

Caracterización de la concentración sérica de vitamina D en pacientes pediátricos con tiroiditis linfocítica crónica

M. Paula Sarmiento-Ramón^{*1}, Judith S. García-Medina¹, Diego Botero-Restrepo¹,
María V. Lopera-Cañaveral¹ y Laura F. Niño-Serna²

¹Endocrinología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Antioquia; ²Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín. Colombia

Resumen

Introducción: La tiroiditis linfocítica crónica o tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la edad pediátrica. Se ha detectado una asociación entre concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D (25OH vitamina D) y el desarrollo de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue describir las concentraciones de 25OH vitamina D en pacientes de 5 a 18 años con diagnóstico de tiroiditis linfocítica crónica en tres centros de consulta externa de endocrinología pediátrica en Medellín, Colombia. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal con recolección retrospectiva de la información. Se evaluaron características sociodemográficas, particularidades del diagnóstico, presencia de comorbilidad y frecuencia de deficiencia de vitamina D. **Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes. La concentración de 25OH vitamina D fue suficiente en el 65% de los casos según los criterios de Institute of Medicine (IOM) y en el 10% de los casos según los criterios de la Endocrine Society. Los valores de calcio y fósforo sérico fueron normales en el 53% y el 45% de los pacientes, respectivamente. Todos los pacientes presentaron concentraciones normales de magnesio y paratohormona. No se encontraron diferencias en el análisis exploratorio al comparar la concentración de 25OH vitamina D, de anticuerpos tiroideos y el volumen tiroideo. **Conclusiones:** En esta población con tiroiditis linfocítica crónica no se encontró una mayor prevalencia de deficiencia de 25OH vitamina D según los criterios del IOM y de la Endocrine Society en comparación con datos previos de la población general. En el análisis exploratorio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: Tiroiditis de Hashimoto. Deficiencia de vitamina D. Autoinmunidad.

Characterization of serum vitamin D levels in pediatric patients with chronic lymphocytic thyroiditis

Abstract

Background: Chronic lymphocytic thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis is the most frequent cause of acquired hypothyroidism in children. An association between low levels of 25-hydroxyvitamin D (25OH vitamin D) and the development of the disease have been detected. The aim of this study was to describe 25OH vitamin D levels in patients aged 5 to 18 years with a diagnosis of Hashimoto's thyroiditis in three pediatric endocrinology outpatient centers in Medellín, Colombia. **Methods:** We conducted a cross-sectional observational study with retrospective data collection. We evaluated the sociodemographic characteristics, diagnoses, presence of comorbidities, and frequency of vitamin D deficiency. **Results:** Sixty patients were

Correspondencia:

*M. Paula Sarmiento-Ramón

E-mail: mpsarmiento4@gmail.com

Fecha de recepción: 19-07-2021

Fecha de aceptación: 18-11-2021

DOI: 10.24875/BMHIM.21000155

Disponible en internet: 13-07-2022

Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(3):161-169

www.bmhim.com

1665-1146/© 2021 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permalyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

included. The 25OH vitamin D levels were sufficient in 65% of the cases according to the Institute of Medicine (IOM) criteria and in 10% of the cases according to the Endocrine Society criteria. Serum calcium and phosphorus values were normal in 53% and 45% of the patients, respectively. All patients had normal magnesium and parathyroid hormone levels. No differences were found in the exploratory analysis when comparing 25OH vitamin D levels, thyroid antibody levels, and thyroid volume. **Conclusions:** In this chronic lymphocytic thyroiditis population, we did not find an increased prevalence of vitamin D deficiency according to IOM or the Endocrine Society criteria compared with previous data from the general population. No statistically significant differences were found in the exploratory analysis.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis. Vitamin D deficiency. Autoimmunity.

Introducción

La tiroiditis linfocítica crónica (TLC) o tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la infancia. Comúnmente se diagnostica de forma incidental o por la presencia de bocio asintomático¹. Se estima una incidencia anual de 0.3-1.5 casos por cada 1000 personas, con predominio en el sexo femenino y en la etapa puberal^{2,3}. Se caracteriza por ser una enfermedad autoinmunitaria que involucra factores genéticos y ambientales en su patogénesis⁴. El proceso autoinmunitario inicia con la activación de linfocitos T CD4+, que a su vez reclutan linfocitos CD8+ y linfocitos B, y provocan daño celular por apoptosis y citotoxicidad de la glándula^{5,6}.

