

Revisión

Hipotiroidismo subclínico en pediatría, ¿cuándo tratar?

Natalia Ramírez Arenas ¹, Martín Toro-Ramos  ², Angélica González-Patiño ^{3, 4}

¹Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, Colombia

³Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

⁴Clínica CES, Medellín, Colombia

Cómo citar: Ramírez Arenas N, Toro-Ramos M, González-Patiño A. Hipotiroidismo subclínico en pediatría, ¿cuándo tratar? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e869. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.869>

Recibido: 17/Enero/2024

Aceptado: 04/Junio/2024

Publicado: 29/Julio/2024

Resumen

Contexto: el hipotiroidismo subclínico se define como el hallazgo de un nivel de tirotrópina por encima del límite superior del rango de referencia del laboratorio, asociado a valores de tiroxina libre y triyodotironina total normales, sin manifestaciones clínicas francas de hipofunción tiroidea. En niños y adolescentes, la terapia farmacológica en el hipotiroidismo subclínico leve no tiene indicaciones bien establecidas.

Objetivo: resaltar los criterios etiológicos, clínicos y bioquímicos que pueden favorecer la decisión del tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo subclínico en pediatría.

Metodología: mediante la revisión de la literatura, se buscó evidencia sobre hipotiroidismo subclínico en menores de 18 años y las consideraciones para el uso de suplencia de levotiroxina.


Resultados: el hipotiroidismo subclínico en pediatría puede ser transitorio o evolucionar a hipotiroidismo manifiesto. La etiología más común de hipotiroidismo subclínico en pediatría es la autoinmune, sin embargo, en muchas ocasiones no se logra identificar la causa subyacente. Existen factores como el aumento progresivo de la tirotrópina, la presencia de bocio o la autoinmunidad, que pueden indicar necesidad de suplencia de levotiroxina.

Conclusiones: el manejo en casos de hipotiroidismo subclínico grave es claro, en casos leves (TSH menor de 10mUI/l) se deben explorar factores asociados para decidir el comienzo de levotiroxina.

Palabras clave: hipotiroidismo, niño, adolescente, bocio, terapéutica, enfermedad tiroidea, tirotrópina, tiroxina, etiología, tratamiento farmacológico.

Destacados

- El hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico con aumento de TSH, pero hormonas tiroideas (T4, T3) normales, sin signos o síntomas de disfunción tiroidea.
- Las elevaciones de TSH en pediatría pueden ser transitorias y es necesario siempre confirmar niveles para hacer el diagnóstico.
- La principal causa de hipotiroidismo subclínico es la tiroiditis autoinmune, sin embargo, condiciones como obesidad, enfermedad renal crónica, alteraciones genéticas y medicamentos, pueden asociarse a elevaciones de TSH.
- Múltiples patologías pueden asociarse a hipertirotrópinemia aislada y no requieren estudios ni intervenciones adicionales, por lo que conocerlas evita intervenciones y gastos innecesarios a los sistemas de salud.
- La deficiencia de hormona tiroidea tiene efectos negativos en el crecimiento y el neurodesarrollo, así que, seleccionar adecuadamente a los pacientes que requieren tratamiento puede disminuir las consecuencias negativas.
- No existen lineamientos claros para el tratamiento con levotiroxina en casos de aumento leve de TSH (5-10mUI/l), siendo importante evaluar factores asociados que puedan favorecer el desarrollo de un hipotiroidismo manifiesto.

 **Correspondencia:** Martín Toro-Ramos, Biencrecer, Centro Médico, avenida 80 #27-27, barrio Belén La Palma, Medellín, Colombia. Correo-e: endocrino9@gmail.com

Subclinical hypothyroidism in children, when to treat?

Abstract

Background: Subclinical hypothyroidism is defined as a thyrotropin level above the upper limit of the lab reference range with normal thyroxine and triiodothyronine concentrations, without overt hypothyroidism symptoms. Treatment in children and adolescents does not have clear indications.

Purpose: Highlight etiology, clinics, and biochemical criteria on the decision to start treatment with levothyroxine in children with subclinical hypothyroidism.

Methodology: A database search on reports for indications of treatment with levothyroxine for subclinical hypothyroidism on patients under eighteen years old was performed.

Results: Pediatric subclinical hypothyroidism can range from a transitory and remitting condition to overt hypothyroidism. The most common diagnosed etiology is autoimmune thyroid disease, but there are several cases in which etiology cannot be identified. Factors like a progressive increase in TSH, goiter or thyroid autoimmunity may indicate supplementation is needed.

