

# Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia

## Subclinical hypothyroidism in children and adolescents

María Chueca Guindulain, Sara Berrade Zubiri, Teodoro Dura Travé, Miren Oyarzábal Irigoyen

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra*

### Resumen

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como la elevación de TSH en presencia de concentraciones normales de hormonas tiroideas circulantes (HT). Pasado el mes de vida, una TSH >5 mU/l puede considerarse anormal, utilizando los nuevos métodos de determinación de TSH. Después, tanto la TSH como las hormonas T4 y T3 tienden a disminuir asemejándose a los valores más típicos del adulto. Es importante conocer los rangos de referencia de TSH y de HT, especialmente según la edad, y el valor de corte para definir el HSC, que sigue siendo motivo de debate.

La prevalencia es claramente menor en edad pediátrica y adolescencia (< 2 %) que en adultos (4-20 %) siendo escasos los estudios epidemiológicos en población pediátrica y adolescente.

Aunque por definición el HSC es asintomático se acepta la posible presencia de síntomas leves e inespecíficos como astenia, alteraciones del peso, estreñimiento, sequedad de piel o palpitaciones, que pueden ser motivo de consulta en otras especialidades pediátricas.

Los niños que presentan un HSC normalizan sus valores en más del 70 %, o se mantienen estables en los siguientes 5 años, pero raramente empeoran. Por ello cabe preguntarse si estamos ante un diagnóstico bioquímico o realmente es un problema clínico, por su riesgo a desarrollar hipotiroidismo.

El diagnóstico de HSC se basa exclusivamente en datos analíticos; es preciso su confirmación tras un período de tiempo para descartar valores anormales de TSH debidos a interferencias de laboratorio, o situaciones transitorias. La mayoría son idiopáticos, y se evidencian por controles analíticos rutinarios en ausencia de patología o desencadenantes asociados. En los restantes, la tiroiditis A-I es la causa mas frecuente.

Respecto a la evolución a largo plazo del HSC no está clara su repercusión sobre diferentes sistemas, como el metabolismo lipídico, disfunción neuromuscular, alteraciones de la función cognitiva y riesgo cardiovascular, de ahí la controversia sobre si esta entidad precisa tratamiento o no. Existe falta de estudios que valoren el impacto del hipotiroidismo subclínico sobre el desarrollo neuropsicológico en los niños menores de 3 años; en los mayores de 3 años no existe evidencia de asociación

Son necesarios más estudios que evalúen los efectos del tratamiento del HSC, y definan en qué casos deberíamos tratar con l-tiroxina.

**Palabras clave:** *Hipotiroidismo, Subclínico, Niños, Recomendaciones, Rangos de referencia*

Los síntomas clínicos de cansancio, pérdida o ganancia de peso, son muy frecuentes en la población y pueden ser expresión de disfunción tiroidea. Esto lleva en muchas ocasiones a realizar test de función tiroidea tanto en asistencia 1ª como en el sistema 2ª y 3ª de salud. En la mayoría de los casos conducen a un diagnóstico claro (hipo, hiper o normo función tiroidea). Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes en los que la interpretación de las pruebas puede ser confusa, por discordancia con el cuadro clínico o por incongruencia (elevación de HT sin supresión de TSH, o elevación de TSH con HT normales). Es el caso de un *hipotiroidismo subclínico* que trataremos en este artículo. Lo primero,

### Correspondencia:

María Chueca Guindulain  
Unidad de Endocrinología Pediátrica  
Complejo Hospitalario de Navarra  
Pamplona, Navarra

debemos revisar el contexto clínico y considerar posibles factores de confusión, como podrían ser alteraciones en la fisiología normal (embarazo, recién nacido, enfermedades intercurrentes, obesidad y toma de medicamentos (amiodarona, heparina, tiroxina, entre otros). Una vez excluido esto, se deberían sospechar artefactos de laboratorio en las técnicas de determinación de inmunoensayo de TSH y HT para evitar más investigaciones innecesarias en el paciente. En los que no se concluya causalidad, habría que investigar alteraciones congénitas o adquiridas del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) raras, como la resistencia a las hormonas tiroideas o a la presencia de un tirotropinoma.

