

# Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico

M. Paoli-Valeri<sup>a</sup>, M. Guzmán<sup>a</sup>, V. Jiménez-López<sup>b</sup>, A. Arias-Ferreira<sup>b</sup>,  
M. Briceño-Fernández<sup>b</sup> y G. Arata-Bellabarba<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela. <sup>b</sup>Centro de Desarrollo Infantil de Mérida. Centro de Estudio y Prevención del Retardo Mental y Alteraciones del Desarrollo. Mérida. Venezuela. <sup>c</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiopatología. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

## Objetivo

Evaluar el perfil lipídico en niños con hipotiroidismo subclínico.

## Pacientes y métodos

Se estudiaron 46 niños de ambos sexos, en edades comprendidas entre 2 y 9 años, 17 con hipotiroidismo subclínico (grupo de estudio) y 23 niños sanos (grupo control). El hipotiroidismo subclínico se diagnosticó cuando los niveles de tirotrópina (TSH) fueron mayores de 4,65  $\mu$ U/ml y los de tiroxina libre ( $T_4$ L) fueron normales. Los niños con hipotiroidismo subclínico se observaron por 4 meses sin intervención alguna y se les tomó nueva muestra para TSH y  $T_4$ L con el objeto de corroborar el diagnóstico. Se les realizó una historia clínica completa y se les tomó muestra de sangre para lipidograma, que incluyó triglicéridos, colesterol total (CT), colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y el cálculo del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL); además se determinaron los anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG) y antiperoxidasa (anti-TPO).

## Resultados

De los 17 niños que presentaron niveles séricos elevados de TSH al inicio, 7 (41,2%) los normalizaron a los 4 meses, por lo que fueron excluidos. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la edad, peso, talla e índice de masa corporal entre el grupo de estudio y el control. Los niveles de anticuerpos anti-TPO y anti-TG no fueron diferentes entre los grupos. El nivel plasmático promedio de c-HDL fue significativamente más bajo en los niños con hipotiroidismo subclínico que en los controles ( $p < 0,05$ ) y se observó una asociación estadística significativa ( $p < 0,013$ ) entre la presencia de este proceso y la mayor frecuencia de niveles bajos de c-HDL.

## Conclusión

El hipotiroidismo subclínico puede ser una condición transitoria en un porcentaje importante de niños. Los ni-

ños con hipotiroidismo subclínico presentan una disminución significativa en los niveles de c-HDL, lo cual sugiere un patrón lipídico aterogénico en esta entidad.

## Palabras clave:

Niños. Lípidos. Lipoproteínas. Hipotiroidismo subclínico.

## ATHEROGENIC LIPID PROFILE IN CHILDREN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

### Objective

To evaluate lipid profile in children with subclinical hypothyroidism.

### Patients and methods

Forty-six children of both sexes aged between 2 and 9 years old, 17 with subclinical hypothyroidism (study group) and 23 healthy children (control group), were studied. Subclinical hypothyroidism was diagnosed when levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) were greater than 4.65  $\mu$ U/mL and those of free thyroxin ( $fT_4$ ) were normal. Children with subclinical hypothyroidism were observed for 4 months with no interventions and TSH and  $fT_4$  were again determined to confirm the diagnosis. A complete medical history was taken and a blood sample was extracted for lipid determinations including triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Anti-thyroglobulin antibodies (ATGA) and antithyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies were also determined.

### Results

Of the 17 children who initially presented elevated serum TSH levels, seven (41.2%) had normal levels at 4 months and were consequently excluded. No significant differences were found in age, weight, height or body mass index between the study and the control groups. No

**Correspondencia:** Dra. M. Paoli de Valeri.  
Urbanización La Mara, Av. 3, 122. Mérida. Venezuela.  
Correo electrónico: paolimariela@hotmail.com.

Recibido en marzo de 2004.  
Aceptado para su publicación en septiembre de 2004.

differences were found between the two groups in levels of anti-TPO antibodies and ATGA. The mean plasma HDL-C level was significantly lower in children with subclinical hypothyroidism than in controls ( $p < 0.05$ ) and a statistically significant association ( $p < 0.013$ ) was found between the presence of subclinical hypothyroidism and a greater frequency of low HDL-C levels.

