Juan Pablo Hayes Dorado

Temas Pediátricos: TIROIDES

2025



Temas Pediátricos: Tiroides

Juan Pablo Hayes Dorado

2025

Claudia, Johannes y Vanessa …
Amor y Fe …
Bondad e Inteligencia …
Belleza y Fortaleza ...

Temas Pediátricos: Tiroides
Dr. Juan Pablo Hayes Dorado
Pediatra - Endocrinología pediátrica
https://drjuanpablohayesdorado.com/

USO EXCLUSIVO PARA MÉDICOS PEDIATRAS

Amparo Impresiones.
Calle Florida Nº 1110.
1ra. edición.
500 ejemplares.
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.
2025.

Índice

Prólogo …… Pág. 4

Prefacio …….... Pág. 5

1.- Glándula tiroides ……... Pág. 6

2.- Hipotiroidismo …….. Pág. 16

3.- Hipotiroidismo congénito …….. Pag.17

4.- Hipotiroidismo adquirido ……. Pág. 33

5.- Hipotiroidismo subclínico …… Pág. 41

6.- Hipertiroidismo …… Pág. 47

7.- Hipertiroidismo en el recién nacido …….. Pág. 60

8.- Bocio ……. Pág. 64

9.- Nódulo tiroideo ……. Pág. 68

10.- Cáncer de tiroides ……... Pág. 75

11.- Enfermedad no tiroidea …….. Pág. 83

Referencias bibliográficas …….. Pág. 88

Otras obras del autor …….. Pág. 91

Prólogo

Es un orgullo escribir el prólogo de este libro, "Temas Pediátricos: Tiroides".

Los tiempos que vivimos son difíciles, sin embargo, la actividad académica no debe detenerse, el aprendizaje debe continuar; el conocimiento científico nos permite trabajar de mejor manera.

Las revisiones de este libro están descritas de manera didáctica y con referencias bibliográficas muy actualizadas. Tengo la certeza que la obra será bien recibida por todos los lectores.

El escribir un texto médico no es tarea sencilla, requiere mucho tiempo y gran esfuerzo.
Leí los anteriores ocho libros de Juan Pablo; los diferentes temas fueron de mucha utilidad para nosotros, médicos que atendemos niños.

Felicito a Juan Pablo por elaborar esta obra. Es un privilegio trabajar con él, amigo y colega hace muchos años, en el Departamento de Pediatría del "Hospital Santa Cruz" de la Caja Petrolera de Salud.

Finalmente felicito a todos ustedes por leer "Temas Pediátricos: Tiroides".

Dr. Gerben Justiniano Vargas
JEFE DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
"HOSPITAL SANTA CRUZ" - C.P.S.

Prefacio

Con gran satisfacción presento el libro "Temas Pediátricos: Tiroides", esperando sea de utilidad para todos ustedes, estimados colegas y amigos.

La tiroides produce hormonas que influyen de manera importante en el crecimiento y desarrollo de los niños, regulan el consumo metabólico y actúan en prácticamente todos los órganos del cuerpo; estas hormonas juegan un papel esencial en el crecimiento óseo y en la maduración cerebral, razón por la cual la disfunción tiroidea en los niños y adolescentes no sólo provoca alteraciones metabólicas propias de los adultos, sino que tiene un efecto fundamental sobre el crecimiento y la maduración de los tejidos.

El diagnóstico de enfermedades tiroideas en niños es verdaderamente importante; el médico pediatra es fundamental para diagnosticar precozmente los diferentes trastornos tiroideos. Si un problema en la tiroides no es tratado a tiempo puede repercutir gravemente en el desarrollo físico e intelectual del niño.

Este libro tiene como objetivo describir de manera concreta y didáctica, aspectos importantes en la atención de niños que acuden a consulta por presentar diversas patologías tiroideas.
Se exponen los diferentes contenidos, con conceptos actualizados, permitiendo que con una lectura ágil se comprendan los enunciados científicos de los diversos temas explicados.

También se puede acceder, de manera gratuita, a la versión electrónica de este libro, como documento PDF, en el sitio web: https://drjuanpablohayesdorado.com/

Juan Pablo Hayes Dorado

Glándula tiroides



Glándula tiroidea. Leonardo da Vinci. 1500.

Anatomía e histología:

La tiroides es uno de los órganos endocrinos más grandes, con un gran potencial de crecimiento.
La tiroides agrandada, denominada bocio, puede pesar hasta varios cientos de gramos.
La tiroides normal consta de dos lóbulos unidos por el istmo. Los lóbulos individuales normalmente tienen un polo superior puntiagudo y un polo inferior romo que se fusiona medialmente con el istmo.
En el 10% al 30% de los individuos, un lóbulo piramidal es discernible como una proyección similar a un dedo dirigida hacia arriba desde el istmo, comúnmente a la izquierda.
El lóbulo derecho es a menudo el más grande de los dos y tiende a agrandarse más en los trastornos asociados con un aumento difuso en el tamaño de la glándula.

Dos pares de vasos constituyen el suministro de sangre arterial principal: la arteria tiroidea superior, que se origina de la arteria carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, que se origina de la arteria subclavia.

Las estimaciones del flujo sanguíneo tiroideo oscilan entre 4 y 6 mL/minuto/gramo, mayor al flujo sanguíneo a los riñones (3 mL/minuto/gramo).

La glándula está compuesta por unidades esféricas estrechamente empaquetadas denominadas folículos, que interactúan con los capilares fenestrados para formar "unidades angio-foliculares", necesarias para la secreción de la hormona tiroidea. El interior del folículo está lleno del coloide proteico que normalmente forma el componente principal de la masa tiroidea total. En la sección transversal, el tejido tiroideo aparece como estructuras en forma de anillo estrechamente empaquetadas, que consisten en una sola capa de células tiroideas que rodean un lumen. El diámetro de los folículos varía considerablemente, incluso dentro de una sola glándula, pero tiene un promedio de alrededor de 200 nm.

Las células foliculares varían en altura con el grado de estimulación glandular, volviéndose columnares cuando están activas y cuboidales cuando están inactivas.
El epitelio descansa sobre una membrana basal que es rica en glicoproteínas que separan las células foliculares de los capilares circundantes.
De 20 a 40 folículos están demarcados por tabiques de tejido conectivo para formar un lóbulo suministrado por una sola arteria.
Los tirocitos dentro de un folículo pueden mostrar heterogeneidad funcional.

En la microscopía electrónica, el epitelio folicular tiroideo tiene muchas características en común con otras células secretoras y algunas peculiares de la tiroides. Desde el ápice de la célula folicular, numerosas microvellosidades y cilios primarios se extienden hacia el coloide.
En esta superficie de la célula ocurren la yodación, la exocitosis y la reabsorción coloidal, los pasos iniciales necesarios para la secreción hormonal.
El núcleo no tiene características distintivas y el citoplasma contiene un extenso retículo endoplásmico (ER) cargado de microsomas. El ER está compuesto por una red de túbulos amplios irregulares que contienen tiroglobulina (Tg) inmadura. El componente carbohidrato de la Tg se añade a este precursor en el aparato de Golgi más apical. Los lisosomas y las mitocondrias están dispersos por todo el citoplasma.

La estimulación por la tirotropina (TSH) da como resultado el agrandamiento del aparato de Golgi, la formación de pseudópodos en la superficie apical y la aparición de muchas gotas que contienen coloide en la parte apical de la célula.

La tiroides también contiene células C parafoliculares, que secretan calcitonina. Estas células descansan entre las células del epitelio folicular o en el intersticio tiroideo. Se diferencian de las células del epitelio folicular en que no bordean el lumen folicular y son ricas en mitocondrias.

Yodo y la síntesis de hormonas tiroideas:

Para producir hormonas tiroideas en cantidad adecuada para satisfacer las necesidades del organismo, la tiroides requiere la absorción de yoduro, su transferencia al coloide y su oxidación por la peroxidasa tiroidea (TPO) para permitir la síntesis de tiroxina (T4).
La producción de hormonas tiroideas requiere la síntesis de la glicoproteína tiroglobulina (Tg).
Los residuos específicos de tirosina de los homodímeros de Tg se yodan en el borde apical de la célula tiroidea para formar MIT (monoyodotirosina) y DIT (diyodotirosina).

La organificación del yoduro requiere la presencia de peróxido de hidrógeno (H2O2), generado por las oxidasas duales (DUOX1 y DUOX2) y la TPO, que cataliza la oxidación del yoduro y su transferencia a residuos de tirosina seleccionados de Tg. La TPO también cataliza el acoplamiento de dos moléculas de DIT, o de DIT y MIT, lo que lleva a la formación de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), respectivamente, que luego se almacenan dentro del coloide, como parte de la molécula Tg.

La pinocitosis del coloide almacenado conduce a la formación de fagolisosomas, gotitas coloides en las que la Tg es digerida por proteasas específicas para liberar T4, T3, DIT y MIT a medida que la gota se transloca hacia la porción basal de la célula. Las hormonas T4 y T3 en fagolisosomas se secretan en la membrana celular basolateral, para salir de la célula y entrar en la circulación. Por el contrario, las tirosinas DIT y MIT son degradadas por la yodotirosina deshalogenasa (DEHAL1 o yodotirosina desyodinasa), permitiendo así el reciclaje del yoduro.

La síntesis de hormonas tiroideas requiere la expresión de una serie de proteínas específicas de las células tiroideas. Además de la Tg y la TPO, se requiere del receptor de TSH (TSHR) para transducir los efectos de la TSH extracelular, para una síntesis hormonal eficiente.

Yodo dietético:

La formación de cantidades normales de hormonas tiroideas requiere la disponibilidad de cantidades adecuadas de yodo exógeno para compensar las pérdidas fecales de aproximadamente 10 a 20 µg de yodo de las yodotironinas como glucurónidos y alrededor de 100 a 150 µg como yodo urinario. En adultos, la absorción de yoduro es superior al 90%.
Se requieren al menos 100 µg de yodo por día para evitar los signos de deficiencia de yodo. La concentración de yoduro en el líquido extracelular es de 10 a 15 µg/L. La tiroides contiene el grupo más grande de yodo corporal (aproximadamente 8.000 µg), la mayoría del cual está en forma de DIT y MIT.

Metabolismo del yoduro por la célula tiroidea:

El folículo tiroideo, unidad funcional de la tiroides, es esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. Debido a que la concentración de yoduro en el plasma es baja, se requiere que la célula tiroidea concentre las cantidades necesarias de este elemento. La captura de yoduro es realizada por la proteína de membrana basolateral NIS, que está codificada por el gen SLC5A5. El transporte de yoduro es un proceso activo que depende de la presencia de un gradiente de sodio, a través de la membrana basal de la célula tiroidea.

Oxidación y organificación del yoduro:

Después de alcanzar el lumen folicular, el yoduro participa en una serie de reacciones que conducen a la síntesis de las hormonas tiroideas. El primero de ellos implica la oxidación rápida del yoduro y su incorporación resultante en las yodotirosinas hormonalmente inactivas MIT y DIT, proceso denominado organificación.

Las reacciones de yodación que conducen a la formación de yodotirosinas ocurren dentro de la Tg. La oxidación del yoduro tiroideo está mediada por la enzima TPO y requiere el H2O2 (peróxido de hidrógeno) generado por las enzimas DUOX1 y DUOX2 dependientes del calcio, siendo la DUOX2 el principal contribuyente, gracias a sus niveles altos de expresión en la tiroides.

Síntesis de yodotironina:

Las yodotirosinas MIT y DIT son precursores de las yodotironinas hormonalmente activas, T4 y T3. La síntesis de T4 requiere la fusión, catalizada por la TPO, de dos moléculas de DIT. La síntesis eficiente de T4 y T3 en la tiroides requiere de Tg.

Almacenamiento y liberación de la hormona tiroidea:

La tiroides es única entre las glándulas endocrinas en virtud de la gran cantidad de hormonas que contiene y la baja tasa de recambio hormonal (1% por día). El depósito proporciona una protección prolongada contra el agotamiento de la hormona circulante en caso de cesar su síntesis (cantidad suficiente para mantener un estado eutiroideo durante 50 días).

El primer paso en la liberación de la hormona tiroidea es la endocitosis del coloide del lumen folicular por dos procesos: macropinocitosis por pseudópodos formados en la membrana apical y micropinocitosis por pequeñas vesículas recubiertas que se forman en la superficie apical. Ambos procesos son estimulados por la TSH; se cree que la micropinocitosis predomina en los seres humanos.

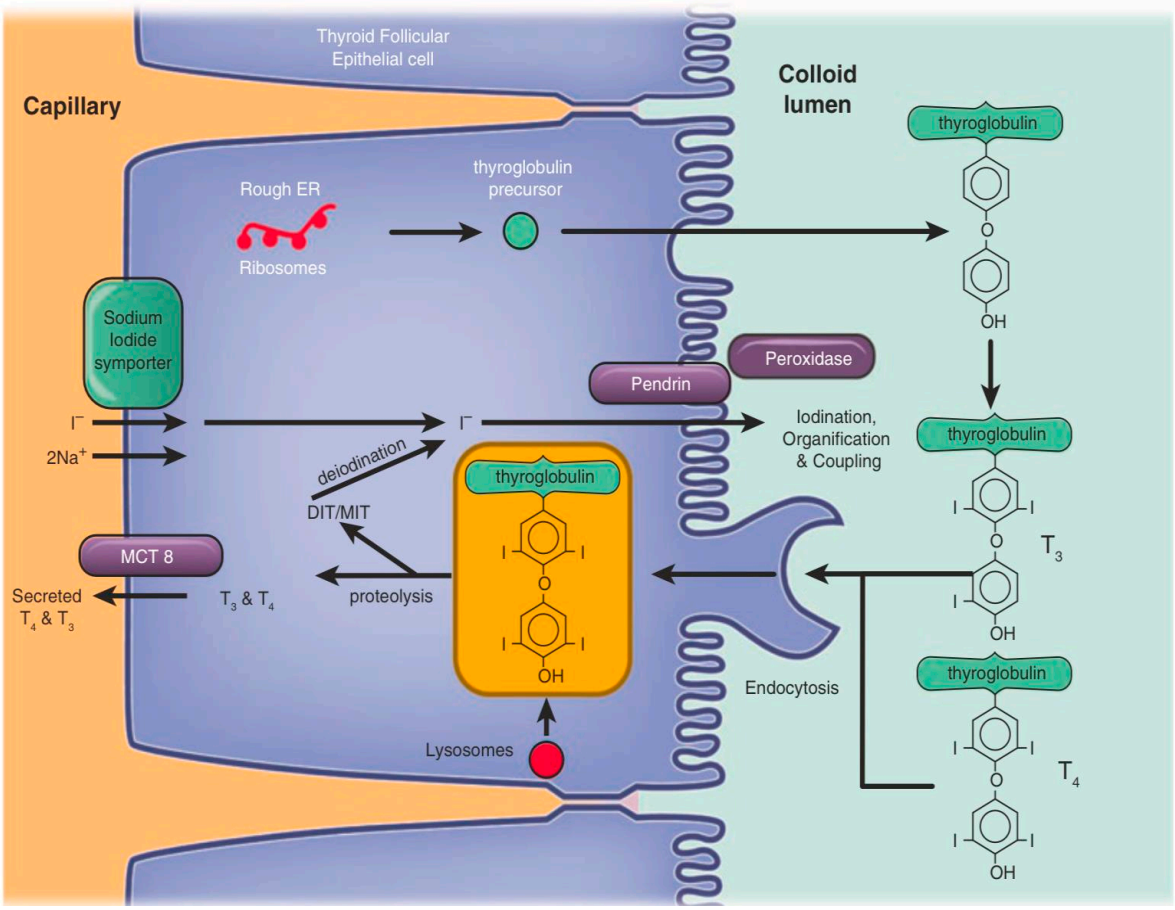
Después de la endocitosis, las vesículas endocíticas se fusionan con los lisosomas, y la proteólisis es catalizada por catepsina D, activa al pH ácido del lisosoma.
Las yodotirosinas MIT y DIT liberadas de la Tg son desyodadas por la yodotirosina desyodinasa dependiente de NADPH, denominada también yodotirosina deshalogenasa 1 (DEHAL1/IYD); el yodo liberado se recicla.

Las hormonas tiroideas se liberan de la Tg en el lisosoma, se transfieren al citosol y posteriormente al plasma. La salida en la membrana basolateral implica el transportador de la hormona tiroidea MCT8.

Se desconoce la contribución de la desyodación tiroidea de T4 a la secreción de T3 en humanos, bajo condiciones fisiológicas. La proporción de T4:T3 en la Tg humana es de 15:1; la proporción molar de T4 a T3 en la secreción tiroidea es de aproximadamente 10:1.

Desyodación de las yodotirosinas:

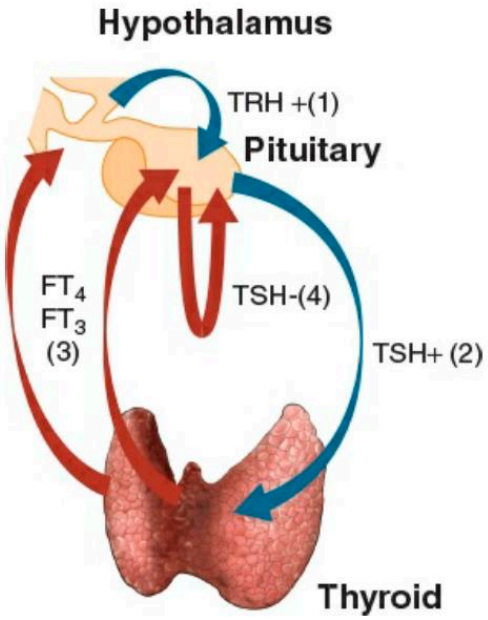
Además del transporte activo de yoduro del fluido extracelular, el yoduro intracelular también es generado por la acción de la enzima DEHAL1 o yodotirosina desyodinasa (IYD). El yoduro liberado se recicla y entra en el lumen folicular para la síntesis de hormonas tiroideas.



Célula folicular tiroidea.- Producción de hormonas tiroideas:
El yoduro ingresa en la célula folicular por transporte activo, desde el vaso sanguíneo. Después el yoduro transita por la célula hacia el coloide y sale de la célula vía pendrina. Luego el yoduro es oxidado por la peroxidasa a yodo, en la membrana apical. La tirosina, aminoácido que forma parte de la tiroglobulina en el coloide, se organifica mediante la adición de yodo a la tiroglobulina, formando la monoyodotirosina (MIT) o la diyodotirosina (DIT). Dos moléculas DIT se combinan en tetrayodotironina o tiroxina (T4); una MIT y una DIT forman triodotironina (T3). El complejo tiroxina-tiroglobulina ingresa a la célula folicular por endocitosis, donde las proteasas lisosómicas, catepsinas, liberan la hormona tiroidea de la tiroglobulina en el citoplasma. El transportador de monocarboxilatos 8 (MCT8) promueve entonces la secreción de T4 y T3 en la circulación por transporte activo.

Papel de la tirotropina (TSH):

Todos los pasos en la formación y liberación de hormonas tiroideas son estimulados por la TSH, secretada por las células tirotropas pituitarias.
Las células tiroideas expresan el TSHR, un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G de la glicoproteína G.



Regulación tiroidea - Eje hipotalámico pituitario tiroideo (HPT).
Puntas de flechas azules: Estimulación. Puntas de flechas rojas: Inhibición.

Hormonas tiroideas en tejidos periféricos:

Transporte de plasma:

Las transformaciones metabólicas de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos determinan su potencia biológica y regulan sus efectos biológicos.
Existen varias yodotironinas y sus derivados metabólicos en el plasma; la T4 es la que presenta mayor concentración, siendo directamente secretada por la glándula tiroides. La T3 también es liberada por la tiroides, pero aproximadamente el 80% deriva de los tejidos periféricos, por la eliminación enzimática de un átomo de yodo de la T4 (anillo exterior o monodesyodación de 5').

Las otras yodotironinas y sus derivados se generan en los tejidos periféricos, a partir de la T4 y la T3, siendo las principales la 3,3',5'-triyodotironina (T3 inversa o rT3) y la 3,3'-diyodo-L-tironina (3,3'-T2).

Las yodotironinas son poco solubles en agua; se unen reversiblemente a las proteínas plasmáticas. La T4 está asociada principalmente con la TBG (globulina de unión a la tiroxina), la transtiretina (TTR; anteriormente denominada prealbúmina de unión a la T4 o TBPA) y la albúmina. Entre el 75% y 80% de la T3 está unida a la TBG, el resto a la TTR y albúmina.

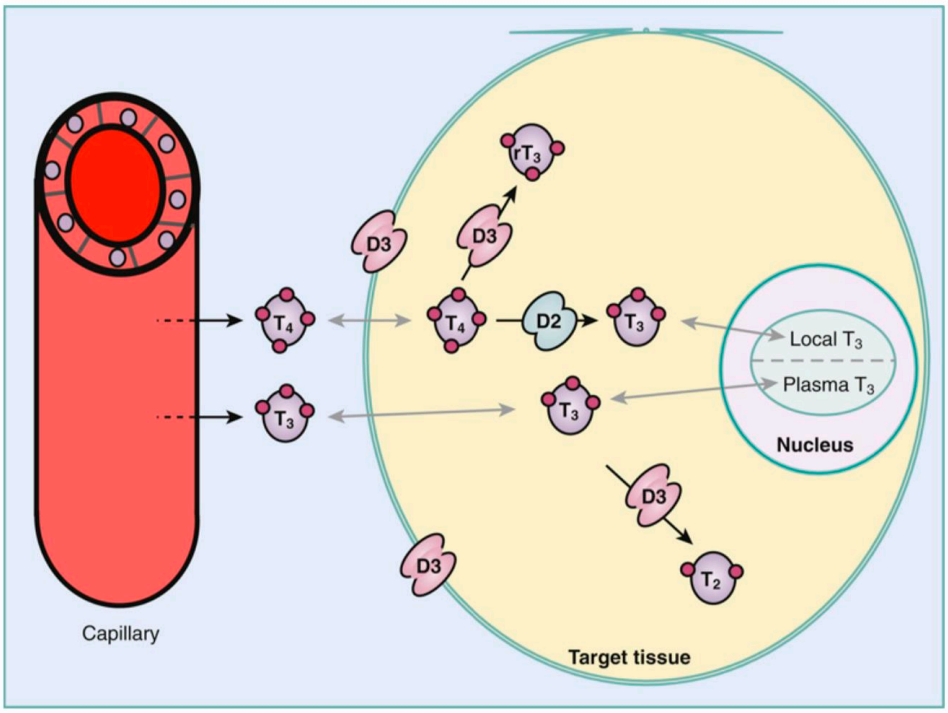
Hormonas tiroideas libres:

Debido a que la mayor parte de la T4 y la T3 circulantes están unidas a la TBG, su concentración y grado de saturación son los principales determinantes de la fracción libre de T4. La unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas altera su metabolismo.
La excreción urinaria insignificante de T3 y T4 se debe a la filtrabilidad limitada de los complejos de proteínas de unión a hormonas en el glomérulo.

La T4 libre representa aproximadamente el 0,02% de la T4 total (alrededor de 20 pmol/L, 1,5 ng/dL). La afinidad aproximadamente 20 veces menor de la TBG por la T3 da como resultado una mayor proporción de T3 no unida (0,30% de la T3 total).

Desyodación de la yodotironina:

La vía más importante para el metabolismo de la T4 es su monodesyodación del anillo externo (5') para generar la hormona tiroidea activa, T3. Esta reacción es catalizada por las desyodinasas tipo 1 y 2 (D1 y D2), representando la fuente de más del 80% de la T3 circulante en humanos. La desyodación del anillo interno, un paso de inactivación, es catalizada principalmente por la D3, que inactiva la T3, convirtiendo la T4 en rT3.



Activación e inactivación de la hormona tiroidea en una célula con desyodinasas D2 y D3.

Recambio de la hormona tiroidea:

La tasa fraccional de recambio de la T4 en la periferia es de aproximadamente el 10% por día (vida media de 6,7 días). La cinética del metabolismo de la T3 difiere de la de T4, en parte debido a su afinidad de 10 a 15 veces menor por la TBG.
El volumen de distribución de la T3 es aproximadamente cuatro veces el de T4 y su tasa fraccional de recambio es de aproximadamente el 60% por día.
A una concentración sérica normal de T3 de 1,8 nmol/L (120 ng/dL), 50 veces más baja que la de T4, la producción diaria de T3 es de aproximadamente 50 nmol (33 µg), o alrededor del 46% de la de T4.

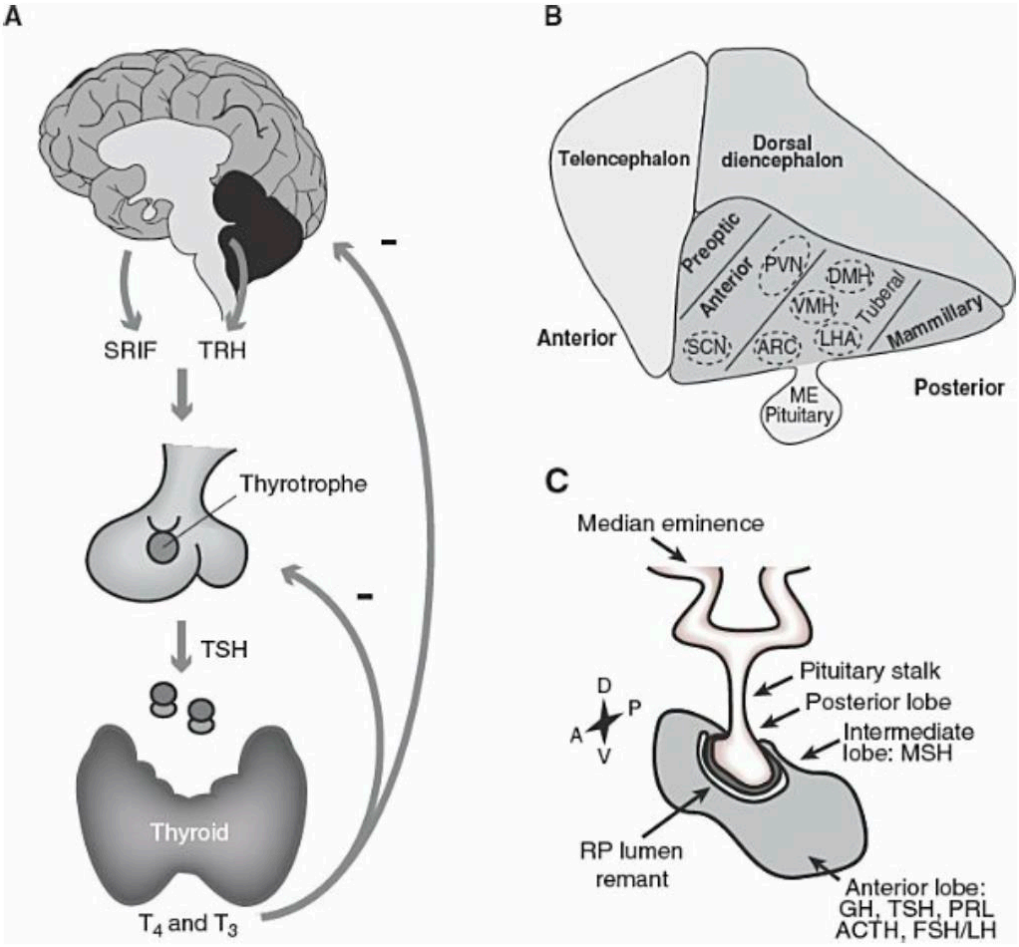
La rápida tasa de aclaramiento metabólico del producto de la desyodación del anillo interno T4, rT3, y la baja concentración en plasma (0,25 nmol/L o 15 ng/dL) se combinan para producir tasas de producción diaria de rT3 de aproximadamente 45 nmol. Por lo tanto, alrededor del 80% de la T3 y toda la producción de rT3 en humanos pueden explicarse mediante la desyodación periférica de T4, hallazgos acordes a la elevada proporción de T4:T3 (15:1) y T4:rT3 (100:1), en la Tg humana.

Mecanismo de acción de la hormona tiroidea:

Las hormonas tiroideas actúan uniéndose a TR (receptores de hormona tiroidea) nucleares específicos, que, a su vez, se unen al ADN, generalmente como un heterodímero con receptor X retinoide (RXR). Hay dos genes TR, α y β (THR alfa, THR beta), que se encuentran en diferentes cromosomas (TRα, cromosoma 17; TRβ, cromosoma 3). El empalme alternativo genera múltiples isoformas de proteínas (por ejemplo, TRα1, α2, Δα1 y Δα2β1, β2), que exhiben patrones de expresión con distribución tisular variable y diferencias temporales durante el desarrollo.

La T3 tiene una afinidad de unión 15 veces mayor para los TR que la T4, lo que explica su papel predominante como hormona tiroidea activa. Hay preferencias específicas de los tejidos en la expresión de los diversos TR, lo que sugiere que cumplen diferentes funciones en diferentes tejidos.

