

EFECTO DE LA LEVOTIROXINA SÓDICA SOBRE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Sonia Araujo de Urdaneta¹, Mariela Paoli de Valery¹, Lenin Valeri¹, Virginia Jiménez de López², Morelba Briceño Fernández², Gabriela Arata de Bellabarba³

¹Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. ²Centro de Desarrollo Infantil y Centro de Estudio y Prevención del Retardo Mental y Alteraciones del Desarrollo. ³Laboratorio de Neuroendocrinología, Departamento de Fisiopatología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el efecto del tratamiento con Levotiroxina sobre el metabolismo de los lípidos en niños con hipotiroidismo subclínico (HS).

Métodos: Se hizo seguimiento durante 20 meses a 11 niños, cinco varones y seis hembras, entre 4 y 11 años, con HS permanente (T4L normal y TSH elevada en dos determinaciones realizadas con 4 meses de diferencia). Se les indicó tratamiento con Levotiroxina (2 ug/kg/día) y se les realizaron pruebas de función tiroidea y lipidograma a los 4 meses y al año. Para afianzar la relación entre el perfil lipídico y el tratamiento con Levotiroxina, se suspendió el tratamiento a nueve niños durante cuatro meses y se reinició por cuatro meses mas, realizando los mismos análisis, sin tratamiento y con tratamiento nuevamente.

Resultados: El perfil lipídico mejoró al lograr el eutiroidismo; disminuyó la concentración de colesterol total (Ct), de colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), de triglicéridos (Tg), y aumentó el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL). Los cambios en el C-HDL, el C-LDL y el índice C-LDL/C-HDL fueron significativos al año de tratamiento ($p=0,03$; $0,02$ y $0,02$ respectivamente). Al suspender la Levotiroxina se produjo una elevación significativa en la concentración promedio de TSH (6,7 uU/mL), y su normalización al reiniciar la terapia (2 uU/mL), con niveles de T4L dentro del rango normal. Se observó elevación de Ct, Tg y C-LDL y disminución del C-HDL al suspender el tratamiento y mejoría al reiniciarlo, siendo significativos los cambios en los Tg ($p=0,004$) y en el C-HDL ($p=0,02$). Un comportamiento similar presentaron los índices aterogénicos ($p=0,04$ para el Ct/C-HDL y $p=0,003$ para el C-LDL/C-HDL). La dosis promedio de levotiroxina para lograr el eutiroidismo fue de 0.043mg/día (2,1 ug/kg/día).

Conclusiones: El perfil lipídico de niños con HS mejora significativamente con el tratamiento de Levotiroxina.

Palabras clave: Niños, hipotiroidismo subclínico, levotiroxina, lípidos, lipoproteínas.

ABSTRACT

Objectives: to assess the effect of Levothyroxine treatment on lipid metabolism in children with subclinical hypothyroidism (SH).

Methods: Eleven children, 5 boys and 6 girls, aged from 4 to 11, all of them with permanent SH (normal FT4 and high TSH in two determinations made at an interval of four months of difference) were follow up during 20 months. Treatment with Levothyroxine (2 ug/kg/day) was given, and thyroid function tests and lipid profile were analyzed after four and twelve months. To assure the relationship between the lipid profile and the Levothyroxine treatment, this therapy was discontinued to nine patients during four months, and then it was continued for four months more. The same tests were analyzed, with and without treatment.

Results: Lipid profile improved when euthyroidism was obtained; total cholesterol (Tc) levels, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, and triglyceride (Tg) levels decreased and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels increased. Changes in HDL-C, LDL-C, and the HDL-C/LDL-C index were significant after a year of treatment ($p=0,03$; $0,02$, and $0,02$ respectively). When Levothyroxine was discontinued, elevated levels in the mean concentration of TSH (6,7 uU/ml) were observed, and when the treatment continued, the levels normalized (2 uU/ml). The FT4 levels were in normal rates. Elevated levels of Tc, Tg, and LDL-C and low levels of HDL-C were observed when the treatment was discontinued, and a significant recuperation was observed at restarting the treatment with significant changes in Tg ($p=0,004$) and HDL-C ($p=0,02$). The atherogenic indexes showed a similar behavior ($p=0,04$ for Tc/HDL-C and $p=0,003$ for LDL-C/HDL-C). Mean dose of Levothyroxine to reach euthyroidism was 0.043 mg/day (2,1 ug/kg/day).

Conclusions: Lipid profile of children with SH improves considerably following the treatment with Levothyroxine.

Key Words: Children, subclinical hypothyroidism, levothyroxine, lipids, lipoproteins.

Artículo recibido en: Septiembre 2006. Aceptado para publicación en: Octubre 2006.