En los últimos años, el conocimiento sobre el metabolismo de la vitamina D ha evolucionado de tal forma que, al día de hoy, se describe como una prohormona con varias acciones reconocidas en diversos órganos y sistemas⁷. La presencia de receptores de la vitamina D y su enzima activadora en las células beta del páncreas, el músculo, la glándula tiroides y las células del sistema inmunitario (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y B) permite concluir que la vitamina D desempeña un papel más diverso⁸⁻¹¹. Los efectos en el sistema inmunitario incluyen la proliferación, la diferenciación y la producción de inmunoglobulina, la regulación de la maduración de las células dendríticas presentadoras de antígenos, la regulación de la función de los linfocitos T y el desarrollo de células T supresoras¹⁰. En este sentido, se ha identificado a la vitamina D como un factor inmunorregulador que genera una diferenciación preferencial en células T y promueve la producción de citocinas antiinflamatorias Th2, mientras que inhibe la secreción de Th1 proinflamatoria¹².

Adicionalmente, los niveles suficientes de vitamina D inhiben la maduración de las células dendríticas, lo cual compromete su capacidad para presentar antígenos^{9,10,13}. De acuerdo con estos hallazgos, se concluye que la vitamina D participa de manera importante en

la inmunidad innata y adaptativa. Es decir, la insuficiencia de vitamina D podría comprometer dicha inmunidad¹⁴⁻¹⁶.

Estudios previos han reportado una asociación inversa entre la concentración sérica de vitamina D y la incidencia de enfermedades infecciosas y autoinmunitarias, tales como tuberculosis, influenza, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide^{11,17-22}. Asimismo, en estudios en adultos con TLC se ha correlacionado la gravedad de la deficiencia de vitamina D con la duración de la enfermedad, el volumen tiroideo y los niveles de anticuerpos. Estos hallazgos sugieren que la deficiencia de vitamina D podría participar en el desarrollo de la TLC²³. Sin embargo, la evidencia es controversial. Otros autores no han encontrado una correlación entre la TLC y la vitamina D²⁴. Ante la presencia de estudios contradictorios, es difícil establecer una conclusión unánime en cuanto a la asociación entre la concentración de vitamina D y la TLC²⁵.

Al considerar la controversia en los datos del papel potencial de la vitamina D en la patogénesis de la TLC y la ausencia de información en la población colombiana, el objetivo de este estudio fue describir la concentración de 25-hidroxivitamina D (25OH vitamina D) en pacientes de 5 a 18 años de edad con diagnóstico de TLC en tres centros de consulta externa de endocrinología pediátrica en Medellín, Colombia. Se planteó como objetivo secundario describir las características sociodemográficas y clínicas, además del perfil bioquímico del metabolismo óseo de los pacientes con TLC.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal con recolección retrospectiva de la información. Se revisaron las historias clínicas de pacientes entre 5 y 18 años con diagnóstico de TLC y con valoración previa de la concentración de 25OH vitamina D, que asistieron a la

consulta externa de endocrinología pediátrica en tres instituciones: Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF), Promedan y Fundación Clínica Noel.

Se excluyeron los pacientes con alguna comorbilidad que comprometiera la absorción, la síntesis o el metabolismo de la vitamina D (fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad renal crónica, tuberculosis, sarcoidosis, síndrome de Turner, diabetes *mellitus*, obesidad), con tratamiento con medicamentos que afectan el metabolismo de la vitamina D (antiepilépticos, glucocorticoides, antirretrovirales, inmunosupresores) o que recibieran previamente suplementación de colecalciferol un mes previo a la valoración de la concentración de vitamina D.

Los casos potenciales fueron identificados a través de la historia clínica electrónica de las instituciones, durante el periodo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2020, con alguno de los siguientes códigos diagnósticos: CIE-10 tiroiditis autoinmunitaria (E063), atrofia de tiroides (E034), tiroiditis crónica con tirotoxicosis transitoria (E062), otras formas de tiroiditis crónica (E065), tiroiditis no especificada (E069) o trastorno de tiroides no especificado (E079).

