

Valoración de la elevación de la hormona tiroestimulante e indicación del estudio de la función tiroidea en Pediatría



M. Ferrer Lozano

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

La hipertirotropinemia se define como la elevación mantenida de la hormona tiroestimulante (TSH) (5-10 mUI/l) con niveles normales de hormonas tiroideas T4 libre y T3.

Su incidencia en la edad pediátrica se estima en un 2%, mientras que en la edad adulta asciende al 4-10% de la población. Es más frecuente en mujeres, a partir de los 30 años, y en la raza blanca.

Se trata de un hallazgo analítico que en la mayoría de los casos no se acompaña de sintomatología clínica y se resuelve de forma espontánea sin precisar tratamiento. Por ello, se prefiere el término de hipertirotropinemia al de hipotiroidismo subclínico. Este último término lo propuso Evered en 1973, pero en la actualidad es preferible reservarlo para pacientes con síntomas leves de hipotiroidismo como astenia, estreñimiento, sequedad de piel, alteraciones menstruales, etc.

Se trata de un motivo de consulta frecuente de derivación a las consultas de Endocrinología Infantil, debido a un aumento no siempre justificado de análisis de la función tiroidea en niños asintomáticos, por lo que se hace necesario un protocolo de actuación.

La glándula tiroides, mediante la secreción de hormonas tiroideas T4 y T3, regula la actividad metabólica de las células que forman parte de muchos tejidos del organismo, las cuales son necesarias para el correcto desarrollo del sistema nervioso central, en especial durante el embarazo y los tres primeros años de vida.

La regulación de la función tiroidea depende de la TSH, segregada por las células tirotropas en la adenohipófisis

y cuya liberación depende a su vez del factor regulador hipotalámico TRH. En la glándula tiroidea la TSH estimula el desarrollo glandular y la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, T4 y T3. El aumento de estas hormonas, mediante un sistema de retroalimentación negativa, inhibe la síntesis y liberación de la TSH.

Existen múltiples factores que influyen en la producción y secreción de TSH y hormonas tiroideas: temperatura ambiente, exposición a la luz solar, niveles séricos de minerales, ciertos alimentos, edad, estadio puberal, índice de masa corporal (IMC), altitud, estrés, múltiples fármacos y enfermedades intercurrentes. Conocerlos es fundamental para interpretar de manera correcta los resultados de las determinaciones analíticas.

CAUSAS DE HIPERTIROTROPINEMIA

- Enfermedades intercurrentes tanto en la fase aguda como en la convalecencia.
- Adaptación fisiológica a cambios de temperatura (frío) y a la altitud.
- Sobrepeso/obesidad. Hasta un 10% de los sujetos con exceso de peso tienen la TSH elevada.
- Antecedente de bajo peso para la edad gestacional.
- Insuficiencia renal y suprarrenal no tratada.
- Alimentos. Pueden interferir con la absorción de yodo o levotiroxina la soja y sus derivados, la tapioca y vegetales como col, coliflor, brócoli, rábanos, nabos y apio.
- Fármacos. Numerosos fármacos pueden producir disfunción tiroidea mediante diferentes mecanis-

mos: interferencia en la vía central dopaminérgica (metoclopramida, domperidona); disminución de la captación de yodo (litio); bloqueo de la organificación de yodo (propiltiouracilo, metimazol, interferón); por su contenido en yodo (contrastes yodados, antisépticos, antitusígenos, amiodarona); aumento del metabolismo hepático de T4 y T3 (fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamacepina); disminución de la conversión de T4 a T3 (propiltiouracilo, amiodarona, propranolol, corticoides); alteración del transporte de T3 y T4 (estrógenos, tamoxifeno); disminución de la absorción de T4 (sulfato ferroso, carbonato cálcico, colestiramina, sucralfato, orlistat, inhibidores de la bomba de protones, resinas de intercambio iónico), y otros mecanismos (valproato).

- Hipertirotropinemia persistente por mutaciones en el gen de TRH.

La mayoría de las situaciones indicadas con anterioridad van a producir una hipertirotropinemia transitoria. Sin embargo, una elevación de la TSH con T4 normal puede ser la primera manifestación de un hipotiroidismo adquirido, cuyas causas más frecuentes son:

- **Tiroiditis autoinmune.** Es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en poblaciones sin déficit de yodo. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antitiroideos, es más frecuente en mujeres y su manifestación clínica más habitual es el bocio. La evolución a la remisión es más frecuente que en adultos.
- **Déficit de yodo.** Las necesidades de yodo varían con la edad, y son máximas en el recién nacido y la mujer embarazada. Se considera una ingesta deficiente cuando la yoduria es menor a 100 µg/l. El déficit de yodo da lugar a un aumento de la TSH, una disminución de T4 libre y bocio.
- Disfunción tiroidea posterior a radioterapia o cirugía de tiroides.

