

Disfunción tiroidea y diabetes mellitus tipo 1

Thyroid dysfunction and type 1 diabetes mellitus

José María Basain Valdés^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1855-6405>

María del Carmen Valdés Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0001-5594-2108>

Lucía Llopiz Herrera² <https://orcid.org/0000-0002-9465-7251>

Margarita Pérez Martínez³ <https://orcid.org/0000-0002-4106-7354>

María de los Ángeles González Pino⁴ <https://orcid.org/0000-0001-7437-808X>

Cecilia Pérez Gesen⁵ <https://orcid.org/0000-0001-7051-7011>

¹Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, Servicio de Endocrinología. La Habana, Cuba.

²Hospital General “Dr. Luis Díaz Soto”, Servicio de Pediatría. La Habana, Cuba.

³Policlínico Universitario “Carlos Manuel Portuondo Lambert”. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Ginecobstétrico Docente “Eusebio Hernández”, Servicio de Endocrinología. La Habana, Cuba.

⁵Instituto Nacional de Endocrinología, Grupo de Tiroides. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: josemb@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria que se relaciona con alteraciones tiroideas.

Objetivo: Describir la relación que existe entre diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura nacional e internacional de los últimos 15 años en bases de datos, en español y en inglés. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “diabetes mellitus tipo 1”, “autoinmunidad”, enfermedad tiroidea autoinmune”, “disfunción tiroidea” y “anticuerpos antitiroideos.

Análisis e integración de la información: La alteración más frecuente es el hipotiroidismo subclínico y se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, por lo que se sugiere realizar periódicamente el perfil tiroideo a estos pacientes.

Conclusiones: Se debe tener en cuenta en la práctica clínica estas implicaciones para brindar un tratamiento oportuno, mejorar complicaciones derivadas como las enfermedades cardiovasculares y disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1; enfermedad tiroidea autoinmune; disfunción tiroidea; hipofunción tiroidea; hiperfunción tiroidea.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disease that is related to thyroid abnormalities.

Objective: Describe the relationship between type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease.

Methods: A review of the national and international literature of the last 15 years was carried out in databases, in Spanish and in English. The following keywords were used: "type 1 diabetes mellitus", "autoimmune", "autoimmune thyroid disease", "thyroid dysfunction" and "antithyroid antibodies.

Analysis and integration of information: The most common alteration is subclinical hypothyroidism and it occurs most often in the female sex, so it is suggested to periodically perform the thyroid profile to these patients.

Conclusions: These implications should be taken into account in clinical practice to provide timely treatment, improve complications such as cardiovascular disease and reduce morbidity and mortality figures.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; autoimmune thyroid disease; thyroid dysfunction; thyroid hypofunction; thyroid hyperfunction.

Recibido:13/03/2021

Aceptado:12/04/2021

Introducción

Las primeras descripciones de la diabetes mellitus aparecieron en el papiro de Ebers, el cual fue escrito 1550 años antes de nuestra era. En el siglo II, *Areteo de Capadocia* fue el primero que utilizó el nombre de diabetes, que significa "pasar a través de" o "correr a través de un sifón". Más tarde *Tomás Willis* le añade la palabra mellitus, que significa azúcar, y en 1696 se señala el factor hereditario de esta enfermedad.⁽¹⁾

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmunitaria causada por la interacción de múltiples factores ambientales y genéticos que conducen a la destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas productoras de insulina.^(2,3,4,5) A menudo es la enfermedad más diagnosticada en niños y adolescentes. Muestra la tríada clásica de síntomas, como polidipsia, polifagia, poliuria, que se manifiestan junto con la hiperglucemia, lo que supone la inmediata necesidad de sustitución exógena de insulina durante toda la vida.^(2,3,6,7)

Desde el punto de vista genético el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), y específicamente las moléculas de la clase II, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, es el más involucrado en la predisposición de los afectados. Dentro del cromosoma 6 los alelos DR3- D02 y DR4- 008 son los que confieren mayor riesgo de diabetes y el alelo DR2- D06 es protector. A pesar de este riesgo familiar, únicamente 10-20% de los individuos con diabetes mellitus tipo 1, tienen un miembro en su familia afectado.⁽⁸⁾

La DM1 tiene fuerte componente genético asociado con polimorfismos situados en la insulina, en el locus CTLA4 y en DR3 y DR4 del CMH, que incluye a los genes que codifican el antígeno leucocitario humano (HLA), decisivo para la presentación de antígenos. Las moléculas de HLA clase II podrían unirse a regiones decisivas de proteínas, como la preproinsulina y presentar antígenos intracelulares a los linfocitos T citotóxicos CD8+.⁽⁹⁾

En los últimos años también se han puesto de manifiesto diversos factores etiológicos ambientales, este supuesto papel se basa en la baja tasa de discordancia de diabetes mellitus tipo 1 en gemelos monocigotos.⁽⁶⁾ Factores como la infección viral, bacteriana y la dieta también podría desempeñar funciones como desencadenantes o potenciadores de la destrucción de los islotes de células beta pancreáticas.⁽¹⁰⁾

En la actualidad se plantea que la inmunidad innata y los mediadores inflamatorios tienen un rol más amplio del creído en la patogénesis de la DM1. La inflamación puede contribuir a la inducción temprana y amplificación del insulto inmunológico contra la célula β y en estadios posteriores a la estabilización y mantenimiento de la insulinitis. Los mediadores inflamatorios probablemente contribuyen a la supresión de la función de la célula y su subsecuente apoptosis; también pueden inhibir o estimular la regeneración de la célula y pueden causar resistencia periférica a insulina.⁽¹¹⁾

El proceso autoinmune que destruye a las células beta en la DM1, aún se desconoce cuándo comienza, pero en el momento que se diagnostica, se estima que ya se ha perdido entre 50 y 90 % de estas células; la tasa de pérdida varía de persona a persona.⁽¹²⁾

Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la edad pediátrica.^(13,14) La DM1 constituye más de 90 % de los casos diagnosticados en la infancia y adolescencia. En la década del 80 existían pocos registros que monitoreaban la incidencia de la enfermedad, había información limitada, con identificación de diferencias geográficas en la incidencia, por lo que se hizo evidente la necesidad de métodos epidemiológicos rigurosos, no existentes hasta entonces, para establecer la magnitud y el impacto de esta enfermedad. Esta circunstancia condujo a la creación de 2 proyectos: el **DIAbetes MONDiale** (*DiaMond*) y el estudio *EURODIAB*, ambos patrocinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), uno de cuyos objetivos principales fue la disponibilidad de registros basados en estudios de población para monitorear las tendencias de la enfermedad en niños y adolescentes menores de 15 años.⁽¹⁵⁾

Estudios epidemiológicos actuales demuestran la incidencia creciente de esta enfermedad en todos los países. Cada año, más de 70000 niños menores de 15 años desarrollan DM1 y esta incidencia va creciendo en un porcentaje algo mayor de 3% anual, con una predicción de doblarse la población con diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 5 años.⁽¹⁶⁾ Actualmente en España hay 1,7 niños menores de 15 años con diabetes mellitus tipo 1 por cada 1000. En el estudio de *Eurodiab*, se espera que la prevalencia aumente 70 % en los próximos 10-15 años.⁽¹⁷⁾

La incidencia estandarizada varía de 0,1/100000 por año en China a más de 38/100000 por año en Cerdeña⁽¹⁸⁾ y 45/100000 por año en Finlandia.⁽¹⁷⁾ En general, la incidencia es mayor en poblaciones de origen europeo y caucásico, que incluye países de Europa, Estados Unidos y

Canadá. Otros países con alto porcentaje de población caucásica tienen la incidencia más alta en sus respectivas regiones, tales como Argentina y Uruguay en América del Sur y Australia y Nueva Zelanda en el Pacífico Occidental. Por otra parte, la incidencia es baja en países con una proporción elevada de otros grupos étnicos, tales como: México, Perú y China.⁽¹⁹⁾

La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años es similar en ambos sexos. El pico de mayor incidencia conjunto, de niños y niñas, está en el grupo de 10 a 14 años y el de menor incidencia, en el de 0 a 4 años.^(20,21) Cerca de 490 000 individuos menores de 14 años presentan DM1, número que se incrementa anualmente con 77800 casos nuevos registrados en pacientes comprendidos entre ese grupo de edad.⁽²²⁾

En Cuba, 375000 personas están diagnosticadas como diabéticas, de ellos cerca de 300 000 son del tipo 2, mientras que la tipo 1 aqueja fundamentalmente a personas más jóvenes. Las tasas de prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 en el 2011 en los grupos de 1-4, 5-9 y 10-14 años fueron de 0,2; 0,6 y 1,3 por cada 1000 habitantes, respectivamente.⁽²³⁾

Durante el período 1989-1990, se encontró una incidencia anual que osciló entre 2,07 y 3,47/100 000 habitantes para el sexo femenino; 3,57 el masculino y para ambos 3,32/100 000 habitantes, lo que confirma a Cuba como un país de baja incidencia de DM1 en menores de 15 años de edad.⁽²⁴⁾

De manera similar a la diabetes mellitus tipo 1, las alteraciones tiroideas son frecuentes en la adolescencia, y su prevalencia es creciente. Aunque la mayoría de casos (bocio difuso) cursan con función tiroidea normal, el hipotiroidismo o el hipertiroidismo no son infrecuentes y son, a menudo, infradiagnosticados en este grupo de edad.⁽²⁵⁾

Existe un vínculo estrecho entre la DM con disfunción en el sistema endocrino tiroideo. Estadísticas indican que la DM y la disfunción tiroidea (DT) son las endocrinopatías más comunes en las poblaciones, aumentando su frecuencia de aparición con la edad y presentándose con mayor prevalencia en mujeres, lo que las convierte en un problema de salud pública que se debe intervenir.⁽²⁶⁾

La presente revisión tiene como objetivo describir la relación que existe entre diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune. Además, pretende dar a conocer a los médicos en general y, en particular, a los pediatras, médicos generales integrales y endocrinólogos, las peculiaridades de la relación que existe entre diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea

autoinmune, así como cuáles son las edades y el sexo donde con mayor frecuencia se presentan las enfermedades tiroides autoinmunes.

Métodos

Se utilizó el método histórico-lógico, con revisión documental sobre el tema, se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en formato electrónico, de los últimos 15 años, disponibles en las bases de datos PubMed, Medline, Scopus, SciELO, Elsevier, JAMA y otras revistas en acceso abierto. Se utilizó como motor de búsqueda Google Académico, programa Zotero como gestor de referencias. Se exploró, además, en el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios web de la Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Se analizó la calidad, fiabilidad y validez de los artículos seleccionados. Se consideró, como criterio de selección, la literatura reciente publicada en correspondencia con lo novedoso de estas enfermedades y materiales que estuvieran en idioma inglés y español. Para la sintaxis de las búsquedas se utilizaron palabras clave contenidas en los MeSH y DeCs, así como operadores booleanos. Se aplicaron estrategias de búsqueda con la utilización de los descriptores de ciencia de la salud: “diabetes mellitus tipo 1”, “autoinmunidad”, enfermedad tiroidea autoinmune”, “disfunción tiroidea” y “anticuerpos antitiroideos y sus equivalentes en inglés. Todo lo anterior permitió encontrar 57 bibliografías, de las cuales se referenciaron 46. Se tuvo en cuenta la ética de la investigación.

