en humanos. Estudios anteriores, han demostrado que la hormonas tiroideas estimulan el crecimiento óseo indirectamente a través de aumentar la secreción de GH (Hervas F, y cols, 1975) y directamente por mecanismos GH-independientes (Thorngren KH, Hansson LI, 1973). Esto se ha podido confirmar por la observación de que las hormonas tiroideas son necesarias para la formación de células hipertróficas en la región epifisaria de ratas tiroidectomizadas e hipofisectomizadas, y de que la GH

no puede reemplazar a las hormonas tiroideas en este procesos de maduración (Lewinson D, y cols, 1989).

Los mecanismos celulares para el efecto GH independiente de las hormonas tiroideas no están aún claros. Las hormonas tiroideas pueden estimular la producción de IGF-1 en hígado perfundido de rata (Ikeda T y cols, 1989) y aumentar también los niveles de IGF-1 mRNA en el hígado de ratas hipofisectomizadas (Wolf M, Ingbar SH, Mose A, 1989), implicando que las hormonas tiroideas podrían estimular el crecimiento óseo longitudinal a través de aumentar los niveles circulantes de IGF-1. Recientemente, se ha demostrado que las hormonas tiroideas regulan directamente la proliferación y maduración de los condrocitos epifisarios in vitro (Ohlsson C, y cols, 1992).

### **I.10.3 Efectos bioquímicos y moleculares de las hormonas tiroideas sobre el hueso.**

En 1976, Mundy y cols fueron los primeros en demostrar que las hormonas tiroideas tenían un efecto directo in vitro sobre la reabsorción ósea. Esta liberación de Ca<sup>45</sup> al medio era inhibida por la calcitonina y por el cortisol. Este efecto de las hormonas tiroideas, requiere al menos dos días de estimulación para que tenga lugar (Klausofer y cols, 1989). Su acción sobre el hueso, es inferior al provocado por la PTH, y mientras la calcitonina no inhibe la reabsorción inducida por la PTH si lo hace con las hormonas tiroideas T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>.

Dado que hay receptores para la PTH en los osteoblastos, que pueden mediar los

efectos de esta sobre los osteoclastos se ha postulado lo mismo para las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas estimularían la reabsorción ósea por un efecto indirecto. Pero este papel no ha podido ser confirmado por los osteoblastos. Las hormonas tiroideas también ejercen un efecto directo no genómico sobre las células óseas.

#### **I.10.4.- Patogenia de las alteraciones en el metabolismo óseo inducidas por las Hormonas Tiroideas.**

El mecanismo a través del cual las hormonas tiroideas alteran el remodelado óseo es objeto de controversia. Un intento de esquema integrado podría ser el siguiente: Las hormonas tiroideas estimulan la reabsorción ósea a través de mecanismos no bien aclarados, efecto directo (Mundy y col, 1976) o mediado por factores de activación de los osteoclastos o interleukina 1 (Mundy GR, Luben RA, Raisz LG, Oppenheim JJ, Buell DM, 1974, Gowen M, Wood DD, Ihrie EF, McGuire MKB, Russel GG, 1983) o aumentando la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos a las catecolaminas con aumento de AMP cíclico (Karlberg BE, Henrikson KG, Andersson RGG, 1974) lo que conlleva a una liberación de calcio, fósforo e hidroxiprolina del hueso. Los niveles elevados de calcio sérico, podrían entonces suprimir la secreción de PTH (Bouillon R, De Moor P, 1974), lo que a su vez, aumentaría la reabsorción tubular de fósforo, pero disminuirían la reabsorción fraccionaria de calcio. El aumento en la movilización del fósforo del hueso, y la disminución en su aclaramiento fraccional, podrían explicar el aumento del fósforo

sérico en algunas circunstancias. La hipercalcemia y el aumento en la filtración glomerular, aumentan la sobrecarga de calcio filtrado, lo que junto con una disminución en la reabsorción fraccionaria de calcio, da lugar a hipercalciuria (Auwerx J, Bouillon R, 1986).

Ambos factores, la PTH baja y la hiperfosforemia, inhiben la hidroxilación renal de la vitamina D (formación de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , dando lugar a niveles bajos de este activo metabolito (MacFarlane A, Mawers EB, Berry J, Hann J, 1983) necesario para la absorción intestinal de calcio y fósforo. El resultado final de esta cadena, sería la hipercalciuria y la absorción intestinal disminuida de calcio, lo que conduce a un balance negativo de calcio.

### **Implicaciones clínicas.**

Es importante conocer los efectos que sobre el hueso pueden ocasionar las hormonas tiroideas. El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado del hipertiroidismo significa evitar complicaciones esqueléticas severas.

Para entender los cambios del remodelado óseo in vivo, conviene revisar los cambios observados con la biopsia ósea en pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo. Para ello, se recurre a estudiar la secuencia del remodelado óseo en biopsias óseas a través de realizar una medida estandarizada con el microscopio, combinada con la técnica de marcaje doble de tetraciclinas que permite investigar la profundidad que cava el osteoclasto y compararlo con la formación de hueso nuevo, estableciendo si el balance entre formación y reabsorción es positivo o negativo.

En los pacientes con hipertiroidismo, se describen varios cambios. El período de reabsorción es mas corto, durando alrededor de 18 días en alcanzar la misma profundidad que los normales llegan en 45 días. También hay un menor período de duración de formación en los hipertiroideos y que el grosor medio de las paredes de la trabeculas era menor respecto a controles de la misma edad.

En los pacientes con hipotiroidismo hay cambios contrarios, el período de remodelado se prolonga notablemente hasta los 700 días, frente a los 170 días de los normales. También una reducción severa de la profundidad media en las lagunas de reabsorción indicando que se inhibe la actividad osteoclástica. Se ha podido demostrar un balance positivo en estos pacientes. También es necesario, señalar que hay modificaciones de la frecuencia del ciclo del remodelado en estas enfermedades. El número de ciclos del remodelado óseo, está notablemente disminuido en un 20-30% en el hipotiroidismo e incrementado en el hipertiroidismo. Así aunque el balance es positivo en el hipotiroidismo, dado lo prolongado de estos ciclos, no tiene consecuencias en aumentar la masa ósea. Por el contrario, en el hipertiroidismo si estas alteraciones se prolongan en el tiempo puede ocasionar una pérdida acelerada ósea.

#### **1.10.5.- Masa ósea en el hipertiroidismo.**

Se ha descrito que la densidad mineral ósea está reducida en un 12.6% a nivel lumbar en el hipertiroidismo y aumenta en un 3.7%, tras un año de tratamiento

antitiroideo debido a los cambios del turnover (Krolner y cols., 1993). La pérdida ósea ha sido descrita como completamente reversible utilizando técnicas de análisis de activación neutrónica (Bayley TJ y cols, 1990, Cohn SH y cols, 1981). Sin embargo aunque otros han encontrado que persistía la disminución de la densidad mineral ósea del antebrazo, al cabo de 7 años de curación del hipertiroidismo (Nielsen y cols, 1979) aunque hay que recordar que se trataba de un estudio vertical, con lo que no se puede precisar la masa ósea de la que partían.

En un estudio con seguimiento de cinco años, Rosen y Adler (1992) encontraron un aumento de la masa ósea lumbar en aproximadamente 11%. Antes del tratamiento, las Z scores de estos pacientes, no eran significativamente diferentes de los controles, por lo que al final de este período, tuvieron realmente un incremento mayor que los controles. Bayley y cols, (1980) también han encontrado un aumento del 13% en un período de estudio de cinco años. Contrariamente, Toh y cols, 1985, describen una reducción del 17% en la BMD del antebrazo antes del tratamiento, pero que continuo descendiendo durante el primer año del tratamiento, y que se registro un discreto incremento, persistieron valores menores a pesar de haber alcanzado el eutiroidismo.

Otro tema objeto de discusión, es la relación entre fractura e hipertiroidismo. Esclarecer esta asociación es tan importante, que basta con recordar que el riesgo de fractura de cadera en una mujer de 50 años, se estima en un 16%, y que aproximadamente una cuarta parte de ellas, fallecen en los 12 meses del accidente y puede llegar a incapacidades en el 50% (Cummings y cols, 1989).

Bauer y cols, 1992, realizaron un estudio prospectivo de cuatro años de duración en

mujeres con edad superior a los 65 años con historia previa de hipertiroidismo, encontrando un riesgo relativo de fracturas por estas de 2.4 veces más que las mujeres sin esta historia. Por otro lado, Fraser y cols (1971) en dos años de seguimiento de tratamiento del hipertiroidismo, la osteoporosis continuó persistiendo en las mujeres mayores y se asoció con aumento de fracturas, a pesar de que en hombres y mujeres jóvenes la masa ósea había sido restaurada. Esto parece señalar que la edad, el sexo y el status menopáusico, podrían tener un papel importante en la respuesta del hueso al hipertiroidismo y en su recuperación. Por lo tanto aún existe controversia sobre el grado de reversibilidad de estos cambios óseos inducidos por el hipertiroidismo.

Estos cambios se acompañan de alteraciones secundarias en el metabolismo mineral y óseo, caracterizados por una pérdida de fosfatos y calcio por el riñón, aumento del calcio sérico que inhibe la PTH y consecuentemente la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  con una mayor pérdida ósea.

Hoy día se estima que las hormonas tiroideas estimulan el reclutamiento de los osteoclastos y osteoblastos, aumentando el turnover óseo. Sin embargo, la síntesis osteoblástica de colágeno es inhibida. El hipertiroidismo lleva a un estado de pérdida ósea acelerada, en parte irreversible, sobre el que una pérdida reversible ósea se superpone. Las pérdidas óseas, son más acentuadas por las pérdidas urinarias y fecales de calcio y fosfatos, pudiendo contribuir los bajos niveles de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . En cambio el hipotiroidismo podría actuar preservando, o incluso en algunos casos aumentando la masa ósea.



#### I.10.4 Consecuencias clínicas de la hormonas tiroideas sobre el hueso.

Se venía aceptado que había relativamente poco riesgo asociado con el tratamiento prolongado con hormonas tiroideas, por lo que incluso se administraba frecuentemente en dosis suprafisiológicas.

Hasta hace menos de una década, que se dispone de radioinmunoanálisis sensibles para la determinación de hormonas tiroideas, es verosímil que la mayoría de los pacientes tratados por hipotiroidismo estaban siendo sobrepasados en sus necesidades. Los **RIA de 3 y 4 generación de TSH**, han sido importantes para evitar esto. Sin embargo, aún persisten los problemas en algunas condiciones clínicas que requieren tratamiento supresor con hormonas tiroideas, como los tiroidectomizados por cáncer tiroideo y los bocios no tóxicos, en donde la supresión de la TSH se considera recomendable.

El disponer de la determinación urinaria de crosslinks de Piridinium (PYD) y Deoxipiridinium (DPD) ha permitido a Harvey y cols, 1991 estudiar el **turnover inducido** por estas hormonas. Hay un marcado aumento de estos marcadores en los hipertiroideos que se correlaciona con la T3 séricas. En el tratamiento con hormonas tiroideas normalizando la TSH, no se encontró alteraciones en la osteocalcina sérica ni en los crosslinks PYD y DPD. En los pacientes recibiendo hormonas tiroideas **supresoras de la TSH**, si se encontró aumento de osteocalcina y de estos crosslinks. Ross y cols, 1987 fueron los primeros en señalar que había una pérdida ósea radial en los pacientes con tratamiento prolongado con Levo-Tiroxina.

Otros autores demostraron que pacientes sobretratados tenían pérdida ósea a nivel de trocánter femoral y del cuello femoral, pero con densidad mineral ósea normal a nivel lumbar (Paul LT y cols, 1988). Diamond y cols, 1991 en la Clínica Mayo, señalaron que en **mujeres postmenopáusicas**, tratadas con hormonas tiroideas, había una disminución en la densidad mineral en la región lumbar, cuello femoral y en antebrazo, pero que sin embargo, en las mujeres premenopáusicas, sólo se registraba esta pérdida ósea en el cuello femoral durante el tratamiento prolongado con hormonas tiroideas sustitutivas.

En otro estudio, por Krohn y cols en 1991, en **mujeres premenopáusicas**, había una correlación directa entre la densidad mineral ósea del cuello femoral y el índice de tiroxina libre, en tratamiento supresor con hormonas tiroideas. Greespan y cols 1991, describió mínimos cambios en la densidad mineral lumbar de mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, que también eran similares a los encontrados en cadera, aunque algo más pronunciados.

Stall y cols en 1990 encontró una disminución de hueso en mujeres postmenopáusicas a nivel de cadera, columna y radio, medida como variación anual. Addlin en 1991, también ha señalado pequeña pero significativa disminución ósea a nivel lumbar, cuello femoral, área trocánterea y triángulo de Ward en pacientes sometidas a tratamiento con hormonas tiroideas por hipotiroidismo. Mas recientemente, en 1992 Stepan y cols, describieron disminución en la BMD en pacientes tratadas a largo plazo con L-T4, y que esto se correlacionaba con el marcador osteoclástico TRAP. En 1990, Taelman determinaron la BMD en pacientes con bocio tratadas con hormonas tiroideas, y la encontraron disminuida

a nivel distal y proximal de antebrazo.

Hay datos que señalan como se ha comentado, que en circunstancias en las que las hormonas tiroideas están francamente elevadas (hipertiroidismo) hay una pérdida residual de hueso que no se recupera con el control de la enfermedad a eutiroidismo (Eriksen EF y cols, 1985). Rosen y Adler 1992) confirman un aumento de la BMD lumbar al cabo de cinco años en pacientes con hipertiroidismo, que se recupera a normalidad con el tiempo y control de la enfermedad.

Sin embargo, en 1992 Gann y cols, publicaron la medición del contenido y densidad mineral ósea en pacientes con hipertiroidismo con TSH normal y/o suprimidas, no encontrando cambios en estos parámetros a lo largo del tiempo. Ribot y cols en 1990 determinaron la BMD en varones y mujeres pre y postmenopáusicas con hipotiroidismo, confirmando una disminución en la BMD en el primer año durante el tratamiento pero a largo plazo hay una restauración de esta pérdida ósea.

Toh S y Brown PH en 1990 publicaron un estudio de tres años de seguimiento de pacientes varones hipotiroideos, tratados con dosis sustitutivas de hormonas tiroideas, refiriendo que el contenido mineral no sufría modificaciones. Probablemente explicado porque los varones no tienen los factores de riesgo de pérdida ósea que las mujeres.

Finalmente en 1992, en Lancet aparece un trabajo de Franklin JA y cols, señalando que la administración prolongada de L-4, no produjo cambios en la densidad ósea del fémur o lumbar, sin relación con que los niveles de TSH se encontraron normales o suprimidos, ni tampoco encontraron correlación con el tiempo del

tratamiento, en pacientes con Cáncer tiroides o hipotiroideos. Si encontraron una perdida sugestiva de hueso, en los pacientes con antecedentes previos de hipertiroidismo.

La BMD espinal fue medida recientemente, en 195 sujetos tomando hormonas tiroideas, encontrando que la vejez y la historia de hipertiroidismo previo tenían un efecto deletéreo sobre la BMD, y que la BMI se encontraba positivamente asociada con la BMD en estos pacientes. De nuevo señalan (Watoski, Duncan y cols) que la dosis de hormonas tiroideas, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad tiroidea, la tiroidectomía o el índice de hormonas tiroideas libres no influencia la BMD inicial o los cambios sobre la BMD espinal a lo largo del tiempo. Esencialmente, también encontraron resultados similares al estudiar los efectos de las hormonas tiroideas sobre la densidad mineral de la cadera en 157 pacientes. La edad se encontró asociada con una disminución y la BMI con un aumento de la BMD de la cadera. Igualmente una historia de hipertiroidismo previo se asoció a una disminución de la BMD de la cadera en los tres sitios de estudio. Ningún otro parámetro clínico influenció significativamente la BMD de la cadera inicial ni tampoco con el tiempo.

Por lo tanto todos estos resultados son negativos, excepto en pacientes con historia previa de hipertiroidismo, pero conviene señalar que han sido realizados en tratamientos por 1 a tres años. Recientemente, Watorski y cols, 1992 (Journal of Thyroid), han estudiado la incidencia de fracturas en pacientes postmenopáusicas recibiendo tratamiento con hormonas tiroideas no encontrando aumento, aunque si tendencia ocurrir más tempranamente, pero si se quitan los 9 que tenían historia

previa de hipertiroidismo y 2 por cáncer tiroideo, estas diferencias desaparecían. Baran y Braverman, en 1992, escriben un editorial en el Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, en el que sugieren que se requieren estudios prospectivos para determinar los beneficios potenciales de administrar antiresortivos óseos (ejem. calcitonina, difosfonatos) como terapia coadyuvante en los pacientes en los que se suprime los niveles de TSH con hormonas tiroideas.

Recientemente en el JCE&M, (Rosen y cols) se estudiaron tras pamidronato iv. dos días antes de dar citomel (preparado de hormona tiroidea) observando una disminución en la osteocalcina, de la hipercalciuria y en el aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina. También encontraron disminución del PYD con la administración previa de pamidronato, confirmando la eficacia de estos difosfonatos sobre los efectos adversos que sobre el hueso pueden tener las hormona tiroideas.

#### **La importancia de la dosis de Tiroxina.**

Un problema que abordan muchos de estos trabajos, es si la dosis de Tiroxina y por tanto los niveles de TSH, guardan relación con el desarrollo de la osteoporosis. Bauer y cols, 1992, sólo encontraron un pequeño aumento del riesgo de fractura de cadera cuando la dosis de T4 era de 150 µg/d o mayor, comparada con la dosis de 100 µg/día o menor, que ciertamente no era significativamente diferente. Similarmente, estudios en los que se ha encontrado correlación entre los marcadores óseos y la BMD y los test de función tiroideas o la dosis acumulativa de Levo-Tiroxina, sugieren que podría ser importante. Sin embargo, no todos los estudios confirman esto. Greenspan y cols, 1991, no han podido encontrar

correlación entre la BMD y la función tiroidea, Franklin y cols, 1992, no encontraron efecto en la BMD de los pacientes con dosis de T4 supresoras de la TSH y Ribot y cols, 1990, no encontraron ninguna diferencia respecto a si los pacientes estaban en dosis supresoras o no.

Hay que señalar, que en nuestro criterio, los estudios en los que si se encontró un efecto del tratamiento con T4 sobre la BMD, como los de Ross y cols, 1987, Stall y cols, 1990, Taelman y cols, 1990 y Diamond y cols, 1991, se han caracterizado por estudiar tan sólo pacientes con dosis supresoras de T4, mientras que Kun y Pun, 1991, solo consideraron pacientes con dosis no supresoras, por lo que un análisis respecto a la importancia de la dosis no puede realizarse a partir de estos estudios.

# **OBJETIVOS**

## II.- OBJETIVOS

Los objetivos planteados en la realización de esta tesis han sido:

### \* Metodológicos:

Determinar la precisión y exactitud de la densitometría con DXA en la medición de masa ósea.

### \* Clínicos:

- 1.- Estudiar la densidad mineral y el remodelado óseo en pacientes con Cáncer de Tiroides, intervenidos (tiroidectomía total) y sometidos a tratamiento con hormonas tiroideas.
- 2.- Determinar y evaluar de acuerdo con diferentes criterios densitométricos, la frecuencia de la pérdida ósea en estos pacientes.
- 3.- Analizar la influencia de factores como la edad, sexo, status menopáusico, duración de la enfermedad y parámetros antropométricos (peso, talla, BMI) en la masa ósea de pacientes con Cáncer de Tiroides.
- 4.- Analizar factores dependientes del estilo de vida (ejercicio, tabaquismo, ingesta de calcio) sobre la densidad mineral ósea de estos pacientes.



- 5.- Estudiar la relación entre la masa ósea en diferentes zonas (región lumbar, fémur proximal y radio distal) con los niveles de Hormonas Tiroideas y con el grado de supresión de la secreción de TSH.
- 6.- Determinar la relación entre dosis media diaria, dosis acumulativa y dosis por kg. de peso de Hormonas Tiroideas y masa ósea.
- 7.- Estudiar la correlación existente entre las distintas zonas de medición ósea realizadas en los pacientes con Cáncer de Tiroides.
- 8.- Determinar la variación anual de masa ósea en estos pacientes en comparación con la población normal
- 9.- Comparar la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas con Cáncer de Tiroides, con mujeres postmenopáusicas con Tiroiditis Linfocitaria Crónica y de la Unidad de Menopausia con Síndrome Climatérico severo.
- 10.- Establecer el riesgo de fractura aplicable a estos pacientes de acuerdo con el umbral de fractura de nuestra población.

# **SUJETOS Y METODOS**

### **III.- SUJETOS Y METODOS**

En este apartado se recogen las características generales de los pacientes estudiados, sujetos controles, así como los métodos, técnicas utilizadas y tratamiento estadístico.

#### **III.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

El Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital 12 de Octubre, estableció una consulta de Neoplasias Tiroideas en el año 1978, con un protocolo de diagnóstico y seguimiento para aproximadamente 260 pacientes.

La parte inicial del trabajo consistió en ofertar el estudio metabólico y densitométrico óseo a estos pacientes. La Historia Clínica de los pacientes que voluntariamente aceptaron participar fue revisada y se excluyeron, todos aquellos pacientes que tenían otra enfermedad crónica asociada o que tomaban fármacos que interfieren en el metabolismo del hueso. Aquellos pacientes que tomaban Vitamina D por hipoparatiroidismo secundario a la tiroidectomía total, fueron incluidos para ser analizados con esta peculiaridad. También fueron excluidos los pacientes con trastornos degenerativos artrósicos, lordosis, cifosis y/o escoliosis importantes y calcificaciones vasculares.

En 114 pacientes, que aceptaron el estudio, se realizó un estudio bioquímico sanguíneo de rutina, hormonal y de marcadores óseos. En la misma semana de

esta extracción sanguínea los pacientes fueron citados para:

- 1) Estudio densitométrico de columna vertebral región L-L4;
- 2) Estudio densitométrico de Cadera: regiones total, Triángulo de Ward, región intertrocanterea, cuello femoral y región trocanterea.
- 3) Estudio densitométrico de antebrazo, con medición en región ultradistal, medio-regional y 1/3 distal de radio.

Para obtener la **tasa de variación anual de la densidad ósea** en los pacientes tratados con hormonas tiroideas, se procedió a repetir estos tres estudios (columna, cadera y antebrazo), y a obtener el porcentaje de variación anual:

$$\% \text{ Variación anual} = \frac{\text{BMD2} - \text{BMD1}}{\text{BMD1}} \times 100 ,$$

donde BMD1 es en cada caso la primera exploración, y BMD2 el segundo estudio densitométrico practicado.

Como **población control** (Tabla III.1), se han utilizado los siguientes grupos:

1) **Controles sanos:** 2441 sujetos aparentemente sanos obtenidos de la población española dentro de un estudio multicéntrico, agrupados por edad y sexo para servir de punto de referencia a los valores de masa ósea (BMD) de los pacientes estudiados. Se excluyeron para este estudio, todos aquellos sujetos con sospecha de patología o que requirieran medicamentos que podían influir en la mineralización ósea.

2) **Mujeres postmenopáusicas:** 53 mujeres con síntomas climatéricos severos fueron aleatoriamente seleccionadas de la población enviada por la Unidad de Menopausia del Departamento de Ginecología de nuestro centro, para su estudio densitométrico. Se trataba de 53 mujeres menopáusicas

con edad de  $49.3 \pm 5.2$  años, con una duración media de 24 meses (rango 11 a 61 meses) de amenorrea, que cumplían los criterios anteriormente señalados para no ser excluidas y que tampoco habían iniciado su tratamiento con estrógenos.

De acuerdo con una escala clínica su sintomatología había sido evaluada como severa, con niveles de estradiol séricos bajos ( $<100$  pmol/l)(Naessen T, Persson I, Ljunghall S, Bergstrom R, 1992)

3) **Controles con fractura de cadera:** 409 pacientes (294 varones y 115 mujeres) con edad de 59 a 90 años de edad, (edad media  $75 \pm 7$  años) ingresados por primera fractura de cadera y en los cuales fuese posible la realización del estudio densitométrico en los 15 días siguientes a la aparición de la fractura. Fueron criterios de exclusión, la presencia de fractura de cadera bilateral, segunda fractura de cadera, la presencia de prótesis o patología articular contralateral, las fracturas patológicas y las acontecidas por un traumatismo intenso. Estos pacientes fueron estudiados en nuestro centro y en otros 11 centros hospitalarios españoles dentro del estudio multicéntrico señalado, con el objetivo de establecer el umbral de fractura de cadera de nuestra población española.

4) **Pacientes postmenopáusicas con Tiroiditis Linfocitaria Crónica:** 10 mujeres diagnosticadas por la clínica, con punción aspiración de tiroides compatible con Tiroiditis Autoinmune Crónica y con anticuerpos antitiroideos, microsomales y tiroglobulina positivos.

**TABLA III.1.- RESUMEN GENERAL DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN ESTE ESTUDIO.**

Sujetos	Varones	Mujeres	Total
Neoplasias Tiroideas	18	96	114
Tiroiditis Linfocitaria Cronica	-	10	10
Posmenop. con Síndrome Climatérico	-	53	53
Normales	1136	1305	2441
Fractura de cadera	294	115	409

### III.2.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Todos los participantes se ofrecieron de forma voluntaria para participar en el estudio, ninguno de ellos tomaba, ni habia tomado en los seis meses previos, ningun tratamiento que pudiese producir alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico (aparte de sus tratamientos específicos) y/o la masa ósea. Las características generales y criterios de inclusión y exclusión se han recogido en la metodología específica. A todos los participantes se les rellenó el siguiente protocolo:

**PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL METABOLISMO MINERAL Y OSEO.****A) DATOS DE FILIACION**

- 1.- Nombre:
- 2.- Historia No:
- 3.- Teléfono:
- 4.- Fecha de Nacimiento:
- 5.- Edad:
- 6.- Sexo:
- 7.- N° DXA:
- 8.- Profesión:

**B) DATOS ENFERMEDAD TIROIDEA:**

- 9.- Fecha Tiroidectomia:
10. Tiempo transcurrido:
- 11.-Diagnostico histológico:
- 12.-Fármaco y dosis:

**C) DATOS GENERALES Y ANTROPOMETRICOS:**

- 13.-Tabaco:
- 14.-Alcohol:
- 15.-Ingesta de calcio:
- 16.-Ingesta de café:
- 17.-Ejercicio:
- 18.-Menarquia:
- 19.-Menopausia:

- 20.-Menopausia adquirida:
- 21.-Hipofuncion ovárica:
- 22.-Enfermedad de Graves:
- 23.-Tiroiditis:
- 24.-Hipoparatiroidismo:
- 25.-Historia dolores óseos:
- 26.-Fracturas espontáneas:
- 27.-Osteoporosis radiológica:
- 28.-GAV:
- 29.-Estado psíquico:
- 30.-Peso:
- 31.-Talla:
- 32.-BMI:
- 33.-TAS:
- 34.-TAD:
- 35.-Pulso:

#### **D) DATOS ANALITICOS:**

- |                          |                              |
|--------------------------|------------------------------|
| 36.-Calcio sérico:       | 37.-Fósforo sérico:          |
| 38.-Creatinina sérica:   | 39.-Proteinas totales:       |
| 40.-Calcio corregido:    | 41.-Fosfatasa alcalina       |
| 42.-PTH sérica:          | 43.-Calcitonina:             |
| 44.-Osteocalcina sérica: | 45.-Colesterol total sérico: |



46.-Colesterol-HDL:

47.-Colesterol-LDL:

48.-Triglicéridos:

### **E) HORMONAS TIROIDEAS:**

49.-Tiroxina sérica:

50.-Tiroxina-L:

51.-Triyodotironina

52.-TSH sérica:

53.-TSH post-TRH: 30'- 60':

54.-Tiroglobulina:

55.-Anticuerpos anti-Tiroglobulina:

### **F) PARAMETROS EN ORINA DE 24 HORAS**

56.-Diuresis total:

57.-Creatinina orina

58.-Calcio en orina :

59.-Fosforo en orina:

### **G) ESTUDIO DENSITOMETRICO:**

#### **1) Columna Vertebral:**

60.-BMD L1:

61.-BMD L2

62.-BMD L3:

63.-BMD L4

64.-BMD total L1-L4:

65.-BMD L2-L4

66.-Z score L2-L4:

67.-T score L2-L4

#### **2) Cadera femoral:**

68.-BMD neck (cuello):

69.-Z neck (cuello):

70.-BMD trocanter:

71.-Z trocanter:

72.-BMD Intertrocanterea:

73.-Z Intertrocanterea:

74.-BMD Total Cadera:

75.-Z Total Cadera:

76.-BMD Triángulo de Ward:

77.-Z Triángulo de Ward:

78.-T neck:

79.-T trocanter:

80.-T intertrocanterea:

81.-T Triángulo de Ward:

**3) Antebrazo Derecho:**

82.-BMD 1/3 radial :

83.-Z 1/3 radial:

84.-BMD Mid:

85.-Z Mid:

86.-BMD Ultrad.:

87.-Z Ultrad.:

88.-Z total radial:

**4) Antebrazo Izquierdo:**

89.-BMD 1/3 radial:

90.-Z 1/3 radial:

91.-BMD mid:

92.-Z mid:

93.-BMD Ultrad.:

94.-Z Ultrad.:

95.-Z total radial:

Explicaciones para algunas variables: Para el análisis estadístico algunas variables cualitativas fueron valoradas con escalas semicuantitativas y algunas de las variables cuantitativas fueron agrupadas en rangos cualitativos, siguiendo los siguientes puntos:

a) Ingesta de calcio: Se estimó el consumo diario y semanal de leche, queso y yogurt; se consideró un aporte de 120 mg de calcio por cada 100 cc de leche, 170 mg por cada yogurt, 500 mg por cada 100 g de queso curado y 300 si éste era fresco. La suma total se dividió por siete para determinar el aporte diario. Se consideró adecuado si superaba los 700 mg diarios e inadecuado si no los

alcanzaba.

b) Consumo de alcohol: No bebedor y/o bebedor de menos de 70 g de alcohol/día y bebedor de más de 70 g/día.

c) Consumo de tabaco: Se agruparon en tres categorías: no fumador; fumador de menos 20 cigarrillos al día y fumador de más de 20 cigarrillos al día.

d) Ejercicio y actividad física: Intensa (práctica de deportes de forma regular más de 3 veces por semana, caminar dos hora diarias, etc), Moderada (deporte ocasional) y Sedentaria.

e) Consumo de café: Se consideraron consumidores habituales a los que tomaban más de 3 tazas por día.

### **III.3.- METODOS**

Para estudiar el remodelado óseo se realizaron análisis básicos bioquímicos, estudios de marcadores óseos, medición de la densidad mineral ósea y radioinmunoensayos (RIA e IRMAS) de hormonas implicadas en esta interrelación.

#### **III.3.1.- ANALISIS DE BIOQUIMICA GENERAL**

La cuantificación de parámetros bioquímicos sanguíneos, Calcio, Fósforo, Creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, proteínas, albúmina, pruebas de

función hepática y fosfatasa alcalina y en orina, de Calcio, Fósforo y creatinina, se realizó mediante técnicas estandarizadas en el Servicio de Bioquímica de nuestro Hospital (autoanalizador DAX 72).

### **III.3.2 DETERMINACIONES RADIOINMUNOANALITICAS**

#### **1) Osteocalcina sérica (BGP)**

Se utilizó un método radioinmunoanalítico (OSCATEST, Laboratorios Henning, Berlin). Determina la osteocalcina intacta en el suero humano utilizando un RIA competitivo. En esencia, se basa en la incubación de la osteocalcina de muestras humanas o de estándares que compite con un fragmento análogo marcado con I-125 (trazador) con los sitios de afinidad de un anticuerpo altamente específico inmovilizado en la superficie interna de los tubos. La concentración del trazador y la concentración del anticuerpo son constantes en todos los tubos dentro de un mismo ensayo. Por, tanto el único parámetro variable es la concentración de osteocalcina no marcada de la muestra. Una elevada concentración de osteocalcina en la muestra lleva a una disminución de la ligazón de la osteocalcina marcada con I-125 al anticuerpo.

Finalmente, la cantidad de radioactividad que se liga al tubo es proporcionalmente reversible a la concentración de osteocalcina de la muestra estudiada.

Los valores de normalidad en ayunas de BGP sérica en adultos en nuestro centro, son de 4,5 a 6,5 ng/ml. El Coeficiente de Variación (C.V.) intra-análisis obtenido es inferior a <10% y el C.V.inter-analisis de < 20%.

## **2) PTH sérica (PTH<sub>i</sub>).**

Se determinó la PTH intacta mediante método cuantitativo radioinmunoanalítico (Laboratorios Nichols Institute, Diagnostics, USA). Se trata de un inmunoensayo de PTH intacta, basado en IRMA (método inmunoradiométrico de doble anticuerpo) que mide la molécula completa, de 84 aminoácidos, de PTH. Se utilizan dos anticuerpos policlonales de cabra, contra la PTH humana, purificados por cromatografía de afinidad y que son específicos para las regiones antigénicas bien definidas de la molécula de la PTH. Un anticuerpo es preparado para ligar sólo en la región media y C-terminal 39-84, y es inmovilizado por gránulos de plásticos. El otro anticuerpo es preparado para ligar solamente la parte N-terminal de la PTH (1-34) y es marcado radioactivamente para su detección con I-125. La muestra conteniendo PTH es incubada simultáneamente con los gránulos recubiertos con anticuerpos y con anticuerpo marcado con I-125. La PTH intacta presente en el suero, es ligada por ambos anticuerpos, para formar un complejo tipo emparedado. Aunque los fragmentos media-región y C-terminal, son ligados por los anticuerpos, solamente la PTH intacta forma el complejo tipo sandwich necesario para su detección. Al final de la incubación se realiza un lavado de los gránulos, para remover el componente no ligado, y la radioactividad ligada a la fase sólida es medida en cámara gamma. La radioactividad obtenida es directamente proporcional a la cantidad de PTH intacta presente en la muestra.

Nuestros valores normales en ayunas de PTH intacta sérica son de 3 a 50 pg/ml. EL C.V. Intra-análisis, obtenido con este método es de 3.4% y el C.V. Inter-análisis del 5,6%.

### **3) Tiroxina sérica**

Se analizó con Kit de Coat-A-Count de Laboratorios DPC, Diagnostic Products Corporation, USA, que es un RIA de fase sólida que determina los niveles totales circulantes de tiroxina sérica. En este inmunoensayo, la T4 marcada con I-125 compite en un tiempo fijo con la T4 del paciente, por los sitios de ligazón del anticuerpo que recubre los tubos, en presencia de agentes que bloquean a la proteínas que ligan la hormona tiroidea. Después de ser decantados los tubos son contados, leyéndose la T4 en la curva standard. En la calibración realizada en el Laboratorio de Medicina Nuclear de nuestro centro, el límite de detección (sensibilidad) fue de 0.25 ug/dL, y la precisión estimada por el C.V. Intra-análisis, de 3.8% y por el C.V. Inter-análisis de 8.1%.

Los valores normales obtenidos en nuestra población normal se estimaron para Tiroxina sérica en 4.18 a 11.62 ug/dl.

### **4) Triyodotironina sérica.**

Los niveles circulantes de triyodotironina sérica fueron analizados también por kit de RIA de fase sólida (Coat-A-Count Total T3, Laboratorios DPC, Diagnostico Products Corporation, USA), basado en un método similar al anterior, en el que la T marcada con I-125, compite con la T3 del paciente por los sitios del anticuerpo, durante un tiempo prefijado, en presencia de agentes bloqueantes, que sirven para liberar la triyodotironina ligada de las proteínas transportadoras.

Determina por tanto, T3 total, puesto que ambas T3 libre y la ligada a proteínas son capaces de competir con la T3 marcada con el anticuerpo. El control de calidad del método, demostró una sensibilidad de límite de detección de aproximadamente

7 ng/dl., con un C.V.Intra-análisis de 8.9% e Inter-análisis del 10.0%. Los valores de T3 sérica en nuestra población normal, oscilan entre 0.75 a 1,75 ng/ml.

#### **5) Tiroxina libre sérica.**

En un tubo de polipropileno recubierto de anticuerpo específico contra la T4, se pone el análogo de T4 marcada con I-125 y el suero del paciente con T4 libre, y es decantado para aislar la fracción ligada al anticuerpo y contar en contador gamma, siendo los valores inversamente relacionados a la concentración de T4 en la muestra. El límite de detección de este Kit del Laboratorio DPC, es de 0.01 ng/dl con un C.V.Intra-análisis inferior al 5% e Inter-análisis entre el 7-9%. Los valores en los adultos normales oscilan entre 0.85 a 2.01 ng/dl.

#### **6) TSH sérica.**

Fue analizada mediante IRMA (método inmunoradiométrico) del Laboratorio MEDGENIX DIAGNOSTICS, Bélgica. Se funda en la utilización de varios anticuerpos monoclonales dirigidos contra distintos epitopes de la TSH. El primer anticuerpo, llamado de captura, se encuentra en la superficie interna e inferior de los tubos de plástico, presentado las muestras y los standards baja afinidad por este anticuerpo. Posteriormente la adición de un segundo anticuerpo de señal, marcado con I-125, completa el sistema oligoclonal y dispara la reacción inmunológica. Tras el lavado la radioactividad del tubo refleja la concentración del antígeno. La sensibilidad del método se ha estimado en 0.025 uU/ml y la precisión intra-ensayo inferior a 4.6% e inter-ensayo inferior a 5.8%, con unos valores séricos en sujetos adultos eutiroides de 0.30 a 3.90 uU/ml.

### **7) Tiroglobulina sérica.**

Para su determinación se utilizó un método inmunoradiométrico (IRMA) (Laboratorio Sorin, Italia) no competitivo, basado en una primera fase en la que la Tiroglobulina contenida en los estándares o muestras a estudiar, se liga al anticuerpo fijo en fase sólida y en una segunda fase, en la que el anticuerpo marcado es añadido y se liga a la fase sólida del complejo Tiroglobulina-humana IgG. Se realiza una segunda incubación para favorecer el equilibrio de la IgG ligada a la fase sólida con la cantidad de Tiroglobulina presente en la muestra. El método se basa en la separación de la ligada, de la libre en tubos recubiertos en las paredes con IgG. El C.V. Intra-análisis es del 5.0% y el C.V. Inter-análisis del 6.2% en nuestro laboratorio. Los valores normales séricos obtenidos en población adulta están comprendidos entre 0 y 55 ng/ml. En la valoración de esta cifra se consideraron como interferidas, cuando la determinación simultánea de anticuerpos antitiroglobulina superaba las 100 UI/ml.

### **8) Anticuerpos anti-Tiroglobulina.**

Se utilizó el método IMMUNOtest anti-Tg del Laboratorio Henning, Berlín. Es un inmunoensayo para la determinación de anticuerpos con la tiroglobulina en suero humano. Las muestras son incubadas con tiroglobulina I-125 (trazador) y una suspensión de proteína A en fase sólida; si los anticuerpos anti-Tg están presentes en la muestra, reaccionan con el antígeno Tg. Al mismo tiempo la proteína A se liga a las subunidades Fc de los anticuerpos y un complejo tipo sandwich es formado. Al final de la incubación y centrifugación las proteínas A en fase sólida y todas las moléculas ligadas a esta están presentes en los pellets, pudiéndose retirar el



sobrenadante con el trazador no ligado. La concentración de anticuerpos anti-Tg es directamente proporcional a la radioactividad medida en los pellets. Se ha estimado que valores inferiores a los 100 U/ml pueden considerarse anti-Tg negativos y valores por encima de 200 U/ml claramente positivos, con una zona dudosa entre las 100 y 200 U/ml.

### **9) Test de TRH**

Fue realizado para confirmar la supresión en algunos pacientes, mediante la determinación por IRMA de TSH basal y a los 10,20,30 y 60 minutos de la administración intravenosa de 400 ug de TRH (PREM).

### **III.3.3.- DENSITOMETRIA OSEA**

#### **Sistema densitométrico.**

Se utilizó para la medición de la masa ósea un aparato Hologic QDR/1000w, que es un densitómetro radiológico digital de doble energía (DXA), perteneciente al Servicio de Endocrinología, del Hospital 12 de Octubre.

#### **El aparato consta de:**

- 1) Unidad de exploración, comprendida por un tubo de rayos X de detección de radiación gamma, que se desplaza sincrónicamente a lo largo de la superficie de exploración donde se sitúa al paciente y un ordenador encargado de controlar el sistema, produciendo la digitalización, análisis de imagen y finalmente los datos densitométricos (Figura III.1)
- 2) Consola de control, provista de monitor de visualización de imágenes, teclado de control del ordenador y video-impresora térmica. El sistema de rayos X esta

formado por un tubo emisor y un filtro de Samario que permite el paso de una emisión pulsátil de dos haces de 70 y 140 Kev de energía. Antes de cada exploración y de forma automática, se lleva a cabo un proceso de autocalibración con un disco interno con cuatro estándares de densidad diferente. El sistema de generación de imagen se basa en una escala digital proporcional al contaje de radiación efectuado por el cristal de ioduro sódico en cada punto que, posteriormente, se refleja en una pantalla en una escala de blanco-grises.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos -diferencial de la captación del haz de baja y alta energía-, determinación del área explorada, determinación del contenido mineral, calculado a través de la ley general de atenuación y con el cociente de ambos la densidad por unidad de superficie.

#### **Procedimiento operativo.**

Se sitúa al paciente en decúbito supino sobre la unidad de exploración desprovisto de cualquier objeto metálico que pueda interferir en las áreas a estudiar. En la columna lumbar, se corrige la lordosis de la misma, elevando los miembros inferiores sobre un soporte de goma espuma, con una angulación de 45° del fémur respecto al plano de exploración. En el caso de la exploración de la extremidad proximal del fémur se coloca una férula de, rotación interna de unos 30° en el pie homolateral, para corregir la discreta rotación externa a que está sometida la articulación de la cadera. Una vez colocado el paciente se sitúa el eje fuente-detector en la perpendicular a la 5ª vertebra lumbar (unos 2-3 cm por debajo del ombligo) o en la zona media externa del trocánter mayor, localizado por

palpación, con la ayuda de un localizador provisto de una emisión láser, en columna lumbar o cadera respectivamente. Se determina un campo de exploración de 15-20 cm de largo y 10-15 cm de ancho en función del tamaño del paciente y se efectúa un barrido en líneas de 0.10 cm, con una resolución de cada punto de 0,0965 cm.

Finalizada la exploración y con la imagen en pantalla se procede al análisis de la misma. Se selecciona el campo útil de exploración, en el caso de la columna lumbar se limita desde el borde superior de L1 al inferior de L4, con una anchura de 119 líneas (pixels) homogéneamente distribuidas a ambos lados, y en el caso de la cadera se situan los márgenes en la tangente del tejido magro (lado externo) tangentes a la cabeza femoral (lado superior e interno) y 10 pixels por debajo del trocánter menor (el lado inferior).

Una vez seleccionado el campo de exploración, se delimitan automáticamente los diferentes subsectores óseos (vertebras por separado o cuello, trocánter, etc..en cadera), si bien en ocasiones es preciso la corrección manual para conservarla máxima homogeneidad (por ejemplo situar la separación intervertebral en la zona media del espacio discal o la caja de limitación del cuello femoral lo más tangente posible al trocánter mayor).

El estudio densitométrico del antebrazo (radio) exige que este esté bien posicionado y mantenido con un dispositivo en posición paralela, realizándose el scanning sin agua a diferencia del SPA. Se mide la longitud del cúbito hasta el olecranon, introduciendo este dato en la computadora antes de iniciar el scan, como ayuda a localizar las zonas de interés. La muñeca y el antebrazo distal son escaneados en

dirección rectilínea, diferenciándose una zona de mayor hueso trabecular (región ultradistal) y otra de cortical predominante (un tercio de la longitud del radio). El programa informático delimita el límite externo (Figura 4) de la caja a estudiar de la muñeca, con una línea perpendicular al eje del antebrazo que toca la punta del proceso estiloides del cúbito y que es marcada como 0; el borde distal de la zona ultradistal, se delimita como una línea paralela a 10 mm proximal de esta línea y no debe atravesar cartilago articular del radio distal. La región ultradistal (UD) tiene 15 mm de longitud. El borde distal de la región 1/3 Distal radial es aproximadamente un tercio proximal de la longitud radial a partir de la línea de referencia 0. A continuación el sistema informático procede a realizar las diferentes operaciones matemáticas para calcular la densidad exigiendo, en un punto intermedio, la comprobación de la consideración del tejido óseo que ha seleccionado para el cálculo, momento en el cual es posible la adición o eliminación de zonas erróneamente consideradas -siempre en función de las diferencias de densidad- como tejidos blandos u óseos. Se ha mantenido el criterio de no modificar los márgenes óseos y rellenar las lagunas (zonas claramente intraóseas pero que en casos de muy bajas densidades son consideradas tejido blando) en el caso de la columna lumbar y el aumento del campo útil a expensas de la zona más distal del fémur para su relleno automático en el caso del fémur.

En las Figuras III.2, III.3 y III.4 se muestran ejemplos de densitometrias lumbares, de cadera y antebrazo, con los subsectores considerados.

Una vez finalizado el proceso de cada zona explorada y dentro de ella de los subsectores establecidos, se obtienen los valores del área en  $\text{cm}^2$ , contenido

mineral óseo (BMC) en gramos y densidad mineral ósea (BMD) en  $\text{g}/\text{cm}^2$  referida al área de proyección. Aunque en algunos casos, debido a las magnitudes, podría haber sido más cómoda la utilización de otras magnitudes, como  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , se han mantenido dichas unidades por la dificultad para manejar el proceso de datos y por el uso más frecuente en la literatura de dichas unidades.

### **Estimación de los resultados.**

La capacidad de un sistema para determinar la diferencia entre enfermedad y normales, depende de que estos valores de referencia estén bien definidos. En nuestro estudio, hemos utilizado como control una población española que constaba de 2441 individuos, 1136 varones y 1305 mujeres, con edades comprendidas entre los 20 y 80 años, libres de enfermedades metabólicas óseas o de otra patología concomitante y sin ingesta de medicamentos que pudieran interferir con la mineralización o el metabolismo óseo.

La densidad ósea definida para el umbral de fractura fue obtenida por nosotros en un estudio, multicéntrico, en 409 pacientes con fractura de cadera, 294 mujeres y 115 varones, con edades comprendidas entre 59 a 90 años. Su valor a nivel lumbar fue de  $0.835 \text{ g}/\text{cm}^2$  (Figura III.5).

La expresión gráfica de la BMD (densidad mineral ósea) del paciente viene representada por una cruz impresa en una curva que comprende esta normalidad  $\pm 2$  D.S. de la media, y puede valorarse en función de los siguientes datos:

**1) Z score.** La BMD del paciente es comparada entonces con los valores de controles sanos de la misma edad y sexo. Los valores son expresados como

percentiles o desviaciones estandar (D.S.), en valores denominados Z scores, calculados asi:

$$Z = P - MAM / SDAM$$

o bien en valores porcentuales:

$$Z \text{ score } \% = P / MAM \times 100$$

En donde P es el valor de BMD del paciente, MAM es el valor medio para los controles de edad y sexo y SDAM es la D.S. de la media de los controles para edad y sexo. La Z score es una medida de la distancia entre la BMD del paciente y los controles pareados para su edad y sexo.

