

## Hipotiroidismo adquirido en niños

### *Acquired hypothyroidism in childhood*

*Martín Toro Ramos<sup>1</sup>, Lina Marcela Restrepo Giraldo<sup>2</sup>, Vital Balthazar González<sup>3</sup>,  
Nora Alejandra Zuluaga Espinosa<sup>4</sup>, Germán Campuzano Maya<sup>5</sup>*

**Resumen:** el hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes, sus manifestaciones se explican por la producción insuficiente de hormonas tiroideas o por su acción inadecuada en los órganos blanco. Según la causa, el hipotiroidismo se puede clasificar como congénito o adquirido, y se puede originar de forma primaria en la glándula tiroidea por defectos en la síntesis y liberación hormonal, o de forma secundaria por alteraciones centrales en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La etiología y las características clínicas del hipotiroidismo en niños y adolescentes difieren en parte de las presentadas en los adultos; por ello, es fundamental identificar las manifestaciones particulares de la disfunción tiroidea durante la edad pediátrica, para lograr un diagnóstico y tratamiento oportunos, los cuales son esenciales para la prevención de las múltiples complicaciones, especialmente las secuelas neurológicas devastadoras y el retraso en el desarrollo. En este artículo se revisarán las principales características del hipotiroidismo adquirido en niños y adolescentes, planteándose a partir de un enfoque clínico simple y útil para la práctica médica general.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, hormonas tiroideas, pruebas de función tiroidea, levotiroxina

**Abstract:** hypothyroidism is one of the most frequent endocrine diseases; its signs and symptoms are explained by the inadequate production of thyroid hormones or their inadequate action in target tissues. According to the cause, hypothyroidism can be classified as congenital or acquired. It can arise as a primary dysfunction of the thyroid gland, in which there is a defect in thyroid hormone synthesis and hormonal release, or by a central defect from the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. The etiology and clinical presentation of hypothyroidism in children and adolescents substantially differ from that in adults. Therefore, the identification of the specific clinical manifestations of thyroid dysfunction in childhood is fundamental to achieve an early diagnosis and treatment, which are essential to prevent multiple complications, especially devastating nervous system damage, and development delay. The aim of this review article is to describe the main characteristics of acquired hypothyroidism in pediatric age, through a simple clinical approach, useful to the daily general medical practice.

**Key words:** hypothyroidism, Hashimoto disease, thyroid hormones, thyroid function test, thyroxine.

<sup>1</sup> Médico Pediatra Endocrinólogo. IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correspondencia: E-mail: martoram1@gmail.com

<sup>2</sup> Médica Internista Endocrinóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Médico Pediatra Endocrinólogo. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médica Pediatra Endocrinóloga. Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2012; 18: 443-458

Módulo 2 (Endocrinología), número 9. Editora Médica Colombiana S.A. 2012<sup>®</sup>

Recibido el 18 de junio de 2012. Aceptado el: 9 de septiembre de 2012.

La tiroides es la glándula encargada de la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas, tetrayodotironina ( $T_4$  o tiroxina) y triyodotironina ( $T_3$ ), siendo esta última la forma metabólicamente activa. Estas hormonas tienen múltiples funciones en todos los órganos y sistemas, en los cuales regulan varios aspectos del desarrollo, de la diferenciación y del metabolismo celular. Durante la infancia, estas hormonas son particularmente esenciales para el crecimiento y el desarrollo neurológico, ya que participan en la mielinización del sistema nervioso y, como ya se mencionó, son importantes en la regulación del metabolismo celular. Los trastornos tiroideos constituyen una de las endocrinopatías más frecuentes e importantes en la infancia, dadas sus implicaciones y posibles secuelas irreversibles cuando no se detectan ni se tratan oportunamente [1-3].

Por lo anterior, en este módulo se revisará específicamente el abordaje del hipotiroidismo adquirido en la edad pediátrica, mediante un enfoque clínico práctico. Para ello, se describirán los aspectos generales del hipotiroidismo en niños y su clasificación y, en especial, se analizarán los aspectos relacionados con el hipotiroidismo adquirido en niños, incluyendo sus causas, sus manifestaciones clínicas, su tratamiento y el aporte del laboratorio clínico en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

## Ontogénesis de la función tiroidea

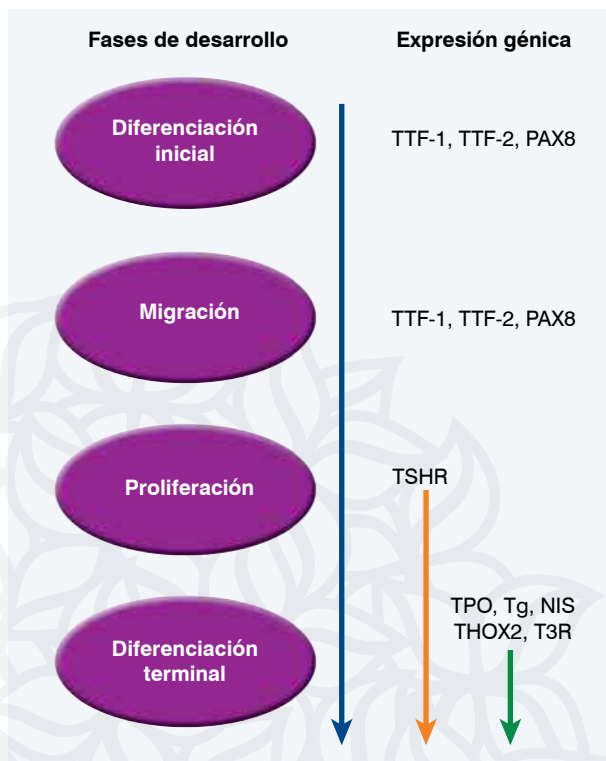
La ontogénesis de la función tiroidea involucra el desarrollo de la glándula fetal, así como del eje hipotálamo-hipófisis. La glándula tiroidea en desarrollo es visible desde el día 20 del periodo embrionario y se localiza en el piso de la faringe primitiva, de donde una fracción de las células epiteliales endodérmicas prolifera y se diferencia de sus células vecinas; posteriormente, la proliferación endodérmica migra por la línea media, hasta que alrededor del día 50 alcanza su localización definitiva en la región anteroinferior del cuello y alrededor del día 51 de gestación adquiere la forma externa característica [4, 5].

Todo el proceso de morfogénesis y de migración es independiente de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotropina fetal, la cual solo aparece hasta las semanas 10 a 12 de gestación [4, 5]. Así mismo, se han identificado varios factores de transcripción involucrados en la ontogenia y la regulación del desarrollo tiroideo, entre ellos TTF-1 (*thyroid transcription factor 1*), TTF-2 (*thyroid transcription factor 2*), PAX8 (*paired box gene 8*) y HOX3 (*hox gene 3*) [1, 4, 6]. Por su parte, las proteínas específicas para la síntesis hormonal (tiroglobulina, tiroperoxidasa, transportador yodo/sodio, receptores de tirotropina, oxidasas tiroideas y pendrina), aparecen de forma secuencial y progresiva, completando la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, alrededor del segundo trimestre de gestación [5]. Las fases del desarrollo tiroideo se resumen en la **tabla 1**, y en la **figura 1** se esquematiza la expresión de los factores de transcripción y la síntesis de algunas proteínas tiroideas según las fases.

