

Modificación de la agudización de los síntomas de la menopausia e hipotiroidismo con tratamiento de sustitución tiroidea

Marcelino Hernández Valencia,* Nydia Córdova Pérez,* Arturo Zárate,* Lourdes Basurto,* Leticia Manuel Apolinar,* Miriam Ruiz,* Carlos Vargas,* Antonio Vargas*

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Introducción: el hipotiroidismo es más frecuente en mujeres y aumenta con la edad. Aún no está claro por qué tienen mayor susceptibilidad, pero parece relacionarse con la concentración de estrógenos y los cambios hormonales.

Objetivo: evaluar los cambios en los síntomas de mujeres con menopausia e hipotiroidismo después de tratarlas y de la terapia hormonal.

Pacientes y métodos: estudio longitudinal, descriptivo y comparativo. Se formaron dos grupos: uno de 27 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo y menopausia, y el otro de 27 pacientes sólo con menopausia, quienes fueron pareadas por edad. La eficacia de la terapia hormonal se valoró con la escala de Greene. El tratamiento del hipotiroidismo consistió en dosis adecuadas de levotiroxina para lograr el eutiroidismo en cada paciente.

Resultados: en la determinación basal la intensidad de los síntomas fue mayor en las pacientes con menopausia e hipotiroidismo, lo que disminuyó significativamente ($p < 0.05$) con el tratamiento para el hipotiroidismo.

Conclusiones: los síntomas del climaterio son más intensos en las pacientes con hipotiroidismo, pero disminuyen al mantener el estado de eutiroidismo. Estos cambios en la función tiroidea pueden asociarse con la modificación en la concentración de estrógenos y, por tanto, en relación directa con la neurohormona TRH.

Palabras clave: hipotiroidismo, menopausia, síntomas, terapia hormonal.

ABSTRACT

Background: Hypothyroidism is more frequent in woman and raises with age. It is not clear why do they have greater susceptibility, but it seems to be related with levels of estrogens and hormonal changes.

Objective: To evaluate changes in symptoms of women with menopause and hypothyroidism after receiving hypothyroidism therapy and later hormonal therapy.

Patients and methods: Longitudinal, descriptive and comparative study. Two groups were formed: one with 27 patients with hypothyroidism diagnoses and menopause, and the other with 27 menopausal patients matched by age. Appraisal criterion of hormonal therapy efficacy was Greene scale. Levotiroxine was employed as hypothyroidism therapy, at doses required to get euthyroidism in each patient.

Results: Basal climacteric symptoms' intensity was higher in patients with menopause and hypothyroidism, which decrease significantly ($p < 0.05$) after hypothyroidism therapy.

Conclusions: Climacteric symptoms are more intense in patients with hypothyroidism, but they fall when euthyroidism is maintained. These changes in thyroid function can be associated to changes in estrogens concentrations, and therefore in direct relation to TRH neurohormone (thyroid releasing hormones).

Key words: Hypothyroidism, menopause, symptoms, hormonal therapy.

RÉSUMÉ

Introduction: l'hyperthyroïdisme est plus fréquent chez des femmes et il augmente avec l'âge. Il n'est pas encore clair pourquoi elles ont une susceptibilité majeure, mais celle-ci semble être liée avec la concentration d'oestrogènes et les changements hormonaux.

Objectif: évaluer quels sont les changements qui ont lieu dans les symptômes de femmes avec ménopause et hypothyroïdisme après avoir reçu traitement pour ce dernier et ensuite thérapie hormonale.

Patients et méthodes: étude longitudinale, descriptive et comparative. On a formé deux groupes, l'un de 27 patientes avec diagnostic d'hypothyroïdisme et ménopause, et l'autre de 27 patientes seulement avec ménopause, qui ont été couplées par âge. L'efficacité de la thérapie hormonale a été valorisée avec l'échelle de Greene. Le traitement de l'hypothyroïdisme a résidé en dosages adéquats de lévothyroxine pour atteindre l'euthyroïdisme chez chaque patiente.

