



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2026,
Volumen 10, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2

MÁS ALLÁ DEL CONTROL TIROIDEO: ASOCIACIÓN ENTRE LEVOTIROXINA Y PÉRDIDA ÓSEA

**BEYOND THYROID CONTROL: ASSOCIATION BETWEEN THE USE
OF LEVOTHYROXINE AND LOSS OF BONE DENSITY.**

Nava Ortiz Uriel Samael

Universidad La Salle

Alejandra Nieves Sandoval

Universidad Anáhuac Querétaro

Juan Pablo García Guzmán

Universidad Anáhuac México Campus Norte

Rincón Haro Sayra Elizabeth

Universidad La Salle

Karyme Quetzal Martínez García

Universidad Anáhuac Sur

Diego Franco Rojas

Universidad Vasco de Quiroga

Diana Paola Rodríguez Naranjo

Universidad Anáhuac Oaxaca

Universidad Anáhuac México Campus Sur

Universidad Anáhuac México Campus Sur

María José Angeles Gonzalez

Universidad Saint Luke

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2.23512

Más allá del control tiroideo: Asociación entre levotiroxina y pérdida ósea

Nava Ortiz Uriel Samael¹

urielnava@lasallistas.org.mx

<https://orcid.org/0009-0005-2675-7583>

Universidad La Salle

Alejandra Nieves Sandoval

ale.estudios00@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-5758-2674>

Universidad Anáhuac Querétaro

Juan Pablo García Guzmán

juanpa.garciaguzman@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-9299-7509>

Universidad Anáhuac México Campus Norte

Rincón Haro Sayra Elizabeth

sayra1307rh@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-2068-0435>

Universidad La Salle

Karyme Quetzal Martínez García

martinezkaryme@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-1739-4508>

Universidad Anáhuac Sur

Diego Franco Rojas

francoro1612@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-4305-7063>

Universidad Vasco de Quiroga

Diana Paola Rodríguez Naranjo

dianapaolarnaranjo@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-4311-6529>

Universidad Anáhuac Oaxaca

Lilia Sarafí Rosas Rivadeneyra

rosasrivadeneyraliliasarai@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-4012-439X>

Universidad Anáhuac México Campus Sur

María José Angeles Gonzalez

majo.angeles@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-6907-7450>

Universidad Saint Luke

¹ Autor principal

Correspondencia: urielnava@lasallistas.org.mx

RESUMEN

Introducción: La levotiroxina (LT4) es el tratamiento estándar para el hipotiroidismo y se emplea también en terapia supresora de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) tras carcinoma diferenciado de tiroides. Dado el papel regulador del eje tiroideo en el remodelado óseo, existe preocupación sobre un posible impacto adverso del tratamiento prolongado con LT4 en la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fractura. **Objetivo:** Evaluar de forma sistemática la evidencia disponible sobre la asociación entre el uso de levotiroxina y pérdida ósea en adultos, diferenciando entre terapia sustitutiva y supresora. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo criterios PRISMA, incluyendo ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis que evaluaran DMO o fracturas en pacientes expuestos a LT4. Se analizaron estudios en pacientes con hipotiroidismo tratado y en aquellos sometidos a supresión de TSH tras tiroidectomía. **Resultados:** La evidencia indica que la terapia sustitutiva con LT4, cuando mantiene niveles de TSH dentro del rango terapéutico, no se asocia de forma consistente con disminución significativa de DMO ni con incremento relevante del riesgo de fractura [3,4,6,8,20]. No obstante, valores bajos de TSH dentro del rango normal podrían relacionarse con menor masa ósea en algunos estudios [1,11]. En contraste, la supresión crónica de TSH se asoció de manera más consistente con reducción de DMO, especialmente en mujeres posmenopáusicas [2,7,13,23], así como con un aumento dosis-dependiente del riesgo de fractura en adultos mayores [5,12]. Los estudios de marcadores de recambio óseo apoyan un mecanismo fisiopatológico basado en incremento del remodelado óseo bajo condiciones de supresión hormonal [6,14,19]. **Conclusiones:** El impacto óseo de la levotiroxina depende principalmente del grado de supresión de TSH y del perfil de riesgo basal del paciente. La terapia sustitutiva adecuada parece segura desde el punto de vista esquelético, mientras que la supresión prolongada y las dosis elevadas pueden incrementar el riesgo de pérdida ósea y fractura. Se recomienda individualizar los objetivos terapéuticos y considerar monitorización ósea en pacientes con factores de riesgo.

Palabras clave: Levotiroxina; Densidad mineral ósea; Osteoporosis; Fractura; Supresión de TSH; Hipotiroidismo.



Beyond thyroid control: Association between the use of levothyroxine and loss of bone density.

ABSTRACT

Levothyroxine (T4) is the standard of treatment for hypothyroidism and can be also employed as a suppressive for thyroid stimulating hormones (TSH) after differentiated thyroid carcinoma. As a consequence of the regulator involvement of thyroid axis in bone remodeling, there is the existence of worrying of a possible adverse effect of prolonged treatment with T4 in bone mineral density and risk fracture. **Objective:** To systematically evaluate the available evidence on the association between levothyroxine use and bone loss in adults, differentiating between replacement and suppressive therapy.

Results: Evidence indicates that LT4 replacement therapy, when maintaining TSH levels within the therapeutic range, is not consistently associated with a significant decrease in BMD or a relevant increase in fracture risk [3,4,6,8,20]. However, low TSH values within the normal range may be associated with lower bone mass in some studies [1,11]. In contrast, chronic TSH suppression was more consistently associated with reduced BMD, especially in postmenopausal women [2,7,13,23], as well as with a dose-dependent increase in fracture risk in older adults [5,12]. Studies of bone turnover markers support a pathophysiological mechanism based on increased bone remodeling under conditions of hormonal suppression [6,14,19].