**2) T score.** Es una medida de la diferencia entre la BMD del paciente y la media de la BMD en sujetos normales jóvenes. La T score se calcula asi:

$$T \text{ score} = P - MY / SDY$$

o bien en valores porcentuales:

$$T \text{ scores } \% = P / MY \times 100$$

En donde P es el valor determinado del paciente, MY el valor medio de la densidad mineral para controles normales jóvenes del mismo sexo y SDY la desviacion standard de la población de adultos normales jóvenes.

La T score es una medida de la distancia entre la BMD del paciente y los normales jovenes, guarda mas relación pues, con el pico de masa ósea.

De acuerdo con la valoración clínica de la Z score o T score, hemos seguido los siguientes criterios en este estudio:

De acuerdo con la Z score (Nordin,1987): cuando la BMD de los pacientes era inferior a -2 DS con respecto a controles de la misma edad y sexo se consideraba

como Osteoporosis Severa y cuando la BMD era inferior a se consideraba Osteoporosis Simple. La Osteoporosis Severa significa que el sujeto esta por debajo del percentil 2, con pérdida osea muy importante.

De acuerdo con la T score (OMS,1994): Se consideran osteoporoticos aquellos paciente con valores de BMD 2.5 por debajo de la media de los adultos jovenes, osteopenia aquellos valores de BMD comprendidos entre 1 y -2.5 D.S. de la media de los adultos jovenes. La OMS define como Osteoporosis Severa a la osteoporosis complicada con fractura.

#### CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS ( O.M.S., 1994)

Densitometria	Denominación
BMD igual a $\pm 1$ D.S de adultos jóvenes	Normales
BMD entre -1 D.S. y -2.5 D.S. de adultos jóvenes	Osteopenia (Baja masa ósea)
BMD por debajo de -2.5 D.S. de adultos jóvenes	Osteoporosis
BMD por debajo de -2.5 D.S. de adultos jóvenes y fracturas espontáneas	Osteoporosis Severa (Osteoporosis establecida)

### **III.3.4.- RADIOLOGIA CONVENCIONAL**

En todos los pacientes se realizó una exploración radiológica convencional de al menos la columna dorsolumbar, siendo efectuadas dos placas laterales, centradas en D8 y L2 y una o dos placas anteroposteriores, efectuándose el disparo con una energía de 55-70 kev, con un tiempo de exposición de 0.5-3 segundos y una distancia foco-placa de 1.2 metros.

Sobre estas placas se determinó: a) La existencia o no de fracturas vertebrales, utilizando un criterio clínico (aparición de fractura y osteopenia); b) Registro de tipo más importante de las existentes (biconcavidad, acúñamiento o aplastamiento) y valoración semicuantitativa de las mismas con una escala de puntuación de 0 a 3 respecto a la osteopenia (criterios radiológicos); c) Apreciación y valoración semicuantitativa de la presencia de trastornos degenerativos artrósicos. Se valoró la presencia de esclerosis periarticular, pinzamiento articular y presencia de osteofitos; y d) Registro y valoración de calcificaciones extraóseas, fundamentalmente aórticas.

### **III.3.5.- TRATAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICOS.GRAFICOS Y**

#### **PROCESADO DE TEXTO.**

El análisis de los resultados se realizó mediante soporte informático utilizándose el programa DBASE4 como base de datos. Para la valoración de los resultados se utilizaron los programas estadísticos rSigma y SPSS.

Los test estadísticos utilizados han sido:



Pruebas paramétricas: a) Test de la T de Student (para datos pareados y nopareados, con la corrección de Welch en el caso de variables no homogéneas y la corrección de Bonferroni en el caso de comparación de medias múltiples;

b) Test de comparación de dos porcentajes

c) Análisis de la varianza.

d) Análisis lineal simple, coeficiente de correlación de Pearson.

e) Análisis lineal multivariante.

Pruebas no paramétricas:

a) Prueba de Mann-Whitney;

b) Prueba de Kruskal Wallis

d) Coeficiente de correlación de Spearman

d) Prueba del Chi cuadrado.

Análisis de regresión múltiple.

Para averiguar cuales de las variables influian con mayor fuerza en el valor de la masa ósea se ha utilizado el test de regresión multiple (Stepwise regresion). El propósito ha sido predecir los valores de una variable (dependiente) a partir de la combinación de otras variables (independientes). El análisis de regresión multiple permite incluir en la regresión todas las variables que consideramos importantes para predecir nuestra variable independiente. El método de extracción elegido ha sido el denominado "stepwise", que incluye las variables paso a paso, según su contribución a la regresión. En el primer paso incorpora a la regresión la variable que tiene mayor correlación con el criterio (variable dependiente), en el siguiente

paso selecciona la variable que satisfaga el criterio de selección, es decir que su estadístico  $F=3.84$  y revisa que las variables ya incluidas satisfagan el criterio de permanencia en el modelo, así sucesivamente va incorporando variables que cumplan el criterio de entrada y de permanencia.

Análisis de los resultados:

1.- Coeficiente de correlación múltiple:  $R$ , es la correlación entre el criterio y las variables incluidas en la regresión. En la interpretación buscamos el  $R$  de todas las variables incluidas en el análisis. La interpretación de este  $R$  se hace a partir del coeficiente de determinación.

2.- Coeficiente de determinación  $R^2$ , indica la proporción de varianza del criterio explicada por las variables de la regresión, que se puede expresar en porcentaje de varianza explicada .

3.- ANOVA. En el análisis de la varianza se divide la variabilidad de la variable dependiente en la parte atribuible a la regresión y en la parte residual, es decir la parte que no estamos explicando. El contraste indica si la proporción de varianza explicada por la regresión es significativamente mayor que la debida a los residuales, es decir, estamos contrastando si el modelo de regresión se ajusta a los datos de la muestra.

4.- La ecuación de regresión en los resultados, viene expresada por Beta asociado a cada variable. Beta son los coeficientes estandarizados; en la interpretación expresan la contribución de esa variable en la regresión, el que tenga un peso o contribución mayor es el que más contribuye a la variable, y cuando es negativo indica una relación inversa.

La Prevalencia de osteoporosis de acuerdo con los criterios densitométricos expresados, se calculó mediante la fórmula:

$P = E / P$  , donde E son los pacientes con los criterios de pérdida ósea y P todos los pacientes con Neoplasia de Tiroides estudiados.

La selección de una u otra prueba dependió de las características de las variables, siendo considerado como criterio de significación estadística una  $p < 0.05$ .

El proceso de textos se ha realizado mediante la utilización del programa Wordperfect 5.2 para Windows. Los gráficos han sido realizados utilizando el programa SPSS y Microsoft Point Viewer. La impresión se ha llevado a cabo mediante impresora láser (HP L4).

# **RESULTADOS**

## **IV.- RESULTADOS**

### **IV.I.- PRECISION Y EXACTITUD DE LA DENSITOMETRIA RADIOLOGICA DE DOBLE ENERGIA (DXA) EN EL ESTUDIO DE LA COLUMNA LUMBAR, CADERA Y ANTEBRAZO.**

Aunque con la densitometría DXA es posible medir la densidad mineral ósea a cualquier nivel anatómico, e incluso corporal total, su aplicación a la investigación clínica exige como en cualquier técnica, confirmar que alcance un adecuada precisión y exactitud en sus medidas, siendo los parámetros que van a determinar la confianza en los resultados.

#### **A) Medida de la precisión.**

La precisión o reproducibilidad viene determinada por el grado de agrupamiento de sucesivas mediciones sobre una misma muestra. Se expresa habitualmente como el coeficiente de variación (CV), siendo éste el porcentaje de la media que supone la desviación estándar de diferentes mediciones ( $CV=SD/X \times 100$ ), siendo lógicamente mayor la precisión cuanto menor es el CV. El estudio de la precisión lo llevamos a cabo:

##### **A.1. -In vitro:**

Se practicó densitometría a "fantomas" que son modelos de columna lumbar, de material de hidroxapatita e incluidos en resina de poliéster, con forma de cubo perfecto y transparente, suministrados por Hologic Inc.

Como se muestra en la Figura IV.1, en el estudio de la reproducibilidad a muy largo plazo, mediante el control diario de calidad del fantoma, no se registraron variaciones significativas, siendo CV del 0.38% para el CMO (contenido mineral óseo) y del 0.35% para la BMD (Densidad mineral ósea) como se muestra en la Figuras IV.3A y IV.3B respectivamente.

### A.2. -In vivo:

Se estudió en 9 sujetos sanos, voluntarios, seis mujeres y tres varones, con edad media de 37 años (30-44) y 5 pacientes diagnosticados de osteoporosis, con evidencia de fractura. Los estudios practicados fueron a nivel de columna lumbar, en los controles 1 por semana, durante 4 ó 5 semanas consecutivas y en los pacientes 3 densitometrías con intervalos de 1 semana.

Todas las determinaciones fueron analizadas por dos operadores (K.P. y MB.L.A.) con las mismas normas estandarizadas en la Unidad de Densitometría.

Tabla IV.1. Coeficientes de variación, expresados en porcentaje (media $\pm$ DS) de la BMD, en las zonas estudiadas en los sujetos controles sanos.

SECTOR OSEA	CV %	BMD (g/cm <sup>2</sup> )
L1-L4	1.30 $\pm$ 0.23	1.008
L2-L4	1.27 $\pm$ 0.30	1.017
Cuello femoral	2.03 $\pm$ 0.65	0.872
Trocanter	1.52 $\pm$ 0.57	0.695
Intertrocanter	1.35 $\pm$ 0.65	1.089
Triángulo de Ward	2.44 $\pm$ 0.88	0.699
Total	1.17 $\pm$ 0.51	0.927

Tabla IV.2. Coeficientes de variación, expresados en porcentaje (media  $\pm$  SD) de la BMD, en las zona estudiadas en los pacientes con osteoporosis.

SECTOR OSEO	CV (%)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )
L1-L4	1.38 $\pm$ 0.81	0.759
L2-L4	1.31 $\pm$ 0.65	0.784
Cuello femoral	1.88 $\pm$ 0.67	0.677
Trocanter	2.28 $\pm$ 0.91	0.576
Intertrocanterea	2.20 $\pm$ 0.35	0.865
Triángulo de Ward	2.41 $\pm$ 1.78	0.466
Total	1,40 $\pm$ 0.39	0.776

Tanto en sujetos controles con masa ósea normal, como en osteoporóticos, mostraron ligeramente mejores CV la agrupaciones L2-L4, que cuando se estudiaron L1-L4, siendo el CV final del segmento L2-L4 equiparables en ambos grupos, a pesar de la marcada diferencia existente en los valores de masa ósea. A nivel de la cadera no se observaron tampoco diferencias significativas entre controles y osteoporóticos. Cuando se analizaron las densitometrías evaluadas por los dos operadores (K.P. y M.B.L.A.) no se encontraron diferencias entre ambos, siendo los CV de 1.24% versus 1,39% en columna lumbar y de 1,20% versus 1,24% en cadera.

### **B) Medida de la exactitud**

La exactitud se define como la mayor aproximación del valor medio obtenido con una determinada técnica respecto al valor real y en su defecto al de referencia. En densitometría se suele expresar como el porcentaje de error respecto al patrón de referencia de Hologic Inc.

En la práctica se realiza mediante la comparación de los resultados obtenidos con los fantasmas respecto a los teóricos anotados por la casa en el fantoma.

Los valores del área, contenido mineral óseo (CMO) y de la BMD obtenidos en las sucesivas densitometrías de los fantasmas de columna lumbar que formaron parte del control de calidad, referidos a los proporcionados por el fabricante, demostraron los siguientes porcentajes de error a nivel lumbar:

-Área: 0.08%

-CMO: -0.15%

-BMD: -0.24%

## **IV.2.- DATOS GENERALES DEL GRUPO DE PACIENTES CON CANCER DE TIROIDES (DESCRIPCION DE LA MUESTRA)**

### **IV.2.1.- Sexo y Grupos.**

El número de pacientes estudiados, diagnosticados de Cáncer de tiroides y en tratamiento con L-Tiroxina, fue de 114, de los cuales 18 eran varones y 96 mujeres.

Figura IV.4 Las mujeres fueron distribuidas en dos grupos, según hubieran tenido o no la menopausia en: postmenopáusicas, 53 pacientes y mujeres premenopáusicas, 43 pacientes ( Figura IV.5).

La distribución por sexos fue :

18 varones; 15,78% de la muestra

96 mujeres; 84,21% de la muestra



La distribución de las mujeres (Tabla IV.3) fue:

Mujeres	n	% Total	% Mujeres
Premenopausicas	43	37.70	44.79
Posmenopausicas	53	46.49	55.20

#### IV.2.2.- Edad

La edad media de los pacientes pertenecientes a este grupo, fue de  $47.92 \pm .83$  años, con un rango de 20 a 74 años. Los valores medios de la edad (Tabla IV.4) según el sexo fue:

Edad	Varones	Mujeres
X $\pm$ D.S.	$48.61 \pm 9.64$	$47.69 \pm 13.38$
Rango	28-61	20-74

Entre los subgrupos de mujeres, la media de edad en las mujeres premenopáusicas era de  $35.76 \pm 7.59$ , con una edad mínima de 20 años y un valor máximo de 49 años. Para las mujeres postmenopáusicas, la edad media fue de  $57.54 \pm 8$  años, con un rango entre 42-74 años.

#### IV.2.3.- Parámetros antropométricos

##### Peso.

Los valores medios del peso de los pacientes, al realizar la DXA fué de  $68.20 \pm 11.02$  kg, oscilando entre 45 y 104.5 kg. El peso medio de los varones era de  $74.81 \pm 9.73$  kg. El peso medio de las mujeres era de  $66.96 \pm 10.85$  Kg existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. El peso de las mujeres

premenopáusicas fue de  $63.86 \pm 9.35$  Kg, significativamente más bajo que el de las postmenopáusicas, cuyo peso medio fue de  $69.48 \pm 11.40$  Kg. Estos valores con sus rangos y diferencias entre los grupos se expresan en Tabla IV.5:

<b>Peso (Kg)</b>	<b>Varones n=18</b>	<b>Mujeres n=96</b>	<b>Premenop n=43</b>	<b>Postmenop n=53</b>
<b>X</b>	74.81	66.96	63.86	69.48
<b>DS</b>	$\pm 9.73^a$	$\pm 10.85^b$	$\pm 9.35^c$	$\pm 11.40^d$
<b>Rango</b>	55-96	45-104.5	48.6-85	45-104.5

a/b:  $p < 0.01$ ; c/d:  $p < 0.05$

#### **Talla.**

El valor medio de la talla en los pacientes con Cáncer de Tiroides fué de  $158.55 \pm 7.87$  cm, con un rango de 141-180 cm. En los varones, la talla media era de  $169.49 \pm 5.98$  cm, significativamente más elevada que la talla en mujeres,  $156.50 \pm 6.35$  cm. Entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, no se encontraron diferencias significativas respecto a la talla. Los valores obtenidos en cada grupo y sus diferencias se exponen en la Tabla IV.6:

<b>Talla (cm)</b>	<b>Varones n=18</b>	<b>Mujeres n=96</b>	<b>Premenop n=43</b>	<b>Postmenop n=53</b>
<b>X</b>	169.49	156.50	157.62	155.60
<b>DS</b>	$\pm 5.98^a$	$\pm 6.35^b$	$\pm 6.02$	$\pm 6.52$
<b>Rango</b>	159-180	141-172	149.5-172	141-168

a/b:  $p < 0.001$

#### **Indice de masa corporal (BMI).**

El BMI en el total de pacientes con Cáncer de Tiroides, fue de  $27.21 \pm 4.36$  kg/m<sup>2</sup>, con un rango de 17.2-44.4 kg/m<sup>2</sup>. En los varones el valor medio alcanzado fue de  $25.27 \pm 2.38$  kg/m<sup>2</sup>, este valor tuvo significación estadística al compararse con el de

las mujeres que fue de  $27.48 \pm 29.6 \text{ kg/m}^2$ . La diferencia de valores medios de BMI entre las mujeres pre y postmenopáusicas, fue también estadísticamente significativo. Estos valores, sus rangos y diferencias se exponen en la siguiente Tabla IV.7:

BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
X DS	25.77 $\pm 2.38^a$	27.48 $\pm 4.59^b$	25.85 $\pm 3.98^c$	28.81 $\pm 4.66^d$
Rango	21.8-29.6	17.2-44.4	17.2-36	18.5-44.4

a/b:  $p < 0.05$ ; a/d:  $p < 0.001$ ; c/d:  $p < 0.01$

Así mismo realizamos el cálculo del BMI en estos pacientes atendiendo a su edad y comprobamos que 52 (45.6%), se hallaban por encima de los valores considerados normales para su grupo de edad. El 25% en el primer grupo, 33.3% en el segundo, 51.7% en el tercero, 46.15% en el cuarto, 44.85% en el quinto y 54.54% en último grupo. Los valores de BMI de los pacientes y controles se presentan a continuación.

Tabla IV.8A. Índice de masa corporal (BMI) en relación a la edad, en pacientes con Cáncer de Tiroides y normales.

Edad (años)	BMI normales rango (kg/m <sup>2</sup> )	BMI Ca. Tiroides X $\pm$ DS
19-24	19-24	22.2 $\pm$ 2.3 n=4
25-34	20-25	24.1 $\pm$ 3.8 n=15
35-44	21-26	26.8 $\pm$ 2.7 n=29
45-54	22-27	27.5 $\pm$ 3.8 n=26
55-64	23-28	28.5 $\pm$ 5.3 n=29
$\geq 65$	24-29	30.3 $\pm$ 4.2 n=11

**Edad, peso y talla, distribuidos por decenios, de los pacientes con Cáncer de Tiroides y la población normal española de control.**

No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros medidos en los varones. En las mujeres con Cáncer de Tiroides se observaron diferencias significativas respecto a los controles en la década de 40-49 años en las que el peso era más elevado y la talla más baja y en la década de 50-59 años en que el peso era más alto (Véanse las tablas IV.8B y IV.8C).

Tabla IV.8B. Edad (años); peso (kg), talla (cm), y número de las mujeres con Cáncer de Tiroides y controles distribuidos por decenios.

<b>Decenios</b>	<b>20-29</b>	<b>30-39</b>	<b>40-49</b>
<b>Edad:</b>			
<b>Controles</b>	24.6±2.9	34.1±2.9	44.5±2.9
<b>Ca. Tiroides</b>	25.1±3.75	34.1±3	43.7±3.2
<b>Peso:</b>			
<b>Controles</b>	57±7.4	58.7±7.7	62.9±10.6 *
<b>Ca. Tiroides</b>	59.56±10.7	62.7±7.05	67.4±9.3 *
<b>Talla:</b>			
<b>Controles</b>	162.1±5.6	160.6±6.3	158.1±5.3 *
<b>Ca. Tiroides</b>	162.5±6.2	157.3±5.6	155.9±5.4 *
<b>Número:</b>			
<b>Controles</b>	230	223	225
<b>Ca. Tiroides</b>	10	14	27

\* p<0.05

Tabla IV.8C. Edad (años), peso (kg), talla (cm), y número de las mujeres con Cáncer de Tiroides y controles distribuidos por decenios.

Decenios	50-59	60-69	70-79
<b>Edad:</b>			
<b>Controles</b>	54.1±2.9	63.7±3	73.9±3
<b>Ca. Tiroides</b>	54.7±3.2	64.9±2.98	71.6±1.8
<b>Peso:</b>			
<b>Controles</b>	65.7±8.4	67.4±8.9 *	64.4±10.4
<b>Ca. tiroides</b>	67.4±8.8	76.7±14.8 *	63.7±10.7
<b>Talla:</b>			
<b>Controles</b>	157.5±5.6	155±5.8	152.8±5.6
<b>Ca. Tiroides</b>	156.47±6.8	154.96±4.5	149.2±7.03
<b>Número:</b>			
<b>Controles</b>	223	210	165
<b>Ca. Tiroides</b>	27	13	5

\* p<0.05

#### IV.2.4.- Tipo histológico de Cáncer de Tiroides.

El tipo de neoplasia tiroidea más frecuente en la muestra, fue el carcinoma papilar, con 96 casos, lo que constituía el 83.3% de la muestra; el segundo en frecuencia fue el carcinoma folicular, con 16 casos, 14.03%; y en tercer lugar el mixto representado por 3 casos, 2.63% del total ( Figura IV.6).

La distribución por sexos (Tabla IV.9) era la siguiente :

Tipo de Neoplasia	Varones		Mujeres	
	n	%	n	%
<b>Papilar</b>	15	83.3	80	83.3
<b>Folicular</b>	3	16.7	13	13.5
<b>Mixto</b>			3	3.1

La totalidad de casos de tipo mixto se encontraba en el grupo de mujeres

postmenopáusicas. La distribución de los carcinomas papilar y folicular fue muy similar entre las mujeres pre y postmenopáusicas. Así la frecuencia de carcinoma papilar en las premenopáusicas fue del 86% (37 casos), y en las postmenopáusicas de 81.1% (43 casos).

La frecuencia de carcinoma folicular fue del 14% (6 casos) en el grupo de mujeres premenopáusicas, y del 13.2% (7 casos) en las postmenopáusicas.

#### **IV.2.5.- Otras patologías tiroideas asociadas.**

En este grupo de pacientes encontramos dos tipos de patologías: antecedentes de Enfermedad de Graves, en 3 pacientes (2.6% del total) y Tiroiditis Linfocitaria Crónica (TLC) en 17 pacientes (14.9% del total). No hubo ningún caso en varones de Enfermedad de Graves; en las mujeres se registraron 3 casos con este antecedente. TLC se detectó en 2 varones frente a 15 mujeres: 5 de ellas premenopáusicas y 10 postmenopáusicas.

#### **IV.2.6.- Hipoparatiroidismo.**

El número de pacientes con Cáncer de Tiroides que presentaban hipoparatiroidismo postquirúrgico fue de 19 (16.7%). Entre los varones, sólo hubo un caso. De las 18 mujeres con hipoparatiroidismo, 5 eran pre y 13 postmenopáusicas. La distribución de las mujeres (Tabla IV.10) fue:

<b>Hipoparatiroidismo-</b>	<b>Premenopau- sicas</b>	<b>Postmenopau- sicas</b>	<b>Total grupo de mujeres</b>
<b>SI</b>	11.6% (n=5)	24.5% (n=13)	18.8% (n=18)
<b>NO</b>	88.4% (n=38)	75.5% (n=40)	81.3% (n=78)
<b>Total de grupo</b>	44.79% (n=43)	55.20% (n=53)	100% (n=96)

#### IV.2.7.- Dolores óseos.

Los dolores óseos, localizados y/o generalizados, fue un síntoma referido en el 54.4% de los pacientes (n=62). Si bien la frecuencia en varones fue muy baja, sólo lo referían 3 (16.7% de los varones), frente a 59 mujeres (61.5% de mujeres). Entre las mujeres este síntoma se presentó con más frecuencia entre las postmenopáusicas. Vease la distribución en la Tabla IV.11:

Dolores óseos	Premenopausicas	Postmenopausicas	Total de mujeres
SI	n=20 46.5%	n=39 73.6%	n=59 61.5%
NO	n=23 53.5%	n=14 26.4%	N=37 38.5%
<b>Total grupo</b>	n=43 100%	n=53 100%	n=96 100%

#### IV.2.8.- Fracturas.

Entre los pacientes con Cáncer de Tiroides, el número de los que habían sufrido alguna fractura era de 4, el 3.5% del total de la muestra. Todas las fracturas se encontraban en el grupo de mujeres postmenopáusicas. Los tipos y número de fracturas fueron: un aplastamiento vertebral, una fractura de muñeca (fractura de Colles), y dos de huesos largos (húmero y tibia), estos secundarios a traumatismos moderado-severos.

#### IV.2.9.- Osteoporosis radiológica.

Examinando las radiografías anteroposterior y lateral de columna dorsal y lumbar de los pacientes con Cáncer de Tiroides, se encontraron signos de osteoporosis en el 9.6% de la muestra (n=11). El grupo más afectado, fue el de las mujeres con 10 casos, en los varones sólo se registró 1 caso.

Al analizar el grupo de las mujeres se observó que todos los casos de osteoporosis

radiológica se encontraban entre las postmenopáusicas, constituyendo estas el 18.9% de su grupo.

Se revisó la edad de las mujeres postmenopáusicas con y sin osteoporosis radiológica y no se encontraron diferencias significativas.

#### IV.2.10.- Hábitos higienico-dietéticos.

##### Cafeina.

En el total de pacientes con Cáncer de Tiroides, el número de los que abusaban del café de forma habitual era de 63 (55.3%) frente a los 51 (44.7%), que no referían abuso de este. Este consumo era más frecuente entre las mujeres, con un 58.3% (n=56), frente a los varones con un 38.9% (n=7), de consumidores habituales. Entre las mujeres el consumo era más frecuente entre las premenopáusicas. Vease la distribución de frecuencias en Tabla IV.12:

Cafeina	Varones	Mujeres	Premenop	Postmenop
NO	n=11 61.1%	n=40 41.7%	n=14 32.6%	n=26 49.1%
SI	n=7 38.9%	n=56 58.3%	n=29 67.4%	n=27 50.9%

##### Tabaco.

El número de no fumadores, en este grupo de pacientes era de 89, el 78.1% de la muestra; claramente superior al de fumadores formado por 25 pacientes, 21.9% del total. Entre los varones, el grupo de fumadores lo constituía el 33.3% (n=6). En las mujeres las fumadoras eran un 19.8% (n=19), de estas 12 eran



premenopáusicas y 7 postmenopáusicas. Su distribución y porcentajes se presentan en la Tabla IV.13:

<b>Tabaco</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Premenop</b>	<b>Postmenop</b>
<b>NO</b>	n=12 66.7%	n=77 80.2%	n=31 72.1%	n=46 86.8%
<b>SI</b>	n=6 33.3%	n=19 19.8%	n=12 27.9%	n=7 13.2%

### **Alcohol.**

El consumo habitual moderado de alcohol se daba en 14 pacientes, 12.3% del total.

Los que no consumían de forma habitual alcohol eran 100 pacientes, es decir el 87.7% de la muestra. El número de varones consumidores de alcohol fue de 7, el 38.9% de los mismos. Entre las mujeres había 7 consumidoras habituales de alcohol, 5 pertenecían al grupo de premenopáusicas y 2 eran postmenopáusicas.

En la Tabla IV.14 se exponen los resultados:

<b>Alcohol</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Premenop.</b>	<b>Postmenop</b>
<b>NO</b>	n=11 61.1%	n=89 92.7%	n=38 88.4%	n=51 96.2%
<b>SI</b>	n=7 33.3%	n=7 7.3%	n=5 11.6%	n=2 3.8%

### **Ingesta de calcio.**

La ingesta de calcio era adecuada en 84 pacientes (71.9%), frente a 30 pacientes (28.1%), en que no lo era. El porcentaje de varones con consumo adecuado era del 72.2%, similar al de las mujeres que fue del 73.9%. Entre las mujeres el porcentaje de las que consumían calcio de modo adecuado fue más alto entre las

premenopáusicas. Vease la Tabla IV.15:

<b>Calcio</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Premenop.</b>	<b>Postmenop.</b>
<b>Ingesta inadecuada</b>	n=5 27.8%	n=25 26.04%	n=9 20.9%	n=16 30.18%
<b>Ingesta adecuada</b>	n=13 72.2%	n=71 73.9%	n=34 79.06%	n=37 69.8%

### **Ejercicio.**

Del total del grupo de pacientes con Cáncer de Tiroides, la realización de ejercicio de forma habitual se producía en 51 pacientes (44.7%), frente a 63 (55.2%) que no lo realizaban. La proporción de varones que hacían ejercicio era del 61.1%, mayor que en las mujeres que fue del 41.7%. En las mujeres la práctica de ejercicio físico fue más frecuente entre las premenopáusicas. La distribución en los grupos se expone en la Tabla IV.16:

<b>Ejercicio</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Premenop</b>	<b>Postmenop</b>
<b>NO</b>	n=7 38.9%	n=56 58.3%	n=24 55.8%	n=32 60.4%
<b>SI</b>	n=11 61.1%	n=40 41.7%	n=19 44.2%	n=21 39.6%

### **IV.2.11.- Datos referentes a la menarquia y menopausia en las mujeres con Cáncer de Tiroides.**

#### **Menarquia.**

En este grupo de mujeres la edad media de la menarquia fue de  $13.07 \pm 1.43$  años, con un rango de edad entre 11 y 18 años. El número de las que habían tenido la menarquia a la edad de 15 años o menos era de 92, siendo el valor medio de edad

de menarquia en este grupo de  $12.92 \pm 1.25$  años. Sólo en 4 casos la menarquia había tenido lugar por encima de los 15 años, y su media de edad de menarquia fue de  $16.5 \pm 1$  años.

### **Menopausia.**

El grupo de mujeres con Cáncer de tiroides que habían tenido la menopausia era de 56. La edad media en que la menopausia se había producido era de  $48.13 \pm 4.14$  años, con un rango de 38-58 años. El tiempo transcurrido de menopausia en años fue de  $9.43 \pm 7.82$ . En el grupo de mujeres que habían tenido la menopausia, 11 casos se había producido de forma precoz, siendo en todos los casos quirúrgica. La edad media en la que se había producido era de  $44.72 \pm 5.42$  años, con un rango de edad entre 38 y 53 años.

#### **IV.2.12.- Historia reproductiva en las mujeres con Cáncer de Tiroides.**

**Gravidez.** En las mujeres de este grupo el 20.8% (n=20) no tuvieron ningún embarazo, frente al 79.1% (n=76) que tuvieron al menos uno. La ausencia de embarazos, así como un menor número de los mismos fué más frecuente entre las premenopáusicas, probablemente debido a su menor edad. Vease esta información con más detalle en la Tabla IV.17:

<b>Gravidez</b>	<b>Premenop.</b>	<b>Postmenop.</b>	<b>Total grupo</b>
<b>0</b>	n=11 25.6%	n=9 17%	n=20 20.8%
<b>1 a 2</b>	n=19 44.2%	n=14 26.4%	n=33 34.4%
<b>3 ó más</b>	n=13 30.2%	n=30 56.6%	n=43 44.8%
<b>Total grupo</b>	n=43 100%	n=53 100%	n=96 100%

**Abortos.** El 75% (n=72) de estas mujeres no tuvieron ningún aborto, y el 25% (n=24) tuvieron al menos uno; de estas 18 tuvieron uno y 6 dos ó más.

**Número de hijos.** De las mujeres con Cáncer de Tiroides pertenecientes a nuestro estudio, el 21.9%(n=21) no tuvieron hijos, y 75, el 78.1% tuvieron uno ó más. Vease la distribución en la Tabla IV.18:

Hijos	Premenop.	Postmenop.	Total grupo
0	n=11 25.6%	n=10 18.9%	n=21 21.9%
1	n=25 58.1%	n=18 34%	n=43 44.8%
2 ó más	n=7 16.3%	n=25 47.2%	n=32 33.3%
<b>Total grupo</b>	n=43 100%	n=53 100%	n=96 100%

#### IV.2.13.- Tiempo de tratamiento.

La media de tiempo de tratamiento con hormonas tiroideas en los pacientes con Cáncer de Tiroides, fue de  $75.49 \pm 43.11$  meses, con un rango de 4-288 meses. En los varones, el tiempo de tratamiento fue de  $104 \pm 61.39$  meses, más alto de forma significativa que en las mujeres que era de  $70.14 \pm 36.79$  meses. Los valores medios con sus rangos, se especifican en la siguiente Tabla IV.19:

Meses de tratamiento	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
<b>X±DS</b>	$104 \pm 61.39^a$	$70.1 \pm 36.8^b$	$64.8 \pm 31.9^c$	$74.5 \pm 40.1$
<b>Rango</b>	13-288	4-180	4-132	23-180

a/b:  $p < 0.05$ ; a/c:  $p < 0.05$

#### IV.2.14.- Dosis de Levo-Tiroxina.

El valor medio de la dosis de Levo-Tiroxina que los pacientes con Cáncer de Tiroides tomaban diariamente era de  $170 \pm 42$  mcg, con unos valores mínimo y

máximo de 100 y 350 mcg respectivamente. En los varones la dosis media fue más alta que en el grupo de mujeres, adquiriendo esta diferencia significación estadística. Lo mismo sucedió al comparar las dosis medias diarias entre las pre y postmenopáusicas, siendo más alta en las primeras (Ver Tabla IV.20).

Dosis de L-T4(mcg)	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
<b>X</b>	191.6 <sup>a</sup>	166.4 <sup>b</sup>	176.74 <sup>c</sup>	158.01 <sup>d</sup>
<b>DS</b>	±48.5	±39.7	±40.96	±36.9
<b>Rango</b>	125-350	100-300	100-300	100-250

a/b: p<0.05; c/d: p<0.05

#### IV.2.15.-Dosis de Levo-Tiroxina expresada en kg de peso (T/P) y dosis acumulada.

La media del índice (T/P) para el grupo total de pacientes con Cáncer de Tiroides fue de 2.52±0.57 mcg/Kg, con un rango de 1.36-4.11 mcg/kg. El valor de este índice en los varones y en las mujeres fue prácticamente igual, no sucediendo esto en las mujeres premenopáusicas en las que la media fue de 2.78±0.56 mcg/Kg, más alto que en las postmenopáusicas. Los valores se exponen en la siguiente Tabla IV.21:

T/P (mcg/Kg)	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
<b>X±DS</b>	2.56±0.5	2.52±0.6	2.78±0.6 <sup>a</sup>	2.3±0.5 <sup>b</sup>
<b>Rango</b>	1.8-3.68	1.36-4.11	1.67-4.11	1.36-3.51

a/b: p<0.001

Teniendo en cuenta que se considera que los sujetos suprimidos tienen un índice T/P por encima de 1.98 y los no suprimidos el índice es igual o inferior,

encontramos que eran los varones y las mujeres premenopáusicas donde el número de suprimidos era mayor. Veanse los resultados en la Tabla IV.22:

<b>T/P &lt; 1.98</b>	<b>Varones n=2 11.1%</b>	<b>Premenop n=1 2.32%</b>	<b>Postmenop n=15 28.3%</b>
<b>X±DS</b>	1.86±0.08	1.67±0	1.73±0.16
<b>T/P &gt; 1.98</b>	<b>Varones n=16 88.8%</b>	<b>Premenop n=42 97.6%</b>	<b>Postmenop n=38 71.6%</b>
<b>X±DS</b>	2.64±0.46	2.81±0.54	2.53±0.44

Se llevó a cabo el cálculo de la dosis de Levo-Tiroxina que estos pacientes habían ingerido a lo largo de su tiempo de tratamiento con este fármaco, a través de la siguiente fórmula:  $L-T4 \text{ acumulada} = Dm \text{ LT4} \times \text{meses Tto} \times 30 / 1000$ .

Donde Dm LT4 es la dosis media diaria de Levotiroxina; meses Tto son los meses que el paciente a recibido este tratamiento.

La dosis media de LT4 acumulada en el total de esta muestra fue de  $397.94 \pm 280.7$  mcg con un rango de 18-2160. Por grupos la dosis más alta correspondía a los varones siendo esta significativamente más alta que en las mujeres. Entre las pre y postmenopáusicas no se obtuvieron diferencias significativas. Veanse los datos en la Tabla IV.23:

<b>T4 acumulada</b>	<b>Varones n=18</b>	<b>Mujeres n=96</b>	<b>Premenop n=43</b>	<b>Postmenop n=53</b>
<b>X</b>	611.7 <sup>a</sup>	357.8 <sup>b</sup>	347.6	366.2
<b>DS</b>	±454.9	±215.4	±189.11	±236.01
<b>Rango</b>	68.2-2160	18-954	18-828	69-954

a/b:  $p < 0.05$

### IV.3.- Parámetros bioquímicos y hormonales.

#### IV.3.1.- Determinaciones séricas de rutina.

Los valores medios de cada uno de ellos en el grupo de pacientes con Cáncer de Tiroides y los valores de normalidad se exponen en la Tabla IV.24.

Tabla IV.24. Parámetros bioquímicos en los pacientes con Cáncer de Tiroides y valores bioquímicos de referencia (normalidad).

Parámetros bioquímicos	Ca. Tiroides X±DS	Valores de referencia
Calcio sérico	9.2±0.8 mg/100ml	8.4-10.2 mg/100ml
Calcio corregido	9.3±0.7 mg/100ml	
Fósforo sérico	3.6±0.7 mg/100ml	2.3-4.6 mg/100ml
Creatinina	0.8±0.3 mg/100ml	0.3-1.6 mg/100ml
Proteínas totales	7.25±0.5 mg/100ml	6.3-8 mg/100ml
Colesterol total	208±45 mg/100ml	150-200 mg/100ml
HDL	55±17 mg/100ml	45-65 mg/100ml
LDL	134±42 mg/100ml	100-150 mg/100ml
Triglicéridos	92±44 mg/100ml	70-150 mg/100ml
Fosfatasa alcalina	87±29 UI/L	30-115 UI/L
Osteocalcina	5.8±5 ng/ml	4.5-6.5 ng/ml
Paratohormona	36.5±30.3 pg/ml	3-50 pg/ml

**Calcio sérico.** El valor medio, era de 9.2±0.8 mg/100ml, situándose dentro de la normalidad. No hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados.

**Calcio corregido.** Este valor se obtuvo mediante la fórmula: Calcio corregido= Calcio total/0.6+ (Proteínas totales/18.5). El valor medio de la muestra era de 9.3±0.7. Al realizar el cálculo en cada uno de los grupos de la muestra no se observaron diferencias significativas.

**Fósforo en sangre.** El valor medio de fósforo (Ps) en el total de pacientes con Cáncer de Tiroides fue de  $3.6 \pm 0.7$  mg/100ml, de estos, 11 pacientes (9.6%) se encontraban por encima de la normalidad, (8 postmenopáusicas). En las mujeres postmenopáusicas el fosforo sérico era de  $3.83 \pm 0.7$  mg/%ml, más alto que en varones ( $3.41 \pm 0.5$  mg/100 ml,  $p < 0.05$ ) y que en mujeres premenopáusicas ( $3.5 \pm 0.7$  mg/100 ml,  $p < 0.05$ ).

**Proteínas totales.** El valor medio fue de  $7.25 \pm 0.49$  mg/100ml, con un rango de 6.3-8.9 mg/100ml. No hubo diferencias en los distintos grupos de pacientes.

#### Lípidos.

**Colesterol Total (C.Total).** El valor medio en el total de la muestra era de  $208 \pm 45$  mg/100ml con un rango de 98-323 mg/%ml. El valor más alto se encontró en el grupo de mujeres postmenopáusicas, siendo su valor significativamente más alto que en el resto de los grupos. Vease la Tabla IV.25:

C. Total (mg/%ml)	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
X	212.6	207.6	188.35 <sup>a</sup>	223.3 <sup>b</sup>
DS	$\pm 39.8$	$\pm 45.7$	$\pm 45.9$	$\pm 39.4$

a/b:  $p < 0.001$

**HDL.** Este valor y el de LDL se registraron en 28 pacientes (24.5%) de la muestra total (n=114). Las cifras más altas de HDL se hallaron en el grupo de mujeres postmenopáusicas, si bien no alcanzó diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos.

**LDL.** Los valores más altos se encontraron en las mujeres postmenopáusicas,



siendo su valor significativamente más alto que en las premenopáusicas (Tabla IV.26).

X ± DS	Varones n=4	Mujeres n=24	Premenop n=12	Postmenop n=12
HDL (mg/%ml)	48.2±27.9	56.6±15.7	53.8±13.9	59.5±17.4
LDL (mg/%ml)	149.5 ± 20.7	128.6 ± 42.2	109.4 ±44.5 <sup>a</sup>	147.7 ±30.7 <sup>b</sup>

a/b: p<0.05

**Triglicéridos.** También las mujeres postmenopáusicas registraron los valores más altos. Vease la Tabla IV.27.

TG (mg/%ml)	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
X	102.1	90.32	79.28 <sup>a</sup>	99.28 <sup>b</sup>
DS	±58.5	±40.9	±33.04	±44.6

a/b: p<0.05

#### IV.3.2.- Marcadores y hormonas del metabolismo óseo.

**Fosfatasa alcalina.** Figura IV.7. El valor medio de fosfatasa alcalina (FA) para el total de pacientes con Cáncer de Tiroides fue de 87±29 UI/L; de estos, 17 pacientes(14.9%) se encontraban por encima de la normalidad. Los valores más altos se dieron en las mujeres postmenopáusicas, adquiriendo su valor (Tabla IV.28) significación estadística respecto al de las premenopáusicas.

FA (UI/L)	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
X±DS	90.3±34.6	86.8±27.9	72.2±21.7 <sup>a</sup>	98.5±27 <sup>b</sup>

a/b: p<0.001

**Osteocalcina (BGP).**

Los valores medios fueron de  $5.8 \pm 5$  ng/ml, con un rango de 0.2 a 49 ng/ml. Por encima de valores normales se encontraba el 23.6% de la muestra (n=27). Los valores medios más altos se dieron en el grupo de mujeres postmenopáusicas si bien no adquirió significación estadística con el resto de los grupos. La diferencia entre varones y el total de mujeres si tuvo significación estadística (Tabla IV.29), siendo en estas más elevado.

BGP (ng/ml)	Varones n=18	Mujeres n=94	Premenop n=42	Postmenop n=52
X±DS	4.68±1.6 <sup>a</sup>	6.05±5.4 <sup>b</sup>	5.44±2.8	6.55±6.8
PTHi (pg/ml)	n=18	n=94	n=41	n=53
X±DS	37.4±21.9	36.4±31.7	36.5±21.3	36.3±38.1

a/b:  $p < 0.05$

**Parathomona (PTHi).** Su valor medio fue de  $36.5 \pm 30.3$  pg/ml, con rango de 0-79 pg/ml. Los valores medios en cada uno de los grupos fueron prácticamente iguales. Por encima de los valores normales se encontraba el 20.2% (n=23).

**IV.3.3.- Hormonas tiroideas y TSH.**

Los valores medios y valores normales de referencia se exponen en la Tabla IV.30.

Determinación hormonal	Ca. Tiroides X±DS	Valores de referencia
Triyodotironina	1.1±0.4 ng/ml	0.75-1.75 ng/ml
Tiroxina total	10.6±3 ug/dl	4.18-11.62 ug/dl
Tiroxina libre	1.9±0.6 ng/dl	0.85-2.01 ng/dl
TSH	0.5±1 uU/ml	0.3-3.9 uU/ml

**Triyodotironina (T3).** El valor de T3 en el total de pacientes con Cáncer de Tiroides fue de  $1.1\pm 0.4$  ng/ml. Al obtener su valor medio en los diferentes grupos de la muestra se observó que el más alto se encontraba en las mujeres postmenopáusicas adquiriendo significación estadística respecto a los varones y mujeres premenopáusicas (Tabla IV.31).

T3 (ng/ml)	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
<b>X±DS</b>	$1.05\pm 0.2^a$	$1.14\pm 0.3$	$1.04\pm 0.2^b$	$1.22\pm 0.4^c$

a/c:  $p < 0.05$ ; b/c:  $p < 0.01$

**Tiroxina total.** El valor medio de Tetrayodotironina total (T4T) en el total de la muestra fue de  $10.6\pm 3$  ug/dl, al analizar su valor en cada uno de los grupos no se encontraron diferencias.

**Tiroxina libre.** El valor medio de Tetrayodotironina libre (T4L) para la muestra fue de  $1.9\pm 0.6$  ng/dl. No hubo diferencias al analizarlo en cada uno de los grupos.

**TSH.** El valor medio en la muestra era de  $0.5\pm 1$  uU/ml. Los valores más bajos se encontraban en los varones, siendo significativamente más bajos que en las mujeres (Tabla IV.32).

TSH (μU/ml)	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
<b>X±DS</b>	$0.20\pm 0.3^a$	$0.54\pm 1.1^b$	$0.57\pm 1.1^c$	$0.51\pm 1.1$

a/b:  $p < 0.05$ ; a/c:  $p < 0.05$

#### IV.3.4.- Tiroglobulina (TG) y Anticuerpos antítiroglobulina (Ac ATG).

No se observaron diferencias entre los valores de TG en ninguno de los grupos, ni en los valores de Ac ATG en los mismos (Tabla IV.33A).

Tiroglobulina y Ac antitiroglobulina	Ca. Tiroides X±DS	Valores de referencia
Tiroglobulina	3.5±8.8 ng/ml	0-55 ng/ml
Anticuerpos antitiroglobulina	48.4±55.1 UI/ml	0-100 UI/ml

#### IV.3.5- Test de TRH.

Se realizó este test en 90 pacientes (78.9%) del total de pacientes con Cáncer de Tiroides (N=114), con el fin de conocer que porcentaje se encontraba suprimido (73.3%) y cual no suprimido (26.7%). Se realizó la prueba de Chi-cuadrado con los siguientes resultados (Tabla IV.33B):

Test TRH Suprimido	Varones n=13 100%	Mujeres n=77 100%	Premenop n=35 100%	Postmenop n=42 100%
SI	n=10 76.9%	n=56 72.7%	n=26 74.2%	n=30 71.4%
NO	n=3 23.07%	n=21 27.2%	n=9 25.7%	n=12 28.6%

Varones vs. mujeres p=0.75 (NS). Pre vs. postmenopáusicas p=0.77 (NS)

#### IV.3.6.- Determinaciones en orina.

Se determinaron calcio y fósforo en orina de 24 horas. No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguno de estos parámetros. Los valores medios en el total de pacientes con Cáncer de Tiroides y los valores de normalidad se presentan en la Tabla IV.34.

Determinaciones en orina 24 horas	Pacientes Cancer Tiroides X±DS	Valores de Laboratorio
Calcio (mg/24h.)	176.5±110.5	< 300 mg/24h
Fósforo (gm/24h)	0.83±0.35	<1.2 gm/24h

#### IV.4.- Densitometría ósea

En la totalidad de pacientes con Cáncer de Tiroides (n=114) se realizó la medición de la densidad mineral ósea (BMD) en columna lumbar (L2-L4). En 101 pacientes la BMD en cadera dominante, en 58 pacientes se obtuvo la BMD de antebrazo no dominante y en 37 de estos el antebrazo dominante. Figuras IV.8, IV.9, IV.10, IV.11.

##### IV.4.1.- Densidad mineral ósea en columna lumbar.

Se encontró una densidad mineral ósea significativamente mayor en las mujeres premenopáusicas, respecto a las postmenopáusicas. No se observaron diferencias en el resto de los grupos. (Tabla IV.35).

BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	Varones n=18	Mujeres n=96	Premenop n=43	Postmenop n=53
X±DS	.982±.142	.984±.181	1.059±.15 <sup>a</sup>	.922±.18 <sup>b</sup>

a/b: p<0.001

##### IV.4.2.- Densidad mineral ósea en zona proximal del fémur dominante.

Se midió la BMD en cuatro zonas, cuello femoral (CF), trocanter (Troc), región intertrocanterea (Inter) y triángulo de Ward. En todas estas zonas (Tabla IV.36), los valores más bajos de BMD se registraron en el grupo de mujeres postmenopáusicas.