Conclusion: Subclinical hypothyroidism's treatment in a severe case is straightforward. In a mild case (TSH lower than 10mUI/l) associated factors should be investigated to initiate treatment with levothyroxine

Keywords: hypothyroidism, child, adolescents, goiter, therapeutics, thyroid diseases, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine, etiology, treatment.

Highlights

- Subclinical hypothyroidism is a biochemical diagnosis, it means increased TSH and normal T4 and T3 levels, without signs or symptoms of thyroid dysfunction.
- TSH elevations in pediatrics can be transient. It is necessary to confirm levels to make the diagnosis.
- Autoimmune thyroiditis is the main cause of subclinical hypothyroidism, however, conditions such as obesity, chronic kidney disease, genetic alterations, and medications can be associated with elevations in TSH.
- Many pathologies can be associated with isolated hyperthyrotropinemia and do not require additional studies; avoiding unnecessary interventions and expenses for healthcare systems.
- Thyroid hormone deficiency has negative effects on growth and neurodevelopment; appropriately selecting patients who require treatment can reduce negative consequences.
- There are no clear guidelines for treatment in cases of mild increase in TSH (5–10mIU/L), is important to evaluate associated factors that may favor the development of hypothyroidism.

Introducción

Los trastornos tiroideos son afecciones frecuentes en pediatría, donde el hipotiroidismo subclínico (HS) en niños y adolescentes reporta una prevalencia entre el 1,7% y el 9,5% (1). Este se define como un nivel de tirotrópina u hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima del límite superior del rango de referencia del laboratorio, asociado a valores de tiroxina (T4) libre y triyodotironina (T3) total normales. Dependiendo del grado de elevación de la TSH, se puede clasificar como leve (de 5 a 10 mUI/l) o grave (> 10 mUI/l) (2). Este hallazgo también se conoce como hipertirotrópinemia aislada o hipotiroidismo compensado (3).

Como la concentración sérica de TSH varía con el tiempo en individuos sanos, dando lugar

a valores anormales ocasionales, la medición de TSH sérica y T4 libre debe repetirse para confirmar el diagnóstico antes de decidir un posible inicio de tratamiento farmacológico (4). Hay diferentes etiologías que pueden conllevar a una alteración transitoria en la función tiroidea, y en otros casos como en la tiroiditis autoinmune, puede representar un riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto, por lo que se deben evaluar los diferentes escenarios para tomar una decisión más precisa, antes de la indicación de la terapia farmacológica.

Etiología

En la edad pediátrica, la etiología del hipotiroidismo subclínico puede atribuirse a causas tiroideas o primarias por compromiso de la glándula tiroides (por ejemplo, tiroiditis) o causas

no tiroideas (medicamentos, enfermedad renal crónica, alteraciones genéticas como síndrome de Down o Turner). La obesidad es otra condición que a menudo puede estar asociada con hipotiroidismo subclínico, y en muchos otros casos no se puede encontrar una etiología definida (hipotiroidismo subclínico idiopático) (5). A continuación, se abordarán algunas de las causas más importantes de esta patología.

Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis autoinmune, también conocida como tiroiditis linfocítica crónica o de Hashimoto, es la causa más frecuente de hipotiroidismo subclínico y se caracteriza por la existencia de autoanticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa [Ac TPO] y antitiroglobulina [Ac TG]) con o sin bocio (6), la cual se puede presentar como hipotiroidismo manifiesto o subclínico, según la intensidad de la lesión inmunológica (7).

Hay condiciones subyacentes que representan un mayor riesgo de desarrollar trastornos autoinmunes y, por ende, en este contexto de desarrollar tiroiditis autoinmune, los niños con síndrome de Down, por lo general muestran un perfil compatible con hipotiroidismo subclínico. En un informe de niños con síndrome de Down (8), el 28% tenía títulos positivos de anticuerpos antitiroideos en suero (principalmente Ac TPO), el 14% tenía hipotiroidismo subclínico, el 7% hipotiroidismo manifiesto y el 5% hipertiroidismo. De igual manera sucede con el síndrome de Turner, con una prevalencia de hipotiroidismo subclínico de hasta el 58% (9). Por otra parte, aproximadamente el 20% de los niños diagnosticados con diabetes *mellitus* tipo 1 tiene altas concentraciones séricas de anticuerpos antitiroideos y el 5% tiene anomalías en la función tiroidea, generalmente hipotiroidismo subclínico (10). Debido a lo anterior, en estas poblaciones se debería evaluar la función tiroidea de manera anual para identificar cualquier alteración de forma temprana.

