



Viernes 17 de febrero de 2017

**Seminario:
Actualización en patología
tiroidea**

Ponente/monitorea:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Actualización en patología tiroidea. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 161-74.



Actualización en patología tiroidea

Lourdes Ibáñez Toda

*Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.
Universidad de Barcelona.*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y
Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).*

Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

libanez@hsjdbcn.org

María Victoria Marcos Salas

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y
Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).*

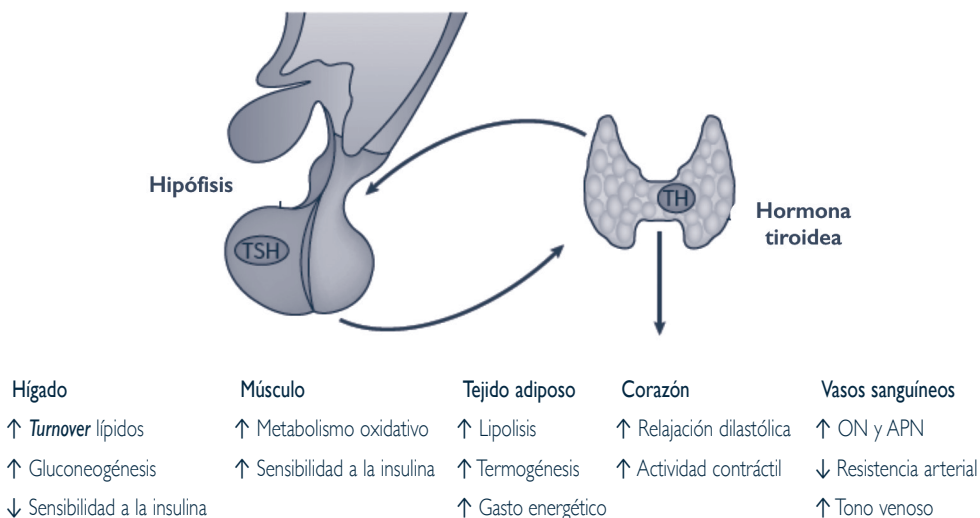
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

RESUMEN

La disfunción tiroidea, incluyendo el hipotiroidismo clínico y subclínico en embarazadas, y la enfermedad de Graves-Basedow de inicio pregestacional, son entidades con potencial repercusión sobre la salud de la madre, la evolución de la gestación y el desarrollo físico y neurológico del feto y neonato. El hipotiroidismo subclínico es una entidad prevalente en Pediatría. Se define como el aumento de las concentraciones de TSH por encima de los valores de referencia para la población. En general, es una entidad benigna con bajo riesgo de evolución a hipotiroidismo clínico. La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de disfunción tiroidea en países con suficiencia de yodo, y puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes. En la enfermedad de Graves-Basedow el tratamiento de primera elección son los antitiroideos. Los tratamientos alternativos (cirugía y ablación con yodo radiactivo ^{131}I), están indicados en pacientes con efectos secundarios al fármaco o con falta de respuesta al tratamiento médico. En este capítulo, presentamos una actualización práctica de los conocimientos sobre la etiología, diagnóstico y tratamiento de las entidades mencionadas.

INTRODUCCIÓN

La disfunción tiroidea constituye una de las patologías más prevalentes en todas las épocas de la vida. La acción de las hormonas

Figura 1. Efectos pleiotrópicos de las hormonas tiroideas

APN: péptido natriurético atrial; ON: óxido nítrico.

tiroideas es pleiotrópica, por lo que su disfunción puede tener repercusión multiorgánica. A nivel hepático, las hormonas tiroideas aumentan el *turnover* de ácidos grasos, la lipólisis y β -oxidación; en músculo aumentan el metabolismo oxidativo y la sensibilidad a la insulina; en tejido adiposo potencian la lipólisis, la termogénesis y el gasto energético; aumentan la contractilidad cardíaca y la velocidad de relajación diastólica; inducen la síntesis de sustancias vasodilatadoras, reducen la resistencia arterial y aumentan el tono venoso (Fig. 1). En este capítulo, actualizaremos los conocimientos sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de diversas entidades que causan disfunción tiroidea.

ALTERACIONES TIROIDEAS DURANTE EL EMBARAZO Y REPERCUSIONES EN EL NEONATO

Las enfermedades tiroideas no son excepcionales en mujeres en edad reproductiva. La disfunción tiroidea materna puede repercutir en la salud de la madre, en la evolución de la gestación y en el desarrollo físico y neurológico del neonato.

Fisiología

Durante la gestación se producen interacciones materno-feto-placentarias:

- Aumentan las concentraciones de la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG) debido al aumento de estrógenos, lo que genera aumento de las hormonas tiroideas totales¹.
- La gonadotropina coriónica placentaria (hCG) tiene homología con la hormona estimulante del tiroides (TSH), y actúa estimulando el tiroides y determinando disminución de la TSH materna en el primer trimestre con recuperación posterior². Los valores de referencia de TSH en el embarazo varían en función de la población, y, por tanto, cada laboratorio debe establecer sus valores de referencia. En su ausencia, se pueden utilizar los valores de normalidad recomendados por la American Endocrine Society (AES) y la American Thyroid Association (ATA) (Tabla 1). Las concentraciones de tiroxina (T4) libre (T4L) presentan los valores más elevados en el primer trimestre (1,5 veces por encima del límite superior en mujeres no gestantes),

coincidiendo con el aumento de hCG, y disminuyen en los meses siguientes del embarazo³.