<b>BMD Femur g/cm<sup>2</sup></b>	<b>Varones n=17</b>	<b>Mujeres n=84</b>	<b>Premenop n=38</b>	<b>Postmenop n=46</b>
<b>CF X±DS</b>	.787±.08 <sup>a</sup>	.798±.148	.852±.16 <sup>b</sup>	.754±.12 <sup>c</sup>
<b>Troc.</b>	.678±0.06 <sup>d</sup>	.651±0.1	.690±.1 <sup>e</sup>	.619±.1 <sup>f</sup>
<b>Inter.</b>	1.08±.1	1.04±1.6	1.07±0.15	1.01±.16
<b>T.Ward</b>	.568±.1 <sup>g</sup>	.616±.17	.701±.16 <sup>h</sup>	.546±.14 <sup>i</sup>

a/b: p<0.05; b/c: p<0.01; d/f: p<0.05; e/f: p<0.01

g/h: p<0.001; h/i: p<0.001

#### IV.4.3.- Densidad mineral ósea en antebrazo no dominante (RI).

Se llevó a cabo la medición de BMD en tres localizaciones, tercio proximal de la región distal del antebrazo (RI 1/3), región media (RI MID) y región ultradistal (RI UD). En todas las regiones, la BMD fue mayor en los varones respecto a las mujeres y en estas, el grupo de las postmenopáusicas tenían los valores más bajos (Tabla IV.37).

<b>BMD RI gm/cm<sup>2</sup></b>	<b>Varones n=8</b>	<b>Mujeres n=50</b>	<b>Premenop n=22</b>	<b>Postmenop n=28</b>
<b>1/3 X±DS</b>	.691±.06 <sup>a</sup>	.594±.06 <sup>b</sup>	.624±.06 <sup>c</sup>	.571±.06 <sup>d</sup>
<b>MID X±DS</b>	.588±.04 <sup>e</sup>	.523±.06 <sup>f</sup>	.552±.05 <sup>g</sup>	.500±.05 <sup>h</sup>
<b>UD X±DS</b>	.461±.04 <sup>i</sup>	.411±.07 <sup>j</sup>	.449±.05 <sup>k</sup>	.381±.06 <sup>l</sup>

a/b: p<0.001; a/c: p<0.05; a/d: p<0.001; c/d: p<0.01

e/f: p<0.01; e/h: p<0.001; g/h: p<0.01; i/j: p<0.05

i/l: p<0.01; k/l: p<0.001

#### IV.4.4.- Densidad mineral ósea de antebrazo dominante (RD).

Se realizaron las mediciones de la BMD en el tercio distal del antebrazo dominante en tres localizaciones, 1/3 distal (RD1/3), zona media (RD MID) y en región ultradistal (RD UD). Los valores más altos se dieron en varones y los más bajos en

las mujeres postmenopáusicas (Tabla IV.38).

<b>BMD RD gm/cm<sup>2</sup></b>	<b>Varones n=3</b>	<b>Mujeres n=34</b>	<b>Premenop n=14</b>	<b>Postmenop n=20</b>
<b>1/3 X±DS</b>	.695±.07	.600±.07	.629±.06 <sup>a</sup>	.579±.07 <sup>b</sup>
<b>MID X±DS</b>	.599±.06	.531±.06	.553±.04	.516±.07
<b>UD X±DS</b>	.467±.04	.404±.07	.431±.05 <sup>c</sup>	.386±.07 <sup>d</sup>

a/b: p<0.05; c/d: p<0.05

Se realizó la comparación entre los valores de densidad mineral ósea entre las distintas zonas de medición, tercio distal, región media y región ultradistal de los antebrazos dominante y no dominante, en cada uno de los grupos y no se observaron diferencias significativas.

#### **IV.4.5.- Densidad mineral ósea y peso.**

Dado que el peso fue una de las variables que mejor se correlacionó con la densidad mineral ósea y considerando que el peso de los varones fue superior al de las mujeres, se pretendió anular su participación comparando la BMD de ambos sexos por unidad de peso según el siguiente índice: IBMD = BMD/Peso X 100. Se realizó el cálculo de este índice de masa ósea en columna lumbar, cadera y antebrazo no dominante. Encontrándose que las mujeres presentaban una masa ósea relativa mayor que los varones, adquiriendo significación estadística en columna lumbar y en todas las regiones de la cadera salvo la intertrocanterea y zonas del antebrazo (Tabla IV.39).

IBMD	Varones X±DS	Mujeres X±DS	p
L2-L4	1.33±0.25	1.49±0.30	<0.05
Cuello Fémur	1.07±0.13	1.22±0.24	<0.001
Trocanter	0.92±0.14	0.99±0.21	N.S.
R.intertroc.	1.46±0.15	1.59±0.28	<0.01
Triángulo Ward	0.77±0.17	0.95±0.29	<0.01
RI 1/3	0.88±0.17	0.90±0.17	N.S.
RI MID	0.75±0.10	0.79±0.14	N.S.
RI UD	0.59±0.11	0.62±0.12	N.S.

**IV.4.6.- Densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral en relación a la edad y sexo, en el Cáncer de Tiroides y en la población española control.** Los resultados se exponen en las Tablas IV.40A y B y IV.41A y B.

Tabla IV.40A. Valores de densidad mineral ósea (BMD) en columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral (FN) en varones con Cáncer de Tiroides, en relación a la edad.

EDAD (años)	L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> ) X±DS	FN (g/cm <sup>2</sup> ) X±DS	n L2-L4	n FN
20-29	1.236	--	1	0
30-39	1.070±0.988	0.905±0.370	2	2
40-49	0.959±0.107	0.809±0.067	7	7
50-59	0.900±0.178	0.755±0.047	5	5
60-69	1.027±0.846	0.731±0.84	3	3



Tabla IV.40B. Valores de densidad mineral ósea (BMD) en columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral (FN) en mujeres con Cáncer de Tiroides, en relación a la edad.

EDAD (años)	L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> ) X±DS	FN (g/cm <sup>2</sup> ) X±DS	n L2-L4	n FN
20-29	1.032±0.148	0.853±0.140	10	10
30-39	1.068±0.190	0.865±0.172	14	12
40-44	1.050±0.122	0.842±0.167	18	16
45-49	1.045±0.194	0.804±0.158	9	6
50-54	0.978±0.176	0.811±0.103	12	11
55-59	0.902±0.164	0.743±0.132	15	13
60-69	0.836±0.144	0.682±0.91	13	12
70-79	0.945±0.268	0.781±0.148	5	4

Tabla IV.41.A. Valores de densidad mineral ósea (BMD) en columna (L2-L4) y cuello femoral (FN) en varones normales.

EDAD (años)	L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> ) X±DS	FN (g/cm <sup>2</sup> ) X±DS	n
20-29	1.039 ± 0.12	0.927 ± 0.12	231
30-39	1.021 ± 0.13	0.869 ± 0.12	223
40-49	1.011 ± 0.14	0.855 ± 0.12	214
50-59	0.985 ± 0.14	0.824 ± 0.12	190
60-69	0.992 ± 0.17	0.791 ± 0.12	164
70-79	0.937 ± 0.16	0.731 ± 0.12	114

Tabla IV.41.B. Valores de densidad mineral ósea (BMD) en columna (L2-L4) y cuello femoral (FN) en mujeres normales.

<b>EDAD (años)</b>	<b>L2-4(g/cm<sup>2</sup>) X±DS</b>	<b>FN (g/cm<sup>2</sup>) X±DS</b>	<b>n</b>
<b>20-29</b>	1.031 ± 0.10	0.840 ± 0.11	235
<b>30-39</b>	1.040 ± 0.10	0.808 ± 0.10	232
<b>40-44</b>	1.030 ± 0.11	0.824 ± 0.12	114
<b>45-49</b>	0.974 ± 0.13	0.788 ± 0.11	117
<b>50-54</b>	0.950 ± 0.13	0.761 ± 0.09	117
<b>20-29</b>	0.987 ± 0.12	0.719 ± 0.09	115
<b>30-39</b>	0.844 ± 0.12	0.694 ± 0.10	210
<b>40-44</b>	0.810 ± 0.12	0.626 ± 0.10	165

En los varones con Cáncer de Tiroides la masa ósea más alta se encontró en la columna lumbar entre los 20-29 años y en cuello femoral entre los 30-39 años. En el grupo de mujeres la masa ósea más alta se registró en el grupo de edad entre 30-39 años, en ambas localizaciones.

Al comparar la masa ósea en los pacientes con Cáncer de Tiroides con los de la población normal española, sólo se hallaron diferencias en el cuello femoral en varones en el grupo de edad de 50-59 años, donde se encontró una BMD ligeramente inferior a los normales. En las mujeres con Cáncer de Tiroides sólo se encontró diferencia en el cuello femoral en el grupo de edad entre 70-79 años, donde la BMD fue más elevada que en el grupo control. Figuras IV.12, IV.13, IV.14 y IV.15.

#### IV.4.7.- BMD y tipo histológico de Cáncer de Tiroides.

Se calcularon los valores de BMD (ANOVA) en columna lumbar, cuello femoral y tercio distal del antebrazo no dominante en el total de pacientes, según su histología, no se apreciaron diferencias en ninguna de las localizaciones. Figura IV.16. Tampoco se apreciaron diferencias al comparar los valores de Z score en las zonas referidas.

#### IV.4.8.- Densidad mineral ósea en relación con el tiempo de tratamiento con Levo-Tiroxina ( Figuras IV.17, IV.18 y IV.19).

Los pacientes con tiempo de tratamiento inferior a los 5 años, no tuvieron una BMD, en L2-L4, cuello femoral y en el tercio distal del antebrazo no dominante, significativamente diferente de la de los pacientes que tuvieron un tiempo de tratamiento mayor de 5 años. Vease en las siguientes tablas estos valores distribuidos por grupos.

Tabla IV.42. BMD y tiempo de tratamiento con Levo-Tiroxina en varones con Ca. de Tiroides.

Tiempo de tratamiento	BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD C.F. g/cm <sup>2</sup>	BMD RI 1/3 D g/cm <sup>2</sup>
<5 años X±DS	0.959±0.127	0.785±0.51	0.743±0.81
n	4	4	2
>5 años X±DS	0.988±0.15	0.788±0.90	0.674±0.59
n	14	13	6

Tabla IV.43. BMD y tiempo de tratamiento con Levo-Tiroxina en mujeres premenopáusicas con Ca. de Tiroides.

Tiempo de tratamiento	BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD C.F. g/cm <sup>2</sup>	BMD RI 1/3 D g/cm <sup>2</sup>
<5 años X±DS	1.041±0.149	0.858±0.187	0.616±0.064
n	18	16	13
>5años X±DS	1.073±0.152	0.848±0.136	0.636±0.05
n	25	22	9

Tabla IV.44. BMD y tiempo de tratamiento con Levo-Tiroxina en mujeres postmenopáusicas con Ca. de Tiroides.

Tiempo de tratamiento	BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD C.F. g/cm <sup>2</sup>	BMD RI 1/3 D g/cm <sup>2</sup>
< 5 años X±DS	0.909±0.191	0.757±0.127	0.570±0.55
n	20	17	12
>5 años X±DS	0.930±0.181	0.752±0.127	0.571±0.65
n	33	29	16

#### IV.4.9.-BMD en relación con el índice dosis de Levo-Tiroxina/peso.

No se encontraron diferencias significativas en los valores de BMD en relación a este índice (T/P), según hubiera o no supresión de TSH (valores > o < de 1.98). Todas las mujeres premenopáusicas, excepto una, se encontraban suprimidas. Figura IV.20. La BMD en cada grupo y en las distintas localizaciones se presentan en las siguientes tablas.

Tabla IV.45. BMD en relación al grado de supresión de TSH según el índice T/P, en varones con Ca. de Tiroides.

Indice T/P	BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD C.F. g/cm <sup>2</sup>	BMD RI 1/3 D g/cm <sup>2</sup>
<b>&gt;1.98 (X±DS)</b>	0.986±0.15	0.794±0.14	0.712±0.51
<b>n</b>	16	15	6
<b>&lt;1.98 (X±DS)</b>	0.943±0.70	0.738±0.13	0.628±0.85
<b>n</b>	2	2	2

Tabla IV. 46. BMD en relación al grado de supresión de TSH según el índice T/P en postmenopáusicas con Ca. de Tiroides.

Indice T/P	BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD C.F. g/cm <sup>2</sup>	BMD RI 1/3 D g/cm <sup>2</sup>
<b>&gt;1.98 (X±DS)</b>	0.945±0.194	0.774±0.129	0.586±0.58
<b>n</b>	38	34	17
<b>&lt;1.98 (X±DS)</b>	0.866±0.141	0.696±0.10	0.546±0.57
<b>n</b>	15	12	11

#### IV.4.10.- BMD y grado de supresión de la TSH sérica ( Figura IV.21).

Se analizó la BMD en función de tres grupos: 1) No supresión de TSH basal (>0.3 uU/ml); 2) Supresión parcial de TSH (0.1-0.3 uU/ml) y; 3) Supresión total de TSH (<0.1 uU/ml). Se realizó un ANOVA para el estudio de los grupos y se observó que en varones y en mujeres postmenopáusicas con Ca. de Tiroides no existían diferencias significativas en las distintas zonas donde se midió y los tres grupos señalados. En las mujeres premenopáusicas se encontraron en columna lumbar y antebrazo, diferencias significativas entre los grupos de no

supresión y supresión total, siendo mayor la masa ósea en estas localizaciones en el grupo de supresión total.

Tabla IV.47. BMD de mujeres premenopáusicas de acuerdo con el grado de supresión de TSH.

TSH uU/ml	BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD C.F. g/cm <sup>2</sup>	BMD RI 1/3 D g/cm <sup>2</sup>
<0.1 (X±DS) n	1.173±0.17 <sup>a</sup> 7	0.948±0.17 6	0.679±0.16 <sup>c</sup> 4
0.1-0.3 (X±DS) n	1.039±0.152 19	0.813±0.155 17	0.624±0.60 9
>0.3 (X±DS) n	1.035±0.12 <sup>b</sup> 17	0.895±0.149 15	0.599±0.06 <sup>d</sup>

a/b: p=0.03; c/d: p=0.027

#### IV.4.11.- BMD y Test de TRH.

Se calculó la densidad mineral ósea en los pacientes con Ca. de Tiroides, en las tres localizaciones referidas en apartados anteriores, atendiendo al estado de supresión y no supresión determinado por el test de TRH. No se observaron diferencias significativas entre los suprimidos y los que no lo estaban, en ninguno de los grupos estudiados.

#### IV.4.12.- BMD y hábitos higienico-dietéticos ( Figuras IV.22 y IV.23)

Se realizó la comparación de la densidad mineral ósea en los pacientes con Ca. de Tiroides, en relación a su ingesta adecuada o no de calcio, la realización de ejercicio y la presencia o no de hábitos como fumar, ingesta de café, y/o alcohol. En los varones no se apreciaron diferencias significativas en la BMD en ninguna localización. En las mujeres premenopáusicas se halló diferencia significativa

$p=0.007$ , de la BMD en columna lumbar entre las que realizaban ejercicio habitualmente (BMD L2-L4= $1.126\pm 0.15$  g/cm<sup>2</sup>) y las que no lo hacían (BMD L2-L4= $1.006\pm 0.129$  g/cm<sup>2</sup>). No se encontraron diferencias significativas al analizar el resto de variables. En el grupo de mujeres postmenopáusicas se observó diferencia significativa,  $p=0.05$ , en la BMD de la columna lumbar entre las que tenían una ingesta adecuada de calcio con un valor de BMD L2-L4= $0.957\pm 0.174$  g/cm<sup>2</sup>, y las que no la tenían BMD L2-L4= $0.855\pm 0.187$ . La densidad ósea de cuello femoral en este grupo de mujeres postmenopáusicas fue menor en las que no ingerían calcio adecuadamente frente a las que sí lo hacían siendo el valor de  $p=0.1$  (casi significativo), lo mismo sucedió entre las que realizaban ejercicio frente a las que no lo hacían, el valor de la BMD de columna lumbar fue más alto en las primeras, siendo el valor de  $p=0.07$  (casi significativo). No se observaron resultados diferentes a los descritos al combinar dos o más factores.

#### IV.4.13.- BMD y osteoporosis radiológica.

Se halló diferencia significativa al comparar la BMD en columna lumbar y cuello femoral en el grupo de mujeres postmenopáusicas, siendo la masa ósea mayor en el grupo que no tenía osteoporosis radiológica, no se encontraron diferencias al comparar la BMD en antebrazo ( Ver tabla IV.48).

Osteoporosis radiológica	BMD L2-L4 g/cm <sup>2</sup>	BMD C.F. g/cm <sup>2</sup>	BMD 1/3 R g/cm <sup>2</sup>
SI (X±DS) n	$0.814\pm 0.148^a$ n=10	$0.675\pm 0.01^c$ n=10	$0.535\pm 0.08$ n=6
NO (X±DS) n	$0.948\pm 0.183^b$ n=43	$0.776\pm 0.125^d$ n=36	$0.581\pm 0.05$ n=22

a/b:  $p<0.05$ ; c/d:  $p<0.05$

#### **IV.4.14.- BMD y dolores óseos.**

Al comparar las BMD en cada una de las localizaciones y en los grupos de mujeres, no se hallaron diferencias significativas entre las que referían dolores óseos y las que no lo hacían.

#### **IV.4.15.- BMD y Tiroiditis.**

No se observaron diferencias entre la BMD en las distintas localizaciones entre las mujeres pre y postmenopáusicas que habían tenido Tiroiditis y las que no la habían padecido.

#### **IV.4.16.- BMD e Hipoparatiroidismo.**

Al estudiar la densidad mineral ósea en las distintas localizaciones en el grupo de mujeres premenopáusicas, se observó que los valores de BMD eran mayores entre las que tenían hipoparatiroidismo, si bien no se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de mujeres postmenopáusicas la BMD de Columna lumbar en las hipoparatiroides era de  $1.018 \pm 0.2$  g/cm<sup>2</sup>, significativamente más alta,  $p < 0.05$ , que aquellas que no tenían hipoparatiroidismo con BMD lumbar =  $0.891 \pm 0.17$  g/cm<sup>2</sup>.

En cuello femoral y 1/3 distal de antebrazo no dominante los valores de BMD fueron más altos en el grupo de postmenopáusicas con hipoparatiroidismo si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística.



Tabla IV.49. Valores bioquímicos, hormonales y densitométricos en mujeres con Ca. de Tiroides con y sin hipoparatiroidismo.

	MUJERES Premenopáusicas		MUJERES Postmenopáusicas	
	SI (n=5)	NO (n=38)	SI (n=13)	NO (n=40)
<b>HIPOPARATIROIDISMO</b>				
Ca <sub>sc</sub> (mg%)	8.18±0.37 <sup>a</sup>	9.42±0.63 <sup>b</sup>	8.69±0.7 <sup>c</sup>	9.52±0.5 <sup>d</sup>
P <sub>s</sub> (mg%)	4.42±0.85 <sup>e</sup>	3.35±0.61 <sup>f</sup>	4.49±0.63 <sup>g</sup>	3.61±0.6 <sup>h</sup>
F.A. UI/l	60±3.8 <sup>i</sup>	73.8±22.5 <sup>j</sup>	96.6±25.8	99.2±27.5
BGP (ng/ml)	3.8±0.59 <sup>k</sup>	5.66±2.9 <sup>l</sup>	7.21±5.5	5.25±2.4
PTH (pg/ml)	3.5±3.2 <sup>m</sup>	36.6±19.9 <sup>n</sup>	3.09±6.7 <sup>o</sup>	47±37.9 <sup>p</sup>
Cao (mg/d)	162.6±96.6	152.1±80.5	236.1±88.8	175.7±134
Po (g/d)	0.55±0.3	0.83±0.34	0.85±0.47	0.83±0.32
BMD Lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1.176±0.09	1.044±0.15	1.018±0.2 <sup>q</sup>	0.891±0.17 <sup>r</sup>
Z Lumbar	1.34±0.9	0.14±1.4	0.91±1.6 <sup>s</sup>	-0.08±1.2 <sup>t</sup>
T Lumbar	1.30±0.9	0.04±1.4	-0.20±1.9 <sup>u</sup>	-1.41±1.6 <sup>v</sup>
BMD C.F. (g/cm <sup>2</sup> )	0.912±0.116(n=5)	0.843±0.162(n=33)	0.789±0.124(n=13)	0.740±0.123(n=33)
Z C.F.	0.75±0.99	0.21±1.5	0.78±1.3	0.18±1.2
T C.F.	0.66±1.06	0.03±1.48	-0.46±1.13	-0.91±1.15
BMD Antebrazo ND g/cm <sup>2</sup>	0.634±0.04 (n=4)	0.622±0.06(n=18)	0.573±0.05(n=9)	0.569±0.06(n=19)

Ca<sub>sc</sub> y P<sub>s</sub>=calcio corregido y fosforo sérico; F.Alc=Fosfatasa alcalina serica; Cao y Po= Calcio y fosforo en orina de 24 hrs.

Niveles de significación:p<0.001 : a/b ; e/f ; g/h ; m/n y ; o/p. p<0.01 : c/d ; i/j y ; k/l. p<0.05 : q/r ; s/t ; u/v.

#### **IV.4.17.- BMD y parámetros bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo.**

Se compararon los valores de BMD en columna lumbar, cuello femoral y tercio distal del antebrazo no dominante en cada uno de los grupos de pacientes con Cáncer de Tiroides, en relación con los valores de Fosfatasa alcalina, Parathormona y Osteocalcina, según estuvieran dentro de rangos normales o por encima de la normalidad, no encontrándose diferencias significativas.

#### **IV.4.18.- BMD y Hormonas Tiroideas.**

Se realizaron las comparaciones entre los valores de BMD en columna lumbar, cuello femoral y tercio distal del antebrazo no dominante, en cada uno de los grupos de pacientes con Cáncer de Tiroides, según que los niveles de tiroxina total, tiroxina libre, y triyodotironina se encontraran en rango de normalidad o por encima, no hallándose diferencias significativas en ninguno de los grupos estudiados.

#### **IV.4.19.- Densidad mineral ósea y Umbral de fractura.**

**A) A nivel de columna lumbar.** El 20.2% (n=23) de los pacientes con Cáncer de Tiroides tenían una BMD lumbar inferior al umbral de fractura de columna (0.835 g/cm<sup>2</sup>), de los cuales 17 eran mujeres postmenopáusicas (32% de su subgrupo), 3 varones (16.6% de su subgrupo) y 3 premenopáusicas (7% de su subgrupo).

**B) A nivel de cadera.** En los varones el 35.3% (n=6) tenían una BMD de cuello femoral, por debajo del umbral de fractura de cadera para su sexo (0.747 g/cm<sup>2</sup>). En las mujeres 11.9% (n=10) tenían una BMD de cadera, por debajo del umbral de fractura para su sexo (0.638 g/cm<sup>2</sup>); de éstas, 8 eran

postmenopáusicas (17.4% de su subgrupo) y 2 premenopáusicas (5.3% de su subgrupo) (Figuras IV.24, IV.25 y IV.26)

#### **IV.4.20.- Z scores y T scores.**

Los valores de Z y T scores de columna lumbar y cuello femoral en los pacientes con Cáncer de Tiroides se presentan en la tabla IV. 50. Los valores de Z score de columna lumbar más bajos se hallaron en los varones, si bien no existieron diferencias significativas con los subgrupos de mujeres ni al compararlos con la normalidad. Figura IV.27. En relación a la Z score de cuello femoral los valores más bajos se registraron también en varones y los más elevados en las mujeres postmenopáusicas, adquiriendo significación estadística al comparar ambos grupos. Los valores de T score de columna lumbar más elevados se registraron en las mujeres premenopáusicas, y los más bajos en las postmenopáusicas, siendo la diferencia entre ambos grupos significativa. En relación con los valores de T score en cuello femoral, las mujeres premenopáusicas tuvieron los valores medios significativamente más altos en relación a las postmenopáusicas y a los varones. Tabla IV. 50. Valores de Z y T Score de columna lumbar y cuello femoral en los grupos de varones y mujeres con Ca. de Tiroides.

	VARONES	PREMENO-PAUSICAS	POSTMENO-PAUSICAS
<b>Z Score Lumbar</b>	-0.14±0.91 (n=18)	0.28±1.40 (n=43)	0.16±1.37 (n=53)
<b>T Score Lumbar</b>	-0.47±1.23	0.19±1.43 <sup>a</sup>	-1.12±1.76 <sup>b</sup> *
<b>Z Score C.Femoral</b>	-0.27±0.67 <sup>c</sup> (n=17)	0.28±1.45 (n=38)	0.35±1.23 <sup>d</sup> (n=46)
<b>T Score C.Femoral</b>	-1.12±0.65 <sup>e</sup> *	0.11±1.44 <sup>f</sup>	-0.79±1.15 <sup>g</sup> *

\* = p<0.001 respecto normales.

a/b = p<0.001; c/d = p<0.05 ; e/f =p<0.001 ; f/g= p<0.01

#### **Porcentaje de Z score de columna lumbar y cuello femoral.**

El porcentaje de Z score de columna lumbar era en los pacientes con Cáncer de Tiroides de 101.8±16.9 %, no encontrándose diferencias entre los varones y grupos de mujeres. El porcentaje de Z score de cuello femoral fue en el total del grupo de 102.48±17.15%, obteniéndose el porcentaje más bajo en varones, siendo significativamente diferente al compararlo con el valor de mujeres pre y postmenopáusicas, no se hallaron diferencias al comparar los porcentajes de los grupos de mujeres.

Tabla IV. 51. Porcentajes de Z score en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes con Cáncer de Tiroides.

% Z score L2-L4	Varones n=18	Premenop n=43	Postmenop n=53
X±DS	97.5±12.5	102.9±14.5	102.3±19.9
% Z score Cuello fémur	Varones n=17	Premenop n=38	Postmenop n=46
X±DS	94.5±7.3 <sup>a</sup>	103.8±19.1 <sup>b</sup>	104.3±17.5 <sup>c</sup>

a/b: p<0.05; a/c: p<0.01

### Frecuencia de osteoporosis atendiendo a los criterios de Nordin.

Sólo 4 pacientes con Cáncer de Tiroides tenían osteoporosis severa ( Z score lumbar menor de -2 DS), de estos, dos pertenecían al grupo de mujeres premenopáusicas (4.6% de su grupo), una era postmenopáusica y un varón. Con osteoporosis simple ( Z score lumbar menor de -1 DS) había 20 pacientes, 10 eran mujeres postmenopáusicas (18.8% de su grupo), 7 premenopáusicas (16.3%) y 3 varones (16.6%). El número de pacientes que no tenían osteoporosis ( Z score mayor de -1DS) era de 90. Los valores de Z score y los porcentajes de cada grupo se presentan en la siguiente tabla.

Tabla IV. 52. Valores de Z score de columna lumbar en pacientes con Cáncer de Tiroides de acuerdo con la clasificación de Nordin de osteoporosis.

Z score L2-L4	Z mayor de -1 DS	Z entre -1 y -2 DS	Z menor de -2 DS
X±DS	0.6±1.1	-1.35±0.31	-2.23±0.14
rango	-0.96 a 3.71	-1.92 a -1	-2.4 a -2
n    %	90    78.9%	20    17.5%	4    3.5%

El porcentaje de Z score L2-L4 en los pacientes sin osteoporosis fue de  $107 \pm 14.6$ , en los pacientes con osteoporosis simple fue de  $82.75 \pm 4.8$  y en los que presentaban osteoporosis severa fue de  $74.7 \pm 4.8$ .

### **Frecuencia de osteoporosis atendiendo a los criterios de la OMS.**

Siguiendo esta clasificación encontramos que 12 pacientes con Cáncer de Tiroides presentaban osteoporosis (T score de columna lumbar inferior a -2.5 DS), 11 eran mujeres postmenopáusicas (20.7% de su grupo) y un varón; 36 tenían osteopenia (T score de columna lumbar menor de -1 DS), de los cuales 21 eran postmenopáusicas ( 39.6% de su grupo ), 11 premenopáusicas ( 25.6% de su grupo ) y 4 varones ( 22.2% de su grupo ); 66 se hallaban en rango de normalidad ( T score de columna lumbar superior a -1 DS). En la tabla que se presenta a continuación se exponen los valores de T score en cada grupo, porcentajes así como los valores de BMD y parámetros bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo que corresponden a los grupos de pérdida ósea según la T score.

Tabla IV. 53. Estudio de la frecuencia de la T score de columna lumbar, de acuerdo con los criterios de la OMS, en los pacientes con Ca. de Tiroides.

	<b>T Score superior -1</b>	<b>T score entre -1 y -2.5</b>	<b>T score menor a -2.5</b>
<b>Media de T<sup>a</sup></b>	0.585 ± 1.160	-1.64±0.42	-3.285±0.40
<b>rango</b>	-0.99 a 3.77	-2.48 a -1.03	-4.06 a -2.67
<b>n %</b>	66 57.9%	36 31.6%	12 10.5%
<b>BMD lumbar<sup>b</sup> g/cm2</b>	1.100±0.122	0.866±0.043	0.693±0.043
<b>Z score<sup>c</sup> lumbar</b>	0.93±1.10	-0.73±0.68	-1.46±0.56
<b>BGP ng/ml<sup>d</sup></b>	5.07±2.7	6.83±7.6	7.0±4.5
<b>PTH pg/ml<sup>e</sup></b>	38.6±31.6	33.3±29.0	34.5±27.6
<b>F.A. UI/L<sup>f</sup></b>	85.6±29	86.4±27.8	99.2±30.8
<b>BMD Cuello<sup>g</sup> femoral g/cm2</b>	0.861 ±0.131 (n=58)	0.734 ±0.089 (n=32)	0.635 ±0.067 (n=11)

NOTA:

- a: Habia diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre las tres columnas de T.
- b: Habia diferencia significativa de  $p < 0.001$  entre b1 con b2 y b1 con b3; y de  $p < 0.01$  entre b2 con b3.
- c: Habia diferencia significativa de  $p < 0.001$  entre g1 con g2 y g1 con g3; y de  $p < 0.01$  entre g2 con g3.
- d: No habia diferencias significativas entre ninguna columna.
- e: No habia diferencias significativas entre ninguna columna.
- f: No habia diferencias significativas entre ninguna columna.
- g: Habia diferencias significativas de  $p < 0.01$  entre g1 con g2 y g2 con g3 y de  $p < 0.001$  de g1 con g2.

Los valores porcentuales de Z score L2-L4 de los que no presentaban osteoporosis ni osteopenia fue de  $111.6 \pm 14.5$ , en los que tenian osteopenia era de  $91.44 \pm 7.6$ , y en los que tenian osteoporosis fue de  $79.1 \pm 5.9$ .

### Z scores de columna lumbar y cuello femoral e índice de masa corporal.

Se realizó la comparación de los valores de Z score de columna lumbar en los pacientes según tuvieran valores de índice de masa corporal (BMI), por debajo de 29 ó tuvieran valores iguales o mayores de 29, se observó que los valores de Z score fueron significativamente más altos en estos. Lo mismo se observó al comparar la Z score de cuello femoral. Tabla IV.54

Z score L2L4	BMI<29, n=82	BMI>29, n=32	p
X±DS	-0.07±1.2	0.74±1.36	<0.01
Z score C.F.	BMI<29, n=75	BMI>29, n=26	p
X±DS	-1.9±1.1	0.85±1.5	<0.05

También realizamos el estudio de la t de Student para comparar la Z score de cada uno de estos grupos con la normalidad, en el grupo de no obesos ( BMI<29) no se observaron diferencias con los normales. En los obesos (BMI>29), la Z score fue significativamente más elevada,  $p<0.01$ , en columna lumbar y cuello femoral que los controles.

### Z scores de columna lumbar, cuello femoral y tercio distal del antebrazo no dominante y fertilidad en las mujeres con Cáncer de Tiroides.

La Z score de L2-L4 de las mujeres que no habían tenido hijos (n=21), era de  $-0.35\pm 1.25$ , significativamente más baja,  $p<0.05$ , que la de las que habían tenido hijos (n=75), cuyo valor era  $0.37\pm 1.4$ . El valor de Z score de las que habían tenido hijos fue significativamente más alto ( $p<0.05$ ) que los controles. Las nulíparas tuvieron valores de Z score más bajos que los controles pero no alcanzaron significación estadística ( Figura IV.28).



**Z score de columna lumbar y cuello femoral y parámetros bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo.**

Se calcularon los valores de Z score de columna lumbar y cuello femoral en los pacientes con Cáncer de tiroides según tuvieran los valores de PTH, BGP y Fosfatasa alcalina en rangos normales o por encima de la normalidad, no se observaron diferencias en ninguno de los grupos (Figuras IV.29 y IV.30).

**Z score lumbar y de cadera e Hipoparatiroidismo.**

No hubo diferencias entre las premenopáusicas con y sin hipoparatiroidismo (tabla IV.49), si bien la Z lumbar fue significativamente más alta que en los controles en las hipoparatiroides. En las postmenopáusicas la Z lumbar era más elevada en las hipoparatiroides, no observándose diferencias respecto a los controles (Figura IV.31).

**Variación anual de densidad ósea.**

La tasa de variación anual en la columna lumbar entre el primer estudio óseo y el segundo estudio, realizado en 28 mujeres con Cáncer de Tiroides fue de 1.05%, en las premenopáusicas (n=14) era de  $0.28 \pm 3\%$  y en las postmenopáusicas (n=14) de  $1.8 \pm 5.5\%$ , no existieron diferencias significativas entre ambos grupos. Se llevaron a cabo las comparaciones entre los porcentajes de Z score en la primera medición y al año de esta, segunda medición, en columna lumbar (Figura 32), cuello femoral (Figura 33), triángulo de Ward (Figura 34), tercio distal y zona ultradistal del antebrazo no dominante (Figuras 35 y 36). No se observaron diferencias en ninguna de las zonas estudiadas (Ver a continuación Tabla IV.55).

<b>Z% Score L2-L4</b>	<b>1ª medida X±DS</b>	<b>2ª medida X±DS</b>	<b>p</b>
<b>Premenop</b>	99.9±17.9	100.6±71	N.S.
<b>Postmenop</b>	97.9±20.7	101.07±17.2	N.S.
<b>Z% Score C. Fémur</b>	<b>1ª medida X±DS</b>	<b>2ª medida X±DS</b>	<b>p</b>
<b>Premenop</b>	99.7±21.1	96.4±18.6	N.S.
<b>Postmenop</b>	100.07±20.7	97.04±15.9	N.S.
<b>Z% Score T. Ward</b>	<b>1ª medida X±DS</b>	<b>2ª medida X±DS</b>	<b>p</b>
<b>Premenop</b>	98.1±25.5	98.7±24.5	N.S.
<b>Postmenop</b>	99.2±24.3	98.5±23.5	N.S.
<b>Z% Score RI1/3</b>	<b>1ª medida X±DS</b>	<b>2ª medida X±DS</b>	<b>p</b>
<b>Premenop</b>	91.1±8.6	92.3±8.3	N.S.
<b>Postmenop</b>	92.6±9.3	93.9±1	N.S.

**IV.4.21.-Estudio comparativo entre el grupo de mujeres postmenopáusicas con Cáncer de Tiroides (Grupo A), grupo de mujeres con Tiroiditis linfocitaria crónica (Grupo B) y un grupo de mujeres de la Unidad de menopausia (Grupo C).**

El Grupo A, tenía el valor más alto de edad, siendo significativamente más alta que la del grupo C. El número de años de menopausia (Menop.) más alto era el del grupo A, siendo significativamente diferente del resto de los grupos.No hubo diferencias en el índice de masa corporal (BMI) entre los grupos.No existieron diferencias en la BMD lumbar ( Figura IV.37).

La dosis media de L-Tiroxina (L-T4), fue más elevada en el grupo A que en el B; el tiempo de tratamiento (t.Tto) con este fármaco era más elevado en el grupo B.

La Z score lumbar del grupo C era significativamente más baja ( $p < 0.001$ ) que la del grupo control. No había diferencias de pérdida ósea respecto al grupo control en los grupos A y B (ambos en tratamiento con L- Tiroxina)( Figura IV.38).

La Z score por debajo de -2 DS era del 4.76% ( $n=3$ ) en las tratadas con L- Tiroxina,(1 pertenecía al grupo A y 2 al B), en el grupo C, no tratadas con L- Tiroxina, era del 22.62% ( $n=12$ )(Tabla IV.56).

<b>X±DS</b>	<b>Grupo A n=53</b>	<b>Grupo B n=10</b>	<b>Grupo C n=53</b>
<b>Edad (años)</b>	57.5±8 <sup>a</sup>	54.6±5	49.3±5 <sup>b</sup>
<b>BMI (kg/m2)</b>	28.8±4.6	27.2±3.8	27.5±3.7
<b>Menop (años)</b>	9.43±7.8 <sup>c</sup>	5.8±2.9 <sup>d</sup>	5.2±4.2 <sup>e</sup>
<b>Dosis L-T4</b>	158±36.9 <sup>f</sup>	130±34.9 <sup>g</sup>	
<b>Meses trat.</b>	74.49±40.1 <sup>h</sup>	108±42.2 <sup>i</sup>	
<b>BMD L2-L4 g/cm<sup>2</sup></b>	0.922±0.183	0.883±0.124	0.889±0.143
<b>Zscore L2-L4</b>	0.16±1.37	-0.53±1.1	-0.69±1.30 <sup>*</sup>

a/b:  $p < 0.001$ ; c/d:  $p < 0.05$ ; c/e:  $p < 0.001$ ; f/g:  $p < 0.05$ ;  
h/i:  $p < 0.05$ ; \*  $p < 0.001$  respecto a normales.

#### **IV.5.- Estudios de Correlación.**

Se calculó la correlación existente entre la masa ósea medida por DXA, en el total de la muestra de pacientes con Cáncer de Tiroides, en los distintos puntos de medición realizados. La correlación fue positiva en todos los casos.

**Correlación entre BMD de Columna lumbar y las distintas mediciones de fémur proximal, cuello femoral (CF) (Figura IV.39A), trocater (Troc)(Figura IV.39 B), región intertrocanterea (Inter)( Figura IV.40A) y Triángulo de Ward (T. Ward), (Figura IV.40B) y de las regiones del fémur entre sí.**

Los índices de correlación de columna lumbar con las distintas localizaciones del fémur dominante fueron prácticamente iguales si bien fue un poco más alta con el cuello femoral. Los índices de correlación y su significación se presentan en la Tabla IV.57

	L2-L4		CF		Troc.		Inter.		T.Ward	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
L2-L4	-	-	.75	.000	.70	.000	.68	.000	.69	.000
CF	.75	.000	-	-	.82	.000	.84	.000	.86	.000
Troc.	.70	.000	.82	.000	-	-	.84	.000	.75	.000
Inter.	.69	.000	.84	.000	.84	.000	-	-	.73	.000
T.Ward	.69	.000	.85	.000	.75	.000	.73	.000	-	-

**Correlación entre la densidad mineral ósea en columna lumbar y las diferentes zonas de medición del tercio distal del antebrazo no dominante (RI).** Estas regiones son, 1/3 distal(Figura IV.41), región media (MID) (Figura IV.42 B) y zona ultradistal (UD)(Figura IV.42 A). También se obtuvieron las correlaciones entre las distintas zonas del antebrazo no dominante entre ellas.

La columna lumbar correlacionó de forma más estrecha con la región ultradistal del antebrazo cuyo componente trabecular es más alto que en otras localizaciones. Las zonas del antebrazo no dominante que tuvieron la correlación más alta fueron el 1/3 distal con la región media zonas en que el componente cortical del hueso es más alto (Tabla IV.58).

	L2-L4		RI 1/3		RI MID		RI UD	
	r	p	r	p	r	p	r	p
L2-L4	-	-	.53	.000	.61	.000	.73	.000
RI 1/3	.53	.000	-	-	.93	.000	.74	.000
RI MID	.61	.000	.93	.000	-	-	.84	.000
RI UD	.73	.000	.74	.000	.84	.000	-	-

**Correlación de densidad mineral ósea en columna lumbar y distintas localizaciones de antebrazo dominante (RD), y de las zonas de este antebrazo entre si.**

La columna lumbar correlacionó de forma positiva con todas las zonas del antebrazo dominante si bien la correlación más alta fue con la zona de mayor componente trabecular, la región ultradistal del mismo (RD UD). En relación a las correlaciones de las distintas regiones del tercio distal del antebrazo dominante, existió correlación significativa entre todas ellas, si bien la más alta se observó entre las regiones distal (RD 1/3) y la zona media (RD MID) (Tabla IV.59).

	L2-L4		RD 1/3		RD MID		RD UD	
	r	p	r	p	r	p	r	p
L2-L4	-	-	.61	.000	.64	.000	.75	.000
RD 1/3	.61	.000	-	-	.93	.000	.80	.000
RD MID	.64	.000	.93	.000	-	-	.87	.000
RD UD	.75	.000	.81	.000	.87	.000	-	-

**Correlación de la densidad mineral ósea en las distintas zonas de la extremidad proximal del fémur dominante y las regiones de los antebrazos, no dominante y dominante.**

Las correlaciones fueron positivas en todos los casos, y sus coeficientes muy similares (Tabla IV.60).

	CF		Troc		Inter.		T.Ward	
	r	p	r	p	r	p	r	p
RI 1/3	.54	.000	.56	.000	.53	.000	.54	.000
RI MID	.64	.000	.63	.000	.60	.000	.65	.000
RI UD	.69	.000	.70	.000	.64	.000	.67	.000
RD 1/3	.58	.000	.57	.000	.51	.001	.59	.000
RD MID	.64	.000	.62	.000	.59	.000	.64	.000
RD UD	.73	.000	.72	.000	.67	.000	.73	.000

**Correlación de la densidad mineral ósea entre las distintas regiones de antebrazos, dominante y no dominante** .Las correlaciones fueron positivas en todas las localizaciones. Los coeficientes más elevados se hallaron al correlacionar las mismas zonas en cada uno de los antebrazos (Tabla IV.61).

	RD 1/3		RD MID		RD UD	
	r	p	r	p	r	p
RI 1/3	.96	.000	.90	.000	.76	.000
RI MID	.93	.000	.96	.000	.85	.000
RI UD	.74	.000	.82	.000	.91	.000

**Correlaciones entre masa ósea en las distintas localizaciones y edad** (Figuras IV.43 A y B, Figuras IV.44 A y B, Figuras IV.45 A y B).La correlación entre la edad y todas las zonas donde se llevó a cabo la medición de masa ósea fue negativa, lo que implica que a mayor edad corresponde una menor masa ósea. En la región intertrocanterea del fémur no se encontró significación estadística (Tabla IV.62):

	CORRELACION EDAD/BMD	
	r	p
L2-L4	-0.34	0.000
CF	-0.37	0.000
Troc	-0.30	0.002
Inter	-0.16	0.1
T. Ward	-0.55	0.000
RI 1/3	-0.41	0.001
RI MID	-0.46	0.000
RI UD	-0.46	0.000
RD 1/3	-0.43	0.007
RD MID	-0.40	0.01
RD UD	-0.38	0.01

### Correlaciones de densidad mineral ósea y parámetros antropométricos.

Peso y BMD. Se encontró correlación positiva entre el peso y la densidad mineral ósea en columna lumbar, Figura IV.46; cuello femoral, Figura IV.47; región ultradistal del antebrazo dominante y todas las regiones estudiadas del antebrazo no dominante (Tabla IV.63).

#### CORRELACION PESO/BMD

	r	p
L2-L4	0.23	0.015
CF	0.24	0.017
Troc	0.14	0.16
Inter	0.15	0.12
T. Ward	0.17	0.09
RI 1/3	0.25	0.05
RI MID	0.26	0.04
RI UD	0.26	0.05
RD 1/3	0.21	0.21
RD MID	0.24	0.15
RD UD	0.31	0.05

Talla y BMD. Sólo se encontró correlación, que era positiva, entre la talla y la densidad mineral ósea medida en las zonas de los antebrazos (Tabla IV.64).

#### CORRELACION TALLA/BMD

	r	p
L2-L4	0.15	0.1
CF	0.18	0.07
Troc	0.15	0.1
Inter	0.15	0.1
T. Ward	0.17	0.09
RI 1/3	0.58	0.000
RI MID	0.53	0.000
RI UD	0.38	0.003
RD 1/3	0.50	0.002
RD MID	0.44	0.006
RD UD	0.35	0.003

Índice de masa corporal (BMI) y BMD. Sólo se encontró correlación significativa entre la densidad mineral ósea en la región intertrocanterea del fémur y el BMI, con un valor de  $r=0.24$  y una  $p=0.01$ .

**Correlación entre la densidad mineral ósea y la dosis de Levo-Tiroxina (Figura IV.48).**

La dosis diaria de Levo-Tiroxina correlacionó de forma positiva con todos los valores de BMD. De esto se deduce que las altas dosis de Levo-Tiroxina no conllevan descenso de la masa ósea (Tabla IV.65).

**CORRELACION DOSIS LEVO-TIROXINA/BMD**

	r	p
L2-L4	0.30	0.001
CF	0.38	0.000
Troc	0.31	0.002
Inter	0.37	0.000
T. Ward	0.24	0.014
RI 1/3	0.64	0.000
RI MID	0.62	0.000
RI UD	0.52	0.000
RD 1/3	0.63	0.000
RD MID	0.57	0.000
RD UD	0.56	0.000

**Correlación entre tiempo de tratamiento con Levo-Tiroxina y BMD.**

No se encontró correlación significativa entre el tiempo de tratamiento y la densidad mineral ósea en ninguna de las zonas medidas.

**Correlación entre parámetros bioquímicos séricos y BMD.**

No se obtuvieron correlaciones significativas entre los valores bioquímicos séricos, calcio, calcio corregido, fósforo, creatinina, proteínas totales, colesterol y triglicéridos y los valores de densidad mineral ósea en las distintas localizaciones.

**Correlación entre marcadores y hormonas del metabolismo óseo y la BMD.**

Correlaciones entre Fosfatasa alcalina (FA) y BMD. Se halló correlación negativa, que fue estadísticamente significativa entre la Fosfatasa alcalina y las medidas de densidad mineral ósea en columna lumbar (Figura IV.49), trocánter



y Triángulo de Ward del fémur y región ultradistal del antebrazo no dominante, es decir con las regiones de mayor contenido en hueso trabecular. En el resto de regiones en que se midió la BMD no se encontró correlación. Ver tabla IV.66).

#### CORRELACION DE FA/BMD

	r	p
L2-L4	-0.19	0.04
Troc	-0.24	0.01
T. Ward	-0.29	0.004
RI UD	-0.26	0.005

#### **Correlación entre Parathomona y BMD.**

No se obtuvieron correlaciones significativas entre los valores de PTH y la densidad mineral ósea en las distintas localizaciones.