Obesidad

Se reporta (11) que del 10 al 23% de los niños con obesidad tienen una elevación leve en la concentración sérica de TSH (de 5 a 10 mU/l), esto asociado a valores de T3 y T4 normales o

ligeramente elevados. La causa que explica este suceso, se asocia con niveles séricos elevados de leptina, presentes en los niños con obesidad, donde la leptina va a estimular una mayor transcripción del gen de la hormona liberadora de tirotrópina, por lo que puede ser el factor principal que aumenta los niveles séricos de TSH. Según lo anterior, los niveles elevados de TSH probablemente sean una consecuencia, más que una causa de la obesidad (12). En estos pacientes se debe insistir en las recomendaciones de hábitos de vida saludable, pues los niveles elevados de tirotrópina pueden volver a la normalidad al mejorar el exceso de peso.

Deficiencia de yodo

El yodo es un micronutriente esencial para la producción de las hormonas tiroideas. Su ingesta baja crónica podría provocar enfermedad tiroidea, desde hipotiroidismo subclínico leve hasta hipotiroidismo manifiesto. En muchos países, se ha implementado la estrategia de yodar la sal para evitar esta deficiencia y progresión a enfermedad tiroidea (13).

Síndrome nefrótico

En un estudio observacional (14), se informó que los niños con síndrome nefrótico comúnmente experimentan un estado de hipotiroidismo subclínico durante la fase activa de proteinuria sin síntomas de hipotiroidismo. Esta alteración en el perfil tiroideo se va a resolver por sí sola cuando exista la remisión del cuadro clínico. Así, el síndrome nefrótico puede desencadenar la aparición de hipotiroidismo o agravar el HS preexistente, aumentando las necesidades de suplementación con T4 debido a la pérdida urinaria de hormonas tiroideas libres y unidas a proteínas (15).

Medicamentos

Existen fármacos que pueden afectar la función de la glándula tiroidea y provocar hipotiroidismo subclínico, entre ellos, la amiodarona (por su alto contenido de yodo), los antirretrovirales, los anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y el ácido valproico (16). El mecanismo no está bien definido para todos los medicamentos, en el caso de la

amiodarona, esta podría bloquear la actividad de la desyodasa tipo 2 que realiza la conversión de T4 a T3 (hormona activa). La inhibición de esta enzima debilita la retroalimentación mediada por T4 a nivel de la glándula pituitaria, elevando así las concentraciones plasmáticas de TSH (17). Los efectos causados por medicamentos generalmente son transitorios y al suspender su uso pueden normalizarse los valores de TSH.

Radiación ionizante

La incidencia de hipotiroidismo subclínico aumenta después de una exposición terapéutica o ambiental a las radiaciones ionizantes (18).

Síndrome del eutiroides enfermo

Las pruebas de función tiroidea pueden resultar alteradas durante situaciones como enfermedades graves, por ejemplo, en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en traumatismos, quemaduras o cirugías. En la enfermedad leve o moderada, los hallazgos incluyen T3 baja y T3 reversa alta con TSH normal. Si la enfermedad es prolongada o grave, la T4 disminuye debido al descenso de la secreción de TSH y, durante la recuperación de la enfermedad, la TSH aumenta como respuesta para normalizar las hormonas tiroideas (19), esta elevación va a ser fisiológica y autolimitada, con resolución espontánea.

Mutaciones en el receptor de TSH

Se han documentado variantes heterocigotas en el gen que codifica el receptor de TSH entre el 11,4% y el 29,0% de los niños con hipotiroidismo subclínico no autoinmune (20–21). Estas variantes se pueden asociar con una amplia gama de disfunciones tiroideas, desde un estado compensado de hipertirotropinemia leve hasta un hipotiroidismo congénito grave secundario a hipoplasia o agenesia tiroidea (22).

Mutaciones duales de oxidasa 2

Las variantes en el gen que codifica la doble oxidasa 2 se asocian con defectos parciales en la organificación del yoduro, las cuales se han reportado como causantes de hipotiroidismo subclínico persistente (23).