Tabla 1. Valores de referencia de TSH maternos según trimestre de gestación

Trimestre de gestación	TSH (mUI/l)
Primero	0,1-2,5
Segundo	0,2-3,0
Tercero	0,3-3,0

Fuente: American Thyroid Association y American Endocrine Society^{5,6}.

- Aumenta la captación de yodo para cubrir las necesidades materno-fetales, y por mayor *turnover* del mismo, con mayor eliminación renal. El volumen tiroideo aumenta en función de las reservas de yodo: 10% si es correcto; 20-40% si es deficiente, con aparición de bocio.
- Cambia la regulación autoinmune, con más prevalencia de alteraciones como la tiroiditis de Hashimoto. Los anticuerpos antitiroideos en sangre materna determinan diferentes grados de afectación del tiroides fetal según intensidad del proceso y tratamiento materno.
- La T4 materna atraviesa la placenta, y en menor cantidad lo hace la T3, que se obtiene por desyodación de T4 materna, y que es imprescindible para el desarrollo neurológico del feto. La TSH no atraviesa la placenta; los anticuerpos antireceptor de TSH (*thyroid receptor antibodies* [TRAb]), el yodo, los antitiroideos y los β -bloqueantes sí tienen paso placentario. El tiroides fetal capta yodo a partir de la 10-12 semana de gestación; durante el primer trimestre, el feto depende de la T4 materna. Hacia la semana 20 se produce el control hipofisario del tiroides fetal³.

Disfunción tiroidea

La disfunción tiroidea con aumento de TSH ocurre en un 2-3% de las gestantes con niveles adecuados de

yodo³. Un tercio de estas mujeres tienen hipotiroidismo clínico y dos tercios hipotiroidismo subclínico; la prevalencia de estas alteraciones es más elevada en zonas deficientes de yodo. El hipertiroidismo materno ocurre solo en el 0,1-0,4% de los embarazos. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo maternos diagnosticados y tratados por primera vez después del embarazo se asocian con déficit de atención y trastornos de espectro autista⁴. Los beneficios de realizar estudio de función tiroidea a todas las mujeres embarazadas son objeto de controversia. La AES y la ATA recomiendan el cribado en mujeres embarazadas con factores de riesgo pregestacional (Tabla 2)^{5,6}. Se recomienda determinar la TSH antes de la semana 10 de embarazo; si es elevada, medir T4L y anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO). Si las concentraciones de TSH son elevadas y los anti-TPO negativos, se determinan los anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) y se puede considerar realizar una ecografía tiroidea^{2,7}.

Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar enfermedad tiroidea en el embarazo

Historia previa de enfermedad o cirugía tiroidea
Antecedentes familiares
Presencia de bocio
Anticuerpos antitiroideos positivos
Síntomas de hipotiroidismo
Enfermedad autoinmune
Abortos o partos prematuros previos
Infertilidad
Irradiación de cuello previa
Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m ²)
Edad superior a 30 años
Tratamiento previo con amiodarona o litio
Exposición previa a contraste yodado
Mujeres que viven en zonas con deficiencia de yodo

IMC: índice de masa corporal.
Adaptado de: Andersen SL et al.⁴ y Stagnaro-Green A, et al.⁵.