**Tabla 1. Evolución de la función tiroidea durante el desarrollo fetal**

Desarrollo	Semana	Observaciones
Capacidad de concentración de yodo	12 a 14	Durante la primera mitad de la gestación las hormonas tiroideas son de procedencia exclusivamente materna y se transfieren por vía placentaria
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides	> 12	
Aumento de las hormonas tiroideas y receptores	18 a 22	
Síntesis de proteínas de transporte	> 20	A partir de la semana 20 de gestación, la procedencia de las hormonas tiroideas es mixta (materna y fetal)
Aumento de la hormona liberadora de tirotropina (TRH)	20 a 24	
Aumento de tiroxina total, tiroxina libre, triiodotironina total y triiodotironina libre	13 a 40	

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es una vía clásica de control hormonal por mecanismos de retroalimentación en la que las hormonas tiroideas ejercen una regulación sobre la producción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y de la TSH; de esta forma, una disminución de  $T_4$  o de  $T_3$  conduce a un aumento de TSH [2, 7] y cuando hay un exceso de  $T_4$  o  $T_3$  se ejerce una retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis. Por otra parte, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides tiene otras vías de regulación y de retroalimentación, entre ellas, el AGRP (péptido relacionado con agouti) y el NPY (neuropéptido Y) como reguladores negativos, y la POMC/CART (pro-opiomelanocortina/transcripto regulado por cocaína y anfetamina) como regulador positivo de la secreción de TRH. Otro regulador negativo de la síntesis de hormonas tiroideas es la somatostatina, la cual interactúa con TRH e inhibe la secreción hipofisiaria de la TSH. En la **figura 2** se esquematizan las principales vías hormonales de regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

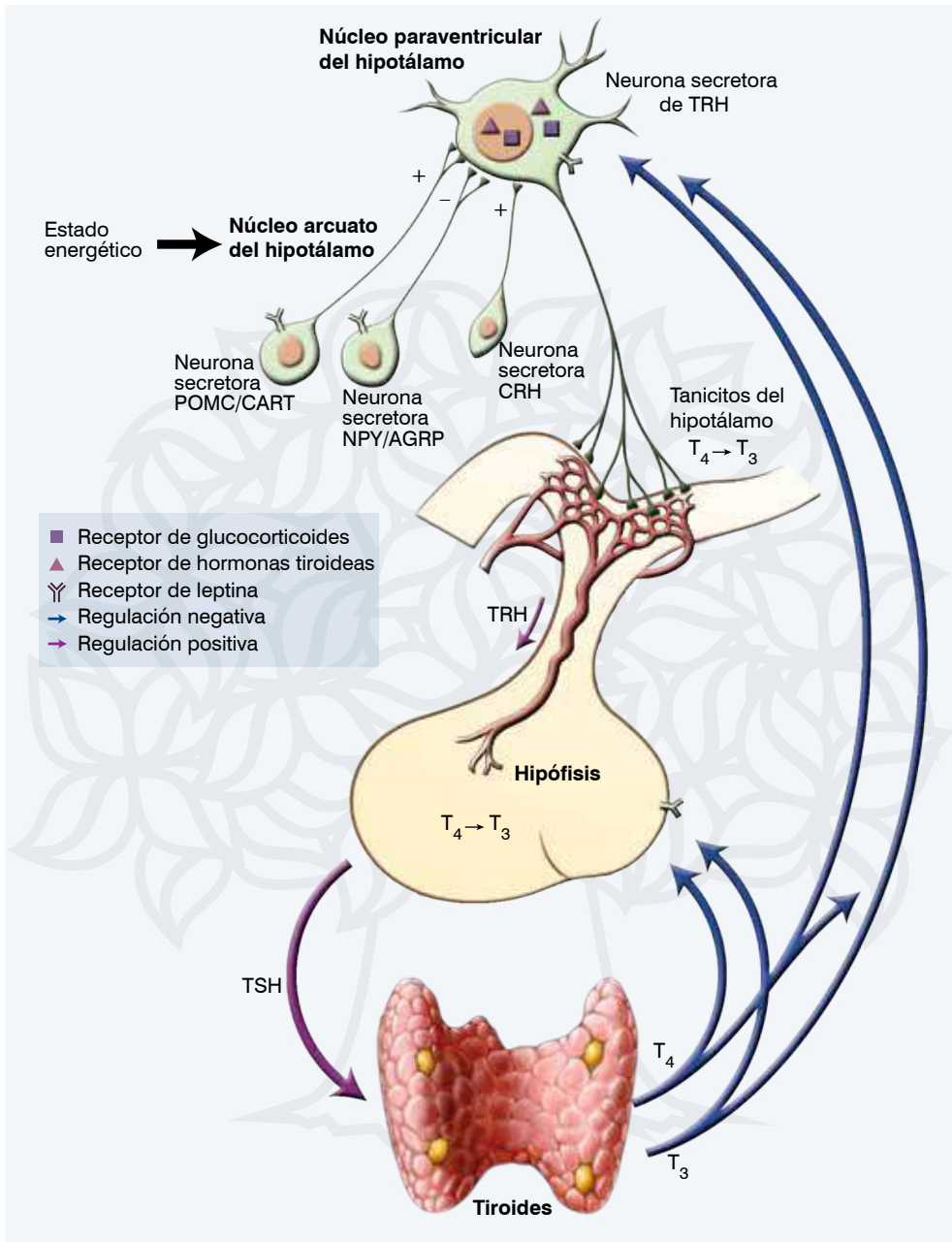


**Figura 1.** Fases del desarrollo de la tiroides durante la gestación. Dependiendo de la fase se observan genotipos específicos, los cuales están implicados en la morfogénesis y el desarrollo de la glándula tiroidea. Convenciones: *TTF-1*, thyroid transcription factor 1; *TTF-2*, thyroid transcription factor 2; *PAX8*, paired box gene 8; *TSHR*, receptor de la hormona estimulante de la tiroides; *TPO*, tiroperoxidasa; *Tg*, tiroglobulina; *NIS*, transportador yodo/sodio; *THOX2*, gen de la oxidasa tiroidea 2; *T3R*, receptor de triiodotironina. Tomado y modificado de **Djemli A, Van Vliet G, Delvin EE.** Congenital hypothyroidism: from paracelsus to molecular diagnosis. Clin Biochem 2006; 39: 511-518 [6].