INDICACIONES DE ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

Fuera del periodo neonatal y de los grupos de riesgo, no está indicado el estudio de la función tiroidea en niños asintomáticos. Sí se realizará de forma periódica en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, en especial

aquellos que padecen enfermedades autoinmunes o síndromes asociados a autoinmunidad, como son:

- **Síndrome de Down.** Estos pacientes presentan patología tiroidea con más frecuencia, tanto hipotiroidismo subclínico como tiroiditis autoinmune. Además, en ellos son comunes los síntomas de hipotiroidismo (debilidad muscular, estreñimiento, pensamiento lento, etc.).
- **Diabetes mellitus tipo 1.** Hasta un 15-20% de los pacientes con DM1 tienen anticuerpos antitiroideos positivos, y un 5% hipotiroidismo autoinmune. Su prevalencia es mayor en el sexo femenino y aumenta con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes.
- **Enfermedad celiaca.** Un 10% de los pacientes celíacos tienen anticuerpos antitiroideos positivos. Al igual que en los diabéticos, se asocia al HLA DRB1*03-DQB1*02f.
- **Síndrome de Klinefelter.**
- **Síndrome de Turner.**
- **Síndrome de Williams.**
- **Vitíligo.**
- **Anemia autoinmune.**
- **Artritis reumatoide.**

También en los pacientes que se han sometido a radioterapia o cirugía tiroidea la función tiroidea ha de monitorizarse de forma periódica. Asimismo, el estudio de la función tiroidea también está indicado en pacientes con presencia de bocio.

Al menos dos de las siguientes manifestaciones clínicas son sugestivas de hipotiroidismo:

- Astenia.
- Estreñimiento.
- Alteraciones menstruales.
- Intolerancia al frío.
- Hipercolesterolemia.
- Retraso del crecimiento.
- Anemia.
- Ganancia de peso no justificada.
- Depresión.

EVOLUCIÓN

Como se ha descrito, la hipertirotropinemia tiene un origen multifactorial y en muchos casos tiende a la resolución espontánea, por lo que se ha de repetir la determi-

nación de hormonas tiroideas para confirmar el diagnóstico.

En estudios de seguimiento se ha observado una disminución progresiva de la TSH en la mayoría de los pacientes, y solo en alrededor de un 10% de los casos la TSH se eleva por encima de 10 mU/l. La tasa de evolución a hipotiroidismo en Pediatría es menor a la publicada en adultos, y los factores predictivos más importantes de esta evolución son una TSH >7,5 mU/l al diagnóstico, la presencia de bocio, de anticuerpos antitiroideos positivos, y el sexo femenino.

Se ha demostrado que en la población pediátrica la hipertirotropinemia persistente no se asocia a cambios en el IMC, el perfil lipídico, la maduración ósea ni en el desarrollo neurocognitivo.

DIAGNÓSTICO

En la historia clínica se recogerá la siguiente información:

- **Anamnesis:**
 - Antecedentes familiares de patología tiroidea.
 - *Screening* neonatal.
 - Antecedente de cirugía/radioterapia tiroidea.
 - Ingesta de fármacos.
 - Ingesta de alimentos: soja, tapioca, col, nabos, apio.
 - Utilización de contrastes yodados.
 - Clínica de hipotiroidismo: piel seca, estreñimiento, astenia, debilidad muscular, ganancia de peso, intolerancia al frío, disminución de la velocidad de crecimiento, trastornos menstruales.
- **Exploración física:**
 - Peso, talla, IMC.
 - Piel.
 - Fontanela.
 - Facies.
 - Llanto/voz ronca.
 - Bocio.
 - Estadio puberal.
- **Exploraciones complementarias:**
 - **Analítica de sangre:** TSH, T4 libre, anticuerpos antitiroideos.
 - **Analítica de orina:** yoduria en orina de 24 horas (solo si hay anticuerpos negativos y sospecha de déficit de yodo).

- **Ecografía tiroidea:** valora el tamaño y la ecogenicidad de la glándula y la presencia de nódulos y adenopatías.
- **Test de TRH:** estudio funcional que diferencia el nivel de hipotiroidismo y estudia la reserva funcional tiroidea. Se realiza en casos de hipertirotropinemia persistente no autoinmune.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN A ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL

Se derivarán directamente a la consulta especializada los pacientes en los que se den las siguientes características:

- TSH >10 mU/ml.
- T4 libre disminuida.
- Bocio.
- Anticuerpos antitiroideos positivos.
- TSH = 5-10 mU/ml: pacientes menores de tres años y/o grupos de riesgo (enfermedades autoinmunes y síndromes asociados a autoinmunidad, cirugía de tiroides y radioterapia).

