
Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en niños sanos y con alteraciones neurológicas en el estado Mérida, Venezuela.

Mariela Paoli-Valeri¹, Denise Mamán-Alcarado¹, Virginia Jiménez-López²,
Angela Arias-Ferreira², Guillermo Bianchi³ y Gabriela Arata-Bellabarba⁴

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes. ²Centro de Desarrollo Infantil de Mérida, Centro de Estudio y Prevención del Retardo Mental y Alteraciones en el Desarrollo.

³Laboratorio de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes y

⁴Laboratorio de Neuroendocrinología, Departamento de Fisiopatología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico, niños, alteraciones neurológicas.

Resumen. Con el objeto de investigar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico (HS) y su probable etiología, en niños con desarrollo neurológico alterado y compararlos con niños sanos, se estudiaron 187 niños procedentes del Estado Mérida, en Venezuela, de ambos sexos, en edades entre 1 mes y 4 años; 64 con alteración del desarrollo neurológico y 123 niños sanos. Se les determinaron los niveles séricos de tiroxina libre (T4L) y tirotrópina (TSH) mediante inmunofluorescencia y de yodo urinario por el método de Sandell-Koltoff. Se diagnosticó como HS a los niños que presentaron niveles altos de TSH y normales de T4L. A los niños con HS se les midieron anticuerpos antitiroglobulínicos y antiperoxidasa por enzimoimmunoensayo. Para determinar la frecuencia de HS se utilizaron los niveles de referencia de TSH del estuche comercial utilizado ($> 3,8\mu\text{U}/\text{mL}$) y el nivel de TSH de referencia de nuestra población, calculada ($X + 2\text{DE}$) a partir de los valores de TSH de los 123 niños sanos ($> 4,98\mu\text{U}/\text{mL}$). Cuando se tomó el valor de TSH de referencia del fabricante, la frecuencia de HS en todos los niños estudiados fue de 15% y cuando se refirió al de la población fue de 6,4% ($p < 0,0001$). Usando el valor de referencia para TSH del estuche comercial, el 17,2% de los niños con trastornos neurológicos tenía HS, mientras que en los niños sanos, la frecuencia fue de 13,8%. Con nuestra TSH de referencia, el 7,8% de los niños con trastornos neurológicos y el 5,7% de los niños sanos tenía HS. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los niveles de yodo urinario y la presencia de anticuerpos antitiroideos no fueron diferentes en los niños con trastornos del desarrollo neurológico y en los niños sanos, con y sin HS. No se en-

contró asociación entre yoduria, presencia de HS y trastornos del desarrollo neurológico. Con estos resultados se concluye: 1. Para hacer un diagnóstico adecuado de HS en niños, se deben establecer niveles propios de referencia de TSH. 2. La frecuencia de HS en nuestros niños es alta, siendo ligeramente mayor en los niños con alteraciones del desarrollo neurológico. 3. La etiología del HS no es atribuible ni a la deficiencia de yodo ni a factores inmunológicos.

Frequency of subclinical hypothyroidism in children with and without neurological disorders in Mérida, Venezuela.

Invest Clín 2003; 44(3): 209 - 218

Key words: Subclinical hypothyroidism, children, neurological disorders.