### Conclusion

Subclinical hypothyroidism may be transitory in a considerable percentage of children. Children with subclinical hypothyroidism had significantly lower HDL-C levels, suggesting an atherogenic lipid profile in this entity.

### Key words:

*Children. Lipids. Lipoproteins. Subclinical hypothyroidism.*

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones elevadas de tirotrópina (TSH) sérica, con concentraciones normales de tiroxina libre ( $T_4L$ ) y triyodotironina libre ( $T_3L$ ), con o sin manifestaciones clínicas<sup>1</sup>. Paoli-Valeri et al<sup>2</sup> comunican una frecuencia de 6,4% de hipotiroidismo subclínico en un grupo de niños de la Región de los Andes Venezolanos, la cual es elevada si se compara con el estudio de Loviselli et al<sup>3</sup> quienes publicaron una frecuencia de 0,95% de hipotiroidismo subclínico en niños italianos. La mayoría de los pacientes (50 a 70%) tienen tiroiditis autoinmune crónica (Hashimoto), con concentraciones séricas altas de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO)<sup>4,6</sup>. Estudios sobre autoinmunidad tiroidea en niños con hipotiroidismo subclínico son muy escasos; en el estudio realizado en nuestra región, se encontró que sólo uno de 12 niños con hipotiroidismo presentó anticuerpos antitiroideos elevados<sup>2</sup>.

En el hipotiroidismo, tanto la presencia de dislipemia como la respuesta al tratamiento son controvertidas, quizá debido a la variedad de métodos para medir lípidos y a las diferentes definiciones de la disfunción tiroidea. En el estudio poblacional más grande realizado hasta ahora sobre la prevalencia de enfermedades tiroideas realizado en Colorado (EE.UU.)<sup>7</sup>, se comunicó un aumento del colesterol total (CT), del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y de los triglicéridos en los individuos con elevaciones moderadas de TSH. En un trabajo nuestro, pacientes femeninas con hipotiroidismo subclínico presentaron un aumento significativo del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y mejoría del perfil lipídico en general, al tratarlas con levotiroxina<sup>8</sup>. En los niños con hipotiroidismo subclínico no hay estudios al respecto. El proceso de aterosclerosis se inicia desde la edad infantil<sup>9-11</sup> y se ha demostrado una asociación entre las estrías grasas y las placas fibrosas arteriales con la elevación del c-LDL y disminución del c-HDL<sup>12</sup>. Dada la importancia de detectar y tomar medi-

das preventivas en niños con factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica, se realizó este estudio con el fin de evaluar el perfil lipídico en una población de niños venezolanos en edad preescolar y escolar con hipotiroidismo subclínico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Sujetos

Se seleccionaron 40 niños de ambos sexos con edades comprendidas entre 2 y 9 años, 17 con hipotiroidismo subclínico (grupo de estudio), determinado por concentraciones séricas de  $T_4L$  dentro del rango de referencia normal y de TSH por encima del límite superior del rango normal ( $4,65 \mu U/ml$ ), y 23 niños eutiroideos, que representaron el grupo control. Estos sujetos fueron captados al realizar una detección de trastornos tiroideos en dos institutos escolares de la ciudad de Mérida, Venezuela. El punto de corte del nivel de TSH para diagnosticar hipotiroidismo subclínico de  $4,65 \mu U/ml$ , fue calculado por el promedio + 2 desviaciones estándar (DE) de las concentraciones séricas de TSH obtenidos de 283 niños sanos, de ambos sexos, de 2 a 9 años de edad.

Se excluyeron niños con enfermedades o que ingerían medicamentos conocidos de modificar la función tiroidea y el metabolismo lipídico como síndrome de Cushing, hipopituitarismo, diabetes mellitus, obesidad, alteraciones renales y gastrointestinales graves, uso de glucocorticoides, diuréticos y anticonvulsivos.