Análisis e integración de la información

Antecedentes históricos

La glándula tiroides, del griego *thyreidos*, significa *forma de escudo*. Su nombre fue dado por Whartonen 1656. Aunque su descubridor fue Vesalius en 1534, ya en 1500 se conocía la existencia del bocio. Pasarían casi dos siglos antes de que se precisara la importancia fisiológica del tiroides, al que se le atribuían varias funciones imaginativas, como lubricación

de la laringe, reservorio de sangre para el cerebro, así como órgano estético para mejorar la belleza del cuello femenino (*Leonardo da Vinci* incluyó la glándula en algunos de sus dibujos).⁽²⁷⁾

Entre 1825 y 1845, *Parry*, *Graves* y *Basedow* describieron la enfermedad que hoy se denomina bocio tóxico difuso. En 1884 se realizó por *Rehn* la primera tiroidectomía subtotal como tratamiento del hipertiroidismo, y en 1888 *Ord* describió el cuadro clínico del hipotiroidismo primario, aunque ya había sido informado por *Gul*.⁽²⁷⁾

Si bien es cierto que en 1895 *Baumann* descubrió la presencia de yodo en el tiroides unido a la globulina, desde siglos atrás, en China, se conocía el beneficio del consumo de algas marinas y esponjas para reducir el bocio, pero para la literatura occidental, es en 1891, que se empleó el extracto del tiroides por primera vez para el tratamiento del hipotiroidismo.⁽²⁷⁾

Carlos J. Finlay describió en 1864 el primer caso de hipertiroidismo, así como la respuesta terapéutica al yodo. El doctor *González Echevarría* sugirió, en época tan temprana como 1894, el origen tiroideo de la enfermedad, y en 1879 se presentó un caso de bocio exoftálmico ante los miembros de la Academia de Ciencias. *García Rojo* informó en 1912 el primer caso de hipotiroidismo juvenil. Desde 1919 se realizan estudios sobre metabolismo basal, y desde la segunda mitad del siglo XX se emplean las tioureas y el yodo 131 (I^{131}) como tratamiento del hipertiroidismo.⁽²⁷⁾

Disfunción tiroidea

La disfunción de la glándula tiroides es uno de los trastornos endocrinos que se caracteriza por concentraciones inadecuadas de hormonas tiroideas a causa de un fallo fisiológico en la ruta de formación o segregación de estas hormonas, por diferentes factores; es una de las alteraciones más comunes en la práctica clínica. La disfunción tiroidea no reconocida puede afectar negativamente el control metabólico ya que predispone a las enfermedades cardiovasculares, comprende un amplio número de entidades con manifestaciones clínicas y de laboratorio diferentes, que pueden ir desde el hipertiroidismo hasta el hipotiroidismo e incluir las manifestaciones más sutiles como las halladas en sus formas subclínicas.⁽²⁸⁾

Lo primero antes de plantear una disfunción tiroidea, es revisar el contexto clínico y considerar posibles factores de confusión (Fig.). Una vez excluido esto, se deberían sospechar artefactos de laboratorio en las técnicas de determinación de hormona estimulante del tiroides (TSH) y de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) para evitar más investigaciones innecesarias en el paciente.

En los que no se concluya causalidad, habría que investigar alteraciones congénitas o adquiridas del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) raras, como la resistencia a las hormonas tiroideas o a la presencia de un tirotropinoma.⁽²⁹⁾



En la ingestión de medicamentos, considerar: amiodarona; heparina y tiroxina.

Fig. - Posibles factores de confusión.

Respecto a la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y la acción de las hormonas tiroideas, la producción de hormonas tiroideas está estrechamente regulada por el factor liberador de tirotropina (TRH) y la TSH. En cualquier persona las concentraciones de hormonas tiroideas permanecen relativamente constantes a lo largo de la vida, y reflejan el “*set-point*” del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en dicha persona. Cambios en el estado del tiroides se traducen en variaciones concordantes de las hormonas tiroideas y de la TSH.⁽³⁰⁾

La prevalencia de alteraciones tiroideas entre los 11 y 18 años es de 1%. En Estados Unidos, en niños de edad escolar la prevalencia de tiroiditis autoinmune oscila entre 0,08 y 1,2 %, con predominio del sexo femenino.⁽²⁵⁾

Se puede deducir que la positividad de los anticuerpos antitiroperoxidasa predice el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune, mientras que la negatividad aumenta la probabilidad de permanecer libre de enfermedad.⁽³¹⁾

La disfunción tiroidea subclínica (DTS) es un trastorno funcional de la glándula tiroides de alta prevalencia, asintomática y solo detectable mediante exámenes de laboratorio, puede corresponder a una enfermedad tiroidea en su etapa inicial, especialmente en individuos de

mediana y avanzada edad y se manifiesta por concentraciones alteradas de TSH y concentraciones séricas normales de T₃ y T₄ libres.⁽³²⁾

Sin embargo, los pacientes con hiper o hipotiroidismo subclínico pueden presentar síntomas inespecíficos que frecuentemente aparecen en el hiper o hipotiroidismo clínico; en cualquier caso la presencia de estos síntomas no debe tenerse en cuenta en su definición.⁽³²⁾

Hipofunción tiroidea

El hipotiroidismo es el resultado de la actividad disminuida de las hormonas tiroideas en los tejidos corporales. Puede ser congénito o adquirido, esporádico o familiar. Puede cursar con bocio o con una glándula tiroidea de tamaño normal. El déficit resultante de la función tiroidea puede ser sintomático o subclínico, transitorio o permanente.⁽²⁵⁾

Alto porcentaje, 95%, de los casos de hipotiroidismo es adquirido de forma primaria e inicialmente se constituye en hipotiroidismo subclínico, donde se pueden encontrar hasta síntomas leves, lo cual indica que el diagnóstico temprano del hipotiroidismo subclínico es de gran importancia, ya que aunque no se encuentran manifestaciones clínicas importantes, puede ser el inicio de serios problemas de origen tiroideo y llegar a ocasionar hipotiroidismo clínico con consecuencias clínicas importantes.⁽³³⁾