Abstract. The purpose of this study was to investigate and to compare the frequency and possible aetiology of subclinical hypothyroidism (SH) in healthy and sick children developing neurological disorder changes. One hundred and eighty-seven male and female children between 1 month and 4 years old, 64 with and 123 without neurological disorders, were studied in the state of Mérida, Venezuela. Serum levels of thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4) and urinary iodine were measured by immunofluorescence and by the Sandell-Koltoff's method. Children were diagnosed as having SH if they had high levels of TSH and normal levels of FT4. Antithyroglobulin and antiperoxidase antibodies were measured in children with SH. To establish the frequency of SH, the TSH reference levels on the commercial kit (> 3.8 uU/mL) and the TSH reference levels of our group of healthy children were used. The latter was calculated ($X+2SD$) from the values of TSH in the 123 healthy children (> 4.98 uU/mL). The frequency of SH in all children was of 15% when the TSH level from the commercial kit was used and of 6,4% when it was of our group of children ($p < 0.001$). The frequency of SH value was of 17.2% in children with neurological disorders and of 13.8% in healthy children when the commercial kit's TSH level was used. The frequency of SH in children with neurological disorders was of 7.8% and of 5.7% in healthy children, according to our TSH reference level. This difference was not statistically significant. No significant differences were found in the urinary iodine levels or in the presence of thyroid autoantibodies among the two groups of children with or without SH. There was no association between iodine urinary levels, presence of SH and neurological disorders. We conclude that: 1. In order to make suitable SH level diagnosis in children, we must establish our own levels of reference for TSH. 2. The frequency of SH in children from Mérida state is high, being slightly higher in children with neurological disorders. 3. The aetiology of SH is not due to iodine deficiency or immunological factors.

Recibido: 16-05-2002. Aceptado: 24-04-2003.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HS) se define como la presencia de niveles de tirotropina (TSH) por encima del límite superior de referencia, con niveles normales de tiroxina libre (T4L), en ausencia de síntomas claros de hipofunción tiroidea (1). En adultos, se ha demostrado que el HS está asociado con una mayor frecuencia de enfermedades neuropsiquiátricas tales como depresión, pánico, histeria, ansiedad y con pruebas psicométricas anormales (2-5). Igualmente, Monzani y col. en 1999 (6), encontraron una mayor frecuencia de síntomas neuromusculares, principalmente calambres y parestesias, en pacientes con HS. Estas alteraciones neurológicas y psiquiátricas observadas en el HS, mejoran con el tratamiento de levotiroxina (5). Según el estudio de Prevalencia de Enfermedad Tiroidea de Colorado (7), el más grande realizado al respecto, la frecuencia promedio de HS en adultos es del 9,5%. En los niños, esta patología no ha sido muy estudiada y se conoce poco sobre su frecuencia y sus probables repercusiones sobre el organismo. Loviselli y col. (8) encontraron una frecuencia de hipotiroidismo subclínico de 0,96% entre niños escolares de 6 a 15 años de edad en Cerdeña, Italia, principalmente asociado a la presencia de anticuerpos antitiroideos en títulos elevados. Un estudio reciente (9) reportó una reducción del cociente intelectual, de la habilidad para la lectura, de la atención y del rendimiento escolar en niños eutiroides de 7 a 9 años de edad, nacidos de madres que durante el segundo trimestre de la gestación presentaron HS.

Algunos autores han observado en áreas endémicas de bocio un aumento en la frecuencia de autoanticuerpos tiroideos o infiltración linfocítica (10, 11), y se han descrito factores inmunológicos que resultan en destrucción de la glándula tiroidea o inhibición de la regeneración tiroidea (12).

Otros, por el contrario, encuentran que la autoinmunidad tiroidea no juega un papel importante en la patogenia del bocio en estas zonas (13). Una observación interesante es el aumento de la autoinmunidad tiroidea cuando se realiza la suplementación de yodo en zonas previamente deficientes (14). Como se observa, los resultados son controversiales en este aspecto. Recientemente, Mérida, zona de los Andes Venezolanos, fue declarada libre de Enfermedades por Deficiencia de Yodo (15), pero durante muchos años fue un área de bocio endémico por deficiencia comprobada del mismo (16). Este hecho, así como la yodación masiva a la que ha sido expuesta, justifican la evaluación tiroidea de la población. Además, la presencia de HS es frecuente entre los niños con trastornos del desarrollo neurológico que se evalúan en el Centro de Desarrollo Infantil de Mérida (CDI), así como en niños con obesidad, trastornos del crecimiento y de la pubertad que se valoran en la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Con base a todo lo anterior, se investigó la frecuencia de HS y su probable etiología en niños con trastornos del desarrollo neurológico en comparación con niños sanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió la función tiroidea en 187 niños de ambos sexos, en edades comprendidas entre 1 mes y 4 años. La selección de estos niños se realizó al azar, incluyéndose aquellos que acudieron por primera vez al CDI entre los meses de Julio y Diciembre de 1999. Así, 64 eran niños que asistían a la primera consulta del CDI, referidos por presentar trastornos diversos del desarrollo neurológico y 123 eran niños sanos, provenientes de la consulta ambulatoria, referidos para descarte de disfunción tiroidea. Las alteraciones neurológicas de los pacien-