## Clasificación del hipotiroidismo

El hipotiroidismo se puede clasificar según el nivel de afección o disfunción endocrina (primario, secundario o terciario), la severidad de los síntomas (clínico o subclínico), la duración de los mismos (transitorio o permanente) o según la etiología (congénito o adquirido) [1, 3]:

- El hipotiroidismo primario ocurre cuando la glándula tiroidea no produce la cantidad adecuada de hormonas tiroidea para las necesidades fisiológicas, ya sea por disgenesia (agenesia 40%, hipogénesia 25%, ectopia 35%) o por alteraciones durante la síntesis hormonal (dishormonogénesis). La disgenesia tiroidea se relaciona con mutaciones de los genes que codifican para los factores de transcripción involucrados en el desarrollo tiroideo (*TTF1*, *TTF2*, *PAX8*) y para el receptor de TSH, *TSHR* [1, 8-11].
- El hipotiroidismo secundario se produce por alteración de la glándula hipofisiaria y el hipotiroidismo terciario por alteración hipotalámica [3]; ambos subtipos se denominan hi-



**Figura 2.** Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. El núcleo paraventricular del hipotálamo contiene neuronas que sintetizan TRH y la secretan en la hipófisis. La TRH regula la síntesis de la TSH y ésta induce la secreción de  $T_4$  y de  $T_3$ . La secreción de TRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo se regula por diversas hormonas y péptidos neuronales sintetizados en el núcleo arcuato del hipotálamo, el cual controla el balance energético: la secreción de AGRP y de NPY estimula el apetito y regula negativamente el núcleo paraventricular, mientras que la secreción de POMC/CART induce la sensación de saciedad y regula positivamente la secreción de TRH. Por su parte, en la eminencia media, las neuronas secretoras de CRH (hormona liberadora de corticotropina) regulan positivamente la síntesis de TRH en el hipotálamo. *Convenciones:* TRH, hormona liberadora de tirotropina; POMC/CART, pro-opiomelanocortina/transcripto regulado por cocaína y anfetamina; NPY/AGRP, neuropéptido Y/ péptido relacionado con agouti; CRH, hormona liberadora de corticotropina;  $T_4$ , tiroxina;  $T_3$ , triyodotironina; TSH, hormona estimulante de la tiroides. Modificado de Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011 [7].

potiroidismo central. En el hipotiroidismo central hay una secreción inadecuada de TSH (secundario) o de TRH (terciario). En los pacientes con hipotiroidismo central se han descrito mutaciones en el gen que codifica para el receptor de TSH y para la subunidad  $\beta$  de la TSH, como también se han descrito deficiencias de PIT1 (*pituitary-specific transcription factor*) y de PRO1 (*paired-like homeobox 1*), los cuales son factores de transcripción que participan en la organogénesis hipofisiaria. Los defectos en el receptor nuclear de hormonas tiroideas pueden cursar con hipotiroidismo por resistencia, con hormonas tiroideas  $T_3$ ,  $T_4$  y TSH altas [1, 9, 12, 13].

- El hipotiroidismo transitorio ocurre por bloqueo en el receptor de TSH y constituye entre el 5% y el 10% de los casos de hipotiroidismo congénito [1, 4, 9].
- El hipotiroidismo congénito tiene una prevalencia variable, encontrándose un caso por cada 3.5000 a 5.700 nacidos vivos [1] y hasta el 85% de los casos son de aparición esporádica; además, su frecuencia es más alta en las zonas con déficit de yodo y es menor en la población negra. En Colombia, a partir de la Resolución 0412 de 2000, en la que se implementa la tamización neonatal obligatoria, la incidencia de hipotiroidismo congénito se ubica entre 1:536 a 1:3.600 recién nacidos, y como en Colombia nacen al año en promedio 930.000 niños, anualmente se esperan aproximadamente 372 casos nuevos de hipotiroidismo congénito [14].
- Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo congénito pueden ser inespecíficas, sutiles y de presentación tardía (alrededor de los dos meses de vida). El periodo que transcurre entre el nacimiento y el inicio de los síntomas depende del tiempo de inicio de la disfunción tiroidea. Actualmente, con la aplicación de pruebas de detección neonatal se logra un diagnóstico precoz de los casos, previo a la aparición de síntomas. Sin un tratamiento oportuno, los niños pueden manifestar ictericia prolongada, letargia, problemas de alimentación, estreñimiento, macroglosia, fontanelas amplias, retraso en el cierre de fontanela posterior, hernia umbilical, hipotonía y, lo más grave, un retraso mental irreversible [1, 8, 9].
- El hipotiroidismo adquirido ocurre usualmente después de los seis meses de edad; su principal etiología es el daño del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas, lo cual genera una disminución en la producción de hormonas tiroideas [1].

Como se ha expresado, en el presente módulo sólo se abarcará el hipotiroidismo adquirido en niños, dado que el hipotiroidismo congénito será tratado en un futuro módulo de Medicina & Laboratorio.

## Hipotiroidismo adquirido en niños

Como se mencionó, el hipotiroidismo adquirido es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en la infancia y en la adolescencia. En la mayoría de los casos es esporádico, siendo solo un 10% a un 15% causados por defectos hereditarios en la formación de la glándula tiroidea o por errores innatos del metabolismo y de la síntesis hormonal de la tiroidea [1, 3].

### Etiología del hipotiroidismo adquirido en niños

El hipotiroidismo adquirido se puede originar por múltiples causas, entre las cuales se destacan los procesos autoinmunes, la ablación y la irradiación, la deficiencia de yodo o el consumo de ciertos medicamentos (ver **tabla 2**).



**Tabla 2. Causas de hipotiroidismo adquirido en niños. Modificado de Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in children. *Pediatr Rev* 2009; 30: 251-258 [3]**

Origen	Causas
Primario	Tiroiditis de Hashimoto (autoinmune) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incrementada en algunas alteraciones cromosómicas:</li> <li>▪ Síndrome de Down</li> <li>▪ Síndrome de Turner</li> </ul>
	Postablación <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quirúrgica</li> <li>▪ Terapia radioiónica</li> </ul>
	Irradiación al cuello
	Efectos de la medicación <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tionamidas (propiltiouracilo, metimazol, carbimazol)</li> <li>▪ Litio</li> <li>▪ Anticonvulsivantes</li> <li>▪ Amiodarona</li> </ul>
	Deficiencia de yodo
	Hipotiroidismo congénito de inicio tardío <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disgenesia tiroidea</li> <li>▪ Errores innatos del metabolismo de la tiroides</li> </ul>
	Secundario y terciario
Misceláneos <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resistencia a las hormonas tiroideas</li> </ul>	

## Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune o tiroiditis linfocítica crónica, es la causa más común de hipotiroidismo adquirido en niños [15]. Su hallazgo frecuentemente es incidental durante un examen médico por otra causa o se diagnostica cuando el paciente consulta por bocio asintomático o con la clínica establecida. El bocio es típicamente difuso, su consistencia es mayor que la de la glándula tiroidea normal y la superficie puede ser irregular; en la mayoría de los casos es no doloroso, aunque se puede presentar sensibilidad a la palpación [1, 3, 16, 17].