#### **Correlación entre Osteocalcina y BMD.**

Se obtuvo correlación entre los valores de osteocalcina sérica y la densidad mineral ósea en la región intertrocanterea del fémur con un valor de  $r=-0.24$  y una  $p=0.01$ . También se halló correlación entre la Osteocalcina y la BMD de la región ultradistal del antebrazo dominante con un valor  $r=-0.37$  y una  $p=0.02$ . Ambas correlaciones fueron negativas lo que significa que a valores más altos de BGP corresponden valores más bajos de densidad mineral ósea en las localizaciones referidas. No se encontraron correlaciones de la Osteocalcina con la BMD en otras localizaciones.

#### **Correlaciones entre calcio y fosforo en orina con BMD.**

La cantidad de calcio eliminado en orina de 24 horas correlacionó de forma significativa con la densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello femoral, región trocanterea y Triángulo de Ward. No hubo correlación en el resto de lugares de medición de la BMD.

Vease en la Tabla IV.67 los valores de r y p que obtuvieron significación estadística.

**CORRELACION CALCIO EN ORINA DE 24 HORAS/BMD**

	r	p
<b>L2-L4</b>	0.25	0.008
<b>CF</b>	0.25	0.01
<b>Troc</b>	0.24	0.01
<b>T. Ward</b>	0.29	0.004

**Correlaciones entre Hormonas Tiroideas y BMD.**

La triyodotironina (T3) correlacionó con la densidad mineral ósea en el tercio distal del antebrazo no dominante con una  $r=-0.27$  y un valor de  $p=0.04$ . También existió correlación entre el valor de T3 y la BMD en la región media del antebrazo no dominante con una  $r=-0.28$  y un valor de  $p=0.03$ . En ambos casos la correlación era negativa, es decir a mayor valor de T3, menor valor de masa ósea en las localizaciones referidas.

Sólo se obtuvo correlación entre los valores de T4T y la densidad mineral ósea medida en el tercio distal del antebrazo dominante con una  $r=-0.32$  y una  $p=0.05$ . No se obtuvo ninguna correlación entre los valores de Tiroxina libre y la densidad mineral ósea en las distintas localizaciones.

Se obtuvo correlación entre TSH y los valores de BMD en cuello femoral con una  $r=0.21$  y un valor de  $p=0.03$ , también se observó correlación positiva entre TSH y la BMD de la región intertrocanterea del fémur con  $r=0.19$  y  $p=0.05$ . (Figuras IV.50 A y B).

Con el fin de completar el estudio de correlación y mejorar el análisis del mismo llevamos a cabo el estudio de correlación de los distintos parámetros registrados en los pacientes con Cáncer de Tiroides excluyendo en las páginas siguientes la

densidad mineral que ya ha sido expuesta.

A continuación presentaremos en tablas las correlaciones de cada parámetro con los restantes exponiendo sólo los que fueron significativos.

Correlación de la **edad** con otros parámetros. La edad correlacionó con el peso y la Fosfatasa alcalina de forma positiva, es decir a medida que la edad aumentaba los valores de peso y Fosfatasa alcalina también lo hacían. También la edad correlacionó con la talla pero esta correlación era inversa, así a mayor edad la talla era menor (Tabla IV.68).

#### CORRELACION DE EDAD CON OTRAS VARIABLES

	r	p
<b>PESO</b>	0.29	0.002
<b>TALLA</b>	-0.25	0.007
<b>FA</b>	0.37	0.000

Correlación del peso con otras variables. El peso obtuvo correlación positiva con la edad, talla, BMI, dosis de Levo-Tiroxina, Fosfatasa alcalina, y Parathormona (Tabla IV.69).

#### CORRELACION DEL PESO CON OTRAS VARIABLES

	r	p
<b>EDAD</b>	0.29	0.002
<b>TALLA</b>	0.36	0.000
<b>L-T4</b>	0.41	0.000
<b>BMI</b>	0.78	0.000
<b>FA</b>	0.21	0.02
<b>PTH</b>	0.25	0.009

Correlación de la **talla** con otras variables. La talla correlacionó de forma positiva con el peso, fósforo en orina de 24 horas (P orina), y dosis de Levo-Tiroxina, lo que implica que a mayor talla, el valor de estos parámetros aumentaba. La talla obtuvo correlación negativa con la edad y el BMI. Véase la Tabla IV.70.

**CORRELACION DE LA TALLA CON OTRAS VARIABLES**

---

	r	p
<b>PESO</b>	0.36	0.000
<b>BMI</b>	-0.27	0.004
<b>EDAD</b>	-0.25	0.007
<b>P orina</b>	0.19	0.043
<b>L-T4</b>	0.28	0.003

Correlación del **calcio sérico** corregido con otras variables. El calcio corregido obtuvo correlación negativa con el fósforo sérico, con un valor de  $r=-0.43$  y una  $p=0.000$ .

Correlación del **fósforo sérico** con otras variables. El fósforo sérico (PS) correlacionó positivamente con la creatinina sérica (Cr S) y tuvo correlación negativa con el calcio corregido y los valores de Tiroglobulina (TGL). Lo que supone que a medida que el fósforo aumenta el calcio disminuye y que el fósforo adquiere mayor valor a medida que aumenta la creatinina ( Ver la Tabla IV.71).

**CORRELACION DE FOSFORO SERICO CON OTRAS VARIABLES**

---

	r	p
<b>CALCIO CORR</b>	-0.43	0.000
<b>Cr S</b>	0.18	0.05
<b>TGL</b>	-0.18	0.05

Correlación de **Fosfatasa alcalina** con otras variables. La fosfatasa alcalina correlacionó positivamente con la edad con una  $r=0.37$  y un valor de  $p=0.000$ . También se estableció correlación significativa con el peso con  $r=0.21$  y  $p=0.02$ . Por último la fosfatasa alcalina correlacionó negativamente con la TSH, siendo la  $r=-0.19$  y  $p=0.04$ . Es decir que la fosfatasa alcalina aumenta con la edad y con el peso y disminuye a medida que aumenta la TSH.

Correlación de la **Parathormona** con otras variables. Se encontró correlación positiva con el peso con  $r=0.25$  y un valor de  $p=0.09$ . Y correlacionó

inversamente con la Osteocalcina,  $r=-0.26$  y  $p=0.006$  y con la Tiroxina libre. Esto implica que a medida que aumenta la PTH disminuye la BGP y que a medida que los valores de Tiroxina libre son más bajos, menor supresión, los valores de PTH aumentan.

Correlación de **Osteocalcina** con otras variables. Se encontró correlación negativa entre los valores de BGP y PTH con una  $r=-0.26$  y  $p=0.006$ , es decir, que a medida que la BGP aumenta disminuye la PTH. También se halló correlación negativa entre la BGP y el peso con  $r=-0.19$  y  $p=0.04$ .

Correlación de **dosis de Levo-Tiroxina** con otras variables. La dosis diaria de Levo-Tiroxina (L-T4), correlacionó positivamente con el peso la talla, el índice de masa corporal y con el tiempo de tratamiento (Ver la Tabla IV-72).

-----  
CORRELACION DE DOSIS DE LEVO-TIROXINA CON OTRAS VARIABLES  
-----

	r	p
<b>PESO</b>	0.41	0.000
<b>TALLA</b>	0.28	0.003
<b>BMI</b>	0.19	0.04
<b>TIEMPO TTO.</b>	0.22	0.01

#### IV.6.- ANALISIS DE REGRESION LINEAL MULTIPLE PASO A PASO

##### O "STEPWISE".

Se llevó a cabo este análisis, donde la variable dependiente es la densidad mineral ósea (BMD), en los distintos puntos donde se llevó a cabo esta medición en nuestro estudio. En las tablas que se presentan a continuación sólo se exponen los valores de las variables independientes que tuvieron valor predictivo.

Regresión múltiple de BMD en columna lumbar ( BMD L2-L4), con las variables independientes que tuvieron valor predictivo.

Tabla V.1 Variable dependiente: BMD L2-L4

<b>Variables predictivas</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0062	-0.0000	-0.448
Peso	0.0056	0.0001	0.352
Fosforo sérico	0.052	0.01	0.203
Calcio en orina de 24 horas	1.764	0.03	0.182
Constante = 0.647		0.0000	
R <sup>2</sup> =0.31	R múltiple=0.562	0.000	

La contribución de la edad, el peso, fosforo sérico y calcio en orina de 24 horas, a la BMD de columna lumbar es del 31%. Regresión múltiple de BMD en zonas del fémur, cuello femoral, trocánter, región intertrocanterea, y triángulo de Ward, con las variables independientes que tuvieron valor predictivo.

Tabla V.2 Variable dependiente: BMD Cuello Femoral

<b>variables predictivas</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0060	0.0000	-0.542
Peso	0.0053	0.0000	0.398
Fósforo sérico	0.046	0.005	0.234
TSH	0.025	0.01	0.201
Calcio en orina de 24 horas	1.390	0.02	0.190
Constante=0.511		0.0000	
R <sup>2</sup> =0.43	R múltiple=0.65	0.0000	

La contribución de las variables expuestas a la BMD del cuello femoral es del 43%, siendo la edad y el peso las que más contribuyen.

Tabla V.3 Variable dependiente : BMD Trocanter

<b>Variables predictivas</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0023	0.002	-0.288
Dosis Levo-Tiroxina	6.879	0.003	0.269
Fósforo sérico	0.035	0.01	0.241
Fosfatasa alcalina	-0.00083	0.03	-0.23
Calcio en orina de 24 horas	1.118	0.02	0.206
Constante=0.499	0.0000		
R <sup>2</sup> =0.27	R múltiple=0.52	0.0000	

La mayor contribución a la BMD del trocanter femoral viene dada por el peso, siendo su relación negativa, es decir a mayor edad menor BMD.

Tabla V.4. Variable dependiente: BMD región intertrocanterea

<b>Variables predictivas</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0038	0.001	-0.323
Peso	0.0058	0.0002	0.403
Fósforo sérico	0.057	0.003	0.268
Fosfatasa alcalina	-0.0011	0.0005	-0.224
Constante=0.522	0.0000		
R <sup>2</sup> =0.32	R múltiple=0.57	0.0000	

Las variables que más contribuyen a la BMD de la zona intertrocanterea son el peso y la edad.

Tabla V.5. Variable dependiente: Triángulo de Ward

<b>Variables predictivas</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0079	0.0000	-0.635
Peso	0.0035	0.007	0.229
Calcio en orina de 24 horas	1.815	0.007	0.218
Fósforo sérico	0.424	0.02	0.189
Fosfatasa alcalina	-0.00096	0.0003	-0.178
Constante=0.56	0.0000		
R <sup>2</sup> =0.43	R múltiple=0.66	0.0000	

La variable que ofrece mayor contribución a la BMD del Triángulo de Ward es la edad, siendo su relación negativa, a mayor edad, menor masa ósea en esta zona.

Regresión múltiple de la BMD en las regiones del tercio distal del antebrazo no dominante (RI), 1/3 proximal, región media y zona ultradistal.

Tabla V.6. Variable dependiente: BMD 1/3 proximal RI

<b>VARIABLES PREDICTIVAS</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0018	0.0008	-0.337
Dosis Levo-Tiroxina	7.494	0.0000	0.459
Talla	0.0030	0.002	0.298
Constante=0.025		0.8	
R <sup>2</sup> =0.68	R múltiple=0.82	0.0000	

Tabla V.7. Variable dependiente: BMD región medial RI

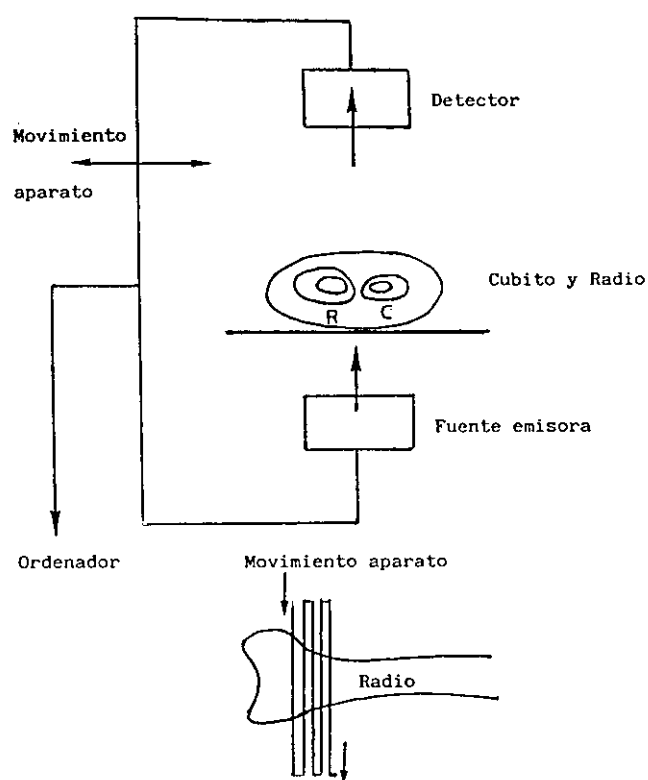
<b>VARIABLES PREDICTIVAS</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0020	0.0000	-0.638
Dosis Levo-Tiroxina	6.075	0.0000	0.435
Talla	0.0018	0.03	0.210
Constante=0.182		0.1	
R <sup>2</sup> =0.65	R múltiple=0.80	0.0000	

Tabla V.8. Variable dependiente: BMD región ultradistal RI

<b>VARIABLES PREDICTIVAS</b>	<b>Coef. regresión</b>	<b>p</b>	<b>Beta</b>
Edad	-0.0031	0.0000	-0.638
Peso	0.0016	0.01	0.304
Dosis Levo-Tiroxina	3.472	0.03	0.238
Constante=0.48	0.0000		
R <sup>2</sup> =0.63	R múltiple=0.80	0.0000	



En todas las regiones del antebrazo no dominante, es la edad la variable que más contribuye al valor de la BMD, siendo su relación negativa en las tres zonas, esto implica que a medida que la edad aumenta la masa ósea disminuye. La talla contribuye positivamente a la masa ósea del antebrazo en el tercio distal y zona media, siendo el peso el que presenta una contribución positiva en la región ultradistal del antebrazo.



**Figura III.1. Esquema de funcionamiento de un aparato de absorciometría fotónica. La fuente de energía isotópica, los colimadores y el detector se encuentran acoplados entre sí y efectúan un movimiento de barrido lineal.**

H.12 DE OCTUBRE - SERV. ENDOCRINOLOGIA -

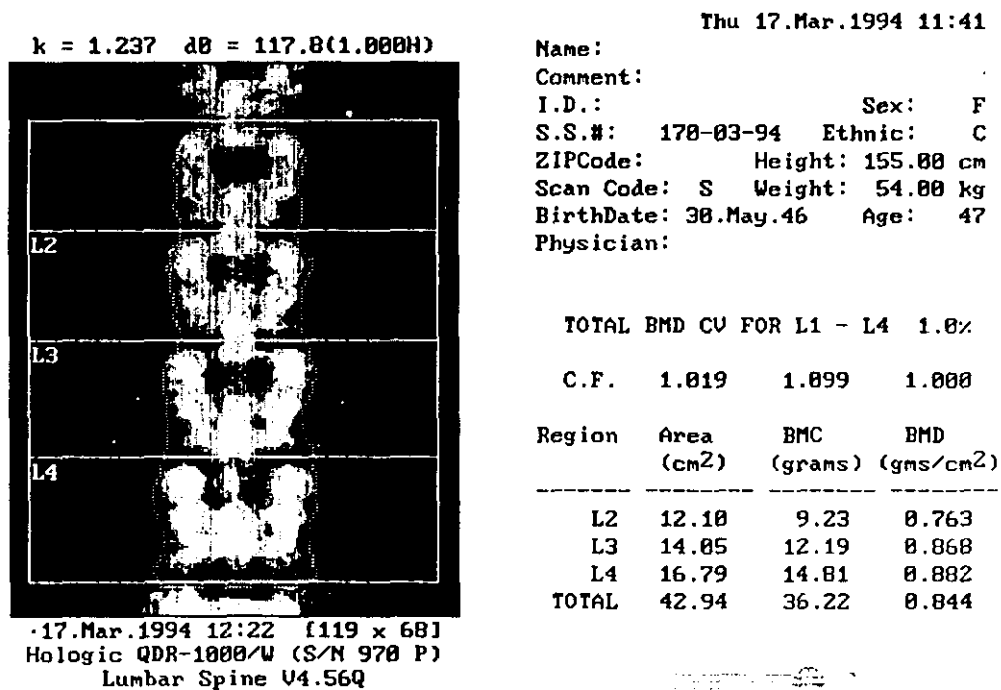


Figura III.2. Imagen densitométrica de una exploración de columna lumbar L2-L4 realizada con un aparato DXA QDR/1000 w. En el informe se expresa el contenido mineral óseo, que luego es comparado con la población normal.

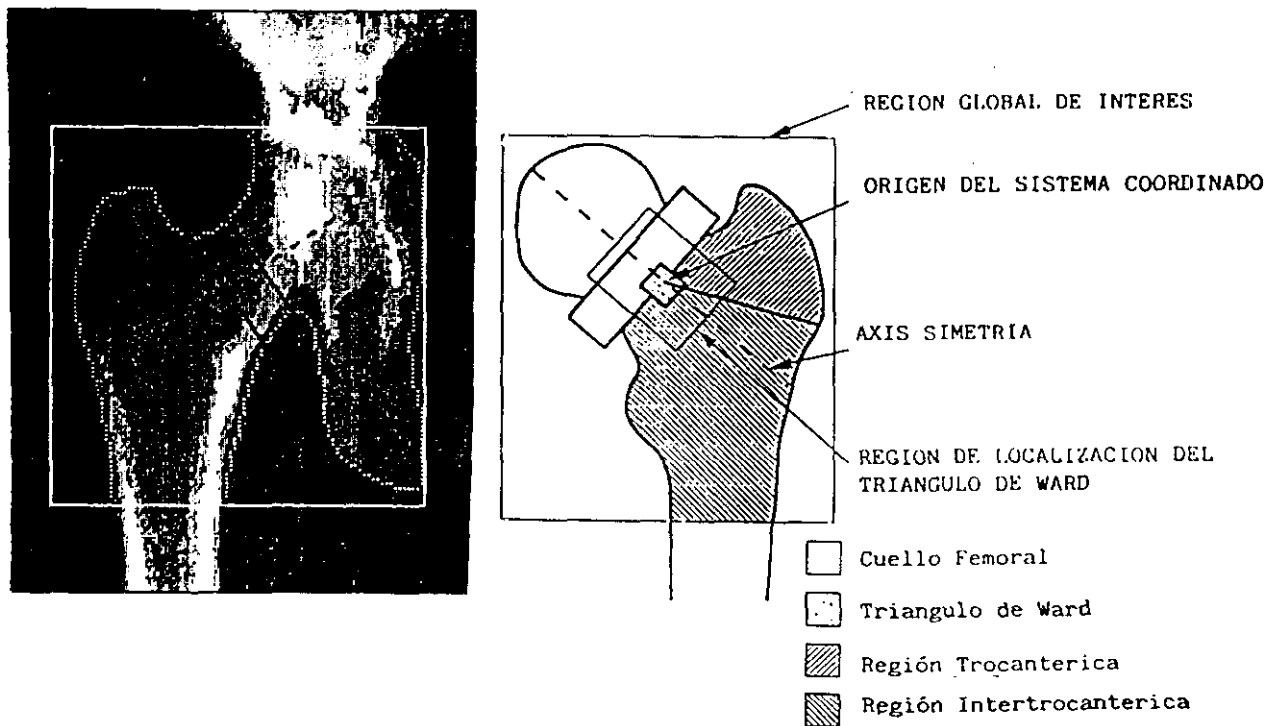
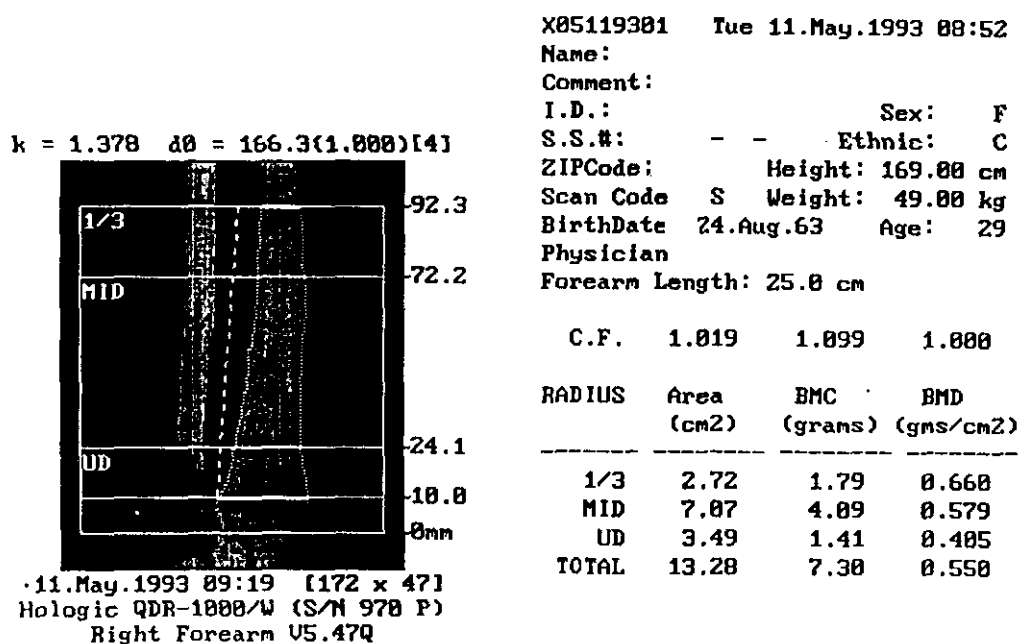


Figura III.3. Imagen densitométrica de una exploración de fémur proximal realizada con aparato DXA QDR/1000 w con las regiones de interes estudiadas y representadas en el lado derecho.

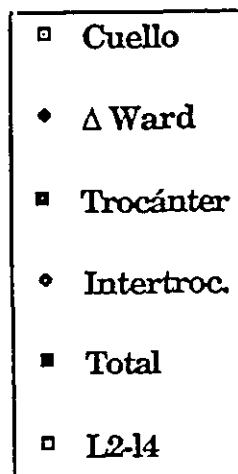
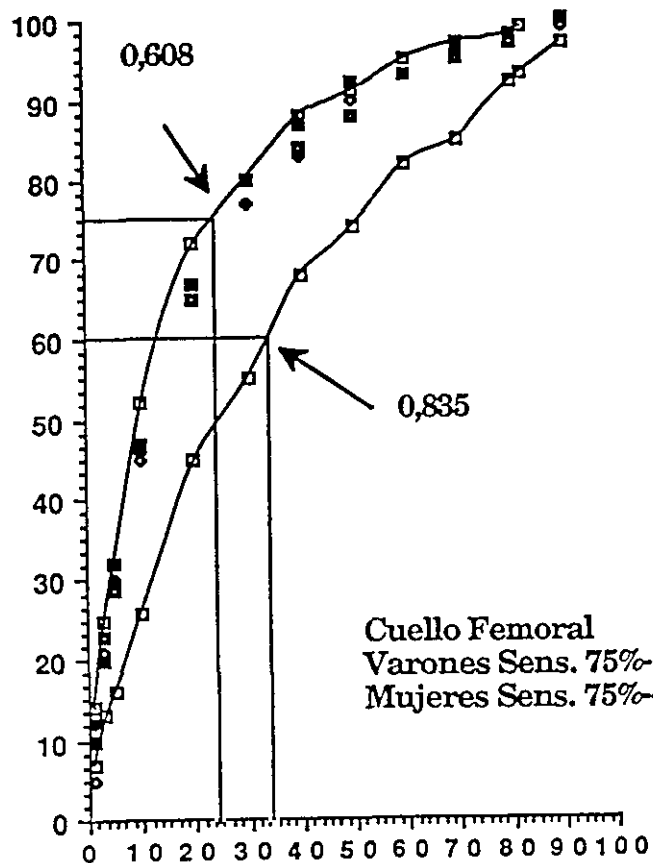
H.12 DE OCTUBRE - SERV.ENDOCRINOLOGIA -



  
 HOLOGIC

Figura III.4. Imagen densitométrica de una exploración de antebrazo realizada con aparato DXA QDR/1000 w, en donde se señalan las regiones 1/3 y ultradistal, que son analizadas en el estudio y comparadas con la normalidad.

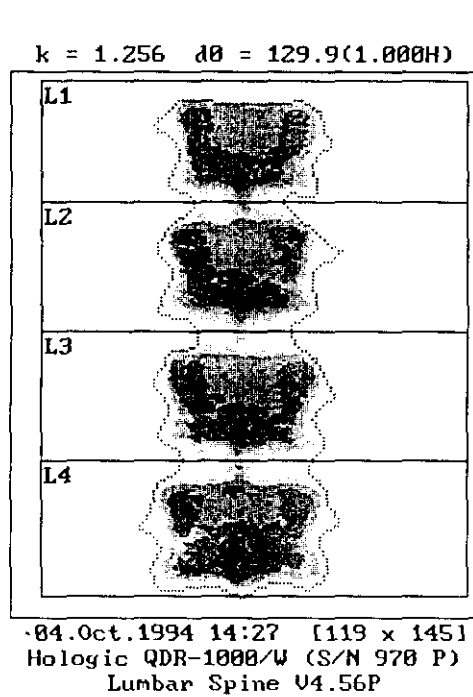
Sensibilidad



100-Especificidad

Figura III.5. Curvas ROC (Receiving Operating Characteristic) de cada uno de los segmentos explorados de cadera y de columna lumbar para el estudio del umbral de fractura.

H.12 DE OCTUBRE - SERV.ENDOCRINOLOGIA --



X1004940B Tue 04.Oct.1994 14:07  
Name: SPINE PHANTOM #759  
Comment: CONTROL CALIDAD DIARIO  
I.D.: #759 Sex: F  
S.S.#: - - Ethnic: W  
ZIPCode: Height: cm  
Scan Code: S Weight: kg  
BirthDate: / / Age:  
Physician:  
Image not for diagnostic use

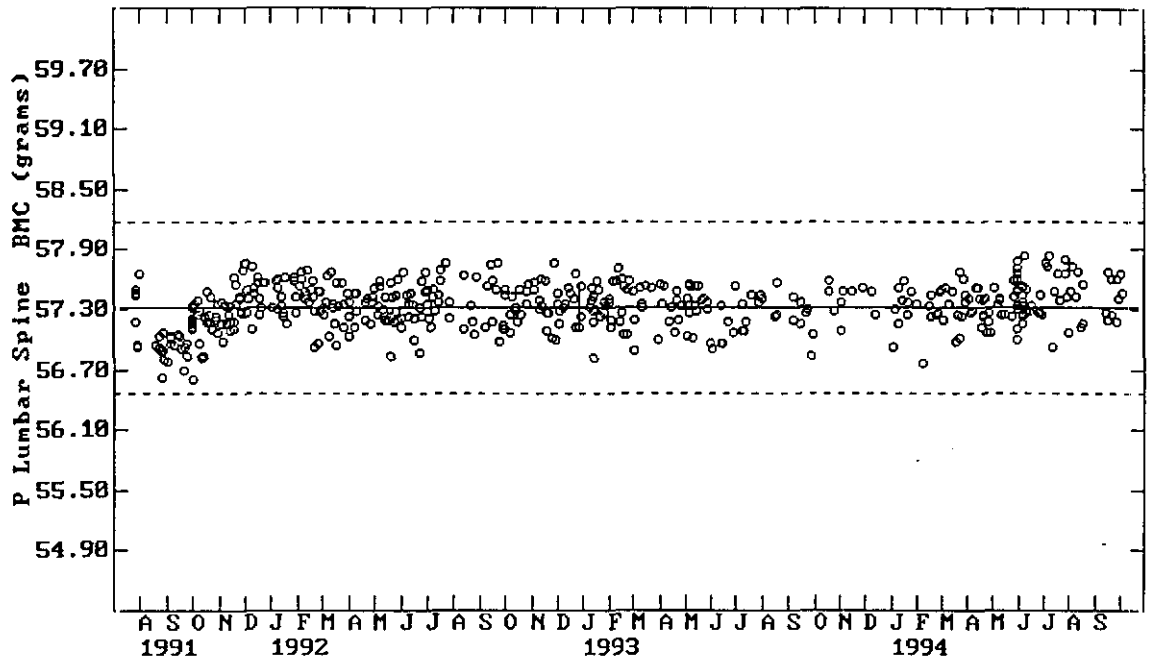
TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

C.F. 1.019 1.099 1.000

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (grams)	BMD (gms/cm <sup>2</sup> )
L1	11.47	11.93	1.040
L2	14.16	14.00	0.988
L3	14.82	14.69	0.991
L4	16.90	16.84	0.997
TOTAL	57.35	57.46	1.002

HOLOGIC

Figura IV.1. Imagen densitométrica del fantoma de columna lumbar usado para la determinación de la precisión y calibración del contenido mineral óseo en aparato DXA QDR 1000/w.



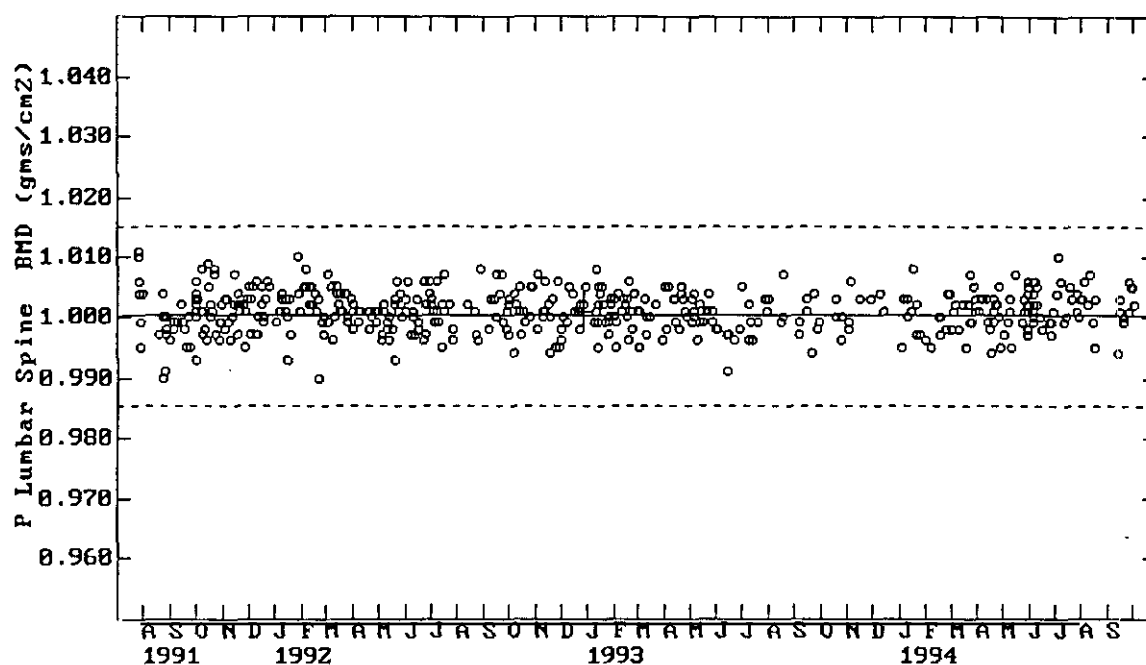
Reference Values	Plot Statistics
all spine phantoms	n = 475
mean = 57.3170 grams	mean = 57.3246 grams
S.D. = 0.1558 grams	S.D. = 0.2221 grams
limits = ±1.5% of mean	cv = 0.39%

H.12 DE OCTUBRE -  
SERV.ENDOCRINOLOGIA - (all)



Figura IV.2. Control de calidad de la precisión de la densitometria ósea realizada con DXA en contenido mineral lumbar (BMC).





Reference Values	Plot Statistics
all spine phantoms	n = 475
mean = 1.0004 gms/cm <sup>2</sup>	mean = 1.0009 gms/cm <sup>2</sup>
S.D. = 0.0035 gms/cm <sup>2</sup>	S.D. = 0.0034 gms/cm <sup>2</sup>
limits = $\pm 1.5\%$ of mean	cv = 0.34%

H.12 DE OCTUBRE -  
SERV.ENDOCRINOLOGIA - (all)

Figura IV.3. Control de calidad de la precisión de la densitometría ósea realizada con DXA expresado por área en densidad mineral ósea (BMD). Los resultados estadísticos se representan debajo del esquema de las medidas diarias del fantoma.

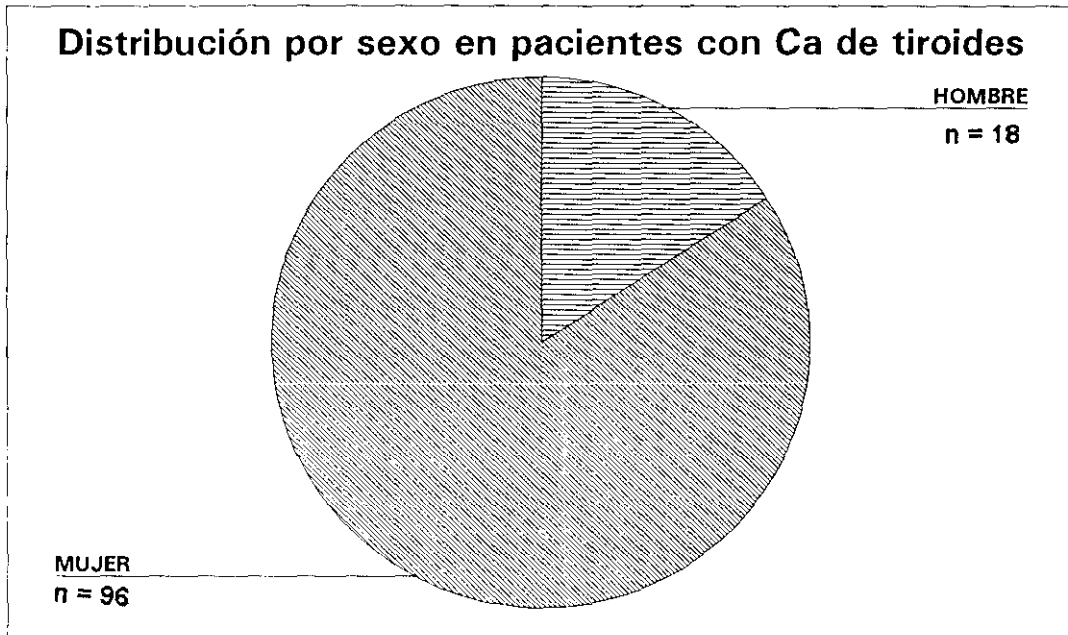


Figura IV.4

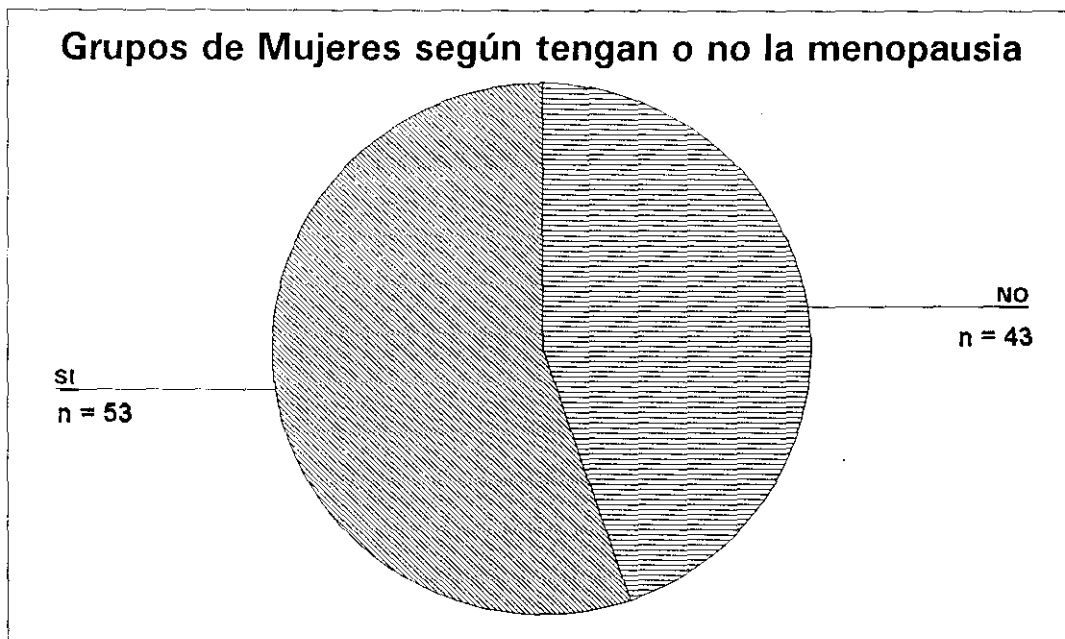


Figura IV.5

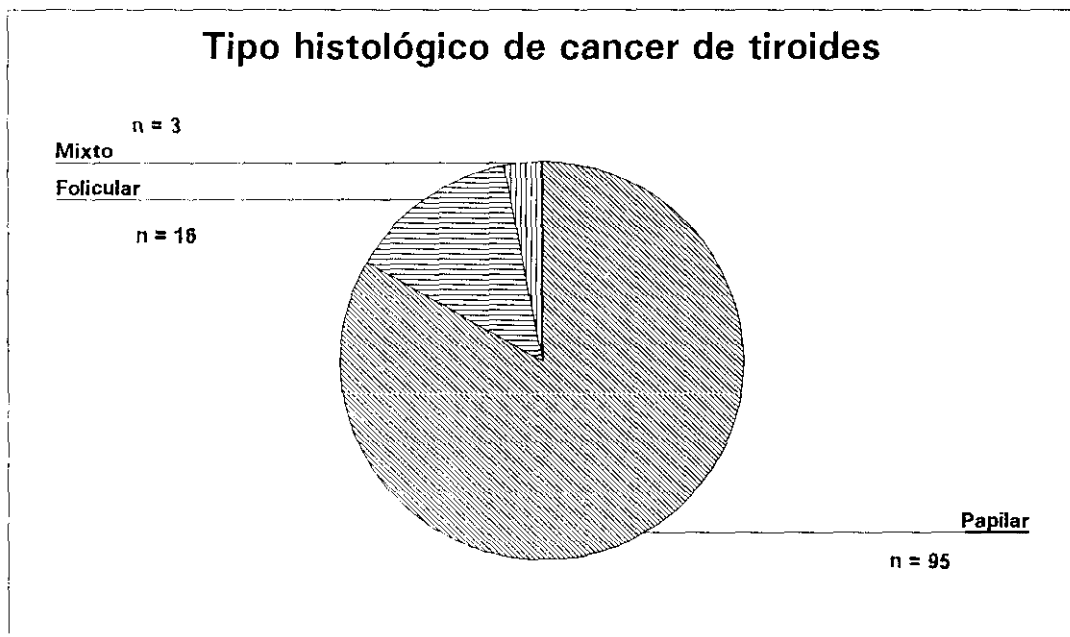
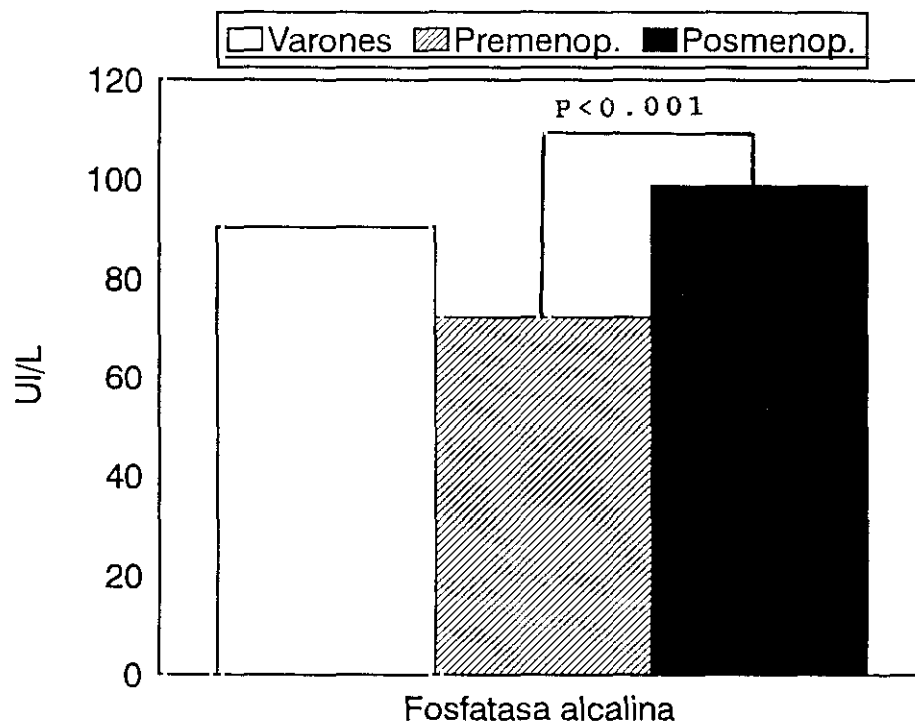
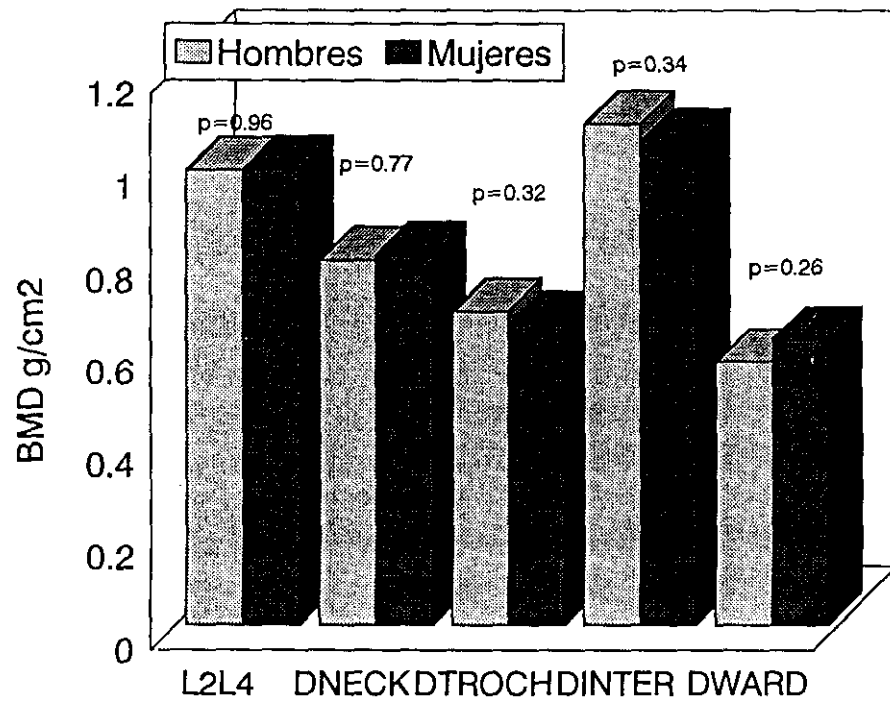


Figura IV.6

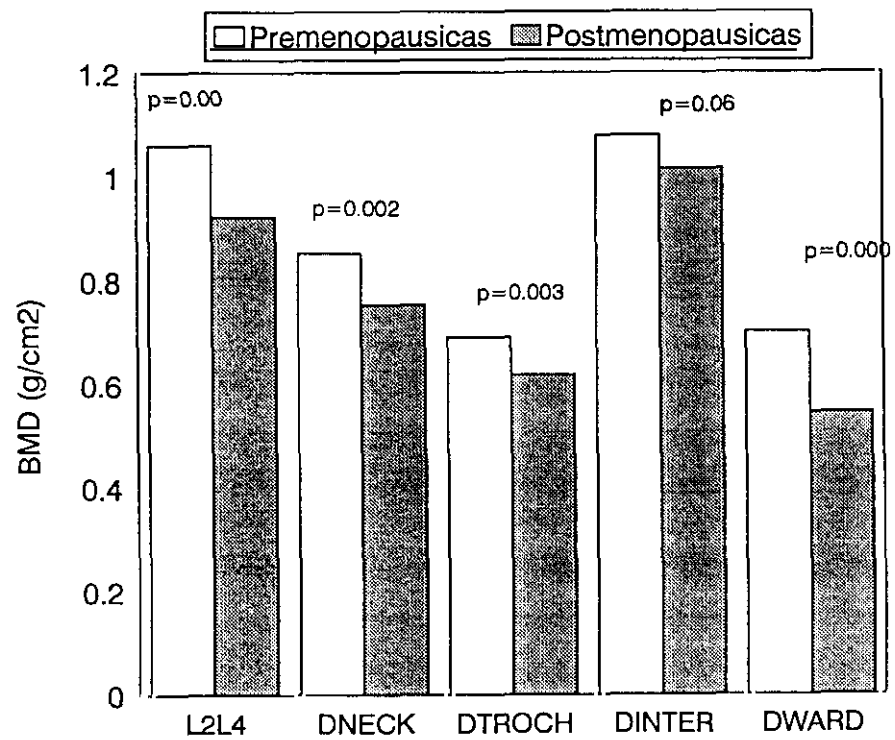
**Fig. IV.7** Valores de Fosfatasa Alcalina sérica en pacientes con Ca. de Tiroides



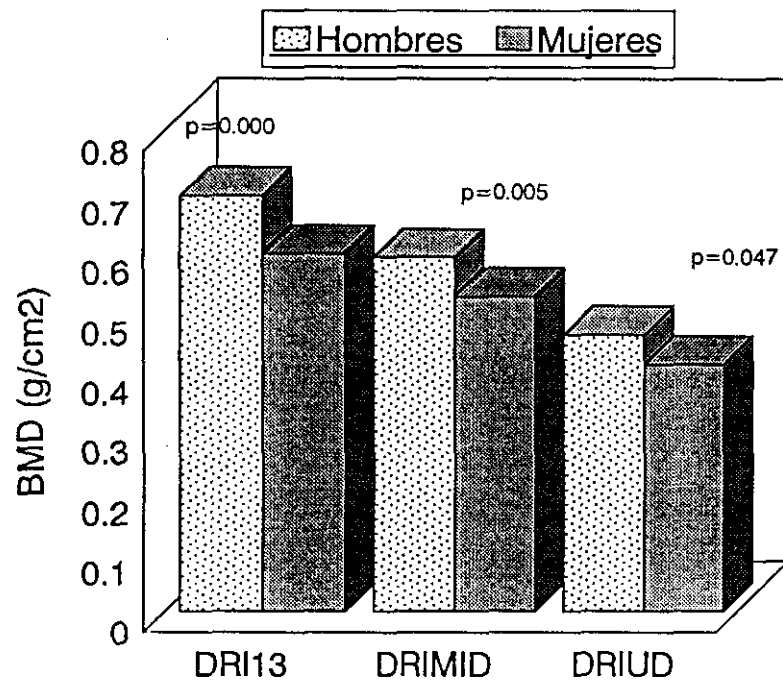
**Fig. IV.8. Densidad mineral ósea (BMD) de columna lumbar y cadera, en varones y mujeres con Cáncer de Tiroides.**