### Protocolo

Con el objeto de excluir los niños con hipotiroidismo subclínico transitorio, los niños del grupo de estudio se mantuvieron en observación, sin realizar ninguna intervención, durante de 4 meses, al cabo de los cuales se les tomó una nueva muestra de sangre para confirmar el diagnóstico. Se excluyeron 7 niños que tuvieron los niveles de TSH por debajo de  $4,65 \mu U/ml$ , ya que normalizaron de manera espontánea los valores y no cumplían con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Así, el grupo de estudio quedó formado por 10 niños.

A los niños seleccionados, con el previo consentimiento por escrito por parte de sus representantes, así como con la aprobación del Comité de Ética del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, se les realizó una historia clínica que incluyó el interrogatorio sobre síntomas de hipofunción tiroidea y antecedentes familiares de trastornos tiroideos (hasta tercera generación) y un examen físico para determinar la talla (medida con estadiómetro Holtain y calculada por el promedio de tres tomas), el peso, el índice de masa corporal ( $IMC = peso/talla^2$ ) y la presencia de bocio o de signos de hipofunción tiroidea. Se les tomó muestra de sangre después de 10 a 12 h de ayuno, de la vena antecubital, y se centrifugó para la obtención de plasma y suero. Se realizó el lipido-

grama que incluyó la determinación plasmática de triglicéridos, CT y c-HDL. El c-LDL se estimó por la fórmula de Friedewald<sup>13</sup>. Se calcularon los índices aterogénicos CT/c-HDL y c-LDL/c-HDL. El suero se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  y posteriormente se hizo la medición de anticuerpos anti-TPO y anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG).

### Métodos de laboratorio

La determinación de  $T_4L$  y de TSH se realizó mediante la técnica de inmunofluorescencia (Delphia Wallac, Finlandia), en el Laboratorio del Centro de Desarrollo Infantil de Mérida (CDI). El rango normal de  $T_4L$  del estuche comercial utilizado fue de 0,76 a 1,31 ng/dl. El coeficien-

te de variación interanálisis e intraanálisis para TSH fue de 6 y 5,4% y para  $T_4L$  fue de 4,1 y 3%, respectivamente. La determinación de triglicéridos, CT y c-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Boehringer Mannheim Diagnostica y autoanalizador Technicon. El c-HDL se obtuvo después de precipitación con cloruro de manganeso  $2M^{14}$ . Los anticuerpos anti-TPO y anti-TG se determinaron por la técnica de quimioluminiscencia, siendo el coeficiente de variación interanálisis e intraanálisis de 7,8 a 10,5% y 3,5 a 5,6%, respectivamente, para anti-TPO y de 4,2 a 9,1% y 2,3 a 3,9%, respectivamente para la anti-TG. El lipidograma y los anticuerpos se analizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado y se procesaron en el mismo análisis.

### Análisis estadístico

Las variables estudiadas se presentan en promedios  $\pm$  DE. Las variables continuas estudiadas no se ajustaron a una distribución normal, por lo que la significancia estadística de las diferencias entre los grupos de estudio y control, se determinó mediante la aplicación del test de Mann-Whitney. Además, se realizó una comparación con la tabla de los niveles promedio de c-HDL de niños de Estados Unidos de 5 a 9 años de edad, presentada en percentiles en el Reporte del Panel de Expertos<sup>15</sup>. Para establecer asociaciones estadísticas entre las variables categóricas se aplicó el test de la chi cuadrado. Se consideró significativo estadísticamente un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los niveles de TSH y de  $T_4L$  iniciales y a los 4 meses de observación, en los 17 niños que presentaron hipotiroidismo subclínico. Se observa que a los 4 meses, 7 (41,2%) de estos niños presentaron niveles de TSH dentro del rango normal ( $TSH < 4,65 \mu\text{U/ml}$ ), por lo que fueron excluidos. Los siguientes análisis se realizaron con los 10 sujetos restantes, 8 niños y 2 niñas, que mantenían elevados los valores de TSH y cumplían el diagnóstico.