Résultats: dans la détermination basale, l'intensité des symptômes a été supérieure chez les patientes avec ménopause et hypothyroïdisme, ce qui a diminué de manière importante ($p < 0.05$) avec le traitement pour l'hypothyroïdisme.

Conclusions: les symptômes du climatère sont plus intenses chez les patientes avec hypothyroïdisme, mais ils diminuent lorsqu'on maintient l'état d'euthyroidisme. Ces changements dans la fonction thyroïdienne peuvent être associés avec la modification dans la concentration d'œstrogènes et, donc, en relation directe avec la neurohormone TRH.

Mots-clés: hypothyroïdisme, ménopause, symptômes, thérapie hormonale.

RESUMO

Introdução: O hipotieroidismo é mais freqüente em mulheres e aumenta com a idade. Todavia não está bem definido porque tem maior suscetibilidade, mas parece relacionar-se com a concentração de estrógeno e as mudanças hormonais.

Objetivo: Avaliar quais os tipos de sintomas em mulheres com menopausa e hipotieroidismo, depois de receber tratamento para este último e logo terapia hormonal.

Pacientes e Métodos: Estudo longitudinal, descritivo e comparativo. Foram formados dois grupos: um de 27 pacientes com diagnóstico de hipotieroidismo e menopausa, e o outro de 27 pacientes somente com menopausa, o que foram emparelhadas por idade. A eficácia da terapia hormonal foi valorizada com a escala de Greene. O tratamento do hipotieroidismo consistiu em doses adequadas de levotiroxina para conseguir o eutieroidismo em cada paciente.

Resultados: Na determinação basal, a intensidade dos sintomas foi maior nas pacientes com menopausa e hipotieroidismo, o que diminuiu significativamente ($p < 0,05$) com o tratamento para o hipotieroidismo.

Conclusões: Os sintomas dos climatérios são mais intensos em pacientes com hipotieroidismo, mas são diminuídos ao manter o estado de eutieroidismo. Essas mudanças na função tireóidea podem associar-se com a modificação de estrógenos e, portanto na relação direta com a neuro-hormonal TRH.

Palavras-chave: Hipotieroidismo, menopausa, sintomas, terapia hormonal.

El hipotiroidismo es una alteración asintomática o subclínica en la mayoría de los pacientes. Este padecimiento es más frecuente en mujeres y aumenta con la edad.¹ Se han encontrado prevalencias de 8 a 10% a partir de los 40 años, afecta a más de 12% de las mujeres mayores de 60 años e, incluso, algunos estudios señalan que puede alcanzar hasta 30%.^{2,3}

Su incidencia en hombres es inferior y su proporción respecto de las mujeres es de 1:4, estas últimas son más susceptibles a los procesos autoinmunitarios.^{4,5} Aún no se sabe por qué las mujeres tienen mayor susceptibilidad a los trastornos tiroideos, que se relacionan con las concentraciones de estrógenos y los cambios hormonales, o con el paso de células (del feto a la madre) durante el embarazo, aunque también el periodo posparto es un factor de propensión. Estas células *extrañas* para la madre son las

que generan la formación de anticuerpos contra la tiroides (una forma de enfermedad autoinmunitaria).^{6,7}

En las etapas en que ocurren cambios hormonales, como: pubertad, embarazo, puerperio y menopausia, se generan trastornos tiroideos en los que también hay cambios de la concentración de estrógenos.^{8,9} Muchas mujeres pueden manifestar sólo síntomas de depresión, sensación de frío, letargia, anergia, debilidad, confusión mental y amenorrea,¹⁰ todos similares a los del hipotiroidismo, por lo que en ocasiones es difícil hacer el diagnóstico diferencial entre ambos trastornos. Sin embargo, está descrito que la terapia hormonal en mujeres menopáusicas ocasiona cambios en la hormona estimulante de la tiroides (TSH).^{11,12}

El propósito de este estudio fue evaluar los cambios en los síntomas de mujeres con menopausia e hipotiroidismo, después de recibir tratamiento para este último y luego terapia hormonal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo y comparativo en pacientes de la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El grupo de seguimiento se integró con 726 mujeres en etapa de posmenopausia que tuvieron, a su ingreso, síntomas clínicos característicos. Se formaron dos grupos de estudio: uno de 27 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo

* Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández Valencia. E-mail: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx
Recibido: febrero, 2008. Aceptado: julio, 2008.