El hipotiroidismo central es una entidad infrecuente causada por una estimulación insuficiente de TSH, con una glándula tiroidea normal. Se estima que tiene una prevalencia en la población general de 1: 20 000 a 1: 80 000, y en tamizaje neonatal se registran frecuencias de 1: 16 000 a 1: 100 000 nacidos vivos.⁽³⁴⁾

El hallazgo bioquímico de una TSH elevada debe correlacionarse con el estudio de T₄ libre, para definir si es un hipotiroidismo subclínico o clínico, acorde con la aparición de los síntomas.⁽³³⁾

Se define como hipotiroidismo subclínico (HSC) el estado asintomático en el cual la reducción en la actividad de la glándula tiroidea se ve compensada por una elevación de las concentraciones séricas de la hormona estimulante del tiroides (TSH),⁽³⁵⁾ y bioquímicamente es definido como una elevación de las concentraciones séricas de la TSH por encima de los niveles estadísticos normales definidos de los valores de referencia y concentraciones de tiroxina libre (fT₄ o T₄ libre), tiroxina total (T₄ total) y triyodotironina (T₃) dentro del rango normal de referencia.^(28,36)

Otros nombres con los que se conoce a dicho estado son: hipotiroidismo preclínico, hipotiroidismo bioquímico y disminución de la reserva tiroidea. Muchos autores expresan que el hipotiroidismo subclínico representa la forma más leve de hipotiroidismo y que refleja en muchos casos un estado insidioso de la tiroiditis de Hashimoto, pero existe mucho debate al respecto.⁽³⁷⁾

El hipotiroidismo subclínico (TSH elevada, T₃, T₄ total y T₄ libre normales) a menudo no es diagnosticado aunque su prevalencia va en aumento debido al creciente cribado en poblaciones de riesgo (obesidad, hiperlipidemias y otras), y a la determinación relativamente reciente de la TSH ultrasensible, con cifras que se sitúan en un rango muy variable (entre 1 y 10% de la población general; 3,4 a 6% en la infancia), en función de la edad y de los niveles TSH utilizados como criterios de selección en los diferentes estudios; es objeto de controversia terapéutica.^(28,38,39)

El hipotiroidismo subclínico es más común en países con ingesta normal o alta de yodo. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población adulta de Estados Unidos fue de 4,3% en el estudio NHANES III y en el estudio de Colorado realizado en sujetos que concurrían a un evento público, fue de 9,5%. Estas diferencias están probablemente relacionadas con la forma de recolección de la muestra.⁽³⁴⁾ La prevalencia en población pediátrica se ha señalado menor a 2 %, ⁽⁴⁰⁾ aunque los estudios a estas edades son escasos.

En Latinoamérica, en un estudio publicado por el laboratorio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se analizaron 7627 muestras de exámenes de personas sin antecedentes previos de enfermedad tiroidea y encontraron que 1,6 % de las TSH eran menores o iguales a 0,5mU/L y 3,4 % entre 5-10mU/L,⁽³⁸⁾ lo que significa que estas personas presentaban hipertiroidismo subclínico e hipotiroidismo subclínico respectivamente.

Tanto las enfermedades tiroideas establecidas como el hipotiroidismo subclínico son más frecuentes en mujeres que en hombres, de la misma manera, las enfermedades tiroideas autoinmunes son más frecuentes en blancos (12,3%) que en personas de color negro de la piel (4,3%).⁽⁴¹⁾ La edad es un factor que siempre debe ser tomado en cuenta, ya que después de los 39 años, los niveles de TSH se incrementan 0,3 mIU/L cada diez años,⁽⁴²⁾ lo cual refleja un cambio de envejecimiento fisiológico, así que elevaciones pequeñas en personas mayores no deben tomarse como alteraciones en el eje tiroideo,⁽³⁷⁾ a menos que sobrepasen la concentración esperada para la edad.

La mayoría de los HSC son idiopáticos, y se comprueban mediante controles analíticos rutinarios en ausencia de enfermedades o desencadenantes asociados. Las causas de HSC se detallan en la tabla 1,⁽²⁹⁾ aunque existen otras causas de aumento de TSH, que se muestran en la tabla 2.

Tabla 1 - Causas de hipotiroidismo subclínico

Tiroiditis crónica autoinmune
Déficit de yodo
Alimentos
Aumento persistente de TSH después de tiroiditis subaguda, tiroiditis posparto y tiroiditis indolora
Daño tiroideo: Tiroidectomía parcial u otras operaciones del cuello Terapia radioactiva Radioterapia externa de cabeza y cuello
Fármacos que alteran la función tiroidea: Yodo Medicamentos que contienen yodo: amiodarona, contrastes radiológicos Carbonato de litio Citocinas (interferón alfa) Aminoglutetimida Etionamida Sulfamidas Sulfonilurea
Inadecuada terapia de sustitución de hipotiroidismo: Dosis inadecuada Mal cumplimiento del tratamiento Interacciones de fármacos: hierro, carbonato de calcio, colestiramina, dieta de soya y otras fibras Incremento del aclaramiento de T4: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital Malabsorción Sustancias tóxicas Agentes industriales Agentes medioambientales
Infiltración del tiroides: Amiloidosis Sarcoidosis Hemocromatosis Tiroiditis de Riedel Cistinosis Sida Linfoma primario de tiroides
Hipotiroidismo central con alteración de la bioactividad de TSH.
Genéticas: Mutaciones del gen del receptor de TSH Mutaciones del gen G- α Mutaciones de <i>DUOX2</i> (dual oxidasa 2) Síndromes genéticos (Down, pseudohipoparatiroidismo la)

