

Tratamiento del hipotiroidismo

M.D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez, A.F. Pose Cabarcos y J. Rodríguez Arnao

Unidad de Metabolismo y Desarrollo. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 53-61)

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del hipotiroidismo consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas (tratamiento hormonal sustitutivo) y, en ocasiones, suprimir los niveles de TSH (tratamiento hormonal inhibitorio).

Las hormonas tiroideas son necesarias para la vida. En la infancia destacan sus acciones sobre el desarrollo y maduración del sistema nervioso central (SNC) y el crecimiento longitudinal.

La glándula tiroides produce tiroxina (T_4) y triyodotiroxina (T_3), mecanismo regulado por la tirotrófina hipofisaria (TSH). Los conocimientos actuales de la fisiología tiroidea han sido objeto de numerosas revisiones (Morreale de Escobar y Rodríguez Hierro, 1995; De la Vieja et al, 1997, a; b; Larsen et al, 1998; Rodríguez Arnao, 1998; Escobar del Rey et al, 2000).

Almacenadas T_4 y T_3 en el folículo tiroideo, en la molécula de tiroglobulina, son liberadas al torrente circulatorio y transportadas en proteínas (TBG, albúmina, TBPA), siendo el porcentaje circulante libre de escasa cuantía. La hormona activa, T_3 , proviene solamente en un 10% de la secreción directa tiroidea, la mayor parte de los niveles circulantes de esta hormona son producidos por desyodación periférica de la T_4 circulante, según las necesidades locales de cada tejido (tabla 1) (Escobar del Rey et al, 2000).

El receptor de T_3 , situado en el núcleo de la célula diana, se activa y por mecanismos de acción moleculares induce la expresión de proteínas específicas (Oppenheimer, 1997; Anderson, 2001; Bernal, 2001).

La metabolización de las hormonas tiroideas tiene lugar por glucuronización y formación de sulfatos en el hígado y en el riñón. En el primer caso, son excretados por la bilis al intestino, hidrolizados y reabsorbidos parcialmente o excretados por las heces como conjugados de T_4/T_3 . La desyodación "en cascada" ($T_4-T_3-rT_3$) por acción de las desyodasas I-II-III contribuyen a la biodisponibilidad específica de T_3 en cada célula.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El tratamiento del hipotiroidismo con extractos tiroideos comenzó en el Hospital Infantil de Newcastle upon Tyne, Inglaterra, siendo George R. Murray el primero en inyectar tiroides ovino en el año 1890 a una paciente mixedematosa, con excelentes resultados, publicando en 1892 los resultados del tratamiento con extracto tiroideo por vía oral en cuatro pacientes (Sawin, 1999).

El aislamiento de la tiroxina por Kendall, el 24 de diciembre de 1914, ha sido considerado uno de los mayores avances para la evolución de la Endocrinología Pediátrica en el siglo XX (Buckley, 2002). Harington realizó la síntesis de tiroxina en 1927 y disponemos de L-tiroxina sódica (L- T_4) desde 1949. Gross y Rosalind Pitt-Rivers sintetizaron la T_3 en 1952 (Medvei, 1992).

Extractos desecados de tiroides conteniendo cantidades variables de T_4 , T_3 y tiroglobulina, fueron utilizados hasta la síntesis de L- T_4 . Posteriormente durante años el preparado comercial disponible fue una mezcla estándar de L- T_4 y T_3 en proporción 90:10 $\mu\text{g}/\text{comprimido}$. La cantidad fija de T_3 producía efectos secundarios (taquicardia, palpita-

TABLA 1. Desyodación periférica de hormonas tiroideas

Desyodasa	Localización tisular	Hipotiroidismo	Sustrato
I	Hígado, riñón, tiroides, pulmón	Actividad \leftarrow hígado \rightarrow tiroides	$rT_3 \rightarrow T_4 \rightarrow T_3$
II	SNC, adenohipófisis, grasa parda	Actividad \rightarrow SNC	$T_4 \geq rT_3$
III	SNC, placenta, piel, retina	Actividad \leftarrow SNC	$T_3 > T_4$
T_4 circulante		T_3 circulante	
Adenohipófisis 50 %		Músculo 100 %	
SNC 80-100 %		Hígado 80 %	

ciones). El descubrimiento fisiológico de la desyodación periférica de T₄ a T₃ en las células diana condujo a utilizar exclusivamente L-T₄ como tratamiento del hipotiroidismo (Braverman et al, 1970).

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO. PREPARADOS GENÉRICOS

Actualmente en España disponemos de L-tiroxina sódica (L-T₄) en comprimidos de 50 y 100 µg (excipiente lactosa). Comprimidos de 25 µg están en vías de pre-comercialización. En Estados Unidos, preparados de similar composición están disponibles a dosis de 25/50/75/88/100/112/125/137/150/165/200/300 µg.

La absorción es por vía digestiva, con aumento rápido de los niveles circulantes de T₄ libre a las 1-6 h de su administración, que debe ser cada 24 h en toma única diaria, oral, de preferencia en ayunas. No es aconsejable administrar dosis distintas en días alternos. En la primera infancia se recomienda su administración 30 min antes de una de las tomas, para asegurar su absorción. Vida media de L-T₄: 7 días. Son necesarios controles analíticos 4-6 semanas después de modificar una dosis para demostrar la normalización de la función tiroidea (Trantow et al, 1995; De Groot, 1997).

Para uso parenteral (IM, IV), disponemos de L-tiroxina sódica en viales de 500 µg. Utilizable en casos de vómitos o intolerancia digestiva, a dosis de 80-100% las utilizadas por vía oral, cada 24 h, diluida en suero salino fisiológico al 9% y rechazando el preparado no utilizado.