Regulación de la función tiroidea.- Eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT):

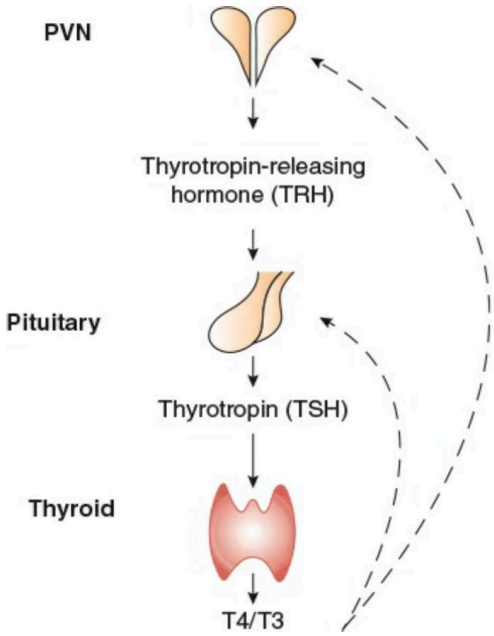


La tiroides participa con el hipotálamo y la pituitaria en un bucle clásico de control de retroalimentación. Además, existe una relación inversa entre el nivel de yodo en la tiroides y la tasa fraccional de formación de hormonas. Tales mecanismos de autorregulación estabilizan la tasa de síntesis hormonal a pesar de las fluctuaciones en la disponibilidad de yodo.

La estabilidad en la producción de hormonas se logra en parte porque la gran reserva intraglandular de hormonas amortigua el efecto de aumentos o disminuciones agudas en la síntesis hormonal. Los mecanismos de autorregulación dentro de la glándula, a su vez, tienden a mantener una reserva constante de hormonas tiroideas.

Finalmente, el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-pituitaria detecta variaciones en la disponibilidad de hormonas tiroideas libres, por pequeñas que sean, y actúa para corregirlas. Los tanicitos hipotalámicos desempeñan un papel en la regulación homeostática del eje HPT para mantener los niveles de hormonas tiroideas circulantes en un rango fisiológico estrecho.

Eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT):



Función tiroidea en el recién nacido:

El nivel medio de T4 en el suero de cordón es de 150 nmol/L (12 µg/dL).
Las concentraciones séricas de TBG son elevadas, pero no tan altas como las maternas.
Los valores de T4 libre son ligeramente más bajos que las de la madre.
Las concentraciones séricas de T3 del cordón umbilical son bajas (0,8 nmol/L o 50 ng/dL).

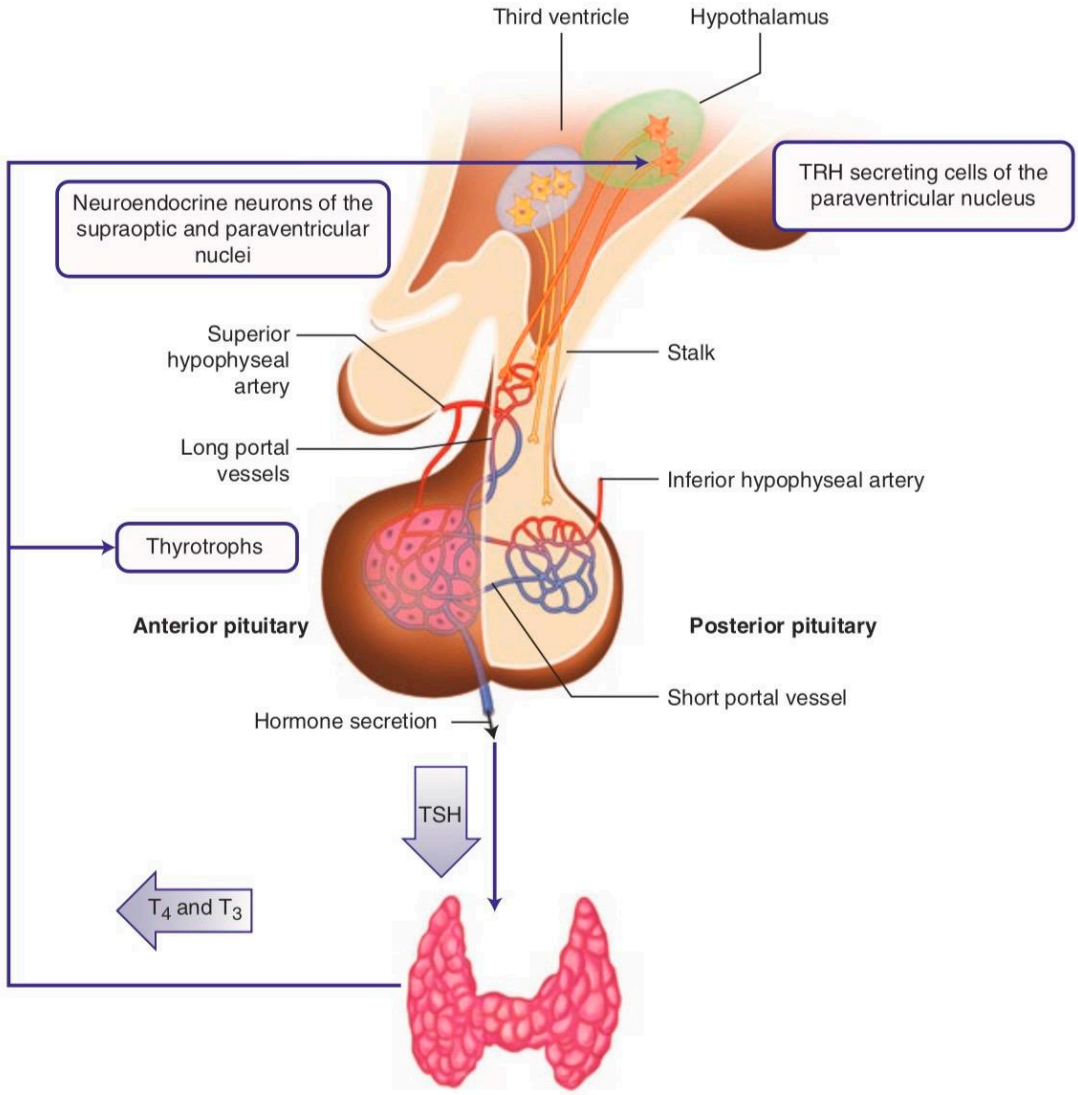
Después del parto, el nivel sérico de TSH en el recién nacido aumenta rápidamente a un máximo alrededor de 2 a 4 horas después del nacimiento, volviendo a su valor inicial en 48 horas. Son típicos valores superiores a 60 mU/L. Se cree que esta oleada neonatal de TSH ocurre en respuesta a la rápida reducción de la temperatura ambiente después del parto.

Como respuesta, las concentraciones séricas de T4, T3 y Tg aumentan rápidamente durante las primeras horas después del parto y están en el rango de hipertiroidismo durante las primeras 24 horas de vida.

Los prematuros tienen un eje hipotalámico pituitario tiroideo (HPT) inmaduro con valores bajos de T4, T3 y TSH. Los niveles de T4, TBG y T4 libre tienden a correlacionarse con la edad gestacional. En los prematuros también se observa un aumento atenuado de la TSH después del parto.

Por otro lado, cuando la prematuridad se acompaña de complicaciones, como el síndrome de dificultad respiratoria o problemas nutricionales, las concentraciones de T4 y especialmente de T3 pueden disminuir, como resultado de una combinación de la producción reducida de TBG, la inmadurez de la glándula tiroides, la supresión del eje hipotalámico pituitario debido a la enfermedad, la menor conversión de T4 a T3 y el aumento en la actividad de la D3. Estos cambios son similares a los evidenciados en adultos con enfermedad grave.

Las tasas de producción de hormonas tiroideas son más altas por unidad de peso corporal en neonatos y lactantes que en adultos. El requerimiento diario de levotiroxina (L-T4) es de aproximadamente 10 µg/kg en el recién nacido, disminuyendo progresivamente a 1,6 µg/kg en el adulto.



Eje hipotalámico pituitario tiroideo (HPT).

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo consiste en una disminución tisular de la actividad biológica de las hormonas tiroideas:

* Por una deficiente producción.
* Por una resistencia periférica a su acción.
* Por alteración de su transporte o de su metabolismo.

El hipotiroidismo puede ser:

*** Congénito:**

- Hereditario / Esporádico.
- Permanente / Transitorio.

*** Adquirido.**

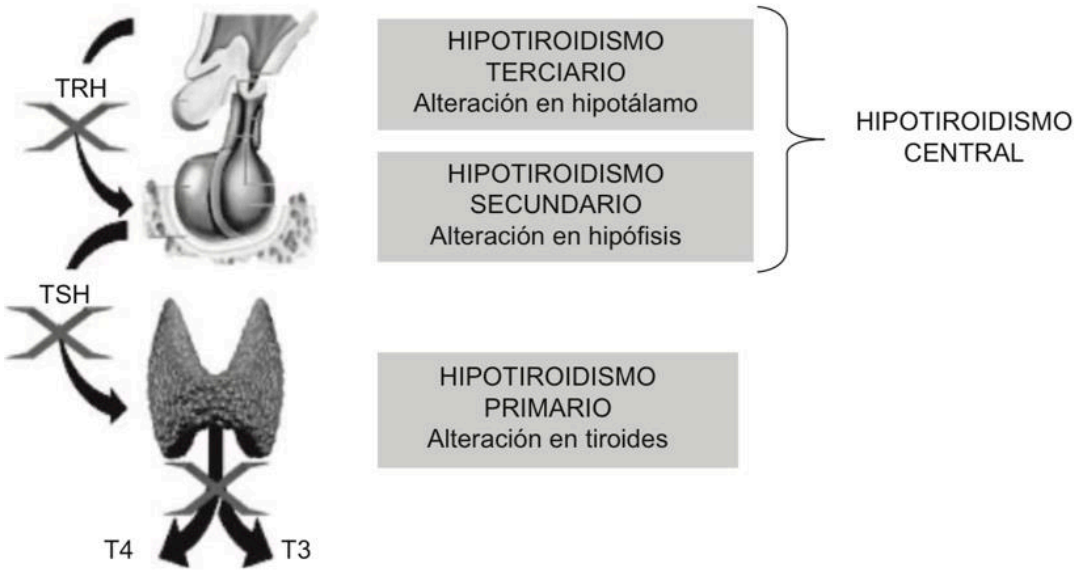
En función del nivel de afectación el hipotiroidismo se clasifica en:

*** Primario:** de origen tiroideo.

*** Central:** de origen pituitario o de origen hipotalámico.

*** Periférico:** por menor acción de las hormonas tiroideas (HT).

Clasificación anatómica del hipotiroidismo:



Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito (HC) primario es la causa más frecuente de las endocrinopatías del recién nacido (RN), siendo su incidencia de 1/2.000 - 3.000 RN.

El HC primario puede ser permanente o transitorio en función de la etiología:
El 80% de los casos son hipotiroidismos permanentes y el resto transitorios.

El HC central tiene una prevalencia estimada de 1 caso por cada 16.000 RN.

EL HC tiene una extraordinaria importancia en el niño por su potencial repercusión sobre el desarrollo intelectual, ya que las hormonas tiroideas (HT) son imprescindibles para el desarrollo cerebral en las etapas prenatal y postnatal.

En la primera mitad de la gestación las HT son de procedencia exclusivamente materna y a partir de la semana 20 su procedencia es mixta, materna y fetal.

El impacto del HC en el neurodesarrollo no está claro; en neonatos tratados rápidamente, algunos estudios informan de un desarrollo subóptimo a largo plazo, mientras que otros indican un desarrollo normal.

Las variables importantes a considerar incluyen la gravedad del HC subyacente, el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento, la dosis de levotiroxina (L-T4) requerida y la frecuencia de los controles.

Los niños con HC grave, incluso si se tratan con prontitud, ya presentaron un grado de deficiencia de HT en la vida temprana y las diferencias sutiles en la función motora y el neurodesarrollo identificadas posteriormente pueden reflejar esto.

La puesta en marcha de los programas de cribado o pesquisa neonatal ha permitido evitar el retraso mental de los niños que lo padecen.

El 65% del HC primario se debe a defectos en el desarrollo tiroideo, incluyendo atireosis, ectopia, hemiagenesia e hipoplasia. En estos casos, otros órganos se ven afectados con frecuencia, ya que los genes involucrados a menudo desempeñan un papel central en los procesos embrionarios clave del desarrollo que afectan a múltiples tejidos.

En el 35% restante de los casos de HC primario, el desarrollo y la diferenciación de la tiroides son normales, pero uno de los pasos clave en la producción de hormonas tiroideas se ve afectado (dishormonogénesis tiroidea), como la absorción u organificación del yodo; o la síntesis, almacenamiento o liberación de la tiroglobulina.

El HC central es menos común que el HC primario y, en la mayoría de los casos, es parte de las deficiencias combinadas de hormonas pituitarias, excepto por las mutaciones bialélicas en la subunidad beta de la TSH y el receptor de la hormona liberadora de tirotropina.

I) Hipotiroidismo congénito primario:

a) Permanente
* Disgenesias tiroideas, como agenesia, hipoplasia, ectopia, hemiagenesia:
  - Esporádicas.
  - Genéticas: NKX2-1, PAX-8, FOXE1, NKX2-5, GLIS3, CDCA8, JAG1, NTN1, TUBB1.
* Dishormonogénesis:
  - Defecto de captación del yodo: gen SLC5A5 (NIS).
  - Defecto de organificación del yodo:
    * Déficit de tiroperoxidasa: gen TPO.
    * Déficit generación de H202: gen DUOX2, DUOXA2.
  - Defecto de síntesis de tiroglobulina: gen TG.
  - Síndrome de Pendred: gen SLC26A4 (pendrina).
  - Defecto de desyodación: gen IYD (DEHAL1).
  - Insensibilidad a la TSH: genes TSHR y GNAS.

b) Transitorio
* Iatrogenia.
* Exceso de yodo.
* Déficit de yodo.
* Inmunitario.
* Genético: DUOX2 y DUOXA2.

II) Hipotiroidismo congénito central:

a) Permanente
* Déficit de TRH
* Déficit de TSH:
  - Aislado: gen TSHB, THRR, TBL1X, IRS4.
  - Combinado: gen IGSF1; PROP1, POUF1, HESX1, SOX3, OTX2, LHX3, LHX4.

b) Transitorio
* Prematuridad.
* RN de madre con enfermedad de Graves.

III) Hipotiroidismo por sensibilidad disminuida a las hormonas tiroideas:

* Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas:
  - Déficit de receptor tipo beta.
  - Déficit de receptor tipo alfa.

* Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas:
  - Defecto del gen MCT8.

* Defecto del metabolismo de hormonas tiroidea.
  - Defecto del gen SBP2.

Clínica:



Examen físico de la tiroides en el neonato.

En el período neonatal las manifestaciones clínicas de HC pueden pasar desapercibidas, siendo diagnosticadas gracias a la pesquisa o cribado neonatal.

Se puede calcular el "índice clínico de Letarte", que se considera sugestivo de HC cuando alcanza una puntuación superior a 4.

Índice clínico de Letarte.- Hipotiroidismo neonatal:

* Problemas de alimentación: 1 punto.
* Estreñimiento: 1 punto.
* Inactividad: 1 punto.
* Hernia umbilical: 1 punto.
* Macroglosia: 1 punto.
* Piel moteada: 1 punto.
* Piel seca: 1,5 puntos.
* Fontanela posterior mayor de 5 cm^2: 1,5 puntos.
* Facies típica: 3 puntos.

En el hipotiroidismo central, la sintomatología suele ser más moderada y puede asociar las manifestaciones propias de otros déficits hormonales.

Por otro lado, en el síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas, las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, y pueden coexistir síntomas y signos de hipertiroidismo e hipotiroidismo.



Hipotiroidismo congénito:
Facies típica, macroglosia, puente nasal ancho, labios gruesos, hernia umbilical.

Pruebas complementarias:

Pruebas que determinan el estado de hipofunción tiroidea:

* **TSH:** piedra angular en la evaluación del estado funcional tiroideo ya que es más sensible a las variaciones del estado tiroideo que la propia T4. Un aumento de la concentración sérica de TSH es un indicador precoz y sensible de reserva tiroidea disminuida.

* **T4 total:** dado que la mayoría de la T4 total está ligada a proteínas hay que medirla conjuntamente con la TBG (globulina fijadora de tiroxina), pues una elevación o disminución de la TBG dará lugar a resultados erróneos de la T4 total, a pesar de estar el paciente eutiroideo con T4 libre normal.

* **T3 total:** su determinación tiene poco interés en el diagnóstico del hipotiroidismo, excepto en aquellas situaciones que cursan con alteración en la conversión periférica de T4 en T3 (enfermedad no tiroidea o síndrome de la T3 baja).

* **TBG:** no refleja el estado de función tiroidea y su determinación se utiliza cuando se sospeche una alteración congénita o adquirida de la misma.

* **T4 libre:** es el mejor indicador de la disponibilidad de hormonas tiroideas para los tejidos periféricos ya que es independiente de la concentración de TBG, es fisiológicamente activa, regula la secreción de TSH y su nivel se corresponde estrechamente con el estado tiroideo.

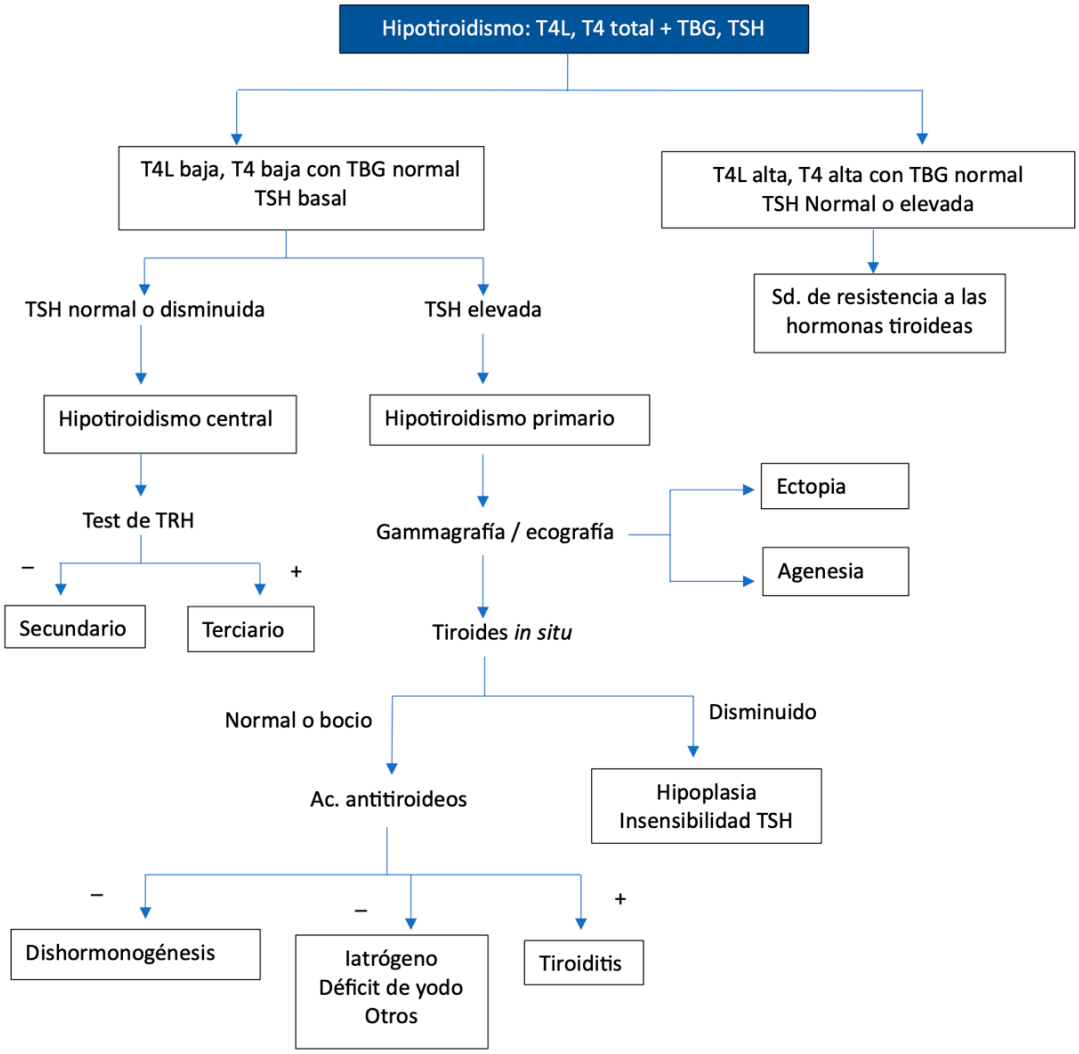
* **T3 libre:** útil en los estados hipertiroideos junto con la T4 libre.

* **rT3:** la triyodotironina inversa es un producto secundario de la desyodación de la T4 en la formación de T3, sin función fisiológica importante. Su concentración se correlaciona con la de T3, excepto en la enfermedad no tiroidea (síndrome de la T3 baja), en la que está aumentada.

* **Test de TRH:** permite conocer la reserva funcional de la tiroides. Según los valores de las hormonas tiroideas (HT), de la TSH y la respuesta al test de TRH se distinguen tres situaciones:
  a) Eutiroidismo.
  b) Eutiroidismo con reserva funcional reducida: los niveles de T4 libre son normales, la TSH basal es normal pero la respuesta de TSH al test de TRH es elevada (> 35 UI/ml).
  c) Hipotiroidismo subclínico: los niveles de T4 libre son normales, la TSH basal está elevada y la respuesta al test de TRH es igualmente elevada.

  Por otro lado, el test de TRH permite realizar el diagnóstico diferencial en el hipotiroidismo central, entre el secundario o pituitario, en el que la TSH basal no se incrementa con el estímulo de TRH, y el terciario o hipotalámico, en el que la respuesta de la TSH al TRH es elevada y mantenida.
  También es útil para el diagnóstico diferencial entre adenoma pituitario (respuesta plana) y el síndrome de resistencia generalizada a hormonas hipofisarias (respuesta exagerada).

Algoritmo diagnóstico de hipotiroidismo:



Diagnóstico etiológico:

I. Hipotiroidismo primario:

I.A.- Disgenesias tiroideas:

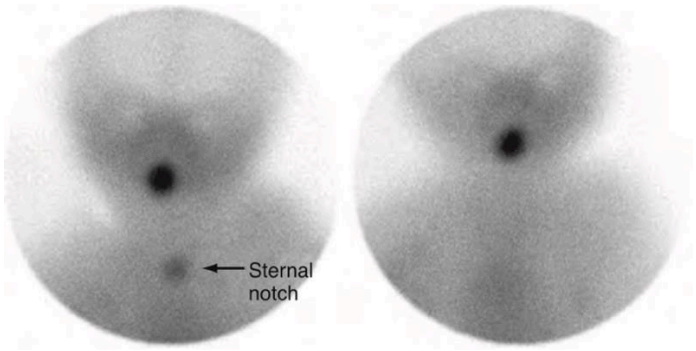
La disgenesia tiroidea se presenta en tres formas principales: ectopia (dos tercios de los casos), atireosis e hipoplasia. En la ectopia tiroidea un remanente se encuentra a lo largo de la ruta tomada por la tiroides en desarrollo a medida que desciende desde la base de la lengua hasta su ubicación final en el cuello. Los neonatos con atireosis no tienen tejido tiroideo funcional significativo y, por lo tanto, se encuentran en el extremo severo del espectro fenotípico. Los recién nacidos con hipoplasia tiroidea tienen una glándula normalmente situada que está parcialmente formada.

Las disgenesias tiroideas (DT) son la causa más frecuente de HC primario (65% de los casos) y son más prevalentes en el sexo femenino (relación 3:1).
Se clasfican en: agenesia, hipoplasia, ectopia (la sublingual es frecuente) y hemiagenesia.
La DT más frecuente es la ectopia tiroidea.

La tiroides lingual es una condición rara que afecta a aproximadamente 1 de cada 100.000 individuos. Aunque generalmente se detecta en el RN, hay casos en los que permanece desapercibida hasta la edad adulta o hasta que aparecen los síntomas debido al agrandamiento glandular. Los posibles síntomas de la tiroides lingual incluyen sensación de cuerpo extraño en la faringe, disfagia, disnea y hemorragia. Varios casos de tiroides lingual son asintomáticos y van acompañados de hipotiroidismo subclínico.

Las DT son principalmente de origen esporádico, aunque el 2% de los casos son de causa genética ligada a los factores de transcripción tiroideos; en estos casos, se asocian a otras manifestaciones extratiroideas y/o síndromes específicos. Entre un 5 a 16% de las DT se asocian a otras malformaciones (cardíacas y/o renales).

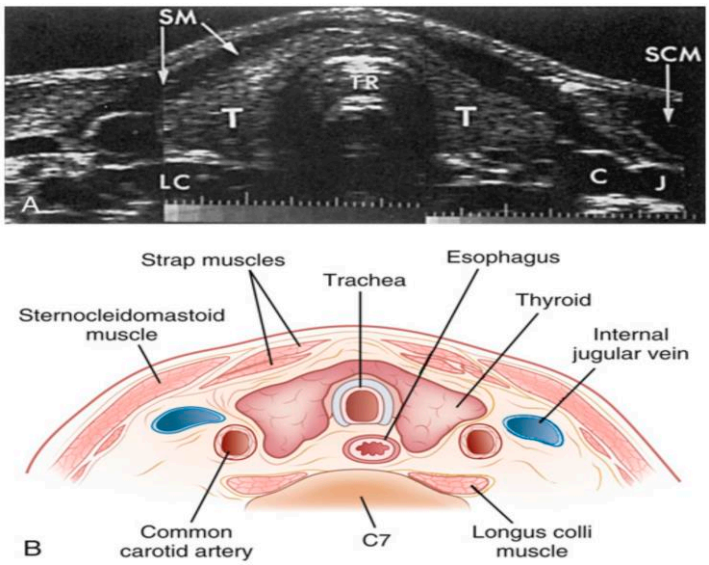
La gammagrafía tiroidea se realiza con I-123 o con Tc-99 y sirve para determinar la existencia o ausencia de la tiroides, grado de captación del isótopo y conocer su forma, tamaño y localización.



Gammagrafía tiroidea (Tc-99): Glándula ectópica (lingual). Neonato con HC.

No debe realizarse si el paciente recibe más de 7 días de terapia con L-tiroxina, ya que puede mostrar una falta de captación del isótopo, a pesar de la presencia de la tiroides.

La ecografía tiroidea permite evaluar el tamaño, localización y caracteristicas de la glándula. En el recién nacido tiene limitaciones técnicas ya que es observador-dependiente.



.Ecografía y mapa anatómico de la glándula tiroides normal.

El nivel sérico de tiroglobulina (Tg) es un marcador de la presencia o ausencia de tejido tiroideo, siendo un marcador más sensible que la propia gammagrafía. La concentración de Tg se correlaciona con la cantidad de tejido tiroideo, por lo que está muy disminuida o indetectable en las agenesias verdaderas, normal y/o elevada en las ectopias, disminuida en las hipoplasias y elevada en los hipotiroidismos congénitos transitorios.

La gammagrafía puede no detectar tejido tiroideo existente (falsas agenesias) que se pone de manifiesto por la Tg y la ecografía. El diagnóstico de "agenesia gammagráfica" exige un diagnóstico diferencial que incluye: agenesia verdadera, defecto de captación de yodo (mutación inactivadora en el gen NIS, insensibilidad a la TSH - mutación TSHR y GNAS), hipotiroidismo transitorio por exceso de yodo, hipotiroidismo transitorio por paso de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH que impiden la captación del isótopo o en situación de supresión de la TSH por tratamiento previo con L-T4.

Diagnóstico diferencial de la agenesia gammagráfica:

ETIOLOGÍA	GAMMAGRAFÍA	ECOGRAFÍA	TIROGLOBULINA
Agenesia	Ausente	Ausente	No detectable
Defecto de captación	Ausente	Presente	Elevada
Insensibilidad a TSH	Ausente	Hipoplasia	Normal o disminuida
Hipotiroidismo transitorio por Ac. bloqueantes	Ausente	Presente	Normal o disminuida
Hipotiroidismo transitorio por exceso de yodo	Ausente	Presente	Normal o elevada

I.B.- Dishormonogénesis tiroideas:

Las anomalías en uno de los pasos clave en la biosíntesis hormonal tiroidea (como la enzima peroxidasa tiroidea -TPO- o tiroglobulina) causan dishormonogénesis tiroideas. Se han descrito defectos hereditarios en prácticamente todos los pasos de la biosíntesis y secreción de hormonas tiroideas (HT) y generalmente se heredan de manera autosómica recesiva.

La dishormonogénesis no tratada puede conducir al desarrollo de bocio debido a la estimulación continua de la TSH, aunque el impacto en la generación de hormonas tiroideas es variable. Los pacientes con síndrome de Pendred (un defecto en la proteína transportadora de yodo en la membrana apical) no suelen tener disfunción tiroidea significativa en los primeros años y, por lo tanto, no son identificados por los programas de pesquisa neonatal. El peróxido de hidrógeno generado por el sistema de oxidasa dual (DUOX) ayuda a la oxidasa tiroidea (TPO) en el proceso de producción de hormona tiroidea. Los defectos en el sistema DUOX se pueden heredar de una manera autosómica dominante y son una causa bien reconocida de hipotiroidismo congénito transitorio. El hecho de que los neonatos con defectos en la síntesis de HT puedan convertirse bioquímicamente en eutiroideos refleja un cambio en la necesidad de hormona tiroidea a medida que el lactante madura.

Las dishormonogénesis (DH) son un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en bloqueo total o parcial de la síntesis de HT.
El 35% de los HC primarios se producen en glándulas localizadas in situ; de ellos, menos del 50% se deben a DH y el resto son formas transitorias.
Su expresión clínica es variable y en la mayoría de los casos el hipotiroidismo es ya detectable al nacer.

En general, estos trastornos se heredan según un patrón autosómico recesivo.