tes fueron muy variadas, desde alteraciones motrices transitorias del primer año (17), como hipertonia e hipotonía, hasta parálisis cerebral infantil, y alteraciones en la esfera cognoscitiva, desde el retardo psicomotor hasta el retardo mental. Es de hacer notar que el CDI tiene entre sus funciones, el seguimiento y rehabilitación de niños con problemas neurológicos de cualquier tipo, por lo que es un centro de referencia. Además, es el lugar donde se realiza el descarte neonatal de hipotiroidismo congénito y otros errores innatos del nacimiento, por lo que frecuentemente son referidos niños para descarte de disfunción tiroidea.

Se excluyeron los niños con patología tiroidea conocida, con enfermedades crónicas no tiroideas (desnutrición, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cardiopatías severas y diabetes mellitus), con medicamentos que alteran la función tiroidea (ácido valproico y fenobarbital) y niños procedentes de áreas fuera del estado Mérida.

En definitiva, de los 187 niños evaluados, 54% eran niños y 46% eran niñas. Como se observa en la Tabla I, la mayor parte de la población estudiada estuvo comprendida entre las edades de 1 mes a 1 año (85%). El 65,8% de la muestra (123) eran niños sanos y el 34,2% (64) eran niños con desarrollo neurológico alterado.

Previo consentimiento de sus representantes, a cada niño se le extrajo muestra de sangre en ayunas, de la vena antecubital, de

la cual se obtuvo suero, que posteriormente se refrigeró a -40°C hasta su procesamiento. Se determinó Tiroxina libre (T4L) y Tirotropina (TSH), por el método de inmunofluorescencia (Delfia Wallac, Finlandia) en el Laboratorio del Centro de Estudio y Prevención del Retardo Mental y Alteraciones del Desarrollo (CEPREMAD-CDI). Los valores de referencia del estuche comercial para T4L fueron 0,76-1,31 ng/dL y para TSH fueron 0,3-3,8 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Con el objeto de obtener nuestro propio nivel máximo de referencia para TSH, éste se calculó utilizando el $X+2\text{DE}$ a partir de los valores de TSH obtenidos en los 123 niños sanos. El valor así obtenido fue de 4,98 uU/mL. El diagnóstico de niños con HS se basó en la presencia de niveles normales de T4L y niveles iguales o por encima del límite superior de la TSH, señalando cuando se usó el valor reportado del estuche comercial ($\geq 3,8 \mu\text{U}/\text{mL}$) o el valor obtenido de la población de niños sanos ($\geq 4,98 \mu\text{U}/\text{mL}$). Además se recogió una muestra de orina para la cuantificación de yodo urinario por el método de Sandell-Koltoff en el Laboratorio de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes y se consideró como deficiencia de yodo una concentración menor de $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ (18).