Preparados comerciales de T₃ sintética (liotironina), de vida media muy corta (1 día), están disponibles a través del Departamento de Farmacia de Medicamentos Extranjeros de las Consejerías de Sanidad, en comprimidos de 25 µg. Poseen un comienzo de acción muy rápido y breve, administrándose cada 8 h. Contraindicada en el hipotiroidismo congénito, ya que el SNC depende de la desyodación periférica de la T₄ circulante. Se emplea en circunstancias especiales, como en los días anteriores al rastreo con yodo radioactivo en la pauta terapéutica del carcinoma tiroideo TSH-dependiente.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO. ¿UNA HORMONA O DOS?

La glándula tiroides segrega T₄/T₃ en proporción aproximada de 14:1, con una secreción fisiológica de T₃ de 6 µg/día. Hoy conocemos que la T₄ plasmática es necesaria para desyodarse en la neurona a T₃ pero otros órganos diana como el músculo o el hepatocito necesitan disponer de T₃ circulante como se ha expuesto anteriormente. Para lograr el eutiroidismo de todos los tejidos, ha sido demostrado por el grupo de la Dra. Gabriela Morreale, en animales de experimentación, la necesidad fisiológica del tratamiento combinado T₄/T₃ (Escobar-Morreale et al, 1996; 1997). La T₃ administrada deberá ser de larga duración (24 h como la tiroxina) y en relación aproximada T₄/T₃ de

100/6 µg para tratamientos hormonales sustitutivos, trabajos actualmente en experimentación (Bunevicius et al, 1999; Toft, 1999; Escobar-Morreale, 2001). En pacientes con síntomas de carencia de T₃ (fibromialgias) se ha utilizado, con resultados positivos, T₃ a dosis de 5 µg/12 h, combinada con L-T₄ oral (Woeber, 1999; 2000).

CONTROLES ANALÍTICOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON L-TIROXINA

Controles en hipotiroidismo primario: T₄ libre (T₄L) y TSH plasmáticas. Controles en hipotiroidismo central: T₄L plasmática. El ritmo circadiano de la secreción de TSH (Rodríguez Arnao et al, 1983) precisa realizar los análisis de control del tratamiento en horario adecuado.

Es necesario conocer la hora de la ingesta de tiroxina en relación al control analítico: los niveles de T₄L se elevan significativamente una hora después de la dosis y permanecen elevados durante 6 h (Symons y Murphy, 1984).

Tratamiento del hipotiroidismo primario congénito

El objetivo del tratamiento es prevenir el daño cerebral. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo y formación del SNC y su carencia en un limitado período de tiempo produce daños irreversibles ("efecto ventana") (Anderson, 2001).

La diferenciación del SNC no está completada en el recién nacido. El crecimiento rápido cerebral tiene lugar en las primeras semanas de gestación, con la formación de neuroblastos, ramificaciones dendríticas y circuitos neuronales. La proliferación neuronal cerebral aumenta hasta los 7 meses de gestación. Hasta los 6 meses de vida posnatal el recién nacido a término continúa aumentando el número total de neuronas, comenzando después la apoptosis. La mielinización y la formación de glía continúa hasta los 3 años de edad cronológica (Porterfield y Hendrich, 1993; Anderson, 2001; Bernal, 2001).

El diagnóstico precoz, analítico y presintomático, del hipotiroidismo primario congénito, evita el daño cerebral (Illig et al, 1977; Academia Americana de Pediatría, 1993; Mayayo, 1995; Casado de Frías et al, 1997; La Franchi, 1999; Rodríguez-Arnao et al, 2000; Van Vliet, 2001).

Su incidencia global en España es 1/2.356 nacidos vivos (Dulín et al, 2001). El diagnóstico precoz aislado no basta, implica realizar un tratamiento urgente y optimizado. Por ello, una Unidad de Seguimiento coordinada con los Centros de Diagnóstico del Plan de Prevención de Minusvalías es fundamental (Mayayo et al, 1995 a; b).

La dosis inicial de L-T₄ oral en pacientes con hipotiroidismo primario permanente debe ser igual o superior a 10 µg/kg/día, con rango 10-15 µg/kg/día p.o. (tabla 2), logrando una rápida normalización de los niveles de T₄ circulante, sustrato necesario para la desyodación local de T₄ a T₃, hormona activa, en las células del SNC (D-II).

Las cifras elevadas de TSH no son específicas para diagnóstico etiológico. Es imprescindible realizar, sin demora

para el comienzo del tratamiento, una gammagrafía tiroidea que nos permita individualizar las dosis de L-T₄ según nos indique agenesia tiroidea (confirmada en ecografía), ectopia tiroidea (tamaños variables), tiroides en posición eutópica.

La administración exógena de L-T₄ a pacientes con HC aumenta los niveles circulantes de T₄L en un 30% de la basal a las 5 h de su administración, y los valores de TSH descienden un 40% a las 6 h (Czernichow et al, 1984).

El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo primario congénito (HC) diagnosticados en Programas de Detección Precoz, no presenta en la mayoría de los casos resistencia al tratamiento, descrita en pacientes tratados antiguamente con dosis insuficientes de L-T₄, o con hipotiroidismo de larga duración (Fisher et al, 2000). Los niveles de TSH descienden a cifras menores de 10 μ U/ml después de 2-6 semanas de tratamiento si las dosis empleadas de L-T₄ son las adecuadas. Los niveles elevados de TSH después de este tiempo indican como principal causa hipodosisificación de L-tiroxina (Swift et al, 1998; Fisher et al, 2000).