Neonatos

Los recién nacidos con TSH sérica marginalmente elevada (de 6 a 20 mU/l), con niveles de T4 libre normales, tienen el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, y en ellos se puede considerar realizar un seguimiento clínico y bioquímico con medición de TSH y T4 libre en una semana, ya que en algunos casos la TSH puede normalizarse sin tratamiento, sin embargo, si la TSH sérica permanece >10 mU/l a las cuatro semanas de edad, a pesar de la que la evidencia clínica continúa sin ser suficiente, la guía de hipotiroidismo congénito recomienda iniciar el tratamiento con hormona tiroidea ante el riesgo neurológico, ya que el desarrollo del sistema nervioso central depende críticamente de cantidades adecuadas de tiroxina (24).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico, que se determina mediante evaluaciones de laboratorio porque se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan pocos o ningún signo o síntoma de disfunción tiroidea. En todos los pacientes se debe realizar una historia clínica completa, indagando por síntomas de hipotiroidismo, antecedentes perinatales, patológicos y familiares, medicamentos utilizados, examen físico completo, parámetros de crecimiento y buscar por características sindrómicas.

A pesar de ser un diagnóstico bioquímico, no se recomienda realizar mediciones de TSH de forma rutinaria en la evaluación del niño si no hay signos o síntomas de sospecha de enfermedad tiroidea.

El signo clínico que se encuentra más comúnmente es el bocio, cuya prevalencia es dos veces mayor que la observada en la población general (25). Las manifestaciones más frecuentemente asociadas en la población pediátrica son alteración de la velocidad de crecimiento, aumento de los niveles de colesterol, anemia, somnolencia, debilidad y deterioro del desarrollo psicomotor y cognitivo (26).

En pediatría de atención primaria, la TSH debe ser la única prueba de primera línea solicitada

cuando se evalúa a un niño o adolescente para detectar enfermedad tiroidea primaria (hipotiroidismo o hipertiroidismo primario), la excepción sería la sospecha de hipotiroidismo central, donde adicionalmente se debe solicitar niveles de hormonas tiroideas (tiroxina T4 total o libre) (27).

La mayoría de los casos de hipotiroidismo central están asociados a otras deficiencias de hormonas adenohipofisarias, lo que puede ser de ayuda en el algoritmo diagnóstico, siendo menos frecuente el hipotiroidismo central aislado. En caso de síntomas o signos de enfermedad tiroidea sin bocio, cuya sospecha etiológica sea un hipotiroidismo central, si la TSH es inapropiadamente normal, baja o ligeramente elevada para el valor bajo de T4, entonces no clasificaría como hipotiroidismo subclínico con TSH mayor de 5 mUI/ml pero con niveles de T4 normales, objeto de la presente revisión.

Para niños y adolescentes, generalmente se acepta que el rango normal de TSH está entre 0,4–5 mUI/ml. Según el ensayo y el laboratorio, este rango puede reducirse ligeramente a 0,5–4,5 mUI/ml (18).

Si se evidencia un primer reporte de TSH aumentada, estos niveles deben reevaluarse junto con una medición de T4 (libre o total, no ambas), entre 4 y 12 semanas después, para diferenciar las formas persistentes de las transitorias, pues pueden aparecer valores anormales causados por problemas de laboratorio, variación diurna en la concentración de TSH y etiologías transitorias de hipotiroidismo subclínico (18). La secreción de TSH sigue un ritmo circadiano con niveles máximos en las primeras horas de la mañana, por lo que se recomienda medir en este horario, ya que la variación puede ser de hasta 2 mUI/ml entre la mañana y la noche (28).

Los valores de TSH superiores a 10 mUI/ml son más indicativos de hipotiroidismo primario o manifiesto, por lo que la interpretación es menos controvertida, al igual que la posible necesidad de realizar más pruebas y ofrecer tratamiento. Aunque es menos probable que este grado de elevación de TSH sea transitorio, se debe hacer una medición confirmatoria y pueden estar justificadas otras pruebas tiroideas adicionales

como T4 libre y niveles de anticuerpos tiroideos (27).

Los autoanticuerpos tiroideos están presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, los Ac TPO casi siempre son positivos en niños y adolescentes con tiroiditis de Hashimoto, aunque son menos prevalentes y se solicitan con menos frecuencia. Los Ac TPO positivos son indicadores de riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto en pacientes eutiroideos y en pacientes con hipotiroidismo subclínico (29). Individuos eutiroideos con anticuerpos antitiroideos positivos tienen una tasa de progresión anual a hipotiroidismo manifiesto del 2,1%. En pacientes con hipotiroidismo subclínico y Ac TPO positivos, este riesgo aumenta al 4,3% por año (30). Por lo general, no es necesaria la medición de anticuerpos antitiroideos en el cribado de primera línea de la función tiroidea en pediatría, pero sí deben medirse en pacientes con hipotiroidismo subclínico para el asesoramiento sobre el riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto y la posibilidad de decisión de tratamiento (27).