Keywords: Levothyroxine; Bone mineral density; Osteoporosis; Fracture; TSH suppression; Hypothyroidism.

*Artículo recibido 28 febrero 2026
Aceptado para publicación: 28 marzo 2026*



INTRODUCCIÓN

1. Contexto clínico y fisiopatológico:

La levotiroxina, principal tratamiento para el hipotiroidismo, se asocia potencialmente con alteraciones en la densidad mineral ósea, especialmente en contextos de supresión de TSH o sobredosis prolongada.

La osteoporosis representa una complicación relevante en pacientes tratados, particularmente mujeres posmenopáusicas y adultos de la tercera edad, donde el riesgo de fracturas aumenta con dosis elevadas [10]. Existe interés clínico y científico sobre sus posibles efectos sistémicos a largo plazo, particularmente en el metabolismo óseo y el riesgo de osteoporosis y fracturas [19,9,17].

La homeostasis ósea es el resultado de un equilibrio dinámico entre formación y resorción, procesos regulados por la interacción entre osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, bajo la influencia de múltiples señales hormonales. Las hormonas tiroideas desempeñan un papel fundamental en la regulación del remodelamiento óseo. En estados de hipertiroidismo, el recambio óseo se acelera, predominando la resorción sobre la formación, lo que conduce a pérdida de masa ósea y aumento del riesgo de fractura. De manera similar, la exposición a dosis suprafisiológicas de levotiroxina puede inducir un estado funcional de hipertiroidismo, caracterizado por supresión de TSH y aumento relativo de T4 libre, con un impacto negativo sobre los huesos [17,9].

Tradicionalmente, el efecto deletéreo sobre el hueso se atribuía exclusivamente al exceso de hormonas circulantes; sin embargo, evidencia reciente sugiere que la TSH *per se*, ejerce efectos directos sobre el tejido óseo. Estudios experimentales han demostrado que la TSH puede modular la proliferación y diferenciación de osteoblastos, así como inhibir la actividad osteoclástica, actuando como un regulador negativo del remodelamiento óseo [14]. En concordancia, revisiones sistemáticas han identificado una asociación entre concentraciones séricas bajas de TSH y menor densidad mineral ósea, incluso dentro de rangos considerados subclínicos [1]. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la supresión crónica de TSH, ya sea por hipertiroidismo endógeno o por terapia con levotiroxina en dosis elevadas contribuyen a la pérdida ósea.

La repercusión clínica de este efecto depende de la dosis, duración del tratamiento, edad, sexo y estado hormonal del paciente. En mujeres posmenopáusicas sometidas a supresión de TSH tras tiroidectomía por cáncer de tiroides, se ha documentado una reducción significativa de la densidad mineral ósea [2].



De forma similar, estudios observacionales han reportado un incremento en el riesgo de fractura asociado a dosis elevadas de levotiroxina en adultos mayores, con una relación dosis-respuesta [12,5]. En pacientes con tratamiento supresor prolongado por carcinoma diferenciado de tiroides, también se ha descrito mayor prevalencia de fracturas, tanto en mujeres como en hombres [7,13].

No obstante, la evidencia presenta una variabilidad en los diversos escenarios clínicos. En pacientes con hipotiroidismo subclínico tratados con dosis sustitutivas orientadas a mantener TSH en rango fisiológico, algunos ensayos clínicos y metaanálisis no han demostrado un impacto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea ni sobre marcadores de recambio ósea, particularmente en adultos mayores [4,10]. Esto sugiere que el riesgo podría estar más relacionado con la sobrecorrección y la supresión excesiva de TSH que con la terapia sustitutiva adecuadamente ajustada. Asimismo, estudios en población general han encontrado asociaciones entre alteraciones sutiles en la función tiroidea y osteopenia u osteoporosis, lo que indica que incluso variaciones dentro del rango podrían tener implicaciones esqueléticas en determinados grupos de riesgo [11].

Otro aspecto relevante es la heterogeneidad en la respuesta ósea según el compartimento esquelético. Investigaciones recientes han evaluado no solo la densidad mineral ósea mediante densitometría, sino también parámetros de microarquitectura cortical y trabecular, encontrando alteraciones estructurales en pacientes expuestos a levotiroxina a largo plazo, lo que podría explicar el aumento del riesgo de fracturas más allá de los cambios cuantitativos en la masa ósea [22,23].

Fisiopatológicamente, el exceso de hormona tiroidea acelera el ciclo de remodelado óseo, acortando la fase de formación y favoreciendo un balance negativo. Paralelamente, la disminución de TSH elimina su efecto modulador sobre osteoblastos y osteoclastos, potenciando la resorción ósea [14,17]. Este doble mecanismo podría explicar la mayor vulnerabilidad de poblaciones específicas, como mujeres posmenopáusicas que se encuentran predispuestas por la deficiencia estrogénica, así como en adultos mayores con comorbilidades asociadas [2,12].

La determinación de la dosis óptima de levotiroxina implica un delicado equilibrio entre los beneficios metabólicos oncológicos, y los posibles efectos adversos esqueléticos. Factores como la edad, peso corporal, comorbilidades, interacciones farmacológicas y objetivos terapéuticos influyen en los requerimientos individuales de dosis [15].



En conjunto, la evidencia disponible sugiere que la asociación entre la levotiroxina y la osteoporosis no es universal, sino dependiente del contexto clínico, la intensidad de supresión de TSH y las características individuales del paciente.

2. Evidencia clínica y sustento:

La evidencia clínica disponible sobre la relación entre levotiroxina y pérdida ósea ha mostrado resultados heterogéneos, lo que ha generado un debate persistente acerca del verdadero impacto del tratamiento sobre la salud esquelética. Diversos estudios observacionales y metaanálisis han explorado la asociación entre la función tiroidea, los niveles de TSH y la densidad mineral ósea (DMO), señalando que las alteraciones en el eje tiroideo pueden influir en el equilibrio del remodelado óseo y en el riesgo de osteoporosis [1,3,11]. En particular, análisis de síntesis de alto nivel metodológico han sugerido que el efecto de la levotiroxina no es uniforme y depende en gran medida del contexto terapéutico, el grado de supresión hormonal y las características individuales del paciente [2,3,20].