El tratamiento del hipotiroidismo congénito, tanto permanente como transitorio, es una emergencia médica y cada hora es necesaria para evitar el daño cerebral. Clínicamente con dosis de L-T₄ superiores a 10 μ g/kg/día p.o. no se observa hipertiroidismo y la hipertiroxinemia transitoria remite progresivamente hasta niveles en el rango superior de normalidad (Corcoran et al, 1977; Bongers-Schokking et al, 2000; Fisher, 2000). El hipotratamiento es peligroso y conllevaría deterioro intelectual y disminución del CI en evaluaciones psicométricas (Mayayo et al, 1995 b; Mayayo y Rodríguez-Arnao, 1997; Bargagna et al, 2000; Hanukoglu et al, 2001). Actualmente están en realización estudios randomizados de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) que podrán ser de gran utilidad en el futuro.

Las revisiones según las normativas establecidas requieren controles periódicos frecuentes (mensuales durante los primeros 6 meses de vida, bimensuales hasta el año de edad, cada 3 meses posteriormente), necesarios para optimizar el tratamiento, con resultados de T₄L y TSH comunicados en 24-48 h a la familia para realizar posibles modificaciones terapéuticas. Las dosis se ajustan cuando los niveles de TSH plasmática son mayores de 5,0 μ U/ml o menores de 0,1 μ U/ml. No se modifica la dosis si los niveles inicialmente elevados de TSH, pero menores que las cifras basales, coinciden con hipertiroxinemia. Los cambios serán aumentando o disminuyendo 12,5 μ g de L-T₄/día, con controles posteriores a las 4-6 semanas del cambio terapéutico (Swift et al, 1998; Fisher, 2000; Hanukoglu et al, 2001).

En los pacientes con hipotiroidismo congénito es mayor la presencia de malformaciones congénitas asociadas (Olivieri et al, 2002) y sus familiares pueden presentar alte-

TABLA 2. Dosis indicativas de L-tiroxina en la infancia

Edad cronológica	Dosis μ g/kg/día
0-1 mes	10-15
1-2 meses	7-10
3-5 meses	4-7
6-12 meses	4-6
1-2 años	4-6
3-7 años	3-4
7-10 años	3-4
10-12 años	2-3
> 12 años	1-2

raciones tiroideas que deben diagnosticarse (Léger et al, 2002).

El tratamiento no debe de ser suspendido hasta asegurar normofunción tiroidea durante todo el desarrollo cerebral, actualmente se admite que después de los 3 años de edad, momento en que podrá realizarse la evaluación diagnóstica si la etiología no ha sido elucidada antes de iniciar la terapia.

Tratamiento del hipotiroidismo primario adquirido

La prevalencia del hipotiroidismo primario en infancia y adolescencia es mayor de lo conocido anteriormente. Hunter et al (2000) describen 1,13:1.000 en menores de 18 años y 1,35:1.000 en menores de 22 años, siendo el 73% adquirido y de éste el 66% de etiología autoinmune. Las dosis de L-T₄ empleadas son las necesarias para mantener niveles de T₄L plasmática en el rango superior de la normalidad y valores de TSH en sangre en rango normal (tratamiento hormonal sustitutivo) (Rodríguez Arnao et al, 1995; Pombo et al, 1998).

Tratamiento del síndrome autoinmune poliglandular (SAP)

En los pacientes con hipotiroidismo primario de etiología autoinmune es necesario diagnosticar la posible asociación del SAP y realizar los tratamientos combinados por afectación multiorgánica (tabla 3) (Orth y Kovacs, 1998).

Tratamiento posttiroidectomía del carcinoma tiroideo (papilar, folicular)

La tiroidectomía debe seguirse de administración inmediata de tratamiento con L-T₄, a dosis inhibitorias de TSH. Los niveles elevados de TSH si no se inicia el tratamiento inhibitorio pueden favorecer la diseminación de metástasis (De Groot y Sridama, 1989; Rivas Crespo, 1998; La Franchi, 2001).

Después de 4 semanas de tratamiento con L-T₄, se sustituye este tratamiento por L-T₃ (12,5-25 μ g/8 h, oral) administrado durante 20 días. Se realiza el rastreo con I¹³¹ y la dosis terapéutica ablativa 10 días después, cuando ya los niveles de TSH alcanzan cifras de 40-60 μ U/ml en plasma,

TABLA 3. Síndromes autoinmunes poliglandulares (tipo I y II) asociados a hipotiroidismo

	Prevalencia (%)
Tipo I	
Hipoparatiroidismo	89
Candidiasis mucocutánea	75
Insuficiencia corticosuprarrenal	60
Hipogonadismo	45
Hipotiroidismo	12
Diabetes mellitus tipo I	1
Diabetes insípida	< 1
Hipopituitarismo	< 1
Malabsorción	25
Alopecia	20
Anemia perniciosa	16
Hepatitis crónica activa	9
Vitiligo	4
Tipo II	
Insuficiencia corticosuprarrenal	100
Hipotiroidismo	70
Diabetes mellitus tipo I	50
Hipogonadismo	5-50
Diabetes insípida	< 1
Vitiligo	4
Otras alteraciones (miastenia grave, alopecia, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica, síndrome de Sjögren, celiacía, síndrome antifosfolípido)	< 1

suficientes para la aceptación y acción terapéutica del radioisótopo. En nuestra experiencia, esta pauta de De Groot, además de evitar la diseminación metastásica posquirúrgica, objetivo principal, evita el hipotiroidismo tras el acto quirúrgico, coincidente con la información sobre la presencia de una neoplasia en estos pacientes, que asociada a síntomas de hipotiroidismo empeora la aceptación del proceso. Si existen metástasis a distancia, puede ser de utilidad no suspender el tratamiento con L-T₄ y utilizar TSH-humana-recombinante para localización y terapéutica con I* (Robbins et al, 2001).