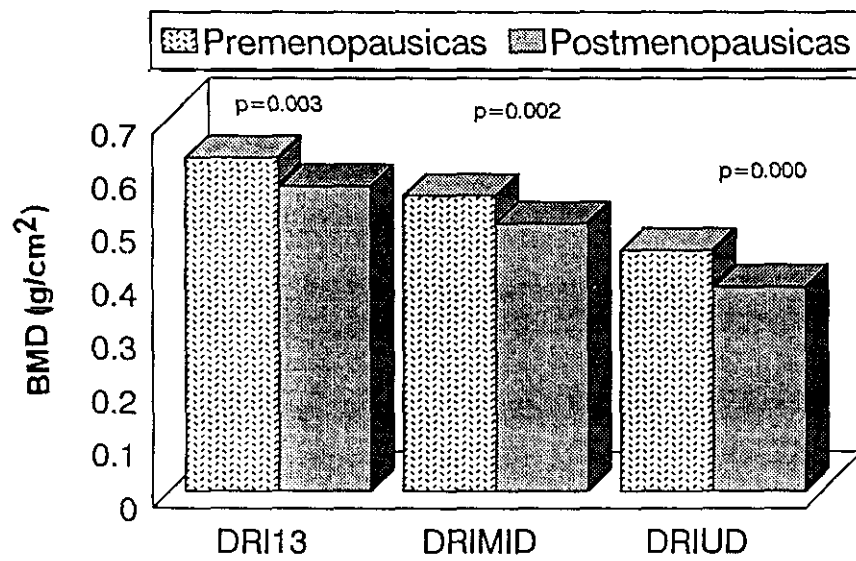
**Fig. IV.9. Densidad mineral ósea (BMD) de columna lumbar y cadera en mujeres con Cáncer de Tiroides.**



**Fig. IV.10. BMD de antebrazo no dominante en pacientes con Cáncer de Tiroides**

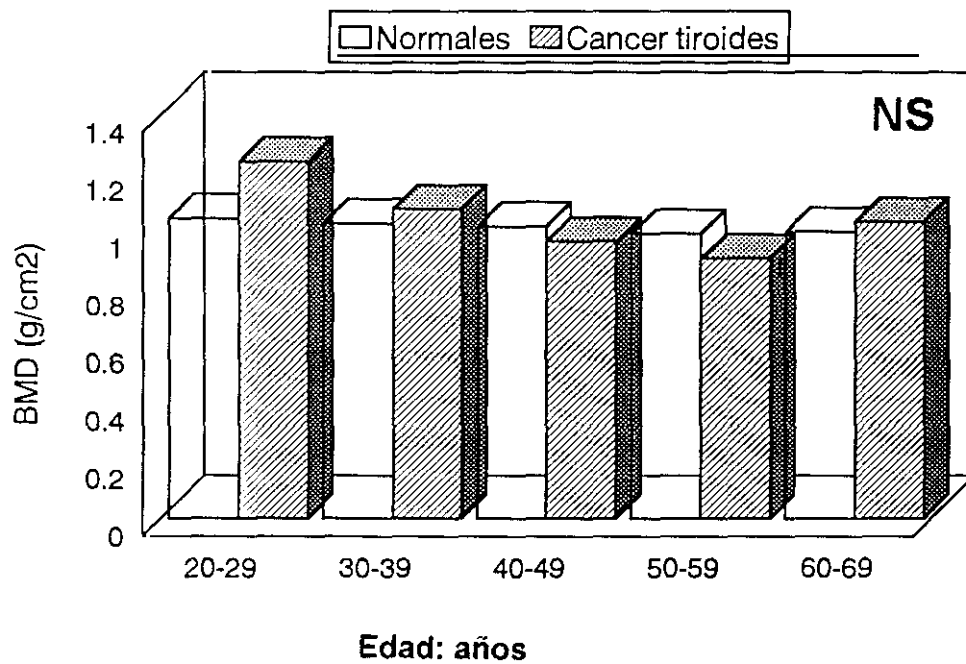


**Fig. IV.11. BMD de antebrazo no dominante en el grupo de mujeres con Cáncer de Tiroides.**

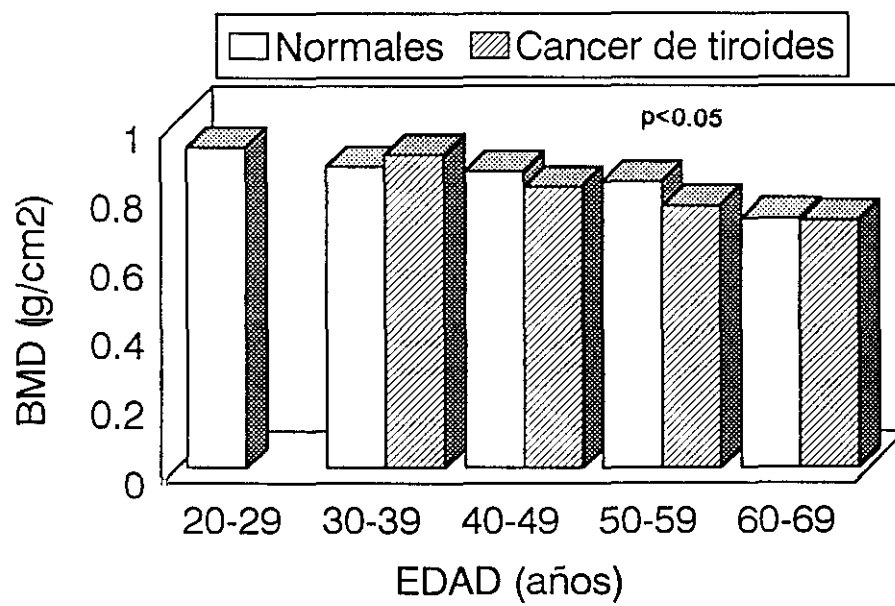




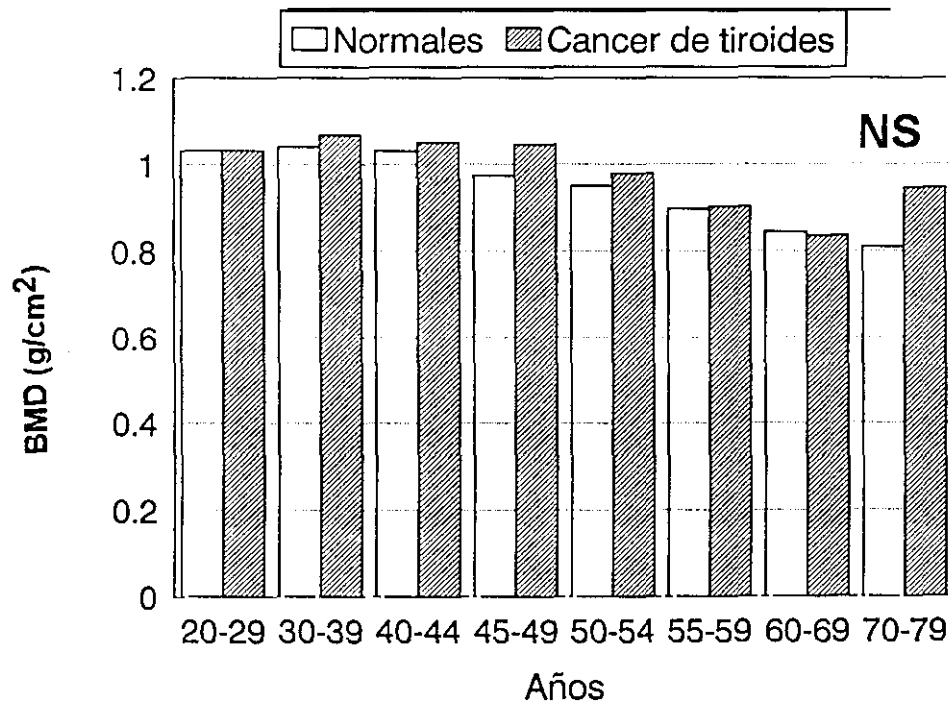
**Fig. IV.12. Comparación de BMD lumbar de varones normales y con Cáncer de Tiroides.**



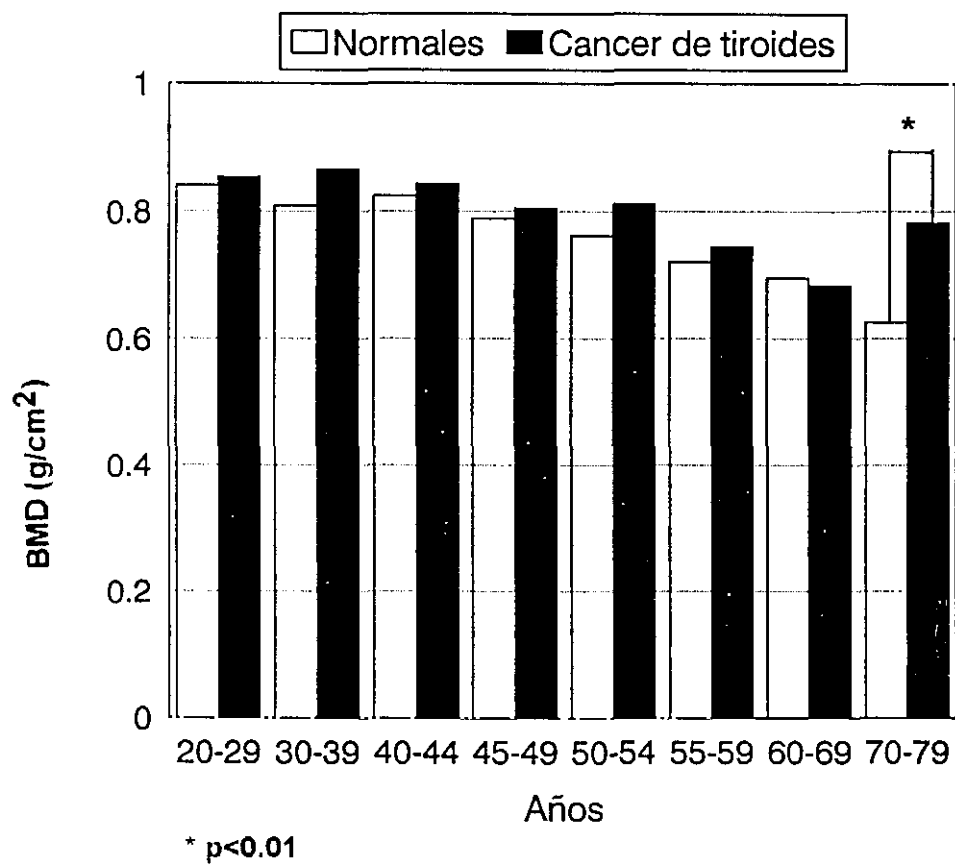
**Fig. IV.13. Comparación de BMD de cuello femoral de varones normales y con Cáncer de Tiroides.**



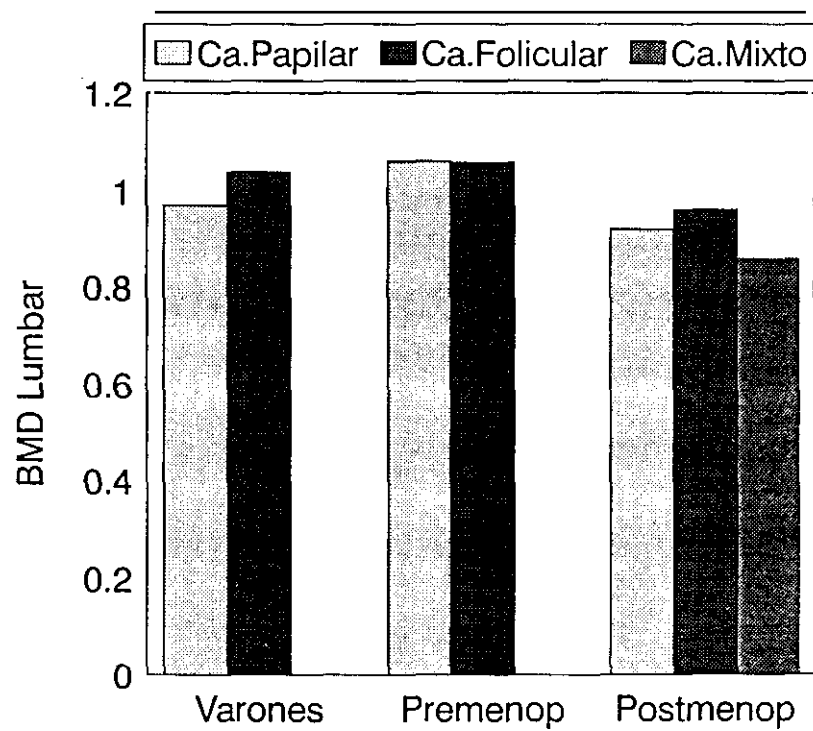
**Fig. IV.14. Comparación de BMD lumbar de mujeres normales y con Cáncer de Tiroides.**



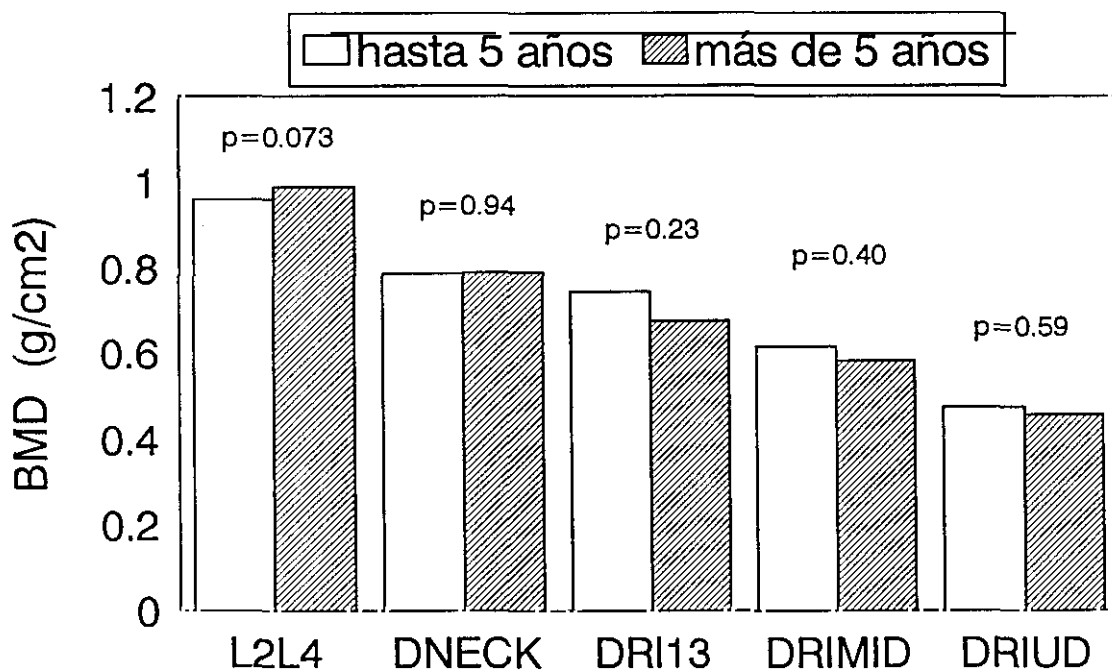
**Fig. IV.15. Comparación de BMD del cuello femoral de mujeres normales y con Cáncer de Tiroides.**



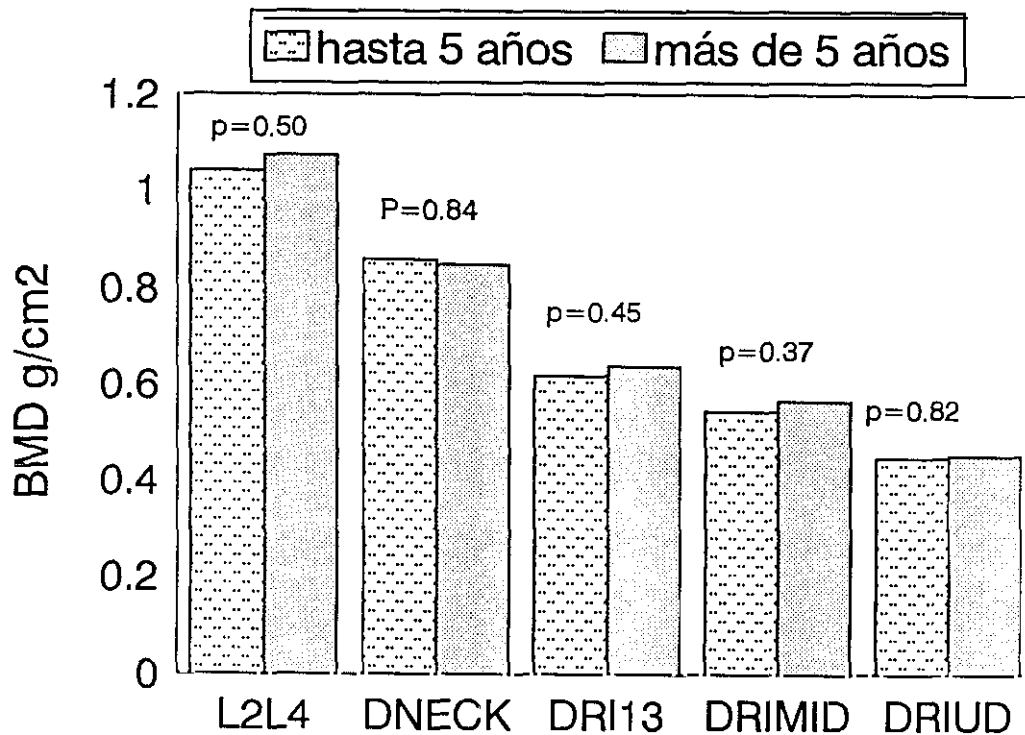
**Fig. IV.16. BMD de columna lumbar en Cáncer de Tiroides en relación al tipo histológico. (ANOVA, NS).**



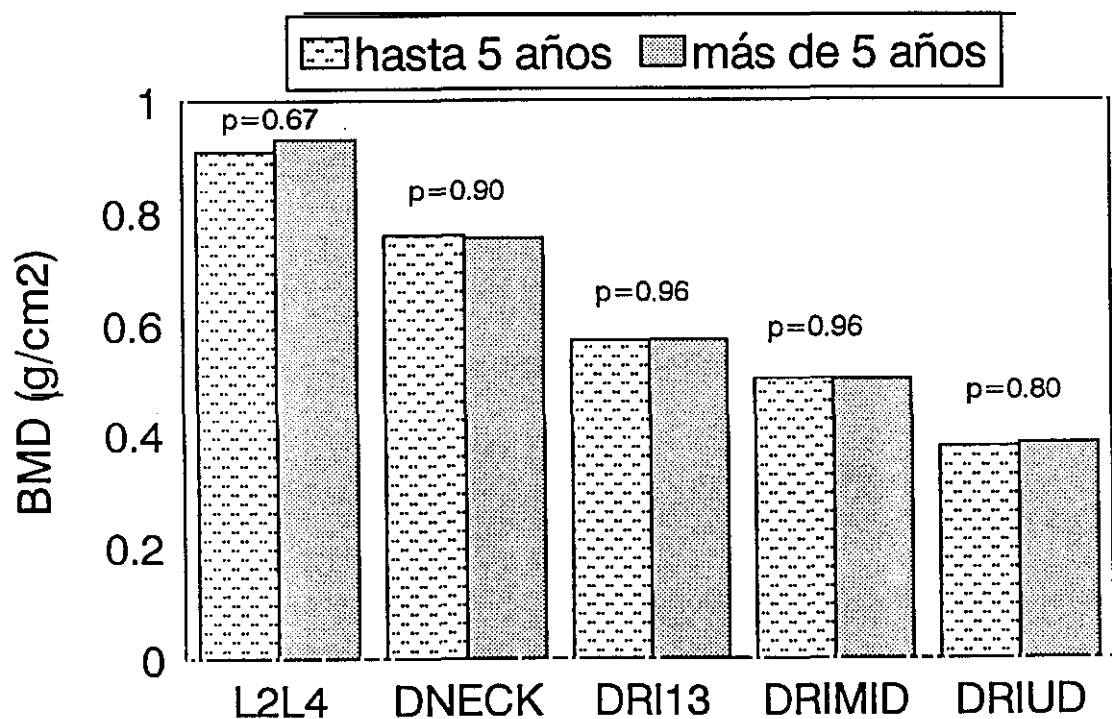
**Fig. IV.17. BMD en columna lumbar, cuello femoral y regiones del antebrazo no dominante según el tiempo de duración del tratamiento con L-Tiroxina, en varones (NS).**



**Fig. IV.18. BMD en columna lumbar, cuello femoral y regiones del antebrazo no dominante según el tiempo de duración del tratamiento con L-Tiroxina en mujeres premenopausicas (NS).**

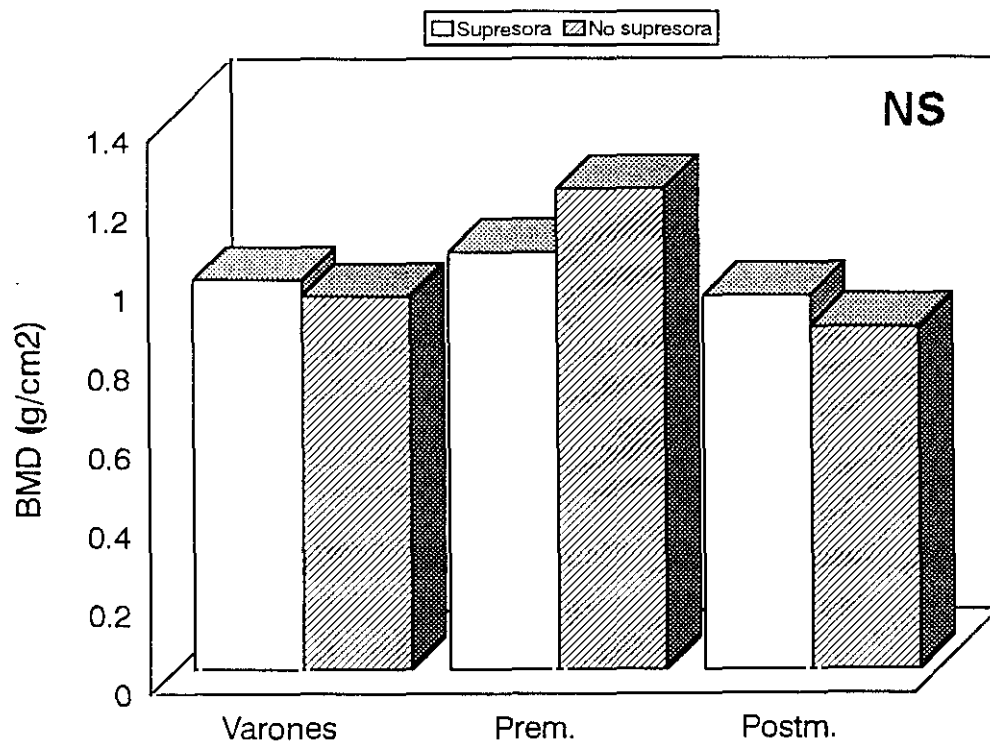


**Fig.IV.19. BMD de columna lumbar, cuello femoral y regiones del antebrazo no dominante según el tiempo de duración del tratamiento con L-Tiroxina en mujeres postmenopausicas (NS).**

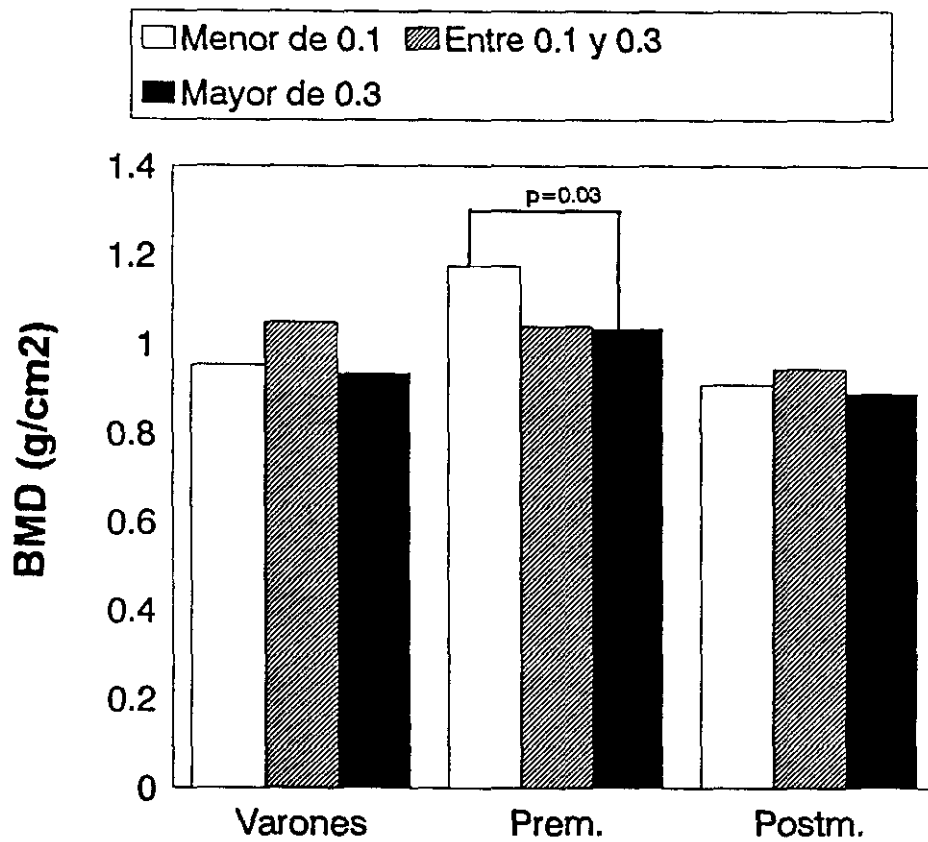




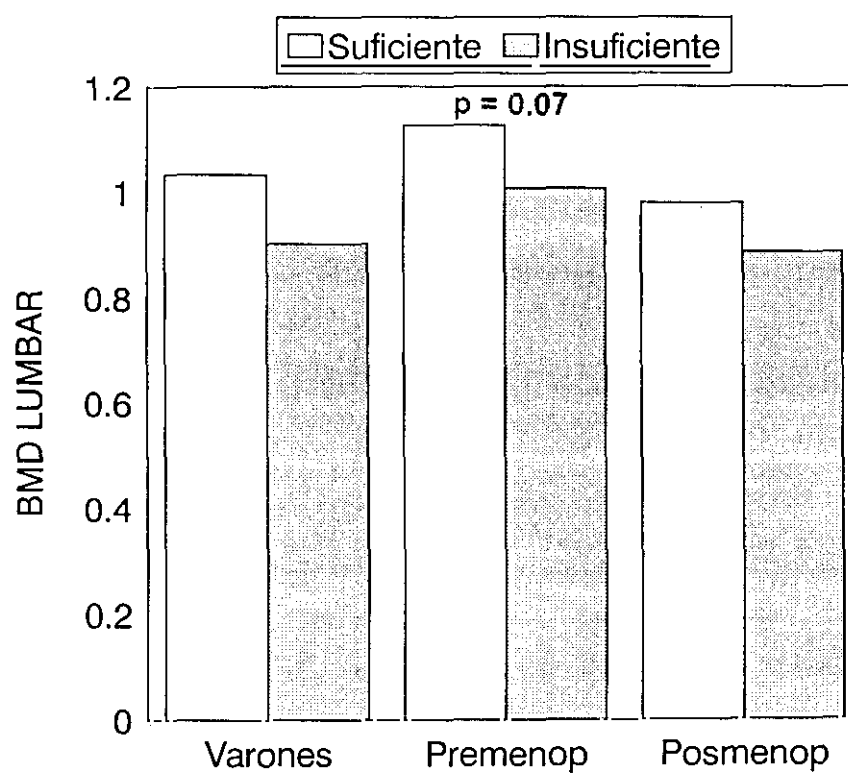
**Fig.IV.20. BMD e índice dosis de L-Tiroxina (mcg) /kg.peso, segun sea supresora (>1.98) y no supresora (<1.98), en el Cáncer de Tiroides.**



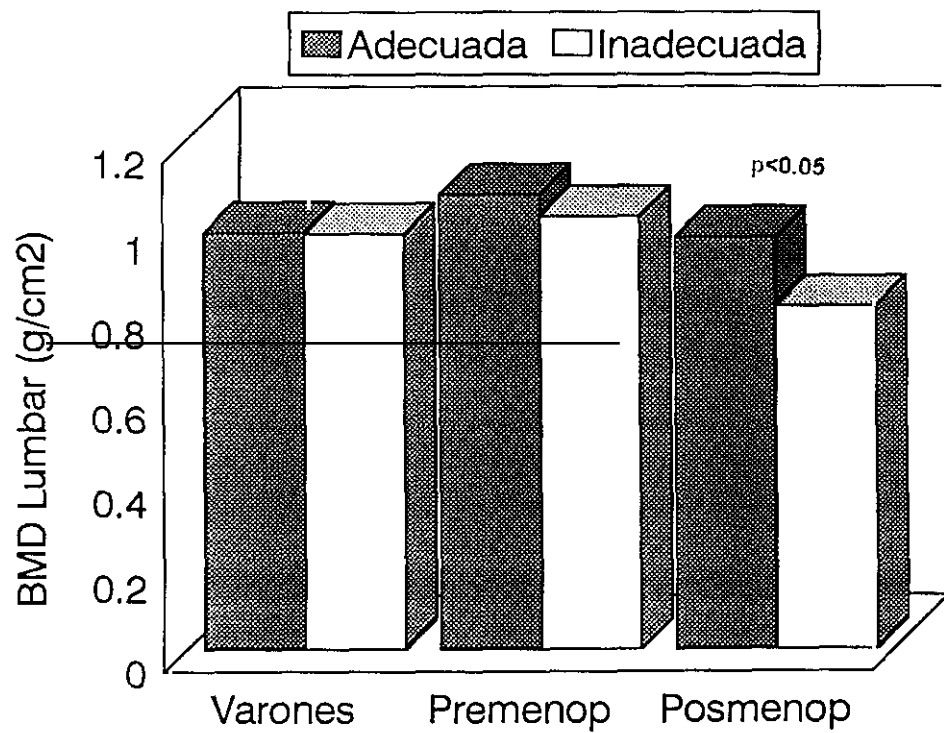
**Fig.IV.21. BMD de columna lumbar en pacientes con Cáncer de Tiroides y con TSH sérica (uU/ml) no suprimida (>0.3), parcialmente suprimida (0.1-0.3) y totalmente suprimida (<0.1).(ANOVA).**

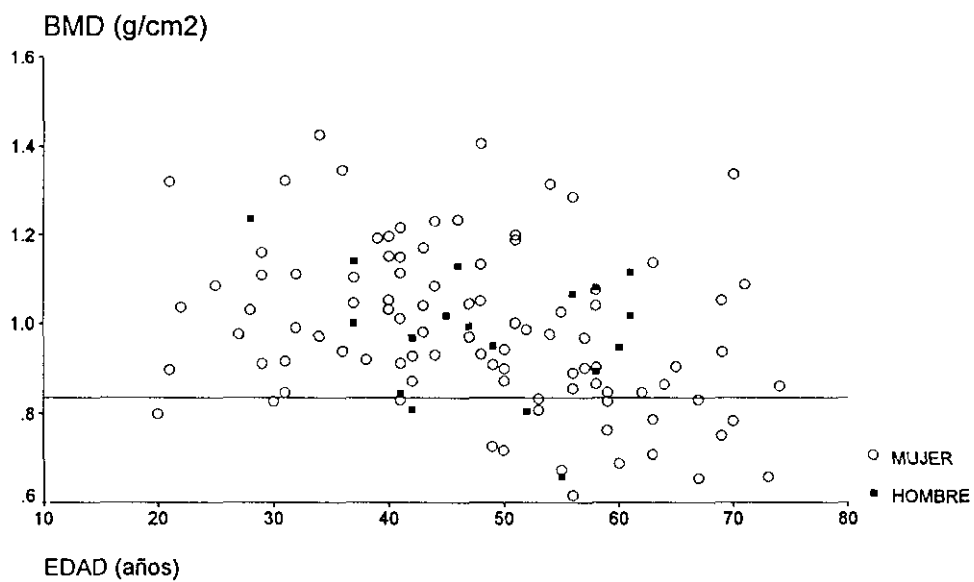


**Fig. IV.22. BMD de columna lumbar en relación al ejercicio en pacientes con Cáncer de Tiroides.**

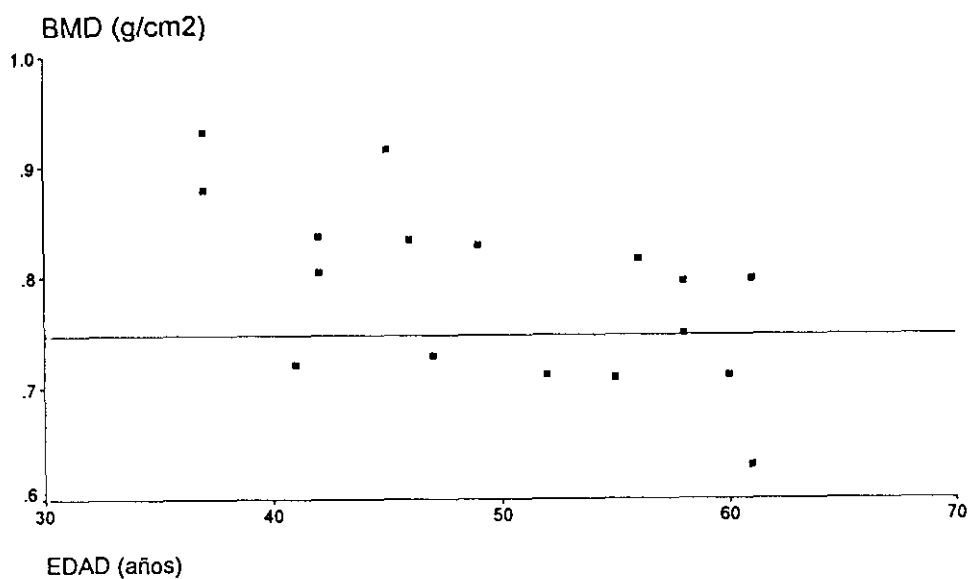


**Fig. IV.23. BMD de columna lumbar en relación con la ingesta de calcio en pacientes con Cáncer de Tiroides.**

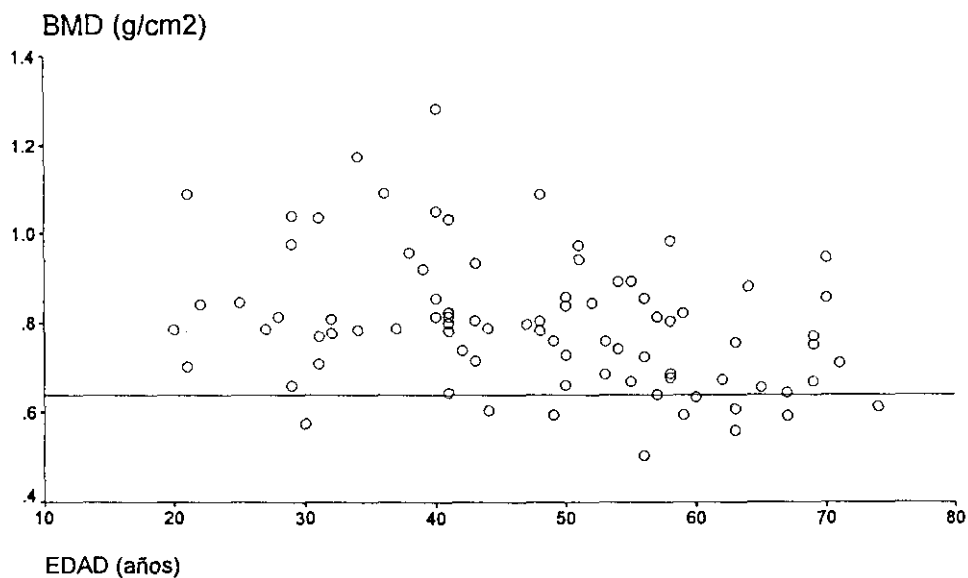




**Fig. IV.24. Dispersión de los valores de BMD de los pacientes con Cáncer de Tiroides en relación al umbral de fractura a nivel de columna lumbar.**

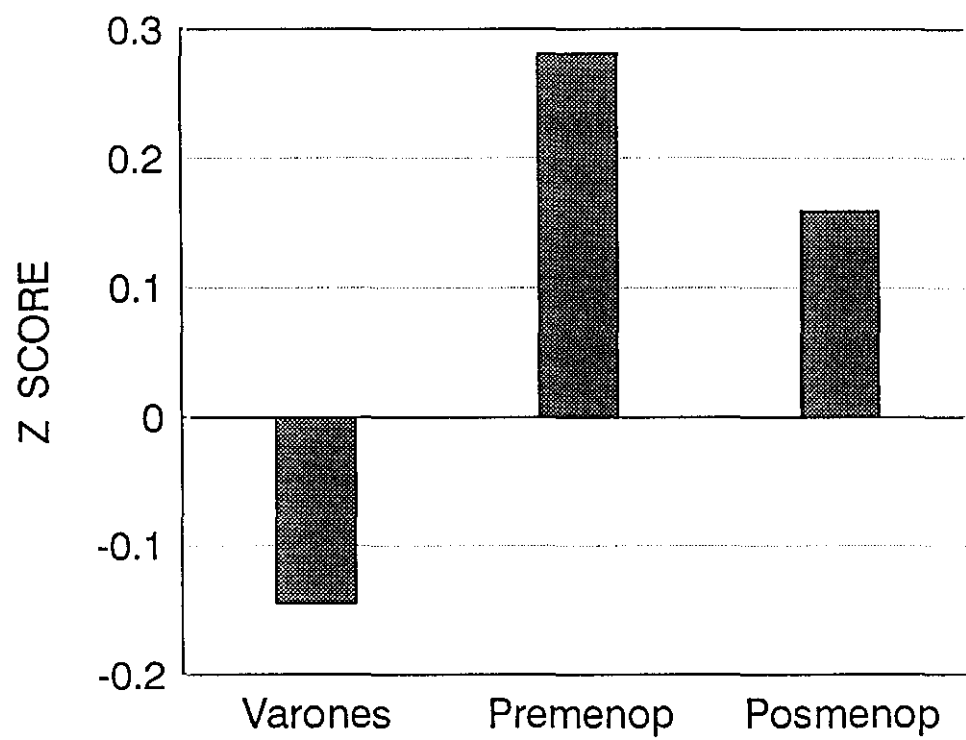


**Fig.IV.25. Dispersión de los valores de BMD de los varones con Cáncer de tiroides en relación al umbral de fractura a nivel de cadera.**

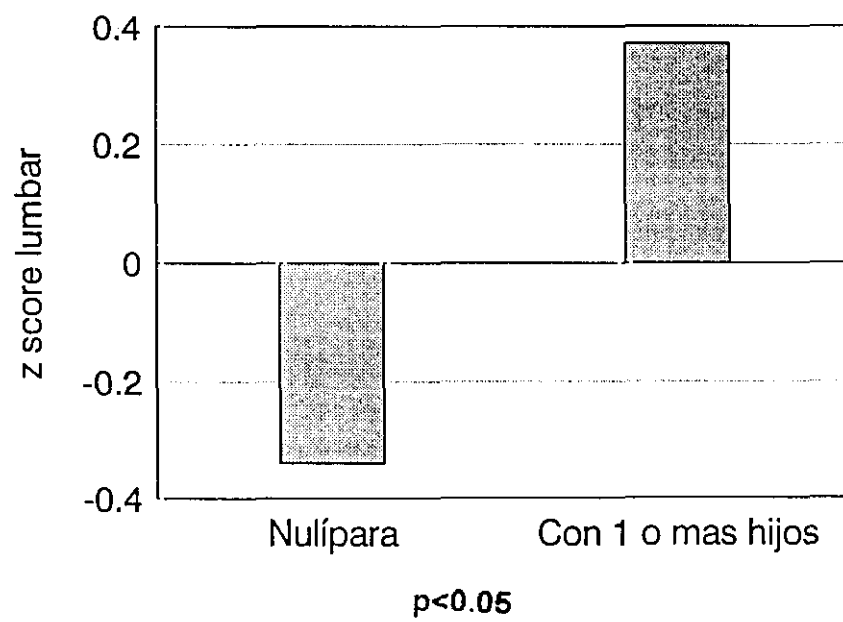


**Fig.IV.26. Dispersión de los valores de BMD de las mujeres con Cáncer de tiroides en relación al umbral de fractura a nivel de cadera.**

**Fig. IV.27. Z score lumbar en pacientes con Cáncer de Tiroides (NS)**



**Fig.IV.28. Z score lumbar en mujeres con Cáncer de Tiroides en relación a la fertilidad.**





Z score lumbar en pacientes con Ca de Tiroides con PTH serica mayor y menor de 50 ng/ml

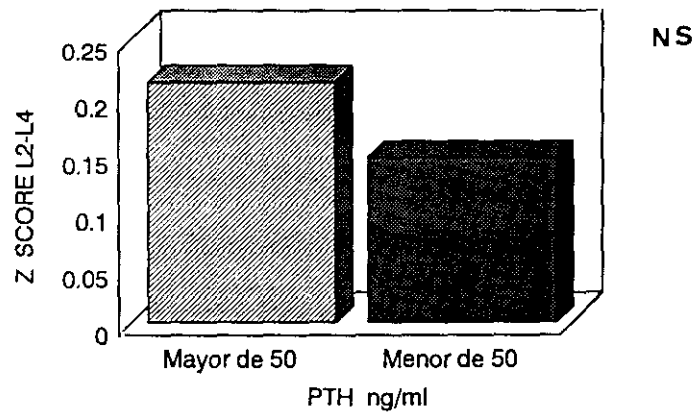


Figura IV. 29

Z score lumbar en pacientes con BGP mayor y menor de 6.5 ng/ml.