En el ámbito de la terapia sustitutiva para hipotiroidismo, algunos estudios han reportado que el tratamiento bien ajustado, con niveles de TSH dentro del rango terapéutico, no se asocia con cambios significativos en la DMO ni con un aumento relevante del riesgo de fracturas [3,4,6]. Sin embargo, otros trabajos han señalado que incluso valores bajos de TSH dentro de la normalidad podrían relacionarse con una menor masa ósea, lo que sugiere que pequeñas variaciones en la exposición hormonal tiroidea podrían tener implicaciones clínicas a largo plazo [1,11]. Esta aparente discrepancia refleja la dificultad de diferenciar entre efectos propios del tratamiento y factores de confusión, como edad avanzada, estado menopáusico o comorbilidades asociadas.

La controversia se intensifica en el contexto de la terapia supresora de TSH tras tiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides. Diversos estudios y revisiones sistemáticas han demostrado que la supresión prolongada puede asociarse con reducción de la DMO, particularmente en mujeres posmenopáusicas, aunque la magnitud del efecto varía entre estudios [2,13,23]. Asimismo, investigaciones poblacionales han sugerido una relación dosis–respuesta entre la exposición a levotiroxina y el riesgo de fractura, especialmente en adultos mayores y en pacientes con factores de riesgo osteoporótico preexistentes [5,12]. Estas inconsistencias pueden explicarse por diferencias metodológicas relevantes, incluyendo la variabilidad en las dosis utilizadas, la duración del tratamiento,



los objetivos de TSH y los métodos empleados para evaluar la masa ósea. Además, muchos estudios no distinguen claramente entre terapia sustitutiva fisiológica y supresión terapéutica, dos escenarios con implicaciones fisiopatológicas distintas sobre el hueso [14,19]. En conjunto, la evidencia clínica actual sugiere que el riesgo óseo asociado a la levotiroxina no depende únicamente del fármaco en sí, sino del grado de exposición hormonal y del perfil de riesgo basal del paciente, lo que justifica la necesidad de una revisión sistemática que integre críticamente estos hallazgos y clarifique las áreas de incertidumbre existentes.

3. Justificación y objetivo de la revisión:

La levotiroxina es una de las terapias más utilizadas para el tratamiento del hipotiroidismo a nivel mundial, y con el envejecimiento poblacional crece su uso de manera crónica. De manera tradicional se ha considerado segura cuando se titula correctamente, sin embargo, ha surgido una preocupación emergente respecto a sus efectos más allá del control tiroideo bioquímico, principalmente en la salud ósea.

Mantener una masa ósea adecuada depende del equilibrio entre la formación y la resorción del hueso, procesos promovidos por las hormonas tiroideas. El exceso de la hormona tiroidea puede acelerar la resorción ósea predisponiendo al desarrollo de osteoporosis, incrementando así el riesgo de fracturas. En tal contexto, el tratamiento con levotiroxina, mayormente cuando no se monitorea cuidadosamente o encamina a niveles relativamente elevados de hormona libre, puede representar un factor de riesgo latente de pérdida de masa ósea en pacientes tratados a largo plazo.

A pesar de los múltiples estudios observacionales que han explorado esta asociación, los resultados siguen siendo heterogéneos. Algunos sugieren incremento significativo del riesgo de fracturas [10], principalmente en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores [11]; otros reportan que el riesgo es proporcional al grado de supresión de TSH, duración del tratamiento o comorbilidad asociadas. Además, la evidencia actual incluye poblaciones diversas, lo que dificulta la interpretación clínica y la generalización de hallazgos.

Dado que la levotiroxina es un tratamiento crónico administrado durante décadas usualmente, registrar incluso un aumento modesto en el riesgo de fracturas podría traducirse a un impacto significativo en morbilidad, mortalidad y costos en salud pública. Es por eso que resulta necesario realizar una revisión



sistemática que integre la evidencia disponible, analice la calidad metodológica de los estudios primarios y permita establecer conclusiones clínicamente aceptables sobre el equilibrio entre beneficio tiroideo y seguridad ósea [10, 11].

Objetivo:

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la asociación entre el uso crónico de levotiroxina y la pérdida de masa ósea, analizando la evidencia disponible sobre cómo el uso prolongado de levotiroxina puede afectar a densidad mineral ósea y el riesgo de osteoporosis en los pacientes bajo tratamiento. Para ello, se tomarán en cuenta grupos de poblaciones especiales que incluyen adultos mayores y mujeres posmenopáusicas, así como también la valoración de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que fueron sometidos a terapias supresoras con levotiroxina. Se tomarán en cuenta ensayos clínicos, metaanálisis y estudios observacionales.