Se diseñó un instrumento para recopilar aspectos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia) y características clínicas (estadio puberal de Tanner, clasificación antropométrica según los criterios de la Organización Mundial de la Salud [OMS], presencia de bocio, tiempo de diagnóstico de TLC, estado tiroideo al diagnóstico). La clasificación de la OMS se estableció de la siguiente forma: talla baja (talla/edad ≤ -2 desviaciones estándar [DE]), riesgo de talla baja (entre -1 y -2 DE), talla normal (entre -1 y $+1$ DE) y talla alta ($\geq +1$ DE). En cuanto al índice de masa corporal (IMC)/edad, se definió como delgadez (≤ -2 DE), riesgo de delgadez (entre -1 y -2 DE), normal (entre -1 y $+1$ DE) y sobrepeso (entre $+1$ y $+2$ DE)²⁶.

Adicionalmente, se incluyeron otras variables: resultados del laboratorio (perfil tiroideo al diagnóstico y al momento de medición de la vitamina D, títulos de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea, ecografía tiroidea), valoración del perfil fosfocálcico (concentración de 25OH vitamina D, concentraciones séricas de calcio, fósforo, magnesio y paratohormona intacta [PTHi]) y tratamientos recibidos (dosis de levotiroxina y suplementación de vitamina D).

Definiciones

El diagnóstico de TLC se realizó en aquellos pacientes con anticuerpos antitiroglobulina o antiperoxidasa

tiroidea positivos por rango de laboratorio. El tiempo de diagnóstico de TLC se definió como el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de la patología tiroidea y la evaluación de la concentración de vitamina D.

Considerando la diversidad de resultados en la evidencia actual, se utilizaron los criterios de la Endocrine Society y del Institute of Medicine (IOM) para la valoración y la clasificación de la suficiencia de 25OH vitamina D. Los criterios de la Endocrine Society establecen la clasificación de acuerdo con los siguientes valores: deficiencia grave < 5 ng/ml, deficiencia leve a moderada 5-20 ng/ml, insuficiencia 21-30 ng/ml y suficiencia 31-60 ng/ml. Por otro lado, los criterios de clasificación del IOM establecen los siguientes valores: deficiencia < 12 ng/ml, insuficiencia 12-20 ng/ml y suficiencia > 20 ng/ml^{27,28}.

Consideraciones éticas

Este estudio se considera de bajo riesgo según la Resolución 8430 de 1993, ya que se realizó un registro anónimo de datos y no hubo ninguna intervención de variables biológicas, psicológicas o sociales en los participantes del estudio. No vulnera ninguno de los principios éticos de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HUSVF y de la Fundación Clínica Noel.

Análisis estadístico

La recolección de los datos se realizó en Excel. Se llevó a cabo un análisis descriptivo, en el que las variables categóricas se describen como frecuencias o proporciones. Las variables numéricas no tuvieron distribución normal, por lo que se reportan como mediana y rangos intercuartílicos (RIC).

De acuerdo con estudios previos que describen una relación inversamente proporcional entre la concentración de vitamina D, la concentración de anticuerpos y el volumen tiroideo en los pacientes con TLC, se realizó un análisis exploratorio comparando estas tres variables. Las concentraciones de 25OH vitamina D se categorizaron según los criterios de la Endocrine Society (menores o mayores de 30 ng/ml) y según los criterios del IOM (menores o mayores de 20 ng/ml), el valor de los anticuerpos en positivos o negativos y el volumen tiroideo en normal o anormal (aumentado o disminuido)^{27,28}. Estas comparaciones se realizaron por medio de la prueba exacta de Fisher o la prueba de χ^2

para variables categóricas, y con la prueba de Kruskal-Wallis para variables numéricas. La significación estadística se definió como $p \leq 0.05$. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 22.

Resultados

Se revisaron, en total, 98 historias clínicas, de las cuales se excluyeron 28 por no contar con la cuantificación de la concentración de vitamina D. Al final de la evaluación se incluyeron 60 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. La media de edad fue de 13 años (RIC: 11-15), con un mayor porcentaje de afectación en el sexo femenino (78.3%). La mayoría de los pacientes provenían de Medellín y su área metropolitana (60%), presentaban una valoración antropométrica adecuada para la edad y el sexo y se encontraban en estadio pospuberal (Tabla 1).

La concentración de 25OH vitamina D fue suficiente en el 65% de los casos según los criterios del IOM y en el 10% según los criterios de la Endocrine Society. De acuerdo con los criterios del IOM, el 35% ($n = 21$) de los casos presentó concentraciones insuficientes. De estos, 19 recibieron suplencia de colecalciferol con una dosis mediana de 2000 UI/día (rango: 1000-4000 UI/día). En cambio, según los criterios de la Endocrine Society, el 35% presentó deficiencia leve/moderada y el 55% insuficiencia. De estos pacientes, ninguno recibió suplencia. No hubo casos de deficiencia grave según la Endocrine Society.

