Localizador web
Artículo 273.992

Originales

Influencia del tratamiento con levotiroxina en el perfil lipídico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico

MONTSERRAT PRATS JULIÀ

Departamento de Medicina Interna. Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

Objetivo: Existe la controversia de si el tratamiento con levotiroxina (T4) mejora el perfil lipídico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico (HTS). El objetivo del estudio es detectar diferencias relevantes (≥ 20% en colesterol total [CT] y ≥ 15 mg/dl en colesterol de las lipoproteínas de baja densidad [cLDL]) en el perfil lipídico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico después de iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina.
Pacientes y método: Estudio observacional de cohortes históricas con datos apareados. Localización: Centro de Atención Primaria de Manresa (Barcelona). Participantes: 100 pacientes con hipotiroidismo subclínico tratados con levotiroxina. Medidas principales: variables demográficas y clínicas procedentes de la historia clínica, así como datos temporales (de diagnóstico de HTS, de inicio de T4 y de normalización de la tirotropina [TSH]) y cantidad de T4 administrada para tratar el HTS). Para TSH, perfil lipídico e índice de masa corporal (IMC), se recogió el valor en determinados momentos evolutivos (en el momento de iniciar el tratamiento, a los 6-18 meses de tratamiento con T4, en el momento de eutiroidismo y el último valor registrado en los últimos 12 meses).
Resultados: La media de edad fue 61 ± 15 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 46-76) años. El 95% eran mujeres. El 40% de los pacientes presentaban obesidad; el 39%, hipertensión arterial; el 37%, dislipemina; el 10%, diabetes mellitus; el 7%, tabaquismo y el 6%, enfermedad cardiovascular. No se detectaron diferencias significativas en el CT ni en el cLDL con el tratamiento con levotiroxina. Se observaron disminuciones no significativas en: CT, –4 mg/dl (p = 0,77), y cLDL, –10 mg/dl (p = 0,31) en el momento de eutiroidismo y CT, –10 mg/dl (p = 0,58) después de 5 ± 3 años de tratamiento.
Conclusiones: El tratamiento con levotiroxina en pacientes con HTS no se traduce en disminuciones relevantes de CT, independientemente del valor de TSH previo al tratamiento. Tampoco se traduce en disminuciones relevantes de cLDL.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico. Levotiroxina. Colesterol. Estatinas.

INTRODUCCIÓN

Se llama hipotiroidismo subclínico (HTS) a la situación clínica caracterizada por una reducción de la función tiroidea que ha sido compensada por un aumento en la secreción de tirotropina (TSH). Se da en individuos generalmente asintomáticos y se manifiesta

Correspondencia: M. Prats Julià.
Departamento de Medicina Interna. Hospital de Terrassa.
Ctra. Torrebonica s/n. 08227 Terrassa. Barcelona. España.
Correo electrónico: 29665mpj@comb.cat

Manuscrito recibido el 14-10-08 y aceptado para su publicación el 3-12-08.

EFFECT OF TREATMENT WITH LEVOTHYROXINE IN THE LIPID PROFILE OF THE PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Objective: Controversy surrounds the issue of whether levothyroxine treatment improves lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism (SHT). The objective was to detect substantial differences –≥ 20% in total cholesterol (TC) and ≥ 15 mg/dl in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c)– in the lipid profiles of patients with subclinical hypothyroidism (SHT) after initiating levothyroxine replacement therapy (T4).
Patients and method: Observational retrospective cohort study with paired data. Location: Primary care center in Manresa (Barcelona). Participants: 100 patients with SHT treated with levothyroxine. Main measures: Demographic and clinical variables from the clinical history, as well as temporal data –SHT diagnosis, beginning of T4 treatment and thyroid-stimulating hormone (TSH) normalization, and the quantity of T4 administered to treat SHT– were gathered. Data for TSH, lipid profile and body mass index were recorded at specific moments (beginning of treatment, after 6-18 months on T4, at the euthyroidism stage, and the last value registered in the previous 12 months).
Results: The mean age was 61 ± 15 [95% confidence interval (CI), 46-76] years and 95% of the patients were women. Obesity was found in 40%, high blood pressure in 39%, dyslipidemia in 37%, diabetes mellitus in 10%, smoking in 7%, and cardiovascular disease in 6% of the patients. No significant differences were detected in TC or in LDL-c after treatment with levothyroxine. Non-significant reductions were found in TC (–4 mg/dl; p = 0.77) and LDL-c (–10 mg/dl; p = 0.31) when euthyroidism was achieved, as well as in TC (–10 mg/dl; p = 0.58) after 5 ± 3 years of treatment.
Conclusions: Levothyroxine treatment in patients with SHT does not lead to substantial reductions in TC or LDL-c, independently of TSH concentrations prior to treatment.