La ecografía tiroidea no es un examen de rutina en el diagnóstico de hipotiroidismo, está indicada en casos como nódulo tiroideo palpable, bocio asimétrico o bocio grave, seguimiento de nódulos tiroideos conocidos o cáncer de tiroides y tamizaje de poblaciones de alto riesgo (irradiación de cabeza o cuello, antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple). El riesgo de ordenar rutinariamente este estudio incluye el sobrediagnóstico del cáncer de tiroides y el sobretratamiento, lo que lleva a posibles daños y mayores costos sanitarios (31).

Consideraciones sobre hipotiroidismo subclínico sostenido

Estudios recientes sugieren que los niños con HS de larga duración no tratados pueden desarrollar un conjunto de anomalías metabólicas y proaterogénicas sutiles, como aumento de la adiposidad visceral y ligeras alteraciones en el perfil de lípidos. Aunque los niños incluidos en estos estudios no desarrollaron dislipidemia manifiesta, sí exhibieron un perfil lipídico proaterogénico, con alteraciones en el colesterol HDL y la relación triglicéridos/HDL, es decir, dos marcadores tempranos de enfermedad

aterosclerótica y riesgo cardiometabólico, incluso en la infancia (32–33). En los casos que durante el seguimiento se detecte un deterioro del perfil de riesgo aterogénico, se podría indicar tratamiento transitorio con levotiroxina alrededor de dos años para intentar disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta; sin embargo, el impacto a largo plazo de dicha terapia sobre los resultados metabólicos en niños con HS aún no está claro, por lo que estos hallazgos no son suficientes para recomendar terapia farmacológica de forma rutinaria (32).

Otras preocupaciones por posibles repercusiones clínicas de un HS sostenido en la edad pediátrica tienen que ver con el desarrollo neurocognitivo, el crecimiento lineal, la maduración ósea y el índice de masa corporal, estas variables fueron evaluadas con parámetros en el estudio de Cerbone que analizó a 36 niños con HS idiopático de larga data y no se pudieron detectar alteraciones como consecuencia de niveles séricos de TSH persistentemente elevados (34).

Las hormonas tiroideas juegan un papel clave en la promoción del crecimiento lineal, actuando directamente sobre los huesos o influyendo en el eje de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento, similar a la insulina (IGF-1) (16). En un estudio prospectivo de cohorte (35) no se documentó compromiso de talla y velocidad de crecimiento en niños con HS idiopático leve no tratado, reportando estas características como normales; sin embargo, en una serie de 88 niños y adolescentes con HS no autoinmune leve o grave, se detectó talla baja en el 19,3% de los sujetos, sin asociación con el grado de aumento de los niveles de TSH ni con la presencia de anomalías morfológicas a nivel tiroideo en el ultrasonido. Cabe señalar que este estudio también incluyó a niños remitidos por problemas de crecimiento (36). Hasta el momento, solo unos pocos estudios han evaluado los efectos del HS sobre el crecimiento lineal y no parecen haber alteraciones claras.

A nivel cardiovascular sí existe un vínculo entre los niveles de TSH y presión arterial en la infancia, un estudio que incluyó a más de 12.000 niños y adolescentes, encontró una asociación entre las concentraciones séricas de TSH por encima del rango de referencia e hipertensión arterial (37).

Por otro lado, estudios recientes muestran que la TSH sérica > percentil 75 se asocia con un mayor riesgo cardiometabólico, resistencia a la insulina y enfermedad del hígado graso no alcohólico independientemente del IMC (38). Se necesitan más estudios para definir la significancia de estos hallazgos.

El bocio es una manifestación clínica que puede aparecer en los casos de hipotiroidismo subclínico sostenido, aquí el organismo para mantener en rango de normalidad los niveles de hormonas tiroideas realiza una hipertirotropinemia que genera la estimulación, hipertrofia e hiperplasia de la glándula tiroidea. El tratamiento con T4L en niños puede inducir una reducción significativa en el tamaño de la tiroides (39).