Este artículo debe citarse como: Hernández VM, Córdova PN, Zárate A, Basurto L y col. Modificación de la agudización de los síntomas de la menopausia e hipotiroidismo con tratamiento de sustitución tiroidea. Ginecol Obstet Mex 2008;76(10):571-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

según la determinación de concentraciones elevadas de TSH y triyodotironina, y bajas de tiroxina, respecto de los parámetros normales; el otro con 27 posmenopáusicas sin enfermedad concomitante y clínicamente sanas que fueron pareadas por edad con cada una de las pacientes con hipotiroidismo, por lo que hubo correspondencia para edad, sexo, estado hormonal y periodo del climaterio.

La menopausia se confirmó mediante determinación hormonal (concentraciones de estradiol menores de 20 pg/mL y FSH mayor de 40 mUI/mL). El ultrasonido uterino mostró al endometrio sano y la citología cervical y la mastografía no tuvieron alteraciones; ninguna debió tener antecedente de tratamientos para corregir los síntomas psicoafectivos atípicos de la posmenopausia. Se excluyó a las pacientes con antecedente de enfermedades inmunológicas, alergias, sangrados anormales y tromboflebitis.

Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado al ingresar al estudio. El Comité de Ética del hospital aprobó el trabajo con base en el acuerdo de Buenas Prácticas Clínicas.

Evaluación clínica

Antes de iniciar el estudio se realizó una valoración clínica completa, y posteriormente cada mes hasta completar seis meses de seguimiento. En cada visita se valoraron los síntomas del climaterio y aparición de efectos indeseables; además, se obtuvieron muestras de sangre venosa para la determinación de hormonas. La eficacia de la terapia hormonal se valoró con la escala de Greene,¹³ que evalúa seis componentes: vasomotor, sexual, depresión, somático, psicológico y ansiedad. Esta escala otorga una puntuación global ponderada que cuantifica la incidencia e intensidad de los síntomas posmenopáusicos. El tratamiento para el hipotiroidismo consistió en levotiroxina (100 µg), administrada en las dosis requeridas para mantener el eutiroidismo en cada paciente.

Cuadro 1. Características de ambos grupos de estudio

Variable	Control (n = 27)	Hipotiroidismo (n = 27)	p
Peso (kg)	63.6 ± 2.3	69.8 ± 5.1	NS
Índice de masa corporal (kg/cm ²)	27.2 ± 2.1	28 ± 3.2	NS
Estradiol	10.9 ± 26.1	18.7 ± 16.8	NS
LH	25.8 ± 8.2	20.6 ± 10	NS
FSH	46.5 ± 12.8	47.6 ± 32.5	NS
Catecolaminas	15.5 ± 7.4	19.08 ± 3.2	NS
Años de menopausia	1.08 ± 0.2	1.22 ± 0.6	NS

Resultados expresados como M ± DE. NS: no significativo.