Tabla 2 - Otras Causas de elevación de la TSH

Aumento fisiológico o transitorio de TSH:
Fase de recuperación de enfermedad grave no tiroidea Variaciones diurnas con pulso nocturno y valores más altos por la mañana Tras suspender la hormona tiroidea en pacientes eutiroideos Hipotiroidismo subclínico transitorio tras tiroiditis subaguda, indolora y pos-parto
Aumento de TSH que no es hipotiroidismo subclínico:
Insuficiencia suprarrenal primaria no tratada Hipersecreción hipofisaria de TSH (adenomas) Resistencia periférica a hormonas tiroideas Insuficiencia renal Sobret ratamiento de hipertiroidismo Problemas de laboratorio Variabilidad del método Isoformas anómalas de TSH Presencia de anticuerpos heterófilos Obesidad TSH con reducida actividad biológica TSH fuera del rango de referencia, pero normal para ese individuo Enfermedades psiquiátricas agudas

No está clara la evolución a largo plazo del hipotiroidismo subclínico y su repercusión sobre diferentes sistemas como: el metabolismo lipídico, disfunción neuromuscular, alteraciones de la función cognitiva y riesgo cardiovascular, de ahí la controversia sobre si esta enfermedad precisa tratamiento o no. Existe falta de estudios que valoren el impacto del hipotiroidismo subclínico sobre el desarrollo neuropsicológico en los niños menores de 3 años y en los mayores de 3 años no existe evidencia de asociación, motivo por el cual es necesario profundizar en las investigaciones que evalúen los efectos del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, y definan en qué casos se deberían tratar con levotiroxina.⁽²⁹⁾

Los síntomas clínicos de cansancio, pérdida o ganancia de peso, son muy frecuentes en la población y pueden ser expresión de disfunción tiroidea. Esto lleva en muchas ocasiones a realizar test de función tiroidea tanto en asistencia primaria como en el sistema secundario y terciario de salud. En la mayoría de los casos conducen a un diagnóstico claro (hipotiroidismo, hipertiroidismo o normofunción tiroidea). Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes en los que la interpretación de las pruebas puede ser confusa, por discordancia con el cuadro clínico o por incongruencia (elevación de hormonas tiroideas sin supresión de tirotrópica (TSH), o elevación de TSH con hormonas tiroideas normales).⁽²⁹⁾

Siempre ante un paciente con disminución de la velocidad de crecimiento con una disminución del percentil de talla, sin causa conocida debe considerarse el diagnóstico de hipotiroidismo. Asimismo, presentan retraso de la maduración ósea (más importante cuanto más precoz es el hipotiroidismo).⁽²⁵⁾

En segundo orden de frecuencia son síntomas sugestivos: la disminución del rendimiento escolar y de la actividad general, lo cual puede determinar que el paciente aparente tener un temperamento muy tranquilo “plácido”. Este hecho puede retrasar el diagnóstico ya que se asocia a una alta capacidad de distracción y puede enmascarar el déficit de atención-concentración, al ser apreciado de forma positiva por padres y educadores.⁽²⁵⁾

Si la causa del trastorno es central, también podemos encontrarnos con: poliuria-polidipsia, cefalea o síntomas visuales. Otros síntomas menos frecuentes son: lentitud, hypersomnia, intolerancia al frío, estreñimiento, mixedema (piel seca, edema facial, sobrepeso aparente – más por retención de líquidos que por obesidad–), urticaria recurrente, hiporreflexia y dolor muscular.⁽²⁵⁾

En adolescentes, podemos detectar, además de la disminución del rendimiento escolar, fatiga y lentitud, labilidad emocional y estado de ánimo depresivo o alterado. Ello puede simular trastornos de conducta propias de la adolescencia. También pueden observarse trastornos menstruales, retraso puberal, piel seca, caída excesiva del cabello, aumento de peso, así como, con menor frecuencia: detención del crecimiento prepuberal, voz ronca, cara hinchada, párpados caídos, bradicardia o bocio.⁽²⁵⁾

En la exploración general podemos observar: talla baja para la talla familiar, sobrepeso real o aparente por pseudohipertrofia muscular, hiporreflexia, bradicardia. En adolescentes el retraso puberal puede haber estado precedido por pseudopubertad precoz (telarquia o macroorquídea) o galactorrea (por hiperprolactinemia, aumento de la hormona folículo estimulante secundaria o no a TRH o TSH elevadas).⁽¹³⁾

Un porcentaje importante de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presenta anticuerpos antitiroideos positivos. De ellos, hasta 50% progresa a enfermedad tiroidea autoinmune, fundamentalmente a hipotiroidismo primario, el cual se halla presente en 2-5% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.⁽³¹⁾

La etiología más frecuente del hipotiroidismo adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica (autoinmune, de Hashimoto, TLC) y, en segundo lugar, el bocio endémico por déficit de yodo. Los casos de origen central (hipofisario o hipotalámico) son raros.⁽²⁸⁾

La tiroiditis crónica de Hashimoto se caracteriza por la pérdida de tejido tiroideo funcional⁽²⁸⁾ y por la presencia de anticuerpos antitiroideos específicos en suero los cuales son positivos en 10 a 12 % en la población general⁽⁴³⁾ (los anticuerpos antiperoxidasa son positivos en más de 90% de los casos, mientras que los anticuerpos antitiroglobulina solo en 60%)⁽²⁸⁾ y entre niños con diabetes mellitus tipo 1, de acuerdo al grado de disfunción tiroidea, entre 3 y 50%.⁽⁴³⁾ Presenta una mayor prevalencia en las mujeres, al igual que otras enfermedades autoinmunes, con una proporción de 7:1. Se identifican alteraciones histopatológicas de la glándula tiroidea: infiltración linfocítica, centros linfoides germinales y destrucción de los folículos tiroideos.⁽⁴⁴⁾