La tiroiditis autoinmune es más frecuente en el sexo femenino, con una relación mujer: hombre de 2:1, usualmente aparece en la edad peripuberal y su incidencia durante la adolescencia es de aproximadamente 1% a 2%. Se puede presentar de forma aislada

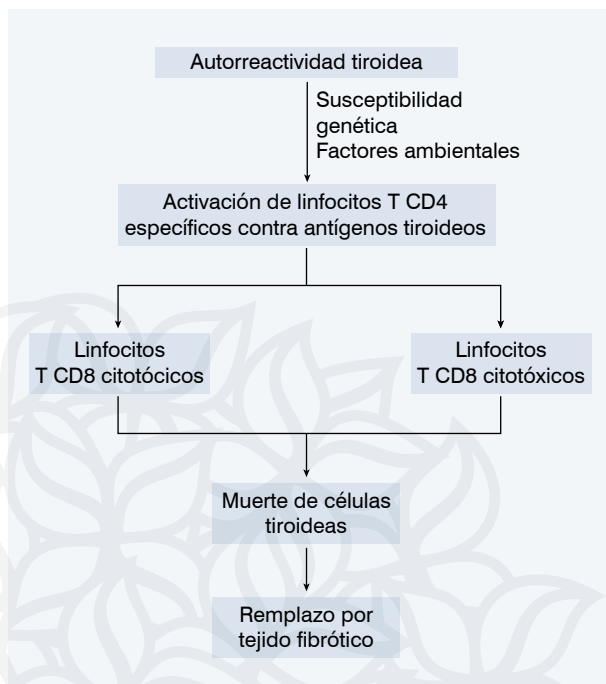
o en asociación con otras enfermedades autoinmunes, tales como la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Addison, la artritis idiopática juvenil y el lupus eritematoso sistémico; además, se puede observar hasta en un 70% de los pacientes con síndrome poliglandular autoinmune tipo II y en un 10% de los pacientes con síndrome poliglandular autoinmune tipo I; también es frecuente en individuos con anomalías cromosómicas como el síndrome de Down y el síndrome de Turner [1, 3, 16, 17].

En la patogénesis de la tiroiditis de Hashimoto están involucrados factores genéticos y ambientales [17, 18]. Es una enfermedad poligénica y compleja, en la que los polimorfismos de susceptibilidad en el complejo mayor de histocompatibilidad son de gran importancia [19]. El proceso autoinmune inicia con la activación de linfocitos T CD4 colaboradores, específicos para antígenos de la tiroides (tiroperoxidasa y tiroglobulina); estos linfocitos CD4 activados reclutan tanto linfocitos T CD8 supresores como linfocitos B, lo que conduce al daño del tirocito por apoptosis y citotoxicidad, como se resume en la **figura 3**. Posterior a la infiltración linfocítica y a la destrucción gradual de los tirocitos, el tejido parenquimatoso de la glándula tiroidea se reemplaza por tejido fibrótico [20].

Por otra parte, los anticuerpos antitiroperoxidasa son capaces de fijar complemento y dañan directamente el tejido tiroideo mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpo, aunque el mecanismo más efectivo de destrucción tiroidea es el mediado por los linfocitos T CD4 que inducen citotoxicidad y apoptosis, como se describió previamente [20-22].

## Hipotiroidismo postablativo

El hipotiroidismo postablativo puede ser secundario a cirugía, a terapia con yodo radioactivo o a irradiación cervical. Una tiroidectomía subtotal o total, indicada para la remoción de una neoplasia tiroidea o para el tratamiento de una enfermedad de Graves-Basedow, desencadenará hipotiroidismo proporcional al grado de la resección glandular. Adicionalmente, muchos niños con hipertiroidismo tratados con yodo radiactivo desarrollan hipotiroidismo y en el 10% al 20% de los casos, éste aparece durante el primer año postratamiento. Así mismo, cualquier irradiación dirigida hacia el cuello incrementa el riesgo de desarrollar hipotiroidismo dependiendo de la dosis recibida [3, 17].



**Figura 3.** Autoinmunidad y destrucción de la glándula tiroidea. Modificado de **Hanna CE, LaFranchi SH.** Adolescent thyroid disorders. *Adolesc Med* 2002; 13: 13-35 [17].

## Hipotiroidismo por fármacos

Los medicamentos como las tionamidas (propiltiouracilo, metimazol y carbimazol), utilizadas para el tratamiento del hipertiroidismo, suprimen la función tiroidea y producen hipotiroidismo cuando se emplean a dosis altas o cuando se continúa su administración en pacientes con hipertiroidismo en remisión [17].

El litio, empleado en psiquiatría para el tratamiento del trastorno afectivo bipolar, interfiere con la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas [17]; aproximadamente uno de cada tres pacientes que toman litio desarrollan hipotiroidismo subclínico y uno de cada seis presenta hipotiroidismo clínicamente manifiesto. Muchos medicamentos anticonvulsivantes, especialmente la carbamazepina, el ácido valproico y el fenobarbital, incrementan el metabolismo hepático y la excreción de tiroxina, lo cual podría resultar en hipotiroidismo [3, 17].

La amiodarona, un medicamento antiarrítmico, contiene yodo y por esta razón disminuye la secreción de hormonas tiroideas al actuar competitivamente por la captación de yodo en el tirocito [3, 17].

## Hipotiroidismo asociado a trastornos genéticos

Como se mencionó, los niños que presentan síndrome de Down o síndrome de Turner tienen una incidencia alta de tiroiditis de Hashimoto. En estos pacientes se debe monitorizar periódicamente la función tiroidea en busca de hipotiroidismo [3]. También se ha descrito una incidencia mayor de disfunción tiroidea (congénita o adquirida) en los pacientes con malformaciones o defectos congénitos. De igual forma, se debe evaluar la función tiroidea en los

pacientes con cardiopatías congénitas, ya que el hipotiroidismo puede afectar negativamente los resultados de su cardiopatía [23].

## Hipotiroidismo por deficiencia de yodo

La deficiencia de yodo asociada con bocio es la causa más común de hipotiroidismo en el contexto internacional [3]; no obstante, el programa de yodación universal de la sal de cocina, iniciado desde la década de los años ochenta, ha disminuido considerablemente la deficiencia de yodo [24].