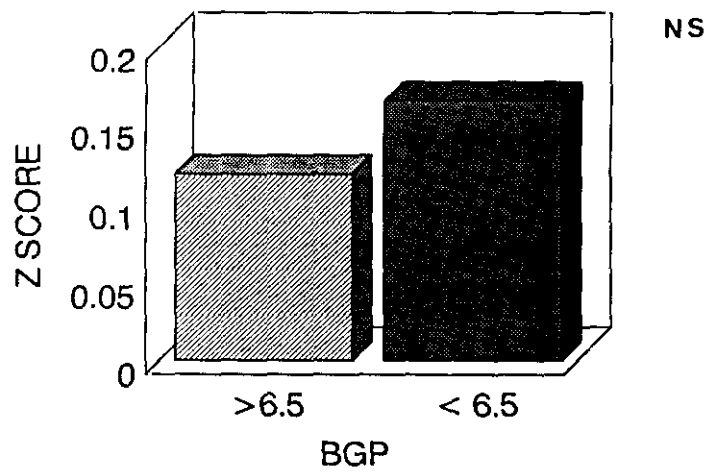
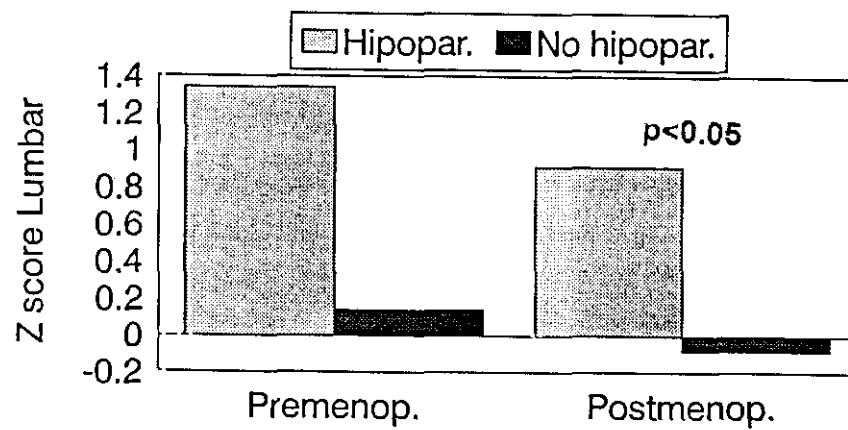
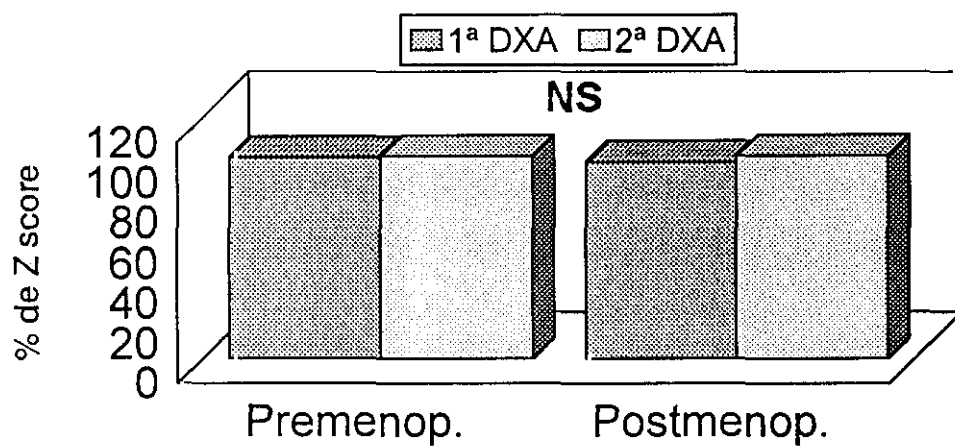


Figura IV. 30

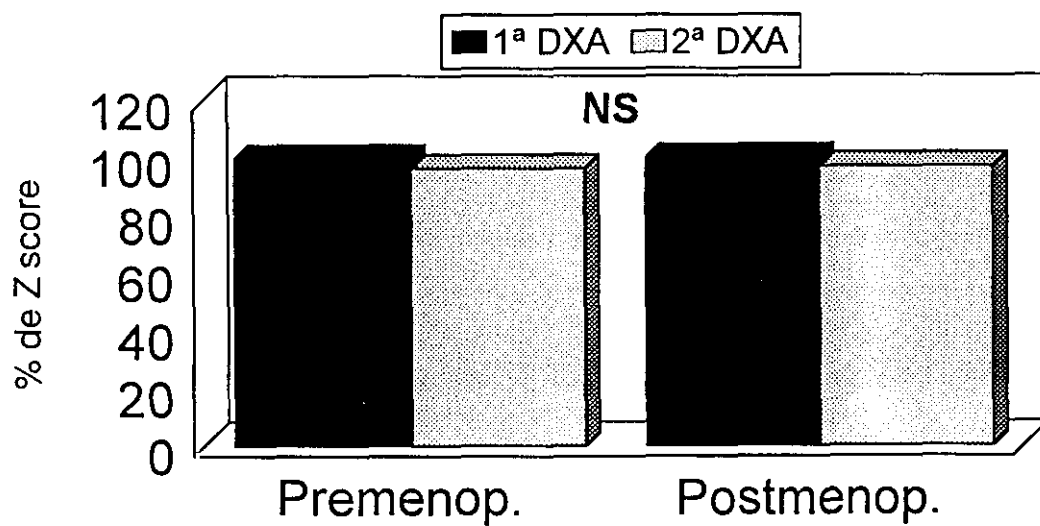
**Fig. IV.31. Z score lumbar en mujeres con Cáncer de Tiroides, con y sin hipoparatiroidismo.**



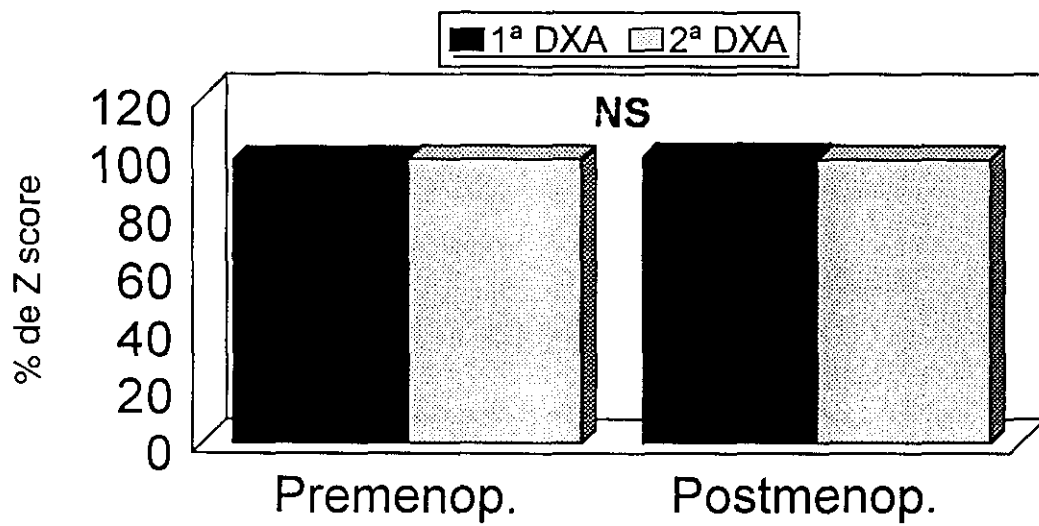
**Fig. IV.32. Variación porcentual de la masa ósea lumbar en un año de seguimiento en mujeres con Cáncer de Tiroides.**



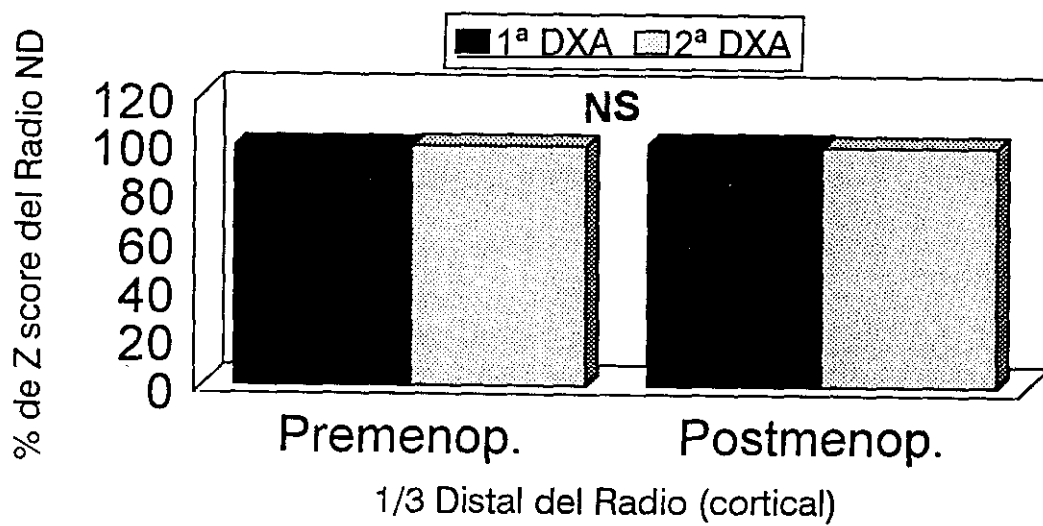
**Fig. IV.33. Variación porcentual de la masa ósea del cuello femoral en un año de seguimiento en mujeres con Cáncer de Tiroides.**



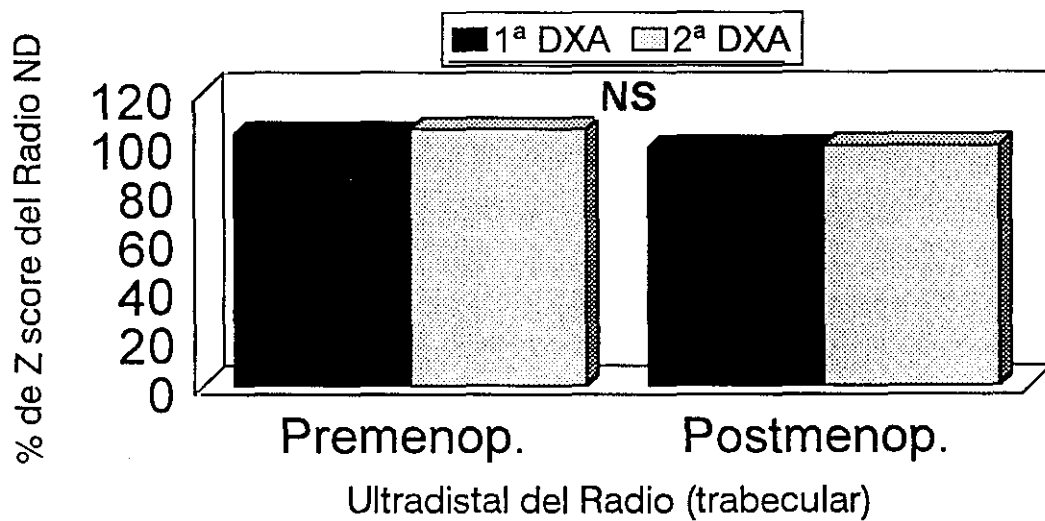
**Fig. IV.34. Variación porcentual de la masa ósea en el Triángulo de Ward en un año de seguimiento en mujeres con Cáncer de Tiroides.**



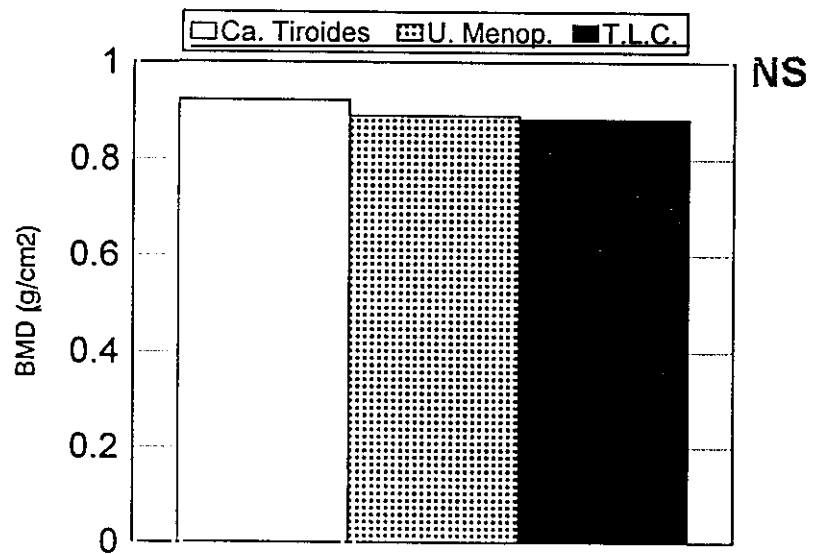
**Fig. IV.35. Variación porcentual de la masa ósea en el tercio distal del antebrazo, en un año de seguimiento en mujeres con Cáncer de Tiroides.**



**Fig. IV.36. Variación porcentual de la masa ósea en la zona ultradistal del antebrazo, en un año de seguimiento en mujeres con Cáncer de Tiroides.**

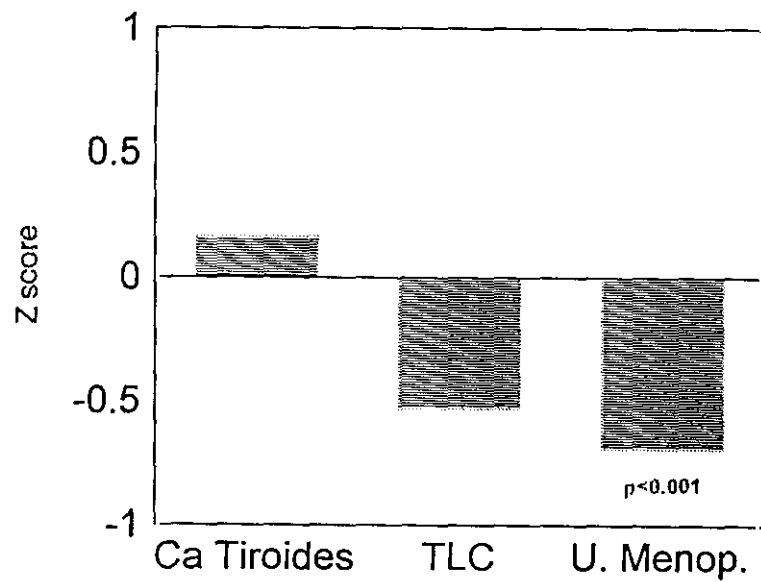


**Fig.IV.37. BMD de columna lumbar en mujeres postmenopausicas con Cáncer de Tiroides, con Tiroiditis Linfocitaria Crónica (TLC) y de la Unidad de Menopausia.**





**Fig.IV.38. Z score lumbar de mujeres postmenopausicas tratadas con L-Tiroxina (Cáncer de Tiroides y T.L.C.) y no tratadas (U.de Menopausia).**



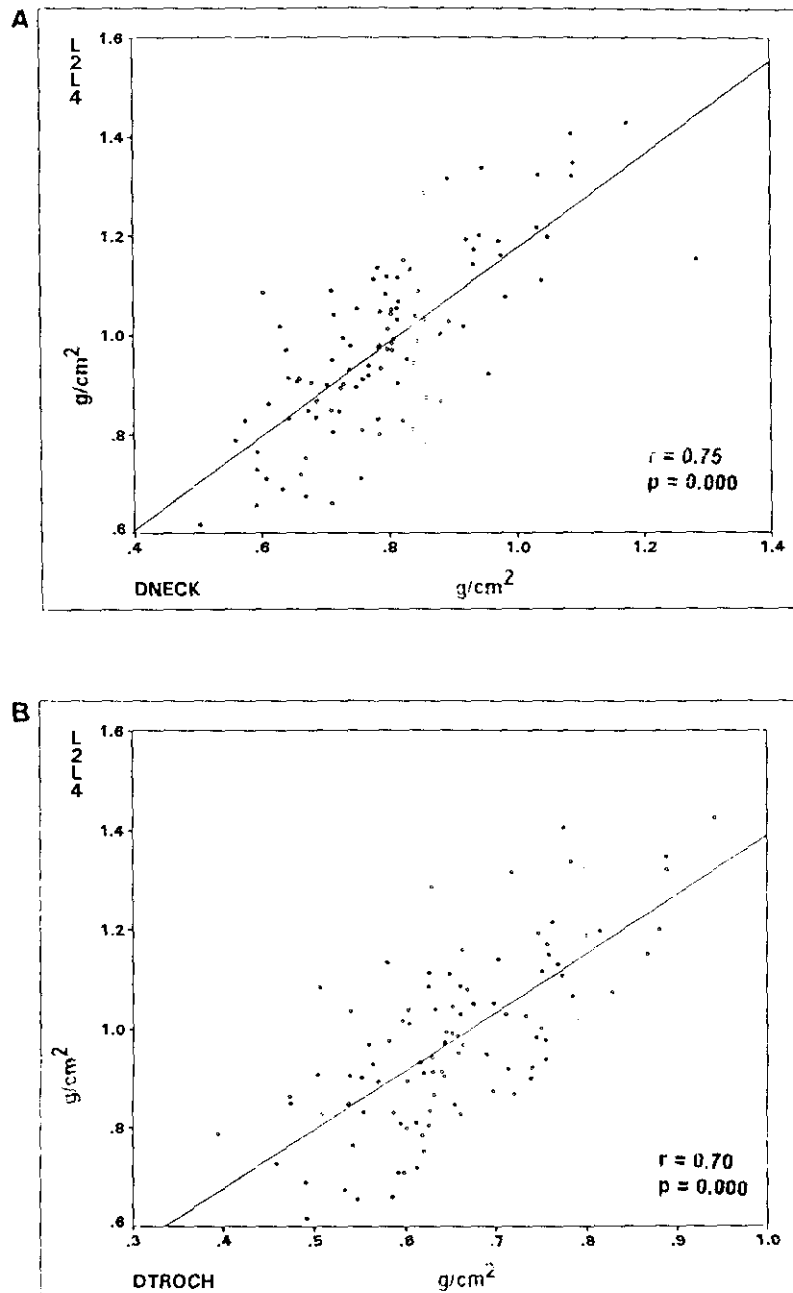


Fig. IV.39 A y B. Correlaciones entre la BMD de columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral (Dneck) y trocánter (Dtroc).

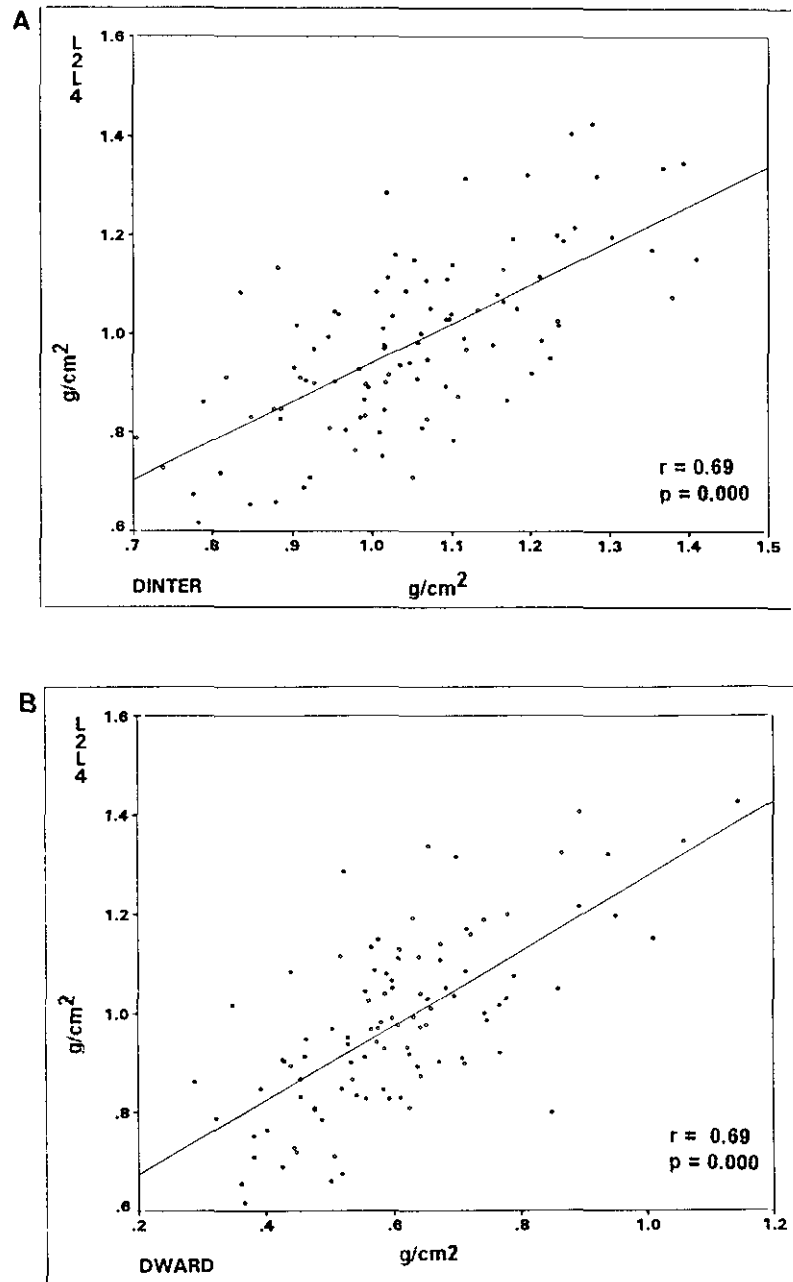


Fig. IV.40 A y B. Correlaciones entre la BMD de columna lumbar (L2-L4) y región intertrocánterea (Dinter) y Triángulo de Ward (DWARD).

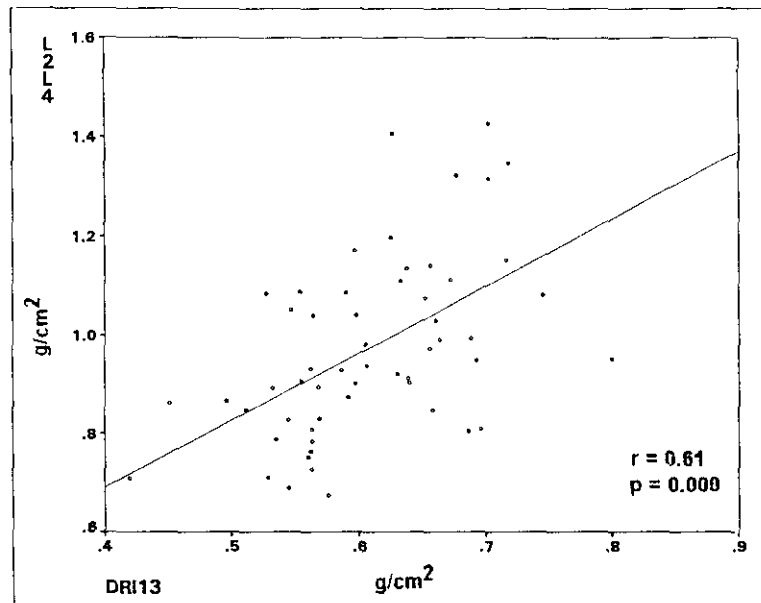


Fig. IV.41. Correlación entre la BMD de columna lumbar (L2-L4) y Tercio distal del antebrazo no dominante (DRI13)

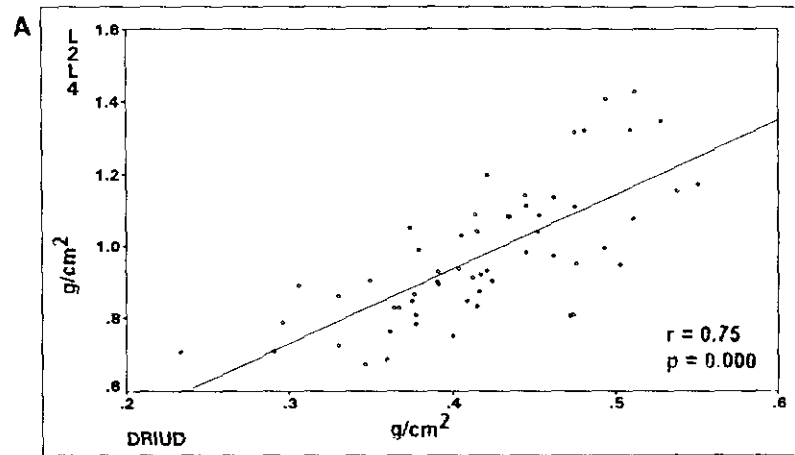
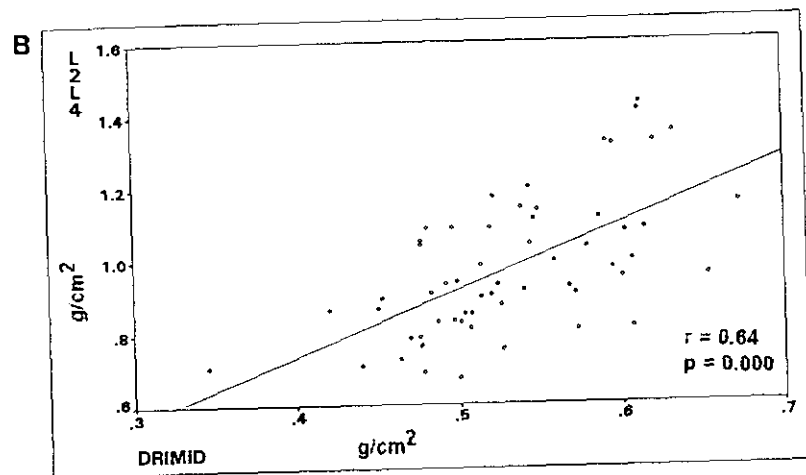


Fig. IV.42. A y B. Correlaciones entre la BMD de columna lumbar (L2-L4) y regiones Ultradistal (DRIUD) y media (DRIMID) I antebrazo no dominante.



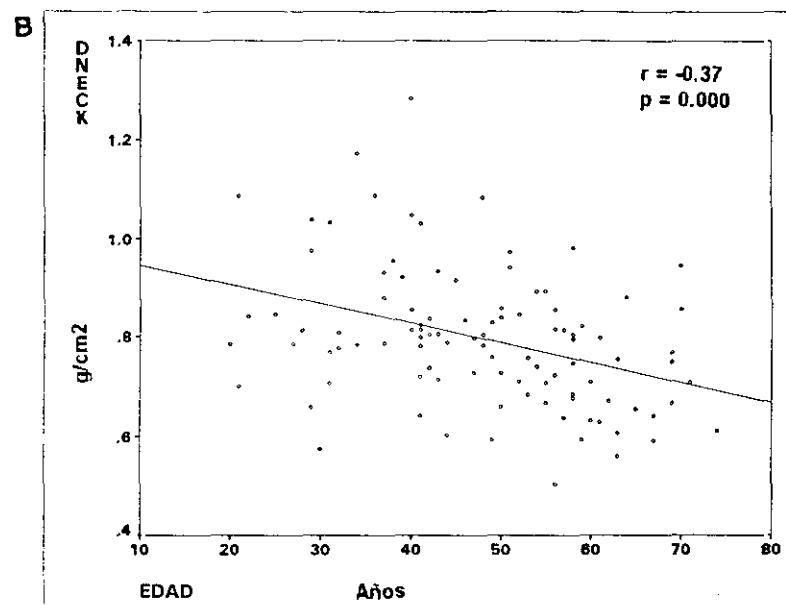
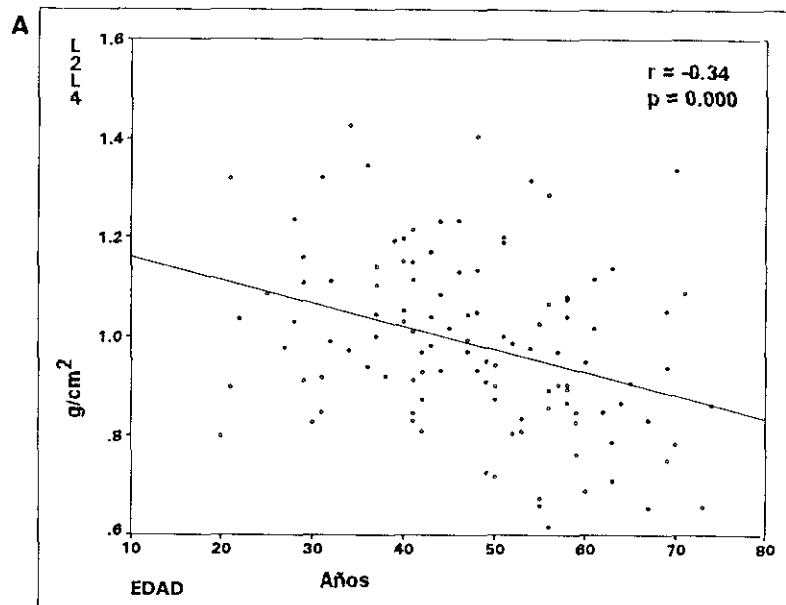


Fig. IV.43 A y B. Correlaciones entre edad y BMD de columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral (DNeck).

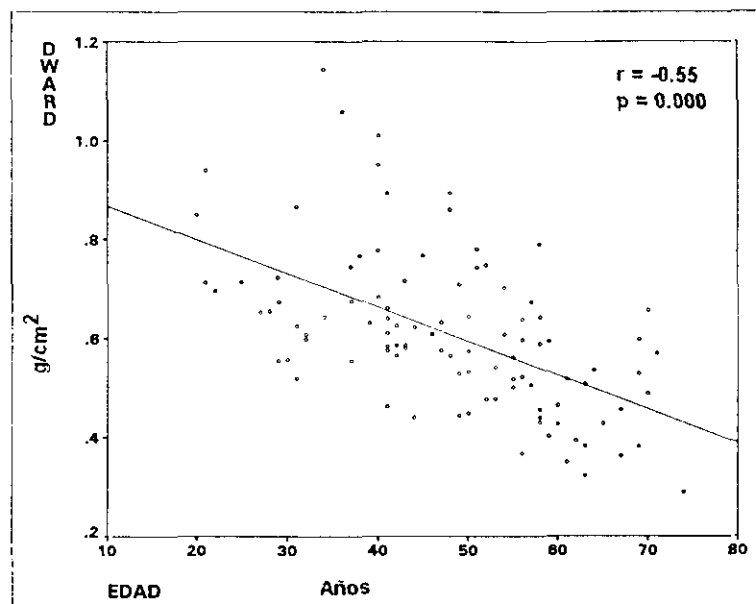
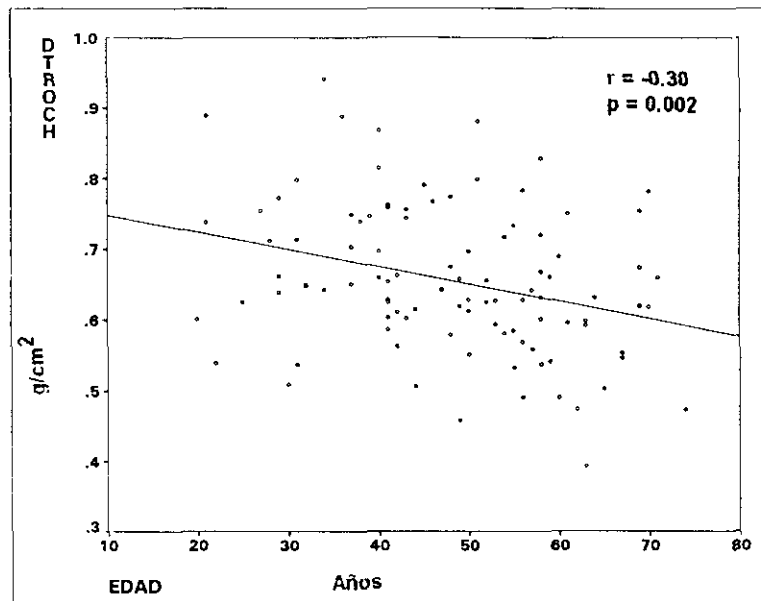


Fig. IV.44 A y B. Correlaciones entre edad y BMD de Trocánter (DTroch) y Triángulo de Ward (DWard).

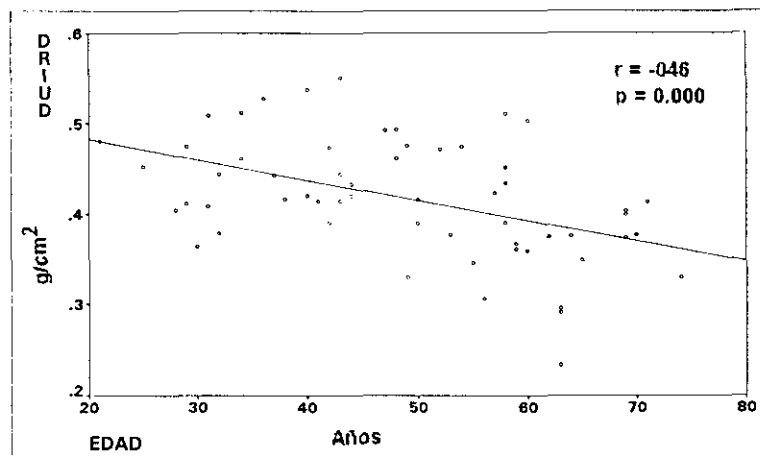
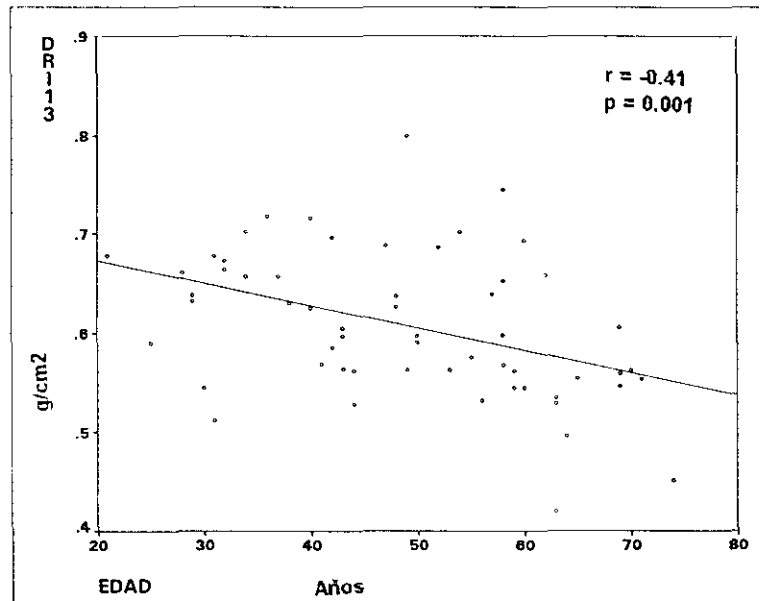


Fig. IV.45 A y B. Correlaciones entre edad y BMD de regiones distal (DR13) y ultradistal (DR1UD) del antebrazo no dominante.



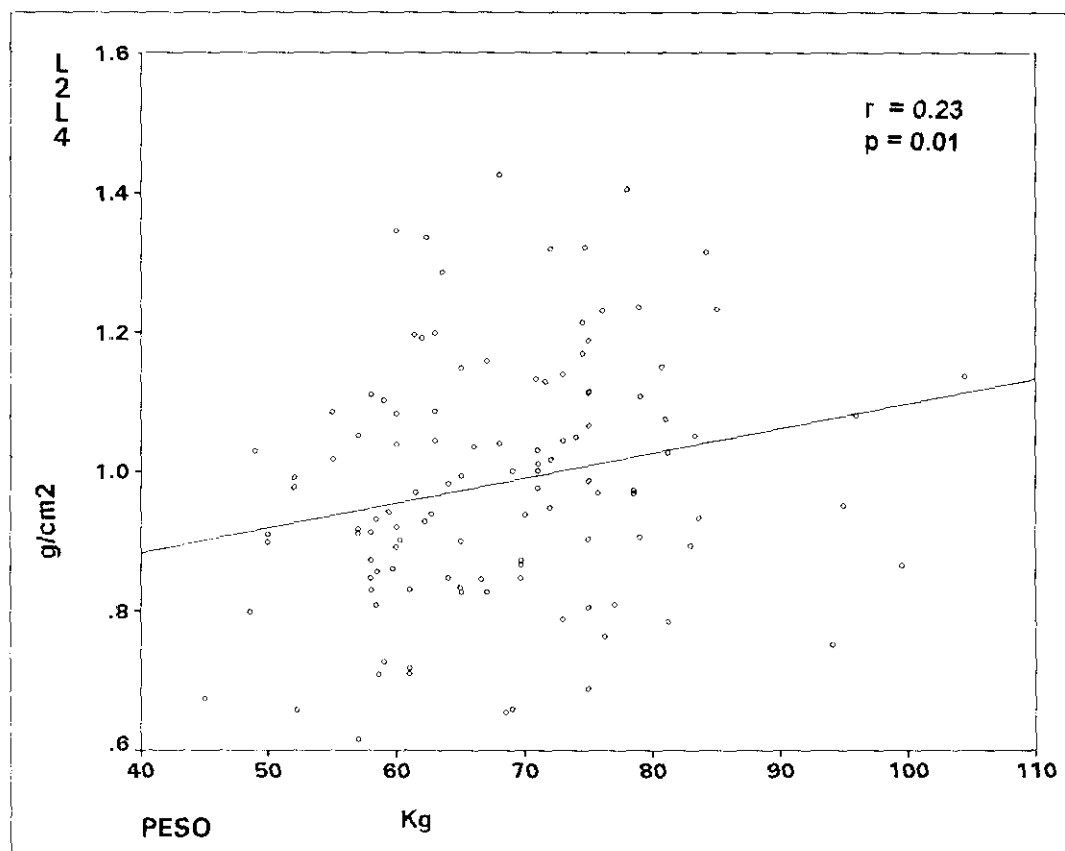


Fig. IV.46. Correlacion entre el peso y la BMD de columna lumbar (L2-L4).

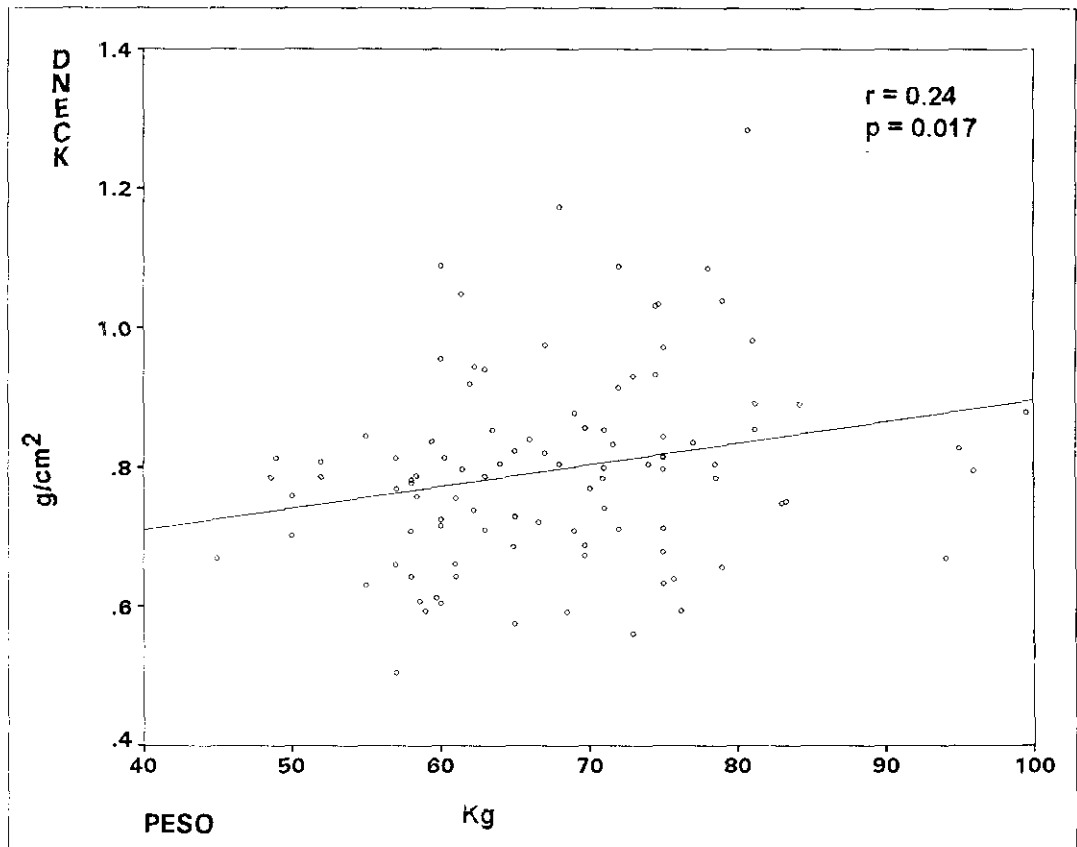


Fig. IV.47. Correlacion entre el peso y la BMD de cuello femoral.

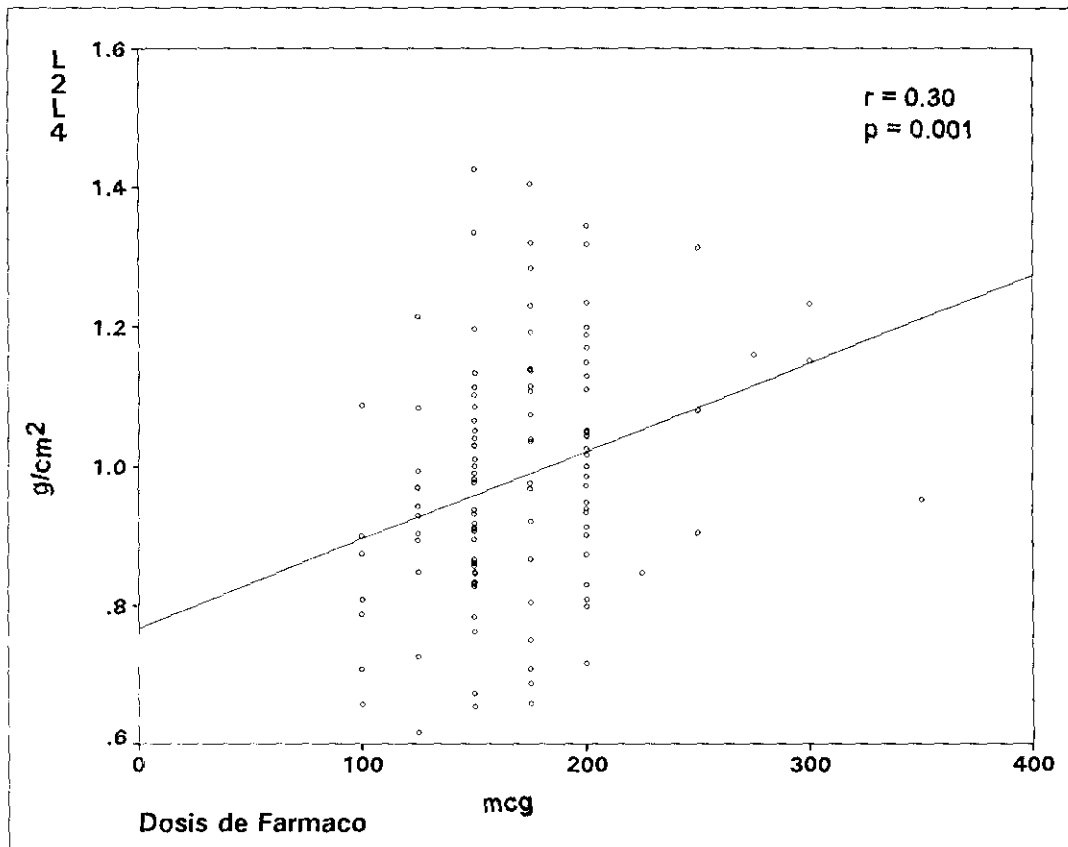


Fig. IV.48. Correlación entre la dosis de Levo-Tiroxina (Dosis fármaco) y la BMD de columna lumbar (L2-L4).

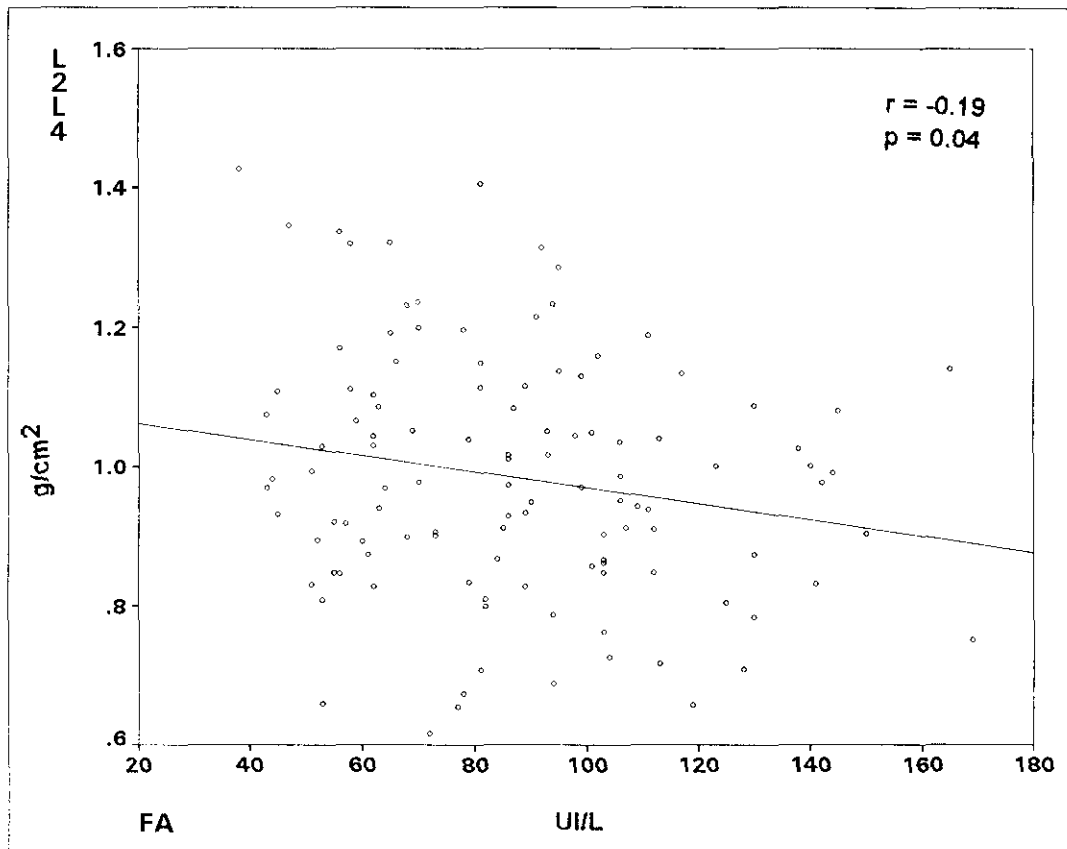


Fig. IV.49. Correlación entre la Fosfatasa Alcalina (FA) y la BMD de columna lumbar (L2-L4).

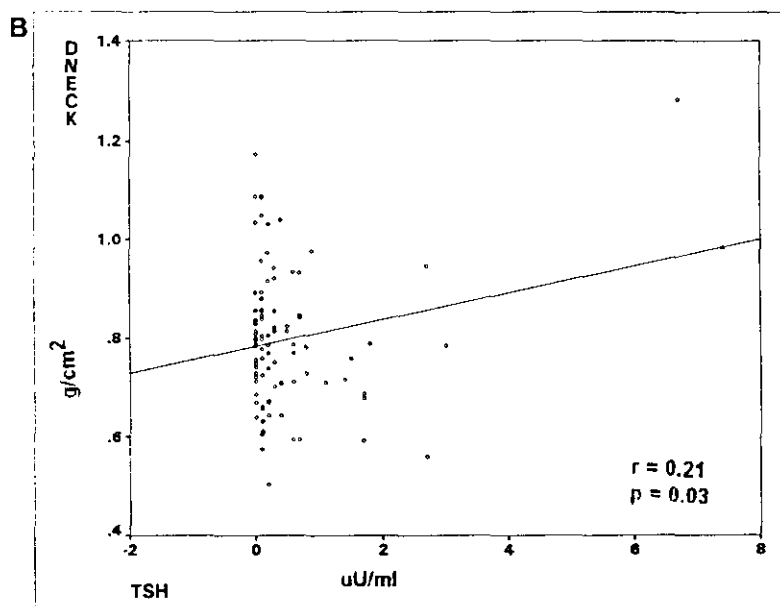
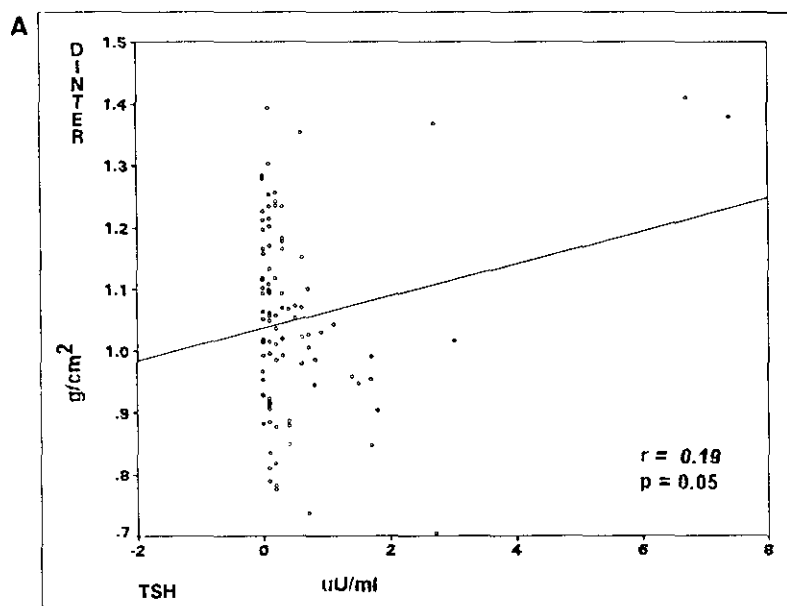


Fig. 50 A y B. Correlación entre la TSH y BMD de región intertrocánterea (DInter) y cuello femoral (DNeck)

# **DISCUSSION**

## V.- DISCUSION

### **Osteoporosis clínica.**

Hasta hace poco el diagnóstico de osteoporosis, entrañaba la coexistencia de fracturas ante mínimos traumas en ausencia de evidencia de metástasis. El procedimiento de rutina, utilizado para identificar la fractura o deformidad ósea ha sido la radiografía lateral de columna vertebral, que exigía para ello una pérdida ósea aproximada entre el 30-40%.

En el estadio precoz de osteopenia, el diagnóstico de la osteoporosis pre-fractura, no es posible con los métodos tradicionales comentados en la introducción. Por ello para los propósitos de este estudio, la **pérdida ósea se define como una disminución del mineral óseo detectada por mediciones densitométricas.**

Sin embargo, persisten problemas derivados en su concepto y definición de los factores de riesgo que inciden sobre la osteoporosis y que pueden modificar notablemente el pico de masa ósea que se alcance en la edad joven.

Recientemente en 1993, la Organización Mundial de la Salud, ha realizado a través de un Comité de Expertos, un intento de definición conceptual y de valores densitométricos. Es importante distinguir entre la utilidad diagnóstica o pronóstica de las determinaciones de masa ósea. Como método diagnóstico, puede dar información de la presencia o ausencia de la enfermedad (osteoporosis) de acuerdo con el "corte elegido". Su utilidad pronóstica es la determinación de la futura probabilidad de fracturas, siendo utilizadas en este sentido para determinar el

factor de riesgo.

### **Precisión y exactitud de la densitometría ósea en nuestra experiencia.**

Nos ha parecido necesario, antes de estudiar el efecto del tratamiento con hormonas tiroideas, sobre el hueso, en una población relativamente homogénea y seguida y controlada durante largo tiempo, como el Cáncer de Tiroides, en el que podíamos además establecer cortes en otros **factores de riesgo** como la menopausia, ingesta de calcio, etc, estudiar la utilidad de nuestra metodología densitométrica, analizando las características que como toda técnica debe reunir (Gomez Alonso C y cols, 1991):

- 1.-Seguridad para el paciente y para el operador
- 2.-Aceptabilidad por parte del paciente
- 3.-Precisión y exactitud adecuadas

La seguridad de la técnica DXA que hemos utilizado es muy razonable, dado que la dosis recibida es inferior a la de otras técnicas (1/10 de una radiografía convencional) y al utilizar haces colimados en el DXA QDR 1000, la radiación de dispersión es mínima, con una dosis de entrada al paciente inferior a los 5 mRem (HPPCACP).