*** Defectos de captación y transporte de yodo**: Sus mutaciones producen hipotiroidismo congénito (HC) y bocio, con una expresión clínica variable en función de la ingesta de yodo, siendo la captación de yodo nula o baja.

*** Insensibilidad a la acción de la TSH:** Existen dos tipos:
- **Los defectos del receptor de TSH (TSHR)** que clínicamente se expresan de manera variable, desde resistencias parciales a la acción de la TSH (hipertirotropinemias asintomáticas) hasta formas de HC severos con hipoplasia tiroidea.
- **Las mutaciones en heterocigosis del gen GNAS1** producen una reducción del 50% de la actividad de la proteína Gs alfa, y se asocian con pseudohipoparatiroidismo tipo la y c, con resistencia hormonal múltiple (PTH, TSH y otras hormonas). Cursa con obesidad, talla baja y alteraciones esqueléticas (osteodistrofia hereditaria de Albright).

*** Defectos en la organificación del yodo:** estos trastornos pueden ser debidos a un fallo en la enzima tiroperoxidasa (TPO) o a un fallo en la generación de peróxido de hidrógeno, que es un substrato necesario para la actividad de la enzima TPO, por mutaciones en la oxidasa tiroidea DUOX2 y DUOXA2. Estas oxidasas participan en la organificación del yodo y también en el acoplamiento de las yodotirosinas para formas hormonas tiroideas (HT).

*** Defectos en la síntesis de tiroglobulina (Tg):** los niveles de Tg están bajos o en el límite bajo de la normalidad.

*** Defectos de la desyodación de yodotirosinas:** estos defectos producen una pérdida renal de yodo e hipotiroidismo con bocio, cuya clínica va a depender del contenido de yodo en la dieta. El gen DEHAL1 codifica una desyodasa que se encarga de desyodar las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT), y es responsable de la reutilización de yodo dentro de la glándula tiroidea. Las mutaciones en homocigosis conducen a un hipotiroidismo severo con bocio compresivo.

*** Defectos del transporte apical del yodo:** el **síndrome de Pendred** asocia bocio, hipoacusia neurosensorial e hipotiroidismo; tiene una incidencia de 7,5-10 casos por cada 100.000 RN. El gen SLC26A4 produce una proteína (pendrina) que se expresa en la tiroides y en la cóclea. Los pacientes presentan bocio multinodular y diversos grados de hipotiroidismo. Existe una gran variabilidad clínica inter e intrafamiliar. Los valores de TG están elevados y el test de descarga con perclorato suele ser positivo, con descarga inapropiadamente elevada.

Diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis:

Actualmente se basa en la realización de estudios genéticos (secuenciación masiva con diseño de panel de genes). Los estudios funcionales son menos utilizados, si bien sirven para caracterizar el fenotipo tiroideo. Entre los estudios funcionales destacan los siguientes:

*** Captación tiroidea de yodo:** está disminuida en la insensibilidad a la TSH y en el defecto de captación de yodo, encontrándose normal o aumentada en el resto de las DH.

*** Test de descarga de perclorato:** sirve para identificar los trastornos de organificación intratiroidea de yodo. El test de perclorato se realiza tras haber administrado una dosis trazadora de yodo, considerando al test positivo cuando se produce una descarga del 10% del yodo

radioactivo. En los defectos totales, la descarga es superior al 90% y, en los defectos parciales, superior al 20%.

*** Determinación de péptidos yodados de bajo peso molecular en orina:** la presencia de estos péptidos en orina indica que el yodo no se ha incorporado a la Tg (por ausencia de la misma o por ser una Tg cualitativamente no funcional) y sí a otras proteínas, generándose yodoproteínas anormales.

*** Cuantificación de los niveles de DIT y MIT en orina y plasma:** en el déicit de desyodinasa se produce una pérdida elevada de yodo en forma de DIT y de MIT. Se administra DIT marcada y se recoge la orina para poder demostrar una pérdida incrementada de yodo en forma de DIT y/o MIT.

II.- Hipotiroidismo por menor acción de las HT o de origen periférico:

Los hipotiroidismos por menor acción de las HT incluyen tres cuadros:

II.A.- Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: Se conocen dos receptores de hormonas tiroideas (RT alfa y RT beta). El RT beta-1 se expresa sobre todo en hígado y riñón; el RT beta-2 en hipotálamo, pituitaria, oído interno y retina, y RT alfa-1 en corazón, músculo, hueso y cerebro. La diferente expresividad de los RT en cada tejido explica la heterogeneidad de los síntomas en los SRHT.

II.B.- Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas: alteración del transportador de monocarboxilato 8 (MCT8).

II.C.- Defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas: produce un defecto del metabolismo periférico de la conversión de T4 en T3.

III.- Hipotiroidismo central (HC):

En este tipo de hipotiroidismo el déficit de hormonas tiroideas se produce por falta de estímulo hipotalámico-pituitario sobre la glándula tiroides y puede ser congenito o adquirido; aislado o asociado a otros déficits hormonales.
EL HC central puede ser debido a diferentes cuadros genéticos.
Más de la mitad de los pacientes tienen una forma moderada con niveles de T4 libre inferiores a 0,78 ng/dL, al momento del diagnóstico.

HC central transitorio:

a) Recién nacidos prematuros por inmadurez del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo.
b) Hijos de madres con enfermedad de Graves Basedow, por transferencia de anticuerpos estimulantes maternos que sobreestimulan la tiroides fetal (hipertiroidismo fetal) y producen elevación de los niveles fetales de T4 libre e inhibición de la TSH.

El diagnóstico se basa en la clínica, pruebas de laboratorio (T4 libre disminuida o en el límite inferior de la normalidad; TSH baja o inapropiadamente normal para las cifras de T4 libre, o incluso ligeramente elevada cuando el origen es hipotalámico), RMN craneal y en el estudio molecular.

Causas de hipotiroidismo congénito transitorio:

* Prematuridad.
* Transferencia de anticuerpos maternos.
* Exposición al yodo en la dieta materna.
* Exposición al yodo debido al desinfectante tópico.
* Exposición al yodo debido a la administración de contraste endovenoso.
* Dishormonogénesis, incluidos los defectos del sistema DUOX.

Disfunción tiroidea en el RN prematuro:

Los RN prematuros y de bajo peso (especialmente de < 32 semanas y < 1.500 g) pueden presentar con frecuencia alteraciones de la función tiroidea.
La interacción de diferentes fármacos con la función tiroidea en el período neonatal contribuye a la disfunción del eje tiroideo.

Fármacos utilizados en neonatología y su influencia en la función tiroidea:

Fármaco	Metabolismo	Función tiroidea
Dopamina	< secreción de TSH	TSH, T4, T3 y T4 libre bajas.
Fenobarbital	> metabolismo de T4	T4 y T4 libre bajas.
Glucocorticoides	< secreción de TSH	TSH, T4, T3 y T4 libre bajas.
Furosemida	< unión de T4 a TBG	T4 baja. T4 libre alta.
Heparinas	> ácidos grasos libres en plasma	T4 baja. T4 libre alta.
Octréotido	< secreción de hormonas tiroideas	TSH alta. T4 y T4 libre bajas.
Sulfato ferroso	< absorción intestinal de L-T4	TSH alta. T4 y T4 libre bajas.
Lípidos intravenosos	< unión de T4 a TBG	T4 baja. T4 libre alta.
Povidona yodada y contrastes	< incorporación de yodo a TG	TSH alta. T4 y T4 libre bajas.

Las alteraciones más prevalentes en el RN prematuro son la elevación tardía de la TSH, la elevación transitoria de la TSH (hipertirotropinemia transitoria) y la hipotiroxinemia.
Se debate si la elevación tardía de la TSH es una inmadurez transitoria del eje tiroideo o una forma moderada de hipotiroidismo congénito permanente, por lo que se aconseja realizar una revaluación.

La hipertirotropinemia transitoria puede deberse a diferentes factores y el seguimiento determina la necesidad o no de tratamiento; una elevación persistente de > 10 mUI/L es una indicación de tratamiento.

La hipotiroxinemia (T4 libre baja con TSH normal) es frecuente en el RN prematuro y se observa hasta en el 50% de los RN de < 28 semanas; es más marcada cuanto mayor sea la inmadurez. La mayoría de los casos son transitorios, pero en la fase inicial puede ser difícil diferenciar si se trata de un hipotiroidismo congénito central, un déficit de TBG o una enfermedad no tiroidea (síndrome del enfermo eutiroideo).

Por la elevada incidencia de alteraciones tiroideas en los RN prematuros se aconseja realizar seguimiento de la función tiroidea. La T4 libre debería normalizarse al alcanzar la edad postnatal corregida de RN término.

Valores normales del eje tiroideo en el RN en función de la edad gestacional:

Edad gestacional	TSH media	TSH intervalos	T4 libre media	T4 libre intervalos
< 28 semanas	2,99	0,34-9,68	0,70	0,42-0,91
28-30 6/7 semanas	3,24	0,70-7,10	0,90	0,68-1,23
31-33 6/7 semanas	2,80	0,95-7,27	1,00	0,67-1,38
34-36 6/7 semanas	3,03	1,78-6,98	1,10	0,82-1,38
37-39 6/7 semanas	3,30	0,88-6,89	1,20	0,78-1,53
≥ 40 semanas	3,67	1,09-7,62	1,15	0,87-1,32

Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito (HC):

En los programas de pesquisa o cribado neonatal de HC, los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre se examinan entre los días 3 y 5 de vida. Si bien muchos países aceptan el valor umbral de TSH de 8 mU/L, todavía no hay consenso sobre el valor umbral ideal de TSH.

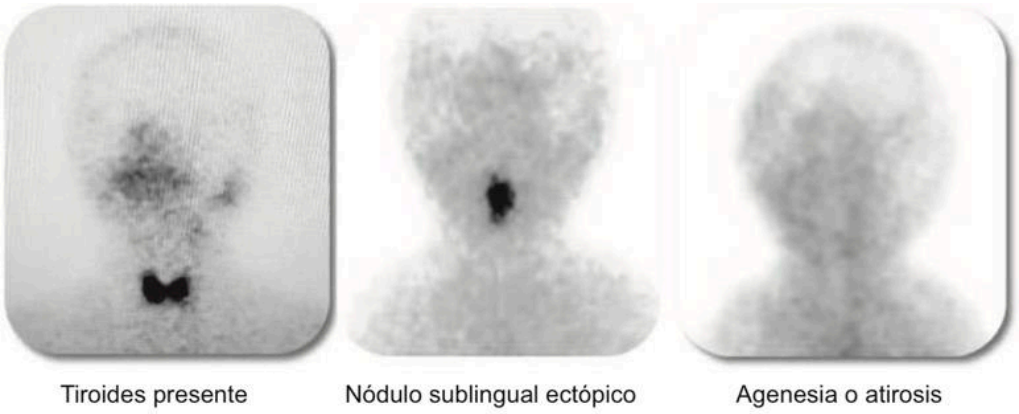
La determinación de la TSH a las 48 horas de vida (día 2 a día 5) permite detectar el hipotiroidismo congénito (HC) primario.
El punto de corte por encima del cual se establece la sospecha de HC primario está establecido en TSH ≥ 7 uUI/ml (mUI/L) en sangre total.
Un valor de TSH por encima de 15 uUl/ml se considera positivo.
Cuando el valor se sitúa entre 7 y 15 uUI/ml, se realiza una segunda determinación.

Este método no permite detectar los casos de HC central ni la hipotiroxinemia del prematuro.
La detección de HC central requiere la determinación combinada de T4 y de TSH.

El HC primario permanente es 7 a 8 veces más común que el HC central.
Algunos países han incorporado la detección de HC central en la pesquisa neonatal.
La incidencia de HC central determinada a partir de dichos programas depende de la estrategia utilizada y si se incluyen los casos leves. La incidencia basada en un programa de medición de TSH y T4 libre en Japón es de 1 de cada 30.000; la estrategia en Países Bajos, que mide la globulina unida a la tiroxina (TBG) estima una incidencia de HC central de entre 1 de cada 16.000 a 21.000. La mayoría de los neonatos (de dos terceras a tres cuartas partes) tienen deficiencias hormonales pituitarias adicionales.

Estudios de confirmación:

* **Anamnesis:** Enfermedades familiares: tiroideas y/o autoinmunes; gestación: ingesta de fármacos, exposición a productos yodados; datos perinatales.
* **Exploración física:** Índice clínico de Letarte; bocio; signos dismórficos; anomalías neurológicas; descartar malformaciones (cardiacas, urológicas, digestivas). Síndrome de Down, Pendred y pseudohipoparatiroidismo lA (pueden cursar con TSH elevada).
* **Exploración complementaria:** TSH, T4 libre, Tg, Ac antitiroideos (anti-Tg, anti-TPO, TSHR-Ab); yoduria (si hay sospecha); radiografía de rodillas (epífisis distal de fémur).
* **Gammagrafía:** Descartar disgenesias (agenesia, ectopia, hipoplasia, hemiagenesia); tiroides in situ (captación, morfología y tamaño).



Gammagrafía tiroidea.- Hipotiroidismo congénito.

* **Ecografía:** Útil si hay agenesia gammagráfica con Tg detectable (diagnóstico diferencial de las "falsas agenesias" con tiroides visible en ecografía).

Elevación tardía de la TSH:

Algunos RN pueden presentar una elevación tardía de la TSH, por lo que se recomienda una segunda determinación, después de los 15 días de vida:
* Prematuros.
* RN de bajo peso.
* RN con enfermedades críticas.
* RN cuya determinación ha sido realizada en las primeras 24 horas de vida.
* RN procedentes de embarazo múltiple, particularmente en caso de gemelos monocigóticos.

La elevación tardía de la TSH está ligada a:
* Inmadurez del eje hipotalámico pituitario tiroideo.
* Supresión de la TSH por determinados fármacos.
* Estado crítico del paciente.
* Transfusión feto-fetal de los gemelos.

Los hipotiroidismos detectados por una elevación tardía de la TSH suelen ser formas compensadas y transitorias, por lo que requieren una revaluación futura.

En los pacientes con síndrome de Down se recomienda medir la TSH al final del período neonatal. La sospecha clínica de HC primario, a pesar de tener una TSH normal en la pesquisa, debe motivar la evaluación de la función tiroidea (raros casos de falsos negativos por alteraciones en DUOX2/DUOXA2). Ante un resultado positivo se realiza el estudio diagnóstico de confirmación y se inicia el tratamiento.

Tratamiento con levotiroxina (L-T4):

* **TSH > 40 uUl/ml:** Si no hay posibilidad de estudiar los niveles séricos de T4 libre y TSH en 24 horas: iniciar tratamiento.
* **T4 libre disminuida y TSH elevada**: Iniciar tratamiento.
* **T4 libre disminuida y TSH normal**: Iniciar tratamiento.
* **T4 libre normal y TSH elevada**:
  - **TSH < 6 uUl/ml**: Hipertirotropinemia transitoria. Seguimiento; no iniciar tratamiento.
  - **TSH > 20 uUl/ml**: Iniciar tratamiento.

- **TSH 6-20 uUI/ml**: Iniciar tratamiento (levotiroxina a dosis bajas) o seguimiento, confirmando niveles normales de T4 libre. Si la TSH no se normaliza en los controles: Iniciar tratamiento (levotiroxina a dosis bajas) y revaluación posterior.

El HC se trata con L-tiroxina sódica sintética (L-T4) por vía oral, en dosis única diaria, preferiblemente en ayunas, 30 minutos antes de la toma de alimento, para no interferir su absorción y siempre a la misma hora.
El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, en el momento del estudio de confirmación y no debe retrasarse hasta conocer el diagnóstico etiológico.
El objetivo es iniciarlo lo más precozmente posible y es recomendable realizarlo antes de los 15 días de vida.
El éxito del tratamiento depende de: a) inicio precoz, b) dosis adecuada y c) correcto equilibro terapéutico.

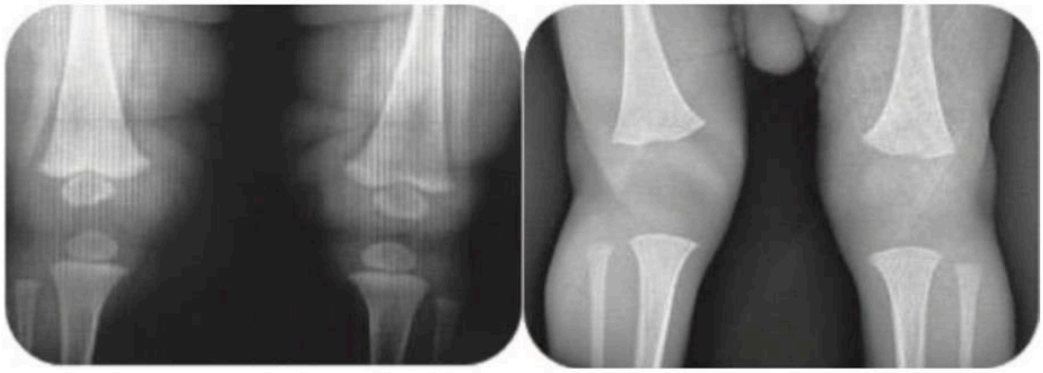
Dosificación:

La dosis recomendada en el RN oscila entre 10-15 ug/kg/día; la dosis más alta se administra en los casos severos y las formas moderadas se tratan con dosis más bajas.

La severidad del HC primario se establece en función de la etiología (las agenesias y los defectos completos de la organificación del yodo son formas severas):
* Severa: T4 libre < 5 pmol/L (< 0,39 ng/dl).
* Moderada: T4 libre, 5-10 pmo/L (0,39-0,78 ng/dl).
* Parcial: T4 libre ≥ 10 pmol/L (≥ 0,78 ng/dI).

A mayor elevación de la TSH, mayor severidad.

Radiografía de rodillas: en función de la presencia o ausencia de la superficie del núcleo de osificación de la epífisis del fémur (la ausencia o disminución de las medidas se relaciona con mayor antigüedad y severidad del hipotiroidismo congénito).



Radiografía de rodillas.- Hipotiroidismo congénito.

La absorción puede reducirse en diversas circunstancias como fórmulas infantiles que contienen soya, procesos digestivos (intestino corto, cirrosis hepática), fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, hierro, propranolol, calcio, fibra, resinas).

Otros fármacos como el fenobarbital, fenitoína, carbamacepina y rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina.

Las formas de presentación por vía oral son comprimidos.
Si se requiere la administración intravenosa la dosis debe ser un 80% de la dosis oral.
En pacientes con insuficiencia cardíaca la dosis debe reducirse un 50%.

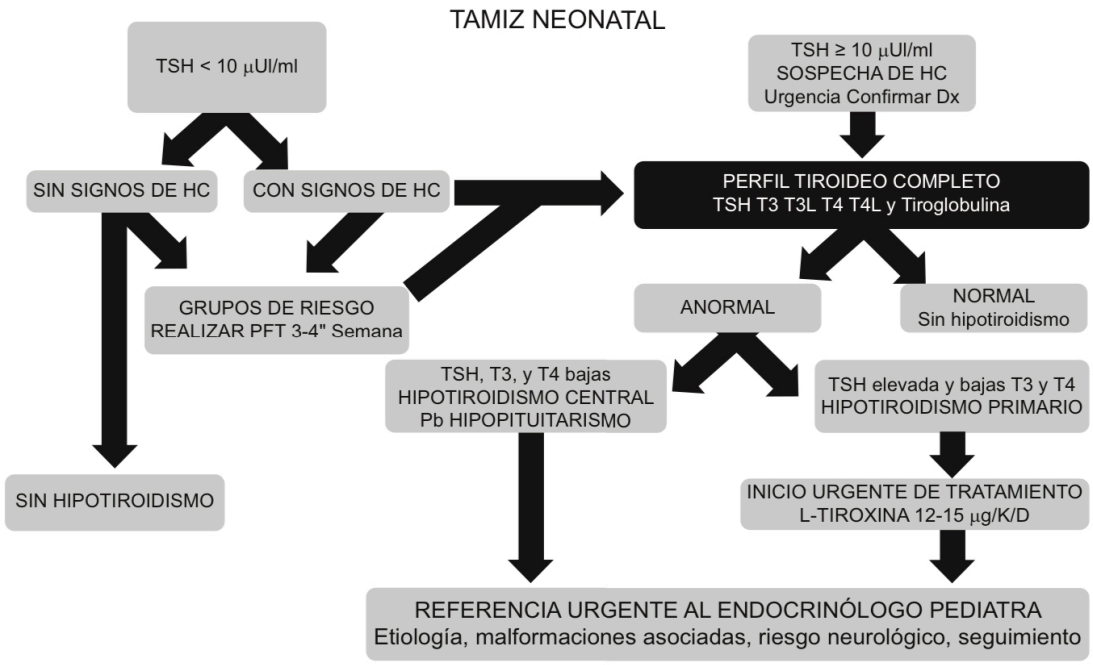
La dosis inicial adecuada en el recién nacido es aquella que permite normalizar y elevar el nivel de T4 (T4 libre > 1,5 ng/dl) lo más rápidamente posible (1-2 semanas) y disminuir y normalizar el nivel de TSH a 10 uUI/ml en el primer mes (2-4 semanas).

Las dosis de mantenimiento de levotiroxina (L-T4) varían en función de la edad y la gravedad del hipotiroidismo.
La cantidad de L-T4 necesaria en relación al peso decrece con la edad.

Dosis orientativas de levotiroxina (L-T4):
* 0-1 mes: 10-15 ug/kg/día.
* 1-2 meses: 7-10 ug/kg/día.
* 3-5 meses: 4-7 ug/kg/día.
* 6-12 meses: 4-6 ug/kg/día.
* 1-2 años: 4-6 ug/kg/día.
* 3-7 años: 3-4 ug/kg/día.
* 7-10 años: 3-4 ug/kg/día.
* 10-12 años: 2-3 ug/kg/día.
* > 12 años: 2 ug/kg/día.

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito (HC):

En forma práctica se ha sugerido el siguiente algoritmo de diagnóstico y tratamiento:



Seguimiento:

El ajuste de la dosis se realiza mediante el control clínico (se buscan signos y síntomas sugerentes de infradosificación o sobredosificación, incluyendo la auxología y evaluación de la edad ósea anualmente) y bioquímico (niveles séricos de T4 libre y TSH).

El primer control se realiza a las dos semanas de iniciado el tratamiento; el segundo control a las cuatro semanas; cada 1-2 meses durante el primer semestre de vida; cada 2-3 meses durante el segundo semestre; cada 3 meses hasta los tres años de edad, y cada 4 meses con posterioridad.

Cuando se modifica la dosis en un control es conveniente realizar una nueva determinación analítica a las 4-6 semanas después del cambio.

Revaluación:

A partir de los 3 años se programa la revaluación para determinar si es una forma permanente o transitoria de hipotiroidismo congénito (HC).
Las disgenesias tiroideas confirmadas gammagráficamente, las dishormonogénesis con diagnóstico genético y los casos que han presentado elevaciones de la TSH > 15 uUI/ml en los primeros meses por infradosificación o mal cumplimiento no requieren revaluación.

Deben ser revaluados los HC primarios con tiroides in situ y aquellos en los que no se ha realizado un diagnóstico definitivo (gammagrafía).
Hasta un tercio de los HC primarios con tiroides in situ son transitorios.

Datos orientativos hacia una forma permanente son: Antecedentes familiares de primer grado con bocio y/o hipotiroidismo primario, hipoplasia tiroidea y necesidad de dosis altas en el seguimiento (> 3,2 ug/kg/día a los 6 meses).

Los HC primarios de los prematuros y de los RN con enfermedades severas en el período neonatal requieren una revaluación.

Si se busca solamente confirmar si el HC primario es permanente o transitorio, basta con disminuir la dosis de L-T4 y comprobar si la TSH aumenta por encima de 10 uUl/ml.
Si se busca realizar un diagnostico definitivo y etiológico, debe suspenderse el tratamiento durante cuatro semanas y posteriormente realizar un estudio de confirmación completo con gammagrafía.
Ante una forma permanente, la familia debe ser informada de la necesidad de mantener el tratamiento durante toda la vida.

Hipotiroidismo central:

Al igual que en el HC primario, el tratamiento consiste en la administración de L-T4, aunque suele requerir dosis menores.
En las formas graves (T4 libre < 0,38 ng/dL) se inicia con 10-15 ug/kg/día.
En las formas moderadas, con 5-10 ug/kg/día.
Debe administrarse la dosis de L-T4 necesaria para mantener los niveles séricos de T4 libre en el rango normal de referencia; los niveles de TSH pueden estar muy bajos e incluso pueden ser indetectables.

Es necesario evaluar la función adrenal antes de iniciar el tratamiento con L-T4; en caso de deficiencia, la hipofunción adrenal debe ser tratada prioritariamente.

Hipotiroxinemia del prematuro:

No existe evidencia científica suficiente que indique que el tratamiento con L-T4 mejore el desarrollo cognitivo a largo plazo.

Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas (4-6 ug/kg/día) ante una hipotiroxinemia (< 0,8 ng/dl) que se asocie a elevación de TSH > 10 mUl/L (uUl/ml) o bien que sea persistente en dos determinaciones separadas 1-2 semanas, e individualizar en RN prematuros de más riesgo (< 28 semanas y/o < 1.000 g), sobre todo si padecen enfermedad grave.

Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas (SRHT):

La necesidad de iniciar el tratamiento en el SRHT tipo beta depende de la severidad de los síntomas ya que muchos pacientes tienen una resistencia tisular compensada y no requieren ser tratados. No existe un tratamiento específico para corregir el defecto y en muchos casos basta con controlar la taquicardia con agentes B-bloqueantes.
Los niños que tienen reserva tiroidea limitada, indicada por valores elevados de TSH, requieren tratamiento con dosis suprafisiológicas de levotiroxina (L-T4).

El tratamiento del SRHT tipo alfa se fundamenta en el uso de L-T4, que tiende a normalizar los niveles de T4 y disminuir la TSH, si bien el uso de análogos del receptor RT alfa sería más apropiado.

El tratamiento del defecto de MCT8 es sintomático y se fundamenta en el empleo de análogos de T3 (ácido triyodotiroacético) que puedan usar transportadores intracelulares diferentes al MCT8.

Pesquisa de Hipotiroidismo Congénito en Bolivia:

En Bolivia, los primeros trabajos referentes a la pesquisa de hipotiroidismo congénito (HC), son de 1993 (en la ciudad de La Paz). Entre 1999 y 2003 se llevó a cabo un Programa Piloto de Pesquisa de Hipotiroidismo Congénito, siendo el pionero el Dr. Charles Aspiazu, reportándose una incidencia de HC de 1/3.371. Posteriormente, en 2004 (XVII Congreso Latinoamericano de Patología Clínica), la Dra. Bany Seoane, demostró la necesidad de iniciar un Programa de Tamizaje Neonatal en Bolivia; gracias a la concientización de las autoridades de salud, se consiguió incluir dicho programa en las prestaciones gratuitas del Ministerio de Salud (SUMI). El 2009 inició en Santa Cruz de la Sierra el programa denominado PRODHICO (Programa de Detección de Hipotiroidismo Congénito), el cual reporta una incidencia de HC de 1/2.800.

Hipotiroidismo adquirido

El hipotiroidismo adquirido tiene una prevalencia aproximada de 1,13/1.000 en menores de 18 años y la causa más prevalente en países no deficitarios de yodo es la tiroiditis linfocítica crónica.

En función del nivel de afectación el hipotiroidismo se clasifica en:
* **Primario:** de origen tiroideo.
* **Central:** de origen pitutario o de origen hipotalámico.

I) Hipotiroidismo primario (afectación de la tiroides)

* Déficit de yodo.
* Tiroiditis:
  - Crónica autoinmune (aislada o asociada a otras patologías autoinmunes).
  - Aguda.
  - Subaguda o enfermedad de De Quervain.
  - Crónica tipo leñosa o de Riedel.
* Enfermedad tiroidea infiltrativa: sarcoidosis, histiocitosis, amiloidosis, cistinosis.
* Exposición a agentes bociógenos: antitiroideos, yoduros, litio, perclorato, tiocianato, nitrato, salicitatos, sulfamidas, col, soya, yuca, girasol.
* Ablación yatrogénica de la tiroides: cirugía, radioterapia, yodo radioactivo.
* Enfermedades mitocondriales.
* Hemangioma.
* Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía.

II) Hipotiroidismo central (afectación de hipotálamo / pituitaria)

* Cirugía o traumatismo o radioterapia en el área hipotálamo-pituitaria.
* Tumores pituitarios (adenomas).
* Tumores cerebrales con afectación hipotálamo-pituitaria (craneofaringioma).
* Enfermedades infecciosas del SNC.
* Enfermedades infiltrativas/enfermedades granulomatosas.
* Accidentes vasculares.
* Hipofisitis autoinmune.
* Fármacos: hormona de crecimiento, dopamina, glucocorticoides, octreótido.
* Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía.

Clínica:

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo dependen de la edad de presentación, la duración y la intensidad del mismo.

Clínica del hipotiroidismo en la infancia y adolescencia:

*** Trastornos del crecimiento y desarrollo físico.**
- Velocidad de crecimiento baja / Talla baja.
- Segmento superior/inferior aumentado (si es de larga evolución).
- Retraso de la edad ósea (marca la antigüedad del hipotiroidismo).
- Dentición retrasada.

*** Trastornos del desarrollo puberal.**
- Pubertad retrasada.
- Pubertad adelantada.
- Trastornos menstruales.

*** Alteraciones neuropsíquicas.**
- Retraso mental (solo en el hipotiroidismo congénito no tratado precozmente).
- Bajo rendimiento escolar.
- Somnolencia.
- Depresión.
- Hipotonía, hiporreflexia, pseudohipertrofia muscular.