## Inicio tardío de hipotiroidismo congénito

Las formas leves de hipotiroidismo congénito de inicio tardío son aquellas que se presentan después de los seis meses de edad. Seth y colaboradores [25] encontraron que hasta en el 36,1% de los niños mayores de cinco años diagnosticados con hipotiroidismo, éste era congénito [25]. Las causas más comunes del inicio tardío del hipotiroidismo congénito son la presencia de glándulas ectópicas o los errores en la síntesis de las hormonas tiroideas [3, 17]. También se han descrito alteraciones en el receptor de la TSH, con una prevalencia de hasta 29% en niños y adolescentes con hipotiroidismo subclínico que no se diagnosticaron durante la tamización neonatal [26]. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en este grupo poblacional son el retraso en el crecimiento y en el desarrollo cognitivo, como también la constipación [25].

## Hipotiroidismo secundario y terciario

El hipotiroidismo central debido a hipopituitarismo o a lesiones hipotalámicas posee características clínicas sutiles. Se puede presentar como consecuencia de un craneofaringioma u otros tumores que ejerzan presión sobre el eje hipotálamo-hipófisis, como también puede aparecer posterior a una cirugía requerida para la resección tumoral o ser causado por irradiación craneal [3].

## Hipotiroidismo por resistencia a hormonas tiroideas

La resistencia a las hormonas tiroideas es un defecto de herencia autosómica dominante; esta resistencia se debe a la mutación del gen que codifica para la subunidad  $\beta$  del receptor de las hormonas tiroideas. En estos casos, los niños tienen manifestaciones clínicas características de hipotiroidismo, pero éstas se deben a que las concentraciones de las hormonas tiroideas no superan el defecto en la unión ligando-receptor [3, 17].

## Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo adquirido en niños

La principal manifestación clínica del hipotiroidismo adquirido en niños es la disminución en el crecimiento lineal con desaceleración de la velocidad de crecimiento, lo que se constituye en el principal motivo de consulta y de preocupación de los padres y pediatras. Adicionalmente, los niños afectados pueden referir fatiga, constipación, intolerancia al frío, desempeño escolar inadecuado, ganancia no significativa de peso, retraso en el inicio de los cambios puberales y de la maduración esquelética, periodos menstruales irregulares y somnolencia [3, 17]. Otros síntomas y signos del hipotiroidismo adquirido son listados en la **tabla 3**.

El comienzo del hipotiroidismo adquirido en niños a menudo es muy sutil. En retrospectiva, podría ser evidente que los signos y los síntomas estuvieran presentes por períodos de tiempo largos, en ocasiones incluso de dos, tres o más años antes del diagnóstico. Si existieran mediciones previas de la estatura del niño, se podría demostrar un declive en el crecimiento lineal desde el inicio del hipotiroidismo [3].



## Hipotiroidismo subclínico en niños

El hipotiroidismo subclínico es una condición de disfunción leve a moderada, en donde se mantienen adecuados niveles circulantes de hormonas tiroideas ( $T_3$  y  $T_4$  libre) con aumento leve de TSH, siendo más frecuente en adultos que en niños o adolescentes [1-7, 19, 26-29]. La prevalencia es variable en la población pediátrica, desde menos de 2% y hasta un 20% [2, 28]. De acuerdo con los resultados del Estudio Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos, NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*), la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en dicho país es de 4,3%, pero disminuye a 3,9% si se excluyen individuos con anticuerpos antitiroideos positivos [30]; sin embargo, en este estudio sólo se incluyeron individuos mayores de 12 años, por lo que la frecuencia no se puede aplicar a la población pediátrica.

**Tabla 3. Otras características clínicas del hipotiroidismo adquirido. Modificado de Counts D, Varma SJ. Hypothyroidism in children. Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in children. *Pediatr Rev* 2009; 30: 251-258 [3]**

Debilidad de los músculos proximales
Fase de relajación retrasada del reflejo del tobillo
Palidez
Piel áspera y gruesa
Incremento del vello corporal
Crecimiento de la glándula tiroidea
Bradycardia
Retraso en la pubertad, ocasionalmente pubertad precoz

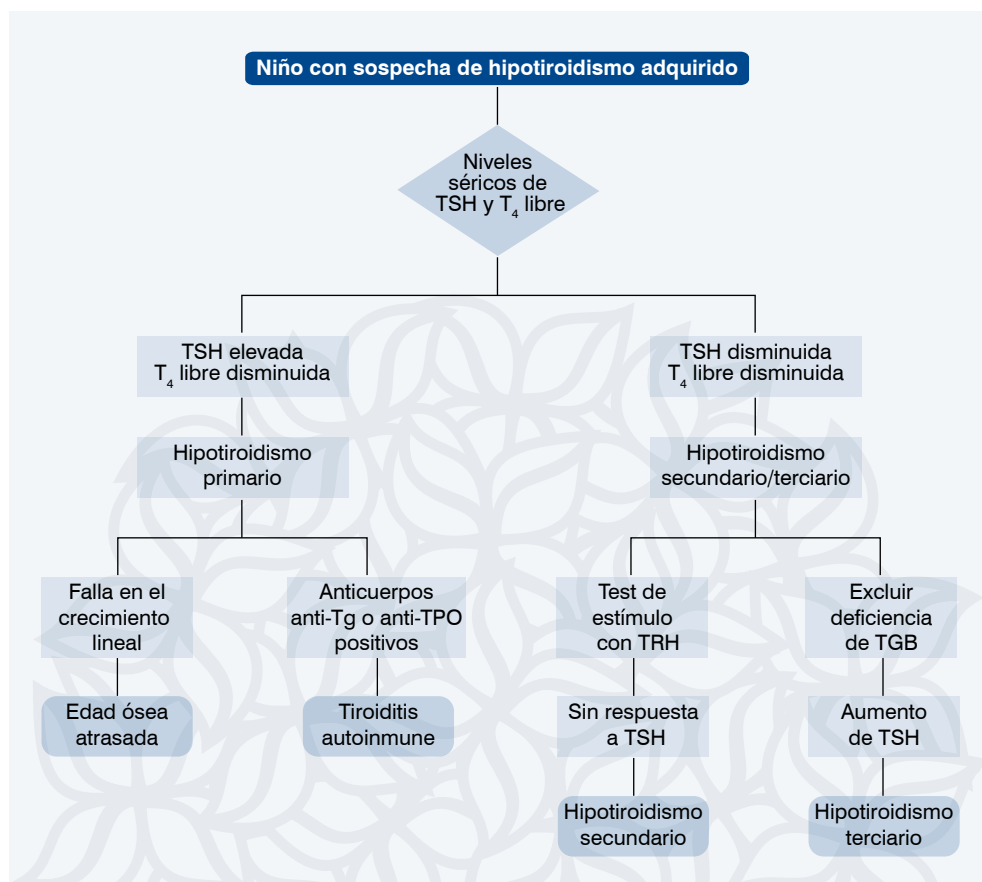
En la patogénesis del hipotiroidismo subclínico se han descrito mutaciones en la vía de la TSH con alteración de la porción extracelular del receptor de TSH y pérdida de función del mismo [28, 31]. El diagnóstico es básicamente bioquímico, ya que la mayoría de los pacientes cursan asintomáticos o con manifestaciones escasas y leves, de las cuales, el bocio es la más común [28]. La vigilancia estricta y el seguimiento son primordiales en estos casos; si bien la mayoría de los pacientes tiende a la normalización, en algunas series se describe que el hipotiroidismo subclínico se puede relacionar con aumento del riesgo cardiovascular debido al incremento de los niveles de lípidos circulantes [28, 32-37] y, por la posible, pero discutida asociación entre los niveles de TSH y las medidas antropométricas [28, 38]. Sin embargo, estos datos son controvertidos y algunos estudios no muestran una asociación clara entre las formas leves de hipotiroidismo y el riesgo cardiovascular [39-42]; no obstante, ante el hallazgo de dislipidemia en niños se debe descartar una enfermedad tiroidea asociada [17, 32].