En nuestro estudio, la aceptabilidad del paciente, ha sido buena con una comodidad en la exploración y tolerancia a las medidas posturales buena. El tiempo de exploración ha oscilado entre los 6 minutos en columna lumbar y 10-15 minutos en la cadera.

Los estudios de precisión realizados sobre fantomas han confirmado una excelente



reproducibilidad, tanto a corto como a largo plazo, situándose el CV alrededor del 0.30% . La precisión con fantasmas sirve para determinar que los sistemas mecánicos, físicos y algoritmos matemáticos del densitómetro están en límites adecuados de funcionamiento. El grado de precisión que hemos encontrado es similar al referido en estudios similares (Mazess RB y cols, 1991).

La precisión in vivo la hemos obtenido, estudiando la reproducibilidad con personas, con el inconveniente del posicionamiento del paciente y del proceso de corrección por el operador. Sin embargo, como estos datos fueron siempre obtenidos por dos operadoras, entre las que no se encontraron diferencias sustanciales, tampoco se encontraron diferencias en la exploración de pacientes o sujetos sanos. Los CV se situaron alrededor del 1% en columna lumbar, y próximos al 2% en el caso de la cadera. La precisión in vivo obtenida es superior a la obtenida por otros autores, aunque utilizando densitometría DPA (Nijs J, y cols, 1990). La variación atribuible al operador en la colocación adecuada del paciente y al delimitar las zonas de interés en el proceso de corrección no ha sido significativa en nuestro caso (diferencias de 0.26%). La determinación de la exactitud referida a las medidas suministrada por la casa proveedora de los fantasmas ha sido excelente (0.24% de porcentaje de error).

#### **Evaluación de las diferentes zonas utilizadas en la medición de la masa ósea.**

Uno de los puntos actuales en discusión en relación a la pérdida ósea, es conocer si las determinaciones pueden extrapolarse de una región a otra del organismo, además de la significación y cuantificación de la osteopenia por zonas y contenido

trabecular o cortical óseo.

Es por ello que nos planteamos conocer la correlación existente entre la BMD de las diferentes regiones estudiadas entre sí en nuestros pacientes con Cáncer de Tiroides. En nuestro estudio, los coeficientes de correlación hallados fueron siempre significativos, pero variables en su cuantía. Los de menor valor hallados fueron los que correlacionaron áreas de predominante contenido trabecular como L2-L4 y Triángulo de Ward, con áreas de mayor contenido cortical como el 1/3 distal del radio. Nuestros resultados son similares a los descritos por otros autores que encuentran coeficientes de correlación entre 0.56 y 0.80 para las diferentes zonas óseas entre sí (Vogel JM, 1987).

Desde el ángulo clínico se ha sugerido que la medición periférica del radio, podía ser adecuada para los estudios clínicos, puesto que los valores se corresponden bien con los del esqueleto axial. Esta correlación ha sido descrita como razonablemente buenas ( $r=0.70$ ) en sujetos normales, pero más bajas en sujetos con osteoporosis (Mazzes RB y cols, 1984). En nuestro estudio, aunque también hemos encontrado unas correlaciones estadísticamente significativas, en particular de la zona ultradistal con las otras regiones estudiadas, pensamos que el parámetro más apropiado sería un intervalo de confianza del 95%. Eastell y cols (1989), han demostrado que la mujeres con fracturas de Colles, pero sin fracturas vertebrales, eran mejor discriminadas por las determinaciones de la zona ultradistal del radio, mientras que las mujeres con sólo fracturas vertebrales, eran mejor seleccionadas con la densitometría vertebral. Esto implica pues, que el **riesgo de fractura de un hueso, es realizado con mayor confianza con la medición a dicho nivel** y que el

valor de un dato no es predecido adecuadamente a partir de otro.

La correlación entre las distintas zonas del fémur proximal fue alta (0.73-0.85), siendo de destacar también en consonancia con los hallazgos de Mazess y Barden (1990) el alto coeficiente de correlación ( $r=0.85$ ) encontrado entre la BMD del cuello del fémur y la del triángulo de Ward, a pesar de su diferente composición. Este hecho quizás pudiera explicarse por un predominio de los factores mecánicos sobre la composición cualitativa como determinantes del contenido mineral del hueso.

#### **Estudio comparativo de criterios de osteoporosis.**

Utilizando criterios radiológicos convencionales se encontraron signos de osteoporosis en el 9.6% de los pacientes con Cáncer de Tiroides, frente a los criterios densitométricos de Nordin, que establecieron osteoporosis severa (por debajo de 2 DS de la normalidad, para edad y sexo) en un 3.5%. Es decir, con la radiografía lateral de columna lateral, hubo cinco pacientes catalogadas como osteoporosis, sin corresponderles este diagnóstico, confirmando la poca especificidad de esta técnica para el diagnóstico de la pérdida ósea (Cooper CA y cols, 1987).

También hemos evaluado en nuestra población de pacientes con Cáncer de Tiroides, los criterios nuevos de la OMS, que establecen osteoporosis a partir de 2.5 DS por debajo del pico de masa ósea del sexo correspondiente. Según estos, el 10.5% tenían osteoporosis, siendo la mayoría postmenopáusicas y aunque comprendían todos los diagnosticados por los criterios restringidos de Nordin, no coincidían con los radiológicos.

Recientemente, se ha señalado que el **porcentaje de mujeres con osteoporosis en la población**, es de aproximadamente el 32% de las mujeres por encima de los 50 años sobre la base de una BMD lumbar inferior a 2 DS de la media de adultos jóvenes) (Melton LJ y cols, 1992) y del 30% utilizando la medición ósea a cualquier nivel (columna, cadera o mid-radio) y los criterios de la OMS (WHO Technical Report Series, 1994). Estas cifras contrastan claramente con los porcentajes de pérdida ósea, de nuestros pacientes con Cáncer de Tiroides, demostrando que nuestros pacientes no tienen una prevalencia mayor de esta enfermedad.

#### **Densidad mineral ósea y parámetros antropométricos.**

La densidad ósea de nuestros pacientes y el riesgo posterior de fractura no sólo estarán influenciados por la pérdida ósea en la vida adulta, sino también por la máxima adquisición ósea en el momento de la madurez ósea, el denominado pico óseo. Sin embargo, persiste la discusión sobre la **edad** en que este pico se alcanza, aunque se suele localizar hacia la adolescencia tardía (Bachrach L, 1994). En nuestro estudio en pacientes con Cáncer de Tiroides, asumiendo su primera parte de corte transversal, la masa ósea mas elevada se encontró en columna lumbar en varones entre los 20-30 años y en mujeres entre los 30-39 años. Siguiendo pues, una distribución similar a la de la población normal española (Figuras IV.12, IV.13, IV.14 y IV.15). También la pérdida ósea se inicia en estas pacientes antes de la menopausia y sigue un trayectoria exponencial, coincidiendo con lo descrito por Riggs (1981). Al igual que en la población normal, nuestras pacientes con Cáncer de Tiroides, tuvieron una pérdida ósea a nivel de cuello femoral paralela con la

lumbar y no precoz a esta, como han descrito otros autores (Mazess y cols, 1987). Respecto al **sexo**, al igual que en la población normal, en el grupo de pacientes con Cáncer de Tiroides, la masa ósea fue significativamente mayor en los varones respecto a las mujeres, de acuerdo con lo que han señalado Riggs y cols, 1981. Esta diferencia ha sido similar tanto a nivel lumbar como de cadera.

En relación al **peso**, la obesidad, definida en función del índice de masa corporal (BMI) parece proteger contra la osteoporosis y las fracturas de cadera (Farmer ME y cols, 1988). El mecanismo de esta protección está muy discutido, explicándose por aumentar la masa ósea secundariamente al sobrepeso o a la aromatización periférica de los andrógenos, o incluso por un efecto tampón al stress mecánico de las caídas (Harris S, Dallal GE, Dawson Hughes B, 1992). En nuestra serie, se encontró una correlación positiva aunque de escasa cuantía entre el peso y la columna lumbar ( $r=0.23$ ), cuello femoral ( $r=0.24$ ) y antebrazo no dominante. Por otro lado, estudiamos la pérdida ósea en función del índice de masa corporal que implica la corrección del peso a la talla del individuo. Encontramos que las pacientes con  $BMI > 29$ , indicativo de obesidad, tenían una Z score por encima de 0, significativamente más elevada en columna y cuello femoral que en los controles, mientras que los no obesos, tenían una Z score similar a estos.

Para intentar corregir este efecto, realizamos un cociente derivado de dividir la BMD por el peso, confirmando que esta relación persistía elevada en la población femenina.

Finalmente, cuando se realizó el análisis de regresión múltiple en nuestras pacientes, es de destacar que el peso fue la segunda variable independiente, de

entre las predictivas en la ecuación, que contribuía en mayor medida a explicar la BMD, salvo en el Trocanter y regiones 1/3 distal y media de los antebrazos.

Por lo tanto, nuestro estudio corrobora que en las pacientes con Cáncer de Tiroides, la masa corporal se correlaciona bien con la masa ósea; el incremento de masa corporal aumenta la carga mecánica del esqueleto lo cual puede directamente contribuir a un mayor depósito mineral óseo. Además, está claro, que la masa corporal, refleja una situación global del estado nutricional del individuo, puesto que la delgadez ha demostrado ser un importante riesgo de osteopenia sobre todo en niños y adolescentes (Bachran L, 1994).

En cuanto a la **talla**, aunque algunos autores han descrito una débil correlación (Mazess RB y Barden HS, 1990), nosotros tan sólo hemos hallado significación estadística en la correlación (0.35-0.58) entre talla y BMD de antebrazo, incluyendo aquellas zonas en la que el peso influía poco, como la ultradistal. El análisis de regresión múltiple, confirma que la talla en nuestro estudio no estuvo entre las principales variables predictivas en las diferentes zonas estudiadas, excepto en el antebrazo. Nuestro estudio aboga pues por una escasa influencia de la talla sobre la BMD en nuestros resultados.

#### **Efecto de los hábitos higiénico-dietéticos sobre la masa ósea.**

Aunque los factores genéticos determinan los límites del pico de masa ósea, los factores ambientales pueden modificar el resultado final de esta. Por este motivo, estudiamos la influencia de la ingesta del calcio, café, alcohol y ejercicio como los más importantes en este sentido, en nuestro medio.

Es de destacable que el **consumo diario de calcio** de origen lácteo se aproximó a los 700 mg/día, y que la dieta se estimó globalmente en adecuada, aproximándose a las cantidades recomendadas en el 72% de los pacientes. No se han observado diferencias significativas entre ambos sexos y en el caso de las mujeres se ha observado una tendencia a aumentar su consumo en las premenopáusicas, probablemente por la sensibilización a la profilaxis de la osteoporosis.

En nuestro estudio, la ingesta de calcio se relacionó bien con la masa ósea en las mujeres postmenopáusicas. La masa ósea era menor en columna sobre todo y cadera, en aquellas cuya ingesta era inadecuada de acuerdo con la encuesta nutricional. En la menopausia se establece una pérdida ósea acelerada, con tendencia al balance negativo, que repercute primordialmente sobre la columna rica en hueso trabecular, metabólicamente el más activo. Ello tal vez explica que esta zona responda mejor a esta deprivación adicional al déficit de estrógenos de este período.

Revisando la literatura médica, la mayoría de los ensayos clínicos controlados publicados con calcio exógeno, señalan un efecto beneficioso de este mineral sobre la masa ósea (Ott SM, 1994). Sin embargo, los estudios transversales y prospectivos de la relación de la masa ósea con la ingesta de calcio son más variables, y de hecho, los estudios mayores, no muestran ningún efecto significativo (Ott SM, 1994). Nuestros resultados apuntan a que la inadecuada ingesta de calcio fue un factor contribuyente a la pérdida ósea en las postmenopáusicas.

Esta controversia podría explicarse:

1) La evaluación de la encuesta de ingesta de calcio es difícil; 2) Los

requerimientos de calcio podrían ser más variables; 3) La magnitud del efecto del calcio es pequeña, especialmente en comparación con la gran variación de la masa ósea, y por tanto exige estudios más controlados y; 4) Otros factores son más potentes que el calcio.

Aunque está bien aceptado, que la inmovilización ocasiona rápida pérdida ósea (Prince RL y cols, 1988) y que la actividad intensa y extrema (atletas) puede dar lugar a una masa ósea mayor en los lugares del esqueleto sujetos a esos ejercicios (Huddleston AL y cols, 1980), los efectos del ejercicio o actividad modesta son más discutidos. En nuestro estudio, semejante al efecto de la ingesta de calcio, el ejercicio o actividad moderada, influyó positivamente la masa ósea de la columna lumbar de las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas y no de los varones con Cáncer de Tiroides. Estos datos concuerdan con los estudios de Nelson ME y cols, (1988), de que las mujeres mayores con más actividad, tienen menor pérdida ósea. Sin embargo, estudios recientes continúan discutiendo la utilidad de la actividad física moderada como andar (Laporte RE y cols, 1979, Sandler RB y cols, 1985).

No hemos encontrado diferencias en cuanto al **consumo de tabaco ni alcohol**, si bien nuestra encuesta no recogía el tiempo de consumo, ni cuantificaba bien la ingesta de alcohol.

### **Umbral de fractura para el cuello femoral y BMD de los pacientes con Cáncer de Tiroides.**

El valor de la BMD por debajo del cual se situaron el 90% de los pacientes



fracturados estudiados (Umbral de fractura) fue establecido en  $0.680 \text{ g/cm}^2$ , siendo de  $0.747$  para el sexo masculino y  $0.638$  para el sexo femenino y utilizando valores del cuello femoral, situándose en el entorno de las dos desviaciones estándar por debajo del pico juvenil de masa ósea (Fig.IV.), concidiendo con criterios propuestos de osteoporosis (Nordin BEC, 1987). Este valor del umbral es intermedio al descrito con DXA en otros estudios en cuello femoral de mujeres, de  $0.705$  (Chevaley T y cols, 1991) y  $0.570$  (Duboeuf F y cols, 1991)  $\text{g/cm}^2$ .

Aunque la valoración prospectiva de este criterio, servirá para confirmar su validez como predictivo de fracturas, en nuestro estudio se establece que a nivel de la cadera el 11.9% de las mujeres tenían una BMD por debajo del umbral de fractura, en particular las postmenopáusicas tenían un riesgo mayor (17.4%), y en los varones esta cifra era elevada (35.3%), pero dado su menor número es difícil de estimar.

### **Parámetros del metabolismo mineral y marcadores óseos estudiados en los pacientes con Cáncer de Tiroides.**

No hemos encontrado como era de esperar ninguna, al ser pacientes seguidos en consulta y con déficits corregidos, ninguna alteración de los parámetros del metabolismo fosfocálcico, estando ambos iones, así como la PTH sérica, dentro de la normalidad. La tendencia a la **hiperfosfatemia** en un 9.6% de los casos, en ausencia de alteraciones directas del manejo tubular o de la absorción de este ión, cabe relacionarla en nuestros casos con un hipoparatiroidismo secundario y tal vez en algunos casos con hipertiroidismo subclínico, aunque en estos últimos casos

suele asociarse aumento en su excreción urinaria, que no hallamos en los nuestros. Hubo una cierta dispersión en los datos de **PTH sérica**, pero, sólo el 20% de los pacientes estaban por encima de la normalidad, pero no en rango de hiperparatiroidismo. Aunque no encontramos correlación de la PTH con la BMD en ninguna zona, ni analizando los grupos con PTH normal y elevada, no podemos descartar que esta hormona intervenga modulando el remodelado óseo en estos enfermos. Conviene recordar que si bien niveles elevados de PTH como en el hiperparatiroidismo conducen a manifiesta osteoporosis, se ha descrito que niveles discretos y/o intermitentes administrados a pacientes osteoporóticos pueden ocasionar incremento del hueso trabecular (Slovik DM y cols, 1985).

El hallazgo de correlación negativa entre la **Fosfatasa Alcalina** y la masa ósea en estos pacientes, unido a valores elevados en un 15%, podría sugerir un aumento del turnover óseo, tal como se ha descrito en un tipo de osteoporosis (Delmas PD, 1993). Sin embargo, conviene recordar la inespecificidad de esta enzima debido a su múltiple origen (hepático, intestinal, óseo, etc) y por otro lado, a que es afectada sobre todo la hepática, por un gran número de medicaciones (Hormonas Tiroideas). En favor de que una parte de estos pacientes, tienen un recambio óseo aumentado, estaría la existencia de una correlación negativa entre la **osteocalcina** y la densidad mineral en la regiones intertrocanterea y ultradistal del antebrazo. Estos resultados coinciden en parte, con dos estudios recientes (Johansen JS y cols, 1988 y Slemenda C. y cols, 1987) de que en las mujeres postmenopáusicas no tratadas, seguidas por 2-4 años, los niveles séricos de osteocalcina se correlacionan con la pérdida ósea a nivel del radio y de la columna lumbar.

Por último, aunque la **eliminación urinaria de calcio** como método indicativo de incremento de la reabsorción ósea, en la actualidad es poco utilizado, por lo engorroso y falta de sensibilidad, esta se correlacionó significativamente con la BMD en diferentes zonas estudiadas, en especial con la lumbar ( $p < 0.008$ ).

El interés de realizar el estudio de estos y otros marcadores mas específicos, radica en que es posible que en el futuro, la combinación de estos parámetros con la medida de la masa ósea, sirva de screening para el riesgo de osteoporosis y por tanto para la instauración precoz de tratamiento.

#### **Osteoporosis y tratamiento con Hormonas Tiroideas.**

Nosotros no hemos encontrado pérdida ósea en la columna vertebral (L2-L4) en nuestros pacientes con Cáncer Tiroideo Diferenciado en tratamiento prolongado con hormonas tiroideas. Hemos ampliado esta afirmación al estudio de otras zonas esqueléticas, con diferente contenido trabecular/cortical, que van desde diferentes zonas del fémur proximal, al antebrazo.

La configuración de la masa ósea, era normal en nuestros pacientes, sin alterarse la medición de la masa ósea se ha descrito en otras circunstancias de acusada pérdida ósea como la corticoterapia (Lopez Alvarez B. y cols, 1992), siendo mayor la masa ósea en la mujeres premenopáusicas respecto a las postmenopáusicas. Al comparar la densidad mineral por estratos de edad y sexo, con la población española sana control, no se hallaron diferencias que indicaran disminución de la masa ósea en los pacientes con Cáncer de Tiroides.

La realización de un estudio, amplio y con una metodología precisa, es importante

si tenemos en cuenta que el tratamiento de las enfermedades tiroideas con Levo-Tiroxina, ha sido considerada un "perfecto tratamiento farmacológico" (Haynes RC, Murad F, 1985), debido a que abole todos los síntomas, es efectivo en todos los pacientes, y dado que es idéntico con la principal hormona tiroidea, no deben ocurrir efectos secundarios.

Sin embargo, en los últimos años, han aparecido trabajos controvertidos al respecto. Si bien es cierto, que el exceso de hormonas tiroideas exógenas o endógenas, puede llevar a síntomas de tirotoxicosis con osteopenia (Melton LJ III, Riggs BL, 1988), diferentes investigadores han señalado recientemente, que incluso moderadas dosis podrían producir un estado de hipertiroidismo subclínico, incluso indetectable por cualquier determinación. Cambios fisiológicos pequeños, asociados con un estado de hipertiroidismo subclínico, incluyen el acortamiento de los intervalos sistólicos (Ross DS, 1988), pero el problema más importante y debatido (Anon, 1990) es el potencial de la hormona tiroidea en inducir osteoporosis.

Aproximadamente el 60% de las personas tratadas con hormonas tiroideas son mujeres con más de 40 años (NDTI, 1990) y por tanto se encuentran en mayor riesgo de osteoporosis. Es por eso, que hemos estudiado esta población de pacientes con Cáncer de Tiroides, en las que el 38% y 47% eran mujeres pre y postmenopáusicas y por tanto, estas últimas con mayor riesgo.

Al analizar y comparar nuestros resultados con los de la literatura, creemos que dos factores deben tenerse en cuenta: 1) Muchos estudios han sido realizados antes de la disponibilidad de los nuevos métodos de RIA ultrasensibles de TSH, haciendo por tanto imposible distinguir correctamente entre pacientes eutiroideos y aquellos

con hipertiroidismo ligero (Ross DS, Neer RM, Ridgway EC y cols, 1987; Ahmann AJ, Salomon B, Duncan WE y cols, 1987; Stall G, Harris S, Sokoll LJ y cols, 1990), y; 2) Los pacientes en algunos estudios pueden haber puesto patente la osteoporosis debida a estados hipertiroideos previos o tratamientos anteriores.

Pocos estudios se han realizado en pacientes bien documentados como eutiroideos por métodos de RIA ultrasensibles. Nosotros hemos utilizado un método inmunorradiométrico ultrasensible estimado como de gran sensibilidad ( $0.025 \mu\text{U/ml}$ ) y de gran precisión (Ross DS, 1986). Es más, analizando en nuestra serie la relación entre BMD y grado de supresión de la TSH sérica basal, no se observaron diferencias en columna vertebral, cadera o antebrazo, entre las pacientes sin supresión ( $\text{TSH} > 0.3 \mu\text{U/ml}$ ) frente a las que tenían supresión parcial ( $0.1-0.3$ ) o total ( $< 0.1 \mu\text{U/ml}$ ), e incluso la masa ósea era ligeramente superior en las mujeres premenopáusicas con Cáncer de Tiroides, a nivel de columna lumbar y antebrazo respecto a las normales. El test de TRH, practicado a una pequeña proporción de estas pacientes, tampoco fue capaz de demostrar diferencias en la densidad mineral ósea entre las pacientes que no respondían doblando las cifras basales de TSH (suprimidas), respecto a las respondedoras (no suprimidas).

Es posible que diferentes aproximaciones clínicas y metodológicas en el estudio de los pacientes influya en estos resultados tan diferentes descritos. Una insuficiente clara distinción entre las diferentes situaciones clínicas en los grupos de mujeres tratadas con hormonas tiroideas es un factor a ser considerada. En este sentido, Adlin y cols, 1991, describieron la pérdida ósea en la columna y cadera de 19 mujeres postmenopáusicas tratadas con Levo-Tiroxina por diferentes enfermedades.

Sin embargo, tras la exclusión de siete de estas pacientes que tenían historia previa de hipertiroidismo, la reducción ósea desapareció. Resultados similares han sido publicados por Greenspan SL y cols (1991), encontrando baja densidad ósea en la cadera de 28 mujeres premenopáusicas y en la columna y cadera de 28 mujeres postmenopáusicas, que también eran excluidas al excluir pacientes con Enfermedad de Graves previa. Nuestra serie además de ser numerosa ha sido muy homogénea, de tal manera que tan sólo hay en los 114 casos con Cáncer Tiroideo Diferenciado, tres con antecedentes de Enfermedad de Graves, que tras ser excluidos no han supusieron una modificación de los valores de BMD en el grupo. Se valoró también la coexistencia anatomopatológica asociada de Tiroiditis Linfocitaria Crónica, que tuvieron 17 pacientes, sin que su exclusión alterara significativamente los datos normales de densidad mineral ósea de estos pacientes. Por último, dentro de este contexto de patología asociada, nuestro grupo de pacientes con Cáncer de Tiroides, incluía 19 hipoparatiroidismo secundarios a la tiroidectomía total por la neoplasia y controlados con terapéutica sustitutiva (Calcio y vitamina D). Sorprendentemente, encontramos que al estudiar aisladamente estos pacientes con Cáncer de Tiroides y con hipoparatiroidismo controlado, la BMD era mayor en las postmenopáusicas a nivel de la columna lumbar respecto a las no hipoparatiroides y las normales, en ausencia de alteraciones en parámetros bioquímicos y hormonales, probablemente indicando un efecto protector del tratamiento combinado de calcio y vitamina D.

Otros factores a ser tenidos en cuenta son la dosis de hormonas tiroideas y el status tiroideo del paciente estudiado. En nuestra serie, las hormonas tiroideas en

sangre periférica se encontraban dentro del rango normal en los pacientes tratados con Cáncer de Tiroides. No hubo correlación entre la Tiroxina sérica libre y la BMD y si débil correlación ( $r=-0.27, p<0.04$ ;  $r=-0.28, p<0.03$ ) entre la triyodotironina y regiones tercio distal y mid-distal del antebrazo no dominante. Es más, las hormonas tiroideas no aparecieron como variables predictivas en los estudios de regresión múltiple lineal realizados en las regiones estudiadas.

Otros estudios en este campo, han publicado una aparente relación entre el tratamiento prolongado con tiroxina y la disminución de la densidad ósea. En la serie de 28 pacientes de Ross y cols, 1987 y de 5 pacientes de Paul y cols, 1988, se trataba de mujeres premenopáusicas, de diferente diagnóstico y es posible que esta heterogeneidad matice las diferencias de sus resultados con los nuestros. Mas recientemente aún, Campos Pastor y cols, 1994, han descrito una correlación negativa entre la dosis acumulativa total de T4 y la BMD femoral y del triángulo de Ward en mujeres postmenopáusicas de diagnóstico heterogéneo (Enfermedad de Graves, Bocio multinodular tóxico, Hipotiroidismo Primario y Carcinoma de Tiroides), con tratamiento con hormonas tiroideas a unas dosis similares a las nuestras, pero en un tiempo muy inferior (8 meses versus 4 años en nuestro estudio).

Por el contrario, están los trabajos de Kung y Pun (1991) que observaron una disminución de la densidad ósea femoral y del antebrazo en 26 mujeres postmenopáusicas con Tiroiditis de Hashimoto tratadas con hormonas tiroideas por hipotiroidismo, sin encontrar ninguna relación con la dosis o duración del tratamiento. El único estudio previo a estos, de 8 mujeres postmenopáusicas hipotiroideas es el de Stall y cols 1990, que con TSH suprimida, fueron seguidas

durante aproximadamente dos años con disminución de la BMD a nivel de la columna pero no del radio y de la cadera, pero incluyendo pacientes heterogéneos con antecedentes de Enfermedad de Graves. Frente a esto, Gam y cols (1991) han descrito que niveles normales o incluso suprimidos de TSH se encontraban en sus 29 pacientes hipotiroideas tratadas, con densidad mineral ósea normal a nivel de columna y de cadera.

Recientemente, se ha señalado por Garton y cols (1993) que la supresión de TSH con dosis elevadas de Levo-Tiroxina en relación al peso, se asociaba a pérdida ósea en las mujeres premenopáusicas. Nosotros hemos estudiado la dosis de Levo-Tiroxina corregida por peso (Índice T/P) sin encontrar diferencias en la BMD lumbar, cuello femoral y 1/3 distal de antebrazo, en las mujeres postmenopáusicas suprimidas (índice < 1.98) frente a las no suprimidas (índice > 1.98).

Por otro lado, si incluimos en nuestro estudio comparativo a las mujeres con Tiroiditis Linfocitaria Crónica en tratamiento con hormonas tiroideas, la dosis media diaria de Levo-Tiroxina en estas (130 µg) y en los Cáncer de tiroides (158 µg), era llamativamente menor que en el trabajo de Garton (178 µg) y se asociaba en nuestros dos grupos con valores de densidad ósea normal a nivel espinal en ambos grupos de mujeres postmenopáusicas, suprimidas por Cáncer de tiroides o de sustitución en la TLC.

Por lo tanto, nuestros resultados no pueden ser comparados con estos estudios. Cuando la Tiroxina sérica libre es mantenida dentro del rango fisiológico, el impacto a largo plazo del tratamiento con Levo-Tiroxina sobre la integridad ósea, parece ser mínima. En la mayoría de los casos publicados, no se ha encontrado correlación



entre la dosis y duración del tratamiento con hormonas tiroideas y la densidad ósea. Sin embargo, hay dos estudios con más de diez años de tratamiento con Levo-Tiroxina, donde la pérdida ósea se encontró en todas las regiones estudiadas (columna, cadera y radio) (Greenspan SL, 1991; Stall GM, 1990).

Las aproximaciones tecnológicas, han sido muy diferentes en los estudios publicados. La mayoría ha sido realizada con aparatos de DPA que tienen una relativa menor precisión que los aparatos de DXA, como hemos señalado. En este sentido, los datos más recientes de Franklyn JA y cols, 1992, con densitometría de rayos X, tienen una metodología comparable a la nuestra en precisión y exactitud. Estos autores estudian 49 pacientes, (18 mujeres premenopáusicas y 26 postmenopáusicas) tratados con dosis sustitutivas de hormonas tiroideas por Cáncer de Tiroides intervenido, sin historia previa de tirotoxicosis y/o bocio, no encontrando valores descendidos de masa ósea a nivel de la columna lumbar y de cadera, ni correlación de la masa ósea con la dosis ni duración del tratamiento. Al igual que ellos, nosotros también realizamos el estudio con la dosis acumulativa de hormonas tiroideas en estos pacientes sin encontrar correlación con la masa ósea o niveles hormonales. Estos autores señalan la posibilidad, de que algunos de los resultados conflictivos de la literatura, puedan también deberse a los denominados "controles" para la medición de la masa ósea, que en su estudio, al igual que en el nuestro, fueron individuos sanos del mismo país, pareados por edad y sexo, y que en otros trabajos se trata de valores de referencia incluidos en el aparato. La posible influencia de otros factores como la ingesta de calcio y vitamina D, así como la posible mayor exposición solar de nuestra pacientes, son datos que no se pueden

descartar, al igual que diferencias en la actividad física. Hay que señalar que la mayoría de nuestros sujetos tenían una ingesta de calcio adecuada, aproximada a la recomendada de 1000 mg/día para todos los adultos y de 1500 mg/día en las mujeres postmenopáusicas (Consensus Conference, 1984).

La pérdida ósea a nivel de columna lumbar y de cuello femoral, medida por Z score no fue significativamente diferente de la normalidad al estudiar los Cánceres de Tiroides por grupo de varones, pre y postmenopáusicas. Una Z score por debajo de -2 SD (Criterio de Nordin de Osteoporosis) estaba presente en el 1.9% de las pacientes postmenopáusicas con Cáncer de Tiroides tratadas, frente al 20% de las pacientes postmenopáusicas con TLC y 22.6% de las mujeres postmenopáusicas que acuden a la Unidad de Menopausia de nuestro centro. Estas últimas mujeres, como se ha señalado, representan en cierta manera una población seleccionada por sus síntomas climatéricos. Recientemente, se ha publicado, que las mujeres con síntomas climatéricos severos pueden tener una pérdida excesiva de hueso (Naessen T. y cols, 1992). Esto probablemente refleja, que el status menopáusico es un factor más decisivo en la pérdida ósea de estas mujeres.

Se ha señalado, que las hormonas tiroideas en exceso, ocasionan mayor pérdida ósea a nivel axial que apendicular (Seeman y cols, 1982), por lo que pensamos que la medición de rutina de la columna lumbar en estos pacientes, es suficiente para poner de manifiesto esto.

#### **Variación de la masa ósea en los pacientes con Cáncer de Tiroides.**

Se acepta que la mejor estimación de la pérdida ósea, viene dado por el estudio

longitudinal de un grupo, puesto que el estudio transversal aunque establece una comparación del status óseo respecto a la normalidad, no informa sobre las modificaciones que a partir del pico de masa ósea del individuo, han tenido lugar. Por ello hemos realizado el estudio de la variación anual de la masa ósea en nuestros pacientes, con el mismo tratamiento y niveles hormonales similares, encontrando que a nivel lumbar esta fue de 1.05% para el grupo, de 0.28% para las mujeres premenopáusicas y de 1.05% para las mujeres postmenopáusicas. La edad en que la pérdida ósea empieza es actualmente discutida, pero hay datos de que empezaría alrededor de los 30-40 años, en ambos sexos (Buchanan JR y cols, 1988). En todo caso, la pérdida ósea antes de la menopausia es pequeña y similar a la de los varones; en las postmenopáusicas se cifra en aproximadamente un 2% de pérdida ósea anual durante los 5-10 siguientes años (Gallager JC, Goldar M, Moy A, 1987).

Al igual que con los estudios transversales, resultados muy conflictivos se han descrito en los longitudinales. Así, Pioli G y cols, 1992, utilizando DPA (densitometría isotópica con  $Am^{241}$ , con precisión inferior al DXA) han descrito una variación anual de -2.6% en columna lumbar y no en el radio de 15 mujeres premenopáusicas con Cáncer de Tiroides en tratamiento con L-Tiroxina seguidas durante 12-36 meses. Frente a esto, Toh SH y Brown PH, 1990, no observan pérdida significativa de hueso cortical en varones hipotiroideos en tratamiento sustitutivo.

Aunque la pérdida ósea es más rápida en condiciones normales en la columna (hueso trabecular), nosotros también estudiamos la pérdida porcentual ósea (Z score) en otras zonas de la cadera y antebrazo, no encontrando tampoco

variaciones significativas al cabo de un año de seguimiento densitométrico, respecto a la evolución de los normales.

Nuestros resultados, demuestran la ausencia de menor masa ósea en los pacientes tratados con hormonas tiroideas con dosis sustitutivas o supresoras, manteniendo niveles de hormonas tiroideas dentro del rango de la normalidad y por lo tanto pensamos, que cualquier pérdida ósea mínima a nivel axial o apendicular, en cualquier región estudiada, permanece por demostrarse que aumente la prevalencia de osteoporosis en estos enfermos, antes de que cualquier cambio en la densidad ósea de mujeres tratadas con Hormonas Tiroideas pueda considerarse un riesgo o contraindicación a este tratamiento.

# **CONCLUSIONES**

## VI.- CONCLUSIONES

- 1.- La densitometría dual fotónica con rayos X tiene una precisión y exactitud en rangos adecuados para ser utilizada como técnica de valoración de la masa ósea, debiéndose seguir un procedimiento operativo y de control de calidad estricto para garantizar los mismos.
- 2.- No se han encontrado diferencias significativas en la densidad mineral ósea a nivel lumbar en el grupo global de pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides, cuando se compararon con sujetos normales para su edad y sexo.
- 3.- La correlación de la densidad mineral en las distintas localizaciones medida con DXA, fue positiva en todos los casos, siendo las correlaciones más elevadas las halladas entre las regiones con mayor similitud en proporción trabecular y/o cortical.
- 4.- La pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con Cáncer de Tiroides fue significativamente menor que la detectada en mujeres postmenopáusicas con Tiroiditis Linfocitaria Crónica en tratamiento con L-Tiroxina y en las mujeres postmenopáusicas con Síndrome Climatérico severo.
- 5.- Las pacientes con Cáncer de Tiroides e hipoparatiroidismo secundario controlado con Calcio y Vitamina D exógenos, tuvieron valores de densidad mineral ósea significativamente mayores, indicando un efecto protector de esta medicación.

6.- Los parámetros bioquímicos séricos de rutina incluyendo calcio y fósforo se encontraron dentro de límites normales en los pacientes con Cáncer de Tiroides estudiados. La densidad mineral ósea no se correlacionó con los parámetros bioquímicos estudiados.

7.- El estudio del remodelado óseo (PTH, Osteocalcina, F.A. y eliminación urinaria de calcio, sugiere aumento del recambio en algunas pacientes, que se correlacionó con la masa ósea.

8.- El estudio de factores de riesgo en nuestra serie con Cáncer de Tiroides, demostró la influencia del ejercicio, la ingesta de calcio y la multiparidad. El consumo moderado del alcohol y café, así como el tabaco, en nuestra población no ejerció influencia.

9.- Tampoco se encontraron diferencias en el estudio de la densidad mineral ósea a nivel de cadera (cuello femoral, trocanter, intertrocanter, triángulo de Ward) y en el antebrazo (ultradistal y tercio distal) de los pacientes con Cáncer de Tiroides al ser comparados con la población española control.

10.- El estudio estadístico (ANOVA) de la BMD de los pacientes con Cáncer de Tiroides de acuerdo con el grado de supresión total, parcial y no supresión, no encontró alteraciones en la masa ósea. Las pacientes premenopáusicas con mayor supresión presentaron una BMD en el rango superior.

11.- La masa ósea no fue influida en estos pacientes por las dosis de hormonas tiroideas administradas (manteniendo niveles de hormonas tiroideas en sangre periférica dentro de la normalidad) ni por el tiempo de tratamiento.

12.- Las variables que más contribuyeron a explicar la BMD en todas las zonas estudiadas fueron la edad y el peso. Los pacientes con mayor BMI tuvieron mayor masa ósea.

13.- La pérdida ósea trabecular y cortical a nivel lumbar, de fémur proximal y de antebrazo, estuvo dentro de la variación anual de la población normal.

14.- En relación al umbral de fractura establecido en nuestra población española, encontramos riesgo de fracturas de columna en el 20.2% de los pacientes con Cáncer de Tiroides, entre las postmenopáusicas el 32%, el 16.6% en los varones y el 7% en las premenopáusicas. El riesgo de fracturas de cadera en los varones era del 35.3%, y en las mujeres del 11.9%, siendo en las postmenopáusicas del 17.4% y en las premenopáusicas del 5.3%.

15.- La frecuencia de osteoporosis de acuerdo con los criterios: A) de Nordin: Osteoporosis severa (Z score inferior a 2 DS) fue del 3.5% en los pacientes con Cáncer de Tiroides, siendo del 4.6% en la mujeres premenopáusicas, del 1.8% en las mujeres postmenopáusicas y del 5.5% en los varones; B) de la OMS: Osteoporosis (T score inferior a 2.5 DS del pico de masa ósea) fue de 10.5 en los pacientes con Cáncer de Tiroides, correspondiendo al 20.7% del grupo de postmenopáusicas. Ambos valores son inferiores a los hallados en la población normal.



# **BIBLIOGRAFIA**

**VII.- BIBLIOGRAFIA**

**ABRAHAM JA, WHANG JL, TUMULO A.** Human basic fibroblast growth factor: nucleotide sequence and genomic organization. *EMB J* 1986; 5: 2523-2528

**ADLIN EV, MAURER AH, MARKS AD, CHANNICK BJ.** Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90: 360-366

**AHMANN AJ, SALOMON B, DUNCAN WE Y COLS.** Normal bone mineral density in premenopausal women on suppressive doses of L-thyroxine. *Proc Am Thyroid Assoc* 1987; p. T-21.

**ALHAVA E.** Bone density measurements. *Calcif Tissue Int (suppl)* 1991; 49: S21-S23

**ALLAIN TJ, CHAMBER TJ, FLANAGAN AM, MCGREGOR AM.** Tri-iodothyronine stimulates rat osteoclastic bone resorption by an indirect effect. *Journal of Endocrinology* 1992; 133: 327-331

**ALLAIN TJ, CHAMBER TJ, MCGREGOR AM.** Osteoblastic cells express mRNA for the triiodothyronine receptor (TR) and may mediate osteoclastic bone resorption in response to triiodothyronine. 74th Annual Meeting of the American Endocrine Society, San Antonio, Texas, Abstract No. 655

**ALLAIN TJ, MCGREGOR AM.** Thyroid hormones and bone. Review. *Journal of Endocrinology* 1993; 139: 9-18

**ANDERSON HC.** Matrix calcification: review and update. En: *Bone and Mineral Research* 13, Peck WA ed., Elsevier, Amsterdam, 1985 pgs. 109-149.

**ANON T.** Thyroxine replacement therapy too much of a good thing. *Lancet* 1990; 336: 1352-1353.

**ANTICH PP.** Measurement of mechanical properties of bone material in vivo by ultrasound reflection: methodology and comparison with ultrasound transmission. *Journal of bone and mineral research* 1991; 6: 417-426

**ANWERX J, BOUILLON R.** Mineral and bone metabolism in thyroid disease: a review. *Quarterly Journal of Medicine* 1986; 232: 737-752

**BACHRACH LK, GUIDO D, KATZMAN D, LITT IF, MARCUS R.** Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990; 86: 440-447

**BACHRACH LK.** Bone acquisition in childhood and adolescence. En: *Osteoporosis*, eds Marcus R, Blackwell Scientific Pub., Oxford, 1994, pag. 107-125.

**BANOVAC K, PAPIĆ M, BILSKER MS, ZAKARIJA M, KCKENZIE JM.** Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine. *Arch Intern Med* 1989; 149: 809-812

**BARAN DT, BRAVERMAN LE.** Thyroid hormones and bone mass  
*J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1182-1183

**BARMEISTER LA, GOUMAZ MO, MARIASCH CN, OPPENSHEIMER JH.** Levothyroxine dose requirement for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1189-1194

**BARON R.** Anatomy and ultrastructure of bone. En: *Primer on the Metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2nd ed., Raven Press, pp 3-10, 1994

**BARON R, VIGNERY A, HOROWITZ M.** Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodeling. En: *Bone and Mineral Research 2*, eds, Peck WA, Elsevier, Amsterdam, 1984; 175-245

**BARTALENA L, MARTINO E, PACCHIAROTTI A, GRASSO L, AGGHININ LOMBARDI F, BURATTI L, BAMBINI G, BRECCIA M, PINCHERA A.** Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotoxic and goitrous patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 849-855.

**BAUER DC, CUMMINGS SR, TAO JL, BROWNER WS.** Hyperthyroidism increase the risk of osteoporotic hip fractures. A prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992, 7 s121, Abstract No. I66

**BAYLEY TJ, HARRISON JE, MCNEILL KG, MERNAGH JR.** Effect of thyrotoxicosis and its treatment on bone mineral and muscle mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 50: 916-922

**BELFIORE A, GAROFALO MR, FIUFFRIDA D, RUNELLO F, FILETTI S, FIUMARA A, IPPOLITO O, VIGNERI R.** Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 830-835

**BELL GM, SQWERS JS, FORSFAR JC, DOIG A, TOFT AD.** The effect of minor increments in plasma thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 511-516.

**BERRIDGE MJ.** Intracellular signalling through inositol triphosphate and diacylglycerol. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1986; 367: 447-456

**BERRIDGE MJ.** Calcium oscillations. *J Biol Chem* 1990; 265: 9583-9586

**BERRY MJ, LARSEN PR.** The role of selenium in thyroid hormone action. *Endocr Rev* 1992; 12: 207-210

**BERTOLINI DR, NEDWIN GE, BRINGMAN TS.** Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro human tumor necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516-518

**BIONDI B, FASIO S, CARELLA C, AMATO G, CITTADINI A, LUPOLI G, SACFA L, BELLASTELLA A, LOMBARD G.** Cardiac effects of long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *Journal of Clinical Endocrinol and Metab* 1993; 77: 334-338.

**BLACK DM, CUMMINGS SR, GENNAT HK, NEVITT MC, PALERMO L, BONUCCI E.** The locus of initial calcification in cartilage and bone. *Clin Orthop Rel Res* 1971; 78:108-139

**BONUCCI E.** The locus of initial calcification in cartilage and bone. *Clin Orthop* 1981;158: 252-269.

**BOUILLON R, DE MOOR P.** Parathyroid function in patients with hyper or hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 999-1004.

**BRAVERMAN LE, IGBAR SH, STERLING K.** Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J. Clin Invest.* 1970; 49: 855-864.

**BRITTO JM, FENTON AJ, NICHOLSON G.C.** Thyroid hormones stimulate osteoclastic bone resorption indirectly via osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992, 7, S302 Abstract No 838.

**BROWNER W.** Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7/6: 633-638.

**BUCHANAN JR .** Early vertebral trabecular bone loss in normal premenopausal women. *Journal of bone and mineral research*, 1988; 3: 583-587

**BURMESTEIR LA, GOUMAZI MC, MARIASH CN, OPPENHEIMER JH.**

Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clinical Endocrinol Metab* 1992; 75: 344-350.

**CADY B, COHN K, ROSSI RI, SEDGWICK CE, MEISSNER WA, WEÑRBER J,**

The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1983; 94: 978-983.

**CAMERON JR, SORENSEN J.** Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963; 141: 230-232.

**CAMM CE.** Low dose CT scanning for quantitative spinal mineral analysis. *Radiology* 1981; 140: 813-815

**CAMPOS PASTOR MM, MUÑOZ M. ESCOBAR JIMENEZ F, RUIZ DE ALMODOVAR M, JODAR E.** Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. *Bone and Mineral* 1993;21:1-8.

**CANALIS E, HINTZ RL, DIETRICH W, MAINA DM, RAISZ LG.** Effects of somatomedin and growth hormone on bone collagen. *Metabolism* 1977; 26: 1079-1087

**CANALIS E, MCCARTHY T, CENTRELLA M.** Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest* 1988; 81: 1571-1577

**CANALIS E, CENTRELLA M, MCCARTHY T.** Role of insulin growth factor I and II on skeletal remodeling. In: *Molecular and cellular aspects of insulin and IGF/II: implications for the central nervous system*, ed Raizada MK, New York Plenum, 1989.

- CANALIS E.** Effect of platelet derived growth factor on DNA and protein synthesis in culture rat calvaria. *Metabolism* 1981; 30: 970-977.
- CANALIS E.** Effect of tumor necrosis factor on bone formation in vitro. *Endocrinology* 1987; 212: 1596-1604
- CARLSTROM D, GLASS JE.** The size and shape of the apatite crystallites in bone as determined from line-broadening measurements on oriented specimens. *Biochim Biophys Acta* 1959; 35: 46-48.
- CENTRELLA M, MASSAGUE J, CANALIS E.** Human platelet derived transforming growth factor B stimulates parameters of bone growth in fetal rat calvarie. *Endocrinology* 1986; 119: 2306-2312
- CHABERT ORSINI V, CONTE DEVOIX B, THIERS BAUTRANT D.** Densite osseuse apres thyrotoxicose iatrogene inflacique au long cours. *Press Med* 1990; 19: 1709-1711
- CHAMBER RJ, MCSHEEHY PMJ, THOMSON BJM, FULLER K.** The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology* 1985; 116: 234-239
- CHAMBERS TJ, CHAMBERS JC, SYMOND J, DARBY JA.** The effect of human calcitonin on the cytoplasmic spreading of rat osteoclasts. *J. Clin Endocrinol Metabol* 1986; 63: 1080-1085
- CHAMBERS TJ, DARBY JA, FULLER K.** Mammalian collagenase predispose bone surfaces to osteoclastic resorption. *Cell Tissue Res* 1985; 241: 671-675
- CHASE LR,, AURBACH OD.** Parathyroid functions and the renal excretion of 5' adenylic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1967; 58: 418-525.

**CHEVALEY T, RIZZOLI R, NYDEGGER V Y COLS.** Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int.* 1991; 1:147-154

**CHYUN YS, RAISZ LG.** Stimulation of bone formation by prostaglandin E<sub>2</sub>. *Prostaglandins* 1984; 27: 97-103

**COHN SH.** Total body neutron activation. En: *Non-invasive measurements of bone mass and their clinical application*, ed, Cohn SH., Boca Raton, FL, CRC Press, 1981.