En cuanto a las características de la patología tiroidea, la mediana del tiempo de diagnóstico fue de 24 meses (RIC: 12-369). Con mayor frecuencia los pacientes presentaron un estado hipotiroideo al diagnóstico (44%), y hasta el 10% debutó con un cuadro de hashitoxicosis. Al momento del diagnóstico, el valor de la mediana de hormona estimulante de la tiroides (TSH) fue de 8.7 mUI/l (RIC: 2.35-17.1) y el de tiroxina libre fue de 1.1 ng/dl (RIC: 0.8-1.3). En la valoración ecográfica se evidenció una tendencia a presentar un volumen tiroideo aumentado (48.3%), ausencia de nódulo (83.3%) y ecogenicidad heterogénea (56.7%).

Al comparar las características clínicas con la concentración de vitamina D, se identificó que la deficiencia fue más frecuente en el rango de 9-14 años de edad. La mayoría de los pacientes con deficiencia de 25OH vitamina D presentó un IMC normal y más de 1 año de evolución de la enfermedad. En cuanto a la caracterización paraclínica, los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaron con mayor frecuencia un estado eutiroideo. El volumen tiroideo usualmente fue normal o

aumentado en aquellos pacientes con concentraciones de vitamina D suficientes. Al comparar la deficiencia de 25OH vitamina D con las concentraciones de anticuerpos tiroideos y el volumen tiroideo, el análisis no identificó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

En la valoración del perfil fosfocálcico, todos los pacientes presentaron concentraciones normales de magnesio y PTHi. Adicionalmente se revelaron valores de calcio y fósforo normales en el 53% y el 45% de los pacientes, respectivamente. Los dos pacientes en quienes se encontraron bajas concentraciones de calcio sérico presentaron bajas concentraciones de fósforo y PTHi en rangos normales, pero con insuficiencia de vitamina D (de acuerdo con la clasificación del IOM). Asimismo, los pacientes con bajas concentraciones de fósforo ($n = 2$) presentaron concentraciones insuficientes de vitamina D. La hipovitaminosis D fue considerada la causa de las alteraciones del perfil fosfocálcico en estos casos.

De los dos pacientes que presentaron el fósforo elevado, uno contaba con deficiencia y el otro con insuficiencia de vitamina D, lo cual no explica la etiología de la hiperfosfatemia. Se consideró un posible error en la valoración analítica o preanalítica del laboratorio, por lo cual se indicó la revaloración de la muestra, pero no se contó con los resultados.

El análisis exploratorio no reveló diferencias estadísticamente significativas según el valor de vitamina D y la valoración del perfil fosfocálcico (Tabla 2).

Discusión

El desarrollo de TLC se debe a una compleja interacción de factores genéticos y ambientales, los cuales aún no son del todo conocidos². Uno de los posibles mecanismos ambientales propuesto se relaciona con la deficiencia de vitamina D. Ensayos previos han reportado que los pacientes con TLC presentan con mayor frecuencia concentraciones bajas de vitamina D²¹. En este estudio se encontraron concentraciones suficientes de vitamina D en el 65% de los pacientes, deficiencia en el 35% y no se registró insuficiencia (criterios del IOM). Se evidenció un menor porcentaje de hipovitaminosis D al compararlo con datos de la población general de Colombia (criterios del IOM), según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional de 2015, en la que el 45.6% de la población de 5-12 años presentaba insuficiencia y el 21.8% deficiencia. En la población de 13-17 años, la prevalencia de insuficiencia fue del 20.4% y la de deficiencia fue del 45.2%²⁹.