En los niños con HS, determinado con el valor de referencia de TSH del estuche comercial, se complementó el estudio con la determinación de anticuerpos antitiro-

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA SEGÚN EDAD Y DESARROLLO NEUROLÓGICO.
CIFRAS ABSOLUTAS Y PORCENTUALES

Edad	Desarrollo Neurológico		Total n (%)
	Normal n (%)	Alterado n (%)	
1-3 meses	63 (33,7)	16 (8,6)	79 (42,2)
3 meses - 1 año	38 (20,3)	42 (22,5)	80 (42,8)
1-4 años	22 (11,8)	6 (3,2)	28 (15,0)
Total	123 (65,8)	64 (34,2)	187 (100,0)

TABLA II
FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA POBLACIÓN INFANTIL TOTAL SEGÚN EL VALOR DE REFERENCIA DE TSH DEL ESTUCHE COMERCIAL Y EL OBTENIDO EN NIÑOS SANOS, EN RELACIÓN CON LA EDAD

Edad	Hipotiroidismo Subclínico	
	TSH-Estuche n(%)	TSH-Población n(%)
1-3 meses (n=79)	15 (8,0)	4 (2,1) *
3 meses - 1 año (n=80)	10 (5,3)	6 (3,2) *
1-4 años (n=28)	3 (1,6)	2 (1,1) *
Total (n=187)	28 (15,0)	12 (6,4) *

* $p < 0,0001$ (χ^2).

globulina y antiperoxidasa, en el Laboratorio de Neuroendocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, mediante enzoinmunoensayo, utilizando estuches comerciales de Dia Sorin, SRL, Italia. Se consideró una concentración límite para anticuerpos antitiroglobulina de 100 AU/mL, y para antiperoxidasa de 15 AU/mL.

Los datos se presentan en promedios \pm desviación estándar ($X \pm DS$) en las variables continuas, como son los niveles séricos de T4L, TSH y la yoduria. Las variables categóricas, como son la distribución de la población de acuerdo a la frecuencia de HS, el sexo y los rangos de edad (1-3 meses, 3 meses-1año y 1-4 años), se presentan en números absolutos y porcentuales. Para determinar la significación estadística entre las variables continuas, se aplicó la prueba de t de Student para datos no pareados. Entre las variables categóricas, se aplicó el Chi Cuadrado (χ^2). Se consideró como estadísticamente significativo un nivel de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Como se puede observar en la Tabla II, la frecuencia de HS varía según el valor de TSH de referencia. Al utilizar el valor del estuche comercial ($TSH \geq 3,8 \mu U/mL$), la fre-

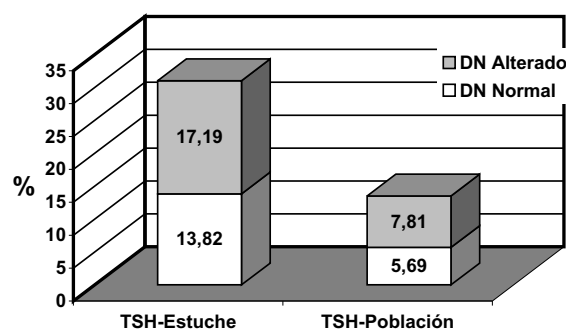


Fig. 1. Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en los niños según el desarrollo neuro-

cuencia de HS fue de 15%, mientras que al utilizar nuestro propio rango ($TSH \geq 4,89 \mu U/mL$), la frecuencia fue significativamente menor, de 6,4% ($p < 0,0001$). Esta diferencia se mantuvo cuando se analizó por rango de edad.

Al comparar la frecuencia de HS en los niños con trastornos neurológicos con los niños sanos, ésta fue ligeramente mayor en los niños con desarrollo neurológico alterado (diferencia no estadísticamente significativa). Utilizando el valor de referencia del estuche comercial, 17,2% de los niños con trastornos neurológicos tenía HS, mientras que en los niños sanos, la frecuencia fue del 13,8%. Con nuestros valores de referencia, el 7,8% de los niños con trastornos neurológicos tenía HS comparado con el 5,7% en los niños sanos (Fig. 1). El tipo de alteración neurológica no modificó estos resultados.