Dirigir correspondencia a: Dra.Mariela Paoli de Valery. Email:paolimariela@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HS) es una entidad caracterizada por elevación de la tirotropina sérica (TSH) asociada a valores normales de triyodotironina libre (T3L) y tetrayodotironina libre (T4L), en presencia o no de síntomas¹. La mayoría de estos pacientes tienen tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto), aunque también se presenta como una complicación del tratamiento de la enfermedad de Graves, el cáncer de tiroides u otra patología tiroidea. El reemplazo inadecuado de Levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo manifiesto (HM), también puede conducir al HS².

La frecuencia de HS es del 4 al 10% en la población general, 7,5 a 8,5% en mujeres, 2,8 a 4,4% en hombres y de 7 a 26% en personas en edad madura^{3,4}. Su frecuencia en la edad infantil no está claramente registrada en la literatura, sin embargo, en nuestra región, se demostró una frecuencia de 6,4% de HS en un grupo de 187 niños de 1 mes a 4 años de edad⁵, mayor a la reportada en Cerdeña (Italia) que fue de 0,95% en escolares⁶.

La mayor frecuencia de hiperlipidemia y enfermedad cardíaca isquémica en pacientes con HM, ha aumentado el interés por el estudio de las hormonas tiroideas y su interrelación con el metabolismo lipídico^{7,8}. En el adulto con HS, tanto la presencia de dislipidemia como la respuesta al tratamiento no están totalmente claras, sin embargo, existe evidencia de que la tasa de enfermedad cardíaca isquémica y de enfermedad vascular periférica está aumentada, aún en los grados más leves de hipofunción tiroidea y que existe una relación positiva entre anomalías lipídicas y el grado de disfunción tiroidea⁹⁻¹². En el Estudio de Prevalencia de Enfermedades Tiroideas de Colorado, con 25.862 participantes, los sujetos con HS, con una modesta elevación de TSH (TSH entre 5 y 10 μ U/ml) tuvieron niveles de colesterol total (Ct), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos (Tg) significativamente más altos que los eutiroideos⁴. Recientemente, Walsh et al.(2005)¹³ también mostraron la elevación de C-LDL en su estudio poblacional.

Algunos autores consideran que es razonable la estrategia de usar Levotiroxina en pacientes con HS y colesterol elevado, dado que es beneficioso para disminuir tanto el Ct como el C-LDL, reduciendo de esta manera el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, la decisión de tratar o simplemente seguir al paciente va a depender de las anomalías bioquímicas, clínicas y de si el riesgo de complicaciones es mayor con o sin tratamiento. La mayoría de los autores están a favor de dar tratamiento, debido a las evidencias de que la función de los órganos blanco mejora de una manera similar aunque menos

evidente que la observada en el HM¹⁷⁻²⁰. Estos hallazgos sugieren que el HS es una condición de hipotiroidismo tisular mínimo más que sólo un estado de compensación en el cual el incremento de TSH es requerido para mantener concentraciones normales de hormonas tiroideas; representa un estadio temprano de una enfermedad tiroidea que puede tener ciertas manifestaciones, así como progresar a un HM²¹. Si este es el caso, los pacientes con HS debieran ser considerados potenciales candidatos para terapia con Levotiroxina.

En los niños con HM se ha reportado un efecto beneficioso del tratamiento con hormona tiroidea sobre el perfil lipídico²²⁻²⁴. Son pocos los estudios sobre lípidos en niños con HS. Nuestro grupo reportó un perfil lipídico aterogénico en estos niños, dado principalmente por una disminución significativa del colesterol de alta densidad (C-HDL)²⁵. Este hallazgo es similar al encontrado en mujeres en edad media de la vida con HS, quienes mostraron un C-HDL que aumentó significativamente con el tratamiento de Levotiroxina¹⁸.

El tratamiento del HS en niños es controversial; Moore²⁶ recomienda indicar tratamiento solo en aquellos niños que presenten manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, bocio o valores de TSH muy elevados, y en el resto de los niños, mantener un seguimiento expectante. Por el contrario, Fatourechí²⁷, en su revisión sobre el tema (2001) refiere que todos los niños y adolescentes, mujeres embarazadas y mujeres que desean salir embarazadas con HS, deben recibir tratamiento y menciona que una dosis diaria de 0,025 a 0,075 mg de Levotiroxina es usualmente adecuada para normalizar los niveles de TSH en suero.

Los cambios que favorecen la enfermedad cardíaca aterosclerótica en adultos, pueden iniciarse en la edad infantil por ello, está indicado identificar los factores de riesgo tempranamente y tomar las medidas preventivas pertinentes²⁸⁻³¹. De allí la necesidad de investigar si estos niños con HS mejoran su perfil lipídico con el tratamiento de Levotiroxina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Como resultado de un despistaje de enfermedad tiroidea realizado en el Laboratorio del Centro de Desarrollo Infantil (Lab-CDI) en niños procedentes de diferentes escuelas, así como de la consulta de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), se detectaron 11 niños de ambos sexos, entre 4 y 11 años de edad, con hipotiroidismo subclínico (HS) permanente que participaron en un estudio previo²⁵; se les invitó a continuar en este estudio de