Existen varias propuestas acerca de la patogenia de esta tiroiditis: mimetismo molecular, HLA, activación de apoptosis celular por la vía de señalización del Fas y Fas-Ligando (Fas/Fas-L).⁽⁴⁴⁾ Una breve descripción de cada propuesta aparece a continuación:

- Mimetismo molecular: se piensa que podría haber un mimetismo molecular con un antígeno vírico, el potencial para el mimetismo está relacionado al HLA del paciente.
- HLA: las moléculas con HLA clase II están presentes en las células tiroideas foliculares. La expresión de estas moléculas puede ser inducidas directamente por virus o por activación de las células T que producen interferón gamma. Las células se activan en caso de infección viral. En las personas con HLA-DR3 podemos encontrar una mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarias tales como: diabetes mellitus tipo 1 de presentación tardía en la niñez y otras endocrinopatías como tiroiditis de Hashimoto.
- Apoptosis celular por el Fas-Fas-L: la activación del receptor Fas por la Fas ligando (Fas-L) activa la vía de señalización de la Fas/Fas-L y produce autoapoptosis, lo que se inicia por la producción de IL-1b. La destrucción de las células de la glándula tiroidea implica que no hay producción de T3 ni T4, lo que afecta el desarrollo de múltiples funciones que cumplen estas hormonas.

La evolución natural del HSC (cuando se han excluido enfermedades asociadas), es hacia la normalización de los valores de TSH en un periodo de seis meses en más de 50% de los casos. En el 85% de los pacientes se produce normalización o estancamiento de los valores de TSH a los dos años del diagnóstico.⁽⁴⁵⁾

Es importante diferenciar las formas transitorias de HSC de las persistentes. La persistencia del aumento de TSH se debe constatar en una segunda determinación efectuada entre 4-12 semanas después de la primera, para descartar falsos positivos debidos a errores de laboratorio, variaciones fisiológicas diurnas de TSH, y causas transitorias de HSC. Si en la segunda determinación persisten valores elevados de TSH, es importante realizar diagnóstico diferencial (tablas 1 y 2).⁽⁴⁵⁾

Hiperfunción tiroidea

Se define como el conjunto de manifestaciones clínicas y bioquímicas en relación con un aumento de exposición y respuesta de los tejidos a niveles excesivos de hormonas tiroideas.⁽²⁸⁾

La prevalencia varía según los distintos estudios entre 0,5 y 2,3%, en función de la población estudiada y los criterios de selección. Es más frecuente en mujeres.⁽²⁸⁾

La causa más frecuente de hiperfunción tiroidea en el infante y el adolescente es la enfermedad de Graves Basedow, que se define como un desorden autoinmunitario, donde se observa infiltración linfocitaria con predominio de células T colaboradoras. Se asocia con el HLA B8/DR3 y se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino. Además de los autoanticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina se detectan inmunoglobulinas que reconocen el receptor de la TSH (TSI) con capacidad estimuladora o agonista sobre el receptor de la TSH, aunque a veces se detectan anticuerpos con capacidad inhibidora (TBII).⁽⁴⁶⁾

El hipertiroidismo subclínico se define por la presencia de TSH disminuida o inhibida para compensar una glándula tiroidea con actividad aumentada, con una T4 total o libre y T3 normales, en ausencia de alteración hipotálamo hipofisaria o de enfermedad no tiroidea.^(28,32)

La prevalencia varía entre 1 y 6 %, aunque si se descartan los casos que son consecuencia de la administración exógena de hormonas tiroideas, la prevalencia es menor de 1%. Su importancia radica en conocer en qué medida esta situación evoluciona hacia un hipertiroidismo franco y qué trascendencia clínica puede tener una situación de hipertiroidismo subclínico mantenida.⁽²⁸⁾

El hipertiroidismo subclínico puede ser transitorio o persistente. No se dispone de suficiente información sobre la evolución natural de este proceso ni de la relación riesgo/beneficio del tratamiento precoz como para establecer indicaciones generales de tratamiento.⁽²⁸⁾

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por hiperglucemia crónica de origen multifactorial con repercusión en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y que desarrolla a corto plazo complicaciones agudas, amenazantes para la vida, y a largo plazo complicaciones crónicas, severas, inhabilitantes, que en ocasiones puede causar la muerte. Esta enfermedad se relaciona con alteraciones tiroideas.

El hipotiroidismo es producido por alteración de la glándula tiroides, donde el 95 % de los casos es adquirido de forma primaria e inicialmente se constituye en hipotiroidismo subclínico, donde se pueden encontrar hasta síntomas leves, lo que indica que el diagnóstico temprano del hipotiroidismo subclínico es de gran importancia, ya que aunque no se encuentran manifestaciones clínicas importantes, puede ser el inicio de serios problemas de origen tiroideo y llegar a ocasionar hipotiroidismo clínico con consecuencias clínicas importantes. Las causas más frecuentes son: tiroiditis linfocitaria crónica y bocio endémico, donde el diagnóstico analítico se realiza con la determinación de las concentraciones de TSH y T4 libre, anticuerpos antitiroideos y con ecografía.

La hiperfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es infrecuente, y su causa más frecuente en el infante y el adolescente es la enfermedad de Graves Basedow.

Los autores han pretendido describir la disfunción tiroidea y además, dar a conocer a los médicos en general y, en particular, a los pediatras, médicos generales integrales y endocrinólogos, las peculiaridades de la relación que existe entre diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune, así como cuáles son las edades y el sexo donde con mayor frecuencia se presentan las enfermedades tiroideas autoinmunes.