Tabla 1. Características clínicas y paraclínicas según los niveles de vitamina D

Variable	Todos los pacientes (n = 60)	Vitamina D < 20 ng/ml (n = 20)	Vitamina D 20-30 ng/ml (n = 34)	Vitamina D > 30 ng/ml (n = 6)	Valor de p
Sexo					
Femenino	47 (78%)	17 (85%)	25 (73.5%)	5 (83.3%)	0.5 ^c
Masculino	13 (22%)	3 (15%)	9 (26.4%)	6 (100%)	
Edad (años) ^a	13 (11-15)	14 (12-15)	12 (10-15.2)	10.5 (7-15.5)	0.2 ^e
Procedencia					
Urbana	49 (82%)	16 (80%)	28 (82.3%)	5 (83.3%)	0.9 ^c
Rural	11 (18%)	4 (20%)	6 (17.6%)	1 (16.6%)	
Estado nutricional ^b					
Normal	43 (71%)	14 (70%)	25 (73.5%)	4 (66.6%)	0.9 ^c
Desnutrición aguda	4 (7%)	1 (5%)	3 (8.8%)	0	
Sobrepeso	13 (22%)	5 (25%)	6 (17.6%)	2 (33.3%)	
Talla					
Normal	57 (95%)	18 (90%)	34 (100%)	5 (83.3%)	0.3 ^c
Talla baja	2 (3%)	1 (5%)	0	1 (16.6%)	
Talla alta	1 (2%)	1 (5%)	0	0	
Estado puberal					
Prepuberal (Tanner 1)	12 (20%)	1 (5%)	9 (26.4%)	2 (33.3%)	0.2 ^d
Puberal (Tanner 2-4)	12 (20%)	5 (25%)	5 (14.7%)	2 (33.3%)	
Postpuberal (menarca positiva o Tanner 5)	36 (60%)	14 (70%)	20 (58.8%)	2 (33.3%)	
TSH al diagnóstico ^a	8.7 (2.3-17.1)	9.2 (0-24)	8 (2.9-13.4)	6.1 (1.8-301)	0.9 ^e
TSH al momento de toma de vitamina D ^a	2.6 (1.4-5.2)	2.3 (0.5-2.8)	3.4 (1.5-8.0)	2.2 (0.9-5.2)	0.1 ^e
T4 al diagnóstico ^a	1.1 (0.8-1.3)	1 (0.8-1.8)	1.1 (0.6-1.3)	1.05 (0.32-1.1)	0.6 ^e
Estado tiroideo					
Eutiroideo	6 (10%)	1 (5%)	4 (11.7%)	1 (16.6%)	0.5 ^c
Hipotiroideo	44 (73%)	14 (70%)	25 (73.5%)	5 (83.3%)	
Hashitoxicosis con hipotiroidismo	10 (17%)	5 (25%)	5 (14.7%)	0	
Bocio					
Sí	23 (38%)	10 (50%)	10 (29.4%)	3 (50%)	0.6 ^c
No	37 (62%)	10 (50%)	24 (70.5%)	3 (50%)	
Volumen tiroideo					
Normal	22 (39%)	6 (30%)	14 (41.1%)	2 (33.3%)	0.7 ^c
Disminuido	5 (9%)	2 (10%)	3 (8.8%)	0	
Aumentado	29 (52%)	11 (55%)	14 (41.1%)	4 (66.6%)	
Nódulo tiroideo					
Sí	7 (12%)	6 (30%)	1 (2.9%)	0	0.01 ^c
No	50 (88%)	14 (70%)	30 (88.2%)	6 (100%)	
Anticuerpo tiroglobulina					
Positivo	44 (73%)	13 (65%)	27 (79.4%)	4 (66.6%)	0.4 ^c
Negativo	16 (27%)	7 (35%)	7 (20.5%)	2 (33.3%)	
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea					
Positivos	37 (62%)	11 (55%)	21 (61.7%)	5 (83.3%)	0.4 ^c
Negativos	23 (38%)	9 (45%)	13 (38.2%)	1 (16.6%)	
Suplencia de vitamina D					
Sí	19 (34%)	15 (75%)	4 (11.7%)	0	0.01 ^c
No	36 (66%)	3 (15%)	27 (79.4%)	6 (100%)	

T4: tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

^aMediana y rango intercuartílico.^bSegún la clasificación de la Organización Mundial de la Salud²⁶.^cPrueba exacta de Fisher.^dPrueba de χ^2 .^ePrueba de Kruskal-Wallis.

Tabla 2. Hallazgos bioquímicos de función fosfocálcica y relación con los niveles de vitamina D

Variable	n	Vitamina D < 20 ng/ml	Vitamina D 20-30 ng/ml	Vitamina D > 30 ng/ml	Valor de p*
PTHi	52	37 (27-47)	27 (25-33)	23 (12-37)	0.06
Calcio	55	9.8 (9.4-10)	9.8 (9.5-10)	10 (10-10.3)	0.1
Fósforo	56	4.7 (4.3-5.4)	4.7 (4.4-5.2)	5.2 (5.0-5.4)	0.1
Magnesio	47	2.1 (2.0-2.2)	2.0 (2.0-2.2)	2.0 (1.8-2.1)	0.4

PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Valores en mediana y rango intercuartílico.