- **Anticuerpos antitiroideos:** detectables hasta en el 20% de gestantes con eutiroidismo. Estas mujeres tienen mayor riesgo de abortos recurrentes, tanto en embarazos espontáneos como después de fertilización *in vitro*, de parto prematuro y de desprendimiento de placenta^{3,8}. En ausencia de disfunción tiroidea, el tratamiento con levotiroxina no es eficaz en la prevención de estas complicaciones⁹.
- **Hipotiroidinemia materna aislada:** definida por la presencia de concentraciones normales de TSH y niveles de T4L inferiores al 5.º percentil de los valores de referencia para el primer trimestre de gestación para la población valorada². Esta situación es relativamente frecuente en zonas con ingesta inadecuada de yodo, y se asocia a diabetes gestacional, parto prematuro, macrosomía, distress fetal, bajo peso al nacer, y alteraciones del desarrollo neuropsicológico del niño². El tratamiento materno con levotiroxina se recomienda solo si se detecta en el primer trimestre del embarazo, debido a esta última asociación².
- **Hipotiroidismo subclínico materno:** ocurre en un 2-3 % de las embarazadas, aunque hay países con incidencia superior al 35% (Chile). Se define por concentraciones de TSH entre 2,5 y 10,0 mU/l, con T4 libre normal. Se asocia a mayor incidencia de preeclampsia, diabetes gestacional, abortos, prematuridad, desprendimiento prematuro de placenta y bajo peso en el neonato^{2,3}. Existe controversia sobre la necesidad de tratamiento en gestantes con hipotiroidismo subclínico. La ATA recomienda tratamiento en aquellas pacientes que además tengan anticuerpos anti-TPO positivos, o que presenten concentraciones de TSH > 10,0 mU/l, independientemente de las cifras de T4L o de la presencia de anticuerpos positivos⁵.
- **Hipotiroidismo clínico materno:** se define por la coexistencia de concentraciones elevadas de TSH y bajas de T4L. La causa más frecuente en países desarrollados es la tiroiditis autoinmune (Hashimoto), y en países en vías de desarrollo la deficiencia de yodo. Las hormonas tiroideas son cruciales para el desarrollo neurológico del feto; un hipotiroidismo franco no tratado, determina retraso de crecimiento severo, alteraciones neurológicas, y dificultades cognitivas, que se agravan por la coexistencia de deficiencia de yodo. Entre las complicaciones obstétricas se encuentra el aumento de abortos, la prematuridad y el desprendimiento de placenta. En mujeres con **hipotiroidismo pregestacional** se debe ajustar la dosis antes del embarazo para conseguir una TSH igual o inferior a 2,5 mU/l². Una vez confirmado el embarazo se aumenta la dosis de levotiroxina entre un 30 y un 50%, con control de función tiroidea en cuatro semanas, y luego trimestralmente. Se recomienda evitar la ingesta simultánea de levotiroxina y de minerales y vitaminas prenatales, que pueden reducir la absorción de la hormona. El **hipotiroidismo de inicio gestacional** requiere siempre tratamiento sustitutivo. La dosis inicial de levotiroxina oscila entre 150 y 200 µg/día (1,2 µg/kg/día).
- **Hipertiroidismo subclínico materno:** combina la presencia de concentraciones de TSH por debajo de los límites adecuados para el trimestre de gestación con concentraciones normales de T4L y T3. No requiere tratamiento ni se asocia con complicaciones obstétricas^{2,3}.
- **Tirotoxicosis gestacional:** es la causa más frecuente de hipertiroidismo transitorio en etapas precoces del embarazo, y está relacionada con el incremento de hCG. Se caracteriza por la presencia de TSH suprimida y concentraciones altas de T4L. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres con hiperémesis gravídica (pérdida del 5% del peso corporal, deshidratación y cetonuria). No requiere tratamiento³.
- **Enfermedad de Graves-Basedow materna:** puede existir bocio difuso, historia de síntomas de hipertiroidismo previa al embarazo, o de oftalmopatía. El diagnóstico se realiza con la clínica, el aumento de T3 y T4L y la supresión de TSH. En la mayoría de pacientes, los anticuerpos anti-TPO, los anticuerpos anti-Tg y los TRAb se encuentran elevados. La enfermedad de Graves no controlada se asocia a mayor riesgo de abortos, prematuridad, hipertensión, bajo peso del

neonato, tirotoxicosis e insuficiencia cardíaca congestiva materna. Si el diagnóstico ha sido pre-gestacional, no se aconseja embarazo hasta haber alcanzado eutiroidismo con tratamiento médico. En mujeres con tiroidectomía o yodo radiactivo pregestacional se debe monitorizar la presencia de TRAb en futuros embarazos². Para el **tratamiento de la enfermedad de Graves en la gestante** se utilizan el metimazol (M) o carbimazol (CM) y el propiltiuracilo (PTU). Estos fármacos bloquean la síntesis de hormonas tiroideas al impedir la organificación del yodo. El PTU también inhibe el paso de T4 a T3. Atraviesan la barrera placentaria, pudiendo provocar hipotiroidismo fetal. El tratamiento con M/CM en primer trimestre se ha asociado a aplasia cutis, atresia de coanas y de esófago, onfalocelo y malformaciones oculares¹⁰. El PTU se asocia a menos malformaciones, por lo cual es preferible en el primer trimestre, pero se han descrito casos de hepatitis fulminante^{2,10}. Ambos fármacos se han asociado a mayor riesgo de malformaciones del sistema urinario¹¹. Las malformaciones secundarias al uso de antitiroideos ocurren en el 3% de los recién nacidos, y la prevalencia a los 2 años es del 6%, ya que algunas de ellas son de manifestación tardía. Para reducir el riesgo de complicaciones, se recomienda utilizar la menor dosis eficaz y si es posible, evitar el tratamiento farmacológico entre las semanas 6 y 10 de gestación. En este sentido, un tercio de las gestantes con enfermedad de Graves mejoran durante el embarazo, probablemente por la inmunosupresión relativa asociada al mismo. El tratamiento farmacológico requiere controles cada 4-6 semanas.

■ **Enfermedad de Graves neonatal:** los TRAb atraviesan la placenta a partir del segundo trimestre; por este motivo, en gestantes con enfermedad de Graves se recomienda determinar los TRAb en la semana 20-24 del embarazo. Si son negativos, no se precisa seguimiento del feto/neonato. Si los TRAb superan en dos o tres veces el límite alto de lo normal, se trata de un feto de alto riesgo, y precisa ecografías tiroideas seriadas (cada 4-6 semanas). Si desarrolla bocio, hay que determinar si es debido al paso placentario de antitiroideos que controlan la enfermedad materna, pero causan hipotiroidismo fetal, o bien es el resultado de