Determinaciones hormonales

Se obtuvieron muestras de sangre venosa entre las 8:00 y 8:30 horas, en ayuno, en tubos vacutainer de 10 mL sin anticoagulante, las cuales se centrifugaron a 2,000 rpm durante 20 minutos para separar el suero y plasma, y preparar las fracciones. Cada muestra se almacenó en alícuotas (1 a 3 mL) mantenidas en congelación a -35°C hasta hacer los ensayos. Se utilizaron estuches comerciales y se observaron los protocolos establecidos. La concentración hormonal se determinó mediante quimioluminiscencia (Inmulite, Diagnostic Products Corporation. Los Angeles, CA), cuya sensibilidad para la FSH fue de 0.1 mUI/mL, para la LH de 0.1 mUI/mL y para el estradiol de 7.0 pg/mL. Todas las determinaciones tuvieron coeficiente de variación intra e interensayo de 6.7 y 3.7%, respectivamente. La determinación de catecolaminas se realizó con espectrofluorometría conforme el método de Tietz,¹⁴ con sensibilidad de 0.9 mg/mL/24 h y coeficientes de variación intra e interensayo de 3.9 y 8.5%, respectivamente.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Se comparó la respuesta hormonal con la evaluación de los cambios en los síntomas mediante la prueba de la *t* de Student pareada, antes y después del tratamiento con levotiroxina y la terapia hormonal. El intervalo de confianza fue de 95% y se estableció una diferencia estadística de *p* menor de 0.05.

RESULTADOS

El promedio de edad en ambos grupos fue de 48.6 ± 2.3 años, pues las pacientes estaban pareadas por edad, y la talla de 1.54 ± 0.52 m. El resto de las características se muestra en el cuadro 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto de la concentración hormonal y constitución física de las pacientes.

La intensidad de los síntomas fue mayor en el grupo de menopausia e hipotiroidismo, según la determinación basal, y disminuyó significativamente ($p < 0.05$) con el tratamiento para el hipotiroidismo, disminución que igualó la intensidad de los síntomas con la del grupo control (sólo menopausia), sin diferencia significativa, y que una vez establecida la terapia hormonal disminuyó hasta una puntuación significativamente diferente ($p < 0.05$), en comparación con la determinación previa de terapia hormonal (figura 1), con síntomas leves que permitieron a las pacientes mejor calidad de vida. Lo que coincidió con los parámetros posmenopáusicos normales, en los que los síntomas no desaparecen totalmente.

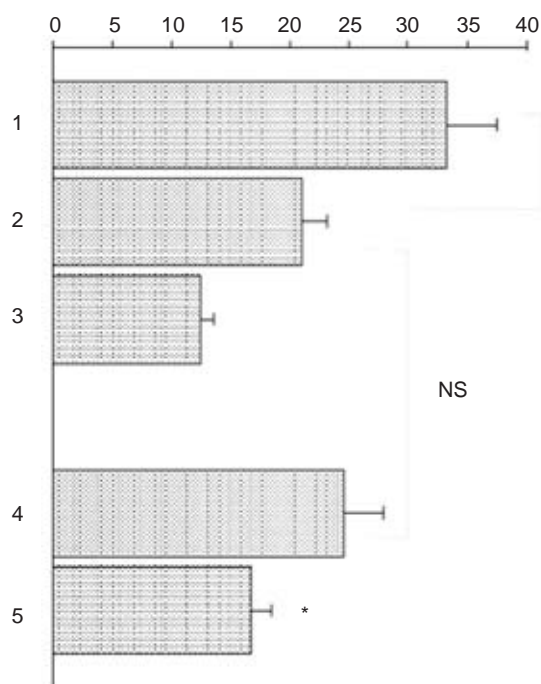


Figura 1. Cambios en los síntomas climatéricos de pacientes con hipotiroidismo y menopausia vs pacientes pareadas sólo con menopausia. La puntuación de los síntomas es mayor en el grupo con hipotiroidismo y menopausia, lo cual disminuye con diferencia estadística ($p < 0.05$) después de la administración del tratamiento para el hipotiroidismo; dicha puntuación es similar a la de las mujeres del grupo control. Después de la prescripción de terapia hormonal, ambos grupos disminuyeron esos síntomas, con diferencia estadística en la puntuación previa a dicha terapia (similar entre ambos grupos). 1) Menopausia más hipotiroidismo basal; 2) menopausia más tratamiento para el hipotiroidismo; 3) menopausia más tratamiento para el hipotiroidismo y terapia hormonal; 4) menopausia más control basal, y 5) menopausia, control más terapia hormonal. NS: no significativo. * $p < 0.05$.