Resultados:

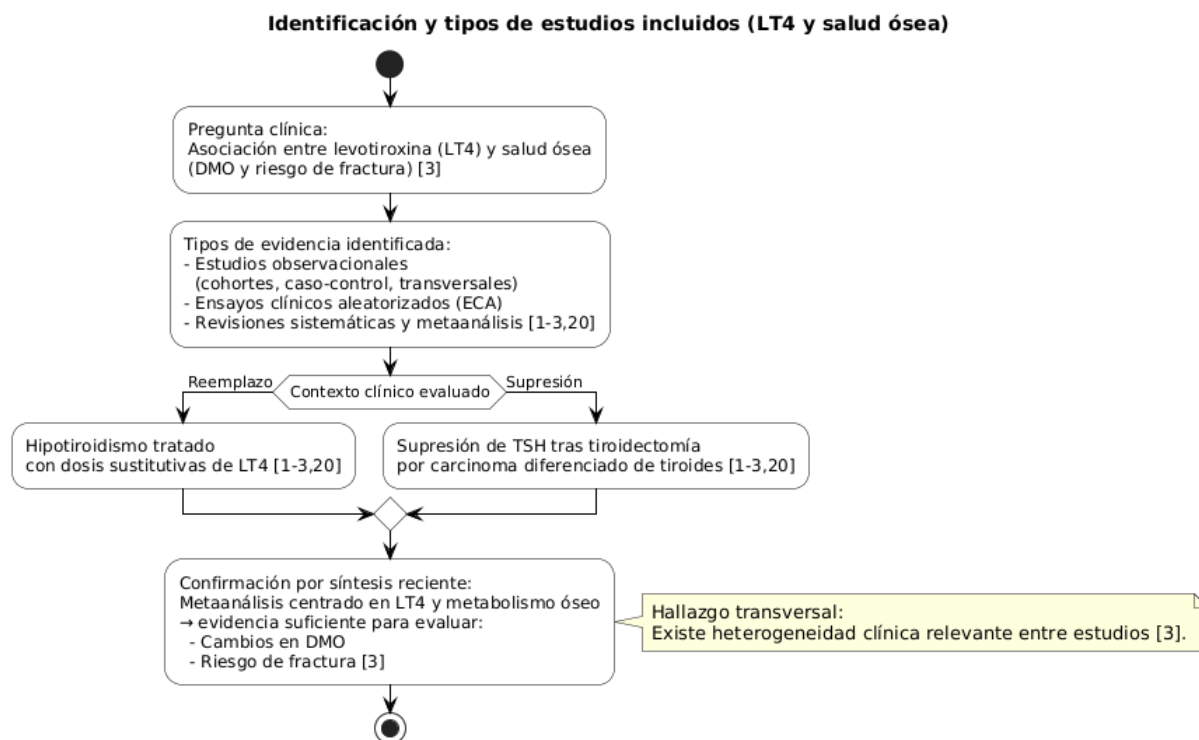
3.1. Identificación y tipos de estudios incluidos

La evidencia disponible sobre la asociación entre levotiroxina y salud ósea procede fundamentalmente de estudios observacionales (cohortes, estudios caso-control y estudios transversales), así como de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas con metaanálisis. Las revisiones de mayor nivel metodológico incluyeron tanto estudios en pacientes con hipotiroidismo tratado con dosis sustitutivas como en pacientes sometidos a supresión de TSH tras tiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides [1–3,20].

El metaanálisis más reciente centrado específicamente en terapia con levotiroxina y metabolismo óseo confirmó la existencia de evidencia suficiente para evaluar cambios en densidad mineral ósea (DMO) y riesgo de fractura, aunque con heterogeneidad clínica relevante entre estudios [3].



Diagrama 1. Identificación y tipo de estudios:



3.2. Características de las poblaciones estudiadas

La mayoría de los estudios incluidos evaluaron población adulta, con un predominio de mujeres y una representación significativa de mujeres posmenopáusicas, grupo reconocido de alto riesgo para osteoporosis. Varios estudios incluyeron exclusivamente población de edad avanzada, particularmente mujeres mayores de 65 años, en quienes la exposición a levotiroxina se asoció a desenlaces óseos clínicamente relevantes [5,12].

En el contexto de supresión de TSH por cáncer diferenciado de tiroides, los estudios analizaron tanto mujeres como varones, aunque los efectos adversos sobre el hueso fueron más consistentes y pronunciados en mujeres posmenopáusicas [2,7,13,23].

3.3. Efectos de la levotiroxina sobre la densidad mineral ósea

3.3.1. Terapia sustitutiva con levotiroxina

En pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina a dosis sustitutivas, los resultados fueron mayoritariamente concordantes en mostrar ausencia de pérdida significativa de densidad mineral ósea cuando los niveles de TSH se mantuvieron dentro del rango terapéutico [3,4,6,8].

El estudio analizado en el ensayo TRUST demostró que, en adultos mayores con hipotiroidismo subclínico, el tratamiento con levotiroxina no produjo cambios significativos en la DMO en comparación con placebo, incluso tras seguimiento prolongado [4]. De forma similar, el metaanálisis de Li et al. concluyó que la terapia sustitutiva no se asocia a deterioro óseo clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes eutiroideos bajo tratamiento [3]. No obstante, algunos estudios observacionales identificaron una asociación entre valores bajos de TSH dentro del rango normal y menor DMO, particularmente en columna lumbar, lo que sugiere un posible efecto dependiente del grado de supresión funcional [1,10,11].

3.3.2. Supresión de TSH y pérdida ósea

La evidencia fue más consistente en pacientes sometidos a supresión crónica de TSH. El metaanálisis de Kwak et al. demostró una reducción significativa de la DMO (densitometría ósea) en columna lumbar en mujeres posmenopáusicas tratadas con levotiroxina a dosis supresoras tras tiroidectomía por cáncer de tiroides, efecto que no se observó de forma consistente en mujeres premenopáusicas [2].

Estudios de cohortes confirmaron estos hallazgos, mostrando que la supresión prolongada de TSH se asocia con menor DMO y alteraciones del recambio óseo, especialmente cuando la TSH permanece persistentemente por debajo de los valores fisiológicos [6,7,13,23]. La magnitud del efecto fue dependiente de la duración del tratamiento y del grado de supresión.