Los niveles séricos de TSH,  $T_4L$  y de anticuerpos anti-TG y anti-TPO de los dos grupos estudiados se presentan en la tabla 2; el nivel sérico promedio de TSH en el grupo de niños con hipotiroidismo subclínico ( $6,74 \pm 3,04 \mu\text{U/ml}$ ) se encuentra por encima del límite superior normal ( $4,65 \mu\text{U/ml}$ ) mientras que en los controles ( $1,74 \pm 0,66 \mu\text{U/ml}$ ) está dentro de los límites normales ( $p < 0,0001$ ); las concentraciones séricas promedio de  $T_4L$  se encuentran dentro del rango normal tanto en el grupo de estudio ( $1,06 \pm 0,17 \text{ ng/dl}$ ) como en el control ( $1,13 \pm 0,22 \text{ ng/dl}$ ). Así, el valor de TSH diferencia claramente los dos grupos (estudio y control). No se encontraron concentraciones séricas elevadas de anticuerpos anti-TPO ni anti-TG, ni diferencias significativas entre los dos grupos estudiados.

TABLA 1. Niveles séricos de tiroxina libre ( $T_4L$ ) y tirotropina (TSH) al inicio y a los 4 meses de los niños con hipotiroidismo subclínico (grupo de estudio)

Sujetos	$T_4L$ inicial (ng/dl)	$T_4L$ 4 meses (ng/dl)	TSH inicial ( $\mu\text{U/ml}$ )	TSH 4 meses ( $\mu\text{U/ml}$ )
1	1,01	1,12	5,66	6,84
2	0,94	1,03	5,49	4,87
3	1,05	0,84	6,37	8,67
4	0,91	0,87	4,96	4,69
5	1,12	0,79	4,93	5,53
6	1,10	1,26	4,69	4,65
7	1,14	1,22	6,41	8,49
8	0,89	1,12	5,06	4,81
9	1,10	1,20	16,70	14,15
10	1,06	1,17	6,14	4,90
11	0,98	1,8	5,31	2,63
12	1,12	1,20	4,82	4,35
13	1,27	1,17	4,67	2,59
14	0,86	0,88	4,76	3,57
15	1,09	1,00	4,84	2,94
16	0,92	1,34	4,86	3,91
17	0,82	1,23	5,10	4,28

TABLA 2. Niveles séricos de tirotropina (TSH), tiroxina libre ( $T_4L$ ) y anticuerpos en los niños del grupo control (niños eutiroideos) y el grupo de estudio (niños con hipotiroidismo subclínico)

Variable	Grupo control (n = 23)	Grupo de estudio (n = 10)
TSH ( $\mu\text{U/ml}$ )	$1,74 \pm 0,66$	$6,74 \pm 3,04^*$
$T_4L$ (ng/dl)	$1,13 \pm 0,22$	$1,06 \pm 0,17$
Anti-TPO	$10,05 \pm 4,34$	$9,39 \pm 4,81$
Anti-TG	$11,96 \pm 6,88$	$9,73 \pm 2,21$

Los resultados se expresan en media  $\pm$  desviación estándar.

\* $p < 0,0001$ .

Anti-TPO: antiperoxidasa; Anti-TG: antitiroglobulina.

La edad y las medidas antropométricas de los grupos de estudio se muestran en la tabla 3. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la edad, peso, talla e IMC, entre los niños con hipotiroidismo subclínico y los eutiroides.

La presencia de síntomas de hipofunción tiroidea, los cuales se determinaron por un minucioso interrogatorio del paciente y su representante, fueron más frecuentes, aunque no significativamente, en los niños con hipotiroidismo subclínico (60 %) que en los controles (43,5 %); los síntomas más frecuentemente referidos fueron estreñimiento, sobrepeso y piel seca. Los antecedentes familiares de patología tiroidea estuvieron presentes en el 34,8 % de los controles y en el 20 % de los niños con hipotiroidismo subclínico. Durante el examen físico se encontró bocio en el 30,4 % de los niños controles y en el 20 % de los sujetos con hipotiroidismo, siendo en todos los casos del tipo difuso grados IA o IB (datos no mostrados).