Respecto a la fisiología del eje HHT y la acción de las HT, la producción de HT está estrechamente regulada por la TRH y TSH. En cualquier persona los niveles de HT permanecen relativamente constantes a lo largo de la vida, y reflejan el 'set-point' del eje HHT en dicha persona. Cambios en el estado del tiroides se traducen en variaciones concordantes de las HT y de la TSH<sup>(1)</sup>.

Las concentraciones de TSH en una población sana siguen una distribución asimétrica, con una larga cola hacia los valores más altos de TSH<sup>(2)</sup>. Dada la alta prevalencia de HSC en la población general, es probable que algunos de esos valores sean por inclusión de pacientes con HSC. Los rangos de referencia de HT en la población son amplios, en relación a los estrechos márgenes de HT en cada persona. Pequeñas oscilaciones de HT (incluso en rango normal) producen un incremento importante de la TSH (fuera del rango de normalidad); y cambios en las HT suficientes para producir un hipo o hipertiroidismo pueden no reflejarse en las concentraciones de T4 y T3 por estar dentro del rango de normalidad (como ocurre en el hipo o hipertiroidismo subclínico). En estos casos una TSH elevada nos orientara hacia patología tiroidea. Sin embargo, no basta con determinar los niveles de TSH para descartar patología del eje HHT, ya que se nos escaparían determinadas patologías que cursan con TSH en rango normal y alteración de HT. Por ello se recomienda determinar TSH, HT totales y libres, ya que la variación en las proteínas circulantes que se unen a las HT podría llevarnos a malinterpretar las pruebas. Además puede darse el caso de niños con hipotiroidismo congénito 1<sup>a</sup> tratados con l-tiroxina cuyos niveles son normales, pero que manifiestan síntomas de disfunción tiroidea, posiblemente por no resolución del hipotiroidismo en los órganos diana; para éstos y para otros pacientes con hipotiroidismo central en los que los valores de TSH no son un indicador de la acción de la HT, necesitaríamos mejores marcadores de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos que nos guiaran en el tratamiento.

Como regla general, la determinación de pruebas de FT debería hacerse cuando se sospecha patología del eje HHT. Medir las HT y/o la TSH cuando hay bajo índice de sospecha de patología tiroidea nos puede llevar a malinterpretar las pruebas, e iniciar investigaciones innecesarias (caso de enfermedades no tiroideas).

El método disponible para medir TSH está basado en un formato de inmunometría de 2 lados (sándwich) que captura por un lado la TSH y detecta por el otro lado el anticuerpo contra diferentes epítopes de la TSH, marcándolo con una señal. La presencia de anticuerpos contra animales (HAAs) en el suero de un paciente puede interferir con la medición de TSH, aumentándola o disminuyéndola según como actúe. También existen anticuerpos heterófilos que pueden interferir la técnica.

Muchos laboratorios ofrecen rangos de referencia de HT y TSH genéricos, a pesar de la creciente evidencia de que pueden no ser apropiados para valorar la función tiroidea del paciente. Las causas de variación de los mismos pueden ser metodológicas, depender de la ingesta de yodo de la población estudiada, de las variaciones de su ritmo circadiano y estacional, del IMC, edad, raza, embarazo o presencia de enfermedad tiroidea oculta. Además, hay que tener en cuenta la discordancia entre la actividad inmunológica y biológica de la TSH, así los niveles de TSH elevados en la población anciana puede representar moléculas inactivas de TSH.

## Etiología

La mayoría de los HSC son idiopáticos, y se evidencian por controles analíticos rutinarios en ausencia de patología o desencadenantes asociados. Las causas de HSC y otras causas de aumento de TSH se detallan en la tabla 1.

En el caso de enfermedad aguda o crónica no tiroidea podemos encontrar elevación de TSH, que se normaliza con la recuperación del paciente; y es considerado como un cambio 2<sup>a</sup> adaptativo. Si es beneficioso o no, continua siendo tema de debate, pero respecto al tratamiento falta evidencia para indicarlo.