*Prueba de Kruskal-Wallis.

En la población estudiada, los datos de prevalencia de insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/ml) son similares a los reportados por Tamer et al.³⁰, quienes correlacionaron una mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D (< 30 ng/ml) en pacientes con TLC en comparación con controles (92% vs. 63%; $p < 0.0001$). Por otro lado, al evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), nuestros datos son similares a los reportados por Yasmeh et al.²⁴, quienes no encontraron diferencias significativas al comparar pacientes con TLC y controles sanos. Los otros estudios que evaluaron la hipovitaminosis D (< 20 ng/ml) han reportado una prevalencia del 48-71% en pacientes con TLC, los cuales son valores de deficiencia mayores que los encontrados en nuestra población (Tabla 3)^{24,30-35}.

Evliyaoğlu et al.³¹ hallaron una prevalencia de deficiencia de vitamina D significativamente mayor en pacientes pediátricos con TLC en comparación con controles sanos. El valor crítico de 25OH vitamina D encontrado fue de 20 ng/ml. En nuestro estudio, los hallazgos no fueron consistentes. Si bien el diseño metodológico no permite una asociación final, la baja prevalencia de deficiencia de vitamina D muestra poca probabilidad de que esta correlación exista en nuestra población. Esto coincide con lo encontrado en 2016 por un grupo de investigación de la Escuela de Medicina Mount Sinai, en Nueva York. En un estudio retrospectivo realizado en adultos, Yasmeh et al.²⁴ no encontraron una asociación entre la deficiencia de vitamina D en pacientes con TLC y el grupo control. Es importante mencionar que se observaron concentraciones insuficientes de vitamina D con mayor frecuencia en los pacientes de sexo masculino, lo cual podría comportarse como un factor de confusión.

Ante los hallazgos contradictorios, Efraimidis et al.³³ realizaron un seguimiento por 5 años con monitoreo anual de anticuerpos tiroideos y función tiroidea a mujeres entre 18 y 65 años. Una vez identificada la TLC, se evaluaron las concentraciones de 25OH vitamina D y se encontró que estas no eran menores en pacientes con TLC ni en aquellos con susceptibilidad genética comparados con controles sanos. Asimismo, en un estudio realizado en India³² no se encontraron diferencias al comparar sujetos pediátricos con concentraciones de vitamina D < 10 ng/ml o ≥ 10 ng/ml en cuanto a la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (21.3% vs. 18.1%), a pesar de haber realizado la valoración de vitamina D en invierno, cuando se ha descrito un mayor porcentaje de hipovitaminosis.

Es importante señalar que los estudios fueron realizados en diferentes poblaciones, lo cual puede influir en la diversidad de resultados y relacionarse con factores como los polimorfismos del receptor de vitamina D o de la enzima inactivante de vitamina D (CYP24A1). Adicionalmente, la concentración de vitamina D puede variar por diferentes condiciones, como la reducción a la exposición solar, la pigmentación de la piel, algunas patologías asociadas con malabsorción intestinal, la obesidad, patologías crónicas (hepática y renal) y el uso de medicamentos que aumentan el catabolismo (anticonvulsivantes, glucocorticoides)³⁶. La gran mayoría de estos aspectos se controlaron a partir de los criterios de exclusión. Sin embargo, las variables no controladas, como el fototipo de la piel, podrían alterar los reportes.

Otro factor que debe considerarse es que aún no existe un consenso sobre la cantidad óptima de vitamina D para la salud extraesquelética. Algunos autores consideran un valor de 25OH vitamina D > 30 ng/ml como el más beneficioso para lograr todos los efectos positivos³⁴. Debido a esta diferencia de valores en la recomendación, se realizó un análisis diferencial de la concentración de vitamina D según los criterios del IOM y de la Endocrine Society. No se encontró asociación entre uno u otro valor y los desenlaces de la TLC. La mayoría de los estudios previamente descritos reportaron diferencias con los valores recomendados por el IOM. Como era de esperar, si los niveles objetivo fueron mayores de 30 ng/ml, el porcentaje de insuficiencia se vio aumentado (90% Endocrine Society vs. 35% IOM).