Key words: Subclinical hypothyroidism. Levothyroxine. Cholesterol. Statins.

con concentraciones elevadas de TSH y concentraciones normales de hormonas tiroideas.

Esta situación es más frecuente en edades avanzadas y en mujeres. Su prevalencia varía en los diferentes estudios de un 3 a un 15%, dependiendo de la edad, el sexo, la población en estudio y los criterios diagnósticos utilizados. Así, mientras algunos autores consideran hipotiroidismo subclínico cualquier aumento de la TSH por encima de los valores de referencia, otros utilizan valores entre 5 y 20 µU/ml y otros tan sólo lo consideran cuando los anticuerpos antitiroideos son positivos.

A pesar de ser un problema frecuente, su manejo (cribado, diagnóstico, tratamiento) es controvertido, como lo es el hecho de si se asocia o no a alteración de los lípidos[1]. Más controvertida aún es la cuestión de si el tratamiento sustitutivo puede mejorar el perfil lipídico de estos pacientes, a pesar de que se han publicado diversos metaanálisis que lo avalan[2,3].

Nuestro objetivo es evaluar la relación entre HTS, lípidos y tratamiento sustitutivo con levotiroxina (T4) midiendo la influencia de éste en el perfil lipídico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Ahora bien, mientras que los metaanálisis referidos detectan diferencias poco relevantes, nuestro estudio se diseñó con el propósito de detectar diferencias relevantes en el perfil lipídico (de magnitud parecida a las esperables con la administración de estatinas).

Se introdujo como objetivo secundario buscar estas mismas diferencias dividiendo la serie de pacientes en dos subgrupos según las concentraciones de TSH previas al tratamiento con T4 (≤ 10 µU/ml y > 10 µU/ml), siguiendo el ejemplo de algunos estudios previos[4,5].

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional de cohortes históricas con datos apareados aplicado a la población del centro de salud de atención primaria Manresa-2 perteneciente a una población urbana. La recogida de datos se efectuó de febrero a mayo de 2006, utilizando la historia clínica en soporte papel e informático. Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de HTS (pacientes que presentaban cualquier aumento de la TSH por encima de los valores de referencia) y que estaban o habían estado en tratamiento con T4. El esquema del estudio en que se detalla el proceso de selección de pacientes, así como las variables estudiadas, se muestra en la figura 1. Se planteó un objetivo principal y dos secundarios.

Los criterios de clasificación de los pacientes fueron los siguientes: obesidad si índice de masa corporal (IMC) > 27,3 en mujeres o IMC > 27,8 en varones; hipertensión si presión arterial (PA) ≥ 140/90 mmHg en tres medidas separadas 2 min y confirmadas en dos visitas consecutivas; dislipemia si la media de dos determinaciones de colesterol total (CT) > 250 mg/dl obtenidas tras 12 h de ayuno y efectuadas en un intervalo de 1-8 semanas; diabetes mellitus si glucemia basal ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) en dos determinaciones practicadas en días diferentes tras 8 h de ayuno y reposo nocturno; tabaquismo si fumó diariamente durante un mínimo de 6 meses y fumó en los últimos 12 meses; enfermedad cardiovascular si una o más de las siguientes enfermedades: accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT), infarto agudo de miocardio (IAM), angina y/o enfermedad vascular periférica.