En la tabla 4 se presentan los valores promedio de los lípidos; no se observaron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos, CT, c-LDL e índices aterogénicos entre los grupos de estudio, pero se encontró que los niveles promedio del c-HDL estuvieron significativamente más bajos en el grupo de estudio en relación con el control ( $37,5 \pm 6,7$  frente a  $44,7 \pm 9,1$ ;  $p < 0,05$ ). Comparando con la tabla de los niveles promedio de c-HDL de niños de Estados Unidos de 5 a 9 años de edad, presentada en el Reporte del Panel de Expertos<sup>15</sup>, se observa que los niños con hipotiroidismo subclínico tienen niveles promedio entre los percentiles 5 y 10 de ese grupo, que corresponden a 37 y 39 mg/dl en promedio respectivamente, mientras que los niveles de los niños controles, se encuentran entre los percentiles 10 y 25 (39 y 48 mg/dl, respectivamente).

En la figura 1 se muestra la distribución individual de los niveles de c-HDL en los controles y en los niños con

TABLA 3. Medidas antropométricas de los niños del grupo control (niños eutiroides) y del grupo de estudio (niños con hipotiroidismo subclínico)

Variable	Grupo control (n = 23)	Grupo de estudio (n = 10)
Edad (años)	5,50 ± 1,75	4,33 ± 1,03
Peso (kg)	20,58 ± 7,02	18,22 ± 2,63
Talla (cm)	111,89 ± 12,79	105,81 ± 7,19
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,11 ± 2,12	16,5 ± 2,10

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar.  
IMC: índice de masa corporal.

TABLA 4. Concentraciones plasmáticas de los lípidos e índices aterogénicos en los grupos de estudio

Variable	Grupo control (n = 23)	Grupo de estudio (n = 10)
Triglicéridos (mg/dl)	61,57 ± 24,41	76,90 ± 30,06
CT (mg/dl)	162,35 ± 29,64	142,00 ± 26,52
c-LDL (mg/dl)	105,78 ± 28,33	89,10 ± 21,54
c-HDL (mg/dl)	44,70 ± 9,13	37,50 ± 6,67*
CT/c-HDL	3,76 ± 0,99	3,83 ± 0,59
c-LDL/c-HDL	2,49 ± 0,98	2,40 ± 0,49

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar.  
\* $p < 0,05$ .

CT: colesterol total; c-LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad.

hipotiroidismo subclínico. La línea punteada representa el valor de 48 mg/dl de c-HDL que corresponde al percentil 25 de la tabla mencionada en niños norteamericanos<sup>15</sup>; se observa que todos los niños con hipotiroidismo subclínico (100 %) se encuentran por debajo del P<sub>25</sub> y el 40 % (4 niños) tiene niveles muy bajos de c-HDL, por debajo del P<sub>5</sub> (37 mg/dl). Entre los controles, se observa que el 44 % (10 niños) presenta sus valores por encima del P<sub>25</sub>, e