Evaluación de riesgo

El hipotiroidismo subclínico se va a dividir según el incremento de la TSH en leve (de 5 a 10 mUI/l) o grave (> 10 mUI/l). En este último grupo es claro que se debe iniciar tratamiento. El rango de hipotiroidismo subclínico leve es el que representa un reto para los médicos, la decisión se debe basar en características como progresión y aumento del nivel de TSH, hallazgos al examen físico, síntomas y velocidad de crecimiento.

En un estudio realizado se identificó que los niños con hipotiroidismo subclínico leve e idiopático tienen un riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto alrededor del 11% y la probabilidad de una normalización espontánea de TSH es relativamente alta, alrededor del 40% (40).

Cuando se comparan dos grupos de niños, el primero con hipotiroidismo subclínico idiopático y el segundo relacionado con tiroiditis de Hashimoto, ambos con TSH inicial entre 5 y 10 mUI/l, los porcentajes de pacientes que se normalizan espontáneamente o mantienen una TSH estable durante un seguimiento de dos años fueron significativamente más elevados en la cohorte con HS idiopático en comparación con el segundo grupo. Adicionalmente, se encontró que el porcentaje de niños cuyos valores de TSH aumenta a > 10 mUI/l y requiere tratamiento con levotiroxina es significativamente mayor en la cohorte con hipotiroidismo subclínico relacionada con tiroiditis de Hashimoto (40); sin embargo,

en otro estudio prospectivo muy similar, donde se realizó un seguimiento de 5 años que evaluó el pronóstico a largo plazo del estado tiroideo en niños con hipotiroidismo subclínico relacionado a tiroiditis autoinmune, el resultado no es necesariamente desfavorable, ya que el 40,6% de los pacientes normalizaron espontáneamente sus valores de TSH al final del seguimiento; con respecto al hipotiroidismo subclínico leve e idiopático, los resultados confirmaron que el pronóstico a largo plazo es frecuentemente benigno (41).

Tratamiento

En el HS grave (TSH > de 10 mUI/l) se inicia terapia farmacológica con levotiroxina siempre y cuando el valor de TSH persista elevado en la prueba confirmatoria. La dosis se puede calcular por superficie corporal (100 µg/m²/día) o según edad y peso. Se recomienda realizar control en 6–8 semanas con TSH y T4 libre, y ajustar dosis según sea necesario para mantener los niveles en rango de normalidad, posteriormente se debe monitorizar cada 4–6 meses (tabla 1).

Tabla 1. Dosis de inicio con levotiroxina según peso y edad

Edad	Dosis según peso
De 1 a 3 años	De 4 a 6 µg/kg/día
De 3 a 10 años	De 3 a 5 µg/kg/día
De 10 a 16 años	De 2 a 4 µg/kg/día
De 17 años o más	1,6 µg/kg/día

Fuente: elaboración propia.

Los pacientes que reciban fármacos asociados a HS deben considerar el tratamiento con levotiroxina, para aquellos que tengan un nivel de TSH > 10 mUI/l hasta que los medicamentos se suspendan por completo (18).

Hipotiroidismo subclínico leve

El manejo del hipotiroidismo subclínico leve es más controvertido y no se han establecido claras indicaciones de tratamiento, con esta premisa se podría realizar un seguimiento cada seis meses de TSH para evaluar la evolución del hipotiroidismo subclínico o iniciar tratamiento, aún con valores de TSH por debajo de 10 mUI/l, cuando estos se acompañan de la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, síntomas de hipotiroidismo o bocio, condiciones asociadas

que representan un riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo: síndrome de Down) o un incremento progresivo de la TSH en los controles posteriores que evidencie el deterioro progresivo del estado eutiroideo.

El seguimiento periódico es sin duda la estrategia preferida para los pacientes con hipotiroidismo subclínico idiopático, mucho más cuando este no se acompaña de progresión de los niveles de TSH, síntomas, bocio o de anticuerpos antitiroideos.

Los pacientes sin intervenciones farmacológicas deben someterse a un control bioquímico de la función tiroidea y una reevaluación del estado clínico cada seis meses. Después de dos años con pruebas de función tiroidea estables, el intervalo entre monitorizaciones se puede ampliar (42).