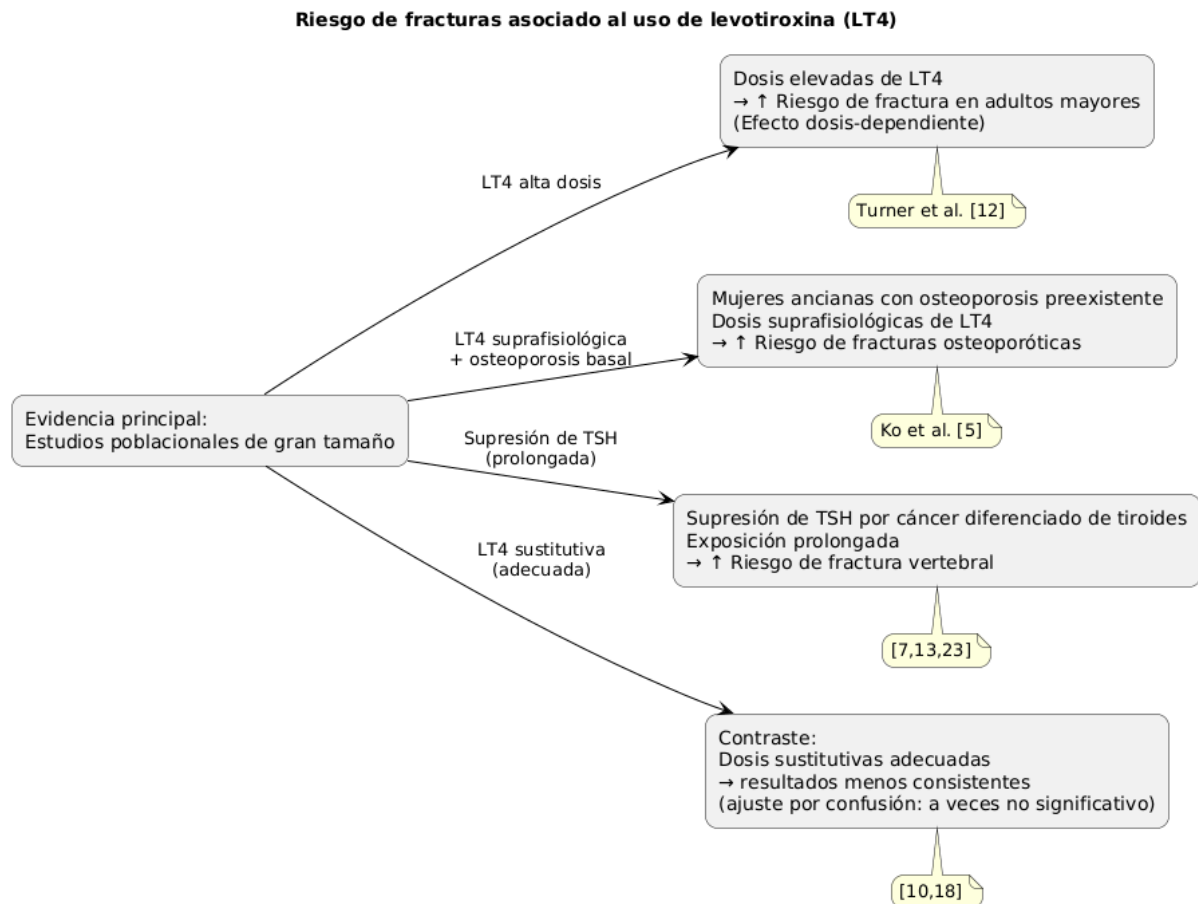
3.4. Riesgo de fracturas asociado al uso de levotiroxina

El riesgo de fractura fue evaluado principalmente en estudios poblacionales de gran tamaño. El estudio caso-control analizado de Turner et al. demostró que las dosis elevadas de levotiroxina se asociaron con un incremento significativo del riesgo de fractura en adultos mayores, con un efecto dosis-dependiente claramente identificado [12]. De manera concordante, Ko et al. observaron que en mujeres ancianas con osteoporosis preexistente, las dosis suprafisiológicas de levotiroxina se asociaron con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas [5]. En pacientes con supresión de TSH por cáncer diferenciado de tiroides, se describió un aumento específico del riesgo de fractura vertebral, especialmente tras exposiciones prolongadas [7,13,23].



En contraste, los estudios en pacientes tratados con dosis sustitutivas adecuadas mostraron resultados menos consistentes, y en algunos casos no se observó un aumento significativo del riesgo de fractura tras ajustar por factores de confusión [10,18].

Diagrama 2. Riesgo de fracturas



3.5. Marcadores de recambio óseo y microarquitectura

Los estudios que evaluaron marcadores de recambio óseo demostraron que la supresión de TSH se asocia con incremento del recambio óseo, reflejado por elevación de marcadores de resorción, lo que respalda el mecanismo fisiopatológico propuesto para la pérdida ósea inducida por exceso de hormona tiroidea [6,14,19].

Investigaciones recientes que analizaron la microarquitectura ósea identificaron alteraciones tanto en el hueso cortical como trabecular en pacientes en tratamiento prolongado con levotiroxina, sugiriendo que los efectos del tratamiento pueden no limitarse a la DMO medida por DXA [22].

Tablas de resultados:

Tabla 1. Estudios que evalúan levotiroxina y densidad mineral ósea

Referencia	Diseño del estudio	Población	Exposición a LT 4	Resultados óseos principales
[3]	Revisión sistemática y metanálisis	Adultos con hipotiroidismo	LT4 sustitutiva	Sin reducción significativa de DMO con TSH en rango
[4]	ECA (TRUST)	Adultos mayores con hipotiroidismo subclínico	LT4 vs placebo	No cambios significativos en DMO
[2]	Revisión sistemática y metanálisis	Mujeres posmenopáusicas post- tiroidectomía	Supresión de TSH	Reducción significativa de DMO lumbar
[6]	Cohorte	Adultos con LT4 prolongada	LT4 sustitutiva/supresora	Alteraciones de DMO y recambio óseo