*** Alteraciones cutáneas y del pelo.**
- Piel seca, fría, pálida, engrosada, carotinémica.
- Edema de manos, cara, párpados y región pretibial.
- Enrojecimiento malar.
- Cutis marmorata.
- Pelo ralo, quebradizo.
- Alopecia de cejas o cuero cabelludo.

*** Alteraciones digestivas y nutricionales.**
- Anorexia.
- Oclusión intestinal.
- Estreñimiento.
- Sobrepeso.
- Hipercolesterolemia.
- Ascitis.

*** Alteraciones cardiorrespiratorias.**
- Bradipnea, bradicardia.
- Reducción de la capacidad de ventilación.
- Derrames pleurales, derrames pericárdicos.
- Alteraciones del electrocardiograma.
- Hipotensión arterial.
- Cardiomegalia.

*** Otros síntomas.**
- Intolerancia al frío.
- Aumento del tamaño de la pituitaria (hipotiroidismo primario de larga evolución).
- Anemia.
- Galactorrea.
- Bocio:
  * Hipotirodismo por dishormogénesis.
  * Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.
  * Hipotiroidismo congénito primario transitorio.
  * Hipotiroidismo adquirido por déficit / exceso de yodo.
  * Tiroiditis.

Evaluación diagnóstica:

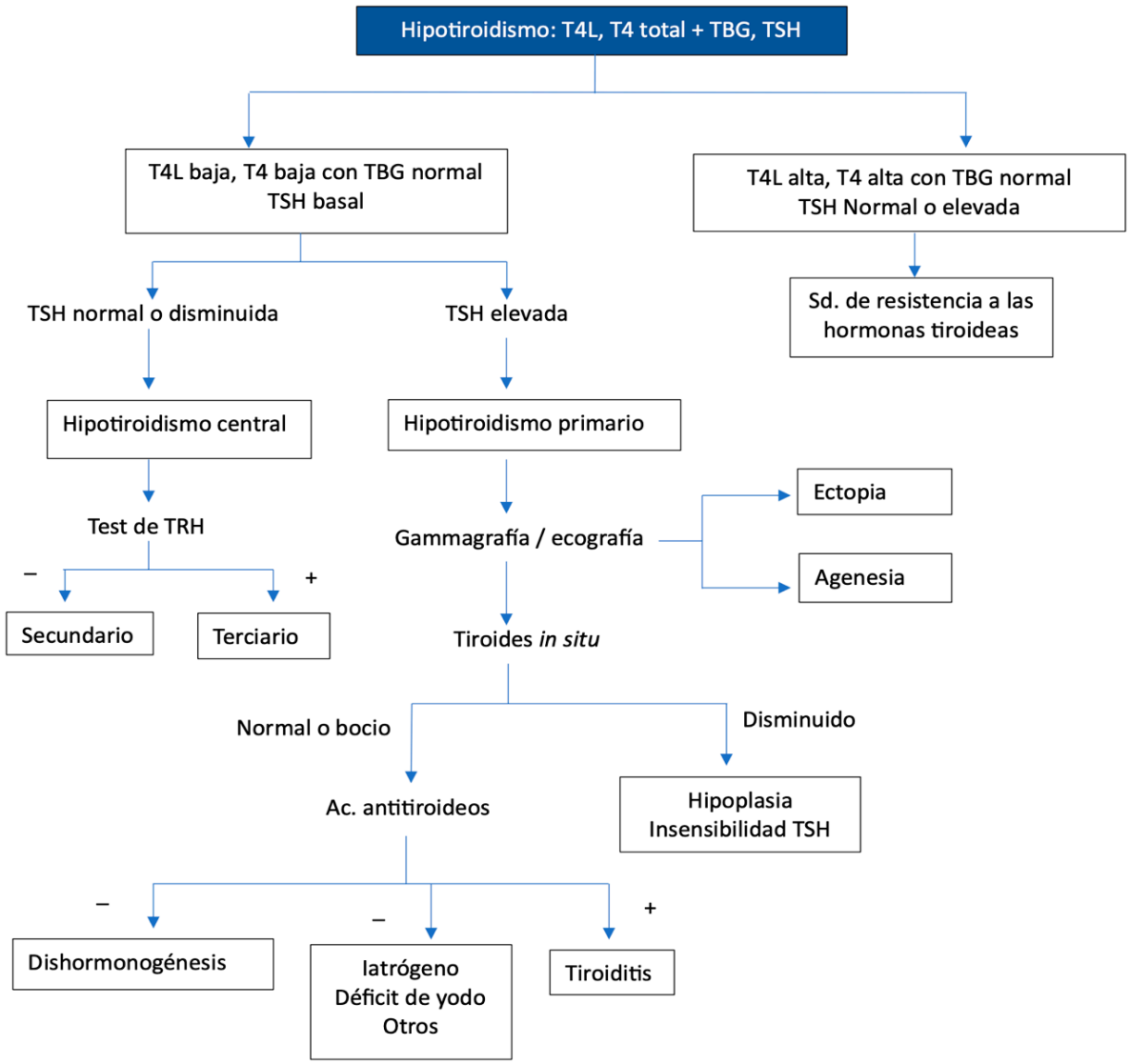
Anamnesis:

* Familiar: antecedentes de patología tiroidea, autoinmunidad.
* Personal: embarazo, parto, período neonatal, pruebas metabólicas, curva pondoestatural, desarrollo psicomotor, enfermedades crónicas autoinmunes, radioterapia, alimentación y lugar de procedencia (zonas carentes de yodo), ingesta de fármacos y/o bociógenos.

Examen físico:

* Peso, talla, IMC.
* Presión arterial, frecuencia cardíaca.
* Presencia de bocio.
* Estado general, velocidad de crecimiento, curva de peso, desarrollo puberal, piel, pelo.

Algoritmo diagnóstico de hipotiroidismo:



Se recomienda considerar el diagnóstico de una forma leve de hipotiroidismo central en cualquier paciente con lesión cerebral traumática que presente una disminución mayor al 20% en el nivel de T4 libre con respecto a los valores anteriores y/o niveles de T4 libre dentro o por debajo del cuartil más bajo. El parámetro más importante que indica que éste es el enfoque correcto es la resolución de las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo con levotiroxina.

Tiroiditis:

La autoinmunidad tiroidea, marcada por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg), afecta a más del 10% de la población general, con niños y adolescentes experimentando impactos significativos en el crecimiento y la calidad de vida.

La principal causa de hipotiroidismo adquirido (AH) es la tiroiditis de Hashimoto, una enfermedad autoinmune; con menor frecuencia, la deficiencia de yodo.
Los factores de riesgo para la tiroiditis de Hashimoto incluyen: susceptibilidad genética, ingesta excesiva de yodo, estrés, dimorfismo sexual (más común en las mujeres), baja ingesta de selenio y ciertas infecciones virales; posiblemente, disruptores endocrinos.

La presencia de hipotiroidismo y bocio debe hacer pensar en la tiroiditis linfocítica crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), aunque en algunas ocasiones, puede presentarse inicialmente como un hipertiroidismo leve causado por liberación de hormonas tiroideas.
La gammagrafía tiroidea muestra un patrón de captación irregular, la ecografía demuestra habitualmente ausencia de nódulos y ecogenicidad heterogénea. Los anticuerpos (Ac) antitiroideos (anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa) confirman el diagnóstico.

Las tiroiditis inflamatorias se acompañan de signos locales y sistémicos de inflamación. Cursan con bocio difuso, función tiroidea variable (fases de hipertiroidismo e hipotiroidismo), con captación baja del yodo en la gammagrafía tiroidea.

La tiroiditis subaguda inflamatoria de origen viral (tiroiditis granulomatosa de De Quervain) es rara en pediatría y suele ser autolimitada (2 a 7 meses).

La tiroiditis aguda bacteriana es una infección aguda bacteriana de la tiroides que cursa con dolor local, disfagia, fiebre y linfadenopatías locorregionales; es excepcional en pediatría y, cuando se presenta, deben descartarse malformaciones congénitas asociadas (sinus piriforme comunicante, quistes braquiales, conducto tirogloso).

La tiroiditis crónica fibrosa (Riedel) es de etiología desconocida, se caracteriza por fibrosis de la tiroides y es excepcional en pediatría.

Déficit de yodo:

El déficit de yodo puede causar diversos trastornos, algunos de ellos subclínicos, que pueden afectar sobre todo a mujeres embarazadas, fetos y neonatos.
El mecanismo fundamental de adaptación es el aumento en la captación de yodo por la glándula, consecuencia de la hipersecreción de TSH, que, a su vez, determinará la aparición de bocio.
El patrón hormonal es de niveles normales o bajos de T4 libre, elevados de TSH y normales o elevados de T3, con una elevación de la relación T3/T4.

El diagnóstico se realiza determinando la yoduria (ug/L) que se considera normal (100-299), deficiencia leve (50-99), moderada (< 20-49) y severa (< 20 ug/L).

Necesidades de yodo por edades:

EDAD	**ug/día**
Prematuros	30 ug/kg/día
0-6 años	90
6-12 años	120
≥ 12 años	150
Embarazadas	200-290
Madres lactantes	200-290

Se ha descrito la relación causal entre la deficiencia de yodo, el bocio y el hipotiroidismo congénito. La tiroxina materna cruza la placenta antes del inicio de la función tiroidea fetal (semanas 10-12). Las hormonas tiroideas son necesarias para la migración neuronal y la mielinización; la deficiencia de yodo perjudica irreversiblemente el desarrollo cerebral fetal y aumenta el riesgo de muerte fetal, aborto espontáneo y anomalías congénitas. La deficiencia severa de yodo resulta en hipotiroidismo materno y fetal y efectos adversos graves asociados en la salud, incluyendo hipotiroidismo congénito y retraso del crecimiento.

La deficiencia grave de yodo tiene riesgos potenciales de deterioro cognitivo, neurológico y del crecimiento y desarrollo en niños. Los déficits cognitivos están asociados con la deficiencia de yodo en los niños, que no se limitan a deficiencias graves, dado que la deficiencia leve a moderada de yodo en el embarazo afecta también la función cognitiva y la inteligencia de los niños. La deficiencia de yodo es un riesgo para el desarrollo cerebral fetal, el crecimiento cerebral y el desarrollo en la vida intrauterina; sin embargo, el exceso de yodo también es un riesgo, ya que puede conducir a un hipertiroidismo ficticio.

Consecuencias de la deficiencia de yodo.

*** Feto:**
- Aborto.
- Mortinato.
- Anomalías congénitas.
- Mortalidad perinatal.

*** Neonato:**
- Mortalidad infantil.
- Cretinismo endémico.

*** Niño y adolescente:**
- Retraso mental.
- Bocio.
- Retraso del desarrollo físico.

Hipotiroidismo iatrogénico:

Los bociógenos son aquellas sustancias capaces de producir bocio, ya que interfieren en una determinada fase de la síntesis de hormonas tiroideas. Generalmente, por sí solas son incapaces de producir bocio, pero desempeñan un papel importante como cofactores cuando se suman a

otros trastornos (déficit parcial de la biosíntesis hormonal, ingesta deficitaria de yodo u otras enfermedades tiroideas).

El exceso de yodo puede ocasionar un bocio esporádico al originar una inhibición aguda de la organificación intratiroidea del yodo y un bloqueo de la liberación de las hormonas tiroideas, cuando falla el fenómeno de "escape". Generalmente ocurre en pacientes con una enfermedad tiroidea de base. Una concentración elevada de yodo suele encontrarse en medicamentos del tipo de la amiodarona, expectorantes, mucolíticos, antisépticos locales tipo povidona yodada y en contrastes radiológicos yodados.

La radioterapia craneal y la ablación tiroidea, quirúrgica o por yodo radioactivo, constituyen otras causas de hipotiroidismo iatrogénico.

Hipotiroidismo subclínico:

El hipotiroidismo subclínico se define por los valores normales de T3 libre y T4 libre, niveles elevados de TSH y la ausencia de signos clínicos manifiestos de hipotiroidismo. El curso natural del hipotiroidismo subclínico está influenciado por la etiología subyacente.

Se evidenció que el hipotiroidismo subclínico más frecuente es el idiopático, seguido por el relacionado a obesidad, representando la tiroiditis de Hashimoto la tercera causa más común.

El hipotiroidismo subclínico es una condición bioquímica caracterizada por niveles de TSH por encima del valor normal (> 4,5-5 uUI/ml) y niveles normales de T4 libre; también se le denomina hipertirotropinemia aislada, pudiendo ser leve (4,5-9,9 uUI/ml) o severa > 10 uUI/ml). La prevalencia en la población infantojuvenil es del 1,7-2,9%.

Una elevación aislada de TSH puede ser transitoria por lo que siempre debe confirmarse.

Son discutidas las consecuencias y progresión a hipotiroidismo clínicamente relevante, que es más frecuente si se asocia a tiroiditis autoinmune, bocio, enfermedades autoinmunes o síndromes específicos (Down, Turner).

En población infantil sin factores de riesgo, aproximadamente el 75% de los casos se normaliza espontáneamente, a los cinco años de seguimiento.
Se consideran factores predictores de deterioro ulterior de la función tiroidea y de necesidad de terapia médica, el sexo femenino y un valor inicial de TSH > 7,5 uUI/ml.

Etiología del hipotiroidismo subclínico:

* Tiroiditis linfocitaria crónica (Hashimoto).
* Hipertirotropinemia neonatal persistente: déficit de yodo, DUOX2, TSHR.
* Defectos genéticos y disgenesias tiroideas de expresividad leve.
* Exceso y déficit de yodo nutricional.
* Fármacos: amiodarona, antiepilépticos (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, valproato).
* Exposición a radiaciones ionizantes.
* Síndromes: Down, Turner, Williams.
* Pseudohipoparatiroidismo.
* Obesidad.
* Falsas elevaciones: macro-TSH o interferencias ensayo-específicas.

* Elevaciones transitorias por variabilidad intraindividual e interensayo.
* Idiopática.

Tratamiento - Hipotiroidismo adquirido:

La dosis de mantenimiento de levotiroxina (L-T4) varía en función de la edad y la gravedad del hipotiroidismo (80-120 ug/m^2/día o aproximadamente 1-3 ug/kg/día); requieren menos dosis que los HC (hipotiroidismo congénito) y la dosis debe individualizarse.
El seguimiento clínico es semestral, con determinación de la función tiroidea.

Tratamiento - Hipotiroidismo primario subclínico:

Las consecuencias a largo plazo son discutidas y la necesidad de tratamiento con L-T4 es controvertida. Debe considerarse el tratamiento de manera individualizada en función de la etiología, cuando existen síntomas asociados y/o bocio o TSH > 10 uUI/ml.
En menores de 3 años y ante la persistencia (3-4 semanas) de elevaciones moderadas de la TSH en torno a 10 uUI/ml debe comentarse con la familia la indicación de tratamiento y reevaluar posteriormente.

Causas de la elevación leve de TSH:

* Variación normal (los rangos normales no abarcan a todos los individuos normales).
* Enfermedad intercurrente.
* Obesidad.
* Enfermedad tiroidea autoinmune.
* Deficiencia de yodo.
* Síndrome de Down.
* Medicamentos como amiodarona.
* Insuficiencia suprarrenal.
* Irradiación (radioterapia posterior a la cráneo-espinal).
* Pseudohipoparatiroidismo y trastornos relacionados.
* Enfermedad metabólica como la galactosemia y la cistinosis.
* Causas genéticas, incluidos los defectos en THR β.
* Relacionado con el ensayo.

Causas de niveles elevados de TSH a pesar de un reemplazo adecuado con L-T4:

*** Disminución de la biodisponibilidad**
- Dosis insuficiente de reemplazo de levotiroxina.
- Mala adherencia.
- Ingestión concomitante de tabletas de calcio y hierro, colestiramina y cafeína.
- Malabsorción debido a la hipoclorhidria (terapia de inhibidores de la bomba de protones, infección por *Helicobacter pylori*).
- Enfermedad inflamatoria intestinal, *Giardia lamblia*, enfermedad celíaca

*** Aumento de las necesidades de levotiroxina**
- Aumento de peso.
- Nuevo medicamento prescrito que aumenta el metabolismo de la globulina de unión a la hormona tiroidea (estrógenos) o de levotiroxina (carbamazepina, fenitoína).

*** Otras causas**

- Enfermedad de Addison.
- Interferencia del ensayo de la TSH, hormona macro estimulante de la tiroides.

El **hipotiroidismo refractario (RH)** se define como un aumento de los niveles séricos de la TSH por encima del límite superior del rango de referencia, con o sin la persistencia de los síntomas del hipotiroidismo después de un intervalo de 6 semanas después que la dosis de levotiroxina se haya aumentado a los límites superiores de la dosis por edad.

La causa más común de RH es el cumplimiento inadecuado; además, factores dietéticos, interacciones con medicamentos y enfermedades gastrointestinales pueden resultar en la malabsorción de L-tiroxina (L-T4), que puede causar RH. También se han descrito como factores contribuyentes al RH en los niños: El aumento de peso, cambio de marca de L-T4, almacenamiento deficiente de L-T4, trastornos hepáticos crónicos, fibrosis quística, síndrome nefrótico y la enfermedad de Addison.

El RH en niños es frecuentemente asintomático; cuando se producen síntomas, suelen ser menores y se parecen a los del hipotiroidismo. Es esencial identificar el RH en una etapa temprana y tratar la causa subyacente para evitar el uso excesivo de L-T4, que puede provocar problemas cardíacos y óseos.

Hipotiroidismo subclínico

Introducción:

El hipotiroidismo subclínico (HS) es una disfunción tiroidea en la que los niveles séricos de tiroxina (T4) y/o triyodotironina (T3) están dentro del rango de referencia, mientras que el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) está ligeramente elevado.

El HS es una situación bioquímica caracterizada por niveles séricos de TSH por encima del límite superior del rango de referencia, con valores de T4 libre dentro del intervalo de referencia normal.

Esta condición también se conoce como "hipotiroidismo compensado" o "hipertirotropinemia aislada".

Algunos investigadores consideran al HS una forma leve de insuficiencia tiroidea debido a la relación inversa entre el nivel de TSH y el valor de hormonas tiroideas.

El límite superior del rango normal para la TSH se encuentra entre 4,0 y 5 mIU/L, pero existen diferencias considerables en el niño, según su edad y el tipo de ensayo de laboratorio, por lo cual es recomendable diagnosticar HS después de al menos dos determinaciones independientes de las concentraciones de TSH.

El HS se ha categorizado como:
* Grado 1 o leve, cuando el nivel de TSH está entre el límite superior del rango de referencia y 9,9 mIU/L.
* Grado 2 o grave, cuando la TSH es de 10 mIU/L o superior.

Dado que el HS a menudo es asintomático, con frecuencia se descubre incidentalmente durante un análisis de rutina u otras pruebas de detección de enfermedades. Debido a las fluctuaciones significativas en los niveles de TSH, se aconseja repetir las mediciones de TSH y tiroxina libre (FT4) en 2 a 3 meses, para confirmar el diagnóstico

Epidemiología:

La prevalencia de HS en adultos es del 4% al 20%, siendo mayor en mujeres, en ancianos y en la raza blanca.
El HS en niños es menos común, con una prevalencia que oscila alrededor del 1,7 %.

Etiología:

1) Tiroiditis de Hashimoto.
La tiroiditis de Hashimoto (TH) es la causa más común de HS, especialmente entre los niños mayores y adolescentes (rango de edad, 8 a 18 años).
La TH se caracteriza por la existencia de autoanticuerpos tiroideos (anti-peroxidasa tiroidea (TPO Ab) y anti-tiroglobulina (TG Ab), con o sin bocio.

Los pacientes con TH pueden desarrollar hipotiroidismo subclínico (HS) o manifiesto, dependiendo de la intensidad de la lesión inmunológica.

2) Mutaciones genéticas y síndromes genéticos.

a.- Mutaciones en el receptor TSH: Se han notificado mutaciones heterocigotas en el gen que codifica el receptor TSH en el 11,4% a 29,0% de los niños con HS no autoinmune. Estas mutaciones están asociadas con una amplia gama de disfunción tiroidea, desde hipotiroidismo congénito grave debido a hipoplasia tiroidea hasta HS.

b.- Mutaciones en el gen de la oxidasa dual: Las mutaciones en el gen que codifica la oxidasa dual 2 (DUOX2) están asociadas con defectos en la organificación del yoduro, pudiendo causar HS persistente.

c.- Síndrome de Down: La asociación entre HS y el síndrome de Down oscila entre el 25,3% y el 60,0%, especialmente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

d.- Síndrome de Turner: En las pacientes con síndrome de Turner, el HS es frecuente, con una prevalencia de hasta el 58 %, relacionado principalmente con la tiroiditis de Hashimoto.

3) Hipertirotropinemia neonatal persistente.

Un límite de TSH más bajo en la detección neonatal puede resultar en una mayor incidencia de formas leves y transitorias de hipotiroidismo. En el período neonatal, el HS se puede definir por un valor de TSH entre 6 y 20 mIU/L y niveles normales de FT4.

El HS en el período neonatal es más frecuente en recién nacidos de alto riesgo, incluyendo prematuros, enfermos, pequeños para la edad gestacional, sindrómicos, neonatos con anomalías congénitas, embarazo múltiple, tratamiento con corticosteroides y anomalías tiroideas maternas.

4) Obesidad.

Los estudios reportan que el HS se detecta en el 10% a 23% de niños con obesidad.
El HS parece ser una secuela y no una causa del aumento de peso.
Varios estudios han documentado que los niveles de TSH se normalizan después de la pérdida de peso.

5) Anemia por deficiencia de hierro.

Se ha reportado que los niños con anemia por deficiencia de hierro son propensos a desarrollar HS, habiéndose diagnosticado esta condición en el 16,6% de los pacientes.

6) Síndrome nefrótico.

Los niños con síndrome nefrótico comúnmente experimentan un estado de HS durante la fase activa de proteinuria, sin síntomas de hipotiroidismo.

El síndrome nefrótico puede desencadenar la aparición de hipotiroidismo o agravar el HS preexistente, aumentando los requisitos de suplementación con levotiroxina, debido a la pérdida urinaria de hormonas tiroideas libres y unidas a proteínas.

7) HS idiopático.

Los niños con HS sin etiología conocida son catalogados con HS idiopático.
En la mayoría de los casos la función tiroidea permanece relativamente estable durante largos períodos, con un riesgo bajo de deterioro en la función tiroidea.

8) Deficiencia o exceso de yodo.
La baja ingesta de yodo durante un período prolongado puede resultar en HS, así como bocio e hipotiroidismo manifiesto. Por otro lado, se ha reportado que el HS también puede ocurrir en sujetos con alta ingesta de yodo.

9) Radiación ionizante.
Los niños expuestos a radiación ionizante, ya sea por terapia o en el medio ambiente, son susceptibles de desarrollar HS.

10) Medicamentos.
La amiodarona y el interferón (IFN)-α son ejemplos de fármacos que pueden afectar la función tiroidea, causando HS. También se ha descrito HS en niños tratados con medicamentos antiepilépticos (ácido valproico, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital).

11) Enfermedad no tiroidea (síndrome del enfermo eutiroideo).
Un niño con enfermedad aguda puede presentar una disminución transitoria en la secreción de hormonas tiroideas. Durante la etapa de recuperación, un aumento transitorio de la TSH es el mecanismo normal para restaurar los niveles normales de esas hormonas; la TSH retorna a la normalidad dentro de un corto período de tiempo.

12) Errores de laboratorio.
Niveles elevados de TSH con T4 libre normal pueden ser el resultado de la interferencia de laboratorio. Se han identificado seis tipos principales de interferencia en las pruebas de función tiroidea: macro-TSH, biotina, anticuerpos anti estreptavidina, anticuerpos anti rutenio, anticuerpos antitiroideos y anticuerpos heterofílicos.

13) Variación fisiológica.
La secreción de TSH sigue los ritmos circadianos con el nivel más bajo a última hora de la tarde y el nivel más alto entre la medianoche y las 4 de la mañana. En las mujeres adolescentes, puede ocurrir un aumento transitorio en los niveles de TSH durante el ciclo menstrual. Además, la privación del sueño puede estar asociada con el aumento de TSH.

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones clínicas del HS pueden variar desde la ausencia de manifestaciones hasta la disfunción tiroidea manifiesta. Esto puede estar relacionado con la edad, la sensibilidad de los pacientes a la gravedad de la deficiencia hormonal tiroidea y la duración del HS.
Las anomalías asociadas al HS con mayor frecuencia en la población pediátrica son: bocio, aumento de peso, somnolencia, debilidad, anemia y aumento de los niveles de colesterol.
La gravedad de los síntomas no siempre está asociada con los niveles de TSH.

Manejo del HS en niños:

Antecedentes.

* Antecedentes perinatales.
* Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune.
* Trastornos genéticos.
* Antecedentes de radiación.

* Medicamentos.
* Exceso o deficiencia de yodo.
* Síntomas de hipotiroidismo.

Examen físico.

* Bocio.
* Antropometría (peso, talla e índice de masa corporal).
* Signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial).
* Signos de hipotiroidismo.
* Características sindrómicas.

Exámenes complementarios.

* Pruebas de laboratorio de rutina.
* Pruebas de función tiroidea.
* Autoanticuerpos tiroideos.
* Ecografía tiroidea.
* Perfil lipídico.

Consecuencias del HS no tratado durante mucho tiempo en niños:

1) Funciones cardíacas.
Se ha informado que el HS en niños está asociado con un mayor riesgo de hipertensión.
Con respecto a la función ventricular en niños con HS, estudios recientes han revelado resultados dispares.

2) Función endotelial y espesor de la grasa epicárdica.
La disfunción endotelial es un evento temprano y reversible de la afección vascular y se ha utilizado para predecir futuras enfermedades de las arterias coronarias antes de los cambios ateroscleróticos. La medición por ultrasonido de la dilatación mediada por flujo (FMD) es un método no invasivo útil para la evaluación de la función endotelial.
Asimismo el espesor de la grasa epicárdica (EFT) es un marcador sensible y confiable del riesgo cardiovascular.
Se han evaluado la FMD y el EFT en niños con HS causado por tiroiditis de Hashimoto, evidenciándose un EFT más alto y una FMD más baja en los niños estudiados en comparación con los controles.

3) Perfil lipídico.
En niños con HS no tratado se han reportado anomalías leves en el perfil lipídico: ligeras disminuciones en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y aumentos leves en la relación triglicéridos/HDL-C. También se ha reportado un mayor índice aterogénico en niños con HS causado por tiroiditis de Hashimoto.

4) Resistencia a la insulina.
La relación entre el HS y la resistencia a la insulina es controversial (estudios con resultados dispares).

5) Función cognitiva.
El nivel de atención y la fluidez verbal pueden afectarse en niños con HS.

6) Crecimiento y densidad ósea.
El HS no está asociado con alteraciones en el crecimiento, el estado mineral óseo y la maduración ósea en los niños.

Historia natural del HS:

El factor más importante que afecta la historia natural del HS es su etiología.
Los factores predictivos de progresión al hipotiroidismo manifiesto incluyen: mayor edad, género femenino, presencia de bocio, anticuerpos anti-TPO positivos, mayor elevación de la TSH al momento del diagnóstico, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune y la presencia de otras afecciones autoinmunes (enfermedad celíaca) o síndromes genéticos (síndrome de Down).

Durante el seguimiento (2,1 ± 1,5 años), se desarrolló hipotiroidismo manifiesto en el 3,7 % de los pacientes eutiroideos y en el 20,4 % de los casos de hipotiroidismo subclínico. Este hallazgo es consistente con la historia natural de la HT, que puede progresar del eutiroidismo al hipotiroidismo subclínico y, en última instancia, al hipotiroidismo manifiesto con el tiempo. La identificación de pacientes con hipotiroidismo subclínico en el momento del diagnóstico destaca la importancia del monitoreo regular de la función tiroidea, ya que la condición puede conducir a síntomas clínicos y efectos adversos en el crecimiento y el desarrollo si no se trata. Un nivel de TSH superior a 8,5 mIU/L predijo el desarrollo de hipotiroidismo manifiesto y la necesidad de tratamiento LT4 durante el seguimiento.

Según estudios previos, los pacientes con HS exhiben principalmente tres resultados: retorno al eutiroidismo, HS persistente y progresión al hipotiroidismo manifiesto experimentando síntomas significativos relacionados con el hipotiroidismo

Tratamiento:

Existe desacuerdo respecto a tratar o no a los niños con HS y el punto de corte a utilizar para la decisión de iniciar la terapia.
El manejo óptimo del HS debe considerar la edad del niño, las manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas, el grado de aumento del nivel de TSH, la etiología, la duración de la disfunción tiroidea y la presencia de síndromes.
El manejo debe ser individualizado.
Debe iniciarse el tratamiento a los niños con niveles séricos de TSH superiores a 10 mIU/L, independientemente de la etiología.
El tratamiento de las formas leves de HS (TSH entre 4,5 y 10 mIU/L) debe individualizarse.

En sujetos con HS leve sin síntomas o signos de hipotiroidismo, se recomienda la evaluación periódica de los niveles de TSH y T4 libre cada 6 meses y de los autoanticuerpos tiroideos y la ecografía tiroidea, anualmente.
Esto es particularmente importante para los pacientes con anomalías cromosómicas (síndrome de Turner y síndrome de Down) o trastornos autoinmunes, con un mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto.