Al realizar el análisis exploratorio de la correlación con otros parámetros clínicos y paraclínicos de TLC no fue posible ver ninguna diferencia en nuestra población. En cambio, otros estudios, como el realizado en

Tabla 3. Comparación de la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes con tiroiditis linfocítica crónica (TLC) en diferentes estudios

	Evliyaoğlu et al. (2015) ³¹		Goswami et al. (2009) ³²	Effraimidis et al. (2012) ³³		Sönmezgöz et al. (2016) ³⁴		Yasmeh et al. (2016) ²⁴		Kivity et al. (2011) ³⁵	Tamer et al. (2011) ³⁰
Niveles de vitamina D (ng/ml)	≤ 20	21-29	≤ 8	< 20	21-29	< 20	21-29	< 20	21-29	< 10	< 30
Prevalencia en pacientes con TLC (%)	71	17.7	87	48.7	83.3	76	35	36	31.9	79	91.2
Prevalencia en controles (%)	51.9	35.4	—	64.1	94.9	13	44	41.2	35	52	63

Turquía por Bozkurt et al.²³, encontraron concentraciones de 25OH vitamina D más bajas en los pacientes con diagnóstico de TLC en comparación con los controles sanos, y esa diferencia era más acentuada en aquellos con una mayor duración de la enfermedad. Estos autores informaron de una correlación positiva entre la concentración de 25OH vitamina D y el volumen tiroideo, y de una correlación negativa entre los mismos y los valores de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina. Sin embargo, no consideraron algunos factores de posible confusión, como el IMC, otras patologías asociadas con hipovitaminosis D o el uso previo de colesteciferol.

Por su parte, Metwalley et al.³⁷ encontraron que la deficiencia de vitamina D fue más grave en los pacientes con hipotiroidismo clínico comparados con aquellos con hipotiroidismo subclínico. Adicionalmente, reportaron una correlación negativa entre la concentración de vitamina D y la edad, la duración de enfermedad, las concentraciones de anticuerpos y la concentración de TSH ($p < 0.001$ cada uno). Resulta interesante que en este estudio solo se incluyeron 56 pacientes y no se excluyeron pacientes con un IMC elevado.

En cuanto a los hallazgos del resto del perfil fosfocálcico, no se encontraron mayores alteraciones. Un estudio reportó que los pacientes con hipocalcemia o hipofosfatemia presentaban bajas concentraciones de vitamina D³⁸, a diferencia del presente estudio, en el que la hipocalcemia no se asoció con el grado ni la gravedad del hipotiroidismo. Estos resultados son similares a los observados en un estudio publicado en 2016, que incluyó pacientes pediátricos con TLC y controles. Se evaluaron las concentraciones de vitamina D y el perfil fosfocálcico, pero no se encontraron diferencias entre los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTHi³⁴. Por otro lado, un estudio de

casos y controles³⁹ encontró valores de calcio significativamente más bajos en pacientes con TLC en comparación con los controles. Se debe destacar que se encontró una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D, lo que podría explicar la hipocalcemia. No se realizó un análisis multivariado para eliminar este factor de confusión, posiblemente por el tamaño pequeño de la muestra de pacientes ($n = 30$).

Aún no es claro si la deficiencia de vitamina D es un factor causal en la patogénesis de la TLC y no una consecuencia de esta⁴⁰. Por eso, estudios como el de Chahardoli et al.⁴⁰ cobran gran importancia, pues estos autores demostraron una reducción de los anticuerpos antitiroglobulina y de TSH en el grupo de pacientes con TLC que recibieron suplencia de vitamina D (dosis de 50,000 UI/semana por 3 meses), pero sin generar cambios en los valores de hormonas tiroideas. Estos hallazgos sugieren que la suplencia de vitamina D podría aliviar la actividad de la enfermedad, aunque se requieren estudios de mayor rigor epidemiológico para llegar a una recomendación. Un estudio más reciente en pacientes con TLC y suplencia de vitamina D no encontró diferencia significativa entre los cambios de la función tiroidea y la autoinmunidad⁴¹. En nuestro estudio, si bien la gran mayoría de los pacientes con deficiencia recibieron suplencia, no se evaluó la correlación del tratamiento con el cambio en los desenlaces clínicos.