Tabla 2. Estudios que evalúan levotiroxina y riesgo de fracturas

Referencia	Diseño del estudio	Población	Exposición a LT4	Hallazgos sobre fracturas
[12]	Caso-control anidado	Adultos mayores	Dosis altas de LT4	Incremento del riesgo de fractura
[5]	Cohorte retrospectiva	Mujeres ancianas con osteoporosis	LT4 suprafisiológica	Mayor riesgo de fractura osteoporótica
[7]	Cohorte	Cáncer diferenciado de tiroides	Supresión crónica de TSH	Aumento de fractura vertebral
[13]	Cohorte	Varones con DTC	Supresión prolongada	Mayor riesgo de fractura

Discusión de resultados:

4.1. Interpretación global de los hallazgos

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que la relación entre levotiroxina y salud ósea no es uniforme y depende principalmente del **contexto terapéutico, el grado de supresión de TSH y las características basales del paciente**. En conjunto, la evidencia muestra un patrón consistente: mientras que la terapia sustitutiva adecuada parece tener un impacto limitado sobre la densidad mineral ósea (DMO), la supresión crónica de TSH y las dosis suprafisiológicas se asocian con efectos adversos más claros sobre el hueso.

El predominio de estudios observacionales y metaanálisis confirma que la investigación en este campo ha evolucionado desde análisis fisiopatológicos hacia evaluaciones clínicas con desenlaces relevantes, como fracturas y cambios en DMO [1–3,20]. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica identificada en los estudios incluidos refleja que la exposición a levotiroxina debe interpretarse como un continuo,

más que como una variable dicotómica, lo que explica parte de las discrepancias observadas entre investigaciones.

4.2. Terapia sustitutiva con levotiroxina y estabilidad ósea

Uno de los hallazgos más relevantes es que la terapia sustitutiva con levotiroxina, cuando mantiene niveles de TSH dentro del rango terapéutico, **no parece asociarse a una pérdida significativa de masa ósea**. Tanto el ensayo TRUST como los metaanálisis recientes respaldan la seguridad ósea del tratamiento en pacientes eutiroideos, incluso en adultos mayores con hipotiroidismo subclínico [3,4]. Estos resultados son clínicamente importantes, ya que sugieren que el tratamiento bien ajustado no debe considerarse un factor independiente de riesgo osteoporótico.

No obstante, algunos estudios mostraron que valores bajos de TSH dentro del rango normal pueden asociarse con menor DMO, especialmente en columna lumbar [1,10,11]. Este hallazgo plantea la hipótesis de que incluso variaciones leves en la exposición hormonal tiroidea podrían influir en el remodelado óseo, posiblemente mediante un incremento subclínico del recambio óseo. Desde una perspectiva fisiopatológica, esto refuerza la importancia de evitar el sobretratamiento inadvertido en la práctica clínica diaria.

4.3. Supresión de TSH: principal determinante del riesgo óseo

La evidencia más sólida encontrada en esta revisión se relaciona con la supresión crónica de TSH. El metaanálisis de Kwak et al. demostró que las mujeres posmenopáusicas sometidas a terapia supresora presentan una reducción significativa de la DMO, particularmente en columna lumbar [2]. Estos resultados fueron respaldados por estudios de cohortes que evidenciaron menor masa ósea y aumento del recambio óseo en pacientes con supresión prolongada, con una clara relación dosis–respuesta y dependencia del tiempo de exposición [6,7,13,23].

La mayor vulnerabilidad observada en mujeres posmenopáusicas puede explicarse por la pérdida del efecto protector estrogénico y por un incremento basal del recambio óseo en esta etapa de la vida. Por tanto, la supresión de TSH parece actuar como un factor acelerador adicional del remodelado óseo, lo que incrementa el riesgo de pérdida estructural.



4.4. Riesgo de fracturas y relevancia clínica

Más allá de los cambios densitométricos, los estudios poblacionales aportan evidencia consistente sobre el riesgo de fracturas. El estudio de Turner et al. mostró una asociación dosis-dependiente entre levotiroxina y fracturas en adultos mayores [12], mientras que Ko et al. confirmaron un incremento del riesgo en mujeres ancianas con osteoporosis preexistente expuestas a dosis elevadas [5]. Estos hallazgos sugieren que el impacto clínico del sobretratamiento trasciende la disminución de DMO y puede traducirse en eventos clínicamente significativos.

En pacientes con supresión de TSH por cáncer diferenciado de tiroides, el aumento del riesgo de fractura vertebral observado en varios estudios refuerza la necesidad de equilibrar los beneficios oncológicos con los riesgos esqueléticos a largo plazo [7,13,23]. Por el contrario, la evidencia en terapia sustitutiva mostró resultados menos consistentes respecto al riesgo de fractura, lo que apoya la idea de que el problema principal no es la levotiroxina per se, sino el grado de supresión hormonal alcanzado [10,18].

4.5. Marcadores de recambio óseo y mecanismos fisiopatológicos

Los estudios que evaluaron marcadores bioquímicos demostraron que la supresión de TSH se asocia con incremento del recambio óseo, caracterizado por elevación de marcadores de resorción, lo cual respalda el mecanismo fisiopatológico propuesto [6,14,19]. Este fenómeno podría explicar por qué algunos pacientes presentan alteraciones estructurales incluso antes de evidenciar cambios significativos en DMO.

Además, investigaciones recientes que analizaron la microarquitectura ósea sugieren que la levotiroxina puede afectar tanto el hueso cortical como el trabecular, ampliando la comprensión del impacto óseo más allá de la densitometría convencional [22]. Estos hallazgos resaltan la necesidad de incorporar herramientas complementarias a DXA en futuras investigaciones.

4.6. Implicaciones clínicas

Desde una perspectiva práctica, los resultados de esta revisión respaldan tres principios fundamentales:

1. **Evitar la supresión innecesaria de TSH**, especialmente en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores.
2. **Individualizar los objetivos terapéuticos**, considerando el riesgo osteoporótico basal del paciente.