Tratamiento posttiroidectomía del carcinoma medular tiroideo

La tiroidectomía profiláctica en la infancia está indicada como tratamiento del carcinoma medular tiroideo (neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B). Las dosis de L-T₄ inmediatas a la cirugía son administradas como tratamiento hormonal sustitutivo, no precisan inhibición de los niveles de TSH (Heptulla et al, 1999).

Tratamiento del hipotiroidismo central

La glándula tiroidea normal es inadecuadamente estimulada por TSH. Etiología congénita infrecuente, aislada

(Pohlenz et al, 2002); combinada (deficiencia de pit-1, PROP-1, LHX3, LHX4, mutaciones de TSH/TRH-receptor; holoprosencefalia). Generalmente las causas son adquiridas, tumores y malformaciones anatómicas (Ferretti et al, 1999). En el hipotiroidismo central por déficit aislado de TSH son de utilidad diagnóstica los niveles nocturnos de TSH (Yamakita et al, 2001).

Es necesario evaluar antes de comenzar el tratamiento con L-T₄ la posible asociación de deficiencia de ACTH/cortisol, que precisaría tratamiento hormonal sustitutivo previo, con hidrocortisona, a dosis de 8-10 mg/m²/día (Larsen et al, 1998; Orth y Kovacs, 1998). En pacientes oncológicos (radioterapia) vigilar los niveles de T₄L para detectar la aparición de hipotiroidismo central (Rose et al, 1999).

Tratamientos con GH exógena

Durante el tratamiento con GH exógena aparecen variaciones transitorias de los niveles de T₄L que no suelen precisar tratamiento hormonal sustitutivo (Gómez-Pan y Rodríguez-Arnao, 1986; Wyatt et al, 1998).

Tratamiento del hipotiroidismo primario subclínico

Por definición asintomático o con síntomas inespecíficos, cursa con niveles normales de T₄L y cifras altas de TSH. El concepto actual es que el hipotiroidismo subclínico indica que la función tiroidea es inadecuada para ese individuo y no está indicado esperar al hipotiroidismo analítico ni clínico para iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo (Toft, 1994; Ayala et al, 2000; Cooper, 2001; McDermott y Ridgway, 2001). Si es necesario distinguir hipotiroidismo subclínico de elevaciones analíticas leves de TSH, no mantenidas ni comprobadas y en ocasiones debidas a fluctuaciones de la técnica ("síndrome del asterisco"). Criterios de comenzar el tratamiento serían al menos dos de los siguientes hechos: TSH > 10 µU/ml, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos, presencia de bocio.

SITUACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

Hipotiroidismo primario y trastornos por deficiencia de yodo

La causa más frecuente de bocio/alteraciones neurológicas/hipotiroidismo es la carencia o aporte inadecuado de yodo y su erradicación debe de ser prioritaria en programas de salud (Escobar del Rey et al, 1981; Pombo et al, 1998; Morreale de Escobar et al, 2000; Sorriquer et al, 2000).

Hipotiroidismo transitorio por exceso de yodo

Los antisépticos yodados y los preparados con yodo producen bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff) y están contraindicados en la infancia, principalmente en la etapa neonatal. Pueden inducir hipotiroidismo transitorio que precisa igualmente tratamiento urgente. En la tabla 4 (Surks y Sievert, 1995) se indica el contenido de yodo de com-

puestos evitables en la infancia. En caso de utilizarse, vigilar posibles alteraciones posteriores de la función tiroidea.

Hiperplasia hipofisaria en pacientes con hipotiroidismo primario

El aumento de tamaño de la hipófisis fue descrito en pacientes con hipotiroidismo primario de larga evolución (Bigos et al, 1978). Diagnosticado con pruebas de imagen (radiología, TC craneal, RM), es reversible con tratamiento con L-T₄ y no debe inducir, salvo excepcionalmente, a sospechar tumores secretores de TSH (Shimono et al, 1999).

Tiroides lingual de aparición tardía

El tiroides ectópico puede mantener función normal siendo diagnosticado ocasionalmente por aumento de tamaño. Requiere tratamiento quirúrgico si existe una gran masa que obstruye orofaringe y por riesgo de malignización (carcinoma papilar más frecuente). Después de la exéresis se realiza tratamiento hormonal con L-T₄ a dosis sustitutivas (Williams et al, 1996).

Hipotiroidismo severo causado por hemangioma

Ocasionalmente los pacientes con hemangiomas pueden presentar en el tejido tumoral hiperactividad de D-III, como ha descrito el grupo de Larsen (Huang et al, 2000). Requieren dosis mayores de L-tiroxina y controles más frecuentes para optimizar el tratamiento.

Hipotiroidismo asociado a pubertad precoz (síndrome de Van Wyk-Grumbach)

Tratamiento: L-T₄, y, si precisa, análogos agonistas de GnRH y hormona de crecimiento exógena (Watanabe et al, 1998; Niedziela y Korman, 2001; Rodríguez-Sánchez et al, 2002).