En los recién nacidos, si los niveles de TSH persisten por encima de 20 mIU/L, con niveles normales de T4 libre, es aconsejable iniciar el tratamiento de levotiroxina. Sin embargo, si los

niveles de TSH están entre 6 y 20 mIU/L, con niveles normales de T4 libre, la decisión de iniciar el tratamiento debe ser individualizada.

Los niños con HS y bocio difuso o nodular deben ser tratados con levotiroxina, con el objetivo de normalizar los niveles séricos de TSH, para protegerse contra el desarrollo de carcinomas tiroideos.

Recomendación de tratamiento con L-T4 en niños con HS:

1) Niños con HS con niveles de TSH superiores a 10 mU/L, independientemente de su etiología.
2) Niños con HS y niveles de TSH entre 4,5 y 10 mU/L con:
   * Bocio.
   * Signos o síntomas de hipotiroidismo.
   * Mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto:
     - Tiroiditis de Hashimoto.
     - Niños sindrómicos (síndrome de Down, síndrome de Turner).
     - Etiología genética.
     - Nódulo tiroideo, bocio nodular.

En los niños, el HS es a menudo una condición benigna; las consecuencias clínicas a largo plazo del aumento de la TSH todavía son controversiales, por lo tanto, la necesidad de tratamiento con levotiroxina sigue siendo tema de debate, particularmente en el HS leve.

El mejor tratamiento del HS leve en niños aún no está claro. Hasta ahora no hay evidencia de que el HS leve no tratado esté asociado con alteraciones de la salud. Sin embargo, se han documentado anomalías sutiles en los factores de riesgo cardiovascular y déficits en aspectos cognitivos específicos; se ha informado un efecto beneficioso de la terapia con levotiroxina en niños con estas anomalías. Sin embargo, estos hallazgos no son suficientes para recomendar el tratamiento con levotiroxina en todos los niños con HS leve y deben ser confirmados con otros estudios controlados.

La decisión de iniciar la terapia debe basarse en factores individuales; la evaluación de los marcadores de riesgo cardiovascular y la evaluación neurocognitiva en niños seleccionados con HS puede ayudar en la decisión con respecto al tratamiento. En pacientes que no cumplen con los criterios de tratamiento, es recomendable la evaluación clínica periódica y el control de la función tiroidea para identificar precozmente a aquellos niños que puedan beneficiarse con la terapia.

Hipertiroidismo

Conceptos:

* Tirotoxicosis es el conjunto de signos y síntomas clínicos derivados de la presencia en sangre de cantidades excesivas de hormonas tiroideas (HT).
* El término hipertiroidismo hace referencia al aumento de síntesis de HT por la tiroides.

Epidemiología:

El hipertiroidismo es mucho menos frecuente en niños que en adultos.
Se estima una incidencia anual de hipertiroidismo de 1/100.000 en niños menores de seis años y de 3/100.000 en niños menores de 14 años.
Es 20 veces menos frecuente en niños y adolescentes que en adultos.

El 95% de los hipertiroidismos en pediatría son debidos a la enfermedad de Graves-Basedow (EGB) que tiene un pico de máxima incidencia entre los 11 y los 15 años, siendo 3-5 más frecuente en la mujer y en familias con historia de enfermedades autoinmunes.
En el varón, el 32,2% de los casos se diagnostican por debajo de los 10 años de edad mientras que en la mujer solamente supone el 17% de los casos.

Las causas más frecuentes de hipertiroidismo en la infancia son la EGB, la fase hipertiroidea de una tiroiditis autoinmune, el adenoma hipersecretor pituitario y el nódulo tiroideo hiperfuncionante.
Los pacientes con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de disfunción tiroidea, siendo el hipotiroidismo manifiesto o subclínico el más común, con una frecuencia estimada de 400 a 1.950 en 10.000. Aunque se ha informado que la incidencia de EGB en la población pediátrica es mayor en el síndrome de Down que en la población general, todavía es rara, con incidencias entre 60 a 300 en 10.000.

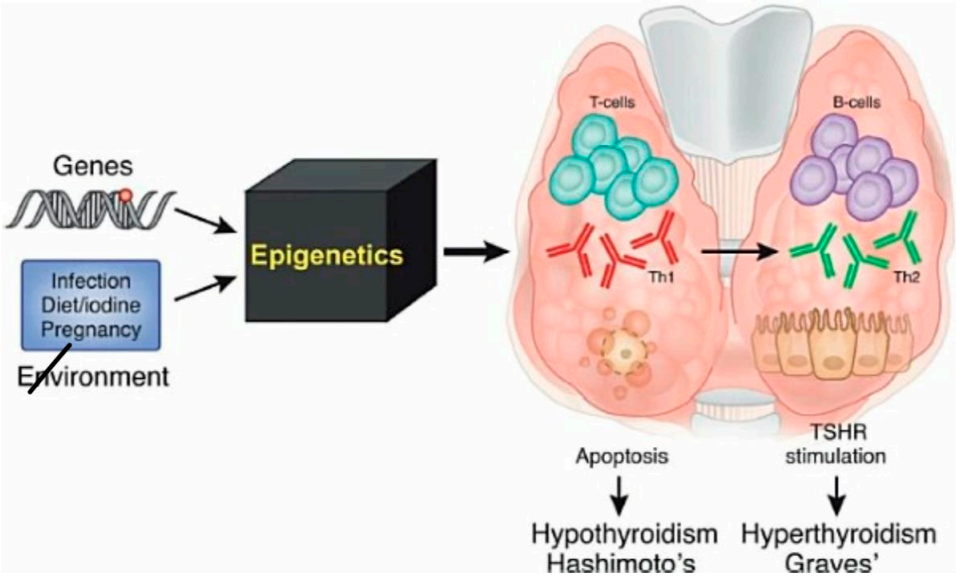
Etiología:

*** Autoinmune:**
- Enfermedad de Graves-Basedow (EGB).
- Tiroiditis-Hashitoxicosis.

*** No autoinmune**
- Tiroiditis:
  + Tiroiditis subaguda.
  + Tiroiditis silente.
  + Tiroiditis supurativa aguda.
  + Tiroiditis inducida por radioterapia.
- Nódulo autónomo funcional:
  + Adenoma tóxico.
  + Bocio multinodular hiperfuncionante.
  + Adenoma hiperfuncional asociado al síndrome de McCune-Albright.
  + Carcinoma tiroideo hiperfuncionante.
- Inducido por TSH:
  + Adenoma hipofisario productor de TSH.
  + Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.

- Inducido por yodo (Jod-Basedow).
- Inducido por la gonadotropina coriónica humana (hCG):
  + Tirotoxicosis gestacional con hiperemesis gravídica.
  + Mola hidatiforme.
  + Coriocarcinoma.
- Tejido tiroideo ectópico:
  + Estroma ovárico.
  + Carcinoma tiroideo folicular con metástasis funcionantes.
- Tirotoxicosis facticia.
- Terapia supresora.

Desarrollo de las enfermedades de Graves-Basedow y de Hashimoto:



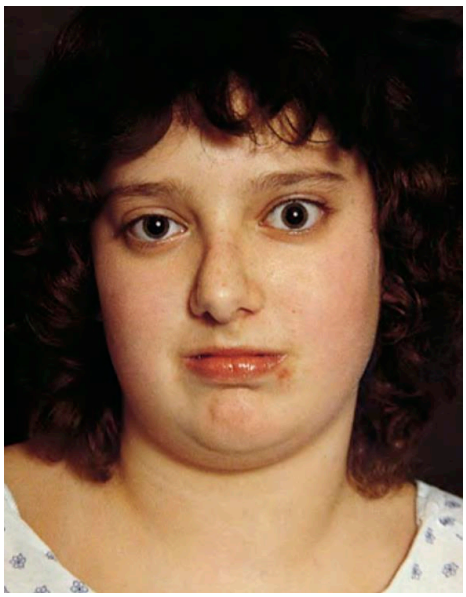
Interacción entre genes de susceptibilidad y factores ambientales:
Se activan las células T autorreactivas que infiltran la tiroides, sometiéndose a cambios Th1 (Hashimoto) o Th2, estimulando células B productoras de Ac estimulantes de TSHR (Graves-Basedow).

La **enfermedad de Graves** es la principal causa de hipertiroidismo autoinmune. Varios factores contribuyen a la aparición de la enfermedad; se descubrió que los linfocitos efectores Th1, Th17 y Th22 son participantes cruciales en el desarrollo de la enfermedad. Es muy probable que un subconjunto de células T desempeñe un papel sustancial en los resultados de la terapia.

Clínica:

* Trastornos de conducta, labilidad emocional, irritabilidad.
* Trastornos neuropsiquiátricos: ansiedad, depresión, oposición, agitación.
* Menos atención, memoria y rendimiento escolar.
* Sueño inquieto, insomnio.
* Intolerancia al calor, sudoración, sofocos.
* Rubor facial, flushing, hipertermia.
* Aumento del apetito, pérdida de peso, aumento del ritmo deposicional.
* Polaquiuria, incremento en la sensación de sed.

* Fatiga fácil, intolerancia al ejercicio, disnea, debilidad muscular.
* Reflejos osteotendinosos vivos y exaltados, fasciculaciones en la lengua.
* Taquicardia, palpitaciones, molestias precordiales.
* Elevación de la tensión arterial, pulso lleno.
* Temblor fino.
* Trastornos neurológicos: movimientos espásticos involuntarios.
* Aumento de la velocidad de crecimiento, aceleración de la edad ósea.
* Bocio habitualmente difuso, no doloroso, homogéneo, con soplo y/o frémito.
* Bocio nodular, asimétrico y doloroso en caso de tiroiditis o bocio multinodular.
* Incremento de la resorción ósea, tendencia a la osteoporosis.
* Trastornos menstruales (oligomenorrea o amenorrea).
* Manifestaciones oculares:
  - Exoftalmus, proptosis.
  - Retraso del movimiento del párpado, retracción del párpado.
  - Mirada fija, movimientos oculares limitados.
  - Quemosis, inyección conjuntival.
  - Edema periorbitario, molestias oculares, diplopía.
  - Oftalmopatía grave (excepcional).
* Dermopatía / mixedema pretibial (poco frecuente).
* Convulsiones, psicosis, coma (excepcionales).



Enfermedad de Graves-Basedow: Bocio y exoftalmos.

<u>Diagnóstico:</u>

Anamnesis

* Familiar: antecedentes de patología tiroidea, autoinmunidad.
* Personal: embarazo, parto, período neonatal, pruebas metabólicas, curva pondoestatural, desarrollo psicomotor, enfermedades crónicas autoinmunes, cambios del carácter, insomnio, palpitaciones, sudoración profusa, ritmo deposicional, temblor, disminución de la atención y del rendimiento escolar, ingesta de fármacos que contengan yodo y/o ingesta de hormonas tiroideas.

Examen físico

* Peso, talla, IMC.
* Presión arterial, frecuencia cardíaca.
* Bocio.
* Exoftalmos (poco intenso y generalmente asimétrico). La afectación ocular no es rara, pero es menos frecuente y menos severa que en adultos y se presenta en forma de retracción del párpado superior, edema palpebral e inflamación leve. El exoftalmos, el daño oculomotor y la neuropatía óptica son excepcionales.
* Examen neurológico riguroso (temblor en reposo).

Hormonas tiroideas:

El hipertiroidismo primario cursa con niveles elevados de T4 libre y/o T3 libre y valores bajos de TSH (< 0,3 uUl/ml). Una TSH indetectable es patognomónica de exceso de hormonas tiroideas. La elevación de la T3 libre es un marcador más sensible que la T4 libre.

El hipertiroidismo subclínico está definido por la TSH disminuida, pero no suprimida (< 0,4 uUI/ml), con valores normales de T4 libre y T3 libre.

Las alteraciones en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (TBG) pueden producir elevación de los niveles de T4 total, pero sin hipertiroidismo y con T4 libre normal. Entre las condiciones que aumentan los niveles de TBG se incluyen: embarazo, neonato, ingesta de estrógenos, porfiria aguda intermitente y hepatitis crónica activa.

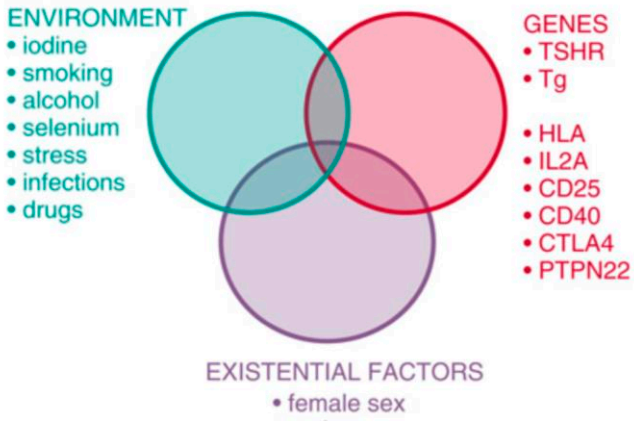
Entre los fármacos que interfieren con las proteínas transportadoras inhibiendo su unión a las hormonas tiroideas (T4 total baja con T4 libre elevada y TSH normal o baja) se incluyen: heparina, fenitoína, carbamazepina, diazepam, antiinflamatorios no esteroideos, furosemida y salicilatos.

La hipertiroxinemia familiar disalbuminémica es una condición genética que asocia niveles elevados de albúmina con una elevada afinidad por la T4, por lo que los niveles de T4 total están elevados, pero con T4 libre y TSH normales.

Orientación etiológica:

Enfermedad de Graves-Basedow (EGB):

Es una afección de mecanismo autoinmune que conlleva la producción de autoanticuerpos contra el receptor de TSH (TSHR-Ab). La susceptibilidad a la enfermedad depende tanto de factores genéticos (80%) como ambientales (20%): estrés psíquico, tabaquismo, estrógenos e infecciones. El 60% de los pacientes tiene antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune. La EGB es más prevalente en niños con enfermedad autoinmune (enfermedad celíaca, diabetes tipo 1) y en los síndromes de Turner, Down y DiGeorge.



Susceptibilidad a la enfermedad de Graves-Basedow.

Los niveles de T4 libre y T3 libre están elevados y la TSH disminuida.
Frecuentemente se incrementan más los niveles de T3 libre que los de T4 libre, y a veces presentan niveles elevados de T3 libre con T4 libre normal (hipertiroidismo por T3).

Los anticuerpos estimulantes del receptor de hormonas tiroideas (TSHR-Ab) también llamados estimulantes del tiroides o TSI, están presentes en el 90% de los casos.
En la mayoría de los pacientes también se detectan anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa, pero en niveles más bajos que en el caso de las tiroiditis.

Existe una fuerte correlación entre los niveles de TSI y de T4 libre. Los niveles de TSI son significativamente altos en los menores de cinco años de edad y en las formas severas.

Los niveles de Tg están elevados. Su determinación es útil cuando se quiere descartar una ingestión exógena de HT, en la cual la Tg está normal o disminuida.

La ecografía tiroidea no es necesaria para el diagnóstico; muestra imágenes inespecíficas (aumento difuso, homogéneo, de ecogenicidad normal o hipoecogénico como en las tiroiditis). El bocio es de tamaño variable, pero en el 10% de los casos el tamaño de la tiroides es normal.

Se debe considerar la realización de una gammagrafía en casos de bocio nodular o sospecha de adenoma tóxico.

Otras etiologías:

*** Tiroiditis linfocitaria crónica autoinmune o enfermedad de Hashimoto:** Comparte bases fisiopatológicas comunes con la EGB; el 5-10% de los pacientes presentan una fase inicial de hipertiroidismo (hashitoxicosis).

Los mecanismos inmunitarios tienden a destruir o inhibir la tiroides, pero en ocasiones pueden estimularla. No todas las formas de tirotoxicosis asociada a una tiroiditis de Hashimoto son debidas a un proceso de destrucción de la glándula y liberación de las HT preformadas, en cuyo caso presentan captación gammagráfica disminuida, sino que puede haber casos con captación aumentada e incremento de la producción de HT debido a la presencia de áreas de tejido tiroideo que están siendo estimuladas por los TSI circulantes.

El curso clínico es transitorio y su duración variable. Estos pacientes presentan una importante elevación de los anticuerpos antitiroideos (anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina), también pueden estar elevados los TSI (en menor medida que en la EGB) y niveles elevados de Tg. La evolución hacia el hipotiroidismo confirma el diagnóstico.

* **Tiroiditis subaguda de De Quervain:** Cursa con dolor y síntomas locales, existiendo antecedentes de infecciones virales en las que hay afectación del estado general. La captación gammagráfica está disminuida. Típicamente el hipertiroidismo es autolimitado, con una duración variable entre 2 y 6 semanas.

* **Tiroiditis inflamatorias inducidas por fármacos:** Amiodarona, litio, interferón alfa, IL 2.

* **Adenoma tóxico:** Raro en pediatría. La severidad del hipertiroidismo se asocia con el tamaño del adenoma y es frecuente que se manifieste con una elevación aislada de la T3 libre. En la ecografía tiroidea se visualiza un nódulo hiperecogénico y en la gammagrafía se aprecia una captación nodular, con supresión del resto de la tiroides.

* **Carcinoma tiroideo diferenciado folicular:** Excepcionalmente puede cursar con hipertiroidismo y nódulo tiroideo.

* **Bocio tóxico multinodular:** Propio de la edad adulta y representa la fase final de una enfermedad tiroidea previa. En la ecografía se observan múltiples nódulos que en la gammagrafía son hipercaptantes.

* **Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas:** Puede cursar con un patrón hormonal muy semejante al adenoma productor de TSH (T4 libre elevada con TSH normal o elevada) y síntomas de hipertiroidismo (fundamentalmente cardíacos y neurológicos).

* **Tumores pituitarios productores de TSH:** Causa excepcional de hipertiroidismo. Cursan con elevación de T4 libre y niveles de TSH paradójicamente normales o moderadamente elevados. El diagnóstico se fundamentará en un aumento relativo de la subunidad glicoproteica alfa hipofisaria de la TSH.

* **Hipertiroidismo inducido por yodo:** Es excepcional y se da en niños o adolescentes con una patología tiroidea subyacente (EGB, bocio multinodular). Se plantea este cuadro clínico cuando existen antecedentes de administración previa de contrastes yodados, en el curso del tratamiento con amiodarona (lleva un 37% de yodo) o por ingesta de alimentos ricos en yodo.

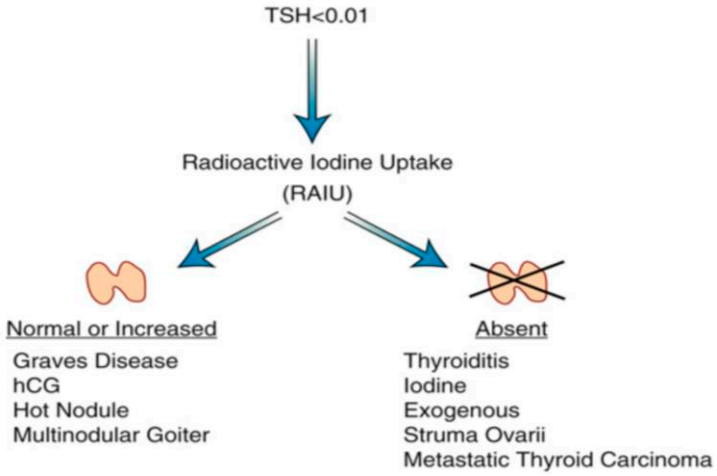
Los datos clínicos de sospecha son bocio pequeño e hipertiroidismo leve con ausencia de signos oculares. Presentan niveles elevados de T4 libre y normales o discretamente elevados de T3, yoduria elevada y captación de radioyodo por la glándula baja o nula.

* **Ingestión de hormonas tiroideas (tirotoxicosis facticia):** Puede ser accidental o presentarse como un síndrome de Munchausen como signo de abuso infantil.

Se sospecha por la elevación aislada de la T4 libre; la T3 libre se encuentra normal o elevada y la TSH suprimida. La Tg está disminuida (la hormona tiroidea no procede de la tiroglobulina endógena) y captación es baja en la gammagrafía.

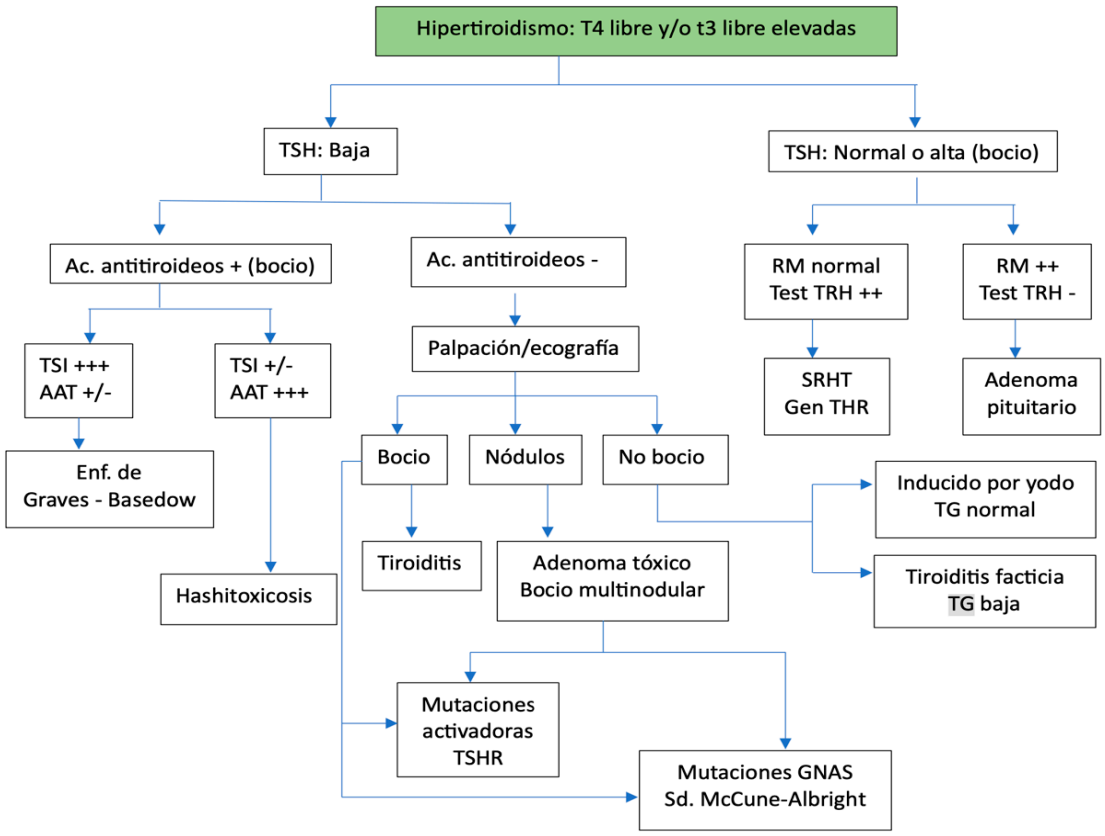
* **Tejido tiroideo ectópico funcional:** Productor de hipertiroidismo bioquímico con Tg elevada. Puede ser encontrado en estruma ovárico (teratoma ovárico con tejido tiroideo funcional) y en las metástasis de carcinoma folicular tiroideo. Estas dos situaciones se pondrán de manifiesto con la administración de radioyodo y captación a nivel ovárico y periférico, respectivamente

* **Hipertiroidismo inducido por hCG:** Tiene acción *"TSH like"*; se presenta en mujeres embarazadas o ante la presencia de tumores embrionarios productores de hCG.



Captación de yodo radioactivo: Causas de hipertiroidismo.

Algoritmo diagnóstico de hipertiroidismo:



Tratamiento:

Enfermedad de Graves-Basedow (EGB):

El tratamiento de la EGB presenta tres opciones: antitiroideos orales (ATD), yodo radioactivo y cirugía. No existe unanimidad en cuanto a qué tratamiento elegir ya que cada una de las opciones tiene ventajas e inconvenientes.

I) Antitiroideos orales

Mecanismo de acción: Los ATD orales son el carbimazol (y su metabolito activo, el metimazol) y el propiltiouracilo (PTU).
Se debe evitar el uso de PTU en pediatría por su hepatotoxicidad, que puede ser grave y fatal; solamente se indicará en situaciones excepcionales, por períodos cortos de tiempo, dosis bajas y con control riguroso de la función hepática; su rango de dosis es de 5-10 mg/kg/día y debe suspenderse si las transaminasas se elevan 2-3 veces el límite superior de la normalidad.

Los ATD bloquean la incorporación de yodo a los residuos de tirosina de la Tg, impidiendo la formación de T4 y T3. EL PTU disminuye, además, la conversión periférica de T4 en T3. El efecto inhibitorio que producen es reversible y se ha sugerido que el metimazol pueda tener un efecto inmunosupresor modulando la autoinmunidad tiroidea.
Los ATD no son un tratamiento curativo, sólo controlan el hipertiroidismo hasta que este revierte por su evolución natural.

Régimen terapéutico: La dosis inicial de metimazol es de 0,2-0,8 mg/kg/día en función de la severidad, con una dosis máxima de 30 mg/día (0,6 mg de metimazol equivale a 1,0 mg de carbimazol). Una dosis de 0,5 mg/kg/día de metimazol bloquea la síntesis de HT.
En casos de formas moderadas (T4 libre < 3,8 ng/dl) se usa 0,4 mg/kg/día y en formas severas (T4 libre > 5,4 ng/dl), 0,8 mg/kg/día; en casos de formas leves (T4 libre < 2,7 ng/dl) se inicia con una dosis de metimazol de 0,15-0,30 mg/kg/día. Tiene una vida media larga y puede darse en dosis única para favorecer la adherencia.

La secreción de hormonas tiroideas (HT) tarda 2-4 semanas en bloquearse y por ello durante las dos primeras semanas y para controlar los síntomas se usan beta-bloqueantes tipo propranolol a una dosis de 2 mg/kg/día (cada 8-12 horas); los efectos secundarios principales son hipoglucemia y bradicardia. En pacientes con asma o insuficiencia cardíaca están contraindicados y deben usarse beta-bloqueantes cardioselectivos, como el atenolol.

Una vez alcanzado el estado eutiroideo, tanto clínica como analíticamente, el tratamiento de mantenimiento se realiza reduciendo la dosis un 30-50%. Los ATD consiguen normalizar los niveles de HT en un mes, pero los niveles de TSH permanecen suprimidos más tiempo y se hacen detectables en suero después de 2-4 meses. La función tiroidea debe ser evaluada cada 4-6 semanas en las fases iniciales para prevenir la aparición de hipotiroidismo. Posteriormente, se efectúan controles cada 3-4 meses (clínico y analítico de la función tiroidea). La normalización de los niveles de T3 suele ser posterior a la de T4. Hasta un 10% de los pacientes con EGB presentan una elevación importante de T3 libre, incluso cuando los niveles de T4 libre ya se han normalizado; por ello, cuando la TSH permanece suprimida es necesario determinar la T3 libre para descartar estas formas de EGB que suelen ser más graves (bocio grande, elevación importante de los TSHR-Ab) y que requieren dosis más altas.

En general, el tratamiento debe mantenerse un tiempo mínimo de dos años y en la mayoría de los casos es necesario prolongarlo hasta que la glándula pierda su carácter hiperplásico. La suspensión del tratamiento se realiza disminuyendo de manera gradual la medicación, tras un período mínimo de 2-3 años de tratamiento y con los TSI negativizados durante varios meses.

Efectos adversos de los fármacos antitiroideos: Se presentan entre el 17 y 30% en las distintas series. En general, en la edad pediátrica los efectos adversos son leves y no requieren la suspensión del tratamiento. Ocurren en los 2-3 primeros meses de la terapia, son dosis dependientes y aparecen más frecuentemente con dosis altas.
Los efectos adversos menores incluyen rash, exantema urticariforme, alopecia, náuseas, vómitos, disminución del gusto, artralgia, artritis y parestesias.
Los efectos adversos graves incluyen agranulocitosis (0,3-0,5%), leucopenia severa (0,001%), trombocitopenia, síndrome de Stevens-Johnson, ictericia colestática y hepatitis; su aparición exige discontinuar el tratamiento.

Los ATD pueden inducir la producción de Ac antineutrófilos citoplasmáticos. La agranulocitosis (neutrófilos < 500/mm^3) es la reacción más severa, se produce en las primeras semanas o meses del tratamiento acompañándose de fiebre y odinofagia. Es preciso realizar el cese inmediato de la medicación, utilizar antibioticoterapia y plantear otra alternativa de tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento es útil realizar un hemograma para conocer el grado de neutropenia inducido por el estado hipertiroideo, y una función hepática.

Remisión y recaídas: La tasa de remisión tras dos años de tratamiento es del 30%, menor que en adultos que es del 40-60%. La mayoría de las recaídas (75%) ocurren durante los primeros 6 meses tras la retirada del tratamiento; a los 18 meses la recaída solamente ocurre en el 10% de los casos.
Entre los signos clínicos predictores de recaídas se incluyen: bocio grande, menor edad, menor IMC, severidad bioquímica e inmunológica al diagnóstico (elevación importante de T4 libre y de los TSI) así como sexo masculino, raza no caucásica y falta de adherencia.
El riesgo de recaída disminuye con la prolongación del tratamiento y se acepta que la duración del tratamiento debe ser mayor que en el adulto.