Se concluye que se debe tener en cuenta en la práctica clínica estas implicaciones para brindar un tratamiento oportuno, mejorar complicaciones derivadas como las enfermedades cardiovasculares y disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Chávez González N, García Raga M, Zaldívar Suárez N, Chávez González L. Cetoacidosis diabética en niños menores de 15 años. Rev Cubana Med Gen Integr. 2014 [acceso 25/02/2021] ;30(1):93-102. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252014000100009&script=sci_arttext&tlng=en
2. Zullo A, Sommese L, Nicoletti G, Donatelli F, Mancini FP, Napoli C. Epigenetics and type 1 diabetes: mechanisms and translational applications. J Laboratory Clin Med. 2017 [acceso 25/02/2021];185:85-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552218/>
3. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Impacto psicosocial de la diabetes mellitus tipo 1 en niños, adolescentes y sus familias. Revisión de la literatura. Rev Chil Pediatr. 2018 [acceso 25/02/2021];89(3):391-398. Disponible en: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/478>
4. Flores Vasquez DS. Estudio de la diabetes mellitus tipo 1 con cetoacidosis en niños para su correcto diagnóstico y tratamiento farmacológico [tesis]. Machala: Universidad Técnica de Machala; [acceso 25/02/2021] 2020. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/16189>
5. Del Pozo P, Aránguiz D, Córdova G, Scheu C, Valle P, Cerda J, *et al.* Perfil clínico de niños con cetoacidosis diabética en una unidad de paciente crítico. Rev Chilena Pediatr. 2018;89(4):491-498. doi:<https://doi.org/10.4067/s0370-41062018005000703>
6. Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, Sharif K, David P, Katz I, *et al.* Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. J Autoimmun. 2017;82:13-30. doi: 10.1016/j.jaut.2017.06.001.
7. Fang C, Huang Y, Pei Y, Zhang HH, Chen X, Guo H, *et al.* Genome-wide gene expression profiling reveals that CD274 is up-regulated new-onset type 1 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2017;54(8):757-67. doi:10.1007/s00592-017-1005-y.
8. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am. 2005; 52(6):1553-78. doi: 10.1016/j.pcl.2005.07.006
9. Palmezano-Díaz JM, Figueroa-Pineda CL, Rodríguez R, Plazas-Rey L, Corredor-Guzmán K, Pradilla-Suárez LP, *et al.* Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diabetes tipo 1 en un Hospital Universitario de Colombia. Med Int Méx. 2018;34(1):46-56. doi:<https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1825>

10. Awadalla NJ, Hegaz AA, Abad M, Elhady M. Environmental factors associated with type 1 diabetes mellitus development: A case control study in Egypt. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6):615. doi: 10.3390/ijerph14060615
11. Bogarín-Solano R. Diabetes Mellitus tipo 1 en la edad pediátrica. *Acta Pediatr Costarric*. 2009 [acceso 25/02/2021];21(2):76-85. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/handle/20.500.11764/298>
12. Arnold Domínguez Y, Licea Puig ME, Hernández Rodríguez J. Algunos apuntes sobre la Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Salud Pública*. 2018[acceso 25/02/2021];44(3):e1127. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rcsp/2018.v44n3/e1127/>
13. González Vergaz A, García Cuartero B, García Lacalle C, Sánchez Salado L, Sánchez Escudero V, Fernández Rodríguez M. Diabetes mellitus tipo 1: veinte años después. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019 [acceso 25/02/2021];10(1):25-31. Disponible en: https://scholar.google.com/cu/scholar?cluster=16683118760128031685&hl=es&as_sdt=0,5
14. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, JaroszChobot P, Saboo B, Urakami T, *et al*. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(27):115–35. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12718>
15. Navarrete Cabrera J, Carvajal Martínez F, Díaz Díaz O, Domínguez Alonso E, Cabrera Benítez E, Villmil Menéndez Y. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes menores de 15 años de edad con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Endocrinol*. 2012 [acceso 25/02/2021];23(1):30-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Libman IM. Epidemiología de la diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia: tipo 1, tipo 2 y ¿diabetes doble? *Rev Argent EndocrinolMetab*. 2009[acceso 27/02/2021];46(3):22-36. Disponible en: https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Epidemiolog%C3%ADa+d e+la+diabetes+mellitus+en+la+infancia+y+la+adolescencia%3A+tipo+1%2C+tipo+2+y+% C2%BFdiabetes+doble%3F+&btnG=
17. Patterson CC, Dahlquist G, Gyürüs E, Green A, Soltest G;Eurodiab study group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases

2005-2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.

18. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M. Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care*. 2004;27(7):1623-9. doi: 10.2337/diacare.27.7.1623

19. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(1):3-13. doi: 10.1002/dmrr.1141.

20. Ortiz-Marrón H, del Pino Valero V, Esteban-Vasallo M, ZorrillaTorras B, Ordoñas Gavín M. Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (0-14 años) en la Comunidad de Madrid, 1997-2016. *An Pediatr (Barc)*. 2020;[acceso 27/02/2021]. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.08.005> Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320302939>

21. Piffarretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh F. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010-2015. *Diabetes Res Clin Prac*. 2019 [acceso 05/03/2021];149:200-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30439385/>

22. Arteaga Delgado C, Casahualpa Leones RI, GutiérrezRivera F, Santistevan Holguin J, Mitte Baque YS, Figueroa PARRALES A. Enfoque sobre los factores de riesgo más relevantes de la diabetes en niños. *RECIMUNDO*. 2018;2(4):270-97. doi: [https://doi.org/10.26820/recimundo/2.\(4\).octubre.2018.270-297](https://doi.org/10.26820/recimundo/2.(4).octubre.2018.270-297)

23. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Cuba 2010. La Habana; Onei; 2011.