Síndrome de la Antártida

Las alteraciones tiroideas inducidas por el frío polar, con elevación de la TSH plasmática, pueden ser ejemplo de una adaptación fisiológica a la hipotermia, similar al aumento de TSH posparto que experimentan los recién nacidos (Reed et al, 2001). Mejoran con tratamiento hormonal sustitutivo con L-T₄.

Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas

Objetivo del tratamiento: *primum non nocere* (Weiss y Refetoff, 1999). En familiares diagnosticados se ha realizado tratamiento de la resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas con utilización de TRIAC (ácido 3, 5, 3'-triyodotiroacético) pregestación y después de la semana 20 de embarazo, con feto afecto (Asteria et al, 1999). En síndromes de hiperactividad en niños, han sido descritos tratamientos con L-T₃ por resistencia asociada a hormonas tiroideas (Weiss et al, 1997).

Síndrome del paciente enfermo

TABLA 4. Preparados que contienen yodo

Preparado	Yodo
Yoduro potásico (saturado)	25 mg/gota
Solución de Lugol	7 mg/gota
Elixifilina-teofilina KI	6,6 mg/ml
Amiodarona	75 mg/comprimido
Yodoquinol	134 mg/comprimido
Ácido yopanoico	333 mg/comprimido
Ipodato sódico	308 mg/comprimido
Povidona yodada tópica	10 mg/ml

eutiroideo/síndrome de la enfermedad no tiroidea

Caracterizado por cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas en pacientes con enfermedad sistémica no tiroidea. Ocurre en pacientes con enfermedad grave: presentan niveles disminuidos de TSH, posiblemente por el estrés secundario a la enfermedad que eleva los glucocorticoides endógenos y por la producción elevada de citocinas, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral (TNF- α). Con cifras de T₃ plasmática descendidas y metabolización preferente hacia rT₃, por traumatismos, ayuno prolongado, infarto de miocardio, sepsis. Si se mantiene esta situación, disminuyen progresivamente los niveles de T₄L, y es conveniente su diagnóstico y tratamiento (De Groot, 1999).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EMPLEADAS EN HIPOTIROIDISMO

Tratamiento prenatal del hipotiroidismo congénito

La detección por ecografía de bocio en el feto, en casos de dishormonogénesis, puede mejorar con la administración intraamniótica de L-T₄, a dosis de 150 μ g/kg fetal estimado (Dudenhausen, 1984). La utilización de TRIAC es también posible (Perrotin et al, 2001).

Tratamiento semanal con L-T₄

No aporta ventajas, produce hipertiroxinemia y está absolutamente contraindicado en hipotiroidismo congénito (Grebe et al, 1997). Ha sido descrito retraso mental en un paciente con hipotiroidismo congénito tratado con L-T₄ en administración semanal (Rivkees y Hardin, 1994).

Administración parenteral de L-T₄

Su utilización es mandatoria en el coma mixedematoso, excepcional en la infancia. En nuestra serie, un 6% de pacientes con hipotiroidismo primario congénito han requerido tratamiento inicialmente con L-T₄ parenteral (vómitos, hipotermia, hipoperfusión), durante 48-72 h. En casos de malabsorción o intolerancia digestiva, los pacientes con hipotiroidismo congénito en la primera infancia, para proteger el desarrollo cerebral, están advertidos sobre la posibi-

TABLA 5. Interacciones de fármacos/hormonas tiroideas

Modifican la secreción de TSH Disminuyen: dopamina, bromocriptina, glucocorticoides, somatostatina/análogos-octreótida Aumentan: antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona)
Alteran la secreción de hormonas tiroideas Disminuyen, bloquean: litio, yodo, amiodarona, aminogluteimida Aumentan producción (dependiente de la dosis): yodo, amiodarona
Disminuyen la absorción de tiroxina Colestiramina, colestipol, antiácidos, carbonato cálcico, hidróxido de aluminio, sucralfato, sulfato ferroso/hierro
Alteran el transporte de T₄/T₃ Aumentan TBC, < T ₄ L: estrógenos, tamoxifeno, heroína, metadona, mitotane, fluoracilo Disminuyen TBC, > T ₄ L: andrógenos, anabolizantes esteroideos, ácido nicotínico, glucocorticoides Desplazan la unión a proteínas transportadoras (> T ₄ libre): ácido acetilsalicílico, salicilatos, furosemida, fenclofenac, diclofenac, naproxen, heparina
Interfieren la metabolización de T₄/T₃ Aumentan metabolización hepática, inducen citocromo P-450 hepático (< T ₄ libre): fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, rifampicina, ritonavir. Disminuyen la actividad de D-I y desyodación periférica T ₄ /T ₃ : glucocorticoides, propiltiuracilo, betabloqueantes, amiodarona
Aumentan aclaramiento de L-T₄ Inhibidores recaptación de serotonina (sertralina)
Interacción citocinas Interferón-alfa, interleucina-2
Antitiroideos de síntesis Metimazol, carbimazol, propiltiuracilo

lidad de requerir L-T₄ parenteral IM/IV. Las dosis empleadas son 80-100 % de las necesarias por vía oral, IM/IV, cada 24 h (Larsen et al, 1998).

Efectos secundarios del tratamiento con L-tiroxina

La hiperdosificación mantenida de L-T₄ puede producir hipertiroidismo subclínico inicialmente (analítico) y posteriormente síntomas de hipertiroidismo (tirotoxicosis) (Rodríguez Arnao, 2000). En edades comprendidas entre 8-13 años y raramente en la primera infancia, se ha descrito la presentación de *pseudotumor cerebri* después de iniciado el tratamiento con L-tiroxina que precisa tratamiento con dexametasona y acetazolamida (Van Dop et al, 1983; Raghavan et al, 1997). El tratamiento hormonal sustitutivo con L-T₄ no altera la masa ósea (Greenspan, 1999).