Las tasas de remisión reportadas son del 24, 31, 44 y 75% después de una duración del tratamiento de 1,5-2,5 años, 2,5-5 años, 5-6 años y 9 años, respectivamente.
Los estudios recientes sugieren mantener el tratamiento a dosis bajas durante varios años (3-6 años) para aumentar la probabilidad de remisión.
El primer dato bioquímico indicador de una recaída es el incremento de los niveles de T3 libre con niveles normales de T4 libre.
Se debe evitar la ingesta excesiva de yodo ya que ello agrava el hipertiroidismo.

Las indicaciones para un tratamiento radical son: presencia de efectos adversos a los ATD, recaídas y formas severas no respondedoras a dosis altas de ATD, familias o pacientes que no son capaces de informar de los efectos adversos y fallo de adherencia al tratamiento.

II) Yodo radioactivo

El yodo radiactivo (RAI) constituye uno de las terapias definitivas para el hipertiroidismo; emplea partículas beta de alta energía para disminuir el tejido tiroideo, reduciendo el volumen y los niveles hormonales.

Es un tratamiento de primera línea para algunos pacientes y de segunda línea para otros, simple, con pocos efectos secundarios y asociado con un alto nivel de curación (> 90%).
Consiste en la administración por vía oral de yodo radioactivo, generalmente I-131, que tras ser captado por la tiroides produce hipotiroidismo por destrucción de las células foliculares.
La dosis a administrar depende de la edad, tamaño de la tiroides y capacidad de captación de yodo por la glándula. En la actualidad se recomienda el uso de dosis ablativas (220 a 275 uCi/g de tejido tiroideo que corresponde a 250 Gy) que producen la destrucción tiroidea, desapareciendo el riesgo posterior de cáncer de tiroides y asumiendo la posterior aparición de hipotiroidismo.

El paciente debe estar eutiroideo previamente y si el paciente estaba tomando ATD debe suspenderse su administración 3-5 días antes. La eficacia del tratamiento se produce a lo largo de 6 a 18 semanas y en este tiempo puede ser necesario tratar los síntomas con beta-bloqueantes. Pasado ese tiempo, el paciente se hace eutiroideo o hipotiroideo.

El I-131 está contraindicado durante la gestación, en el período periconcepcional y en la lactancia, en niños menores de cinco años, ante el mayor riesgo teórico de inducir cáncer de tiroides u otras neoplasias cuanto menor es la edad del paciente, y en bocios grandes.

La respuesta es menor cuanto mayor sea el título de TSI, cuanto mayor sea el tamaño del bocio y si se ha utilizado previamente PTU en lugar de metimazol.
Si falla un primer tratamiento, se puede dar una nueva dosis pasados seis meses.

Efectos secundarios del RAI:
- **Tiroiditis inducida por la radiación:** se produce en el 1% de los pacientes y suele desarrollarse en las primeras semanas después del tratamiento. Se manifiesta por dolor importante en la zona tiroidea durante 2-3 semanas y puede acompañarse de exacerbación del hipertiroidismo.
- **Recurrencia del hipertiroidismo:** suele ser secundario al crecimiento de la tiroides remanente en pacientes que permanecen eutiroideos, por el estímulo continuo de los anticuerpos estimulantes de la tiroides.
- **Alteración de la función paratiroidea:** puede ser secundaria a la exposición de las glándulas paratiroides a dosis significativas de radiación. El hipoparatiroidismo es infrecuente después de la la administración de I-131 y suele ser transitorio.
- **Mayor riesgo de adenomas benignos de la tiroides:** en adolescentes tratados con radioyodo, pero no de cáncer de tiroides. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben dosis menores de I-131.

No se ha demostrado un mayor riesgo de aparición de neoplasias (carcinoma tiroideo o leucemia) ni un mayor riesgo de malformaciones congénitas para la descendencia o de abortos espontáneos. Estos hallazgos justifican que se utilicen dosis altas de I-131 para el tratamiento de la EGB infantil y se considere un tratamiento efectivo y seguro.

III) Cirugía

Consiste en la tiroidectomía total o casi total. Sus indicaciones son la presencia de bocio grande (> 80 g), clínica local compresiva, falta de respuesta a los ATD y renuncia a la administración de I-131, pacientes < 5 años, mujeres embarazadas con hipertiroidismo severo que no revierte con ATD y en casos de tirotoxicosis muy severas con oftalmopatía grave o con síntomas neurológicos.

Antes de la cirugía, los pacientes deben recibir ATD durante 10-15 días y beta-bloqueantes. Opcionalmente, se puede administrar durante 1-2 semanas yodo inorgánico (yoduro potásico o solución de Lugol) para conseguir una mayor disminución de la síntesis hormonal, disminuir la vascularización glandular y facilitar la involución tiroidea.

Los efectos secundarios pueden ser importantes (hipoparatiroidismo transitorio o permanente, lesión del nervio recurrente, hipotiroidismo, queloides).

La tasa de curación es mayor al 95%. Si recurre el hipertiroidismo se prefiere la administración de yodo radioactivo a una segunda cirugía, ya que tiene menos complicaciones.

Resumen del tratamiento de la EGB:

En Europa el tratamiento inicial más común de la EGB se realiza con ATD durante un período prolongado (mínimo de dos años), con lo que se obtiene remisión en aproximadamente el 40% de los pacientes. Se debe ofrecer a los pacientes la posibilidad de mantenerlos eutiroideos (3-6 años) con una dosis baja de ATD para aumentar la probabilidad de remisión, si bien hasta un 50-60% de los casos no se consigue. De no haber remisión, se indica la cirugía si el bocio es grande o hay oftalmopatía severa; en los demás casos se realiza el tratamiento definitivo con I-131, siendo el objetivo de la terapia, la ablación de la glándula tiroidea, y conseguir el hipotiroidismo, en general, superior al 90%.

La decisión de qué tratamiento radical indicar debe ser consensuada con la familia y el paciente. En Estados Unidos se emplea el yodo radioactivo como primera opción terapéutica.

Tormenta tiroidea:

La tormenta tiroidea o crisis tirotóxica es muy rara en la infancia y suele estar precipitada por cirugía, infecciones, retirada brusca de ATD (fármacos antitiroideos), mal cumplimiento del tratamiento médico o tras el uso de yodo radioactivo (2-8 días) por liberación de hormona tiroidea preformada tras la degeneración folicular tiroidea.

Se presenta como un cuadro agudo de hipertiroidismo con fiebre, sudoración profusa, diarrea profusa, hipertensión, taquicardia extrema y agitación que puede llegar a convulsiones y coma.

El tratamiento debe iniciarse en una unidad de cuidados intensivos ya que tiene una alta morbimortalidad. Además de las medidas generales (fluidoterapia, monitorización, antitérmicos, sedación, ventilación si es necesario y tratamiento del factor desencadenante), el tratamiento se basa en la administración de ATD a dosis altas: metimazol, 0,8-1 mg/kg/día, cada 8 horas. Los ATD se pueden administrar por vía rectal si la vía oral está contraindicada.

El yodo inorgánico inhibe el transporte y la organificación del yodo, bloqueando la liberación de HT preformadas. Las soluciones yodadas deben administrarse 1-2 horas después de la primera dosis de ATD. Se puede utilizar la solución de Lugol (126 mg de yodo/ml, 1 gota supone aproximadamente 8 mg) a una dosis de 4-6 gotas cada 8 horas o yoduro potásico (SSKI: 1.000 mg/ml, contiene 76,4% de yodo y 1 gota equivale aproximadamente a 38 mg) a una dosis de 3 gotas cada 8 horas; se administra diluido en solución salina fisiológica por vía oral o rectal. Alternativamente, se puede administrar yoduro sódico, 0,5 mg, por vía EV.

Los beta-bloqueantes actúan inhibiendo el sistema nervioso autónomo. El propranolol se administra inicialmente EV, 0,01 a 0,1 mg/ kg/dosis (máximo 1 mg/dosis, en 10 minutos, cada 4 horas) hasta conseguir que la frecuencia cardíaca se normalice, para luego pasar a vía oral, 0,5-2 mg/kg/día, repartido en 3 o 4 dosis (la dosis para un adolescente es de 20-80 mg/cada 4 horas). Este fármaco no debe usarse en caso de insuficiencia cardíaca ya que disminuye el gasto cardíaco; por otro lado, el propranolol está contraindicado en asmáticos y diabéticos (en estos casos se debe utilizar beta-bloqueantes cardioselectivos).

Los corticosteroides inhiben la liberación de hormonas tiroideas de la glándula tiroides y disminuyen además su conversión periférica. Se puede utilizar por vía EV, dexametasona (0,15 mg/kg/dosis cada 6 horas) o hidrocortisona (2 mg/ kg/dosis hasta 100 mg/8 horas).

Con el tratamiento médico se puede normalizar la función tiroidea en 24-48 horas.
Una vez estabilizado el paciente, se suspenden los corticoides y la solución yodada.

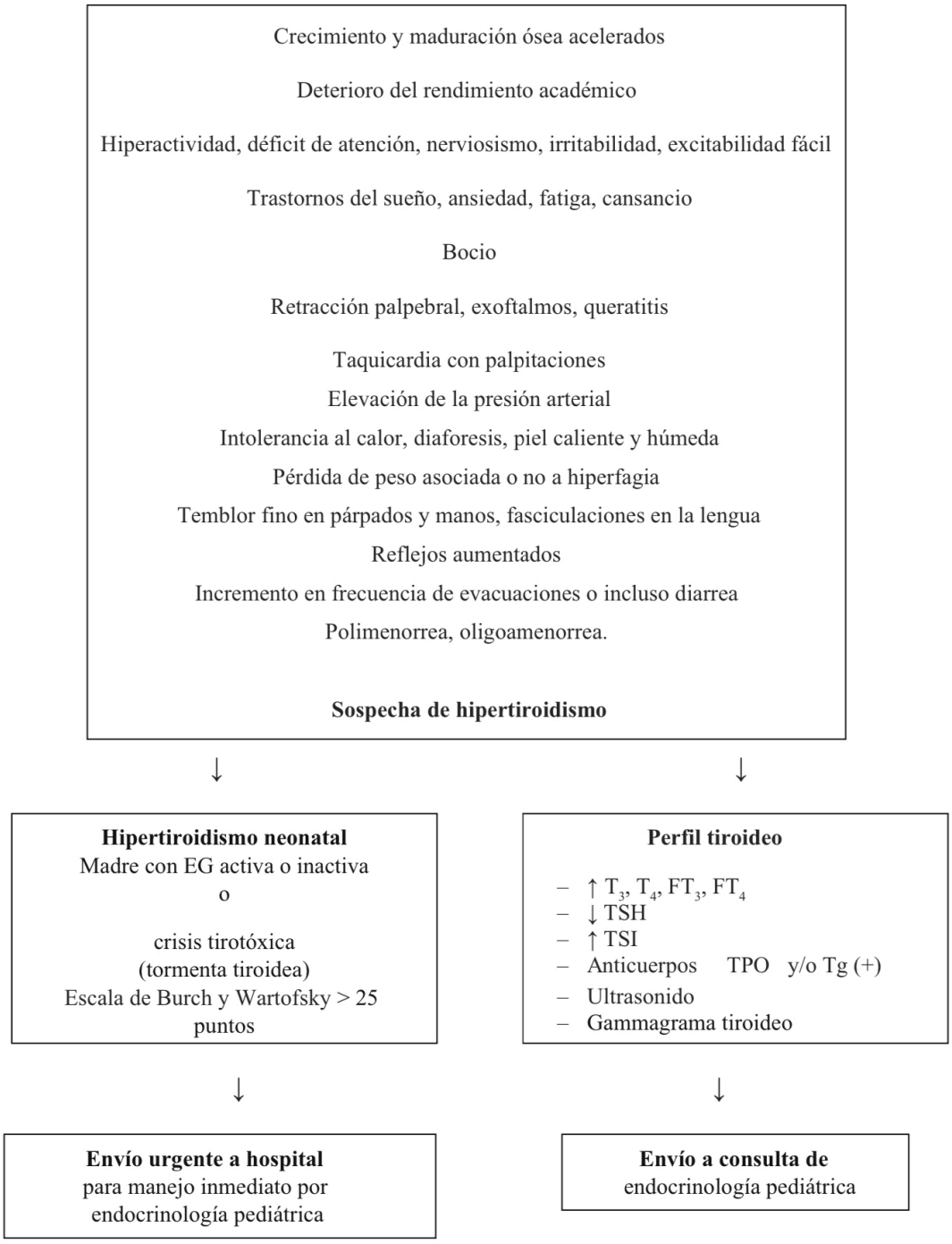
Escala de Burch y Wartofsky para evaluar el riesgo de tormenta tiroidea:

Parámetro diagnóstico		Puntuación
Temperatura (°C)	37.2-37.7	5
	37.8-38.3	10
	38.3-38.8	15
	38.9-39.4	20
	39.4-39.9	25
	≥ 40	30
Afectación del SNC	Leve: agitación	10
	Moderada: delirio, psicosis, letargia extrema	20
	Severa: convulsiones, coma	30
Frecuencia cardíaca (lpm)	100-109	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	≥ 140	25
Fibrilación auricular	Presente	10
Insuficiencia cardíaca congestiva	Leve	5
	Moderada	10
	Severa	20
Afectación digestiva-hepática	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	10
	Ictericia	20
Factores precipitantes		10

Hipertiroidismo no autoinmune:

El tratamiento de estos hipertiroidismos depende del trastorno causal.
Es quirúrgico en los adenomas tiroideos tóxicos autónomos y en los adenomas pituitarios.
El hipertiroidismo no autoinmune familiar por mutación del TSHR es subsidiario de ablación con radioyodo o de tiroidectomía.

Flujograma para diagnóstico y referencia de pacientes con hipertiroidismo:



Hipertiroidismo en el recién nacido

El hipertiroidismo neonatal es infrecuente, representando menos del 1% de los casos de hipertiroidismo infantil (apareciendo en menos del 2% de hijos de madre con enfermedad de Graves Basedow - EGB - durante el embarazo).

Etiología:

* Autoinmune:
  - Hijo de madre con enfermedad de Graves-Basedow (EGB).
* No autoinmune:
  - Mutación activadora del TSHR germinal (o somática) de carácter no familiar.
  - Mutación activadora del TSHR germinal de carácter familiar.
  - Mutación somática activadora de la subunidad Gs alfa: síndrome de McCune-Albright.
  - Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas de presentación precoz.

La EGB en una gestante puede provocar: hipertiroidismo o hipotiroidismo en el feto y el neonato, dependiendo del control del hipertiroidismo, la presencia de anticuerpos estimuladores y/o inhibidores maternos y efectos de los fármacos antitiroideos. Mientras que el hipertiroidismo en neonatos de madres con EGB está bien descrito, el hipotiroidismo se reporta con menos frecuencia.
En la gestante, el propiltiouracilo mejora la función tiroidea más sustancialmente que el metimazol, aunque se asocia con un mayor riesgo de lesión hepática.

Los neonatos de madres con EGB pueden desarrollar hipotiroidismo central debido a la exposición del eje hipotalámico pituitario tiroideo fetal a concentraciones elevadas de hormonas tiroideas, hipotiroidismo primario debido al paso transplacentario de anticuerpos anti-receptor de la TSH materna (TRAb), fármacos antitiroideos o disgenesia tiroidea secundaria a hipertiroidismo materno no controlado.

Las mujeres con antecedentes de EGB pueden tener anticuerpos TRAb (anti-receptor de TSH) que atraviesan la placenta, estimulan la tiroides fetal y resultan en tirotoxicosis fetal y neonatal. Si los TRAb no están elevados en el segundo y tercer trimestre o en la sangre del cordón umbilical, entonces el neonato no está en riesgo.
Si los anticuerpos están elevados, entonces los recién nacidos necesitan monitoreo clínico y bioquímico. Los neonatos que se vuelven tirotóxicos generalmente lo hacen en las primeras 2 semanas después del nacimiento; la terapia farmacológica antitiroidea (ATD) en la madre puede retrasar la presentación clínica en el recién nacido.

Clínica:

Hipertiroidismo fetal

* Taquicardia > 160 lpm en el tercer trimestre.
* Aumento de los movimientos fetales.
* Oligoamnios.
* Retardo del crecimiento intrauterino.
* Tiromegalia / bocio.
* Insuficiencia cardíaca.
* Hydrops fetalis, muerte intrauterina.

Hipertiroidismo neonatal

* Prematuridad, bajo peso.
* Aspecto vivaz, mirada alerta.
* Tiromegalia / bocio.
* Exoftalmus y afectación ocular, retracción palpebral.
* Irritabilidad, hipersensibilidad, hiperactividad, trastorno psicomotor.
* Craneosinostosis, microcefalia.
* Temblor, sudoración, rubor, vasodilatación cutánea.
* Disfunción gastrointestinal (vómitos, diarrea, pérdida de peso, apetito voraz).
* Cardiovascular (hipertensión, taquicardia, arritmias, insuficiencia cardíaca).
* Trombocitopenia.
* Ictericia.
* Hepatoesplenomegalia.
* Linfadenopatía.
* Síndrome de hiperviscosidad (excepcional).

Hipertiroidismo neonatal transitorio:

Se presentan en hijos de madres con EGB por una excesiva estimulación de la tiroides fetal por el paso transplacentario de TSI maternos. Para dar síntomas, la tasa de anticuerpos maternos debe estar cinco veces por encima de lo normal. Puede ocurrir en hijos de madre con EGB previamente tratada con cirugía o yodo radioactivo, incluso años antes, ya que persisten los TSI.

La presencia de TSI en suero materno (> 5 UI/L) indica que el feto está en riesgo de desarrollar una tirotoxicosis que provocará hipertiroidismo neonatal. En estos casos se debe determinar los TSI en sangre de cordón.

El hipertiroidismo neonatal autoinmune aparece en el 2% de los hijos de madre EGB. La sintomatología suele aparecer a las pocas horas de vida, pero puede demorarse hasta 7-14 días cuando la función tiroidea del RN permanece suprimida por la medicación antitiroidea tomada por la madre.

En casos excepcionales, el RN puede presentar hipotiroidismo transitorio durante 1-2 semanas, debido a la combinación de anticuerpos bloqueantes y estimuladores del tiroides, que va seguido de hipertiroidismo, lo que subraya la necesidad de controlar en estos RN la función tiroidea durante 2-4 semanas.

Otras veces, también excepcionalmente, el RN hijo de madre con EGB puede presentar hipotiroidismo central transitorio, en casos de hipertiroidismo materno no controlado e inhibición del eje hipotálamo pituitario fetal por exposición a niveles elevados de HT.

El hipertiroidismo neonatal suele ser transitorio; la vida media de los anticuerpos estimulantes maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días, pero el estímulo tiroideo puede mantenerse durante 3-12 semanas.
El diagnóstico se basa en los antecedentes familiares, T4 libre elevada con TSH disminuida y elevación importante de los TSI.

Hipertiroidismo neonatal persistente:

La causa es una mutación activadora en el gen del receptor de TSH; se distinguen dos variantes: hipertiroidismo hereditario no autoinmune familiar y esporádico.
Las características clínicas principales son: historia familiar de tirotoxicosis, hipertiroidismo neonatal severo y persistente o hipertiroidismo recurrente en la infancia, bocio moderado y difuso, ausencia de oftalmopatía tiroidea, ausencia de anticuerpos antitiroideos y recurrencia del hipertiroidismo después del tratamiento médico, con radioyodo o con cirugía.

Tratamiento:

Los neonatos tirotóxicos deben ser manejados con una combinación de terapia antitiroidea (ATD), beta-bloqueante y yodo, si son sintomáticos. El fármaco antitiroideo puede ser discontinuado en el transcurso de los próximos 2 a 3 meses, a medida que disminuye la concentración de anticuerpos maternos estimulantes.

El tratamiento del hipertirodismo fetal consiste en la administración a la madre de ATD buscando la dosis mínimamente eficaz para mantener la frecuencia fetal por debajo de 160 lpm. Los ATD se han asociado con efectos teratogénicos (3-6%) como aplasia cutis, atresia de esófago o de coanas, onfalocele y alteraciones del tracto urinario.
El PTU se asocia con menores efectos malformativos. Se prefiere usar PTU en el primer trimestre (150-300 mg/día en tres dosis) y por el riesgo de fallo hepático fulminante se indica posteriormente metimazol. El paso transplacentario de ATD puede provocar hipotiroidismo y por ello es necesario mantener la T4 libre materna en el límite superior de la normalidad buscando la mínima dosis necesaria.

El tratamiento del hipertiroidismo neonatal se realiza administrando metimazol (0,5-1 mg/kg/día) en tres dosis. Las soluciones yodadas son el tratamiento de elección en formas severas para disminuir rápidamente la liberación de hormonas tiroideas por el bloqueo tiroideo que producen (efecto Wolff-Chaikoff); se administran al menos una hora después del uso de ATD. Se puede usar solución de Lugol vía oral (equivalente a 126 mg de yodo/ml), 1-3 gotas cada 8 horas (1 gota = 8 mg). Si no se obtiene respuesta suficiente en 24-36 horas, debe aumentarse el fármaco antitiroideo y la solución de Lugol en un 50%.

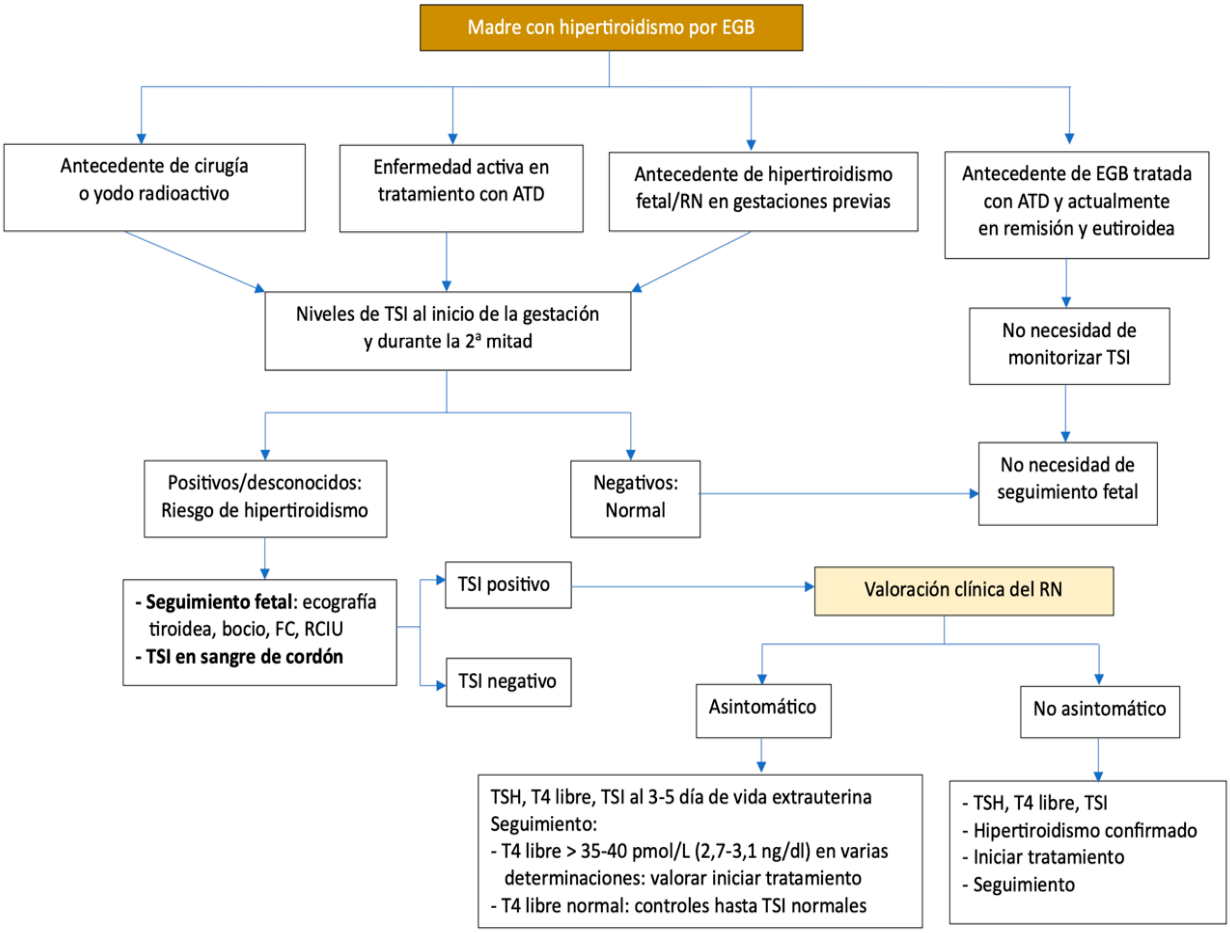
En ocasiones es necesario administrar propranolol (1-2 mg/kg/día) para disminuir la sintomatología cardíaca. Si existe insuficiencia cardíaca instaurada, se suspenderá el propranolol y se pautará digoxina y diuréticos.

En casos severos puede estar indicado el uso de corticoides (prednisolona, 2 mg/kg/día) y/o gammaglobulina para bloquear la acción de los anticuerpos.

Es difícil establecer el punto de corte de T4 libre para iniciar el tratamiento en RN en la primera semana de vida y sin manifestaciones clínicas evidentes y se ha establecido un nivel de 2,7-3,1 ng/dl en más de una determinación. En estos casos, la decisión debe ser individualizada y teniendo en cuenta que no todo hipertiroidismo bioquímico precisa tratamiento, pero sí seguimiento estrecho.

El tratamiento suele mantenerse 2-5 meses, en función de la duración del hipertiroidismo. La lactancia materna no está contraindicada.

Algoritmo de actuación ante hijo de madre con enfermedad de Graves-Basedow:



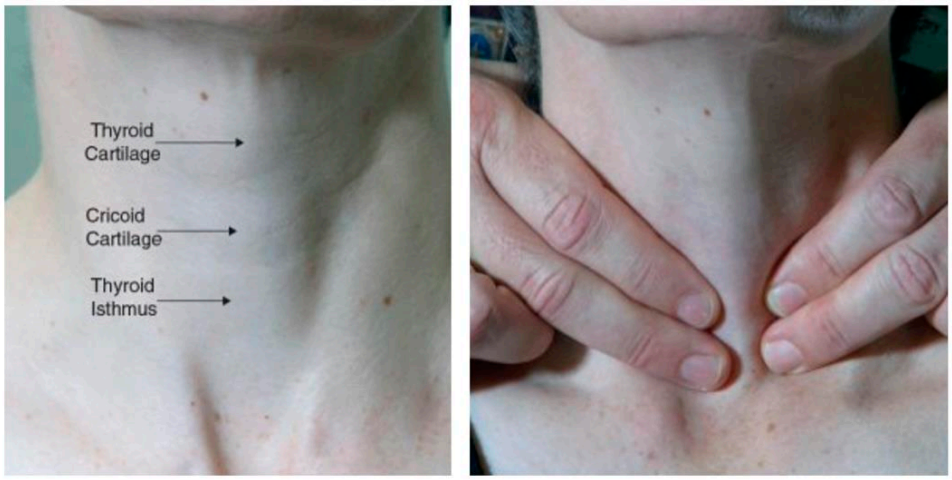
Bocio

El agrandamiento de la glándula tiroides se denomina bocio; el paciente afectado puede ser eutiroideo, hipotiroideo o hipertiroideo, por lo que el hallazgo de bocio no indica el diagnóstico. El bocio puede ser lo suficientemente grande como para ser visible o puede ser sutil como para ser notado sólo en el examen físico dirigido.

Si el paciente traga agua durante el examen, la naturaleza móvil de la glándula tiroides debe identificarla a medida que sube y baja al tragar. En el recién nacido o lactante, el examen debe centrarse en la detección de tejido blando anterior al cartílago traqueal.

La glándula tiroides aumenta de tamaño con el crecimiento hasta que en el adolescente la glándula alcanza un tamaño de aproximadamente 10 g.

Los márgenes del bocio deben observarse entre los del músculo esternocleidomastoideo. La longitud y el ancho diagonales más largos de cada lóbulo y la altura del istmo se registran para su comparación en futuras visitas.



Examen físico de la glándula tiroides.

El bocio simple o eutiroideo es la representación clínica más frecuente de afección tiroidea en la edad pediátrica. Dentro de los mecanismos que pueden originar el aumento de tamaño de la glándula tiroides se encuentran procesos de estimulación, inflamación o infiltración.

El mayor estímulo es la hormona tirotropina (TSH), que puede ocasionar tanto hipertrofia como hiperplasia, lo cual se lleva a cabo mediante las vías de señalización intracelular del sistema adenilciclasa y fosfolipasa C; sin embargo, en ocasiones el estímulo de TSH no se hace por estas vías, sino que el receptor tiene actividad tirosina-cinasa intrínseca, lo cual provoca que la señal se transmita directamente de forma intracelular.

Existen diferentes oncogenes que pueden actuar estimulando diversas vías del complejo TSH-receptor, lo que ocasiona un crecimiento tiroideo desordenado.

En los procesos de infiltración inflamatoria, la existencia del crecimiento tiroideo se debe a mecanismos de hiperestimulación de TSH causada por virus, bacterias u hongos.

También existen otros factores involucrados en la patogenia del bocio, como factores de crecimiento epidérmico, de crecimiento similar a la insulina y mecanismos inmunitarios (como citocinas, anticuerpos contra el receptor de TSH y anticuerpos antitiroideos).

Cuando existe un crecimiento tiroideo por tumores, el aumento en su volumen se debe al depósito de sustancias anormales o por infiltración celular, como en el caso de las leucemias, linfomas o enfermedades metabólicas.