En el 60-80 % de HSC, la alteración se asocia con anticuerpos antitiroideos (TPO), marcadores de tiroiditis de Hashimoto, siendo ésta la causa más común de enfermedad tiroidea en el niño y adolescente, con una prevalencia estimada en niños menores de 18 años de 1,13/1000<sup>(3)</sup>. Se manifiesta con más frecuencia en el sexo femenino y a partir de los 6 años de edad, en general sin clínica acompañante<sup>(4)</sup>. Frecuentemente se asocia con otras enfermedades como diabetes tipo 1, enfermedad celíaca<sup>(5)</sup>,

Tabla 1. Causas de hipotiroidismo subclínico y de otras causas de aumento de TSH.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aumento fisiológico o transitorio de TSH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase de recuperación de enfermedades no tiroideas</li> <li>• Variaciones diurnas con pulso nocturno y valores más altos por la mañana</li> <li>• Tras suspender la hormona tiroidea en pacientes eutiroideos</li> <li>• Hipotiroidismo subclínico transitorio tras tiroiditis subaguda, indolora y postparto</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Aumento de TSH que no es HSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia suprarrenal primaria no tratada</li> <li>• Hipersecreción hipofisaria de TSH (adenomas)</li> <li>• Resistencia periférica a hormonas tiroideas</li> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Sobretratamiento de hipertiroidismo</li> <li>• Problemas de laboratorio (variabilidad del método, isoformas anómalas de TSH o presencia de anticuerpos heterófilos)</li> <li>• Obesidad</li> <li>• TSH con reducida actividad biológica</li> <li>• TSH fuera del rango de referencia pero normal para ese individuo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Causas de HSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiroiditis crónica autoinmune</li> <li>• Aumento persistente de TSH después de tiroiditis subaguda, tiroiditis post-parto, tiroiditis indolora.</li> <li>• Daño tiroideo: tiroidectomía parcial u otras operaciones de cuello, terapia radioactiva, radioterapia externa de cabeza y cuello.</li> <li>• Fármacos que alteran la función tiroidea: yodo y medicaciones que contienen yodo (amiodarona, contrastes radiológicos), carbonato de litio, citoquinas (interferón <math>\alpha</math>), aminoglutetimida, etionamida, sulfamidas y sulfonilurea.</li> <li>• Inadecuada terapia de sustitución de hipotiroidismo [dosis inadecuada, mal cumplimiento del tratamiento, interacciones de fármacos (hierro, carbonato cálcico, colestiramina, dieta de soja, fibra, etc.), incremento del aclaramiento de T4 (fenitoina, carbamacepina, fenobarbital), malabsorción o sustancias tóxicas, agentes industriales y medioambientales.</li> <li>• Infiltración del tiroides (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, tiroiditis de Reidle, cistinosis, SIDA, linfoma primario de tiroides)</li> <li>• Hipotiroidismo central con alteración de la bioactividad de TSH</li> <li>• Mutaciones del gen del receptor de TSH, mutaciones del gen G-<math>\alpha</math></li> </ul> |

enfermedad autoinmune poliglandular, artritis idiopática juvenil,  $\beta$ -talasemia mayor, trasplantados de médula ósea y en diversas cromosomopatías como S. Down, S. Turner y S. Klinefelter. Por ello, en el seguimiento de los niños con estas patologías es obligado el estudio de la función tiroidea de forma periódica. Recientemente se ha reportado un marcado incremento de tiroiditis en escolares de Grecia y Cerdeña tras la introducción de profilaxis iodada, sobre todo en niñas mayores de 11 años<sup>(6)</sup>.

Mención especial merece el S. Down<sup>(7)</sup>, que como es sabido tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea en fases tempranas y que obliga a su despistaje rutinario. Se presenta de forma habitual como HSC y según diversos estudios, parece claro el beneficio de su tratamiento con L-tiroxina.