la estimulación del tiroides fetal por los TRAb maternos, lo que requeriría un aumento de la dosis de antitiroideos en la madre. El hipertiroidismo fetal se caracteriza por la presencia de taquicardia, retraso de crecimiento, bocio, e insuficiencia cardíaca fetal³. En el neonato de riesgo, la determinación de TRAb en sangre de cordón es de utilidad para determinar la necesidad de tratamiento; la medición de TSH y T4L en sangre de cordón carece de valor¹². El diagnóstico de hipertiroidismo neonatal se debe considerar si los TRAb se encuentran muy por encima del límite superior de lo normal (> 5 IU/l) en sangre de cordón, y la T4L está elevada (> 40 pmol/l) entre el 2.º y 4.º día de vida. En estos casos, está indicado iniciar tratamiento con M/CM a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, administrado en tres dosis, con controles de función tiroidea semanales. La duración del tratamiento depende de la rapidez de desaparición de los TRAb de la circulación neonatal, que como promedio suele ser 12 días. El tratamiento se mantiene entre 1-2 meses, reduciendo la dosis de M/CM cuando la T4L se encuentre en límites normales. La resolución completa del cuadro clínico suele tardar seis meses. Si los TRAb son positivos pero la función tiroidea es normal, se realiza control a los 15 días de vida, con seguimiento clínico hasta los 2-3 meses. El hipertiroidismo en el neonato puede tener un inicio diferido, hasta el día 29 de vida, debido a los efectos de los antitiroideos maternos o al bloqueo determinado por los TRAb¹². El uso de antitiroideos por parte de la madre no contraindica la lactancia.

Prevención de la disfunción tiroidea: yodo

La primera mención de los efectos beneficiosos del yodo corresponde al año 3600 AC, donde en China se reporta disminución del tamaño del bocio después de la ingesta de algas y esponjas marinas¹³. El descubrimiento del yodo como elemento traza no ocurre –de forma fortuita– hasta el siglo XIX, y la autoría del primer artículo corresponde a Gay-Lussac; sin embargo, la sal yodada no se empieza a utilizar hasta 1920, tanto en Europa como en EE. UU.¹³.

La deficiencia de yodo es causa frecuente de disfunción tiroidea gestacional. La prevalencia es variable, oscilando entre el 11% en USA y el 50% en algunas zonas de Europa y de China. La deficiencia severa de yodo durante el embarazo se asocia a aumento de la mortalidad perinatal, abortos, fetos muertos ante-parto, bajo peso al nacer y alteraciones del desarrollo físico y neurológico, ya que el yodo es fundamental para la mielinización

neuronal tanto intraútero como en el periodo neonatal inmediato. La deficiencia ligera o moderada de yodo en el embarazo se ha asociado a trastornos cognitivos en los niños¹⁴; sin embargo, en mujeres con aporte de yodo adecuado, la administración de suplementos de yodo no afecta el desarrollo neurocognitivo¹⁵. Del mismo modo, el exceso de aporte de yodo puede determinar hipotiroidismo congénito¹⁶.

Tabla 3. Necesidades de yodo según época de la vida

Embarazo	250 µg/día
Lactancia	250-270 µg/día
Recién nacido pretérmino	30 µg/kg/día
Recién nacido a término	15 µg/kg/día
0-12 meses (a término)	90 µg/día
0-12 meses (pretérmino)	120 µg/día

Aporte de yodo en leches comerciales

Leche	Aporte
UHT (entera, semi, desnatada)	200 µg/l
Ecológica	50 µg/l
Humana	100 µg/l
Fórmula estándar	7-19 µg/100 ml
Fórmula enriquecida	20-28/100 µg/ml

Yoduria y suficiencia de yodo en niños y embarazadas

	Yoduria (µg/l)	Aporte de yodo	Estatus
Escolares (≥ 6 años)	< 20	Insuficiente	Deficiencia severa
	20-49	Insuficiente	Deficiencia moderada
	50-99	Insuficiente	Deficiencia leve
	100-199	Adecuado	
	200-299	Superior a las necesidades	
	≥ 300	Excesivo	
Embarazadas	< 150	Insuficiente	
	150-249	Adecuado	
	250-499	Superior a las necesidades	
	≥ 500	Excesivo	

Adaptado de: Stagnaro-Green, et al.³ y Andersen SL, et al.¹⁷.

Las mujeres en edad reproductiva requieren una ingesta media de yodo de 150 µg/día. En el periodo preconcepcional y durante el embarazo, se debe incrementar a 250 µg/día. Durante la lactancia materna se recomienda una ingesta de yodo de 250-270 µg/día, sin superar los 500 µg/día. Se recomienda incluir en estos cálculos la ingesta mediante alimentos enriquecidos, dietas especiales, algas, etc. Cuando la ingesta de yodo diaria es adecuada, el yodo en orina de 24 h debe ser de 150 a 250 µg/l. La WHO/UNICEF/ICCIDD, no recomiendan el uso de suplementos de yodo en embarazadas con yoduria superior a 100 µg/l¹⁷. La Tabla 3 muestra las necesidades de yodo en distintas épocas de la vida, el yodo que contienen distintos preparados de leches comerciales y las concentraciones normales de yoduria en niños y embarazadas.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Esta entidad, también denominada hipertirotropinemia aislada o hipotiroidismo bioquímico compensado, se caracteriza por la existencia de concentraciones de TSH por encima del límite superior del rango de referencia, en presencia de concentraciones normales de T4L, en un individuo asintomático.

Las concentraciones de TSH en individuos eutiroideos son variables, dependen de la edad, raza, sexo, de los aportes de yodo, y en gran parte de la metodología usada en la determinación¹⁸. En el 95% de la población aparentemente sana, las concentraciones de TSH oscilan entre 2,5 y 3,0 mUI/l. Si se incluye toda la población, el rango se amplía entre 0,4 y 5,0 mUI/l. Concentraciones de TSH > 5 mUI/L a partir del mes de vida se consideran elevadas². El hipotiroidismo subclínico (HS) se define como moderado (TSH: 5-10 mUI/l) o severo (TSH > 10 mUI/l) en función de las concentraciones de TSH. El diagnóstico solo puede realizarse cuando las **concentraciones elevadas de TSH se detectan en dos mediciones distintas** y separadas en el tiempo¹⁹.