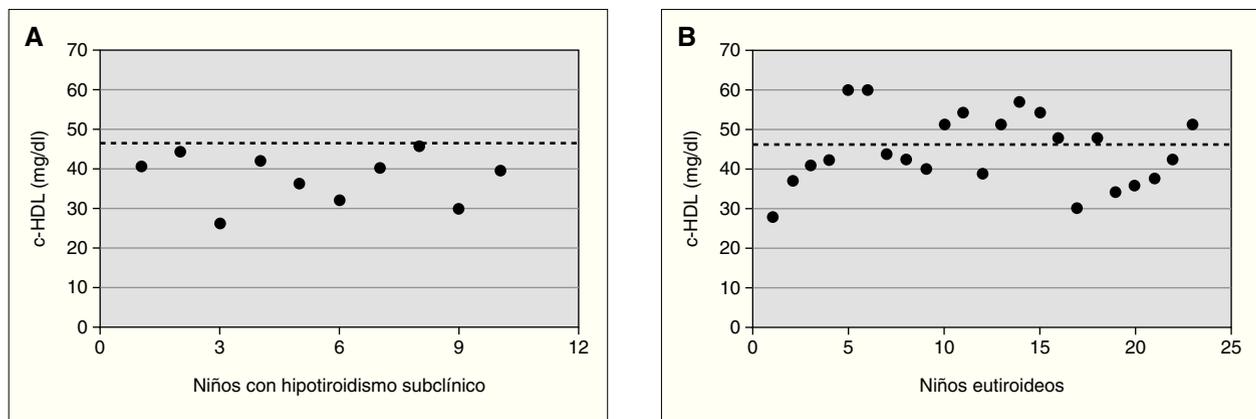


Figura 1. Niveles plasmáticos individuales de c-HDL de los niños del grupo de estudio con hipotiroidismo subclínico (A) y de los del grupo control, eutiroides (B). Asociación estadística significativa ( $p < 0,013$ ) entre la presencia de hipotiroidismo subclínico y niveles de c-HDL en niños de Estados Unidos de 5 a 9 años de edad (NIH, 2001).

incluso algunos tienen niveles superiores al promedio. Al aplicar el test de la chi cuadrado, se observa una asociación estadística significativa ( $p < 0,013$ ) entre la presencia de hipotiroidismo y la mayor frecuencia de niveles bajos ( $< P_5$ ) del c-HDL.

## DISCUSIÓN

En los pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha observado una evolución variable, desde la remisión espontánea de los valores de TSH en algunos casos<sup>16</sup>, hasta la progresión a hipotiroidismo manifiesto en otros<sup>17</sup>. En este grupo de estudio se observó que de un total de 17 niños que inicialmente presentaron hipotiroidismo subclínico, en casi la mitad (41,2%) se normalizaron espontáneamente los niveles de TSH. Este hallazgo es similar al de Moore en 1996<sup>16</sup>, quien realizó un seguimiento de 5 años en promedio, a un grupo de niños y adolescentes con tiroiditis autoinmune crónica e hipotiroidismo subclínico, encontrando que el 38,8% se hicieron eutiroideos a lo largo del seguimiento. Este comportamiento sugiere que el hipotiroidismo subclínico, en este grupo de edad, puede ser un evento transitorio que podría remitir sin tratamiento alguno. Estas observaciones enfatizan la importancia de realizar un seguimiento de algunos meses a los niños y como mínimo tener dos determinaciones de TSH antes de establecer un diagnóstico definitivo o de iniciar tratamiento médico con levotiroxina. Además, en vista de que el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se fundamenta en el hallazgo de un valor de TSH alto, es indispensable establecer el límite superior de éste en la población estudiada, con el fin de evitar errores diagnósticos<sup>2,18</sup>.

Este grupo de estudio no presentó niveles elevados de anticuerpos anti-TPO ni antitriglicéridos en comparación con los controles, lo que ya había sido publicado anteriormente por nosotros en niños más pequeños con hipotiroidismo subclínico<sup>2</sup>, concluyéndose que en esta región de Los Andes, la elevada frecuencia de este proceso no está relacionada a la autoinmunidad tiroidea, a pesar del antecedente de ser una zona con deficiencia de yodo corregida. Estos hallazgos son diferentes a los de Loviselli et al<sup>3</sup> quienes comunicaron que en escolares de 6 a 15 años de edad en Cerdeña (Italia), los títulos de anticuerpos antitiroideos estuvieron más frecuentemente elevados en los niños con hipotiroidismo subclínico (15,6%), en comparación con los niños que presentaban niveles normales de TSH (2,8%).

Los síntomas de disfunción tiroidea estuvieron presentes en mayor proporción en los niños con hipotiroidismo que en los niños eutiroideos; así, aunque el diagnóstico de esta condición es por definición un diagnóstico bioquímico (TSH alta;  $T_4L$  y  $T_3L$  normales), la mayoría de los pacientes se quejan de síntomas, como también lo refieren otros autores<sup>19,20</sup>.