seguimiento bajo tratamiento con Levotiroxina y aceptaron. El diagnóstico se realizó por el hallazgo de valores de tiroxina libre (T4L) dentro del rango de referencia normal y de tirotropina (TSH) por encima del límite superior del rango normal (4,65 mU/mL) en dos determinaciones realizadas con 4 meses de diferencia. Este punto de corte del nivel de TSH para diagnosticar HS fue calculado por el promedio + 2 desviaciones estándar de los niveles séricos de TSH obtenida de 283 niños sanos, de ambos sexos, de 2 a 9 años de edad. Se excluyeron los niños con patologías crónicas o agudas no tiroideas o que ingerían medicamentos que modifican la función tiroidea o el metabolismo de los lípidos, tales como: patologías hepáticas, gastrointestinales, renales, síndrome de Cushing, hipopituitarismo, diabetes mellitus, uso de glucocorticoides, diuréticos y anticonvulsivantes. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Institución para la realización de este trabajo.

Protocolo: A los niños seleccionados y con el previo consentimiento de los padres, o quien fuere su representante, se les realizó una evaluación que incluyó:

1. Historia clínica y Examen Físico en el que se realizó: toma de talla medida con estadiómetro de Harpenden y calculada por el promedio de tres tomas, peso e índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$).
2. Se les tomó muestra de sangre en ayunas de la vena antecubital, que posteriormente se centrifugó para la obtención de plasma y se realizó Lipidograma, que incluyó determinaciones plasmáticas de Tg, Ct, y C-HDL.
3. Se les administró tratamiento con Levotiroxina (Thyrax-Lab.Organón) en la presentación de tabletas de 0,025 mg calculada a una dosis de inicio de 2 ug/kg/día, la cual se ajustó a las 6 semanas de acuerdo a nuevas determinaciones de T4L y TSH, para asegurar así unos niveles hormonales normales. Este tratamiento se mantuvo durante un año, haciendo un lipidograma a los 4 meses y al año. Considerando el limitado número de participantes y con el propósito de afianzar la relación entre el perfil lipídico y el tratamiento con Levotiroxina, a nueve niños se le suspendió el tratamiento durante cuatro meses y se reinició por cuatro meses mas, realizando los mismos análisis, sin tratamiento y con tratamiento nuevamente.

Métodos: La determinación de tiroxina libre (T4L) y de tirotropina (TSH) se realizó en el Lab-CDI de Mérida, mediante la técnica de Inmunofluorescencia (Delfia Walac, Finlandia). El rango normal de T4L del estuche

comercial fue de 0,76 a 1,31 ng/dL, y de TSH: 0,30-3,80 $\mu\text{U}/\text{mL}$. El coeficiente de variación interanálisis e intraanálisis para TSH fue de 6 y 5,4% y para la T4L fue de 4,1 y 3% respectivamente. La determinación de Tg, Ct y C-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Beohringer Mannheim Diagnostica y auto analizador Technicon. El C-HDL se obtuvo después de precipitación con cloruro de manganeso 2M^{32} . El C-LDL se calculó por la fórmula de Friedewald³³: $\text{C-LDL} = \text{Ct} - (\text{Tg}/5 + \text{C-HDL})$. Con estos resultados se calcularon los índices aterogénicos Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL. El Lipidograma se realizó en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado y se procesaron en el mismo ensayo.

Análisis Estadístico: Las variables son continuas y se presentan en promedio \pm DE. La comparación y significación estadística de las diferencias entre las variables antes y después de 4 meses y un año de tratamiento, se establecieron mediante la aplicación del test no paramétrico de Wilcoxon (para datos pareados). La significación estadística de los cambios observados en las variables después del año de seguimiento, al retirar y reiniciar el tratamiento, fue determinada por el Modelo Lineal General de Medidas Repetidas. Se consideró significativo un valor de $P < 0,05$. Los datos fueron procesados en el programa SPSS versión 10.

RESULTADOS

En el estudio participaron 11 niños, cinco varones y seis hembras, con edades comprendidas entre 4 y 11 años, con promedio de 6 ± 2 años de edad, con peso promedio de $21,6 \pm 6,6$ kg, talla de $115,4 \pm 12,6$ cm e IMC de $15,9 \pm 2,4$ kg/m^2 . Dos de los varones tenían sobrepeso. Es de hacer notar que durante el seguimiento, estas medidas antropométricas se mantuvieron en los mismos percentiles de inicio. Los anticuerpos antitiroideos fueron negativos en todos los casos.

En la tabla I se muestran los valores de TSH y T4L antes y después de 4 meses y 1 año de tratamiento. La dosis promedio de levotiroxina para lograr el eutiroidismo fue de 0.043 mg ($2,1 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{día}$). Puede observarse claramente que el valor promedio de TSH se encuentra elevado al inicio del estudio y mejora posterior al mismo, tanto a los 4 meses como al año ($p=0,008$), alcanzando niveles normales. En cuanto al valor de T4L, no se observaron variaciones importantes en el grupo antes y después de 4 meses de tratamiento y se observó una elevación significativa al año, aunque aún dentro del rango normal.