TABLA III
NIVELES SÉRICOS DE TSH Y T4L Y DE YODURIA EN NIÑOS SEGÚN DESARROLLO NEUROLÓGICO Y PRESENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HS)

	Desarrollo Neurológico			
	Normal		Alterado	
	Sin HS (n=116) X ± DE	Con HS (n=7) X ± DE	Sin HS (n=59) X ± DE	Con HS (n=5) X ± DE
TSH (μ U/mL)	2,51 ± 0,96	6,49 ± 2,00*	2,66 ± 0,91	6,27 ± 1,65*
T4L (ng/dL)	1,10 ± 0,16	1,02 ± 0,13	1,04 ± 0,17	0,99 ± 0,07
Yoduria (μ g/dL)	30,85 ± 15,50	35,78 ± 16,88	29,83 ± 16,59	19,84 ± 16,93

* $p < 0,0001$ vs Sin HS.

En la Tabla III se evidencia que los niveles de TSH en los niños con HS clasificados según el valor de referencia de nuestra población, son significativamente mayores que en los niños sin HS. Los niveles de TSH, T4L y yoduria obtenidos en los niños con desarrollo neurológico normal con HS no fueron diferentes de aquellos obtenidos en los niños con HS y con desarrollo neurológico alterado. De igual forma, en los niños sin HS, no hubo diferencias entre aquellos con y sin trastorno neurológico. Ninguno de los niños presentó valores de yoduria menores de 10 μ g/dL, que es el valor límite aceptado (17). No se encontró asociación estadística entre los niveles de yoduria y el HS o el desarrollo neurológico alterado.

Con relación a la medición de anticuerpos, realizada en los 28 niños con HS, de acuerdo al valor de TSH del estuche comercial, ningún niño presentó anticuerpos anti-tiroglobulina y sólo uno resultó positivo (22 AU/mL) para anticuerpos antiperoxidasa, se trató de un paciente masculino de 2 años de edad, con HS y alteración del desarrollo neurológico.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de HS se fundamenta en el hallazgo de un valor de TSH alto, por lo tanto, establecer el límite superior de TSH en la población estudiada es indispensable,

como se demuestra en nuestros resultados. Cuando se tomó como punto de referencia el valor de TSH del estuche comercial, el cual generalmente se obtiene de resultados en adultos, obtuvimos cifras de HS en 28 niños, lo que representó un 15%, cifra muy alta, comparable a la frecuencia reportada para el grupo de mayor riesgo, que son las mujeres mayores de 60 años (7); mientras que, cuando se tomó como límite máximo para TSH el valor obtenido de nuestra población de niños sanos, la frecuencia de hipotiroidismo subclínico disminuyó a 6,4%. En el Estudio de Prevalencia de Enfermedades Tiroideas de Colorado (7), donde participaron 25.862 sujetos mayores de 18 años, se encontró hipotiroidismo subclínico en el 4 a 10% de la población general y 9 a 16% de la población mayor de 60 años, así como una mayor frecuencia en mujeres (4 a 21%), que en hombres (3 a 16%). Lamentablemente, no tenemos un estudio en niños de 1 mes a 4 años de edad que sirva de comparación a nuestros datos, sin embargo, la frecuencia de HS encontrada en Cerdeña, (8) en 8040 niños de 6 a 15 años de edad fue de 0,96%, cifra muy inferior a la nuestra que fue de 6,4%. Esta cifra es aún mayor que la encontrada en el grupo de edad más joven (18 a 24 años) del estudio mencionado de Colorado, la cual fue de 2,5 a 4,5%. Esto sugiere una alta frecuencia de HS en los niños de nuestra región. Este es

el primer estudio al respecto realizado en niños venezolanos y sería de gran importancia conocer la frecuencia de HS en niños de otras zonas del país, con características diferentes a las nuestras, como son las zonas no montañosas y sin el antecedente de deficiencia de yodo.