Prevalencia

Es variable, aumenta con la edad y oscila entre un 4% y 10% en la población general, y entre un 4% y un 26% en ancianos. En niños y adolescentes, la prevalencia oscila entre el 1,7% y el 2,4%²⁰.

Etiología

Las causas de HS en Pediatría son diversas y se resumen en la Tabla 4.

■ **Tiroiditis de Hashimoto:** más frecuente entre los 8-18 años; mayor susceptibilidad en pacientes con síndrome de Down, síndrome de Turner, y en individuos con otras enfermedades autoinmunes (celiaquía y diabetes tipo 1). La evolución a hipotiroidismo clínico dependerá de la severidad del daño inmunológico²¹. Es importante recordar que el 4% de niños aparentemente sanos entre 12 y 18 años tienen anticuerpos antitiroideos positivos.

Tabla 4. Etiología del hipotiroidismo subclínico

Tiroiditis de Hashimoto
Hipertirotropinemia neonatal persistente
Causas genéticas de disfunción tiroidea: <ul style="list-style-type: none">■ Mutaciones del gen del receptor de TSH■ Mutaciones de DUOX2■ Síndromes genéticos (Down, PSH 1a)
Déficit de yodo
Medicaciones
Alimentos
Exposición a radiaciones ionizantes
Obesidad
Idiopática

PSH 1a: pseudohipoparatiroidismo tipo 1a.
Adaptado de: Salerno MC, et al.¹⁹.

- **Hipertirotropinemia neonatal persistente:** en los últimos 15 años, el aumento de sensibilidad de los métodos de detección de TSH ha determinado una disminución en el punto de corte de TSH del cribado neonatal, que en la mayoría de países es $< 15 \text{ mIU/l}^{22}$. La persistencia de cifras elevadas de TSH ocurre en el 30% de los neonatos, y se asocia a alteraciones morfológicas o genéticas¹⁹.
- **Alteraciones genéticas:** entre el 11% y el 29% de niños con HS no autoinmune presentan **mutaciones en heterocigosis del gen que codifica el receptor de TSH**²³. Hasta la actualidad se han descrito más de 60 mutaciones distintas. Las mutaciones con pérdida de función se asocian a distintos grados de hipotiroidismo, dependiendo de si son en homocigosis o heterocigosis.
- **Las mutaciones en el gen que codifica la DUOX2** (dual oxidasa 2), que produce dishormonogénesis, también se han asociado a HS¹⁹. Entre el 25 y el 60% de los niños con síndrome de Down presentan HS; la causa se desconoce, aunque se postula una liberación inadecuada de TSH o una resistencia a la acción de TSH. La historia natural muestra que el HS es autolimitado y no suele requerir tratamiento. El **pseudohipoparatiroidismo tipo 1a**, debido a deficiencia de $\text{Gs-}\alpha$ y que determina resistencia a múltiples hormonas, también se ha asociado a HS.
- **Déficit de yodo:** un aporte bajo de yodo de forma mantenida puede determinar HS severo, así como bocio e hipotiroidismo clínico¹⁹.
- **Medicaciones:** fármacos con yodo (amiodarona), que bloquean la conversión de T4 a T3; interferón- α , que determina la producción de anticuerpos antitiroideos que a su vez pueden favorecer la destrucción del parénquima o exacerbar una autoinmunidad previa; antiepilépticos, que pueden acelerar el *clearance* de las hormonas tiroideas o interferir en la regulación de la TSH¹⁹.
- **Radiaciones ionizantes:** hasta el 26% de pacientes irradiados antes del trasplante de médula ósea pueden presentar HS; es más frecuente en niños menores de nueve años y puede aparecer varios años después de la irradiación²⁴. Los accidentes nucleares asocian la exposición a ^{131}I con cáncer de tiroides y disfunción tiroidea, incluyendo el HS²⁵.
- **Alimentos:** inhibidores de la función tiroidea por diferentes mecanismos, que incluyen los derivados de plantas ricas en ácido cafeico y clorogénico (col, rábano, apio), ácido elágico (granada, castañas), ácido rosmarínico (borraja), litio (perejil, endivias, uvas), soja y derivados, y contaminantes ambientales (tabaco, sulfuros, carbonatos)²⁶.
- **Obesidad:** entre el 10 y el 23% de niños obesos tienen HS²⁷. El aumento de las concentraciones de TSH es la consecuencia del exceso de peso, y es reversible al normalizar el mismo²⁸. Las posibles causas incluyen la resistencia a las hormonas tiroideas, disfunción neuroendocrina, modificación de la producción de TSH mediada por la leptina, y mutaciones del receptor de TSH¹⁹.
- **Prenatales:** los niños con retraso de crecimiento intrauterino presentan una repuesta exagerada a la hormona liberadora de TSH (TRH) que se interpreta como una alteración del circuito de regulación de la TSH. Asimismo, los niños nacidos por fertilización *in vitro* presentan mayor prevalencia de HS, sin poder determinar la causa^{2,26,29}.
- **Idiopático:** pacientes con HS que no correspondan a ninguna de las etiologías anteriormente mencionadas. La prevalencia es desconocida.