En la tabla II se presenta el efecto del tratamiento con

levotiroxina sobre los niveles de lípidos sanguíneos; se observa que los niveles promedio de Tg, Ct, C-LDL y los índices aterogénicos pre-tratamiento, se encuentran dentro del rango normal, pero el de C-HDL está hacia el límite inferior (National Cholesterol Education Program, 1991)³⁴; además, 7 niños (63,6%) presentaron niveles individuales de C-HDL menores de 40 mg/dL. La Levotiroxina mejoró en general el perfil lipídico, observándose disminución en el Ct, el C-LDL, los Tg y las relaciones aterogénicas Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL y aumento en el C-HDL. Los cambios en el C-HDL, el C-LDL y el índice C-LDL/C-HDL llegaron a ser significativos estadísticamente al año de tratamiento (p=0,03; 0,02 y 0,02 respectivamente).

En las Figs. 1, 2 y 3 se muestra el comportamiento en el tiempo de las variables estudiadas, partiendo desde los valores promedio al año post-tratamiento (presentados en las Tablas 1 y 2), cuando se suspende la Levotiroxina, luego a los 4 meses sin tratamiento, momento en que se inicia de nuevo y finalmente a los cuatro meses bajo tratamiento. En este seguimiento participaron 9 de los 11 niños con HS del inicio. Con claridad se observa, en la Fig. 1, la elevación significativa del nivel promedio de TSH al suspender el tratamiento (6,7 uU/mL), por encima de los niveles de referencia y la normalización al reiniciarlo (2 uU/mL) (p=0,04). Los niveles de T4L también presentaron cambios estadísticamente significativos, disminuyeron sin tratamiento (1 ng/dL) y aumentaron al reiniciarlo (1,1 ng/dL) aunque nunca

fuera del rango normal (p=0,03).

En relación al perfil lipídico, se observó elevación de Ct (146,2 mg/dL), de Tg, (130,7 mg/dL), de C-LDL (78,3 mg/dL) y disminución del C-HDL (42,4 mg/dL) al suspender el tratamiento y mejoría al reiniciarlo (135,3; 85,4; 68,7 y 52,6 mg/dL, respectivamente), siendo estadísticamente significativos los cambios en los Tg (p=0,004) y en el C-HDL (p=0,02) (Fig. 2). Un comportamiento similar se observa con los índices aterogénicos, observándose una elevación al suspender el tratamiento a 3,7 y disminución al reiniciarlo a 2,7 en el Ct/C-HDL y de 2 sin tratamiento y 1,4 con

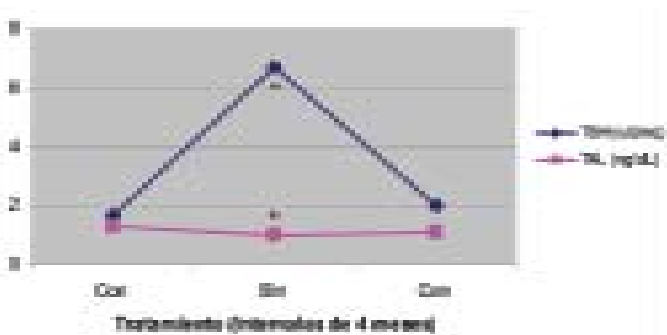


Fig 1. Seguimiento de niveles de TSH y T4L en niños con hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento. Promedios (n=9). *p<0,05

Tabla I. Hormonas tiroideas en niños con hipotiroidismo subclínico antes y después de 4 meses y un año de tratamiento con Levotiroxina. Promedio ± desviación estándar.

Hormonas Tiroideas	Pre-Tratamiento (n= 11)	4 meses Post-Tratamiento (n= 11)	1 año Post-Tratamiento (n= 11)
TSH(μU/mL)	8,2 ± 5,8	3,2 ± 1,4*	1,7 ± 0,5*
T4L(ng/dL)	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,3±0,3*

*p=0,008 vs pretratamiento

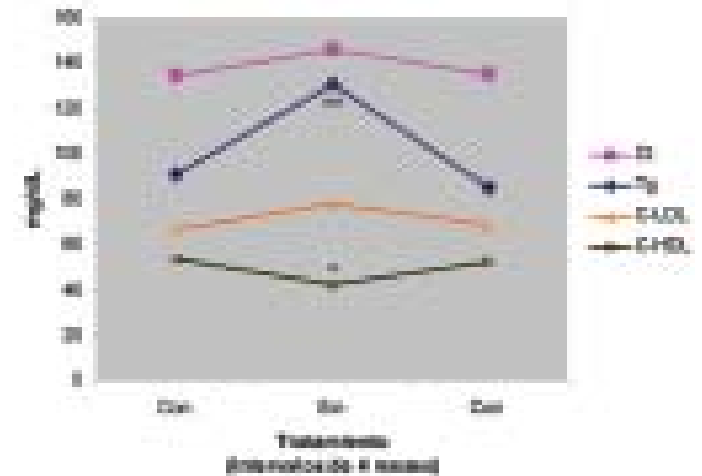


Fig 2. Seguimiento de los niveles de lípidos sanguíneos en niños con hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento. Promedios (n=9). *p=0,04; **p=0,003.