## Diagnóstico del hipotiroidismo adquirido en niños

El hipotiroidismo primario se caracteriza por un nivel bajo de  $T_4$  total o libre y de  $T_3$  total, y por concentraciones elevadas de TSH en suero. Por su parte, si la  $T_4$  libre y la  $T_3$  total son bajas, y la TSH en suero es normal o baja, se podría tratar de un hipotiroidismo secundario o terciario; sin embargo, el hipotiroidismo central se debe diferenciar de una deficiencia en la globulina transportadora de hormonas tiroideas, TBG (*thyroxid binding globulin*) [3, 43].

La diferenciación entre el hipotiroidismo secundario y el terciario se puede lograr mediante una prueba de estimulación con TRH. En el caso de hipotiroidismo secundario (hipofisiario), no se producen cambios significativos en los valores de la TSH luego de la administración de TRH, mientras que en el hipotiroidismo terciario (hipotalámico) el valor de la TSH incrementa [3, 13, 44]. En la **figura 4** se esquematiza un algoritmo diagnóstico para el hipotiroidismo adquirido en niños.

En el recién nacido, las concentraciones de TSH normales están entre 1,7 mUI/L y 9,1 mUI/L según las recomendaciones del 2006 de la Academia Americana de Pediatría [45, 46]. Los ni-



**Figura 4.** Flujograma diagnóstico en hipotiroidismo adquirido en niños. Modificado de **Counts D, Varma SJ.** Hypothyroidism in children. *Pediatr Rev* 2009; 30: 251-258 [3]. *Convenciones:* TSH, hormona estimulante de la tiroides;  $T_4$ , tiroxina; TGB, globulina transportadora de las hormonas tiroideas; anti-Tg, anticuerpos antitiroglobulina; anti-TPO, anticuerpos anti-tiroperoxidasa; TRH, hormona liberadora de tirotrópina.

veles bajos de  $T_4$  ( $< 10 \mu\text{g/dL}$ ) en neonatos a término con aumento de la TSH pueden resultar en falsos positivos, por lo que es necesario la repetición inmediata de la medición de TSH, de  $T_4$  total y de  $T_4$  libre, como también se requiere el inicio inmediato del tratamiento mientras se confirma el diagnóstico; además, siempre se deben considerar los diagnósticos diferenciales y la posibilidad de hipotiroidismo transitorio [45].

En el caso de la TSH, el consumo de yodo y los niveles séricos de éste, son factores importantes que se relacionan con cambios en la concentración de esta hormona, y se considera que un rango óptimo de la misma se encuentra entre 1 mUI/L y 2 mUI/L [24, 47]. Teniendo en cuenta que el diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo se basa en los niveles de la TSH, es necesario el establecimiento del intervalo biológico de referencia, y dado que los niveles adecuados de esta hormona son una característica de cada individuo, es importante que la interpretación de los resultados se realice con base en el intervalo biológico de referencia para la edad, la etnia y el sexo [2, 24, 27, 29, 48-51].

Es bien conocido que la medición de la TSH es más sensible que la de  $T_4$  libre para la detección tanto del hipertiroidismo como del hipotiroidismo y que la validez diagnóstica de la TSH, así como su precisión, se afectan por el intervalo biológico de referencia que se emplee [47],

por lo que la Federación Internacional de Química Clínica, IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*), y el Comité Nacional para Estándares Laboratorio Clínico, CLSI (*Clinical Laboratory and Standards Institute*), recomiendan que cada laboratorio clínico defina sus intervalos biológicos de referencia [52].

La frecuencia del hipotiroidismo subclínico es altamente dependiente de los intervalos biológicos de referencia de TSH que se emplean [29]. Al igual que otros analitos, los intervalos biológicos de referencia para la TSH se definen entre los percentiles 2,5 y 97,5 de un grupo de individuos sanos. En el estudio NHANES III se definió para la TSH un intervalo de referencia entre 0,45 mUI/L y 4,12 mUI/L (percentil 2,5 a 97,5) con mediana de 1,4 mUI/L; dichos valores se establecieron en mayores de 12 años, en población no embarazada y con anticuerpos antiperoxidasa negativos [30]. Algunos autores promueven el descenso del límite superior por la posibilidad que se encuentren incluidas personas con insuficiencia tiroidea oculta, situación que se debe a que en estudios diferentes a NHANES III, más del 95% de los individuos normales tienen TSH por debajo de 2,5 mUI/L [53-55]; además, los anticuerpos antitiroideos son más frecuentes en personas con una concentración de TSH superior a este rango [56], en especial en aquellos mayores de 80 años [50]. En estudios de seguimiento se ha observado que los individuos con valores más altos de dicha hormona tienen un riesgo mayor de padecer enfermedad tiroidea [27, 56]; sin embargo, las situaciones anteriores siguen controvertidas y la evidencia actual no es suficiente para la modificación del límite superior del intervalo biológico de referencia de la TSH, lo que puede resultar en terapias inapropiadas en personas eutiroides [2, 29, 39, 42, 54, 57-60].

Adicionalmente, es importante considerar varios factores durante el análisis de las concentraciones séricas de TSH, ya que esta hormona tiene variaciones intraindividuo e interindividuo [2], las cuales se presentan en la **tabla 4**.

Con respecto al diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto, la principal característica bioquímica es la circulación de autoanticuerpos tiroideos, entre ellos los anticuerpos antitiroglobulina en el 76% al 100% de los pacientes y los anticuerpos antitiroperoxidasa en más del 90% de los pacientes [18, 21, 22, 61].