La administración de *numerosas drogas* puede producir disfunción tiroidea. El mecanismo de acción es variado: disminución de la captación de yodo (carbonato de litio, perclorato), bloqueando la organificación del yodo (propiltiouracilo, metimazol, interferón alfa)<sup>(8)</sup>, aumento del contenido intratiroideo de yodo (amiodarona). También, drogas que interfieren con la vía central neurodopaminérgica, como la metoclopramida y fenotiazidas, pueden favorecer el desarrollo de HS, que se ve favorecido si existe además una tiroiditis de Hashimoto.

En el caso de niños en tratamiento con L-tiroxina; aunque la mayoría se mantienen eutiroideos, existen algunos con alteraciones de la TSH, en los que hay que investigar un mal cumplimiento o defecto en la absorción de la tiroxina. En estas circunstan-

cias un test formal de absorción de tiroxina puede ayudar<sup>(9)</sup>.

Se han publicado casos familiares de hipotiroidismo subclínico con autoinmunidad negativa y estudio ecográfico normal, en los que se han identificado mutaciones en el gen del receptor de TSH<sup>(10,11)</sup>.

### Hipotiroidismo subclínico en gestantes

El embarazo tiene un impacto importante sobre la fisiología HHT lo que condiciona cambios en las HT y TSH. Los niveles de TBG en el embarazo aumentan por incremento de su síntesis hepática inducida por los estrógenos, junto con una disminución de su degradación. La T3 y T4 aumentan al 150 % de los valores previos al embarazo; la FT4 aumenta en los primeros meses por el aumento de la HCG, y la TSH va disminuyendo; en la 2ª mitad según va disminuyendo la HCG, aumenta la TSH y las concentraciones de FT4 permanecen en valores más bajos incluso que antes del embarazo. Además se produce un incremento en el volumen plasmático circulatorio, una mayor actividad de la DIO3 (en la placenta que incrementa degradación de T3 y T4) y un incremento del aclaramiento de yodo.

Por todo lo anterior para garantizar un correcto aporte de HT al feto, se recomiendan rangos de referencia de TSH para cada trimestre de gestación, aceptándose 2,5 mU/l en el 1er trimestre, 3 mU/l en el 2º trimestre y 3,5 mU/l en el 3 trimestre<sup>(1)</sup>. Respecto a la ingesta de yodo se recomienda suplementar con formulas que contengan al menos 150 µg/día, durante toda la gestación y comenzando antes de la concepción.

En mujeres gestantes con tiroiditis autoinmune se observa un alto riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que es imprescindible la monitorización estricta de la función tiroidea durante todo el embarazo. En un estudio prospectivo<sup>(12)</sup> realizado en 12000 mujeres en la semana 17 de gestación, un 2,3 % tenían valores de TSH > 6 mU/ml, de las cuales el 70 % tenían ATPO positivos y en el 0,3 % FT4 < 2 SDS, lo que sugiere que la principal causa de HSC en embarazadas sea la tiroiditis. Otros factores como diabetes, deficiencia de yodo, historia familiar de patología tiroidea favorecerían el desarrollo de esta patología<sup>(13)</sup>.

Las últimas investigaciones sobre HSC y embarazo indican un incremento de abortos, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia y parto prematuro en mujeres con HSC en embarazo. Sin embargo la asociación entre HSC y alteración del desarrollo neurocognitivo de los niños no es consistente<sup>(14)</sup>.

En relación con el tratamiento de embarazadas con HSC por tiroiditis, Negro et al.<sup>(15)</sup> concluyen que existe un claro beneficio obstétrico con descenso del número de partos prematuros y abortos. Así mismo, Man y col.<sup>(16)</sup> encuentran que los hijos de madre hipotiroidea inadecuadamente tratada tienen un CI más bajo que los niños cuyas madres recibieron tratamiento. Por tanto se recomienda tratar con L-tiroxina el HSC en gestantes, según los rangos de TSH por trimestre, para mantenerlos en los límites establecidos. La hipotiroxinemia aislada detectada en el primer trimestre de gestación, debería también ser corregida con L-tiroxina por su relación con la alteración del desarrollo en el niño<sup>(17)</sup>.