Objetivo principal

Determinar si la administración de levotiroxina modificaba el CT en los pacientes estudiados de forma similar a la esperable con la administración de estatinas en la población general. Se consideró como relevante la detección de una diferencia ≥ 20% en las concentraciones basales de CT. Esto representaría una reducción de 40 a 50 mg/dl respecto a un CT inicial promedio de 200-250 mg/dl. Sería una diferencia similar a la observada en los ensayos clínicos realizados con estatinas[6-8] a dosis medias. Teniendo en cuenta que la desviación estándar del CT en población adulta femenina catalana es de 22,89 mg/dl[9], bajo la hipótesis que el tratamiento con T4 reduciría las concentraciones del colesterol total (hipótesis unilateral) con un error alfa = 0,05 y una potencia del 99%, para detectar una diferencia relevante se precisarían 11 pacientes.

Objetivos secundarios

1. Detectar una reducción de 15 mg/dl en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) similar a la esperable con administración de estatinas[10] a dosis bajas. Teniendo en cuenta que la desviación estándar del cLDL para la población adulta femenina catalana es de 19 mg/dl[12], con un error alfa de 0,05 y una potencia del 80%, se precisarían 20 pacientes.

2. Detectar diferencias en el CT de la misma magnitud y con los mismos parámetros de error que los utilizados en el objetivo principal, dividiendo a los pacientes en dos subgrupos según el valor de la TSH (TSH entre 5 y 10 µU/ml y TSH > 10 µU/ml). Serían necesarios 11 pacientes en cada subgrupo.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar y las cualitativas, como porcentajes. Para la comparación de medias se utilizó la prueba de la t de Student para muestras apareadas. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS.win 12.0.

RESULTADOS

La media de edad de los 100 pacientes incluidos en el estudio fue de 61 ± 15 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 46-76) años y un 95% eran mujeres. En la