Otro analito útil para el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto es la tiroglobulina. Aunque la tiroglobulina se presenta predominantemente en los folículos de la glándula tiroidea, si hay

**Tabla 4. Variaciones de valores de TSH**

Tipo de variación	Descripción
Intraindividuo	<b>Glucosilación</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unión diferente a anticuerpos</li> <li>▪ Alteración de la actividad biológica</li> </ul>
	<b>Ciclo circadiano</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secreción de TSH por pulsos, los cuales son más frecuentes durante la noche</li> </ul>
	<b>Embarazo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los valores son variables según la edad gestacional</li> <li>▪ La gonadotropina coriónica humana influencia los niveles de TSH</li> </ul>
Interindividuo	<b>Otros</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La enfermedad, el ayuno, los cambios de peso, la privación de sueño, y el ejercicio extenuante</li> <li>▪ Algunos medicamentos afectan la secreción hipofisaria de TSH y el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, por lo que modifican los valores de TSH</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existen variaciones de hasta el 50% en los valores de TSH en individuos sanos al realizar mediciones repetidas</li> <li>▪ Los intervalos biológicos de referencia propuestos son valores grupales</li> </ul>

un daño de la tiroides, como ocurre en la tiroiditis autoinmune, esta proteína pasa a circulación y por lo tanto, aumenta su concentración. No obstante, sus niveles también incrementan en el hipertiroidismo, incluyendo la enfermedad de Graves-Basedow y el bocio nodular tóxico, por lo que los resultados se deben correlacionar con las manifestaciones clínicas del paciente y los resultados de las demás ayudas diagnósticas [61].

La biopsia por aspiración con aguja fina es útil para el diagnóstico histopatológico de la tiroiditis de Hashimoto, observándose una tiroiditis linfocítica crónica; sin embargo, la sospecha de tiroiditis autoinmune por sí sola no es una indicación para la solicitud de estudio anatómopatológico [18].

En cuanto a los estudios de imaginología por ultrasonido o por gammagrafía, éstos no están indicados de rutina para el diagnóstico del hipotiroidismo adquirido; no obstante, la ecografía puede ser de utilidad para el estudio de situaciones específicas, por ejemplo, un nódulo palpable, en donde se realizaría una ecografía para identificar las características específicas y poder ahondar en su estudio según los hallazgos. Por otra parte, la determinación de la edad ósea para la evaluación de talla baja puede ofrecer información complementaria [1, 3].

## Tratamiento del hipotiroidismo adquirido en niños

El hipotiroidismo adquirido en niños se trata con levotiroxina, también conocida como L-tiroxina o  $T_4$  sintética; la dosis que se emplea depende de la edad, como se observa en la **tabla 5**. Idealmente, el tratamiento se debe individualizar, ya que tanto la absorción de la  $T_4$  como su metabolismo varían en cada individuo. Durante el tratamiento, se deben monitorizar periódicamente los niveles de  $T_4$  libre y de TSH en suero, preferiblemente en intervalos de tres a seis meses, así como seis a ocho semanas después de cada ajuste de las dosis. El objetivo del seguimiento es conservar la  $T_4$  libre en suero por encima de la mediana del rango normal, mientras que la concentración de TSH se debe conservar dentro de límites normales, preferiblemente por debajo de la mediana del intervalo biológico de referencia. Una vez se logra el estado eutiroideo, muchos de los síntomas desaparecen [3].

En la práctica clínica, las dosis teóricas resultan siendo altas para algunos pacientes y generan supresión de TSH; por lo tanto, es importante individualizar la dosis y realizar un seguimiento estricto de la función tiroidea con cada modificación de la prescripción. Es recomendable que el consumo del medicamento sea con agua, en ayunas y mínimo media hora antes de la ingesta de alimentos para que no haya interferencia en la absorción [62]. Además, se debe recordar a los pacientes que el día que se miden las pruebas tiroideas se debe retrasar la toma del medicamento hasta después de haberse obtenido la muestra sanguínea.

Edad	Dosis de L-tiroxina
6-12 meses	5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$
1-3 años	4-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$
3-10 años	3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$
10-18 años	2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$

En cuanto al hipotiroidismo subclínico, las consecuencias de la ausencia de tratamiento, así como los beneficios potenciales de la terapia son objeto de discusión en numerosos estudios, sin que aún se logre un consenso adecuado [4, 29, 36, 39, 42]. La gran preocupación por tratar o no a estos pacientes es la posibilidad de afectar su crecimiento y sus funciones cognitivas, como también el impacto en el índice de masa corporal; sin embargo, algunos estudios

de seguimiento han demostrado que el hipotiroidismo subclínico sin tratamiento no afecta estos parámetros [19, 33]. Por lo tanto, se recomienda individualizar la decisión del inicio de tratamiento y prescribir L-tiroxina a todos los pacientes con concentraciones de TSH persistentemente elevadas ( $> 10$  mUI/L), recomendación que es extrapolada de estudios en adultos [4]. Otra de las indicaciones para el tratamiento en hipotiroidismo subclínico es la elevación de TSH posradioterapia con el fin de disminuir el riesgo de cáncer de tiroides [63].

Por su parte, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, AACE (*American Association of Clinical Endocrinologist*), también recomienda la terapia individualizada y sugiere iniciar el tratamiento en aquellos pacientes con hipotiroidismo subclínico y con anticuerpos antitiroideos positivos, o en aquellos que presenten bocio o síntomas sutiles sugestivos de enfermedad hipotiroidea [64, 65].

Para finalizar, el hipotiroidismo congénito es una urgencia endocrinológica, la cual requiere la suplementación con hormona tiroidea lo más rápido posible, de forma que se eviten las secuelas neurológicas irreversibles. Las guías de la Academia Americana de Pediatría establecen que lo ideal es iniciar el tratamiento antes de la segunda semana de vida postnatal para reducir el riesgo. Se recomienda la administración de dosis altas de L-tiroxina, entre  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  y  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ , en busca de una normalización más rápida de la TSH y el mejoramiento del pronóstico de estos pacientes [9, 66].

## Pronóstico del hipotiroidismo adquirido en niños

En general, el pronóstico de un hipotiroidismo adquirido en niños es bueno si se diagnostica a tiempo y si no ha tenido una duración de muchos años. La recuperación de la pérdida de crecimiento lineal depende de la duración del estado hipotiroideo, así como de la edad a la que inicia el tratamiento. Si el diagnóstico se realiza cerca a la pubertad, es muy posible que el crecimiento no se logre recuperar completamente; de forma similar, si el hipotiroidismo es prolongado, un remplazo de la hormona tiroidea no alcanzará para la recuperación completa de la estatura. Por su parte, si el comienzo del hipotiroidismo en el niño ocurre luego de los dos a tres años de edad, es poco probable un daño intelectual o un déficit neurológico [3].

Quienes inician tratamiento de forma oportuna y los lactantes detectados por tamización para hipotiroidismo congénito en la edad neonatal tienen un excelente pronóstico, con coeficiente intelectual similar al de sus hermanos y pares, mientras que el coeficiente intelectual es inferior si el tratamiento se inicia después de los 30 días de vida postnatal, o si se suministra una dosis subóptima de L-tiroxina [9].

Por otra parte, el curso natural del hipotiroidismo subclínico en niños y en adolescentes sin otras enfermedades asociadas o factores de riesgo, se caracteriza en la mayoría de los casos por una disminución progresiva o un mantenimiento de los valores de TSH en el tiempo, sin que se observen cambios en el estado clínico o en la concentración de  $T_4$  libre [16, 19].