### Hipertirotropinemia neonatal transitoria o hipotiroidismo subclínico

El Hipotiroidismo congénito ocurre aproximadamente en 1 de cada 3000 RN, y como es sabido conduce a un severo retraso mental, si no se trata adecuadamente<sup>(18)</sup>.

El objetivo primordial de los programas de cribado neonatal es diagnosticar y tratar de forma precoz a todos los recién nacidos afectados de hipotiroidismo congénito, con el fin de que alcancen adecuadamente su potencial intelectual. En la actualidad la cifra de corte para TSH en papel de filtro es de 10 mU/ml. Si la cifra es mayor de 10 mU/ml, se procede al estudio de confirmación diagnóstica con la determinación en suero de TSH y FT4, estableciendo en la mayoría de los casos el diagnóstico de normalidad (falso positivo) o de hipotiroidismo congénito<sup>(19)</sup>. Sin embargo, en algunos casos los valores de TSH persisten leve o moderadamente elevados (con niveles de FT4 en rangos normales), por lo que habitualmente son clasificados de hipertirotropinemia transitoria sin seguimiento posterior.

El año 2000 iniciamos en nuestro Hospital un estudio prospectivo longitudinal de todos los recién nacidos con hipertirotropinemia neonatal, con el fin de detectar algún tipo de disfunción tiroidea que precisara tratamiento con L-tiroxina. Se establece el diagnóstico de hipertirotropinemia si TSH > 5 µU/ml en la reevaluación y se decide instaurar tratamiento con L-tiroxina cuando la TSH > 3 SDS y Ft4 < -1 SDS para valores de referencia por edad y sexo. De los 42321 RN sometidos al cribado entre los años 2000-2006, 72 fueron diagnosticados de hipertirotropinemia neonatal (TSH > 5 µU/ml) en la confirmación diagnóstica. Un total de 28 casos han precisado tratamiento con L-tiroxina a lo largo de su seguimiento en consulta y en 23 se ha realizado reevaluación diagnóstica a los 3 años que incluyó test de TRH, que detectó hiperestimulación del eje hipofiso-tiroideo (TSH pico <sup>3</sup> 35 mU/L) y por tanto hipotiroidismo permanente en el 80 % de casos.

Durante el seguimiento ningún caso presentó clínica ni analítica de hipertiroidismo. En este grupo de pacientes se ha llevado a cabo estudio genético molecular de la hormogénesis tiroidea, presentando muchos de ellos alteraciones. El tratamiento con l-tiroxina lo instauramos porque existe evidencia suficiente, que incluso en el hipotiroidismo moderado y transitorio, en esta edad de la vida, puede estar asociado con problemas físicos y sobre todo del desarrollo neuro-psicológico. El objetivo fue de mantener la TSH en valores de 0,5-2 mU/l, su rango bajo de normalidad y no sobretratar a estos niños.

### Efectos adversos del HSC en los niños

La mayoría de los niños con HSC no tienen síntomas de hipotiroidismo<sup>(20,21)</sup>.

### Efectos en el desarrollo neuropsicológico

Está aceptado que un nivel adecuado de hormonas tiroideas es esencial para el correcto desarrollo cerebral en los 3 primeros años de vida. Sin embargo existe falta de estudios que examinen el efecto del HSC en el desarrollo neurocognitivo en este grupo de edad. En pacientes mayores (1327 adolescentes entre 13-16 años) se ha visto que la función cognitiva utilizando el test de Wechsler, así como el cociente intelectual no varía en jóvenes eutiroideos y en los que tienen HSC<sup>(22)</sup>.

### Efectos en el crecimiento

Existen estudios<sup>(23)</sup> que relacionan la baja talla y el HSC, mientras que otros no encuentran diferencias en la talla de los niños con o sin HSC<sup>(17)</sup>; además una vez se normaliza el HSC su talla no mejora con respecto a la de los niños con HSC persistente tras un periodo de seguimiento de 2-9,3 años.