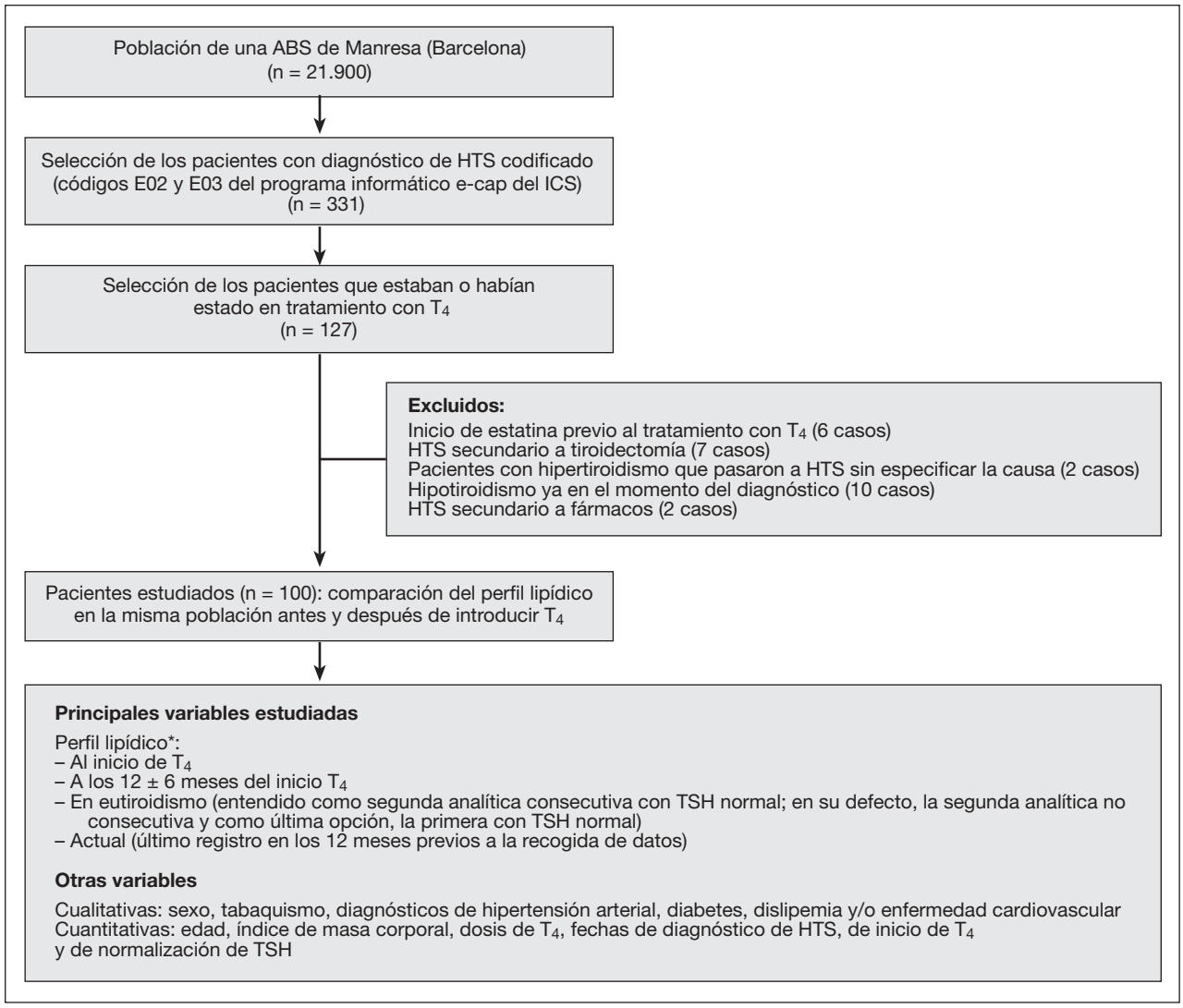

Fig. 1. Esquema del estudio. ABS: Área Básica de Salud; HTS: hipotiroidismo subclínico; ICS: Institut Català de la Salut; T4: levotiroxina; TSH: tirotropina.
**De los pacientes que iniciaron tratamiento con estatinas posteriormente al inicio de T4, sólo se registraron los valores de perfil lipídico previos al inicio de las estatinas.*

tabla 1 se exponen las características clínicas de los pacientes estudiados. En la tabla 2 se analiza la evolución del perfil lipídico y de la función tiroidea en la población estudiada.

Colesterol total (CT)

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el CT de los pacientes después del tratamiento con levotiroxina coincidiendo con eutiroidismo (n = 47) ni tampoco a los 12 ± 6 meses ni a los 5 ± 3 años de tratamiento. Se observó una disminución no significativa del CT de –4 mg/dl en el momento de eutiroidismo (225 frente a 221 mg/dl; p = 0,77) y en el CT actual, de –10 mg/dl (225 frente a 214 mg/dl; p = 0,58) después de 5 ± 3 años de tratamiento.

cLDL

No se detectaron diferencias significativas en las concentraciones de cLDL coincidiendo con el eutiroidismo (n = 21) ni tampoco a los 12 ± 6 meses ni a los 5 ± 3 años de tratamiento. Se observó una disminución no significativa del LDL de –10 mg/dl (150 frente a 140 mg/dl; p = 0,31) en el momento de eutiroidismo.

Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos (TG)

Para estas variables sólo disponíamos de datos a los 12 ± 6 meses de tratamiento, que no mostraron diferencias significativas para cHDL ni para TG. Se halló un aumento no significativo de 4 mg/dl (n = 26) en las concentraciones plasmáticas de cHDL y un aumento

TABLA 1. Características de los pacientes con hipotiroidismo subclínico (n = 100)

Sexo	
Varones	5 (5)
Mujeres	95 (95)
Edad (años)	61 ± 15
20-45	16 (16)
45-65	44 (44)
> 65	40 (40)
Obesidad	40 (40)
HTA	39 (39)
Diabetes mellitus	10 (10)
Dislipemia	37 (37)
Tabaquismo	7 (7)
Enfermedad cardiovascular	6 (6)
1 o más FRCV	70 (70)
Años desde el diagnóstico	6 ± 4
Años desde el inicio de T4	5 ± 3

FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; T4: levotiroxina.
Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

no significativo de 22 mg/dl (n = 29) en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.