Una de las limitaciones de este estudio es que, al ser de tipo retrospectivo, la recolección de la información se llevó a cabo a partir de los registros médicos electrónicos, por lo que existe la posibilidad de sesgo de recolección y pérdida de datos. Cabe mencionar que se perdió un gran porcentaje de información debido a la falta de valoración de las concentraciones de vitamina D, lo cual refleja que

este aún no es un parámetro de valoración sistemática en la práctica clínica. Otra limitación es que las concentraciones de vitamina D y otras variables se determinaron después del diagnóstico de hipotiroidismo, lo cual podría influir en los resultados obtenidos. Finalmente, al no contar con un grupo control, no es posible concluir asociaciones directas de la deficiencia de vitamina D con el desarrollo o la gravedad de la TLC.

En esta población con TLC no se encontró una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (según los criterios de la Endocrine Society y el IOM) en comparación con datos previamente publicados de la población general. En el análisis exploratorio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de vitamina D y la edad, la duración de la enfermedad, la cantidad de anticuerpos y el volumen tiroideo. Con los datos actuales, todavía no es posible determinar si la hipovitaminosis D es un mecanismo de causa o efecto en el desarrollo de TLC. Es posible que el papel de la vitamina D en la inmunorregulación de la TLC sea menor con respecto a otros factores²⁵.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Este estudio incluyó una revisión retrospectiva de historias clínicas, para lo cual se obtuvo la aprobación de una junta de revisión formalmente constituida (Junta de Revisión o Comité de Ética Institucional).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento externo.

Agradecimientos

Al grupo de Endocrinología Pediátrica de la Universidad de Antioquia.

Bibliografía

1. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:S439-46.
2. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*. 2010;2011:675703.
3. Stuart A. The changing scene in Hashimoto's disease: a review. *Med Hypotheses*. 2011;77:424-6.
4. Hanna CE, LaFranchi SH. Adolescent thyroid disorders. *Adolesc Med*. 2002;13:13-35.
5. Zaletel K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3:217-23.
6. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*. 2004;14:510-20.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:S491-9.
8. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 2010;78:140-5.
9. Yang CY, Leung PSC, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:217-26.
10. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *Rev Med Interne*. 2012;33:80-6.
11. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med*. 2004;229:1136-42.
12. Grammatiki M, Karras S, Kotsa K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. *Hormones*. 2019;18:37-48.
13. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003;49:277-300.
14. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170:5382-90.
15. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:S1080-6.
16. Sigmondottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to "program" T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*. 2007;8:285-93.
17. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:532-7.
18. Ponsonby A-L, Lucas RM, van der Mei IAF. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases — multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol*. 2005;81:1267-75.
19. Cutolo M, Otsa K. Review: Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008;17:6-10.
20. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
21. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:404-12.
22. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347:106-20.
23. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract*. 2013;19:479-84.
24. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. Hashimoto thyroiditis not associated with Vitamin D deficiency. *Endocr Pract*. 2016;22:809-13.
25. Miteva MZ, Nonchev BI, Orbetzova MM, Stoencheva SD. Vitamin D and autoimmune thyroid disease — cause, consequence, or a vicious cycle? *Folia Med*. 2020;62:223-9.
26. Zhang N, Ma G. Interpretation of WHO Guideline: assessing and managing children at primary health-care facilities to prevent overweight and obesity in the context of the double burden of malnutrition. *Glob Health J*. 2018;2:1-13.
27. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1498-513.
28. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1146-52.
29. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN). Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/ensin-colombia-2018.pdf>
30. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011;21:891-6.

31. Evliyaoglu O, Acar M, Özcabi B, Erginöz E, Bucak F, Ercan O, et al. Vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a critical vitamin D level for this association? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:128-33.
32. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr*. 2009;102:382-6.
33. Effraimidis G, Badenhoop K, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:43-8.
34. Sönmezgöz E, Ozer S, Yilmaz R, Önder Y, Bütün I, Bilge S. [Hypovitaminosis D in children with Hashimoto's thyroiditis]. *Rev Med Chil*. 2016;144:611-6.
35. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8:243-7.
36. Zuluaga Espinosa NA, Alfaro-Velásquez JM, Balthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab*. 2011;17:211-46.
37. Metwalley KA, Farghaly HS, Sherief T, Hussein A. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:793-7.
38. Mackawy AMH, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2013;7:267-75.
39. Mackawy MH, Al-ayed MB, Al-rashidi BM. Vitamin D Deficiency and Its Association with Thyroid Disease. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2013;7(3):267-75.
40. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (anti-TPO Ab, anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, randomized clinical trial. *Horm Metab Res*. 2019;51:296-301.
41. Anaraki PV, Aminorroaya A, Amini M, Momeni F, Feizi A, Iraj B, et al. Effect of vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017;24:103.