3. **Implementar monitorización ósea dirigida en pacientes con exposición prolongada** a dosis supresoras, particularmente en contextos oncológicos.

Estas recomendaciones son coherentes con revisiones fisiopatológicas que enfatizan el papel regulador de la TSH en la proliferación osteoblástica y el equilibrio del remodelado óseo [14,19].

4.7. Limitaciones metodológicas

La interpretación de los resultados debe considerar varias limitaciones importantes:

Predominio de estudios observacionales, lo que limita la inferencia causal y aumenta el riesgo de confusión residual.

Heterogeneidad en la definición de sobretratamiento, con diferentes umbrales de TSH entre estudios.

Variabilidad en los métodos de medición de DMO y definición de fracturas, lo que dificulta comparaciones directas.

Subrepresentación de varones y población joven, lo que limita la generalización de los resultados.

Duración variable del seguimiento, que podría subestimar efectos a largo plazo.

Asimismo, algunos estudios no controlaron adecuadamente factores como vitamina D, índice de masa corporal o comorbilidades, lo que podría influir en la magnitud del efecto observado [1,3,12].

4.8. Fortalezas y direcciones futuras

Entre las fortalezas destacan la disponibilidad de metaanálisis recientes y estudios poblacionales de gran tamaño, que permiten evaluar desenlaces clínicamente relevantes [2,3,20]. No obstante, futuras investigaciones deberían centrarse en:

Definir umbrales óptimos de TSH que minimicen el riesgo óseo.

Evaluar desenlaces estructurales mediante técnicas avanzadas de imagen.

Diseñar estudios longitudinales que diferencien claramente terapia sustitutiva y supresora.

CONCLUSIONES:

1. Síntesis de la evidencia:

La evidencia disponible indica que el efecto de la levotiroxina sobre la salud ósea depende esencialmente del grado de supresión de TSH, la dosis administrada y las características individuales del paciente. En conjunto, los estudios coinciden en que la terapia sustitutiva con levotiroxina, cuando se mantiene dentro de objetivos terapéuticos y con niveles de TSH en rango fisiológico, no se relaciona de forma consistente con una disminución significativa de la densidad mineral ósea ni con un incremento relevante del riesgo de fracturas. Dichos hallazgos respaldan la seguridad del tratamiento en pacientes con hipotiroidismo adecuadamente controlado.

En contraste, la evidencia es más consistente en demostrar que la supresión crónica de TSH mediante dosis suprafisiológicas de levotiroxina puede asociarse con efectos adversos sobre el hueso. Múltiples estudios observacionales, metaanálisis y cohortes han identificado reducción de la densidad mineral ósea, incremento del recambio óseo y mayor riesgo de fracturas, sobre todo en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores, poblaciones que presentan mayor vulnerabilidad al deterioro estructural del hueso.

Igualmente, algunos estudios sugieren que valores bajos de TSH incluso dentro del rango normal podrían relacionarse con menor masa ósea, lo que refuerza la relevancia de evitar el sobretratamiento. Los hallazgos fisiopatológicos respaldan estos resultados, ya que tanto el exceso de hormona tiroidea como la supresión de TSH favorecen el incremento del remodelado óseo y la predominancia de la resorción sobre la formación.

En conjunto, la literatura revisada sugiere que el riesgo óseo asociado al tratamiento con levotiroxina no depende únicamente del fármaco en sí, sino del grado de exposición hormonal alcanzado y del perfil de riesgo basal del paciente. Por consiguiente, el manejo clínico debe orientarse a individualizar los objetivos terapéuticos, evitar la supresión innecesaria de TSH y considerar la monitorización de la salud ósea en pacientes con factores de riesgo, principalmente en aquellos sometidos a terapias supresoras prolongadas.



2. Supresión de TSH y riesgo clínico:

Los datos analizados muestran que la supresión crónica de TSH constituye el principal factor asociado a efectos adversos sobre el hueso. Estudios observacionales, cohortes longitudinales y metaanálisis han demostrado reducciones significativas de la densidad mineral ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas sometidas a terapia supresora tras carcinoma diferenciado de tiroides [2,7,13,23]. Además, la evidencia poblacional sugiere una relación dosis–dependiente entre levotiroxina y riesgo de fractura, particularmente en adultos mayores y en pacientes con osteoporosis previa [5,12].

Estos hallazgos indican que el riesgo esquelético no debe atribuirse exclusivamente al uso de levotiroxina, sino al grado de supresión hormonal alcanzado y a la duración del tratamiento. Desde una perspectiva clínica, esto implica que la decisión de mantener niveles bajos de TSH debe balancear cuidadosamente los beneficios terapéuticos con los posibles efectos adversos sobre la salud ósea, especialmente en poblaciones vulnerables.

3. Implicaciones clínicas y líneas de investigación:

Respecto a las implicaciones clínicas hechas durante el estudio, la evidencia clínica indica que la asociación con el uso crónico de levotiroxina y la pérdida ósea depende del contexto terapéutico y el grado de supresión de TSH alcanzado. Una terapia con levotiroxina que lleve un control adecuado, niveles de TSH dentro de rangos fisiológicos, no se asocian de manera constante con una pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) o incremento de riesgo de fracturas.

Al contrario, una supresión crónica de TSH y exposición prolongada de altas dosis, se relacionan con una reducción de densidad mineral ósea, incremento del recambio óseo y mayor riesgo de fracturas, sobre todo en adultos mayores y mujeres postmenopáusicas. Los hallazgos demuestran que el problema no es el uso de levotiroxina en sí, si no los niveles de supresión hormonal alcanzada como consecuencia de una mala dosificación, falta de análisis durante el uso de levotiroxina, etc [14, 20].