Se conoce la importancia que tienen las hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso central, donde ejercen un papel fundamental desde la etapa fetal (19, 20). Son necesarias en la organización estructural del cerebro, la gliogénesis, la mielinización, la sinaptogénesis y en la síntesis del factor de crecimiento neural (19, 21). Es por ello, que en casos de deficiencia absoluta de estas hormonas, como ocurre en el hipotiroidismo congénito (HC), se puede observar una serie de alteraciones neurológicas tales como retardo mental, disfunción auditiva y del lenguaje, disminución de la capacidad de atención, disminución del coeficiente intelectual y trastornos psicomotores, entre otras, que son irreversibles cuando la terapia con hormona tiroidea no se administra tempranamente (22-24). De allí la importancia de diagnosticar y tratar el HC al nacer (25, 26). En niños con HS, no se conocen las consecuencias sobre el desarrollo psicomotor e intelectual si esta disfunción tiroidea mínima persiste por mucho tiempo. En nuestro estudio, los niños con desarrollo neurológico alterado presentaron una mayor frecuencia de HS, aunque esta diferencia no fue significativa, y no cambió cuando se consideraron los diversos tipos de alteración neurológica estudiados. Si en los niños con una alteración neurológica conocida de cualquier etiología, se agrega alguna disfunción tiroidea, se podría esperar una peor evolución de su problema neurológico. Cuando la TSH aumenta por encima de lo normal, se asume que ocurre en respuesta a una caída en la concentración de T4L y triyodotironina (T3L), secundaria a un daño tiroideo autoinmune o de otra etiología (27, 28). Si estos niveles de hormonas tiroi-

deas no son suficientes para efectuar una adecuada retroalimentación sobre el eje hipotálamo-hipófisis y disminuir los niveles de TSH, se podría inferir que tampoco podrían ser suficientes para ejercer a cabalidad todas sus importantes acciones biológicas (29). De hecho, una serie de estudios recientes en adultos con HS han mostrado una mayor frecuencia de arterioesclerosis e infarto del miocardio (30), de anormalidades cardiovasculares (31), de alteraciones del metabolismo lipídico (7, 32-34) y del área neuropsiquiátrica (2-5). La repercusión de un HS desde la infancia sobre estas manifestaciones mencionadas no se ha estudiado.

Es controversial la decisión de instaurar o no terapia sustitutiva con levotiroxina ante un paciente con hipotiroidismo subclínico (35, 36). Muchos autores consideran que los beneficios de esta terapia superan los riesgos y mejoran muchas de las manifestaciones (37), mientras que otros opinan que todavía no hay evidencias suficientes para estar a favor o en contra del tratamiento para el hipotiroidismo subclínico (38). Aunque algunos expertos consideran que el HS en niños debe recibir tratamiento apropiado (39), se requieren estudios longitudinales para establecer con más exactitud las posibles alteraciones asociadas a esta condición, así como determinar si el tratamiento con levotiroxina sería beneficioso.

Se realizaron mediciones de yodo en orina, considerando que por mucho tiempo la región de los Andes fue un área de deficiencia de yodo y la yoduria constituye el principal indicador de consumo adecuado del mismo (18). Los niveles de yodo urinario en los niños evaluados estuvieron dentro de los rangos considerados normales (10-20 $\mu\text{g}/\text{dL}$), lo cual refleja el beneficio y la eficacia del Programa Nacional de Control y Eliminación de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo en Venezuela. No se encontró asociación entre niveles de yodo e hipotiroidismo subclínico. Esto descarta a

la deficiencia o al exceso de yodo como una etiología del hipotiroidismo subclínico en niños de nuestra región.

Es de hacer notar que a diferencia de otros estudios (8, 27), donde la mayoría de los niños con HS tenían anticuerpos antiperoxidasa positivos, en este estudio, solo uno de los niños con HS presentó anticuerpos antiperoxidasa aumentados, lo cual sugiere que la autoinmunidad tiroidea no fue un factor etiológico importante en esta población. Nuestros resultados también sugieren que el aumento en el suplemento de yodo no se asocia con una mayor autoinmunidad en este grupo de niños, ya que desde 1993 el aporte de yodo ha mejorado notablemente, evidenciado por los niveles normales de yodo urinario en los sujetos, sin notarse mayor autoinmunidad tiroidea entre ellos. Estos hallazgos están de acuerdo con los de Szaboles y col. (40), quienes en 1997 refirieron que la positividad de los anticuerpos es independiente de la ingesta de yodo, ya que no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de anticuerpos en regiones de baja o alta ingesta de yodo. Otros estudios encuentran que la autoinmunidad se presenta con mayor frecuencia en áreas con suficiencia de yodo (14, 36, 41).