Historia natural y diagnóstico

La evolución natural del HS –cuando se han excluido patologías asociadas–, es hacia la normalización de los valores de TSH en un periodo de seis meses en más del 50% de los casos. En el 85% de los pacientes se produce normalización o estancamiento de los valores de TSH a los dos años del diagnóstico³⁰. En un estudio de Lazar en 121 052 niños aparentemente sanos, el 2,9% de los pacientes presentaron valores de TSH $> 5,5\text{--}10 \text{ mIU/l}$.

Más del 70% normalizaron la TSH a los dos meses, y el 20% restante mostró disminución de los valores de TSH en los cinco años siguientes. Los factores predictivos de falta de normalización fueron el sexo femenino y una TSH inicial $> 7,5$ mUI/l³¹.

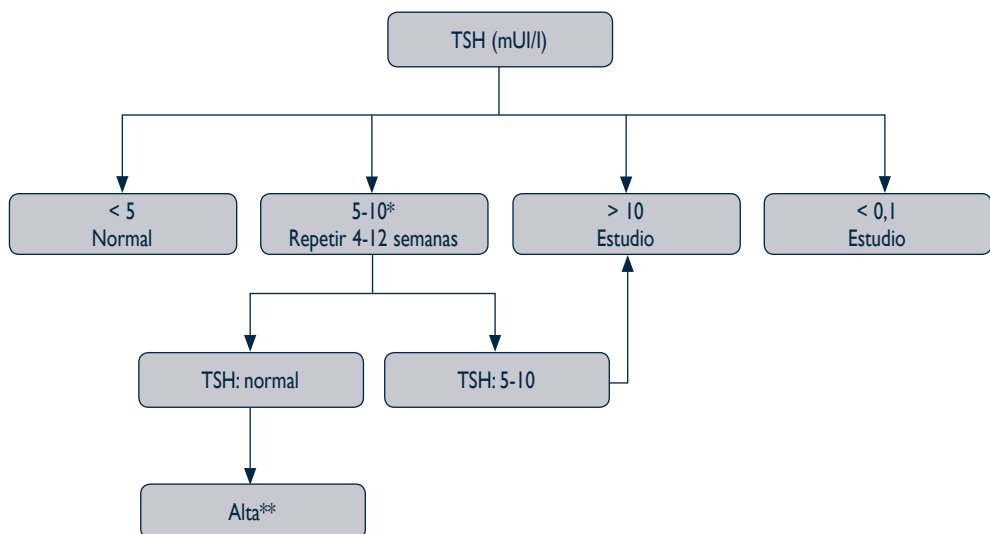
En adultos, el HS evoluciona casi indefectiblemente a hipotiroidismo clínico, y se asocia a otras patologías como dislipemia, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca¹⁹. En niños, los estudios que examinan los efectos del aumento moderado de TSH sobre el crecimiento, la mineralización ósea, el desarrollo neurocognitivo, los parámetros metabólicos y de riesgo cardiovascular no son concluyentes^{2,19}. Solo algunos estudios con pocos pacientes reportan mejoría del perfil lipídico y de marcadores de riesgo cardiovascular y función endotelial en niños tratados con levotiroxina³².

Es importante diferenciar las formas transitorias de HS de las persistentes. La persistencia del aumento de TSH se debe constatar en una segunda determinación efec-

tuada entre 4-12 semanas después de la primera, para descartar falsos positivos debidos a errores de laboratorio, variaciones fisiológicas diurnas de TSH, y causas transitorias de HS. Si en la segunda determinación persisten valores elevados de TSH, es importante realizar diagnóstico diferencial.

El diagnóstico de HS no requiere más que sentido común y evitar alarmas innecesarias. Se debe realizar anamnesis detallada de datos de patología tiroidea en la familia, del periodo neonatal, especialmente los resultados del cribado de hipotiroidismo congénito, hábitos de alimentación e ingesta de fármacos, existencia de otras enfermedades con base principalmente autoinmunitaria. En la exploración física es imprescindible recoger y anotar en gráficas adecuadas todas las variables auxológicas actuales y pasadas que nos permitan establecer la velocidad de crecimiento previa; es necesario valorar la presencia de bocio. Una vez valorado todo lo anterior y dependiendo del nivel de TSH detectado se puede seguir el algoritmo propuesto²⁶ (Fig. 2).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo subclínico



*Niños menores de dos años: estudiar morfología tiroidea.

**Considerar reevaluación en pubertad.

En los neonatos con falso positivo en el cribado del hipotiroidismo congénito y niños menores de dos años, es necesario un seguimiento preciso por parte de especialistas con experiencia. En escolares se debe descartar la presencia de una tiroiditis autoinmune y es recomendable conocer el grado de suficiencia de yodo mediante la determinación de la yoduria. Es interesante valorar la ecogenicidad del tejido tiroideo.

Actitud terapéutica

El tratamiento con levotiroxina está indicado en todos los casos de HS severo ($TSH > 10$ mU/l), o en niños con HS moderado que presenten bocio u otros síntomas o signos de hipotiroidismo^{2,19}. En pacientes con HS moderado y asintomáticos, la decisión de tratar o no se debe individualizar ya que no se ha demostrado que la falta de tratamiento repercute sobre el crecimiento o el neurodesarrollo.