Tabla II: Niveles de lípidos sanguíneos en niños con hipotiroidismo subclínico, antes y después de 4 meses y un año de tratamiento con Levotiroxina. Promedio ± desviación estándar.

Variables	Pre-Tratamiento (n= 11)	4 meses Post-Tratamiento (n= 11)	1 año Post-Tratamiento (n= 11)
Tg(mg/dL)	94,4±55,2	63,8±26,0	90,7±30,0
Ct (mg/dL)	142,6±37,9	133,8±42,0	134,7±23,1
C-HDL(mg/dL)	38,1±8,6	42,4±7,4	53,9±16,7*
C-LDL (mg/dL)	89,0±28,2	89,0±26,1	66,6±18,0**
Ct/C-HDL (mg/dL)	3,9±1,1	3,2±1,0	2,7±0,8
C-LDL/C-HDL (mg/dL)	2,4±0,8	2,1±0,7	1,4±0,6**

* p=0,03 vs Pre-tratamiento ** p=0,02 vs Pre-tratamiento

tratamiento en el C-LDL/C-HDL. Estos cambios fueron significativos, p=0,04 para el Ct/C-HDL y p=0,003 para el C-LDL/C-HDL (Fig. 3).

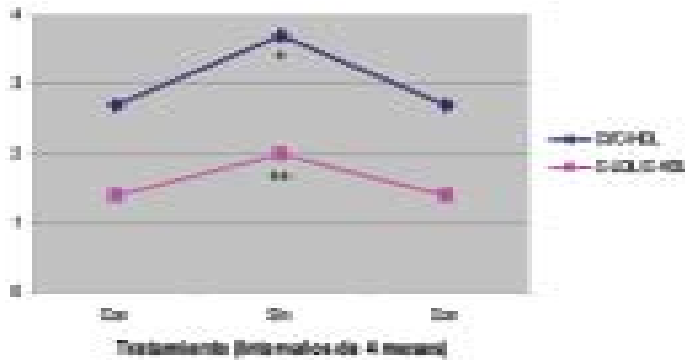


Fig. 3: Seguimiento de los índices aterogénicos Colesterol total/C-HDL y C-LDL/C-HDL en niños con hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento. Promedio (n=9). *p=0,04; **p=0,003.

DISCUSIÓN

En este estudio se hace un seguimiento durante 20 meses a un grupo de niños con HS en relación a los niveles de lípidos sanguíneos y el tratamiento con Levotiroxina. Como se reportó previamente²⁵, los niños con HS presentaron inicialmente un nivel de C-HDL bajo y significativamente menor al de los controles eutiroideos y una tendencia a niveles más altos de Tg, Ct y C-LDL, aunque aún dentro del rango normal. Con el tratamiento, se muestra que el perfil lipídico mejora notablemente, siendo más evidente al año de estar recibiendo la terapia y principalmente debido a la disminución significativa del C-LDL y la elevación del C-HDL.

En vista del escaso número de niños participantes, se realizó una estrategia que nos permitiera afianzar la relación entre el perfil lipídico y el tratamiento con Levotiroxina; así, se suspendió el tratamiento por 4 meses y se reinició nuevamente. Esta intervención nos permitió comprobar estadísticamente el efecto del tratamiento con Levotiroxina, donde sin dudas se observa la alteración en el perfil lipídico al suspender la terapia (aumento de Tg, Ct, C-LDL y disminución de C-HDL) y la mejoría al reiniciarla, principalmente notoria en los niveles de Tg y C-HDL, así como en los índices aterogénicos Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL.

Se considera que este es un aporte importante a la literatura médica ya que no se encontraron estudios de este tipo en niños con HS. Se puede decir que el comportamiento es muy similar al observado en los adultos, en quienes se han realizado la mayoría de los estudios. En el metanálisis de Danese et al. 2000¹⁴, en pacientes adultos con HS, se observó una mejoría del perfil lipídico con el tratamiento de Levotiroxina en todos los estudios incluidos. Canturk et al. en el 2003^{b35} muestran una significativa reducción en los niveles de Ct y C-LDL después de 6 meses de tratamiento con Levotiroxina en un grupo de mujeres en edad media

de la vida con HS; concluyen en que este tratamiento disminuye el riesgo de enfermedad arteriosclerótica por este mecanismo.