Con el diseño de este estudio se pudo determinar que la alta frecuencia de HS no se relaciona con los niveles de yodo urinario ni con los anticuerpos antitiroideos, situaciones que por las características de la zona se esperaba que estuvieran implicados como posibles factores etiológicos. Estos resultados orientan hacia la búsqueda de otros mecanismos etiológicos no clásicos, así como también, obligan al seguimiento de estos pacientes para determinar si el HS en los niños es un evento transitorio o persiste a través de los años.

De este estudio se puede concluir que: 1. Para hacer un diagnóstico adecuado de HS en niños, se deben establecer niveles propios de referencia de TSH. 2. Tomando

el valor de $4,98 \mu\text{U/mL}$ como límite superior para lo normal en nuestra población de niños, la frecuencia de HS en niños sanos fue de 5,7% y en los niños con alteraciones neurológicas fue de 7,8%. 3.-Esta frecuencia de HS es alta ya que es mayor que la reportada en adultos jóvenes y niños de 6 a 15 años, y su etiología no es atribuible ni a la deficiencia de yodo ni a factores inmunológicos.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el CONICIT, Proyecto F-218 y por el Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes (CDCHT-ULA), Proyectos M-638-99-07E y ADG-M10.

REFERENCIAS

1. **Woeber K.** Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997; 157:1065-1068.
2. **Tappy L, Randin J, Schwed P, Wertheimer J, Lemarchand-Beraud T.** Prevalence of thyroid disorders in psychogeriatric inpatients. A possible relationship of hypothyroidism with neurotic depression but not with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:526-531.
3. **Joffe R, Levitt A.** Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 215-221.
4. **Haggerty J, Stern R, Mason G, Beckwith J, Morey C, Prange A.** Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993; 150: 508-510.
5. **Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti C, Pucci E, Luisi M, Baschieri L.** Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993; 71: 367-371.
6. **Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini E.** Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of