Los pacientes con HS moderado no tratados precisan seguimiento cada 6-12 meses con determinación de TSH, T4L, anticuerpos antitiroideos y ecografía, fundamentalmente aquellos con síndrome de Down, síndrome de Turner, o con otras enfermedades autoinmunes. Si las concentraciones de TSH se estabilizan durante dos años se puede suspender el seguimiento, excepto en pacientes con bocio o signos/síntomas que sugieran hipotiroidismo. Es recomendable la reevaluación de estos pacientes en pubertad y durante el embarazo^{2,19}.

No existe consenso respecto a la dosis apropiada de levotiroxina en pacientes con HS. Las dosis recomendadas en la literatura oscilan entre 0,25-4,0 $\mu\text{g/kg/día}$ ^{33,34}. En general, dosis inferiores a 2 $\mu\text{g/kg/día}$ suelen ser suficientes para mantener las concentraciones de TSH en el rango aconsejable³⁴.

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

La enfermedad tiroidea autoinmune puede presentarse clínicamente en forma de hipofunción (tiroiditis de Hashimoto) o de hiperfunción (enfermedad de

Graves-Basedow). Ambas pueden coexistir en la misma familia, y presentarse en el mismo individuo de forma consecutiva.

Tiroiditis de Hashimoto

Es la causa más frecuente de disfunción tiroidea en países con suficiencia de yodo, y se asocia a otras enfermedades autoinmunes³⁵. La función tiroidea al diagnóstico es variable; aproximadamente el 44% de los pacientes presentan hipotiroidismo subclínico o clínico, el 52% eutiroidismo y un pequeño porcentaje (4%) hipertiroidismo clínico o subclínico. En este último caso, la fase de hipertiroidismo es transitoria, se conoce con el nombre de hashitoxicosis, y se debe a la liberación incontrolada de hormona tiroidea almacenada durante la fase inflamatoria de autolesión³⁶. La edad de los pacientes parece condicionar la forma de presentación, siendo los niños menores de diez años y/o los prepuberales los que presentan con mayor frecuencia disfunción tiroidea, así como aquellos pacientes con síndrome de Down o síndrome de Turner³⁵. De manera excepcional, la tiroiditis de Hashimoto puede presentarse en forma de encefalopatía con convulsiones, alteraciones cognitivas, confusión, y síntomas neuro-psiquiátricos (cambio de carácter, alucinaciones, psicosis). Se asocia a concentraciones elevadas de anticuerpos anti-TPO, anticuerpos anti-Tg y/o TRAb, y suele responder a dosis altas de corticoides³⁷. La TSH suele estar elevada, aunque no de forma universal.

El seguimiento de los pacientes que se presentan con eutiroidismo muestra que el 50% evoluciona a hipotiroidismo clínico, con concentraciones elevadas de TSH y bajas de T4L. La existencia de bocio y aumento de anticuerpos anti-Tg, junto al incremento progresivo de anticuerpos anti-TPO, son factores de riesgo reconocidos para la evolución a hipotiroidismo³⁸. Del mismo modo, las formas más severas de HS, con anticuerpos positivos, elevación mantenida de TSH, y asociados a otras enfermedades autoinmunes (celiaquía) tienen más riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico¹⁹.

La evolución a enfermedad de Graves-Basedow puede ocurrir en un 3,7% de los casos, lo que confirma la

existencia de un continuum entre hipotiroidismo e hipertiroidismo en el contexto de la enfermedad tiroidea autoinmune³⁹.

La dosis de L-tiroxina recomendada en el tratamiento del hipotiroidismo clínico es variable y oscila entre 1-4 µg/kg/día.

Enfermedad de Graves-Basedow

Afecta 1/10 000 niños y es consecuencia de la estimulación del tiroides por TRAb. La clínica es variable e incluye pérdida de peso, temblor, taquicardia, palpitaciones, aceleración del crecimiento lineal, pérdida de mineralización ósea y dificultades escolares⁴⁰. A diferencia de los adultos, la oftalmopatía por tirotoxicosis ocurre solo en una minoría de pacientes⁴¹. El diagnóstico bioquímico incluye concentraciones elevadas de T4L, T3, y TRAb, que pueden acompañarse de cifras elevadas de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg.

El tratamiento médico consiste en la administración de metimazol, asociado a β-bloqueantes en etapas iniciales en función de la gravedad de los síntomas. La dosis de metimazol recomendada oscila entre 5-10 mg/día en niños de 5-10 años hasta 10-20 mg/día en niños de 10-18 años. Se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva para evitar los efectos secundarios, que pueden ocurrir hasta en un 20% de los pacientes, y que incluyen *rash* cutáneo pruriginoso, artralgias, y neutropenia. Un 1% de los pacientes pueden presentar efectos secundarios graves como agranulocitosis (dosis-dependiente), síndrome de Stevens-Johnson y vasculitis⁴². El tratamiento médico puede prolongarse hasta dos años, pero al finalizar el mismo el porcentaje de pacientes que remiten no supera el 30%⁴¹. Los factores predictivos de mala respuesta son un tiroides muy aumentado de tamaño (más de dos veces el tamaño normal), edad menor de 12 años, concentraciones de TRAb muy elevadas, o hipertiroidismo muy severo al inicio (T4L > 4 ng/dl)⁴³.