En relación al C-HDL, de los 10 estudios reportados por Danese et al.¹⁴ en pacientes con HS, cinco mostraron aumento del C-HDL con el tratamiento de Levotiroxina, cuatro mostraron más bien disminución y uno no presentó cambios. Otros estudios realizados en adultos con HS, mostraron también que los valores séricos de C-HDL disminuidos mejoraron después de recibir tratamiento con Levotiroxina^{7,18}. Se puede observar que hay controversias en cuanto al efecto del hipotiroidismo subclínico sobre los valores de C-HDL, e incluso en los casos de hipotiroidismo manifiesto; así, algunos estudios en adultos con HM, mencionan que los valores de C-HDL están disminuidos^{36,37}. Por el contrario, Tan et al. 1998³⁸, quienes estudiaron 18 paciente con hipertiroidismo y 17 con hipotiroidismo, observaron que en los pacientes con hipertiroidismo el C-HDL estaba disminuido mientras que en los pacientes con hipotiroidismo el C-HDL estaba elevado, específicamente la fracción HDL².

La disfunción tiroidea produce cambios en el metabolismo de las lipoproteínas debido a la regulación ejercida por las hormonas tiroideas sobre las enzimas clave en el metabolismo de las lipoproteínas y sobre la actividad de los receptores³⁸⁻⁴¹. La alteración mas evidente en el hipotiroidismo es la reducción en el número de receptores para LDL en el hígado, lo que conduce a una disminución en el aclaramiento de esta lipoproteína y un aumento del C-LDL en sangre^{41,42}. El efecto ejercido por las hormonas tiroideas sobre el C-HDL es mas complicado y al parecer es mediado a través del efecto sobre la lipasa hepática (LH), la proteína trasferidora de esteres de colesterol (CETP) y la formación y degradación de la Apoproteína AI (Apo AI), principal componente proteico de la HDL^{38,39,41}. En este sentido, se ha reportado en el hipotiroidismo una actividad disminuida de la LH y la CETP que conllevan a un aumento de la HDL, ya que la primera está involucrada con el catabolismo de esta lipoproteína a nivel hepático y la segunda con la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas y en el metabolismo del C-HDL³⁸. Este mecanismo podría explicar el hallazgo de niveles de C-HDL elevados reportados en algunos casos de hipotiroidismo manifiesto^{14,38,43}, sin embargo no da explicación satisfactoria al hallazgo de C-HDL bajo reportado por nosotros²⁵ y otros autores^{7,44} en el HS.

Por otro lado, el estudio experimental de Huesca-Gómez et al (2002)⁴¹, muestra que en ratas tiroidectomizadas, que no presentan actividad de CETP, los niveles de HDL están bajos debido a una importante disminución en la síntesis de la Apo AI, a pesar de que

su catabolismo también se encuentra reducido. Es posible que este metabolismo alterado de la HDL también esté presente en el humano con hipotiroidismo, donde a diferencia de las ratas, la actividad disminuida de la CETP, que tiene una correlación inversa con el HDL, puede en ciertos casos, atenuar o enmascarar los niveles bajos esperados de HDL. Con base en estas evidencias, se podría pensar que el grado de deficiencia de hormonas tiroideas podría tener efectos diferentes; así, una deficiencia leve de la función tiroidea, como se observa en el HS, podría no tener actividad sobre la acción de la CETP pero sí sobre la síntesis de Apo AI, mientras que en las deficiencias más severas como en el hipotiroidismo manifiesto, se observaría tanto una disminución de la actividad de la CETP como de la síntesis de Apo A-I. Esto podría explicar los niveles bajos de C-HDL observados en el HS, así como su normalización con el tratamiento, versus los niveles normales o altos observados en el hipotiroidismo manifiesto^{18,38}. Se deben realizar otros estudios para aclarar definitivamente el efecto de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo del C-HDL.

Los niños de este estudio tuvieron un tiempo de 4 meses de observación y varias determinaciones de TSH y T4L, antes de diagnosticar el HS, lo cual es importante resaltar debido a la alta frecuencia de normalización espontánea de las concentraciones de TSH a estas edades²⁶. En nuestro estudio previo²⁵, se comprobó que el HS en niños puede ser una condición transitoria, ya que el 41% de ellos normalizaron espontáneamente sus valores de TSH; se enfatiza la importancia de realizar un seguimiento de varios meses a los niños y como mínimo, tener dos determinaciones de TSH elevadas antes de establecer un diagnóstico definitivo o de iniciar tratamiento médico con Levotiroxina.

De igual manera, es de hacer notar el grado leve de hipofunción tiroidea de los niños estudiados, pues los valores de TSH en la mayoría de los pacientes (9 pacientes-82%) fue menor de 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ presentándose apenas 2 pacientes con valores de TSH superiores a 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$. A pesar de ello, las anomalías lipídicas asociadas fueron evidentes. Esto apoya observaciones como la de Serter et al. 2004¹⁶ quienes concluyen en su estudio, que aún pequeñas elevaciones de TSH están asociadas con cambios en el perfil lipídico, suficientes para aumentar el riesgo cardiovascular y que estos cambios son corregidos al lograr el eutiroidismo. Se oponen a otras observaciones donde no se han reportado alteraciones lipídicas en pacientes con HS o que solo se han visto en pacientes con niveles de TSH mayores de 10 uU/mL ⁴⁵.