Evolución del CT por subgrupos (según valor inicial de TSH)

No se hallaron diferencias significativas. En el subgrupo con TSH entre 5 y 10 µU/ml, se detectó un aumento no significativo de CT de 1,5 mg/dl (218,5 frente a 220 mg/dl en el momento de eutiroidismo; p = 0,87) (n = 12), así como un aumento no significativo de CT de 3 mg/dl (222 frente a 225 mg/dl; p = 0,60) (n = 12) después de 5 ± 3 años de tratamiento. El subgrupo con TSH > 10 µU/ml, mostró disminuciones no significativas del CT de –2 mg/dl (228 frente a 226 mg/dl; p = 0,71) (n = 30) en el momento de eutiroidismo y de –7 mg/dl (223 frente a 216 mg/dl; p = 0,28) (n = 33) después de 5 ± 3 años de tratamiento.

Índice de masa corporal (IMC)

No se disponía de datos en el momento de eutiroidismo que nos permitieran detectar diferencias, aunque no se apreciaban cambios en los valores medios de IMC a los 12 ± 6 meses de iniciar levotiroxina.

DISCUSIÓN

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) fue similar a la obtenida en el estudio REGICOR[12] (el 39 frente al 38,3%), mientras que la prevalencia de obesidad fue superior en nuestro estudio (el 40 frente al 18,8%). La prevalencia de diabetes fue superior a la detectada en la población española mayor de 30 años (el 10 frente al 5-6,8%)[11]. Se detectó un aumento de la prevalencia de dislipemia respecto a la población española de 35 a 64 años (el 37 frente al 18%).

Un estudio[13] prospectivo realizado en España con el objetivo de disponer de datos propios para valorar la necesidad de tratamiento sustitutivo del HTS tampoco halló diferencias significativas ni en las cifras de CT ni en las de cLDL al normalizarse los valores de TSH después de tratamiento con T4, al igual que el nuestro.

Se hallaron dos metaanálisis que sí detectaban diferencias significativas en los lípidos de pacientes con HTS después de tratarlos con T4, uno de ellos[4] en los niveles de CT (–7,9 mg/dl) y de cLDL (–10 mg/dl), y el otro[5] en el CT (–15,5 mg/dl). Sin embargo, no se hallaron estudios en las principales bases de datos que analizaran diferencias del 20% en el CT ni de 15 mg/dl en cLDL en estos pacientes.

Al margen de la significación estadística, las disminuciones de CT y cLDL que se detectaron en nuestro estudio concuerdan con las obtenidas en los metaanáli-

TABLA 2. Evolución del perfil lipídico y de la función tiroidea en una población de 100 pacientes con hipotiroidismo subclínico tratado con levotiroxina (T4) en el periodo evaluado (5 ± 3 años)

	Momento inicio T4	A los 12 ± 6 meses	Momento normalización TSH	Momento actual 5 ± 3 años (medida en los últimos 12 meses)
TSH (µUI/ml)	16 ± 11 (n = 65)	5 ± 4[a] (n = 46)	2 ± 1[a] (n = 69)	4 ± 6[a] (n = 86)
Valores de TSH				
< 5 µUI/ml	0	25	68	57
5-10 µUI/ml	19	17	1	24
10-20 µUI/ml	32	3	0	4
> 20 µUI/ml	14	1	0	1
No evaluados	35	54	31	14
Dosis media de T4 (µg/día)		62 ± 26		79 ± 32
CT (mg/dl)	225 ± 48 (n = 63)	224 ± 43[b] (n = 47)	221 ± 41[b] (n = 70)	214 ± 39[b] (n = 73)
cLDL (mg/dl)	150 ± 40 (n = 37)	145 ± 38[b] (n = 26)	140 ± 35[b] (n = 37)	ND
cHDL (mg/dl)	59 ± 14 (n = 37)	63 ± 15[b] (n = 27)	ND	ND
TG (mg/dl)	112 ± 44 (n = 44)	134 ± 55[b] (n = 29)	ND	ND
IMC	29 ± 5 (n = 32)	29 ± 5[b] (n = 23)	ND	ND

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; IMC: índice de masa corporal; ND: no disponible; T4: levotiroxina; TG: triglicéridos; TSH: tirotropina.
[a]Diferencias significativas respecto al momento de inicio de T4.
[b]Diferencias no significativas respecto al momento de inicio de T4.
Resultados expresados como media ± desviación estándar. Entre paréntesis, el número de casos evaluables.