Los tratamientos alternativos incluyen el ¹³¹I y la tiroidectomía. La cirugía está indicada en pacientes menores de 5 años, y en aquellos con tiroides de gran tamaño, y

debe ser realizada por cirujanos especializados, ya que las complicaciones son más frecuentes que en adultos⁴⁴. El ¹³¹I está indicado en pacientes mayores de diez años, es efectivo en la mayoría de los casos y determina hipotiroidismo permanente entre 2-4 meses después, que requiere tratamiento sustitutivo con levotiroxina. La dosis utilizada en general oscila entre 10-15 mCi. Los escasos estudios en población pediátrica no parecen indicar una mayor incidencia de patología derivada del uso de ¹³¹I (cáncer de tiroides, malformaciones congénitas) a las dosis empleadas en pediatría⁴². En los pacientes mayores de cinco años y menores de diez años (solo el 10% de los afectados de Graves-Basedow), es preferible prolongar el tratamiento médico hasta alcanzar la edad aconsejada para el tratamiento con ¹³¹I en caso de buena tolerancia⁴².

CONCLUSIONES

- La disfunción tiroidea asociada al embarazo –fundamentalmente el hipotiroidismo subclínico– no es infrecuente en mujeres gestantes, y puede tener consecuencias para el feto. Por este motivo, se aconseja tratar con levotiroxina a las gestantes con TSH elevada y anti-TPO positivos.
- La enfermedad de Graves-Basedow en mujeres gestantes requiere determinaciones seriadas de TRAb y hormonas tiroideas durante el embarazo, seguidas de control estricto de TRAb y función tiroidea en el recién nacido.
- El HS es una entidad benigna con bajo riesgo de evolucionar a hipotiroidismo franco. En la población general de pacientes con HS (TSH > 5-10 mU/l), la TSH se normaliza espontáneamente en el 70% de los pacientes. En el HS severo (TSH > 10 mU/l), o en el HS moderado con presencia de bocio, es recomendable sustituir con levotiroxina, fundamentalmente en pacientes muy jóvenes (menores de tres años) y en aquellos con etiología autoinmune.
- La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de disfunción tiroidea en países con suficiencia de

yodo. La evolución a hipotiroidismo clínico de los pacientes inicialmente eutiroideos es más frecuente si existe bocio, aumento de anticuerpos anti-Tg, y un incremento progresivo de anticuerpos anti-TPO.

- En la enfermedad de Graves-Basedow el tratamiento de primera elección son los antitiroideos. La duración de tratamiento es entre uno y dos años. Los tratamientos alternativos están indicados en pacientes con efectos secundarios al fármaco o con falta de respuesta. La cirugía está indicada en pacientes menores de cinco años, y en aquellos con tiroides de gran tamaño; el ^{131}I se utiliza en pacientes mayores de diez años y determina hipotiroidismo permanente, que requiere tratamiento sustitutivo indefinido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Negro R, Mestman J. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:927-43.
2. 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;3:76-94.
3. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:650-8.
4. Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nation wide cohort study. *BJOG.* 2014;121:1365-74.
5. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.; American Thyroid Association Task force on thyroid disease during pregnancy and postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander E K, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65.
7. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Enfermedad tiroidea y gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2015;58:101-11.
8. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid auto-antibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
9. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of levothyroxine in miscarriage and preterm delivery rates in first trimester thyroid antibody-positive women with TSH less than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3685-90.
10. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1606-14.
11. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R13-20.
12. van der Kaay DCM, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics.* 2016;137:pii:e2015-1878.
13. Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. History of U.S. iodine fortification and supplementation. *Nutrients.* 2012;4:1740-6.
14. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013;382:331-7.

15. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr*. 2013;114:831-9.
16. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. 2012;161:760-2.
17. Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J*. 2016;5:35-43.
18. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:317-23.
19. Salerno MC, Capalbo D, Cerbone M, De Lucca F. Subclinical hypothyroidism in childhood –current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:734-46.
20. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vizenca D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2414-20.
21. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1:45-9.
22. Deladoëy J, Ruel J, Ciguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2422-9.
23. Cassio A, Nicoletti A, Rizzello A, Zazzetta E, Bal M, Baldazzi L. Current loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene: when to investigate, clinical effects and treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1:29-39.
24. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5981-6.
25. Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk V, McConnell R, Robbins J, Terekhova G, et al. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998-2000). *Environ Health Perspect*. 2009;117:745-50.
26. Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Hipotiroidismo subclínico. En: AEPap, ed. *Curso de Actualización Pediatría 2011*. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p.199-207.
27. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:415-20.
28. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3088-91.
29. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1338-41.
30. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinology*. 2009;160:417-21.
31. 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;94:1678-82.

32. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Alfano S, Mattace Raso G, Oliviero U, et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:11-9.
33. 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.
34. Such K, Gawlik A, Dejner A, Wasniewska M, Zachur-zok A, Antosz A, et al. Evaluation of subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a single-center study. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1671820.
35. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:232-6.
36. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr.* 2005;146:533-6.
37. Hilberath JM, Schmidt H, Wolf GK. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): case report of reversible coma and status epilepticus in an adolescent patient and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1263-73.
38. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S; Study group for thyroid diseases of the Italian society for pediatric endocrinology and diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827-32.
39. Wasniewska M, Corrias A, Arrigo T, Lombardo F, Salerno M, Mussa A, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with Graves' disease. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:473-6.
40. Metso S, Jaatinen P, Salmi J. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1408-9.
41. Léger J. Graves' disease in children. *Endocr Dev.* 2014; 26:171-82.
42. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:1247-57.
43. Glaser NS, Styne DM; Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics.* 2008;121:e481-8.
44. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3058-65.