El estudio Rotterdan (2000)¹¹ y más recientemente el de Imaizumi et al. (2004)¹² demuestran que existe un

riesgo aumentado de aterosclerosis e infarto del miocardio en pacientes mayores con HS. El hallazgo de un perfil lipídico aterogénico (C-LDL alto; C-HDL bajo) podría ser el mecanismo por el cual se observa una mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica en el HS y por lo que se debe considerar como un factor de riesgo cardiovascular. De hecho, se demostró un engrosamiento de la capa media-íntima de la carótida, asociada directamente con los niveles de Ct, C-LDL y de TSH, que mejoró significativamente con el tratamiento de Levotiroxina⁴⁶. Además de las anomalías lipídicas, en pacientes con HS se han reportado otros factores de riesgo cardiovascular, como son alteraciones de la función endotelial^{47,48}, una inflamación de bajo grado caracterizado por elevación de la proteína C reactiva⁴⁹⁻⁵⁰, un estado de hipofibrinólisis e hipercoagulabilidad⁵¹, entre otros, que podrían contribuir a la asociación entre HS y enfermedad isquémica.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular se debe considerar aún desde temprana edad, ya que los cambios que favorecen la enfermedad cardíaca aterosclerótica en el adulto, se pueden iniciar desde la edad infantil. Según algunos autores, las estrías grasas encontradas en la aorta y carótida de los niños podrían progresar a placas fibrosas y luego a lesiones ateromatosas clínicamente significativas en la edad adulta, las cuales se han asociado con anomalías lipídicas²⁸⁻³⁰. Si la terapia con Levotiroxina tiene un beneficio a largo plazo en este aspecto es aún controversial, por lo cual Palmieri et al. 2004²¹ aconsejan en la población adulta, que hasta tener respuestas inequívocas a través de estudios aleatorizados, controlados y prospectivos, se debe prescribir la terapia individualizando cada caso, tomando en cuenta el riesgo de progresión en la falla tiroidea y el riesgo de eventos cardiovasculares.

La administración de Levotiroxina también es controversial en niños con HS, y hay muy pocas observaciones al respecto; sin embargo, si consideramos al HS como una deficiencia tisular leve de hormonas tiroideas, y conociendo la necesidad de las mismas para obtener un adecuado crecimiento lineal, una maduración esquelética normal, un apropiado aprendizaje, una adecuada función cardiovascular, entre otras funciones, se podría pensar que así como tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, también podría ser de beneficio en todos estos procesos.

Es de hacer notar que la dosis promedio necesaria para normalizar los niveles de TSH en este grupo de pacientes con HS fue de 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, que es mucho menor a la necesaria para tratar el HM, la cual es en los niños de 1 a 5 años, de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y en los de 5 a 10

años, de 4 µg/kg/día; se debe insistir en este aspecto con el objeto de evitar la producción de un hipertiroidismo exógeno en estos sujetos. Este hecho se ha mencionado claramente en los estudios realizados en adultos con HS¹⁸, sin embargo son pocos los realizados en niños y adolescentes.