sis. Cuando se tuvo en cuenta las cifras de TSH previas, hallamos que mientras en los pacientes con TSH previa > 10 µU/ml se mantenía la concordancia de resultados respecto a los metaanálisis, en el grupo con TSH previa ≤ 10 µU/ml se producía un aumento en las concentraciones de CT no detectadas en estudios previos. Sorprendía que en los pacientes con TSH > 10 µU/ml las reducciones en las concentraciones de CT fueran inferiores a las observadas en la totalidad de la serie, y esto a pesar de que había un aumento del CT en el subgrupo con TSH > 10 µU/ml. Este hecho se explicaría porque el número de pacientes con TSH > 10 µU/ml casi triplicaba al de pacientes con TSH ≤ 10 µU/ml y, sobre todo, porque las concentraciones de CT de las que se partía en cada uno de los subgrupos eran muy dispares.

En nuestro estudio no se incluyeron datos de ningún paciente que simultáneamente estuviera en tratamiento con estatinas (fig. 1). Esto garantiza que las diferencias halladas en las concentraciones plasmáticas de CT y cLDL, aunque no significativas, no pueden atribuirse a tratamiento con estatinas.

La principal limitación del estudio fue la pérdida de casos por falta de registro en la historia clínica de los valores de determinadas variables. Esto obligó a trabajar con subgrupos. La pérdida de casos impidió constatar con significación estadística diferencias en el CT y en el cLDL de la misma magnitud a las objetivadas en los metaanálisis. También impidió estudiar la influencia del tratamiento con levotiroxina sobre otras variables del perfil lipídico. La pérdida de casos limitó la detección de posibles variaciones en el IMC que pudieran haber influido en el perfil lipídico de la población estudiada.

En cuanto a la detección de disminuciones del cLDL del orden de 15 mg/dl, existe la posibilidad de que no se hallaran diferencias significativas debido a la baja potencia utilizada para esta variable.

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue superior a la de las poblaciones generales con las que se comparó la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular. La población incluida en uno de los metaanálisis de referencia[4] era moderadamente diferente de la nuestra, lo que dificulta la comparación. Este problema se hizo extensivo, en mayor o menor grado, a las poblaciones de los estudios[9-11] de los que se obtuvieron las reducciones teóricas de CT y cLDL atribuibles a las estatinas.

Los resultados obtenidos mostraron que del tratamiento sustitutivo con levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico no pueden esperarse reducciones en las concentraciones séricas de colesterol total similares a las esperables con la administración de estatinas, con independencia de las cifras de TSH previas al tratamiento.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el perfil lipídico de los pacientes con HTS después de iniciar tratamiento con levotiroxina, si bien se hallaron diferencias no significativas en los valores de CT y cLDL plasmáticos que concuerdan con los resultados de metaanálisis previos, por lo que harían falta estudios más amplios que permitieran establecer si estas diferencias únicamente se debieron al azar. Esperamos que estudios en poblaciones similares aporten más evidencia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joan Tobias por su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. Ann Fam Med. 2004;2:351-5.
2. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2993-3001.
3. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44:643-9.
4. Caparevic Z, Bojkovic G, Stojanovic D, Ilic V. Dyslipidemia and subclinical hypothyroidism. Med Pregl. 2003;56:276-80.
5. Merchante-Alfaro AA, Civera-Andres M, Atienzar-Herraez N, Tenias-Burillo JM, Ochoa-Avila E, Martinez-Moreno I. Effects of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism. Med Clin (Barc). 2006;126:246-9.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of the AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 1998;279:15-22.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995;333:1301-7.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.
9. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infartion incidence. Regicor Investigators. J Epidemiol Community Health. 1998;52:707-15.
10. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;326:1423.
11. Cano-Pérez JF, Franch J, Mata M. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2004.
12. Brotons C, Ciurana R, Franzi A, Garcia MR, Isach A, Tobias J, et al. Hipercolesterolèmia. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2001.
13. Forga L, Iriarte A, Calderón DM, Menendez EL, Palacios M. Modificaciones lipídicas en el hipotiroidismo subclínico. Evolución según se corrijan o no los niveles de TSH. An Sist Navar. 1998;21:313-8.