24. Díaz O, Collado F, Melián R, Suárez R, Vera M, Aldana D. Mortalidad en diabéticos insulino-dependientes: Ciudad de La Habana, 1965-1991. *Rev Cubana Med*. 1995 [acceso 05/03/2021];34:89-98. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75231995000200004&script=sci_arttext&tlng=en

25. Curell Aguilá N. Hipotiroidismo en adolescentes. *Adolescere*. 2013;XII(1):24-31.

26. Sierra-Castrillo J, Gómez-Rave LJ, Chacín-González M, Rojas Quintero J, Bermúdez-Pirela V. Alteraciones tiroideas en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Latinoam Hipertensión*. 2019 [acceso 05/03/2021];14(5):579-82. Disponible en: <http://bonga.unisimon.edu.co/handle/20.500.12442/4602>

27. Navarro Despaigne DA. Enfermedades del tiroides en Cuba. Rev Cubana Endocrinol. 2012 [acceso 05/03/2021];23(3):198-202. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000300002
28. Almonacid Bautista KP, Palomino Lazo WS. Disfunción tiroidea y su asociación a factores metabólicos lipídicos en población asegurada mayor de 35 años del Policlínico Metropolitano Essalud-Huancayo durante el periodo agosto 2016 a enero 2017 [tesis]. Perú: Universidad Peruana Los Andes; 2019 [acceso 05/03/2021]. Disponible en: <http://www.repositorio.upla.edu.pe/handle/UPLA/1051>
29. Chueca Guindulain M, Berrade Zubiri S, Dura Travé T, Oyarzábal Irigoyen M. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014;5 Suppl(2):49-57.
30. Chaler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, *et al.* Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. Clin Chem Lab Med. 2012;50(5):885-90. doi: 10.1515/cclm-2011-0495
31. Baena MG, Carral F, Roca MM, Cayón M, Ortego J, Aguilar-Diosdado M. Prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Av Diabetol. 2010 [acceso 05/03/2021];26(1):42-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134323010610095>
32. Palacio Rojas M, Añez R, Núñez Nava T, Mejía Fernández E, Alcivar Banguera R, Rojas Páez R, *et al.* Disfunción Tiroidea Subclínica. Med Interna (Caracas). 2017 [acceso 05/03/2021];33(4):197-207. Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/439/432>
33. Escobar M, Villamil M, Ruiz O. Prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina en jóvenes con hipotiroidismo subclínico y clínico. Med Laborator. 2011 [acceso 28/02/2021];17(7):351-7. Disponible en: https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Prevalencia+de+anticuerpos+antiperoxidasa+y+antitiroglobulina+en+j%C3%B3venes+con+hipotiroidismo+subcl%C3%ADnico+y+cl%C3%ADnico&btnG=
34. Liberman GC. Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos. Rev Med Clin. Conde. 2013 [acceso 05/03/2021];24(5):735-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013702177>

35. Ross D, Burch H, Cooper D, Greenlee M, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
36. Carvajal Martínez F, Marín Julià S, Basuan JM, Piz Ramos Y, Gómez Hernández J, García Sáez J. Hipotiroidismosubclínicoenniños y adolescentes: su importancia. *Ciencia Salud*. 2018[acceso 25/02/2021];2(2):33-40. Disponible en: <http://repositoriobiblioteca.intec.edu.do/handle/123456789/2322>
37. Callaú Briceño A. Hipotiroidismo subclínico. *Rev Méd Costa Rica Centroam*. 2013; LXX (608):615-20.
38. Gonzáles Rodríguez RI, Jiménez Escobar I, CondeLozano A, Arzate Soriano RE. Tiroiditis de Hashimoto en una adolescente con Obesidad. *Rev Científica Ciencia Méd*. 2019[acceso 05/03/2021];22(1):62-7. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332019000100011&script=sci_arttext
39. Génesis Coral PM, Vélez Carrillo KF. Disfunción tiroidea subclínica y variación del peso corporal en pacientes de 25- 40 años atendidos en el Centro Médico “Buen Vivir” Cantón Montecristi 2019 [tesis]. Jipijapa-Manabí: Universidad Estatal del Sur de Manabí; 2020[acceso 05/03/2021]. Disponible en: <http://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/2205>
40. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: Natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 (Suppl 1):23-8. doi: 10.4274/jcrpe.851
41. HollowellJG,StaeblingNW,Flanders WD,Hannon WH, GunterEW,SpencerCA, *et al.* SerumTSH, T4,andthyroidantibodiesinthe UnitedStatespopulation(1988to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182
43. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age- gender-, and ethnicityspecific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21(1): 5–11. doi: 10.1089/thy.2010.0092
43. Rivera Ramírez NI. Enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Consulta de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizarraga “. Valencia, junio 2009-2012 [tesis]. Valencia: Universidad de Carabobo; 2013.

44. Arcos Hidalgo MJ. Diabetes mellitus tipo 1 y Tiroiditis de Hashimoto en una paciente femenina de 8 años [tesis]. Quito: Universidad San Francisco de Quito; 2018 [acceso 05/03/2021]. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/7603>
45. Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Actualización en patología tiroidea. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p.161-74.
46. Valdés Alonso MC, Basain Valdés JM. Síndrome poliglandular autoinmunitario. En: Coto Hermosilla C, editor científico. Reumatología Pediátrica. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. p. 423-447.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

José María Basain Valdés: conceptualización, análisis formal, tratamiento de la bibliografía; redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

María del Carmen Valdés Alonso: análisis formal, tratamiento de la bibliografía; redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Lucía Llopiz Herrera: tratamiento de la bibliografía; redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Margarita Pérez Martínez: análisis formal, tratamiento de la bibliografía; redacción – revisión y edición.

María de los Ángeles González Pino: análisis formal, tratamiento de la bibliografía; redacción – revisión y edición.

Cecilia Pérez Gesen: análisis formal, tratamiento de la bibliografía; redacción – revisión y edición.