De acuerdo a nuestros resultados se concluye que el perfil lipídico de niños con HS mejora significativamente con el tratamiento de Levotiroxina y se considera importante realizar mediciones de lípidos para detectar alteraciones que pudieran ser aterogénicas y llevar o inducir posteriormente a enfermedad cardiovascular. De igual manera, se recomienda indicar tratamiento con Levotiroxina en los casos de niños con HS asociado con trastornos lipídicos, teniendo la precaución de utilizar dosis bajas de levotiroxina y monitorizar los niveles de TSH y T4L para mantenerlos dentro del rango normal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mc Dermott M, Ridgway E. Subclinical Hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-4590.
2. Hamburger JI, Meier DA, Szpunar WE. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 267-268.
3. Bagchi N, Brown TR, Parish R. Thyroid dysfunction in adult over age 55 year. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785-787.
4. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Rigwai Ch. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
5. Paoli-Valeri M, Mammán-Alvarado D, Jiménez-Lopez V, Arias-Ferreira A, Bianchi G, Bellabarba G. Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en niños sanos y con alteraciones neurológicas en el estado Mérida Venezuela. *Invest Clin* 2003; 44:209-218.
6. Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu M, Secci G, Atzeni F, Taberlet A, Balestrieri A, Martino E, Grasso L, Songini M, Bottasso G, Mariotti S, and the Sardinian School Children Study Group. The Sardinian autoimmunity study: three studies on circulation antityroid antibody. In the Sardinian SchoolChildren: Relationship to the goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 849-857.
7. Althaus B, Staub J, Riff A, Oberhansli A, Stahelin B. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 157-163.
8. Porkka K, Viikari J. Should children or young adults be screened for serum lipid levels to prevent adult coronary heart disease? Experience from the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *J Inter Med* 1994; 236: 115-123.
9. Tieche M, Lupu G, Gutzwiller F, Grob P, Buergi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease?. *Br Heart J* 1981; 46: 202 - 206.
10. Lindsay R, Toft A. Hypothyroidism. *Seminars* 1997; 349: 413-417.
11. Hak A, Pols H, Visser T. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-278.
12. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.
13. Walsh J, Bremner A, Bulsara M, O'Leary P, Leedman P, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 670-675.
14. Danese M, Ladenson P, Meinert C, Powwe N. 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.
15. Cooper D. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-265.
16. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 897-903.
17. Sklar C, Oazi R, David R. Juvenil autoimmune thyroiditis. *AJDC* 1986; 140: 877-880.
18. Paoli M, Bellabarba G, Velásquez E, Mendoza S, Molina C, Wang P. Sex steroid, lipids and lipoprotein cholesterol in Women with subclinical and over hypothyroidism before and after L-thyroxin therapy. *Clin Chim Acta* 1998; 275: 81-91.
19. Cooper D, Halpern R, Wood L. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *Ann Inter Med* 1998; 129: 135-138.
20. Gharib H, Tuttle R, Baskin H, Fish L, Singer P, McDermott M. Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: a join statement on management from the AACE, ATA and ES. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581-585.
21. Palmieri E, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol* 2004; 3: 233-244.
22. Asami T, Touru K, Uchiyama M. Effects of L-thyroxine on lipid profiles in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 132:12 -24.
23. Barbagallo C, Aversa M, Liotta A, La Grutta S, Maggio C, Casimiro L, Cafalua A, Natarbartolo A. Plasma leveles of lipoproteins and lipoprotein in congenital hypothyroidism: effects of L-thyroxine substitution therapy. *Metabolism* 1995; 44:1283 -1287.
24. Romaldini J. Effect of thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996; 6:183 -188.
25. Paoli-Valeri M, Guzmán M, Jiménez-López V, Arias-Ferreira A, Briceño-Fernández M, Arata-Bellabarba G.

- Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 128-134.
26. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 293-297.
 27. Fatourechí V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 4130-417.
 28. Strong JP, Malcom GT, Macmahan CA. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA* 1999; 281: 727-735.
 29. Williams CH, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steimberg J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular Health in Childhood: hypertension, and obesity in the young (AHOY) of the council of cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 143 - 160.
 30. Davies H. Atherogenesis and the coronary arteries in childhood. *Int J Cardiol* 1994; 28: 283-292.
 31. Haust M. The genesis of atherosclerosis in pediatric age - group. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 253 - 271.
 32. Ishikawa T, Brazier J, Esteiner P, Steward L, Gartside B, Glueck C. A study of the heparin-manganese chloride methods for determination of plasma alpha-lipoprotein cholesterol concentration. *Lipids* 1976; 11: 628-639.
 33. Friedewald W, Levy R, Friderickson D. Estimation of the concentration of low density protein cholesterol in plasma, without use of the preparate ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 449-515.
 34. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. National Institutes of Health (US). Publication No. 91-2732, Bethesda, USA September 1991.
 35. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun L, Canturk N, Ozden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2003^b; 29: 307-316.
 36. Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyperthyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta* 1987; 162: 155 -163.
 37. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 17-20.
 38. Tan KB, Shiu SW, Kung AW. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper and hypothyroidism. *Jl of Clin Endocrin and Metab* 1998; 83: 140-143.
 39. Tall KBC. Plasma cholesteryl ester transferprotein. *J Lipid Res* 1993; 34: 1255-1274.
 40. Duntas I. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-293
 41. Huesca-Gómez C, Franco M, Luc G, Montaña L, Massó F, Posadas-Romero C, et al. Chronic hypothyroidism induces abnormal structure of high-density lipoproteins and impaired kinetics of apolipoprotein A-I in the rat. *Metabolism* 2002; 51: 443-50.
 42. Ozata M, Yildirmkaya M, Yilmaz K, Kutluay T, Coracki A, Beyan Z, Guandogan M. The effects of thyroid status on serum apolipoprotein A-I containing lipoprotein particles. *Horm Metab Res.* 1998; 30:217-221.
 43. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, Lyunhall S, Lundquist G, Vessby B, Wide L. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidis, The effect of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 1-10.
 44. Caron C, Parra H, Hoff M. Decrease HDL-Cholesterol in subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33:519-524.
 45. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patient with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 355-361.
 46. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima media thickness in subclinical hypothyroidism: a doble blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-2106.
 47. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effects of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731-3737.
 48. Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Georgian Med News* 2005; 129: 57-60.
 49. Kvetny J, Heldgaard P, Bladbjerg E, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increase tryglyceride levels and predicts cardiovascular disease in men below 50 years. *Clin Endocrinol (Ox)* 2004; 61: 232-238.
 50. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52: 89-94.
 51. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun L, Canturk N, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003^a; 13: 971-977.

AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de Los Andes, Código: M-646-99-07-B.