Interacciones fármacos/función tiroidea

En la tabla 5 se resumen las interacciones a nivel del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo de diferentes fármacos, que pueden requerir modificaciones de las dosis terapéuticas de L-T₄ (Surks y Sievert, 1995; Dong, 2000; Laji et al, 2001; Utiger, 2001).

¿Malabsorción de L-T₄?

Los valores elevados mantenidos de TSH durante el tratamiento con L-T₄, asociados o no a hipotiroxinemia, conducen a descartar como causa primera la negligencia en el cumplimiento de la terapia, muy frecuente en pacientes en edad puberal por no aceptación de enfermedad crónica (Payer et al, 2000). En la primera infancia, descartar malabsorción de L-T₄ en gastroenteritis mantenidas, síndromes malabsortivos asociados o infecciones por *Giardia lamblia* (Seppel et al, 1996).

El efecto de L-T₄ puede variar con la diferente biodisponibilidad del preparado por formulaciones distintas de sus componentes (Perán et al, 1997; Perán Mesa et al, 1997) o incluso por almacenamiento incorrecto (Dong et al, 1997).

Hipotiroidismo y gestación

La tiroxina materna atraviesa la placenta (Vulsma et al, 1989; Morreale de Escobar y Escobar del Rey, 2002) y es necesaria para el desarrollo del cerebro fetal hasta el funcionamiento de su glándula tiroidea. En fetos hipotiroideos es necesaria durante todo el embarazo. La hipotiroxinemia materna debe diagnosticarse (T₄L plasmática) desde fases iniciales de la gestación, prevenirse manteniendo los tratamientos con L-T₄ en mujeres hipotiroideas en edad fértil y optimizando las dosis (generalmente requieren un aumento del 30 %) en el embarazo (Glinoe et al, 1991; Burrow y Fisher, 1994; Burrow, 1997; Glinoe, 1997) para evitar alteraciones neuropsicológicas en los hijos (Haddow et al, 1999; Smallridge y Ladenson, 2001).

Prematuridad

La función tiroidea en prematuros ha sido objetos de numerosos estudios en los últimos años (Ares et al, 1997; Biswas et al, 2002). La hipotiroxinemia del prematuro, antes considerada fisiológica, se ha asociado a mayor riesgo de espasticidad y daño cerebral (Leviton et al, 1999) y predice la disminución de las habilidades motoras y cognitivas posteriores (Ishaik et al, 2000). Actualmente estudios multicéntricos proponen la optimización de la función tiroidea en el prematuro con tratamientos con L-T₄/T₃ y aporte adecuado de yodo (Ares et al, 1997; Van Wassenaer et al, 1997; 2000) aunque es preciso definir los posibles riesgos/beneficios en esta nueva indicación terapéutica (Rapaport et al, 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203-1205.
- American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-789.
- Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. *Frontiers Neuroendocrinol* 2001; 22: 1-17.
- Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1704-1712.
- Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, Persani L, Romoli R, Mannavola D et al. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 405-410.
- Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415.
- Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Milepiedi S et al. Neuropsychological follow-up in early treated congenital hypothyroidism: A problem-oriented approach. *Thyroid* 2000; 10: 243-249.
- Bernal J. Mecanismos de regulación por hormona tiroidea en el desarrollo neural. *Endocrinol Nutr* 2001; 48: 202-216.
- Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, Maloof F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 317-325.
- Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002; 109: 222-227.
- Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Vertkerk PH, De Muinck SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-297.
- Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 855-864.
- Buckley RH. American Pediatric Society presidential address 2000: reflections on the 20th and 21st centuries. *Pediatr Res* 2002; 51: 119-123.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340: 424-429.
- Burrow GN. Editorial: mothers are important! *Endocrinology* 1997; 138: 3-4.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-1078.
- Casado de Frías E, Bueno Lozano G, Reverte Blanc F. Hipotiroidismo congénito. En: Pombo Arias M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997.
- Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-265.
- Corcoran JM, Eastman CJ, Carter JN, Lazarus J. Circulating thyroid hormone levels in children. *Arch Dis Child* 1977; 52: 7116-720.
- Czernichow P, Wolf B, Fermanian J, Pomarede R, Rappaport R. Twenty four hour variations of thyroid hormone and thyrotropin concentrations in hypothyroid children treated with L-thyroxine. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 393-397.
- De Groot LJ. Bioequivalence of levothyroxine preparations: Issues of science, publication and advertising. *JAMA* 1997; 278: 895-896.
- De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: The nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164.
- De Groot LJ, Sridama V. Thyroid neoplasia. En: De Groot LJ, Besser GM et al, eds. *Endocrinology*. Filadelfia: WB Saunders, 1989.
- De la Vieja A, Lamas L, Santisteban P. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (I). Control del tiroides, transporte del yoduro, TPO, yodación y acoplamiento. *Endocrinología* 1997; 44: 165-177.
- De la Vieja A, Lamas L, Santisteban P. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (y II). Tiroglobulina, secreción de las hormonas y transporte en suero. *Endocrinología* 1997; 44: 178-190.
- Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med* 2000; 172: 102-106.
- Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277: 1205-1213.
- Dudenhausen JW. Effects of intra-amnial thyroxine administration in the fetus. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984; 44: 777-780.
- Dulín Íñiguez E, Cortés Castell E, Chamorro Ureña F, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pampols Ros T et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. Evaluación año 1999. *Acta Pediatr Esp* 2001; 59: 467-478.
- Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Obregón MJ, Morreale de Escobar G. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroctomized rat. *Endocrinology* 1996; 137: 2490-2502.
- Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Hernández A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Regulation of iodothyronine diiodinase activity as studied in thyroctomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology* 1997; 138: 2559-2568.
- Escobar-Morreale HF. Tratamiento actual del hipotiroidismo: una revisión crítica. *Endocrinol Nutr* 2001; 48: 78-81.
- Escobar del Rey F, Bernal J, Obregón MJ, Escobar Morreale HF, Morreale de Escobar G. Fisiología del Tiroides. En: Tresguerres JAF et al, eds. *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Madrid: Síntesis, 2000.
- Escobar del Rey F, Gómez-Pan A, Obregón MJ, Mallol J, Rodríguez-Arnao MD, Aranda A et al. A survey of schoolchildren from a severe endemic goitre area in Spain. *Quat J Med* 1981; 198: 233-246.
- Evered D, Young ET, Ormston BJ, Menzies R, Smith PA, Hall R. Treatment of hypothyroidism: A reappraisal of thyroxine therapy. *Br Med J* 1973; 3: 131-134.
- Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of adequacy of levothyroxine therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 924-929.
- Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 273-274.
- Fisher DA, Schoen EJ, LaFranchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2722-2727.
- Glinoeir D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-433.
- Glinoeir D, Fernández-Soto M, Bourdoux P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: Maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 421-427.
- Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD. Growth hormone treatment and circulating thyroxine. *Lancet* 1986; 1: 1030-1031.
- Grebe SKG, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 870-875.

- Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130: 750-758.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
- Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 186-191.
- Heptulla RA, Schwartz RP, Bale AE, Flynn S, Genel M. Familial medullary thyroid carcinoma: Presymptomatic diagnosis and management in children. *J Pediatr* 1999; 135: 327-331.
- Hindmarsh PC. Optimisation of thyroxine dose in congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2002; 86: 73-75.
- Huang SA, Tu HM, Hamey JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185-189.
- Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000; 83: 207-210.
- Illig R, Torresani T, Sobradillo B. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dry blood. *Helv Pediatr Acta* 1977; 32: 289-297.
- Ishaik G, Asztalos E, Perlman K, Newton S, Frisk V, Rovet J. Hypothyroxinemia of prematurity and infant neurodevelopment: A pilot study. *J Dev Behav Pediatr* 2000; 21: 172-179.
- LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-740.
- LaFranchi S. Goiter and thyroid cancer in children. <http://www.update.com/html/JCEM/october/topics/2001>.
- Laji K, Rhidha B, John R, Lazarus J, Davies JS. Abnormal serum free thyroid hormone levels due to heparin administration. *Q J Med* 2001; 94: 471-473.
- Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1998.
- Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 575-580.
- Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999; 134: 706-711.
- Mayayo E. Hipotiroidismo. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Edimsa, 1995.
- Mayayo E y Grupo Colaborativo de Tiroides, SEEP. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal de hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995a; 43: 53-57.
- Mayayo E, Oyarzábal M, Puga B y Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Evaluación del cociente de desarrollo (CD)/cociente intelectual (CI) y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito detectado por *screening* neonatal. *An Esp Pediatr* 1995b; 43: 128-1134.
- Mayayo E, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo: Desarrollo intelectual y físico de los niños detectados precozmente por *screening* neonatal. *Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalías* 1997; 36: 80-93.
- McDermott MI, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4586-4590.
- Medvei VC. The birth of endocrinology. En: *The History of Clinical Endocrinology*. Nueva York: Parthenon Publishing Group, 1992; 117-125.
- Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. En: Pombo Arias M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 3ª ed. McGraw-Hill, 2002.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-3987.
- Morreale de Escobar G, Rodríguez Hierro F. Glándula tiroidea. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Edimsa, 1995.
- Niedziela M, Korman E. Severe hypothyroidism due to autoimmune atrophic thyroiditis—predicted target height and a plausible mechanism for sexual precocity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 901-907.
- Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A and the Study Group for Congenital Hypothyroidism. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 557-562.
- Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid-dependent brain development. *Endocr Rev* 1997; 18: 462-475.
- Orth DO, Kovacs WJ. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1998.
- Payer J, Sladekova K, Kinova S, Cesnakova Z, Killinger Z, Krizko M, Limes I et al. Autoimmune thyroiditis with severe hypothyroidism resistant to the treatment with high peroral doses of thyroxine. *Endocr Regul* 2000; 34: 189-193.
- Peran S, Garriga MJ, Morreale de Escobar G, Asunción M, Peran M. Increase in plasma thyrotropin levels in hypothyroid patients during treatment due to a defect in the commercial preparation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3192-3195.
- Perán Mesa S, Garriga Gascó MJ, López Siguero JP, Perán Quesada M. Valores elevados de TSH en los controles de tratamiento del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 167-171.
- Perrotin F, Sembely-Taveau C, Haddad G, Lyonnois C, Lansac J, Body G. Prenatal diagnosis and early in utero management of fetal dyshormonogenetic goiter. *Eur J Obst Gynecol Reproduct Biol* 2001; 94: 309-314.
- Pohlentz J, Dumitrescu A, Aumann U, Koch G, Melchior R, Prawitt D et al. Congenital secondary hypothyroidism caused by exon skipping due to a homozygous donor splice site mutation in the TSH-Beta-subunit gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 336-339.
- Pombo M, Barreiro J, Tojo R. Tiroiditis y bocio no tóxico. En: Fernández García JM, coord. *Patología tiroidea*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Barcelona: J & C, 1998; 67-92.
- Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development—current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94-106.
- Raghavan S, DiMartino-Nardi J, Saenger P, Linder B. Pseudotumor cerebri in an infant after L-thyroxine therapy for transient neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1997; 130: 481-483.
- Rapaport R. Congenital hypothyroidism: Expanding the spectrum. *J Pediatr* 2000; 136: 10-12.