Conclusión

La etiología más común de hipotiroidismo subclínico en pediatría es la tiroiditis de Hashimoto, sin embargo, en muchas ocasiones no se logra identificar la causa subyacente (idiopático). Hay nuevas consideraciones sobre el riesgo cardiovascular y aterogénico en estos pacientes, pero se necesitan más estudios al respecto para evaluar su significancia clínica. El diagnóstico de HS debe ser confirmado, pues en muchos casos pueden ser elevaciones transitorias. Por otra parte, el manejo del hipotiroidismo subclínico grave es claro, el tema se centra en el espectro leve, donde los rangos de TSH entre 5–10 mU/l son un reto

para los médicos y no existen indicaciones claras sobre cómo se debe abordar el manejo; además, se deben explorar factores asociados que apoyen el comienzo de la intervención farmacológica, los cuales podrían ser: aumento progresivo de los niveles de TSH durante el seguimiento, anticuerpos antitiroideos positivos, presencia de bocio, presencia de síntomas de hipotiroidismo o cuando se presenta con síndromes que representan un riesgo de autoinmunidad aumentado. Finalmente, el seguimiento de la función tiroidea y el estado clínico va a ser una estrategia aceptable y necesaria en estos casos, donde los componentes anteriores no están presentes (figura 1).

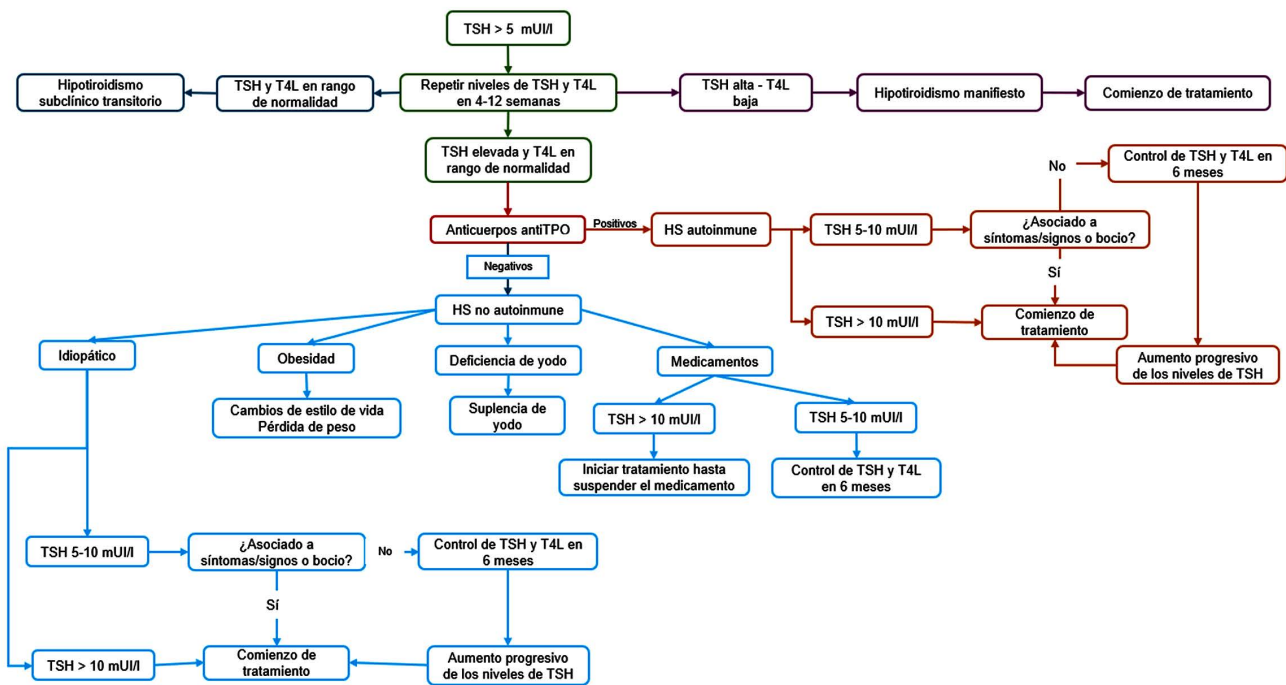


Figura 1. Abordaje hipotiroidismo subclínico

Fuente: elaboración propia.

Contribución de los autores

Natalia Ramírez-Arenas: conceptualización, recolección de datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura del borrador original; Martín Toro-Ramos: conceptualización, metodología, revisión y edición; Angélica González-Patiño: conceptualización, metodología, revisión y edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la elaboración del manuscrito presentado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés para la elaboración y posterior publicación y difusión del manuscrito presentado.