Desde un punto de vista clínico, se recomienda evitar el sobretratamiento de levotiroxina, individualizando a cada paciente, entorno, objetivos de tratamiento, según el riesgo que tiene de osteoporosis y monitorización ósea en pacientes que se encuentren bajo terapia supresora prolongada. En futuros estudios se tendrá que investigar cuales son los umbrales óptimos de TSH en donde se equilibre la eficacia tiroidea y la seguridad ósea del paciente a largo plazo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dziedzic M, Michał Bonczar, Ostrowski P, Bartłomiej Stachera, Dawid Plutecki, Buziak-Bereza M, et al. Association between serum TSH concentration and bone mineral density: an umbrella review. *HORMONES*. 2024 Apr 6;23(3):547–65.
2. Kwak D, Ha J, Won Y, Kwon Y, Park S. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Mar 13];11(5):e043007. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/5/e043007>
3. Li X, Zhang T, Zhang H, Liu S, Tian L. Effects of levothyroxine therapy on bone and mineral metabolism in hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2025 Jan 14;25(1).
4. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Gonzalez E, Stuber M, Del Giovane C, Feller M, Collet TH, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study [Internet]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz058>
5. Ko YJ, Kim JY, Lee J, Song HJ, Kim JY, Choi NK, et al. Levothyroxine Dose and Fracture Risk According to the Osteoporosis Status in Elderly Women. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*. 2014 Jan 29;47(1):36–46.
6. Schneider R, Schneider M, Reiners C, Schneider P. Effects of Levothyroxine on Bone Mineral Density, Muscle Force, and Bone Turnover Markers: A Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2012 Nov [cited 2026 Feb 7];97(11):3926–34. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/97/11/3926/2836453?redirectedFrom=fulltext&login=false>
7. MPG Journal. Riesgo de fractura vertebral en pacientes en tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras por cáncer diferenciado de tiroides.: Maria Luisa Martín Jiménez, *Endocrinología y Nutrición, Medicina Interna, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda*. MPG Journal [Internet].



- 2018 [cited 2026 Feb 7];1(39). Available from: <https://mpgjournal.mpg.es/index.php/journal/es/article/view/63>
8. López A, Juan P, Naharro F, Rodríguez A, Marcos, Sarek IM, et al. Alteraciones de masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con Levotiroxina a dosis sustitutiva. 2016 Aug 14;1(5):163–8.
 9. Hughes K, Eastman C. Thyroid disease Long term management of hyperthyroidism and hypothyroidism [Internet]. Australian Journal of General Practice. 2021. Available from: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/january-february/thyroid-disease-long-term-management-of-hyperthyro>
 10. Levothyroxine Use and Bone Loss in Euthyroid Older Adults: A Longitudinal Analysis From Baltimore Longitudinal Study of Aging [Internet]. [cited 2026 Feb 7]. Available from: https://www.rsna.org/uploadedFiles/RSNA/Content/Press/pressrelease/2024_resources/2538/abstract.pdf
 11. Zhang L, Ma C, Yin X, Zhang F, Fang X, Zhang C, et al. Association between thyroid function and osteopenia or osteoporosis: a cross-sectional study in China. Scientific Reports [Internet]. 2025 May 7 [cited 2026 Feb 7];15(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-00448-x>
 12. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. BMJ. 2011 Apr 28;342(apr28 2):d2238–8.
 13. Reverter JL, Eulàlia Colomé, Holgado S, Aguilera E, Soldevila B, Mateo L, et al. Bone mineral density and bone fracture in male patients receiving long-term suppressive levothyroxine treatment for differentiated thyroid carcinoma. Endocrine. 2010 Apr 16;37(3):467–72.
 14. Deng T, Zhang W, Zhang Y, Zhang M, Huan Z, Yu C, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases the risk of osteoporosis by regulating osteoblast proliferation and differentiation. BMC Endocrine Disorders. 2021 Mar 16;21(1).



15. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021 Oct 20;23(3):463–83.
16. UpToDate, Finkelstein JS, Yu EW. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in men [Internet]. Uptodate.com. 2026 [cited 2026 Feb 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-men?csi=9c74aa41-3759-48f5-b23d-c076aa81c8b8&source=contentShare>
17. UpToDate, Ross DS. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy [Internet]. Uptodate.com. 2026 [cited 2026 Feb 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/bone-disease-with-hyperthyroidism-and-thyroid-hormone-therapy?search=levothyroxine%20osteoporosis%20child&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H8
18. Alotaibe HF, Alolaiwi LA, A Almutairi, N Alsubaie, Badri M, Balaha MF, et al. Association between levothyroxine replacement therapy and osteoporosis in Riyadh, Saudi Arabia: a matched case-control study. *PubMed [Internet]*. 2022 Oct 1 [cited 2025 Feb 24];77(10):295–8. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2022/00000077/00000010/art00003>
19. Teng W. Levothyroxine and Bone. 70 Years of Levothyroxine [Internet]. 2021 [cited 2026 Feb 7];97–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36315711/>
20. Zhao C, Wang Y, Xiao L, Li L. Effect of Levothyroxine on Older Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Jul 14;13.
21. Clinicaltrials.gov. 2026 [cited 2026 Feb 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02491008?cond=Osteoporosis&intr=Levothyroxine&rank=1#publications>



22. Melike Gulec, Melek Tassoker, Mediha Erturk. Evaluation of cortical and trabecular bone structure of the mandible in patients using L-Thyroxine. BMC oral health [Internet]. 2023 Nov 20 [cited 2024 Apr 27];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37986156/>
23. Jia H, Qu W, Cai X, Li M, Qian Y, Jiang Z, et al. Assessment for bone health in patients with differentiated thyroid carcinoma after postoperative thyroid-stimulating hormone suppression therapy: a new fracture risk assessment algorithm. Frontiers in Endocrinology. 2023 Nov 21;14.