Efectos sobre el IMC, parámetros metabólicos, y riesgo cardiovascular

Los estudios que relacionan el HSC y el IMC han mostrado resultados inconsistentes. La TSH tiende a normalizarse con la pérdida de peso por cambios en el estilo de vida en obesos; en obesos con hipotiroidismo tratados con l-tiroxina se observan mínimos cambios en IMC, de lo que se deduce que la elevación de TSH en obesos es más consecuencia que causa de su obesidad. Concentraciones elevadas de LDL y de colesterol total se han encontrado en niños con HSC comparadas con niños eutiroideos<sup>(24)</sup>. También en otro estudio que incluyen a 12.000 niños y adolescentes, muestran que la TSH elevada se correlaciona con riesgo de hipertensión en niños (OR=0,72; IC 95 % = 1,15-2,57) pero no en adolescentes<sup>(25)</sup>. Finalmente en un estudio caso-control, 34 niños y adolescentes obesos con HSC

tuvieron alterada ecográficamente la función diastólica y sistólica comparada con la de 60 obesos con TSH normal<sup>(26)</sup>.

### Efectos sobre la salud ósea

No se han encontrado diferencias en la densidad mineral ósea ni en marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en un estudio con 25 niños y adolescentes con HSC comparados con un grupo control<sup>(27)</sup>.

### Diagnóstico

En la práctica, ante valores de TSH entre 5-10 mU/ml el diagnóstico se basa en la realización de una correcta anamnesis y estudio analítico basal de función tiroidea (TSH, FT4, FT3) con anticuerpos anti TPO.

Se debe tener en cuenta que con la introducción de métodos inmunométricos más sensibles para la determinación de TSH y hormonas tiroideas, mejora el estudio de la función tiroidea pero conlleva variaciones de los valores en función de la edad, método y población estudiada. Por ello, es imprescindible disponer de valores de referencia propios de cada laboratorio y estándares por edad (sobre todo en edades tempranas).

### Evolución

En los niños y adolescentes con tiroiditis autoinmunes, el riesgo de progresión a hipotiroidismo franco es poco habitual, con normalización muy frecuente de la función tiroidea. En un estudio de Moore<sup>(28)</sup>, de 18 niños y adolescentes con tiroiditis autoinmune y TSH elevada, tras un periodo de seguimiento de más de 5 años, 7 casos estaban eutiroideos, 10 pacientes continuaban con hipotiroidismo subclínico y sólo un caso había desarrollado hipotiroidismo franco. En otro estudio de Rallison<sup>(29)</sup>, alrededor del 25% de adolescentes afectados de bocio por tiroiditis presentaron una resolución espontánea de la enfermedad y un 33 % desarrollaron la enfermedad.

Wasniewska<sup>(30)</sup> et al publican en 2009 el primer estudio prospectivo en 92 niños con *HSC idiopático*. El seguimiento lo realizan a los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico y encuentran una disminución progresiva del valor de TSH en el 88 % con FT4 normal en todos los casos, en concreto, el 42 % normalizó los niveles de TSH (< 5 mU/ml), el 46 % mantiene TSH entre 5-10 mU/ml. En el 12 % aumenta la TSH a lo largo del tiempo (entre 10-15 mU/ml), con positividad en el estudio de autoinmunidad en dos casos.

Por tanto, podemos concluir que el HSC en niños y adolescentes es un proceso benigno con bajo ries-

go de progresión a hipotiroidismo, a pesar de las limitaciones por el bajo número de pacientes incluidos en los estudios y la gran heterogeneidad de los mismos. La tasa de progresión a hipotiroidismo franco varía de 0 % a 12,5 %. La presencia de bocio, anticuerpos antitiroideos elevados, mujeres, TSH > de 7,5 mU/l y el progresivo incremento de los anticuerpos, así como de la TSH pueden ser predictivos del desarrollo hacia hipotiroidismo<sup>(28)</sup>.

## Tratamiento

Continúa la controversia respecto al tratamiento de HSC<sup>(31)</sup>. La decisión de tratar o no debería tener en cuenta el riesgo de progresión a hipotiroidismo y las posibles consecuencias de la hipertirotoxinemia. Por otro lado los efectos adversos del sobreatamiento tales como disminución de la masa ósea y alteraciones del ritmo cardíaco, descritas en adultos, deberían tenerse en cuenta.