Los resultados de las determinaciones de lípidos séricos son contradictorios en el hipotiroidismo subclínico. En

este estudio, los niños mostraron un perfil lipídico aterogénico, a expensas de niveles bajos de c-HDL, factor de riesgo reconocido de enfermedad cardíaca aterosclerótica. En la revisión de la literatura especializada no se encontraron estudios sobre niveles de lípidos en niños preescolares y escolares con hipotiroidismo subclínico que sirvieran de comparación a nuestros datos, sin embargo, en estudios realizados en adultos, algunos autores<sup>8,21,22</sup> encontraron concentraciones séricas disminuidas de c-HDL, los cuales mejoraron luego del tratamiento con levotiroxina. En el metaanálisis de Danese et al<sup>23</sup>, de los 10 estudios comunicados en pacientes con hipotiroidismo, cinco mostraron aumento del c-HDL con el tratamiento de levotiroxina, cuatro mostraron más bien disminución y uno no presentó cambios. Se puede observar que hay controversias en cuanto al efecto del hipotiroidismo subclínico sobre los valores del c-HDL.

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 receptores<sup>24-27</sup>. La alteración más reportada en el hipotiroidismo es la reducción en el número de receptores de LDL en el hígado, lo que conduce a una disminución en el aclaramiento de esta lipoproteína y un aumento del c-LDL en sangre<sup>24</sup>. El efecto ejercido por las hormonas tiroideas sobre el c-HDL es más complicado y al parecer es mediado a través del efecto sobre la lipasa hepática, la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la formación y degradación de la apolipoproteína AI (Apo AI), principal componente proteico de la HDL<sup>25-27</sup>. En este sentido, en el hipotiroidismo, se ha observado una actividad disminuida de la lipasa hepática 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-HDL<sup>25</sup>. Este mecanismo podría explicar el hallazgo de niveles de c-HDL elevados comunicados en algunos casos de hipotiroidismo manifiesto<sup>23,26,28</sup>; sin embargo, no da explicación satisfactoria al hallazgo de c-HDL bajo comunicado por nosotros y otros autores<sup>21,22</sup> en el hipotiroidismo subclínico.

Por otro lado, el estudio experimental de Huesca-Gómez et al<sup>27</sup> 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 trastorno en la síntesis de la Apo AI también esté presente en el ser 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<sup>27</sup>. Basándose en estas evidencias, se propone que el grado de deficiencia de hormonas tiroideas podría tener efec-

tos diferentes; así, una deficiencia leve de la función tiroidea, como se observa en el hipotiroidismo subclínico, podría no tener actividad sobre la acción de la CETP, pero sí sobre la síntesis de Apo AI, mientras que en las deficiencias más graves como en el hipotiroidismo manifiesto, se observaría tanto una disminución de la actividad de la CETP como de la síntesis de Apo AI. Esto podría explicar los niveles bajos de c-HDL observados en el tipo subclínico frente a los niveles normales o altos observados en el hipotiroidismo manifiesto<sup>8,26</sup>. Se deben realizar otros estudios para aclarar definitivamente el efecto de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo del c-HDL.

Los resultados de este estudio muestran que una elevación aún leve de TSH se asocia con dislipemia, ya que los pacientes presentaban un grado leve de disfunción tiroidea, y sólo uno tuvo valores mayores de 10  $\mu$ U/ml. Resultados similares fueron comunicados en el Estudio de Prevalencia de Enfermedades Tiroideas de Colorado<sup>7</sup>, donde se encontró dislipemia en sujetos con niveles de TSH entre 5,1 y 10  $\mu$ U/ml. Sin embargo, en el estudio de Staub et al<sup>29</sup>, la dislipemia se presentó sólo cuando la concentración de TSH era mayor de 12  $\mu$ U/ml.

El estudio Rotterdam<sup>30</sup> y otros más<sup>31,32</sup> demuestran que existe un riesgo aumentado de aterosclerosis e infarto de miocardio en pacientes mayores con hipotiroidismo subclínico. En 1997, Perk y O'Neill<sup>33</sup> encontraron, a través de angiografía coronaria, una mayor progresión de las lesiones ateroscleróticas en pacientes hipotiroideos bajo terapia con levotiroxina pero con niveles de TSH similares a los de los pacientes con hipotiroidismo subclínico, en comparación con pacientes cuyos niveles de TSH se mantuvieron asiduamente en el nivel normal. 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 hipotiroidismo subclínico y por lo que se debe considerar como un factor de riesgo cardiovascular, aún desde temprana edad, ya que los cambios que pueden favorecer la enfermedad cardíaca aterosclerótica en el adulto se inician desde la edad infantil; las estrías grasas encontradas en las arterias de los niños podrían progresar a placas fibrosas y luego a lesiones ateromatosas clínicamente significativas en la vida adulta<sup>9-11</sup>.