Para el hipotiroidismo adquirido, en los niños con tiroiditis autoinmune que tienen incremento leve de TSH y cambios mínimos en la ecografía, la tiroiditis puede permanecer estacionaria por años [16]. Adicionalmente, en los niños con historia de irradiación o de tratamiento con yodo radioactivo, se debe vigilar la función tiroidea al menos una vez al año [17]. Igualmente, en los niños con diagnóstico de diabetes tipo 1 también se deben realizar pruebas anuales para la evaluación de la función tiroidea, de forma que se pueda identificar el hipotiroidismo como parte del espectro de las manifestaciones de un síndrome poliglandular autoinmune [3].



## Conclusiones

La alteración de la función tiroidea es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes en la infancia y tiene grandes implicaciones en el desarrollo cognitivo de los niños, especialmente durante su periodo de neonato o de lactante; posteriormente, la principal manifestación es el efecto en el crecimiento y en el metabolismo celular.

Es importante que ante las manifestaciones sugestivas del hipotiroidismo se sospeche la enfermedad y el diagnóstico se oriente adecuadamente, teniendo en cuenta las características de cada individuo y los valores de TSH; además, se debe considerar la posible causa de hipotiroidismo adquirido, ya que si se trata de una tiroiditis de Hashimoto es imperativo el estudio de anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa. A partir del diagnóstico adecuado del hipotiroidismo adquirido y de la identificación de su causa, se ofrecerá oportunamente la opción terapéutica adecuada y se disminuirán las posibles morbilidades.

## Bibliografía

1. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 Suppl 2: S439-446.
2. Razvi S, Weaver JU, Pearce SH. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol* 2010; 63: 379-386.
3. Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in children. *Pediatr Rev* 2009; 30: 251-258.
4. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011; 96: 280-284.
5. Peter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 1099-1115, ix.
6. Djemli A, Van Vliet G, Delvin EE. Congenital hypothyroidism: from paracelsus to molecular diagnosis. *Clin Biochem* 2006; 39: 511-518.
7. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. (ed 12). Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
8. Dreimane D, Varma SK. Common childhood thyroid disorders. *Indian J Pediatr* 1997; 64: 3-10.
9. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17.
10. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 338: 1317-1318.
11. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; 19: 83-86.
12. Deladoey J, Vuissoz JM, Domene HM, Malik N, Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, et al. Congenital secondary hypothyroidism due to a mutation C105Vfs114X thyrotropin-beta mutation: genetic study of five unrelated families from Switzerland and Argentina. *Thyroid* 2003; 13: 553-559.
13. Muthukrishnan J, Harikumar KV, Verma A, Modi K. Central hypothyroidism. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 94-96.
14. República de Colombia, Instituto Nacional de Salud, Grupo de vigilancia y control de enfermedades crónicas no transmisibles. Protocolo de vigilancia y control de hipotiroidismo congénito. 2010. <http://secretariaseccionaldesaluddelmeta.gov.co/wp-content/uploads/2012/05/PRO-R02.003.0000-045-HIPOTIROIDISMO-CONGENITO.pdf> Consultado en junio de 2012.
15. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975; 86: 675-682.
16. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009; 19: 361-367.
17. Hanna CE, LaFranchi SH. Adolescent thyroid disorders. *Adolesc Med* 2002; 13: 13-35, v.
18. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambaradar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008; 122: e670-674.
19. 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 Endocrinol* 2009; 160: 417-421.
20. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics* 2011; 12: 576-588.
21. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid* 2004; 14: 510-520.
22. Zaletel K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3: 217-223.

23. Passeri E, Frigerio M, De Filippis T, Valaperta R, Capelli P, Costa E, et al. Increased risk for non-autoimmune hypothyroidism in young patients with congenital heart defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1115-1119.
24. Marwaha RK, Tandon N, Desai AK, Kanwar R, Aggarwal R, Sastry A, et al. Reference range of thyroid hormones in healthy school-age children: country-wide data from India. *Clin Biochem* 2010; 43: 51-56.
25. Seth A, Aggarwal V, Maheshwari A. Hypothyroidism in children beyond 5 y of age: delayed diagnosis of congenital hypothyroidism. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 891-895.
26. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabo S, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4187-4194.
27. Koch L. Thyroid gland: TSH reference limits specific for age, sex and ethnicity. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 61.
28. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza 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: 2414-2420.
29. Laurberg P, Andersen S, Carle A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB. The TSH upper reference limit: where are we at? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 232-239.
30. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
31. Duprez L, Parma J, Van Sande J, Rodien P, Dumont JE, Vassart G, et al. TSH receptor mutations and thyroid disease. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 133-140.
32. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 181-186.
33. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 591-597.
34. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 445-449.
35. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 134-138.
36. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012. [Epub ahead of print].
37. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 670-675.
38. Hoogwerf BJ, Nuttall FQ. Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Am J Med* 1984; 76: 963-970.
39. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
40. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 11-15.
41. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 623-629.
42. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NE, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
43. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 595-615, v.
44. Schmidt NC, Kolch M, von Schnurbein J, Pfalzer AK, Cario H, Debatin KM, et al. Central hypothyroidism due to malnutrition in a 6-year old girl. *Klin Padiatr* 2010; 222: 315-316.
45. Knobel RB. Thyroid hormone levels in term and preterm neonates. *Neonatal Netw* 2007; 26: 253-259.
46. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-2303.
47. Guan H, Shan Z, Teng X, Li Y, Teng D, Jin Y, et al. Influence of iodine on the reference interval of TSH and the optimal interval of TSH: results of a follow-up study in areas with different iodine intakes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 136-141.
48. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21: 5-11.
49. Marwaha RK, Tandon N, Desai A, Kanwar R, Grewal K, Aggarwal R, et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 369-374.
50. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575-4582.

51. **Surks MI, Boucai L.** Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496-502.
52. **Solberg HE.** International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 337-342.
53. **Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al.** Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
54. **Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE.** National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4236-4240.
55. **Wartofsky L, Dickey RA.** The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5483-5488.
56. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
57. **Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK, Bahn RS, Brennan MD, Hay ID, et al.** Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA* 2003; 290: 3195-3196.
58. **Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT.** Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid* 2005; 15: 24-28; response 32-23.
59. **Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ.** Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1224-1230.
60. **Surks MI, Goswami G, Daniels GH.** The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-5496.
61. **Aziz DC.** Use and interpretation of tests in endocrinology. Santa Monica: Specialty Laboratories; 1997.
62. **Liwanpo L, Hershman JM.** Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781-792.
63. **Cooper DS, Biondi B.** Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142-1154.
64. **Fleming ID, Black TL, Thompson EI, Pratt C, Rao B, Hustu O.** Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. *Cancer* 1985; 55: 1190-1194.
65. **Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al.** Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 45-52.
66. **Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-469.