La indicación de tratamiento con L-tiroxina debería considerarse ante valores de TSH superiores a 10 mU/ml, o entre 5-10 cuando existan signos y síntomas clínicos de alteración de la función tiroidea, bocio, o cuando se asocie con otras enfermedades crónicas. Si no existe bocio, los anticuerpos son negativos y el nivel de TSH es entre 5-10 mU/ml, no está justificado el tratamiento, por el riesgo tan bajo de progresión a hipotiroidismo, y porque podrían ser simplemente niños eutiroideos con valores de TSH por encima del P 97,5 % (de los 2,5 % de TSH elevadas en la distribución poblacional)<sup>(32)</sup>. Se necesitan más estudios controlados que evalúen los efectos del tratamiento con L-tiroxina en niños con HSC.

Hay acuerdo general sobre conseguir normalización de TSH, en niños con hipotiroidismo tratados, cuando sus niveles de TSH se encuentran mínimamente elevados.

## Conclusiones

- No se justifica el cribado poblacional a niños, a no ser que tengan *factores de riesgo*, como S. Down, S. Turner, Diabetes tipo 1, enfermedad celiaca o sometidos a RT y/o Cirugía tiroidea, donde es muy recomendable el seguimiento de la función tiroidea.
- En el *HSC idiopático* en edad pediátrica es aconsejable una actitud conservadora con seguimiento periódico de la función tiroidea, dado que el curso natural de los valores de TSH tiende a su normalización con el paso del tiempo (> 70 %).
- En aquellos pacientes con *HS por tiroiditis* el riesgo de su progresión a hipotiroidismo franco es más elevado (24 % tienden a empeorar en los 4 años siguientes) por lo que la monitorización tiroidea debe realizarse de forma programada.
- Las *hipertirotoxinemias neonatales* y en los primeros años de vida con elevaciones moderadas de TSH (entre 5-10 mU/ml) deben ser seguidas de forma estricta, por el papel relevante que puede tener en este momento las hormonas tiroideas sobre la maduración cerebral y por la heterogeneidad de su etiología.
- En obesos la TSH entre 5-7 mU/l es más probable que sea consecuencia que causa de la obesidad.
- El HSC en niños no tiene efecto sobre el crecimiento ni sobre la salud ósea; puede estar asociado con parámetros de riesgo CV (hipertensión arterial).
- No hay estudios sobre la eficacia del tratamiento, por ello hay que ser prudentes.
- Las *mujeres embarazadas* diagnosticadas de HSC deben llevar una estrecha monitorización de la función tiroidea y recibir terapia sustitutiva precoz debido al incremento de morbi-mortalidad fetal y perinatal.

## Recomendaciones

- En lactantes de más de 1 mes, si su TSH no se ha normalizado se aconseja tratar con L-tiroxina hasta los 3 años de edad, cuando ya la maduración cerebral no depende de las HTVariaciones diurnas con pulso nocturno y valores más altos por la mañana
- Si persiste TSH elevada, se recomienda hacer estudios de imagen tiroideos para determinar si hay alteraciones estructurales y por tanto sea posible que el HSC sea permanente. Los estudios genéticos serían opcionales
- En mayores de 3 años en los que los anticuerpos son negativos inicialmente hay que monitorizar la TSH y los anticuerpos una vez al año, dado el bajo riesgo de progresión a hipotiroidismoHipotiroidismo subclínico transitorio tras tiroiditis subaguda, indolora y postparto
- En niños con trisomía 21 es recomendable monitorización regular de la función tiroidea
- El riesgo de progresión a hipotiroidismo parece incrementado en aquellos con anticuerpos antitiroideos positivos, por ello debe monitorizarse la FT cada 6 meses, y más frecuente en aquellos con TSH mayor de 10, que se ha decidido no tratar
- La decisión de tratar o no debe discutirse con los padres informando de los riesgos y potenciales beneficios. Por el momento no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento en niños con TSH mayor de 10 y FT4 normal.
- En aquellos pacientes con irradiación tiroidea parece razonable tratar con l-tiroxina