De acuerdo con nuestros resultados se concluye que los niños con hipotiroidismo subclínico presentan una disminución significativa en los niveles de c-HDL, lo cual sugiere un patrón lipídico aterogénico en esta entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fenzi G, Salvatore D, De Riu S, Marzano L, Vitale M. Subclinical hypothyroidism. En: Pinchera A, Mann K, Hostalek U, editors. The thyroid and age. Stuttgart: F.K. Schattauer, 1998; p. 305-14.
- Paoli-Valeri M, Mamán-Alvarado D, Jiménez-López V, Arias-Ferreira A, Bianchi G, Arata-Bellarbarba G. Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en niños sanos y con alteraciones neurológicas en el estado Mérida, Venezuela. *Invest Clin* 2003;44:209-18.
- Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu M, Secci G, Atzeni F, et al. The Sardinian autoimmunity study: Three studies on circulation antithyroid antibodies in Sardinian Schoolchildren: Relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001;11:849-57.
- Hamburger J, Meier D, Szpunar W. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients [carta]. *N Engl J Med* 1985;313:267.
- Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
- Sklar C, Oazi R, David R. Juvenil autoimmune thyroiditis. *AJDC* 1986;140:877-80.
- Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Rigway Ch. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
- Paoli M, Bellabarba G, Velázquez E, Mendoza S, Molina C, Wang P. Sex steroids, lipids and lipoprotein cholesterol in women with subclinical and overt hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Chim Acta* 1998;275:81-91.
- Davies H. Atherogenesis and the coronary arteries in childhood. *Int J Cardiol* 1990;28:283-92.
- Haust M. The genesis of atherosclerosis in pediatric age-group. *Pediatr Pathol* 1990;10:253-71.
- Strong J, Malcom G, McMahan C. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA* 1999;281:727-35.
- McGill H Jr, McMahan C, Tracy R, Oalman M, Comhill J, Herderick E, et al. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1108-18.
- Friedewald W, Levy R, Frederickson D. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparate ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-515.
- Ishikawa T, Brazier J, Steiner 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;11:628-39.
- National Institutes of Health. Report of The Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication n.º 91-2732, Sept. 1991.
- Moore D. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:293-7.
- Garber A, Browner W, Hulley S. Cholesterol screening in asymptomatic adult. *Ann Intern Med* 1996;124:518-31.
- García B, García C, Jiménez C, Nebreda P, Calvo C, García A, et al. Valores de tiroxina, triyodotironina libre y tiroxina libre en niños y adolescentes en la Comunidad Autónoma de Madrid mediante quimioluminiscencia. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:222-7.
- Cooper D, Halpern R, Wood L, Levin A, Ridgway E. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.

20. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg P, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63-75.
21. 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;28:157-63.
22. Caron P, Calazel C, Parra H. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990;33:519.
23. 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.
24. Duntas L. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12:287-93.
25. Tall A. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993;34:1255-74.
26. Tan K, Shiu S, Kung A. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:140-3.
27. 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.
28. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, Lyunhall S, Lundquist G, Vessby B, et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism. The effect of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981;11:1-10.
29. Staub J, Althaus B, Engler H, Ryff A, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-42.
30. Hak A, Pols H, Visser T, Drexhage H, Hofman A, Witteman C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
31. Tieche M, Lupu G, Gutzwiller F, Grob P, Buegi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *B Heart J* 1981;46:202-6.
32. Dean J, Fowler P. Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: A risk factor in women with coronary artery disease. *BMJ* 1985;290:1555-61.
33. Perk M, O'Neill B. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997;13:273-6.