- L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:237-242.
7. **Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway Ch.** The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-534.
 8. **Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu MA, Secci G, Atzeni F, Taberlet A, Balestrieri A, Martino E, Grasso L, Songini M, Bottazzo GF, Mariotti S, Sardinian schoolchildren study group.** The Sardinian autoimmunity study: 3 studies on circulation antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001; 11:849-857.
 9. **Haddow J, Palomaki G, Allan W, Williams J, Knight G, Gagnon J, O'heir Ch, Mitchell M, Hermos R, Waisbren S, Faix J, Klein R.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuro-psychological development of the child. *N. Engl J Med* 1999; 341:549-555.
 10. **Soto R, Imas B, Brunengo A, Goldberg D.** Endemic goiter in Misiones, Argentina: pathophysiology related to immunological phenomena. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27:1581-1587.
 11. **Costa A, De Filippis V, Balsamo A, Ravarino N, Testori O, Torchio B, Valmaggia P, Zoppetti G.** Serum autoantibodies and thyroid lymphocytic infiltration in endemic goiter. *Clin Exp Immunol* 1984; 56:143-148.
 12. **Boyağes S, Maberly G, Chen J, Van der Gaag R, Halpern J, Eastman C, Zhen-Hua W, Drexhage H.** Endemic Cretinism: Possible role for Thyroid Autoimmunity. *Lancet* 1989; 2:529-532.
 13. **Vitti P, Aghini-Lombardi, Antonangeli L, Rago T, Martino E, Pinchera A.** Epidemiology of thyroid diseases in iodine deficiency. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U. *The Thyroid and Age*. Editorial Aldo Pinchera, New York, 1998:213-223.
 14. **Kahalay G, Dienes H, Beyer J, Hommel G.** Iodine induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goiter: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:290-297.
 15. **Pretell E, Delange F, Hostalek U, Members of the latin american thyromobil study group.** Advantages of the Thyromobil in rapidly assessing iodine nutrition in eleven Latin American countries. *Endocrine J* 2000; 47: Abstract No. P-228:162.
 16. **Instituto Nacional de Nutrición.** Resultados de la Encuesta Escolar de Prevalencia de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo. Programa Nacional Para el Control y Eliminación de las Deficiencias de Yodo. Estado Mérida, 1993.
 17. **Aniel-Tison C, Grenier A.** Valoración neurológica del recién nacido y del lactante. Editorial Toray-masson, 1a Edición. Barcelona, España, 1981.
 18. **Smyth P, Darke C, Parkes A, Smith D, John R, Hetherington A, Lazarus J.** Assessment of goiter in an area of endemic iodine deficiency. *Thyroid* 1999; 9:895-991.
 19. **Bernal J, Nunez J.** Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 390-398.
 20. **La Franchi S.** Recent developments in pediatric thyroidology. *Thyroid Today*. 1998; XXI:1-13.
 21. **Nunez J, Couchie D, Aniello F, Bridoux A.** Regulation by thyroid hormone of microtubule assembly and neuronal differentiation. *Neurochem Res* 1991; 16: 975-982.
 22. **Rochiccioli P, Roge B, Grafielle V.** Mental development and school achievement diagnosed by neonatal screening. In: Farriaux J, Dhondt J, eds. *New Horizons in Neonatal Screening*. Amsterdam, Elsevier Science 1994; 79-84.
 23. **Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R.** Long term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996; 128:776-783.
 24. **Asami T, Sasagawa F, Kyo S, Asami K, Uchiyama M.** Incidence of febrile convulsions in children with congenital hypothyroidism. *Acta Pediatr* 1998; 87: 623-626.
 25. **Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta R, Sava L, Delange F, Vigneri R.** Childhood IQ measurements in infants with transient con-

- genital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43:473-477.
26. **Rovet J, Hepworth S.** Attention problems in adolescents with congenital hypothyroidism: a multicomponential analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:734-744.
 27. **Moore D.** Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:293-297.
 28. **Sklar C, Oazi R, David R.** Juvenile autoimmune thyroiditis. *AJDC* 1986; 140:877-880.
 29. **Arem R, Patsch W.** Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1990; 150:2097-2100.
 30. **Hak A, Huibert P, Visser T, Drexhage H, Hofman A, Witteman J.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial-infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
 31. **Biondi B, Fazios S, Palmieri E, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L.** Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064-2067.
 32. **Paoli M, Bellabarba G, Velázquez E, Mendoza S, Molina C, Wang P, Glueck C.** Sex steroids, lipids and lipoprotein cholesterol levels in women with subclinical and overt hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Clin Chem Acta* 1998; 275:81-91.
 33. **Kung A, Pang R, Janus E.** Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 445-449.
 34. **Staub J, Althaus B, Engler H, Rylla A, Trabucco P, Marquardt K, Burekhardt D, Girard J, Weintraub B.** Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92:631-642.
 35. **Bogner U, Arntz H, Peters H, Schleusener H.** Sub-clinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 202-206.
 36. **Weetman A, Mc Gregor A.** Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15:788-830.
 37. **Cooper D.** Subclinical thyroid disease: A Clinician's perspective. *Ann Intern Med* 1998; 129:135-138.
 38. **Heldfand M, Redfern C.** Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med.* 1998; 129:144-158.
 39. **Fatourehchi V.** Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:413-417.
 40. **Szaboles I, Podoba I, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Salgo K, Miklos G, Kovacs L, Kresslinsky K, Hnilica P.** Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long term iodine profilaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol.* 1997; 47:87-92.
 41. **Dayan C, Daniels G.** Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996, 335: 99-107.