## Retos pendientes

- Rangos de referencia según la edad, sexo y para embarazadas, de TSH, FT4/T4 y FT3/T3.
- Armonizar los métodos de determinación de pruebas de función tiroidea (PFT) simplificará la interpretación de resultados
- El desarrollo y validación de los métodos de espectrometría de masas para FT4 y FT3 excluirá interferencias de inmunométodos
- La identificación de mejores marcadores de acción de las hormonas tiroideas en los diferentes tejidos es necesario para hacer el diagnóstico en alteraciones HHT sutiles y guiar el tratamiento, especialmente en los casos de hipo e hipertiroidismo central
- El desarrollo y la disponibilidad de técnicas de secuenciación masiva de nueva generación expandirá el repertorio de causas genéticas de alteración del eje HHT y de las del transporte, metabolismo y acción de las hormonas tiroideas.

## Referencias Bibliográficas

1. Chaler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, Maceiras M, Lazzati JM, Mendioroz M, Rivarola MA, Belgorosky A. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. Clin Chem Lab Med 2012;50(5):885-90.
2. Holowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:489-499
3. Hunter I, Greene SA, Mac Donald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child 2000; 343:207-210
4. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salar-di S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). J Pediatr 2006;149(6):827-32.
5. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr 2008;55:349-65.
6. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, Tsatsoulis A. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in north-western Greece. Thyroid 2003;13:485-489
7. Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J, Roche E, Mayne PD, O'Regan M, Hoey HM. Thyroid dysfunction in Down's syndrome and

- screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(2):155-63
8. Crescioli C, Cosmi L, Borgogni E, Santarlaschi V, Gelmini S, Sottili M, Sarchielli E, Mazzinghi B, Francalanci M, Pezzatini A, Perigli G, Vannelli GB, Annunziato F, Serio M. Methimazol inhibits CXC chemokine ligand 10 secretion in human thyrocytes. *J Endocrinol* 2007;195(1):145-55
9. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(6):745-62
10. Tonacchera M, Di Cosmo C, De Marco G, Agretti P, Banco M, Perri A, Gianetti E, Montanelli L, Vitti P, Pinchera A. Identification of TSH receptor mutation in three families with resistance to TSH. *Clin Endocrinol* 2007;67(5):712-8.
11. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dysmorphogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev* 2007;10:99-117.
12. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-433
13. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
14. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:149-155.
15. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyrosine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-2591
16. Man EB, Jones WS. thyroid function in human pregnancy. Incidence of maternal serum low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8 months-old infants. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:898-908
17. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127-130
18. Mayayo E, Puga B, Valle Labarta JL, Ferrández A. Desarrollo psicomotor en el hipotiroidismo congénito. En: *Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides* (Eds. C. Diéguez, R. Yturriaga). McGraw-Hill. Interamericana. Madrid. 2007; 151-172.
19. Rodríguez Arnao MP, Rodríguez A, Dulin E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: *Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides*. (Eds. C. Diéguez, R. Yturriaga). McGraw-Hill. Interamericana Madrid 2007;109-116.
20. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De Luca F, Salerno M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:591-7.
21. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1678-82.
22. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006;19;6:12.
23. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, Teofoli F, Cassio A, Cesaretti G, Corrias A, de Sanctis V, Di Maio S, Volta C, Wasniewska M, Tatò L, Bona G. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7):2414-20
24. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008;70(1):51-7.
25. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):828-34.
26. Brienza C, Grandone A, Di Salvo G, Corona AM, Di Sessa A, Pascotto C, Calabrò R, Toraldo R, Perrone L, del Giudice EM. Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obe-

- se children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(9): 898-902
27. Di Mase R, Cerbone M, Improda N, Esposito A, Capalbo D, Mainolfi C, Santamaria F, Pignata C, Salerno M. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr* 2012;22:38-56
28. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:293-297
29. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *AM J Med* 1991;91:363-370
30. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, Capalbo D, Bal M, Mussa A, De Luca F. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):417-21
31. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L, Lombardo F, De Luca F, Salerno M. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:376-81.
32. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 Suppl 1:23-8.