MANEJO DE LA HIPERTIROTROPINEMIA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Si el paciente presenta una TSH entre 5 y 10 mU/l, T4 libre normal, es mayor de tres años y no pertenece a grupos de riesgo, se repetirá la analítica a los tres meses. En dicha analítica se solicitarán TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos. Se aconsejará el consumo de sal yodada y de pescado y se insistirá en hábitos de dieta saludable y ejercicio físico regular en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Si en la segunda determinación se ha normalizado la TSH y los anticuerpos son negativos, se considera una hipertirotropinemia transitoria y no será necesario repetir el análisis más adelante.

Si persiste la TSH elevada y/o los anticuerpos antitiroideos son positivos, se derivará al paciente a la consulta de Endocrinología Infantil.

TRATAMIENTO

El tratamiento con L-tiroxina está indicado en las siguientes situaciones:

- TSH >10 mU/l.
- TSH 5-10 mU/l: no se ha demostrado evidencia del beneficio del tratamiento en pacientes con hipertirotropinemia, T4 libre normal y ausencia de clínica. Sí se recomienda tratamiento en los siguientes casos:
 - Bocio.
 - Anticuerpos antiperoxidasa (+).
 - Menores de tres años.
- Grupos de riesgo: síndrome de Down, Turner, Williams, diabetes *mellitus* tipo 1, enfermedad celiaca, etc.
- Fármacos que alteran la función tiroidea: fenobarbital, valproato, carbamacepina, interferón α .
- Pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca.
- Clínica de hipotiroidismo.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- El estudio de la función tiroidea no está indicado en niños asintomáticos fuera del cribado neonatal. Solo se realizará en los grupos de riesgo: enfermedades autoinmunes, síndromes asociados a autoinmunidad, cirugía tiroidea y radioterapia.
- Sí se realizará estudio tiroideo en pacientes con bocio y/o clínica sugestiva de hipotiroidismo (al menos dos síntomas).
- Se considera hipertirotropinemia el hallazgo de una TSH elevada (5-10 mU/l) con niveles normales de hormonas tiroideas.
- No se ha de realizar el análisis durante una enfermedad aguda o en fase de convalecencia, pues es una causa de elevación transitoria de la TSH.
- En la anamnesis se ha de investigar sobre el consumo de fármacos y determinados alimentos, así como una clínica sugestiva de hipotiroidismo. En la exploración física ha de buscarse la presencia de bocio.
- Es un hallazgo frecuente y en muchos casos transitorio, por lo que hay que repetir la determinación al cabo de tres meses (TSH, T4 y anticuerpos antitiroideos).
- El sobrepeso y el consumo insuficiente de yodo son causas frecuentes de hipertirotropinemia, por lo que se insistirá en los hábitos saludables.
- Los criterios de derivación a atención especializada son la edad menor de tres años, grupos de riesgo, presencia de bocio y/o anticuerpos antitiroideos positivos.
- En general, el tratamiento con L-tiroxina en pacientes con hipertirotropinemia no ha demostrado beneficio, por lo que ha de individualizarse.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 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.
- Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernández E, *et al.* Subclinical hipothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res.* 2013.
- Emokpae MA, Adeleke SI, UwumarongieHO. Subclinical hypothyroidism in chilhood obesity and its correlation with lipoproteins. *Afr J Med Med Sci.* 2011;40(4):361-5.
- Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:281453.
- Kim SH, Chung HR, Kim H, Lim BC, Chae JH, Kim KJ, *et al.* Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics.* 2012; 43(3):135-9.
- Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Philip 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.
- Lem AJ, de Rijke YB, Van Toor H, de Ridder MAJ, Visser TJ, Hokken-Koelega A. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3170-8.
- Marwaha RK, Tandon N, Desai A, Kanwar R, Sastry A, Narang A, Singh S, *et al.* The evolution of thyroid function with puberty. *Clinical Endocrinology.* 2012;76:899-904.
- Monzani A, Prodam F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S, *et al.* Natural History of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effect of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013;168: R1-R11.
- Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S, and Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006; 827-32.
- Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, *et al.* The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clinical Endocrinology.* 2012;76:394-8.
- Rapa E, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, *et al.* A subclinical hypothyroidism in children and adolescents: A wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7).
- Roldán MB, López-Siguero JP. Hipertirotropinemia. *Rev Horm Crecim.* 2012;XV(1):12-22.
- Taner E, Ata E, Melek A, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):21-4.
- Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Musa A, de Martino L, *et al.* Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Research Pediatr.* 2012;77(6):376-81.