Estos mecanismos toman importancia, ya que la presencia de ciclos sucesivos de hiperplasia e involución de los folículos da lugar al bocio multinodular (etapa final en la evolución del bocio simple), que puede ser eutiroideo o ir acompañado de disfunción tiroidea, e incluso progresar con cambios que generen en un nódulo solitario y la progresión a malignidad.



Bocio.

El bocio puede clasificarse en:

* Congénito (dishormonogénesis, bocio familiar, deficiencia intrauterina de yodo, etc.).
* Adquirido (bocio tóxico difuso, bocio con hipotiroidismo, bocio multinodular tóxico).

* Esporádico, con una prevalencia < 10% en una región.
* Endémico, si tiene una prevalencia > 10%.

También se considera que el bocio es endémico o esporádico, dependiendo si su prevalencia en niños es mayor o menor del 5%, respectivamente.

No todos los habitantes de una región con deficiencia de yodo desarrollan bocio; por otro lado, se ha evidenciado bocio endémico en países sin deficiencia de yodo, e incluso en algunas regiones con exceso de yodo, y no se ha observado en algunas regiones con deficiencia grave de yodo. Estos hallazgos sugieren que otros factores (genéticos, demográficos y ambientales) desempeñan un papel en la génesis del bocio.

Además de la deficiencia de yodo y la susceptibilidad genética, la exposición a una variedad de factores ambientales se ha relacionado con el desarrollo de bocio. Se ha sugerido que ciertos disruptores endocrinos están involucrados en su desarrollo, incluidos los ftalatos, perclorato, tiocianato, nitrato, isoflavonas y organoclorados, así como algunos medicamentos, tabaco, deficiencia de selenio y alcohol.

Causas de bocio:

Congénito	Adquirido
Causa materna:	Inflamatorias:
Enfermedad de Graves/Hashimoto materna Ingesta de fármacos bociógenos durante el embarazo	Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves-Basedow Tiroiditis aguda o subaguda
Alteraciones genéticas:	Otras:
Dishormonogénesis Resistencia a hormonas tiroidea Síndrome de McCune-Albright	Anomalías anatómicas (quiste del conducto tirogloso, hemiagenesia tiroidea) Bocio simple (coloide) Bocio endémico (déficit de yodo) Bocio multinodular Bocio nodular (adenoma, carcinoma) Bocio por infiltración Ingesta de fármacos bociógenos

La presencia de bocio no necesariamente indica que la glándula tiroides esté disfuncional, sólo hace referencia a que presenta un incremento anormal del tamaño, por lo que el abordaje debe ir encaminado a buscar la causa.

Los síntomas habituales pueden ser la presencia de un bulto en la región anterior del cuello, dificultad para la deglución, afonía e incluso dificultad respiratoria.

En el abordaje diagnóstico del bocio es imprescindible la realización de una adecuada historia clínica que permita identificar antecedentes personales y familiares, así como la ingesta de medicamentos o alimentos bociógenos y la necesidad de investigar si la sal de consumo es yodada.

Hay que recordar que en la clínica es muy importante explorar la glándula tiroides en todos los pacientes. La correcta palpación permite constatar el tamaño, la simetría y la consistencia de la glándula, así como la presencia de nódulos o adenopatías, ya que en caso de presentar nódulo el paciente debe ser referido al especialista para descartar cáncer tiroideo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la clasificación del bocio basándose en el tamaño, considerando la visibilidad y la palpabilidad.

Clasificación del bocio (OMS):

Grado 0	Sin bocio
Grado IA	Bocio palpable pero no visible con el cuello en extensión
Grado IB	Bocio palpable y visible con el cuello en extensión
Grado II	Bocio visible con el cuello en posición normal
Grado III	Bocio grande que se ve a distancia

Dentro de los estudios complementarios para el estudio del bocio se requiere el perfil tiroideo, los anticuerpos anti-tiroglobulina, anticuerpos anti-peroxidasa para determinar autoinmunidad asociada, así como una ecografía que describa las características del bocio, si existen nódulos o no y sus características.

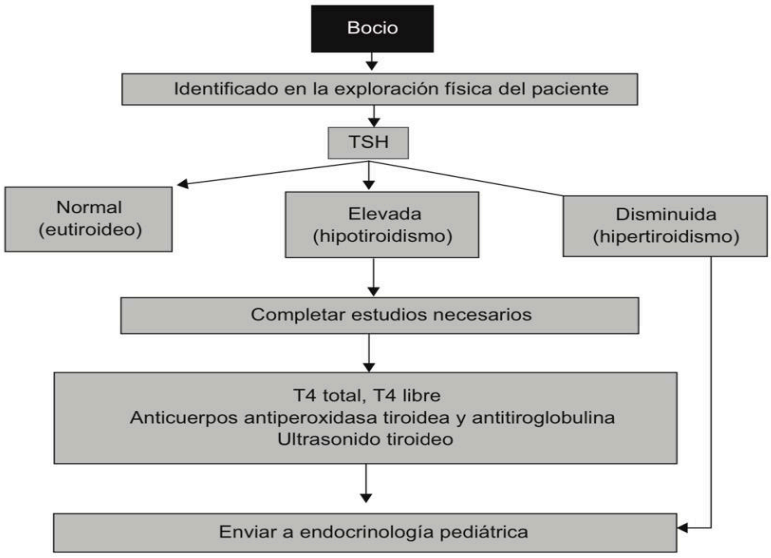
La ecografía es un estudio no invasivo, de costo accesible y de gran utilidad para el estudio de los trastornos tiroideos en niños. Los hallazgos y la correcta descripción de éstos toman relevancia para el diagnóstico del tipo de bocio, así como la detección de lesiones sugestivas de malignidad que requieran la referencia inmediata a un especialista.

En el recién nacido, la mayoría de los bocios se deben a la ingestión materna de un fármaco antitiroideo (como el metimazol o el propiltiouracilo) utilizado para el tratamiento del hipertiroidismo materno, o a un error innato de la biosíntesis tiroidea.
En niños y adolescentes, la mayoría de los bocios se deben a la tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo, seguida de una menor incidencia de hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves Basedow.
Durante la pubertad la glándula tiroides aumenta ligeramente de tamaño, denominándose bocio fisiológico de la adolescencia, pero el aumento significativo en el tamaño de la glándula sugiere un proceso patológico, no siendo considerado como una variación normal.

Una minoría de bocios indeterminados de grado leve puede persistir durante años; estos pueden ser bocios coloides, un diagnóstico que se establece después de descartar los otros diagnósticos. El bocio coloide ocurre principalmente en áreas deficientes en yodo y no se acompaña de niveles elevados de anticuerpos anti-peroxidasa ni anti-tiroglobulina; tampoco se evidencian alteraciones en la función tiroidea.

El adenoma secretor de TSH de la glándula pituitaria, el cual es raro, puede agrandar la glándula tiroides y presentarse como un bocio.
Un nódulo tiroideo solitario en la infancia es inusual y merece una atención cuidadosa, no debiendo considerarse como un bocio rutinario, ya que puede ser cáncer de tiroides.

Algoritmo diagnóstico del bocio:



Nódulo tiroideo

Un nódulo tiroideo (NT) es una lesión dentro de la glándula tiroides que se puede distinguir del tejido tiroideo circundante utilizando técnicas de imagen sensibles. El uso de estas técnicas de imagen ha llevado a un aumento en la detección de nódulos tiroideos cuya existencia de otro modo habría sido desconocida, así como a preocupaciones sobre el diagnóstico innecesario de enfermedades tiroideas subclínicas.

El NT consiste en una lesión dentro de la glándula tiroidea que radiológicamente se diferencia del resto del parénquima; algunas lesiones palpables no corresponden con la evaluación radiológica por lo que no pueden definirse como NT.

Los NT son raros en los niños, con una prevalencia estimada de 0,05-1,8% y un rango de 0,2-5,1% en ecografía.

La incidencia de NT en la infancia se sitúa entre el 0,5 y 2%, muy inferior a la descrita en adultos, que es del 5-10%. Su frecuencia aumenta con la edad, sexo femenino, antecedente familiar de patología tiroidea, enfermedad tiroidea previa, exposición previa a radiaciones, bociógenos naturales y carencia de yodo.

Diversos factores están positivamente asociados con la prevalencia de NT, incluyendo la deficiencia de yodo y el síndrome metabólico, además de componentes individuales del síndrome metabólico, como la hipertensión arterial, el IMC, la adiposidad, la disfunción metabólica y la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica (también conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólica).

Los factores de crecimiento hormonal (TSH, IGF-1, EGF y FGF) también pueden desempeñar un papel en el desarrollo y proliferación de los NT.

Los NT a menudo se desarrollan en el contexto de la tiroiditis de Hashimoto. Se ha informado la positividad de anticuerpos en el 41% de los niños con NT y en el 1,8-9,6% de los niños con NT malignos.

A pesar de la baja prevalencia de NT en la población pediátrica, la tasa de malignidad es alta, alcanzando el 20-25%, a diferencia del 5-10% en los adultos.

El hallazgo de un NT es siempre de relevancia, porque puede ser la manifestación inicial de un cáncer de tiroides. Así, el riesgo de malignización de un NT es cuatro veces mayor en el niño que en el adulto. La causa más frecuente de NT y/o bocio multinodular en los países yodo-suficientes es la tiroiditis autoinmune, no así en las zonas endémicas de deficiencia de yodo donde la causa más frecuente es su falta de aporte.

La incidencia de cáncer de tiroides en los NT en niños oscila entre el 19,7 y el 31%. La anamnesis y la exploración clínica ofrecen unos datos que orientan, pero no aseguran, la malignidad de un NT. Los NT tradicionalmente considerados de bajo riesgo pueden ser malignos, tal es el caso de los NT no palpables, lesiones quísticas o de los NT en el contexto de bocio endémico, multinodular o con hipertiroidismo.

La mayoría de los NT (hasta el 90%) suelen ser no cancerosos (incluida la “enfermedad nodular folicular tiroidea” - anteriormente conocida como bocio multinodular -, adenomas foliculares

y adenomas oncocíticos), por lo tanto, el objetivo principal de las investigaciones clínicas es excluir la malignidad (que, desde un punto de vista histológico, podría incluir cánceres de tiroides papilares, foliculares, oncocíticos, medulares y anaplásicos).

Se han asociado con malignidad diversas características de los NT: composición sólida, hipoecogenicidad marcada, márgenes irregulares o infiltrativos, focos ecogénicos puntiformes, extensión extratiroidea (extensión del tejido nodular más allá del margen tiroideo) y presencia de ganglios linfáticos locorregionales sospechosos. También se han relacionado con malignidad, la forma más alta que ancha del nódulo y la hipoecogenicidad leve.

La estimulación crónica de la TSH puede desempeñar un papel clave en la patogénesis del cáncer de tiroides. Incluso la modesta supresión de la TSH después del tratamiento con L-T4 mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de tiroides en etapa II. Además, un metaanálisis de 28 estudios, que incluyeron 42.032 pacientes, mostró un mayor riesgo de cáncer de tiroides en pacientes con NT y concentraciones de TSH superiores a 2,5 mU/L. Considerando esos estudios, algunos autores recomiendan que los niños que presenten NT con hipotiroidismo subclínico leve deben ser tratados con L-T4.

Se ha descrito que el riesgo de NT maligno en niños es 2,5 veces mayor en presencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea benigna y 4 veces mayor en presencia de antecedentes familiares de cáncer de tiroides. Un NT solitario en pacientes pediátricos presenta un riesgo de malignidad de tres a cinco veces mayor, con peor resultado para pacientes menores de 10 años.

Signos y síntomas sospechosos de malignidad en un nódulo tiroideo.

* Historia familiar de cáncer de tiroides y/o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
* Historia previa de radiación cervical.
* Historia previa de cáncer (tratamiento previo con radioterapia, quimioterapia).
* Sexo masculino con NT solitario.
* NT mayor de 2-4 cm de diámetro.
* NT de aparición reciente, crecimiento rápido y dolor.
* NT de consistencia dura.
* Presencia de adenopatías cervicales-locales.
* Signos de compresión de estructuras vecinas: disfagia, disnea, ronquera o parálisis de cuerdas vocales-laringoscopio.
* NT fijado a estructuras adyacentes o planos profundos.
* NT con función normal tiroidea.
* Ausencia de captación en la gammagrafía (NT frío).
* Ausencia de respuesta al tratamiento con levotiroxina (aumenta de tamaño).
* NT sólido o mixto en la ecografía.
* Concentraciones elevadas de calcitonina.
* Metástasis a distancia.

Ecografía:

Es la prueba inicial de elección y debe realizarse a todo paciente con sospecha de NT.
La ecografía en un paciente con NT tiene varias utilidades:
* Detectar la existencia de NT clínicamente inaparentes (nódulos < 1 cm de diámetro).
* Conocer el tamaño y la posible afectación local de ganglios, vasos y tráquea.

* Estudiar si ese nódulo asienta sobre una glándula sana o no, y si es solitario o múltiple.
* Diferenciar si el nódulo es sólido, quístico, con contenido líquido o mixto.

Las lesiones quísticas o predominantemente quísticas, por lo general orientan hacia benignidad, pero entre el 1 y el 7% son malignas. Una lesión sólida tiene un riesgo mayor de malignidad, así como un nódulo complejo parcialmente sólido.
El riesgo de cáncer de tiroides (CT) no es significativamente mayor en los nódulos solitarios que en el bocio multinodular, ya sean palpables o no, y los criterios para decidir qué NT puncionar deben ser ecográficos y no de tamaño o de dominancia.

El tamaño del nódulo no es predictivo de malignidad, ya que el cáncer de tiroides no es menos frecuente en nódulos pequeños. Se considera de riesgo y debe evaluarse cualquier lesión superior a 1 cm y lesiones menores a 1 cm si son sospechosas de malignidad por datos ecográficos y/o factores de riesgo asociados.

En caso de bocio multinodular, si uno de ellos tiene características sospechosas, tiene el mismo riesgo de malignidad que los NT solitarios; en caso de bocio multinodular deben estudiarse por ecografía y punción aspirativa con aguja fina (PAAF) todos los nódulos sospechosos, no solamente el de mayor tamaño.

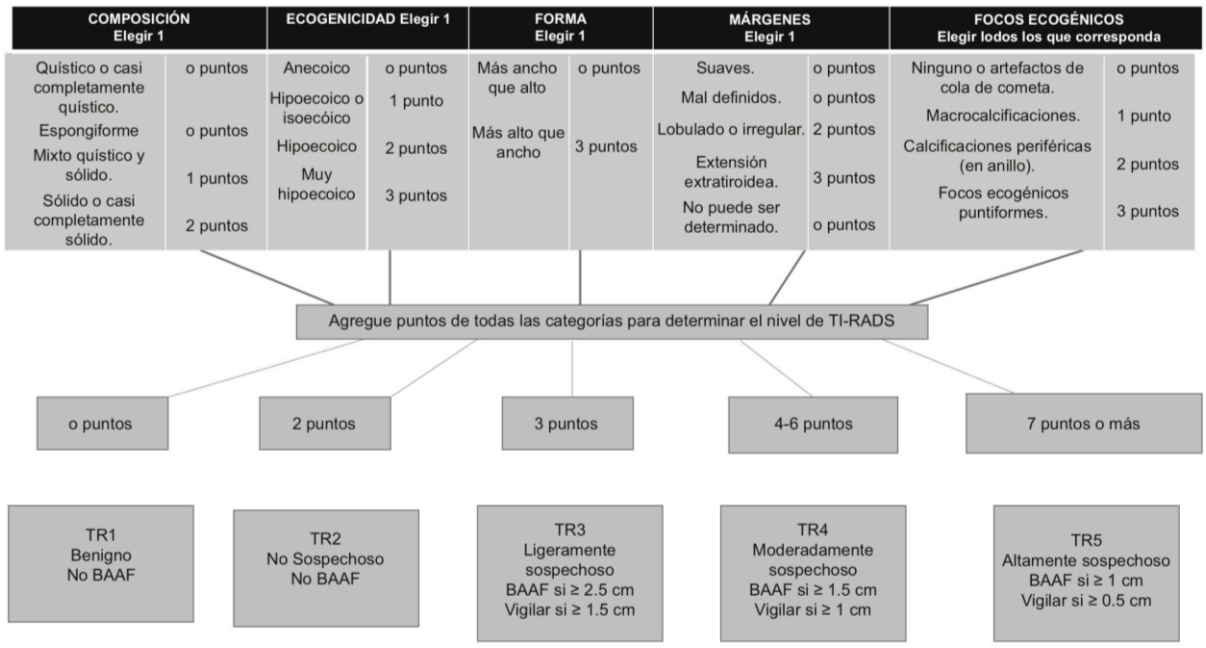
La ecografía cervical es la técnica de diagnóstico no invasiva de elección para estudiar la glándula tiroides y su patología, incluido el nódulo tiroideo, ya que es la técnica con la mejor relación costo-beneficio. Junto con la anamnesis, el examen físico, los antecedentes personales y familiares y las pruebas de laboratorio, permite el primer enfoque de diagnóstico. La ecografía posibilita la descripción de los nódulos tiroideos de acuerdo con su estructura, morfología, márgenes, tamaño, ecogenicidad, vascularización, calcificaciones y si hay o no ganglios linfáticos patológicos.
Posteriormente, la aplicación de sistemas de estratificación de riesgos, como la clasificación TI-RADS, permite identificar aquellos nódulos sospechosos de tener un alto riesgo de malignidad, estableciendo la indicación de PAAF, que es decisiva para el enfoque terapéutico posterior.

Características ecográficas de benignidad o malignidad en un nódulo tiroideo:

SIGNOS ECOGRÁFICOS - BENIGNIDAD	SIGNOS ECOGRÁFICOS - MALIGNIDAD
Nódulo con halo sonolucente bien delimitado y fino de 1-2 mm (indicativo de cápsula)	Nódulo con bordes irregulares, mal definidos, sin halo (indicativo de ausencia de cápsula), localización subcapsular
Ecogenicidad homogénea (habitualmente normal o hiperecogenicidad)	Habitualmente hipoecogenicidad marcada, pero puede ser isoecoica, con heterogeneidad
Calcificaciones periféricas groseras	Microcalcificaciones punteadas intranodulares
Flujo vascular intranodular no aumentado. Hipervascularización periférica	Hipervascularización intranodular con aberrante disposición vascular
Ausencia de crecimiento invasivo	Extensión extratiroidea y crecimiento invasivo; presencia de ganglios linfáticos de aspecto patológico (forma ovalada, hiperecogenicidad con ausencia del hilio, aspecto quístico, focos ecogénicos y aumento de vascularización periférica)
Más ancho que alto	Más alto que ancho o redondeado
Gran componente quístico (imagen anecoica de pared fina, contorno limpio y sombra acústica)	Sólido o mixto (sólido/quístico)

Test TI-RADS:

Los nódulos tiroideos diagnosticados en niños representan un mayor riesgo de malignidad en comparación a los de adultos. Sin embargo, no existe un sistema de evaluación de nódulos tiroideos por ultrasonido dirigido a niños.
Se utiliza el sistema de evaluación del *American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System* (ACR TI-RADS).



ACR TI-RADS.

La ecografía con elastografía cuantitativa (SWE), técnica de imagen adicional para el diagnóstico, ayuda a diferenciar los nódulos benignos de los malignos en las glándula tiroides. La SWE media en nódulos benignos es más baja que en nódulos con citología indeterminada o sospechosa.

Gammagrafía tiroidea:

Es una prueba de poco valor predictivo y ha sido reemplazada por la ecografía de alta resolución.
La administración de una dosis rastreadora de yodo radioactivo o de tecnecio permite conocer la funcionalidad y autonomía de los NT, clasificándolos en tres categorías:

* NT caliente o funcionante: cuando el nódulo atrapa el isótopo con ausencia o disminución de la captación en el tejido paranodular. Tiene una mínima incidencia de carcinoma.

* NT frío o hipofuncionante: cuando no capta el isótopo. Tiene un riesgo de malignidad de hasta un 30%, especialmente si asienta en una glándula normal. Los quistes, adenomas, tiroiditis y bocios nodulares no tóxicos pueden aparecer también como nódulos fríos.

* NT tibio o indeterminado: cuando no se puede determinar la funcionalidad. Tiene un riesgo de malignidad inferior a un 5%.

Una limitación de la gammagrafía es que no puede detectar nódulos < 1 cm de diámetro. Igualmente, los nódulos que se localizan en la periferia, bien en la región anterior o posterior, pueden aparecer como calientes por la existencia de tejido tiroideo sano proximal, siendo realmente no funcionantes o fríos.

Punción aspirativa con aguja fina (PAAF):

La biopsia por punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es una prueba imprescindible en la evaluación del NT. Sus principales indicaciones son:

* NT palpable.
* NT detectado incidentalmente > 1 cm.
* NT detectado incidentalmente y < 1 cm que asocia signos ecográficos o clínicos sugestivos de malignidad.
* Es la prueba con mejor costo-efectividad para la evaluación del NT.

Si el NT es < 1 cm y el paciente no presenta otros datos sospechosos de malignidad, la conducta es expectante con seguimiento ecográfico, si bien hay estudios que indican que el riesgo de CT en los nódulos no palpables no es diferente de los nódulos palpables.

La PAAF debe ser guiada por ecografía. Tiene una sensibilidad del 83%, una especificidad del 92% y un valor predictivo positivo del 75%, dependiendo de la experiencia del equipo médico.

Los resultados de la biopsia se categorizan según el *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* en seis categorías:

I) No diagnóstica o insatisfactoria.
II) Benigna.
III) Atipia o lesión folicular de significado incierto.
IV) Neoplasia folicular/Hürthle o sospechosa de neoplasia folicular.
V) Sugestiva de malignidad.
VI) Malignidad.

Esta clasificación presenta un riesgo asociado de malignidad, principalmente validado en adultos, que es del 10-40% (Bethesda IV), del 40-75% (Bethesda V) y del 97% (Bethesda VI).

Las limitaciones de la PAAF vienen condicionadas por los falsos negativos, por la incapacidad para diferenciar un adenoma folicular benigno de un carcinoma folicular bien diferenciado, cuando el resultado no permite realizar un diagnóstico adecuado por errores en la obtención de la muestra o cuando el resultado es indeterminado, no pudiendo asegurar el diagnóstico de malignidad o de benignidad.

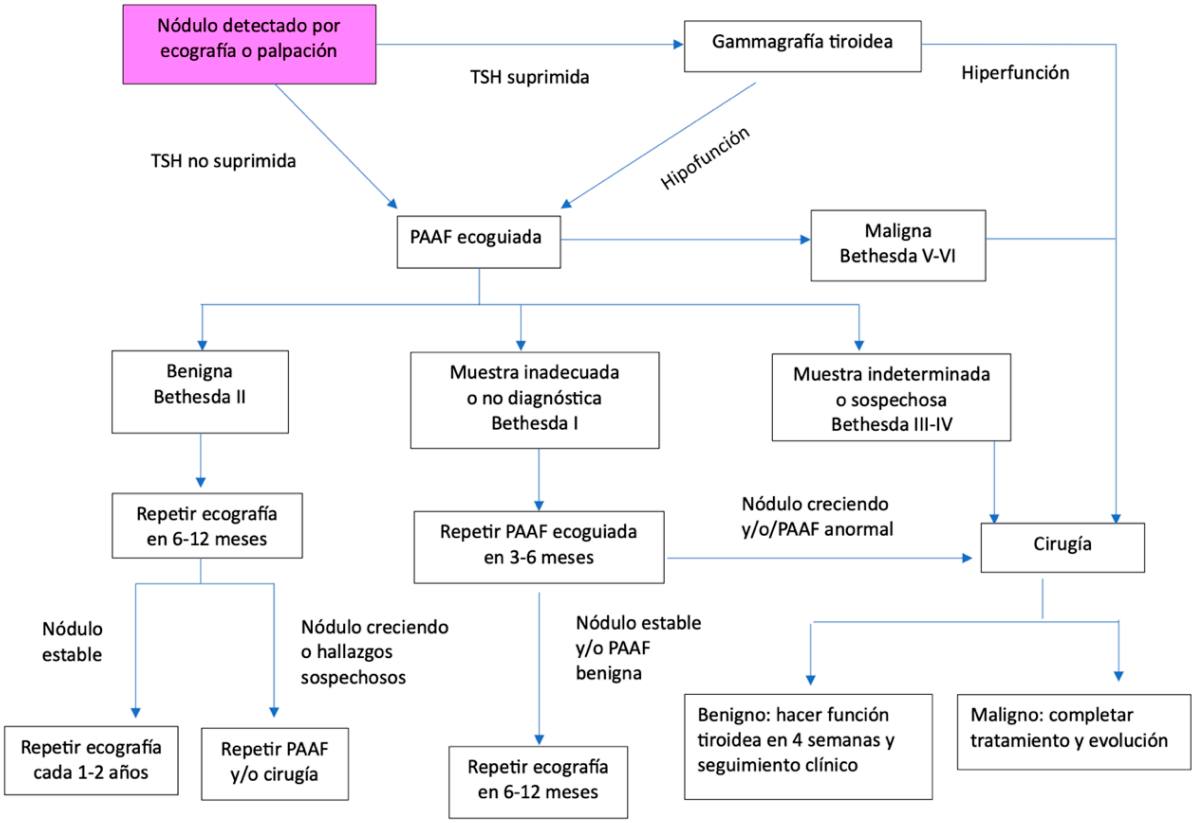
Además, la PAAF tiene el inconveniente de que puede inducir cambios histológicos estructurales agudos y crónicos que dificultan la interpretación de los resultados cuando se trata de PAAF repetidas.

El uso de marcadores moleculares en muestras obtenidas por PAAF pueden ser de utilidad para definir el riesgo de malignidad. Se ha descrito que hasta un 17% de las PAAF en pacientes pediátricos podrían ser positivas para una mutación o reordenamiento con una alta correlación

con la malignidad. Se utilizan paneles de oncogenes en muestras citológicas para predecir el riesgo de malignidad.

En pediatría, la presencia de mutaciones o reordenamientos en BRAF, RET/PTC, NTRK se asocian casi un 100% con el riesgo de carcinoma papilar tiroideo. Sin embargo, su presencia en los genes RAS, DICER1 y PTEN se asocia tanto con enfermedad benigna como maligna. Los marcadores moleculares permiten reducir los resultados no diagnósticos.

Algoritmo diagnóstico del nódulo tiroideo:



Tratamiento

El tratamiento del NT depende de la etiología. En términos generales, el tratamiento de elección del NT en la infancia es la resección quirúrgica, ya que, en relación a los adultos, el riesgo de malignidad es más alto, los resultados de la PAAF están menos contrastados, la recurrencia de la enfermedad es más frecuente y no se conoce la evolución natural del NT ni la seguridad del tratamiento no quirúrgico del NT a largo plazo.

Un NT benigno debe ser seguido con control ecográfico cada 6 a 12 meses y realizar PAAF si hay sospecha de malignidad; si hay sintomatología local y/o preferencia del paciente, se puede optar por la cirugía.

En caso de un NT con crecimiento rápido definido como un aumento de la lesión de más del 50% del volumen o en más del 20% en dos dimensiones estaría indicado repetir la PAAF y/o cirugía.

En las lesiones de gran tamaño (> 4 cm) el resultado de la PAAF puede no ser representativo de todo el nódulo y en estos casos se opta por la cirugía en caso de sospecha.

Un NT hiperfuncionante e hipercaptante (adenoma tóxico) hace menos probable la malignidad, pero no la descarta, por lo que se prefiere optar por la cirugía.

Cuando se trata de un quiste simple la PAAF puede ser curativa, pero siempre requiere seguimiento.

Cáncer de tiroides

Cáncer de tiroides:

El carcinoma de tiroides (CT) es la tercera neoplasia sólida más frecuente en la infancia y adolescencia, con una incidencia anual de 1,75/100.000 y constituye el 0,5-3% de todas las neoplasias en la infancia. A su vez, la glándula tiroidea es una localización frecuente de segundo tumor en pacientes con antecedentes personales de cáncer previo.

Los niños y adolescentes requieren consideraciones especiales en el manejo del CT, ya que la genética molecular de los tumores tiroideos pediátricos es inherentemente diferente a la de los adultos. El mayor riesgo de neoplasia maligna, metástasis nodales y metástasis pulmonares en niños y adolescentes justifica recomendaciones de manejo y equipos multidisciplinarios específicos pediátricos.

La incidencia del CT por sexos es semejante por debajo de los 11 años, pero en adolescentes es más frecuente en la mujer. En pediatría la forma más frecuente es el CT papilar - CTP - (90% de los casos).

Entre los factores predisponentes para la aparición de CT destaca de manera importante la exposición previa a radiaciones. El efecto oncogénico de las radiaciones depende de la dosis y de la edad, siendo los niños menores de cinco años más sensibles que el resto. Haber recibido quimioterapia también favorece la aparición de CT.

Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune tienen un mayor riesgo de CT y se ha descrito en ellos la aparición de linfoma tiroideo.

Se evidenció que los niveles elevados de TSH en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto se asocian con un mayor riesgo de CT. Se recomienda controlar la TSH dentro de los rangos normales, a través del reemplazo de hormona tiroidea, para reducir el riesgo de cáncer tiroideo en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

En zonas no deficitarias de yodo, el CT papilar es la forma diagnosticada con mayor frecuencia; en las áreas deficitarias, es el CT folicular - CTF -.

También se involucran factores genéticos relacionados con la activación de protooncogenes y/o la inactivación de genes supresores y/o sobreexpresión de factores estimuladores de la angiogénesis y/o menor expresión de los factores inhibidores angiogénicos.