Implicaciones éticas

El manuscrito presentado corresponde a la revisión de la literatura y conceptos por los autores; no constituye una guía de manejo y no hay implicaciones éticas por declarar.

Referencias

- [1] Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1049-57. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0089>
- [2] Metwalley KA, Farghaly HS. Subclinical hypothyroidism in children: updates for pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26(2):80-5. <https://doi.org/10.6065/apem.2040242.121>
- [3] Crisafulli G, Aversa T, Zirilli G, Battista Pajno G, Corica D, De Luca F, et al. Subclinical hypothyroidism in children: when a replacement hormonal treatment might be advisable. *Front Endocrinol.* 2019;10:109. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00109>
- [4] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- [5] Monzani A, Prodam F, Bellone S, Bona G. Subclinical Hypothyroidism. En: Bona G, De Luca F, Monzani A, editores. *Thyroid diseases in childhood: recent advances from basic science to clinical practice.* Basilea, Suiza: Springer International Publishing; 2015; p. 195-202.
- [6] Lee YJ, Jung SY, Jung HW, Kim SY, Lee YA, Lee SY, et al. Unfavorable course of subclinical hypothyroidism in children with Hashimoto's Thyroiditis compared to those with isolated non-autoimmune hyperthyrotropinemia. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):124-9. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.1.124>
- [7] Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(supl. 1):45-9.
- [8] Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1985;139(6):636-9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140080106045>
- [9] Grossi A, Crinò A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr.* 2013;39(1):79. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-79>
- [10] Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care.* 2010;33(9):2010-2. <https://doi.org/10.2337/dc10-0404>
- [11] Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):415-20. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328344c393>
- [12] Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(supl. 1):40-4.
- [13] Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376-408. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
- [14] Afroz S, Khan AH, Roy DK. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Mymensingh Med J.* 2011;20(3):407-11.
- [15] Benvenga S, Vita R, Di Bari F, Fallahi P, Antonelli A. Do not forget nephrotic syndrome as a cause of increased requirement of levothyroxine replacement therapy. *Eur Thyroid J.* 2015;4(2):138-42. <https://doi.org/10.1159/000381310>

- [16] Salerno M, Improda N, Capalbo D. Management of endocrine disease: subclinical hypothyroidism in children. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):R13–28. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0051>
- [17] Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology.* 2010;151(12):5961–70. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0553>
- [18] Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood – current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(12):734–46. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.100>
- [19] Rodriguez L, Dinaeur C, Francis G. Treatment of hypothyroidism in infants, children and adolescents. *Trends Endocrinol Metab.* 2022;33(7):522–32. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.04.007>
- [20] Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabò S, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4187–94. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0618>
- [21] Abe K, Narumi S, Suwanai AS, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, et al. Association between monoallelic TSHR mutations and congenital hypothyroidism: a statistical approach. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):137–44. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1049>
- [22] 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(supl. 1):29–39. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.864>
- [23] De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Di Cosmo C, Bagattini B, De Servi M, et al. Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1335–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2467>
- [24] Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics.* 2023;151(1):e2022060419. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060419>
- [25] Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345(4):260–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107263450406>
- [26] Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006;6(1):12. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-6-12>
- [27] Gyuricsko E. The “slightly” abnormal thyroid test: What is the pediatrician to do? *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(3):100770. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100770>
- [28] Keffer JH. Preanalytical considerations in testing thyroid function. *Clin Chem.* 1996;42(1):125–34. <https://doi.org/10.1093/clinchem/42.1.125>
- [29] Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.11.003>
- [30] Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, 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 Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43(1):55–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
- [31] Acosta GJ, Singh Ospina N, Brito JP. Overuse of thyroid ultrasound. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023;30(5):225–30. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000814>

- [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(1):11-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0833>
- [33] Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R, et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2697-703.
- [34] 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(4):591-7. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0979>
- [35] 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(3):417-21. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0625>
- [36] 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(7):2414-20. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0375>
- [37] Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):828-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2768>
- [38] Chen X, Deng S, Sena C, Zhou C, Thaker VV. Relationship of TSH levels with cardiometabolic risk factors in us youth and reference percentiles for thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1221-30. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa900>
- [39] Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1729-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2400>
- [40] Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Mussa A, et al. Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors. *Thyroid.* 2015;25(2):183-7. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0235>
- [41] Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina MF, Mussa A, et al. Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):801-8. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0484>
- [42] 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(3):317-23. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1021>