**COINDRE JM, DAVID JP, RIVIERE L, GOUSSOT JF, ROGER P, MASCAREL A, MAUNIER PF.** Bone loss in hyperthyroidism with hormone replacement. *Archives of Internal Medicine* 1986; 146: 48-53

**CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE:** Prophylaxis and treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 90; 107-110, 1991

**COOPER DS, KAPLAN M, RIDGWAY EC, MALOOF F, DANIELS G.** Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine* 1979; 90: 164-168

**COOPER C** Osteoporosis, falls and age in fracture of the proximal femur. *British Medical Journal* 1987; 295: 13-15

**CULLUM ID, ELL PJ, RYDER JP.** X-ray dual photon absorptiometry: a new method for the measurement of bone density. *British Journal of Radiology* 62; 587-592, 1989

**CUMMINGS SR, KELSEY JL, NEWITT MC, O'DOWD KJ.** Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiologic reviews* 1985; 7: 178-208



**CUMMINGS SR, BLACK DM, RUBIN SM.** Lifetime risk of hip, Colles's or vertebral fracture and coronary hearth disease among white post menopausal women. Archives of Internal Medicine 1989; 149, 24-25

**CUMMINGS SR.** Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet 341; 72-75, 1993

**CYPOS PASTOR MM, MUÑOZ TORRES M, ESCOBAR JIMENEZ F, RUIZ M, JODAR JIMENO.** Bone mass in females with different thyroid disorders:influence of menopausal status. Bone and Mineral 1993; en prensa.

**DAVIS FB, LA MANITA RS, SPAULDING SW.** Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism. Arch Intern Med 1984; 144: 1752-1754

**DAWSON-HUGUES B.** Effect of vitamin D supplementation on wintertime and ovrall bone losss in healthy postmenopausal women. Annals of International Medicine, 1991; 115: 505-512

**DEFTOS LJ.** Bone protein and peptide assays in the diagnosis and management of skeletal disease. Clin Chem 1991; 37: 1143-1148

**DEGROOT LJ, NAKAI A, SAKURAI A, MACCHIA E.** The molecular basis of thyroid hormone action. Journal of Endocrinological Investigation 1989; 12, 843-861

**DEGROOT LJ, MAYOR G.** Admission screening by thyroid function test in an acute general care teaching hospital. Am J Med 1992; 93: 558-564

**DELMAS PD.** Markers of bone formation and resorption. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism 2nd ed., Raven Press,NY, 1993 pag.s 108-112.

**DEQUEKER J.** Genetic determinants for bone mineral content at the spine and radius: a twin study. *Bone* 1987; 8: 207-209

**DEWHIRST FE, STASHENKO PP. MOLE JE.** Purification and partial sequence of human osteoclast activating factor, identity with interleukin 1. *J Immunol* 1985; 135: 2562-2565

**DE LA PIEDRA C, TORRES L, RAPADO A.** Serum tartrate resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int* 1989; 45: 58-60.

**DIAMOND 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. *Journal of Clinical Endocrinol and Metab* 1991; 72: 1184-1188

**DIAZ CURIEL M, CASTRO N, ON BEHALF OF THE PROYECTO MULTICENTRICO DE INVESTIGACION EN OSTEOPOROSIS.** Bone mineral density in the spanish population measured by dual x ray absorptiometry (DEXA). *Bone and Mineral* 1992 suppl. 1 vol 17: 236 abstract

**DUBOEUF F, BRAILLON P. CHAPUY MC.** Bone mineral density of the hip measured with dual energy X ray absorptiometry in normal elderly women and in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int.* 1991; 1:242-249.

**DZIAK RM, HURD J, MIYASAKI R, BROWN M, WEINFELD H. HAUSMANN E.** Prostaglandin E2 binding and cyclic AMP production in isolated bone cells. *Calcif Tissue Int* 1982; 35: 243-249

**EASTELL R, WISHART HW.** Methods for measuring bone mineral density. Bone 1990; 7: 81-84

**EASTELL R, RIGGS BL, WAHNER HW.** Colles' fracture and bone density of the ultradistal radius. J Bone Miner Res, 1989; 4: 607-612

**EASTELL R, WAHNER HW, O'FALLON WM .** Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. J Clin Invest 1989; 83:168-174.

**EASTOE JE.** Chemical aspects of the matrix concept in calcified tissue organisation. Calc Tissue Res 1969; 2: 1-8

**ELDERS PJ.** Accelerated vertebral bone loss in relation to the menopause: a cross sectional study on lumbar bone density in 286 women of 46 to 55 years of age. Journal of Bone and Mineral Research 1988; 5: 11-19

**ERIKSEN EF, MOSEKILD L, MELSEN F.** Trabecular bone remodelling and bone balance in hyperthyroidism. Bone 1985; 6: 421-428.

**ERIKSEN EF.** Normal and pathologic remodelling of human trabecular bone: tridimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. Endocrine reviews 1986; 7: 379-408

**ERIKSEN EF, HODGSON SF, EASTELL R, CEDEL SL, O FALLON WM, RIGGS BL.** Cancellous bone remodelling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption and bone loss at tissue and cellular levels. Journal of Bone and Mineral Research 1990; 5: 311-319

**ERNEST M, FROESCHER ER.** Growth hormone dependent stimulation of osteoblast like cells on serum free cultures via local synthesis of insulin like growth factor I. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151: 142-144

**ESTUDIO DE LA DENSIDAD OSEA DE LA POBLACION ESPAÑOLA.**

*Proyecto Multicentrico de Investigacion en Osteoporosis. GTO. AHOEMO -SEIOMM -RPR, Edita Pharma Consult. 1992*

**EXTON SMITH AN, MILLARD PH, PAYNE PR.** Methods for measuring quantitatively of bone. *Lancet* 1969; ii: 1153-1154

**EYRE DR, DICKSON JR, VAN NESS K.** Collagen cross linking in human bone and articular cartilage. *Biochem J* 1988; 252: 495-500

**FABER J, NERY L, HALES I.** Bone mineral content in premenopausal women with non toxic goiter and reduced serum TSH. American Thyroid Association Meeting, 1992, Rochester, Minnesota.

**FABER J, PERRILD H, JOHANSEN JS.** Bone gla protein and sex hormone binding globulin in non-toxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 49-55

**FALCH JA, SANDVIK I.** Perimenopausal appendicular bone loss: a ten year prospective study. *Bone* 1990; 11: 425-428.

**FARMER ME, HARRIS T, MADANS JH, WALLACE RB, CORNONIN J, WHITE LR.** Anthropometric indicators and hip fracture the NHANES I epidemiologic follow up study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 9-16.

**FILETTI S, BELFIORE A, DANIELS GH, IPPOLITO O, VIGNERI R., INGBAR SH.**

The role of thyroid stimulating antibodies of Graves disease in differentiated thyroid cancer. *N.Engl J Med* 1988; 318: 753-759.

**FISH LH, SCHWARTZ HL, CAVANAUGH J, STEFFES MW, BANTLE JP,**

**OPPENHEIMER JH.** Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism, role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N. Engl J Med* 316; 764-770

**FOGELMAN I, RYAN P.** Measurement of bone mass. *Bone*, 1992; 13: S23-S28

**FOLDES J, TARJAN G, SZATHMARI M, VARGA F, KRASZNAI I, HORVATH CS.**

Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis. *Clinical Endocrinology* 1993; 39: 521-527

**FORFAR JC, MILLER HC, TOFT AD.** Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of idiopathic atrial fibrillation. *Am. J Cardiol* 1979; 44: 9-12

**FRANKLIN A, SHEPPARD MC.** Thyroxine replacement treatment and osteoporosis.

*Brith Medical Journal* 1990, 300, 693-694.

**FRANKLIN JA, BETTERIDGE J, DAYKIN J, HOLDER R, OATES GD, PARLE JV,**

**LILLEY J, HEATH DA, SHEPPARD MC.** Longterm thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992; 340: 9-13

**FRANKLIN JA, BETTERIDGE J, KAYKIN J, SHEPPARD MC.** Osteoporosis

secondary to thyroid disorders. *Journal of Endocrinology* 1993; 137: S37

**FRAZER SA, SMITH DA, ANDERSON JB, WILSON GM.** Osteoporosis and

fractures following thyrotoxicosis. *Lancet* 1971; i: 981-983

**FROLIK CCA, ELLIS LF, WILLIAMS DC.** Isolation and characterization of insulin like growth factor II from human bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151:1011-1013.

**GALLAGHER JC, GOLDAR D, MOY A.** Total bone calcium in normal women: effect of age and menopause status. *Journal of Bone and Mineral Research* 1987; 2: 491-496.

**GAM AN, JENSEN GF, HASSELSTROM K, OLSEN M, NIELSEN KC.** Effect of thyroxine therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. *Journal of Endocrinological Investigations* 1991; 14, 451-455.

**GARREL DR, DELMAS PD, MALAVAL L, TOURNIARRA, J.** Serum bone gla protein: a marker of bone turnover in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1986; 62: 1052-1055

**GARTON MJ, MURCHISON LE, REID IW, REID DM.** Bone mineral density in premenopausal women taking L-Thyroxine replacement therapy. 9th International Bone Densitometry Workshop 1992, Abstract 93.

**GEBHARD MC, LIPPIELLD L, BRINGHURST FR, MANKIN HJ.** Prostaglandin E2 synthesis by human primary and metastatic bone tumor in culture. *Clin Orthop* 1985; 196: 240-254

**GIRASOLE G, JILKA RL, PASSERI G.** 17 Beta estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow derived stromal cells and osteoblasts in vitro-A potential mechanism for the antiosporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89: 883-891

**GOMEZ ALONSO C, DIAZ LOPEZ JB, CIRGOS SORIANO MJ, CANNATA ANDIA JB.** Importancia de los aspectos metodologicos en la realizacion de estudios de densitometria osea. Rev Esp Med Nuclear 1991; 10 (Supl II): 23-28

**GOW SM, CALDWELL G, TOFT AD, SETH J, HUSSEY AJ, SWEETING VM, BECKET GH.** Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. J. Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 364-370.

**GOWEN M, WOOD DD, IHRIE EF, MCGUIRE MKB, RUSSEL GG.** An interleukin like factor stimulates bone resorption in vitro. Nature 1983; 306: 378-380.

**GRANT DJ, MCMURDO MET, MOLE PA, PATERSON CR, DAVIES RR.** Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement are not associated with osteoporosis. Clinical Endocrinology 1993; 39: 529-523

**GREENSPAN SL, GREENSPAN FS, RESNICK NM, BLOCK JE, FREIDLANDER AL, GENNAT HK.** Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving longterm L-thyroxine therapy. American Journal of Medicine 1991; 91, 5-14

**HAMILTON JA, LINGELBACH WR, PARTRIDGE NC, MARTIN TJ.** Stimulation of plasminogen activator in osteoblast like cells by bone resorbing hormones. Biochemical and Biophysical Research Communications 1984; 122: 230-236

**HANSEN MA.** Dual energy X ray absorptiometry: a precise method of measuring bone mineral density in the lumbar spine. Journal of Nuclear Medicine 1990; 31: 1156-1162

**HARRIS S, DALLAL GE, DAWSON HUGUES B.** Influence of body weight on rates of change in bone density of the spine, hip and radius in postmenopausal women. *Calcif Tissue Invest* 1992; 50: 19-23

**HARVEY RD, MCHARDY KC, REID IW, PATRSON F, BEWSHER PD, DUNCAN A.** Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1189-1194

**HAYNES RC, MURAD F.** Thyroid and antithyroid drugs. En: *Pharmacological Basis of Therapeutics*. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, eds, McMillan NY, 1985 pags. 1389-1411.

**HAWKINS F Y PRIETO S.** Aplicaciones clinicas de la densitometria osea. *Rev Clin Esp* 1993; 193:503-508.

**HAWKINS F, RIGOPOULOU D, PAPAPIETRO K, LOPEZ M.B.** Spinal bone mass after long-term treatment with L-Thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Intern* 1994; 54: 16-19

**HPPCAMCP HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTEE.AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS.** Bone Mineral Densitometry. *Ann Intern Med* 1987; 107: 932-936

**HEATH JK, ATKINSON SJ, MEIKLE MC, REINOLDS JJ.** Mouse osteoblasts synthesize collagenase in response to bone resorbing agents. *Biochimica et Biophysica Acta* 1984; 802:151-154

**HEDLUND T, HULTH A, JOHNELL O.** Early effect of parathormone and calcitonin on the number of osteoclasts and on serum calcium in rats. *Acta Orthop Scand* 1983; 54: 802-804



**HELFAND M, CRAPO LM.** Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. *Annals of Intern Med* 1990; 113:450-454

**HENNESSEY JV, EVAUL JE, TSENG YC, BURMAN KD, WARTOFSKY L.**

L-thyroxine dosage: a reevaluation of therapy with contemporary preparations. *Ann Intern Med* 1986; 105:11-15

**HERVAS F, ESCOBAR GM, ESCOBAR DEL REY F.** Rapid effects of single small doses of L-thyroxine and triiodothyronine on growth hormone, as studied in the rat by radioimmunoassay. *Endocrinology* 1975; 97: 91-101

**HOLTROP ME.** The ultrastructure of bone. *Am Clin Lab Sci* 1975; 5: 264-271.

**HOROWITZ MC, VOLEMAN DL, FLOOD PM.** Parathyroid hormone and lipopolysaccharide induce murine osteoblast like cells to secrete a cytokine indistinguishable from granulocyte macrophage colony stimulating factor. *J Clin Invest* 1988; 83:149-157

**HUDDLESTON AL, ROCKSWELL D, KULANDD, HARRISON RB** Bone mass in lifetime tennis athletes. *JAMA* 1980; 244: 1107-1109

**HUI SL, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC.** Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Annals of Internal Medicine* 1989; 111: 355-361

**IKEDA T, FUJIYAMA K, TAKEUCHI T.** Effect of thyroid hormone on somatomedin C release from perfused rat liver. *Experientia* 1989; 45: 170-171

**IKKOS DG, KATSICHITIS P, MTALLES K.** Osteoporosis in thyrotoxicosis. *Lancet* 1971; ii:1159-1161

**JAMES R, BRADSHAW RA.** Polypeptide growth factors. *Ann Rev Biochem* 1984; 53:259-262

**JENNINGS PE, O MALLEY BP, GRIFFIN KE, NORTHOVER B, ROSENTHAL FD**

Relevance of increased serum thyroxine concentrations associated with normal serum triiodothyroxine values in hypothyroid patients receiving thyroxine: a case for tissue thyrotoxicosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1645-1647

**JILKA RL, HANGOC G, GIRASOLE G.** Increased osteoclast development after estrogen loss:mediation by interleukin 6. *Science* 1992; 257: 88-92

**JILKA RL, HAMILTON JN.**Inhibition of parathormone stimulated bone resorption by type I interferon. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 553-558.

**JOHANSEN JS, RISS BJ, DELPMAS PD, CHRISTIANSEN C.** Plasma BHP and indicator of spontaneous bone loss and effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1988;18: 191-195

**JOHNSTON CC, MELTON L, LINDSAY R, EDDY DM.** Clinical indications for bone mass measurements *Journal of Bone and Mineral Research* 4/2; 1-24, 1989

**JOHNSON CC, SLEMENDA CW, MELTON LJ.** Clinical use of bone densitometry. *New Engl. J. Med* 1991; 324; 1105-1109

**JONES SJ, BOYDE A.** Experimental study of changes in osteoblastic shape induced by calcitonin and parathyroid extract in an organ culture system. *Cell Tissue Research* 1976; 169, 449-465

**JONES J, BOYDE A, ALI NN, MACONNACHIE E.** A review of bone cell substratum interactions. *Scanning* 1985;7:5-24

**KALENDER WA, KLOTZ E, SUESS C.** Vertebral bone mineral analysis: an integrated approach with CT. *Radiology* 1987; 164: 419-423

**KALERVO VAANANEN H.** Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int (Suppl)*, 1991;49:S11-S14

**KARLBERG BE, HENRIKSON KG, ANDERSON RGG.** Cyclic adenosine 3'5'monophosphate concentration in plasma adipose tissue and skeletal muscle in normal subjects and in patients with hyper and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 96-101

**KASSEM M, MOSKILDE L, ERIKSEN EF.** Triiodothyronine stimulates proliferation and differentiation of human osteoblast like cells in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research\_1992;7:S299,Abst*

**KHAW KT, SNEYD MJ, COMPSTON J.** Bone density, parathyroid hormone and 25 hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *British Medical Journal* 1992; 305: 273-277.

**KLAUSHOFER K.** Bone resorbing activity of thyroid hormones is related to prostaglandin production in culture neonatal mouse calvaria. *Journal of Bone and Mineral Research* 1989; 4, 305-312

**KREIPE RE.** Bones of today, bones of tomorrow. *AJDC*,1992; 146; 22-24.

**KELLY PJ, EISMAN JA, SAMBROOK PN.** Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis international* 1990; 1:56-60

**KHAW KT, SNEYD MDJ, COMPSTON J** Bone density, parathyroid hormone and 25 hydroxyvitamin D concentration ins middle aged women. *British Medical Journal* 1992; 305: 273-277.

**KRAKAUKER JC, KLEERKOPER M.** Borderline low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. Archives of Internal Medicine 1992; 152, 360-364

**KREIGER NS, STAPPENBECK TS, STERN PH.** Characterization of specific thyroid hormone receptors in bone. Journal of Bone and Mineral Research 1988; 3:473-478

**KROLNER B, PORS NIELSEN S.** Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross sectional and longitudinal studies. Clinical science, 1982; 62: 329-336

**KROLNER B, JORGENSEN JV, NIELSEN SP.** Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis: effects of thyroid hormones and antithyroid therapy. Clinical Endocrinology 1983; 18: 439-446

**KUNG AWC, PUN KK.** Bone mineral density in premenopausal women receiving long term physiological doses of levothyroxine. Journal of the American Association 1991; 265: 2688-2691

**LABAT ML, MILHAUD G.** Osteopetrosis and the immune deficient syndrome. En: Peck WA ed., Bone and Mineral Res 4, Elsevier, Amsterdam, 1986; 131-217

**LAKATOS AWC, PUN KK.** Bone mineral density in premenopausal women receiving long term physiological doses of levothyroxine. Journal of the American Association 1991; 265: 2688-2691

**LAKATOS P, STERN PH.** Evidence for a direct non genomic effects of triiodothyronine in rats: Stimulation of the inositol phosphate second messenger system. Calcified Tissue International 1992; 50; 603-608

**LADENSON PW.** Thyrotoxicosis and heart: something old and something new. J

Clinical Endocrinol and Metab 1993; 77: 332-333

**LAPORTE RE, KULLER LH, KUPFER DJ, MCFARLAND EJ, MATTEWS G,**

**CASPERSON C.** An objective measure of physical activity for epidemiological

research. Am. J. Epidemiol. 1979; 109: L58-L68

**LEE M, KIM SJ, LEE M, CHO BJ, LEE HK, KOH C, MIN HK.**

Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and

Metabolism 1990; 70, 766-770

**LEHMKE, J, BOGNER U, FELSENBURG D, PETER H, SCHLEUSENER H.**

Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in postmenopausal women. Clinical Endocrinology 1992; 36: 411-517

**LEON M, HAWKINS F, LARRODERA L, SCHULLER A.** Estudio de la repercusión

ósea en el hipotiroidismo mediante la determinación de osteocalcina sérica. Rev Clin Esp 1989; 185:339-341

**LEON M, HAWKINS F, LARRODERA L, SARABIA F, SCHULLER A** Osteocalcina

sérica y remodelado óseo en el hipertiroidismo. Rev Clin Esp 1990; 186:155-158

**LEWINSON D, HARELZ, SHENZER P, SILBERMANN M, HOCHBERG Z.** Effect of

thyroid hormone and growth hormone on recovery from hypothyroidism of epiphyseal growth plate cartilage and its adjacent bone. Endocrinology 1989; 114:

937-945

**LITTLEWOOD AJ, HUGHES DE, AARDENT LA, RUSSEL RG, GOWER M.**

Cytokines but not osteotropic hormones induce IL-6 release from osteoblast like cells in vitro. *Bone* 1990; 11: 215-216

**LOPEZ MB, GONZALEZ I, HAWKINS F, VALERO MA, LEON M, LOINAZ C,**

**GARCIA I, GOMEZ R Y MORENO E.** Effect of liver transplantation and immunosuppressive treatment on bone mineral density. *Transplantation Proceedings* 1992; 24: 3044-3046

**LOPEZ MB, PAPIETRO K, PASCUAL JL, RIGOPOULOU D, HAWKINS F.**Effect

of thyroxine therapy upon bone in pre and postmenopausal women. 76th Annual Meeting The Endocrine Society, Anaheim 1994, 1566 abstract.

**LYNDSAY R, HART DM, FORREST C, BAIRD C.** Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; 2:1151-1153

**MACFARLANE IA, MAWER EB, BERRY J, HANN J.** Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 1982; 17, 51-59

**MACLEOD, ROBINS SP. THD JM, MCHARDY KC, HARVEY RD, DUNCAN A,**

**REID IW, BEWSHER** e early effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism on biochemical indices of bone turnover. *Clinical Endocrinology* 1993; 38: 49-53

**MALONE JD, TEITELBAUM SL, GRIFFIN GL, SENIOR RM, KAHN AJ.** Recruitment

of osteoclast precursor by purified bone matrix constituents. *J Cell Biol* 1982; 92:227-229

**MCNEIL KG, HARRISON JE.** Partial body neutron activation - truncal. En: Cohn SH

ed. *Non-invasive measurements of bone mass and their clinical application*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1981

**MARTINEZ ME, HERRANZ L, DE PEDRO C, PALLARDO LF.** Osteocalcin levels in patients with hyper and hypothyroidism. *Hormone Metabolism Research* 1986; 18: 212-214

**MAZZAFERRI EL.** Radioiodine and other treatment outcomes. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). *The Thyroid A Fundamental and Clinical Text*. ed 6 JB Lippincott Co, Philadelphia pp 1138-1165

**MAZZAFERRI EL.** Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987; 14: 315-332

**MAZESS RB, COLLICK B, TREMPE J, BARDEN H, HANSON J.** Performance evaluation of a dual-energy X ray bone densitometer. *Calcified tissue International* 1989; 44: 228-232

**MAZESS RB, WAHNER HM.** Nuclear medicine and densitometry. En Riggs BL, Melton LJ III, eds. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. New York, Raven Press, 1988, 251-295

**MAZESS RB.** Errors in measuring trabecular bone by computed tomography due to marrow and bone composition. *Calcified tissue International* 1983; 35: 148-152

**MAZESS RB, PEPPLER WW, CHESNEY RW Y COLS.** Does bone measurement on the radius indicate skeletal status? *J Nucl Med* 1984; 25: 281-288.

**MAZESS RB, BARDEN HS.** Interrelationships among bone densitometry sites in normal young women. *Bone and Mineral*, 1990; 11: 347-356.

**MAZESS RB, TREMPE JA, BISEK JP, HANSON JA, HANS D.** Calibration of dual energy absorptiometry for bone density. *J Bone Min Res* 1991; 6: 799-806

**MAZIERE B.** Partial body neutron activation hand. En: Cohn SH ed. Non-invasive measurements of bone mass and their clinical application. Boca Raton, FL, CRC Press, 1981

**MELSEN F, MOSEKILDE L, ERIKSEN EF.** In vivo hormonal effects on trabecular bone remodeling, osteoid mineralization and skeletal turnover. En: Clinical disorders of bone and mineral metabolism, Kleerekoper M, Krane SM eds, NY, Mary Ann Libart Inc, 1989; 73-87.

**MELTON LJ, KAN SH, WAHNER HW, RIGGS BL.** Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. J Clin Epidemiol 1988; 41: 985-994.

**MELTON LJ Y COLS, 1992.** How many women have osteoporosis?. Journal of Bone and Mineral Research, 1992; 9: 1005-1050

**MEUNIER PJ, BIANCHI GCS, EDOUARD CM, BERNARD JC, COURPRON P, VIGNON GE.** Bony manifestations of thyrotoxicosis. Clinics of North America 1972; 3: 745-774

**MICHELANGELI VP, FLETCHER AE, ALLAN EH.** Effects of calcitonin gene related peptide on cyclic AMP formation in chicken, rat and mouse bone cells. J Bone Miner Res 1989; 4: 269-272

**MILLER SS, WOLF AM, ARNAUD CD.** Bone cells in culture: morphologic transformation by hormones. Science 1976; 192: 1340-1343

**MOHAN JC, JENNINGS TA, LINKHART T, BAYLINK DJ.** Primary structure of human skeletal growth factor: homology with human insulin like growth factor II. Biochem Biophys Acta 1988; 966: 44-45.



**MOSEKILD L, CHRISTEN MS.** Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium phosphorus metabolism and thyroid function. *Acta Endocrinologica* 1977; 84: 566-575

**MOSEKILDE L, MELSEN P.** Effect of antithyroid treatment on calcium phosphorus metabolism in hyperthyroidism. II Bone histomorphometry. *Acta Endocrinologica* 1978; 87: 751-758

**MOSEKILD L, MELSEN F.** A tetracycline based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Medica Scandinavica* 1978; 204: 97-102

**MOSEKILDE L, ERIKSEN EF, CHARLES P.** Effect of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1990; 19, 35-63.

**MUNDY GR, LUBEN RA, RAISZ LG, OPPENHEIM JJ, BUELL DM.** Bone resorbing activity in supernatants of lymphoid cell lines. *N Engl J Med* 1974; 290: 867-871

**MUNDY GR, SHAPIRO JL, BANDELIN JG, CANALIS EM, RAISZ LG.**

Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones *J. Clin Invest.* 1976; 58: 529-534

**MURRAY citado por ROTI E, MINELLI R, GARDINI E, BRAVERMAN L.** The use and misuse of thyroid hormones. *Endocrine Reviews* 1993; 14/4: 401-423

**NAESSEN T, PERSSON I, LJUNGHALL S, BERGSTROM R.** Women with climacteric symptoms: a target group for prevention of rapid bone loss and osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1992; 2: 225-231

**NARBAITZ R, STUMPE WE, SAR M, HUANGS S.** Autoradiographic localization of target cells fo I alfa, 25 dihidroxivitamin D3 in bones from fetal rats. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 177-182

**NEED AG.** Corticosteroids and osteoporosis *Aust NZJ Med* 1987; 17: 267-272

**NEED AG, NORDIN BEC.** Which bone to measure ? *Osteoporosis Int* 1990; 1: 3-6

**NIJS J, GEUSEN P, DUMORTIER F, BORGHS H, DEQUEKER J.** Comparison of DEXA and DPA in clinical situations. En: *Osteoporosis 1990*, Christiansen C y Overgaard K (eds), Osteopress, Copenhaguen 1990, pag 726-727.

**NELSON ME, MEREDITH CN, DAWSON HUGHES B, EVANS WJ.** Hormone and bone mineral status in endurance trained and sedentary postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 947-953

**NORDIN BEC.** The definition and diagnosis of osteoporosis. *Calcified Tissue International* 1987; 40: 57-58

**ODVINA CV, WERGEDAL JE, LIBANATI CR, SCHULZ EE, BAYLINK DJ.** Relationship between trabecular vertebral bone density and fractures: a quantitative definition of spinal osteoporosis. *Metabolism* 1988; 37: 221-228

**OHLSSON C, NILSSON A, ISAKSSON OGP, LINDAHL A.** Effects of tri-iodothyronine and insuli-like growth factor-I on alkaline phosphatse activity, (3H) thymidine incorporation and IGF receptor mRNA in cultured rat epiphyseal condrocytes. *J.Endocrinol* 1992; 135: 115-123.

**OTUKA K, SUKEK J, LIMEBACK HF.** Sinthesis of collagenase and collagenase inhibitors by osteoblast like cells incultures. *Europe J bBochem* 1984; 574 suppl; 1-82

**OTT SM, KILEOYNE RF, CHESNUT CH.** Ability of four different techniques of measuring bone mass to diagnose vertebral fractures in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral research* 1987; 2:201-210

**OTT SM.** Calcium and vitamin D in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. En: *Osteoporosis*, eds Marcus R, Blackwell, Oxford 1994 pag. 227-293

**OURSLEER MJ, OSDOBY P, PYFFEROENJ, RIGGS BL, SPELSBERG TC.**

Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 6613-6617

**OWEN M.** Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. En: Peck WA, ed. *Bone and Mineral Research* 3, Elsevier, Amsterdam, 1985 pages 1-25.

**PACIFICI R Y COLS.** Dual energy radiography (DER): a preliminary comparative study. *Calcified tissue international* 1988; 43: 189-191

**PACIFI R Y COLS.** Single and dual energy tomographic analysis of spinal trabecular bone: a comparative study in normal and osteoporotic women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1987: 64209-214.

**PACIFICI R, RIFAS L, MCCRACKEN R.** Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin I release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 257: 88-91

**PARFITT AM.** The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. En: Recker RR ed. *Bone histomorphometry: techniques and interpretation* Boca Raton FL: CRC Press 1983, 143-223.

**PARFIT AM.** The cellular basis of bone remodeling the quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcified Tissue International* 1984; (suppl I) 36: s37-s45

**PAUL TL, KERRIGAN J, KELLY AM, BRAVEERMAN LE, BARAN DT.** Long term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-3141.

**PAULSON SK, PERLMAN K, DE LUCA HF, STERN PH.** 24- and 26- I,25 dihydroxyvitamin D analogs: potencies on in vitro bone resorption differ from those reported for cell differentiation. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 201-206

**PETERSON K, BEGTSSON C, LAPIDUS L, LINDSTEDT G, NISTRÖM E.** 1990 Morbidity, mortality and quality of life for patients treated with levothyroxine. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2077-2081

**PEERY HM.** Thyroid replacement and osteoporosis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 41.

**PIOLI G., PEDRAZZONI M, PALUMMERI E., SIANES M, DEL FRATE R, PAOLO VESCOVI P, PRISCO M, ULIETTI V., COSTI D., PASSERI M.** Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinologica* 1992; 126: 238-242

**PRIMER ON THE METABOLIC BONE DISEASE AND DISORDERS OF MINERAL METABOLISM.** Second edition. Raven Press 1993

**PRINCE RL, PRICE RI, HO S.** Forearm bone loss in hemiplegia: a model for the study of immobilization osteoporosis. *J. Bone Miner Res* 1988; 3:305-310

**PYE DW, HANNAN WJ, HESP R.** Effective dose equivalent in dual X ray absorptiometry. *The British Journal of Radiology* 1990; 63: 149-151.

**REICHEL H, KOEFFLOER HP, BISHOP JP.** 25 hidroxivitamin D3 lypolpoysacaride stimulated normal human macrophages. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 64: 1-9

**REYNOLDS JJ.** Cellular and biochemical events in bone resorption. En: *Osteoporosis: a multidisciplinary problem*, Dixon AS, Russel RG, Stamp TCV edsts, London, Academic Press, 1983; pag. 42

**RIBOT C, TREMOLLIERS F, POULLLES JM , LOUVET JP.** Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clinical Endocrinol* 1990; 33: 143-153

**RIGGS BL, WAHNER HN, DUNN WL, MASES RB, OFFORD KP, MELTON LJ.** Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 1981; 67: 328-335.

**RIGSS BL, WAHNER HW, MELTON J, RICHELSON S..** Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women: evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *Journal of Clinical Investigation*, 1986; 77: 1487-1491

**RIGSS L, MELTON LJ.** Clinical heterogeneity of involuntional osteoporosis: implications for preventive therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 70: 1229-1232.

**RIZZOLI R, POSER J, BURGI U.** Nuclear thyroid hormone receptors in culture bone cells. *Metabolism* 1986; 35: 71-74

**ROBEY PG, BIANCO P, TERMINE JD.** The cellular biology and molecular biochemistry of bone formation. En: *Disorders of bone and mineral metabolism*, COe FL, Favus MJ, eds, Raven Press, 1992, pag. 241-264

**RODAN GA, MARTIN TJ.** Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Invest* 1981; 33: 349-52

**ROIG ESCOFET D, NOLLA SOLLE JM.** Indicaciones de la densitometria osea. Med Clin (Barc) 1992; 98: 456-457.

**ROODMAN GD, IBBOTSON KJ, MACDONAL BR, KUEHL TJ, MUNDI GR.** 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamind D<sub>3</sub> causes formation of multinucleated cell wit osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 8213-8217

**ROSEN CJ, ADLER RA.** Longitudinal changes in lumbar mass following treatment of thyrotoxicosis. 74th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Antonio, Texas, USA, 1992, 436, Abstract No I539

**ROSS DS.** New sensitive immunoradiometric assays for thyrotropin(Review)Ann Intern Med 1986; ñ04:718-721

**ROSS DS, DANIELS GH, GOUVEIA D.** The use and limitations of a chemluminscent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out patient endocrine clinic. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 764-769

**ROSS DS.** Long term management of differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 719-739.

**ROSS DS, NEER RM, RIDGWAY EC, DANIEL GH.** Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary thyroid axis with L-Thyroxine. Am J Med 1987; 82: 1167-1170

**ROSS DS.** Subclinical hyperthyroidism: possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy. Mayo Clin Proc 1988; 63: 1223-1229

**ROSS DS, ARISSON LJ, NUSSBAUM SR, MESKEL MJ.** Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 72: 507-509

**ROSS DS.** Monitoring L-Thyroxine therapy: lessons from the effects of L-Thyroxine on bone density. *American Journal of Medicine* 1991; 91: 1-4.

**ROTI E, MINELLI R, GARDINI E, BRAVERMAN LE.** The use and misuse of thyroid hormones. *Endocrine Reviews* 1993; 14/4: 401-423

**ROULEAU MF, MITCHELL J, GOLTZMAN D.** In vivo distribution of PTH receptors in bone: evidence that a predominant osseous target cell is not the mature osteoblast. *Endocrinology* 1988; 123: 187-191

**RUOSLAHTI E.** Structure and biology of proteoglycans. *Ann Rev Cell Biol* 1988; 4: 229-255.

**RYAN PJ, SPECTOR TP, BLAKE GM, DOYLE DV, FOGELMAN I.** A comparison of reference bone mineral density measurements derived from two sources: referred and population based. *The British Journal of Radiology* 1993; 66:1138-1141

**SALMERON DE DIEGO J.** Utilizacion de la tiroxina en patologia tiroidea. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 509-514

**SANDLER RB, SLEMENDA CW, LAPORTE RE.** Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:270-274

**SARTORIS DJ, RESNICK D.** Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR* 1989; 152: 241-246.

**SAWIN CT, GELLER A, HERSHMAN JM, CASTELLS W, BACHARACH P.** The aging thyroid. *JAMA* 1989; 261: 2653-2655

**SCHOUTENS AN, LAURENT E, MARKOWICZ E, LISART J, MAERTELAER V.**

Serum triiodothyronine, bone turnover and bone mass changes in euthyroid pre and postmenopausal women. *Calcified Tissue Int* 1991; 49: 95-100

**SCHREIBER AB, KENNEY J, KOWALSKI WJ, FREISEL R, MEHLMAN T, MACIAG**

**T.** Interaction of endothelial cell growth factor with heparin: characterization by receptor and antibody recognition. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6138-641

**SEEMAN E, WAHNER HW, OFFORD KP, KUMAR R, JOHNSON WJ, RIGSS BL.**

Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J. Clin Invest* 1982; 69: 1302-1309

**SEYEDING SM, THOMPSON AY, BENTZ H.** Cartilage inducing factor. Apparent

identity to transforming growth factor B. *J Biol Chem* 1986; 261: 5396-5398.

**SMITH D, GOWEN M, MUNDY GR.** Inhibitory effects of gamma interferon in the

presence of other cytokine on collagen and noncollagen protein synthesis in fetal calvaria. *Endocrinology* 1986; 120: 2494-2499

**SMITH EL, SMITH PE, ENSING CJ.** Bone involution decrease exercising middle

age women. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 129-138

**SPENCER CA, SCHWARZBEIN D, GUTTLER RB, LOPRESTI JS, NICOLOFF JT.**

Thyrotropin releasing hormone stimulation test response employing third and fourth generation TSH assays. *J Clinical Endocrinol and Metab* 1993; 76: 494-498

**STEPAHN JJ, LIMANOVA Z.** Biochemical assessment of bone loss in patients on

long term thyroid hormone treatment. *Bone and Mineral* 1993; 17: 377-388



**SETH J, KELLET HA, CALDWELL G, SWEETING VM, BACKET GJ, GOW SM.** A sensitive assay immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone: a replacement for the thyrotropin releasing hormone test? *Br J Med (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1334-1336

**SEYEDIN SM, THOMPSON AY, BENTZ.** **CIF-A:** apparent identity to TGF-B. *J Biol Chem* 1986; 261: 5693-5695

**SEYEDIN SM, SEGARINI PR, ROSEN DM, THOMPSON AY, BENTZ H. GRAYCAR** J. Cartilage inducing factor B is a unique protein structurally and functionally related to transforming growth factors B. *J Biol Chem* 1987; 262: 1946-1949

**SHIK M, YEON KIM S, CHUL LEE M, CHO BY, KYU LEE H, KOH CS. KI MIN** H. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 70: 766-770

**SLEMENDA CW, CHRISTIAN JC, WILLIAMS CJ, NORTON JA, JOHNSTON CC.** Genetic determinants of bone mass in women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *Journal of Bone and Mineral Research* 1991; 6:561-567

**SLEMENDA C, HUI SL, LONGSCOPE C.** Sex steroids and bone mass. A study of changes about the time of menopause. *J Clin Invest* 1987; 80: 1261-1269.

**SLOVIK DM, ROSENTHAL DI, DOPPELT SH, DALY MA, MURRAY JA, NEER RM.** Reversal of idiopathic osteoporosis by treatment with hPTH 1-34 and 1,25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (abstract). *Clin Res* 1985; 33: 444A

- SMITH DA, FRASER SA, WILSON GM.** Hyperthyroidism and calcium metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1973; 2:333-354
- SMITH MA, SUTTON D, TOTHILL P.** Comparison between <sup>153</sup>Gd and <sup>241</sup>Am, <sup>137</sup>Cs for dual photon absorptiometry of the spine. *Physics in medicine and biology*, 1983; 28: 709-721
- SMITH D, GOVERN M, MUNDY GR.** Inhibitory effects of gamma interferon in the presence of other cytokines on collagen and non collagen protein synthesis in fetal rat calvaria. *Endocrinology* 1986; 120: 2494-2499.
- SPENCER CA, LAI ROSENFELD AO, GUTTLER RB, LOPRESTI J, MARCUS AO, NIMALUSURIYA A .** Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine treated patients: assessment by a sensitive immunoenzymometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 349-355.
- STALL GM, HARRIS S, SKOLL LJ, DAWSON HUGHES B.** Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990; 113:265-269
- STEIN JA, HOCHBERG AM, LAZEWATSKY L.** Quantitative digital radiography for bone mineral analysis. En: Dequer J, Geusens, P, Wahner HW, eds, *Bone mineral measurement by photon absorptiometry*. Leuven, Leuven University Press, 1988, 412-414
- STEPAHN JJ, LIMANOVA Z.** Biochemical assessment of bone loss in patients on long term thyroid hormone treatment. *Bone and Mineral* 1993; 17: 377-388
- STOCK JM, STURKS MI, OPPENHEIMER JH** Replacement dosage of levothyroxine in hypothyroidism. *N Engl J Med* 1974; 290:529-533.

**STRAUSE L.** A comparison of quantitative dual energy radiographic absorptiometry and dual photon absorptiometry of the lumbar spine in postmenopausal women. *Calcified Tissue International* 1989; 45: 288-291

**STURNICK MI, HESSE MF.** A comparison of the effect of desiccated thyroid and sodium levothyrosine on the serum protein bound iodine. *N. Engl J Med* 1961; 264: 608-609.

**SUGARMAN BJ, AGGARWAL BB, HASS PE, FIGARS ES, PALLADINO MA., SHEPARD HM.** Recombinant human tumor necrosis factor alfa: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 1985; 230: 152: 943-945.

**SURKS MI, CHOPRA IJ, MARIASH CN, NICOLAFF JT, SOLOMON DH.** American Thyroid Association guidelines for use of laboratory test in thyroid disorders. *Journal of the American Medical Association* 1990; 263: 1529-1532

**Taelman P, Kaufman JM, Janssens X, Vandecauter H, Vermeulen A.** Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitred treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33:107-117

**Termine JD, Eanes ED, Conn KM.** Phosphoprotein modulation of apatite crystallization. *Calcif Tiss Int* 1980; 31: 247-251.

**Termine JD.** Non collagen proteins in bone. In: Evered D, Harnett S (eds) *Cell and Molecular Biology of Vertebrate Hard Tissues*, Ciba Foundation Symposium 136. John Wiley and Sons, Chichester, 1988 pp 178-190.

**Thomsen K, Gotfredsen A, Christiansen C.** Is postmenopausal bone loss an age related phenomenon? *Calcified tissue international* 1986; 39: 123-127.

**THOMSON BM, MUNDI GR, CHAMBER TJ.** Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J. Immunol* 1989; 138:775-779.

**THORNGREN KG, HANSON LI.** Effect of thyroxine and growth hormone on longitudinal bone growth in the hypophysectomized rat. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1973; 74: 24-40.

**TOFT AD.** Fine tuning of thyroxine replacement therapy. *Clinical Endocrinology* 1993; 38: 450-452

**TOH SH, CLAUNCH BC, BROWN P.** Effect of hyperthyroidis and its treatment on bone mineral content. *Archives of Internal Medicine* 1985; 145: 883-886

**TOH SH, BROWN PH.** Bone Mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement; a 3 year study. *J of Bone and Mineral Res* 1990;5: 463-467

**TSENG KH, GILBERT BW, WALFISH PG.** Echocardiographic measurement of systolic time intervals (STI) detects changes induced by subclinical and overt hyperthyrodism (abstract). Program and Asbtracts of the 62nd Meeting of the American Thyroid Association, septiembre 1987, T-4, 16-19.

**TUMBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R.** The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickam survey. *Clinical Endocrinology* 1977; 7,481-493

**VALERO MA, LEON, RUIZ MP. LARRODERA L, LOPEZ MB, PAPIETRO K, JARA A, HAWKINS F.** Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone and Mineral* 1994; 26: 9-17.

**VANDER JB, GASTON EA, DAWBER TR.** The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Int. Med* 1968; 69:537-540

**VARGA E, RUMPLER M, KALUSHOFER K.** Triiodothyronine increases insulin like growth factor mRNA levels in the clonal osteoblastic cell line MC3T3E1. Journal of Bone and Mineral Research 1992; 7,S247 Abstract No 618

**VAUGHAN JM.** The physiology of bone. Clarendon Press, Oxford, 1980.

**VOGEL JM, ANDERSON JT.** Rectilinear transmission scanning of irregular bones for quantification of mineral content. J Nucl Med 1973; 13: 13-15.

**VOGEL JM, WASNICH RD, ROSS PD.** The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements: a review. Bone Miner 1988;5:35-58.

**VOGEL JM.** Application principles and technical considerations in SPA. En: Osteoporosis update 1987, eds Genant HK, Radiology Research and Education Foundation, San Francisco California, 1987; 219-231.

**WAHNER H.** Dual energy radiography for bone mineral analysis of the lumbar spine. Journal of Nuclear Medicine 1988; 29 (suppl):855.

**WAHNER H, DUNN WL, BROWN ML.** Comparison of dual energy X ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. Mayo Clinic Proceedings 1988; 63:1075-1084.

**WAHNER HW, FOGELMAN I.** The evaluation of osteoporosis: dual energy x-ray absorptiometry in clinical practice. Edit. Martin Dunitz, London, 1994.

**WARTOFSKY L.** Use of a sensitive TSH assay to determine optimal thyroid hormone therapy and avoid osteoporosis. Ann Rev Med 1991; 42: 341-345.

**WATT DE.** Optimum photon energies for the measurement of bone mineral and fat fractions. British Journal of Radiology, 1975; 48:265-274

**WATTS NB.** Use of a sensitive thyrotropin assay for monitoring treatment with levothyroxine. Arch Intern Med 1989; 149:309-312

**WENER JA, GORTON SJ, RAISZ LG.** Escape from inhibition of resorption on cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. Endocrinology 1972; 90: 752-759.

**WEINER S, TRAUB W.** Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. FEBS Lett 1986; 206: 262-266.

**WHO TECHNICAL REPORT SERIES 843.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group 1994

**WILCOX AH, LEVIN GE.** Erythrocyte ouabain binding capacity in hypothyroid patients receiving thyroxine (abstract). J. Endocrinol 1986; 108 (Suppl), 185.

**LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN ESTE PROYECTO DE TESIS HAN DADO LUGAR A LAS SIGUIENTES PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES:**

-Spinal bone mass after long-term treatment with L-Thyroxine in postmenopausal women with Thyroid Cancer and Chronic Lymphocytic Thyroiditis.  
F.Hawkins, D.Rigopoulou, K. Papapietro, M.B. Lopez.  
Calcified Tissue Int. 1994; 54: 16-19

-Bone density and turnover: Effect of glucocorticoid treatment.  
M.A. Valero, M.Leon, L.Larrodera, M.B.Lopez, F.Hawkins.  
Bone and Mineral 1994; 26: 9-17

-Bone mineral density in hip fracture. The Spanish multicenter study. Calcified Tissue 1994; 54: 440 A

-Bone mineral density in spanish patients with hip fractures compared with normal population. F. Hawkins on behalf of the Proyecto Multicentrico de Investigacion en Osteoporosis.  
Fourth Intern.Symposium on Osteoporosis, Christiansen C, edr, Hong Kong, 1993, pag.58.

-Bone mineral density in patients with suppressive thyroxine treatment. M.B.Lopez, D. Rigopoulou, D. Puente, F.Hawkins. Ninth Intern.Congres of Endocrinology, Nice, France, Septiembre 1992,  
Abstracts, pag 210.

-Effect of long term L thyroxine therapy in spinal bone density of postmenopausal women. K. Papapietro, M.B.Lopez, M.Rey and F.Hawkins. II Congress of the European Menopause Society, 1992, Abstract, pag.133.

-Densidad mineral ósea en mujere perimenopausicas con Carcinoma de Tiroides en tratamiento supresor con levo-tiroxina.  
D.Rigopoulou, M.Fernandez, M.A.Iglesias, M.B.Lopez, F. Hawkins  
Endocrinologia, 1992; 39: 10 (suppl).

-Densidad mineral osea en mujeres perimenopausicas con Carcinoma de Tiroides en tratamiento supresor con Levo-Tiroxina.  
D.Rigopoulou, M.A.Iglesias, M.B.Lopez y F. Hawkins  
XXXV Congreso Nacional de Endocrinologia, Santander, junio 1992.

-Impacto del tratamiento con L-T4 a largo plazo sobre la densidad ósea.  
K.Papapietro, M.B.Lopez, F.Hawkins.  
Endocrinología, 1993; 40:78.

-Densitometria ósea: sus fundamentos y utilidad en Asistencia Primaria. M.B.Lopez  
y F.Hawkins. Medicina Integral 1994; 24: 310-316.

-Effect of thyroxine therapy upon bone in pre and postmenopausal women.  
M.B.Lopez, K.Papapietro, J.L.Pascual, D.Rigopoulou y F.Hawkins.76th Annual  
Meeting. The Endocrine Society, Anaheim CA, 1994, pag. 592.