CONCLUSIONES

Este estudio encontró que los síntomas asociados con la posmenopausia pueden agudizarse, pero que esta agudización puede modificarse al corregir su causa. Cada mujer posmenopáusica sufre los síntomas de manera diferente, independientemente de alguna otra enfermedad concomitante.¹⁵ Los cambios en la función tiroidea, asociados con modificaciones en la concentración de estrógenos, se relacionan directamente con la hormona liberadora de la tiroides (TRH), que estimula la producción y secreción de TSH en el hipotálamo. Esta relación se debe a que los estrógenos pueden aumentar la síntesis de receptores de TRH en la hipófisis y modular la secreción de TSH, como ocurre durante el embarazo y con la terapia estrogénica, ya que durante la menopausia disminuyen los receptores de TRH y, como consecuencia, aumenta la secreción de TSH. Se ha informado que la terapia hormonal en pacientes con menopausia e hipotiroidismo que reciben tratamiento con levotiroxina genera cambios en la concentración de tiroxina libre y TSH,¹⁶ lo que coincide con la respuesta clínica de los resultados aquí expuestos. Los síntomas del climaterio son más intensos en las pacientes con hipotiroidismo, pero disminuyen al mantener el estado de eutiroidismo.

Agradecimientos

Al personal de la Unidad de Investigación por el seguimiento y la atención a las pacientes con menopausia del Centro Médico Nacional, y al Sistema Nacional de Investigadores por el apoyo otorgado a los autores.

REFERENCIAS

1. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991;91:363-9.
2. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández-Valencia M. Principales problemas de salud en la mujer adulta. *Acta Med Gpo Ang* 2006;4:57-60.
3. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993;153:957-61.
4. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratt V, Vidal E. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. *Rev Med Interne* 1998;19:173-9.
5. Weetman P. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clin Endocrinol* 1992;36:307-23.

6. Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
7. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999;9:675-84.
8. Hernández-Valencia M, Zárate A. Amenorrea y trastornos de la menstruación. *Acta Med Gpo Ang* 2006;4:197-201.
9. Laufer MR, Floor AE, Parsons KE, Kuntz KM, Barbieri RL. Hormone testing in women with adult onset amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:200-3.
10. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:79-85.
11. Zárate A, Basurto L, Hernández-Valencia M. Los trastornos tiroideos en la mujer. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:200-5.
12. Kudson TM, Meuleman E. Managing menopause. *Am Fam Phys* 2000;61:1391-440.
13. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:25-31.
14. Tietz NW. Química clínica. 1ª ed. México: McGraw Hill-Interamericana, 1972;pp:593-5.
15. Hernández-Valencia M, Basurto L, Saucedo R, Vargas C y col. Efecto clínico de las diferentes vías de la terapia de reemplazo hormonal. *Acta Med Gpo Ang* 2005;3:149-53.
16. Pines A, Dotan I, Tabori U, Villa Y, et al. L-thyroxine prevents the bone-conserving effect of HRT in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:196-201.

Tipos de estudios. Los dos principales tipos de estudios son: el *experimental* y el *observacional*. En los estudios experimentales, las intervenciones y las condiciones son definidas y controladas estrictamente por los investigadores. En los estudios observacionales, los investigadores observan los resultados en relación con las variables de interés. No asignan pacientes a ninguna exposición. Los tipos más comunes de estudios se enlistan abajo, ordenados por la fuerza de la demostración que proporcionan.

Estudios experimentales. Son estudios experimentales, con pruebas controladas, asignación al azar, pruebas cruzadas y cuasi experimentales.

Reproducido de: The North American Menopause Society. Menopausia, guía práctica para el médico. México: NAMS, 2007;p:13.