- Rapaport R, Rose SR, Freemerk M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: The benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139: 182-188.
- Reed HL, Reedy KR, Palinkas LA, Van Do N, Finney NS, Case HS et al. Impairment in cognitive and exercise performance during prolonged antarctic residence: Effect of thyroxine supplementation in the polar triiodothyronine syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 110-116.
- Rivas Crespo MF. Cáncer de tiroides en la infancia. En: Fernández García JM, coord. *Patología Tiroidea*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Barcelona: J & C, 1998; 109-134.
- Rivkees SA, Hardin DA. Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 125: 147-149.
- Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 619-625.
- Rodríguez Arnao MD. En: López Siguero JP, Martínez-Aedo Oller MJ, coord. *Urgencias, crisis tirotóxica y emergencias en endocrinología pediátrica*. Universidad Internacional de Andalucía, España, 2000; 109-125.
- Rodríguez-Arnao MD, Peters JR, Foord SM, Dieguez C, Edwards C, Gómez-Pan A et al. Exaggerated circadian variation in basal thyrotropin (TSH) and in the dopaminergic inhibition of TSH release in pathological hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 975-980.
- Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez-Arnao J. Fisiología de la función tiroidea: aspectos pediátricos. En: Fernández García JM, coord. *Patología tiroidea*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Barcelona: J & C, 1998; 3-18.
- Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez Sánchez A y Grupo Colaborativo de la SEEP. Enfermedad tiroidea autoinmune. *An Esp Pediatr* 1995; 67: 18-28.
- Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M. Hipotiroidismo congénito. En: Tresguerres JAF et al, eds. *Tratado de endocrinología básica y clínica*. Madrid: Síntesis, 2000.
- Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arnao J, Rodríguez-Arnao MD. Pubertad precoz. En: Pombo Arias M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 3.ª ed. McGraw-Hill, 2002.
- Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4472-4479.
- Sawin CT. The invention of thyroid therapy in the late nineteenth century. *The Endocrinologist* 1999; 11: 1-3.
- Seppel T, Rose F, Schlaghecke R. Chronic intestinal giardiasis with isolated levothyroxine malabsorption as reason for severe hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1996; 104: 180-182.
- Shimono T, Hatabu H, Kasagi K, Miki Y, Nishizawa S, Misaki T et al. Rapid progression of pituitary hyperplasia in humans with primary hypothyroidism: Demonstration with MR imaging. *Radiology* 1999; 213: 383-388.
- Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: Consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2349-2353.
- Soriguer F, Millon MC, Muñoz R, Mancha I, Lopez-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* 2000; 10: 991-999.
- Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333: 1688-1694.
- Swift PGF, Thomas N, Datta V, Cutts C. Factors involved in the rate of fall of thyroid stimulating hormone in treated hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1998; 79: 198-200.
- Symons RG, Murphy IJ. Acute changes in thyroid function tests following ingestion of thyroxine. *Clin Endocrinol* 1983; 19: 539-546.
- Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 174-180.
- Toft AD. Thyroid hormone replacement – One hormone or two? *N Engl J Med* 1999; 340: 468-470.
- Trantow T, Herzog R, Fuder H, Ise J, Lückner PW. A pilot study on the determination of the relative bioavailability of levo-thyroxine. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17: 333-343.
- Utiger RD. Estrogen, thyroxine binding in serum and thyroxine therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1784-1785.
- Van Dop C, Conte FA, Koch TK. Pseudotumor cerebri associated with initiation of levothyroxine therapy for juvenile hypothyroidism. *N Engl J Med* 1983; 308: 1076-1080.
- Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: Treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79-84.
- Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet* 2001; 358: 86-87.
- Van Wassenae AG, Kok JH, De Vijlder JMM, Biët JM, Smit BJ et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997; 336: 21-26.
- Van Wassenae AG, Kok JH. Thyroid function and thyroid hormone requirements of very preterm infants. *Neo Rev* 2000; 1: e116-e121.
- Vulsma T, Gons MH, De Vijlder J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid dysgenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13-16.
- Watanabe T, Minamitani K, Minagawa M, Wataki K, Onishi H, Yasuda T et al. Severe juvenile hypothyroidism: Treatment with GH and GnRH agonist in addition to thyroxine. *Endocr J* 1998; 45 (Suppl): 159-162.
- Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone-primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 401-404.
- Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. Behavioral effects of L-T₃ in children with attention deficiency hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1997; 7: 389-393.
- Williams JD, Sclafani AP, Slupchinskij O, Douge C. Evaluation and management of the lingual thyroid gland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 312-316.
- Woeber KA. The year in review: The thyroid. *Ann Int Med* 1999; 131: 959-962.
- Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1067-1071.
- Wyatt DT, Gesundheit N, Sherman B. Changes in thyroid hormone levels during growth hormone therapy in initially euthyroid patients: lack of need for thyroxine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3493-3497.
- Yamakita N, Komaki T, Takao T, Murai T, Hashimoto K, Yasuda K. Usefulness of thyrotropin (TSH)-releasing hormone test and nocturnal surge of TSH for diagnosis of isolated deficit of TSH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1054-1060.