El gen RET es un protooncogen (10q11) directamente relacionado con el carcinoma medular de tiroides (CMT). El CMT, que comprende el 5% de los cánceres de tiroides en la infancia, puede presentarse de manera esporádica o hereditaria, bien como CMT familiar aislado o como CMT asociado al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2A o 2B.

El CT se hereda con mucha menos frecuencia que el CMT, si bien, ocasionalmente (< 5%) puede ir asociado a síndromes hereditarios como el complejo de Carney, poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Cowden.

Síndromes con predisposición familiar de cáncer de tiroides:

Síndrome de predisposición	Gen / Cromosoma	Fenotipo tiroideo	Otras manifestaciones
Síndrome tumor hamartoma PTEN: Síndrome Cowden. Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba	PTEN/10q23	Adenoma tiroideo y bocio multinodular. Carcinoma tiroideo (papilar, folicular).	Macrocefalia. Lesiones mucocutáneas, pápulas papilomatosas, tricolemomas, queratosis acra. Cáncer de mama, carcinoma endometrial, fibromas uterinos. Tumores genitourinarios. Pólipos gastrointestinales. Quistes de ovario. Autismo.
Síndrome DICER1: DICER1 blastoma pleuropulmonar, síndrome de predisposición tumoral familiar	DICER1/14q32.13	Bocio multinodular. Carcinoma tirodeo (papilar, folicular y pobremente diferenciado).	Blastomas pleuropulmonares. Tumor de células de Sertoli-Leydig ovárico. Nefroma quístico. Tumor de Wilms. Rabdomiosarcoma embrionario botrioide. Tumor de ojo y nariz. Blastoma pituitario. Pinealoblastoma.
Poliposis asociada - APC: Poliposis adenomatosa familiar	APC/5q21-q22	Carcinoma tiroideo (papilar y variante morular cribiforme).	Tumores adrenocorticales. Carcinoma colorrectal. Osteomas. Tumores desmoides. Adenocarcinoma de páncreas. Meduloblastoma. Hepatoblastoma.
Complejo de Carney	PRKAR1A/17q24.2 Gen no conocido/2p16	Adenoma tiroideo. Carcinoma tiroideo (papilar, folicular, pobremente diferenciado).	Mamosomatotrofo. Adenomas pituitarios GH secretores. Enfermedad nodular adrenocortical pigmentada primaria. Tumor de células de Sertoli. Manchas pigmentadas en la piel. Nevus azul. Mixomas mama, corazón, piel. Schwannoma melonocítico.
MEN2A	RET/10q11.2	Carcinoma tiroideo medular.	Feocromocitoma. Adenoma/hiperplasia paratiroides. Variantes con amiloidosis cutánea liquenoide y enfermedad de Hirschprung
MEN2B	RET/10q11.2	Carcinoma tiroideo medular.	Alacrimia, dificultad de alimentación e hipotonía en la infancia. Feocromocitoma. Neuromas mucosos (labios, lengua, párpados). Facies típica con labios gruesos. Anomalías esqueléticas: laxitud ligamentosa, pies cavos, epifisiolisis de cadera. Ganglioneuromatosis intestinal. Hábito marfanoide.

Clínica:

La forma más frecuente de presentación del CT es la de un nódulo tiroideo solitario (77-33%) frente a la presentación multinodular (29-53%). Otros signos de alarma pueden ser la aparición de adenopatías próximas a la tiroides o en zonas poco frecuentes (zona supraclavicular, axilar).

Hasta el 70% de los casos de CTP se asocian con adenopatías infiltradas en el momento del diagnóstico. El CTF asocia un mayor riesgo de metástasis pulmonares y/o óseas.

En pacientes con patología tiroidea autoinmune se deben realizar ecografías seriadas y ante la mínima lesión sospechosa, el estudio anatomopatológico.

Evaluación diagnóstica:

Anamnesis:

* Familiar: antecedentes de patología tiroidea, autoinmunidad, cáncer de tiroides, síndromes endocrinos asociados (MEN) o síndromes genéticos de predisposición a CT.
* Personal: patología tiroidea, cáncer, quimioterapia, radioterapia, exposición a radiación, zona deficitaria de yodo, síndrome constitucional, aparición de nódulo, adenopatías y metástasis pulmonares.

Examen físico:

* Peso, talla, IMC.
* Presión arterial, frecuencia cardíaca.
* Palpación tiroidea: características del nódulo (tamaño, localización, consistencia, presencia de signos inflamatorios, vascularización en la zona y adherencia a planos profundos).
* Palpación de ganglios cervicales, axilares y supraclaviculares; parálisis de cuerdas vocales.
* Exploración general, búsqueda de signos asociados a MEN 2B (hábito marfanoide, neuromas mucosos orolabiales o conjuntivales, alacrimia en la infancia) y palpación abdominal (otros tumores).

Función tiroidea y marcadores tumorales:

El CT cursa habitualmente con función tiroidea normal (86% de los casos).

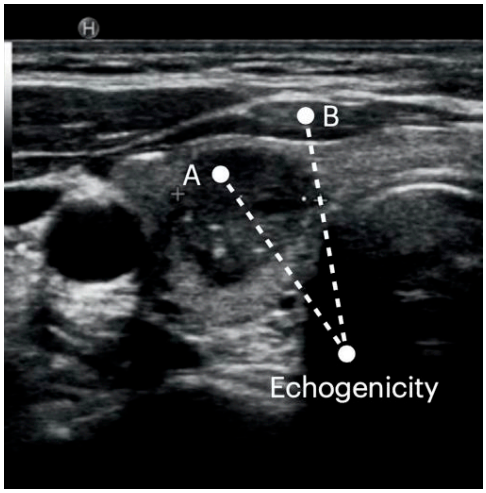
La positividad de los anticuerpos antitiroideos (anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa) no descarta la malignidad de un nódulo tiroideo y en las series pediátricas hasta un 30% de las tiroiditis linfocitarias presentan nódulos tiroideos, de los que un 3% resultan ser CT. La determinación de los anticuerpos anti-tiroglobulina es imprescindible para interpretar el valor de la tiroglobulina (TG).

La existencia de hipotiroidismo o hipertiroidismo en un bocio nodular reduce considerablemente, aunque no elimina, la posibilidad de malignidad.

La TG puede estar elevada en el CT papilar y folicular, y también en procesos benignos como tiroiditis, enfermedad de Graves Basedow o bocio simple; por ello no tiene utilidad como diagnóstico, pero sí para el seguimiento del CT tratado.

Niveles elevados de calcitonina, en condiciones basales o después del estímulo con pentagastrina, son propios del CMT y su diagnóstico exige un estudio genético (gen RET, 10q11.2). Debe realizarse ante la sospecha de CMT, si hay datos clínicos de endocrinopatías asociadas o si hay historia familiar sospechosa de MEN.

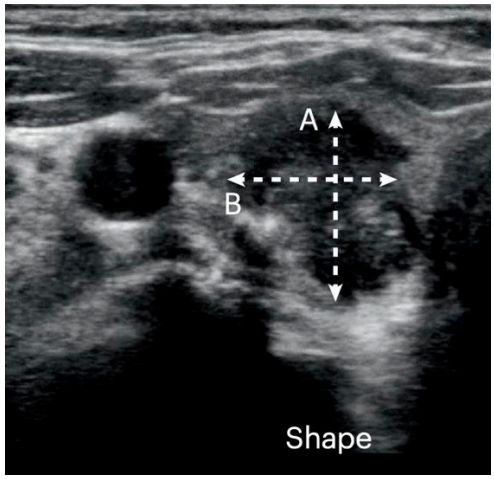
Características ecográficas de los nódulos malignos:



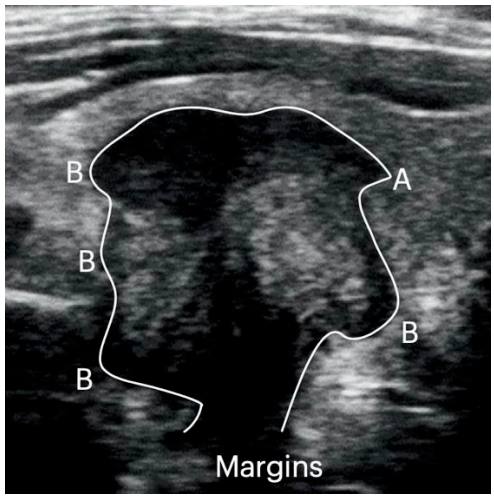
La ecogenicidad del nódulo (A) es igual o menor que la observada en los músculos pretiroideos (B).



Focos hiperecoicos dentro de los componentes sólidos de un nódulo, sin sombra acústica, menor de 1 mm (flecha).



El diámetro anteroposterior (A) es mayor que el diámetro transversal (B).



Márgenes con múltiples espículas (A) y/o lobulaciones (B).

Otras pruebas:

* Se de debe realizar una radiografía de tórax inicial ya que hasta un 5-20% de los CT pueden tener metástasis pulmonares.
* La TAC, RM o PET son útiles para detectar metástasis a distancia.

Tratamiento del carcinoma de tiroides:

Cirugía:

El tratamiento de elección es la tiroidectomía total con revisión de las cadenas ganglionares y linfadenectomía si existen evidencias de afectación linfática. La realización de una linfadenectomía profiláctica del compartimento central es controvertida y dependerá de cada caso (tamaño, focalidad y experiencia del equipo médico).

En pacientes de bajo riesgo y si el CT es monofocal y de pequeño tamaño, se puede hacer tiroidectomía casi total. Cuando sea posible debe conservarse la lámina posterior para preservar alguna glándula paratiroidea; si no es posible, se intentará realizar un autotrasplante de las paratiroides en la cara anterior del antebrazo.

Entre las complicaciones de la cirugía destacan la hemorragia intraoperatoria, lesión del nervio laríngeo, parálisis facial, hipoparatiroidismo, síndrome de Claude-Bernard-Horner, compromiso de la vía aérea y el hipotiroidismo permanente.

El tratamiento supresor de TSH se realiza con levotiroxina (L-T4) oral, que se inicia a las 24 horas de la tiroidectomía, con objeto de impedir la diseminación precoz.

Rastreo corporal total (RCT):

EL RCT pretende descartar la presencia de metástasis a distancia y de restos locales; exige una preparación previa para asegurar una TSH elevada y una mejor captación.

Tradicionalmente se solía suspender la L-T4 durante 4-6 semanas antes del procedimiento, para facilitar la elevación de TSH (> 30 uUl/ml) y, secundariamente, mejorar la captación.
Los días previos debe indicarse una dieta pobre en yodo (< 50 ug/día).

En la actualidad, se puede realizar el RCT sin necesidad de suspender el tratamiento sustitutivo, gracias a la TSH recombinante humana (*Thyrogen*): los dos días previos se administra 0,9 mg/día IM, el tercer día se administra 1-5 mCi de I-131 y el quinto día se realiza el RCT y la determinación de TG. El uso de I-131 en el RCT se ha relacionado con una menor eficacia del tratamiento posterior con dosis ablativas de I-131 (*stunning* tiroideo) y por ello se prefiere realizar el RCT con I-123.

Tratamiento con yodo radioactivo I-131:

Es muy efectivo para tratar la enfermedad persistente post-cirugía, destruyendo los restos de tejido tiroideo y facilitando el seguimiento mediante la monitorización de TG y la realización de RCT diagnóstico.

La Academia Americana de Tiroides (ATA) estratifica un nivel de riesgo de enfermedad persistente postoperatoria (bajo, medio y alto) en función de la afectación de los ganglios linfáticos centrales y así poder seleccionar los pacientes candidatos a tratamiento con yodo radioactivo después de la cirugía (riesgo medio y alto), y en ellos hacer un seguimiento más dirigido.

En general, se indica su administración a todos los pacientes salvo aquellos de bajo riesgo (cirugía completa, variante no agresiva, unifocal < 1 cm, sin extensión extratiroidea y sin adenopatías ni metástasis). La ATA recomienda administrar yodo radiactivo I-131 en los pacientes de riesgo medio o elevado, en base a la determinación de los niveles de TG y los datos del RCT.

Unos niveles de TG de 2 ng/ml tienen un valor predictivo del 95% de ausencia de enfermedad postquirúrgica y no se administra I-131; si los niveles se sitúan entre 2 y 10 ng/ml, el tratamiento debe ser considerado para pacientes que tengan captación en lecho tiroideo, histología invasiva, evidencia de extensión extratiroidea macroscópica, extensión extranodal linfática o pacientes con metástasis regional importante; si los valores son > 10 ng/ml debe indicarse el tratamiento con I-131.

Si hay evidencia de enfermedad residual tiroidea macroscópica, antes de administrar yodo radioactivo debe repetirse la cirugía ya que la presencia de nodos linfáticos mayores de 1 cm limita la eficacia del I-131.

El yodo radiactivo se administra 4-6 semanas después de la cirugía y debe realizarse sin tratamiento sustitutivo previo, para asegurar una TSH elevada.
La dosis ablativa de I-131 es de 100 mCi si la localización está sólo en tiroides, de 150 mCi si además existen adenopatías regionales y de 175 a 200 mCi si presentan metástasis pulmonares, con el objeto de eliminar el resto de tejido tiroideo y las posibles metástasis.

La eficacia del I-131 depende de cuatro factores: histología del tumor, localización, dosis de yodo administrada y de la preparación del paciente (dieta pobre en yodo y concentración elevada de TSH). La dosis acumulativa de riesgo es de 600 mCi y la dosis máxima es de 1.000 mCi. Entre los efectos secundarios a largo plazo destacan el riesgo de leucemias, aplasia medular, carcinomas, afectación gonadal, sialoadenitis crónica y fibrosis pulmonar. El embarazo está contraindicado durante un año posterior al tratamiento.

L-tiroxina (L-T4):

Después del tratamiento con yodo radiactivo I-131 se administra una dosis sustitutiva de L-T4 para frenar eficazmente la TSH, recomendándose mantener los niveles de TSH por debajo de 0,1 uUl/ml para los pacientes de alto riesgo (metástasis o enfermedad residual) y niveles de TSH dentro de los límites normales-bajos (0,5-1 uUl/ml) para los de bajo riesgo.
Las dosis supresoras de L-T4 a largo plazo pueden producir osteoporosis y enfermedad cardiovascular (hipertrofia ventricular izquierda).

Seguimiento:

* Se realiza el control a los 6 meses, determinando los niveles de TSH, TG, anticuerpos anti-tiroglobulina, radiografía de tórax y ecografía cervical.
  El objetivo del tratamiento es no presentar signos clínicos de enfermedad, estudios de imagen negativos y niveles no detectables de TG.
  Además debe realizarse una densitometría cada dos años y mantener unos niveles adecuados de calcio y vitamina D.
* La TG es un marcador tumoral altamente sensible para detectar la recurrencia local y las metástasis. Es imprescindible la determinación de TG y anticuerpos anti-tiroglobulina, ya que la presencia de éstos da lugar a falsos negativos.
  Valores elevados de TG sugieren la suspensión del tratamiento con L-T4 y realizar un rastreo corporal con I-131.
* Si el rastreo (RCT) es negativo y la TG negativa, se determinan los niveles de TG y anticuerpos anti-Tg cada seis meses y se realiza una ecografía cervical anualmente.
* Si el RCT es positivo y la TG positiva (> 2 ng/ml), se administra una dosis ablativa de I-131 y se determinan los niveles de TG y anticuerpos anti-Tg cada seis meses.
* Si la TG está entre 1-2 ng/ml, se repite la determinación de la misma (TG) y si es indetectable, indica remisión.

El cáncer de tiroides en el paciente pediátrico se asocia con presentaciones más agresivas, un tratamiento más radical y peores resultados quirúrgicos a corto plazo, en comparación al cáncer de tiroides en adultos.

El cáncer de tiroides en el niño debe considerarse una entidad clínica única que requiere una evaluación personalizada y un tratamiento multidisciplinario por parte de personal especializado.

Carcinoma medular de tiroides:

Es un tumor neuroendocrino derivado de las células parafoliculares (células C), capaces de secretar una serie de sustancias hormonales, como la calcitonina, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y otros péptidos, cuya identificación en el tumor o en sangre periférica puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento.
Representa el 5-10% de los tumores tiroideos malignos. Atendiendo a la forma de presentación, se han descrito cuatro tipos de CMT, siendo tres de ellos de carácter familiar:

* Forma no familiar o esporádica: es la más frecuente de las cuatro (70-80% del total). La presentación más habitual es el hallazgo de una masa en el cuello, que puede ser un nódulo tiroideo único o múltiple, generalmente asintomático. El diagnóstico es histopatológico, ya sea mediante el análisis de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) o de la pieza operatoria.

Los niveles de calcitonina se encuentran elevados, al igual que los del CEA. Se han identificado mutaciones en el gen RET en aproximadamente el 25% de los CMT esporádicos.

* Forma familiar aislada: es una entidad rara, que se hereda de forma autosómica dominante y con frecuencia se presenta de forma más temprana que la esporádica. Representa el 5-15% de los carcinomas medulares de tiroides hereditarios. La neoplasia suele ser bilateral y multicéntrica, encontrándose asociada a hiperplasia de células C. Se han descrito mutaciones en los codones 768, 804 y 806 del gen RET.

* Formas familiares asociadas a otras alteraciones endocrinas: el CMT puede formar parte de las formas de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2A y 2B, de herencia autosómica dominante. La presentación clínica es similar a la forma esporádica.

El protooncogen RET (10q11.2) codifica un receptor transmembrana tipo tirosina-cinasa. El gen se expresa en diversas líneas celulares neuronales, incluidas las células C de la tiroides. El diagnóstico de MEN2A o MEN2B obliga a realizar un estudio familiar.

Debe practicarse la tiroidectomía cuando se detecte la mutación del protooncogen RET, puesto que la concordancia entre la presencia de la enfermedad y el estado de portador de la mutación es del 100%.

La tiroidectomía total se recomienda realizar en el primer año de vida a los pacientes con riesgo muy elevado (MEN2B, codón 918) y antes de los cinco años a los pacientes con riesgo elevado (MEN2A, codones 634 y 883). En los pacientes con riesgo moderado (otros codones) se realiza de manera individualizada, cuando los niveles de calcitonina muestran una tendencia a aumentar o presentan un nivel superior al normal; o en cualquier momento si el paciente o los padres no desean más controles, ya que en este tipo de mutaciones el desarrollo del CMT puede ocurrir a partir de la tercera década de la vida.

El tratamiento del CMT es la tiroidectomía total. Si existe afectación ganglionar se realiza la disección de los ganglios del cuello. En los pacientes con MEN2A, antes de la cirugía tiroidea debe descartarse la presencia de feocromocitoma y efectuar una adrenalectomía bilateral; un 30% de estos enfermos tienen hiperparatiroidismo, por lo que se practica la paratiroidectomía bilateral.

Después de la cirugía se recomienda realizar radioterapia en el cuello si existe extensión extratiroidea local o CMT residual. El seguimiento después de la cirugía implica la determinación periódica de calcitonina y CEA. Las concentraciones elevadas indican persistencia del tumor o metástasis a distancia, siendo necesarias técnicas de imagen para plantear opciones terapéuticas adecuadas (inhibidores de tirosina-cinasa).

Enfermedad no tiroidea

Introducción:

La “enfermedad no tiroidea (ENT)”, también conocida como “síndrome de T3 baja” se caracteriza por la disminución de los niveles de T3 (triyodotironina), sin elevación compensatoria de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes enfermos de diversas patologías, grandes cirugías y desnutrición.

En diferentes enfermedades se han descrito anormalidades en la secreción, circulación y metabolismo de hormonas tiroideas en ausencia de enfermedad primaria de la tiroides. En éstas se describe el patrón característico de T3 baja sin elevación de TSH, con T4 (tiroxina) normal y un aumento de T3 inactiva, llamada T3 reversa (rT3).

Durante una enfermedad aguda se producen numerosos cambios en las hormonas tiroideas. El cambio más temprano en el eje hipotalámico pituitario tiroideo es la reducción en la producción de T3, por la inhibición de la deiodinación de la T4 a T3, con un incremento recíproco de la T3 reversa (rT3).

En casos de enfermedad crítica prolongada, la secreción de TSH se suprime, lo que lleva a una disminución de los niveles séricos de T4.

Estos cambios colectivos, a menudo denominados “enfermedad no tiroidea”, "síndrome de T3 baja", "síndrome de enfermedad no tiroidea" o "síndrome del enfermo eutiroideo", se han reportado en varias afecciones como infecciones, quemaduras, neoplasias e infarto de miocardio.

Existe controversia respecto a si esta condición es beneficiosa, al constituir un fenómeno adaptativo para disminuir los requerimientos energéticos; lo que está claro es que, al progresar el tiempo y severidad de la ENT, los niveles de T4 y TSH también se comprometen asociándose a mayor morbimortalidad.

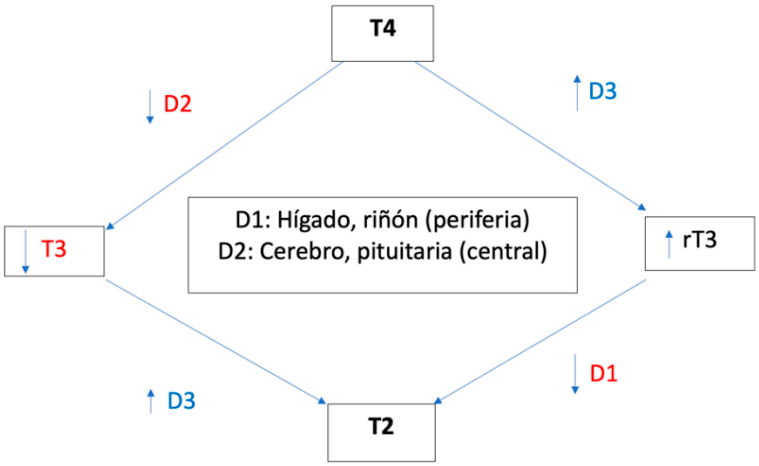
Epidemiología:

La disminución de T3 ocurre en 40 a 70% de los pacientes, siendo los más afectados aquellos severamente enfermos. La probabilidad de muerte se correlaciona con bajas concentraciones de T4; cuando la T4 total cae bajo 4 ug/dL y 2 ug/dL, la probabilidad de muerte es alrededor de 50% y 80%, respectivamente.

Fisiología:

Normalmente la secreción de hormonas tiroideas es regulada por el hipotálamo y la glándula pituitaria con una retroalimentación negativa ejercida por T3.
Al disminuir la concentración de las hormonas tiroideas, el hipotálamo libera la hormona liberadora de tirotropina (TRH) dentro del sistema porta hipofisario, estimulando la producción y secreción de TSH por la pituitaria anterior. La TSH, a su vez, activa la síntesis de T4 y en menor proporción T3.
La mayor fuente de T3 activa es producto de la deiodinación periférica de la T4 por acción de las desyodinasas. Estas son enzimas que activan y desactivan las hormonas tiroideas por remoción de moléculas de yodo, entre las que existen tres subtipos D1, D2 y D3.

La D1 convierte T4 en T3 en hígado y riñones, y la rT3 en diyodotironina (T2).
La D2 actúa en cerebro e hipófisis, y convierte T4 en T3 y rT3 en T2, y la D3 convierte T4 a rT3 y T3 a T2.



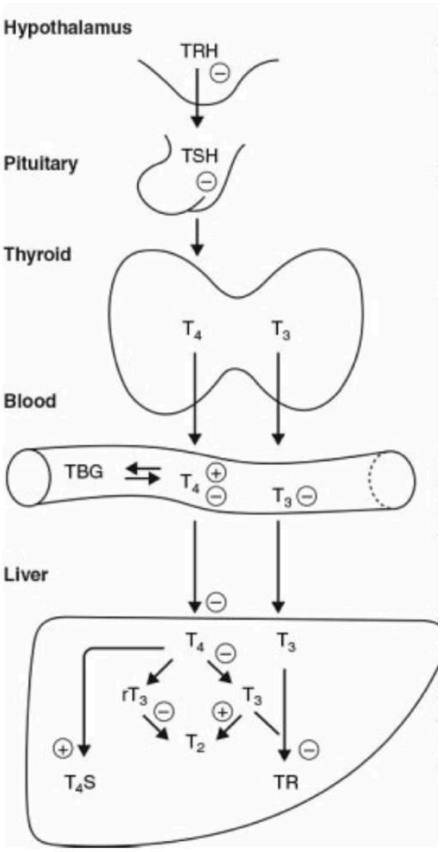
Acciones de las desyodinasas D1, D2 y D3.

Fisiopatología:

Los trastornos de la función tiroidea en enfermedades graves siguen un curso bifásico. Inicialmente, hay una disminución en los niveles de T3, que parece ser un mecanismo adaptativo destinado a reducir el catabolismo y el gasto energético. A esta fase adaptativa le sigue una fase de desadaptación, que surge debido a las circunstancias que rodean la enfermedad crítica y los esfuerzos de reanimación aplicados durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos; durante esta fase de desadaptación, hay una supresión de la tiroides y otras hormonas pituitarias, acompañada de varios otros cambios fisiológicos.

Las causas subyacentes de la ENT son multifactoriales y pueden variar dependiendo de la enfermedad específica. Los cambios en la enfermedad renal y hepática son específicamente diferentes de los de otros tipos de enfermedad. El estrés también induce una oleada de glucocorticoides, suprimiendo la TSH y los niveles de las hormonas séricas T4 y T3; por lo tanto, esta oleada inducida por el estrés puede contribuir a la modulación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y a la producción de TSH.

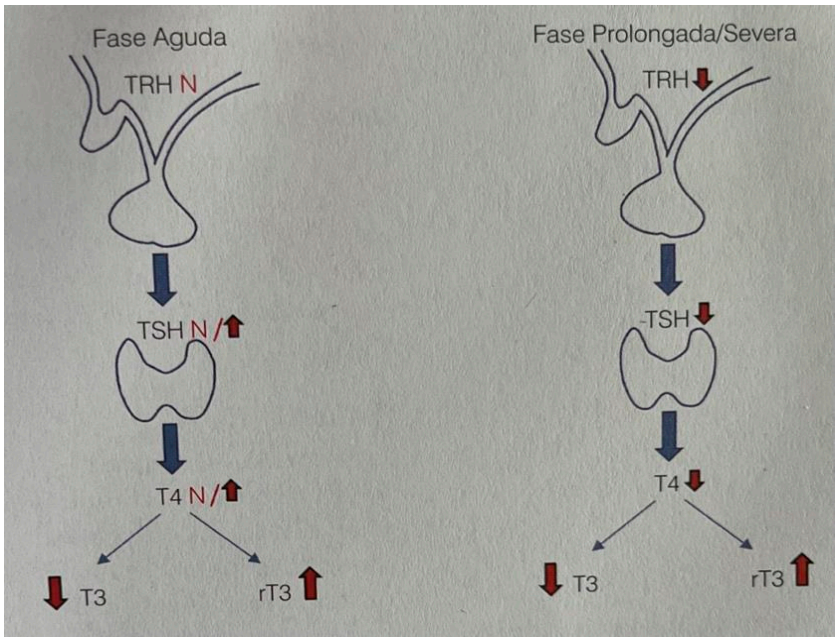
El perfil de hormonas tiroideas que se observa en la ENT es similar en un amplio número de enfermedades, con varios mecanismos propuestos para explicar la patogénesis de la ENT.
Entre ellos, se encuentra la reducción de la secreción hipotalámica de TRH, que genera una secreción alterada de TSH, cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, cambios en las globulinas transportadoras y alteración en los transportadores y receptores de hormonas tiroideas. Así, se afecta el componente central del eje hipotalámico pituitario tiroideo en la fase aguda y periférico en aquella más prolongada de la enfermedad.
La causa más importante de este compromiso es el aumento de las citocinas circulantes y otros mediadores inflamatorios, involucrados en interacciones complejas a distintos niveles del eje tiroideo.



ENT: Cambios en el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo y en el metabolismo hormonal tiroideo periférico.

En modelos animales, se ha observado que a nivel hipotalámico existe menor expresión de ARN mensajero (ARNm) de TRH en los núcleos paraventriculares en el contexto de inflamación aguda o crónica, disminuyendo por consiguiente la expresión de esta hormona. Además, existe un efecto directo en el hipotálamo de los glucocorticoides e interleucina 1 beta (IL1ß), los que aumentan en enfermedad crítica. También se ha descrito mayor disponibilidad de T3 a este nivel por aumento de la actividad de D2, lo que produce una retroalimentación negativa local con disminución de TRH que conduce a una pérdida de pulsatilidad nocturna de TSH. Inicialmente, la TSH aumenta en forma transitoria, volviendo posteriormente en forma rápida a intervalos promedio. El nivel pituitario de T3 también está preservado por una mayor actividad de D2 manteniéndose el eutiroidismo localmente, mientras el resto del organismo está hipotiroideo.

La tiroides disminuye la producción de T4 y T3 por acción directa de citocinas (IL1ß, IL6 alfa, interferón alfa, factor de necrosis tumoral alfa), las que suprimen la expresión de tiroglobulina, captación de yodo por el simporte sodio-yodo (NIS), incorporación de yodo en la hormona y expresión de peroxidasa.
Inicialmente, las concentraciones de T4 se incrementan brevemente en forma transitoria, mientras que la T3 siempre estará disminuida y la rT3 elevada. Adicionalmente, se produce menor unión a la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG) por menor producción y por desplazamiento debido a citocinas circulantes y ácidos grasos libres.
En tejidos periféricos, las citocinas y la hipoxia inducen cambios en la actividad de las desyodinasas, lo que reduce la actividad y expresión de D1 en forma significativa y aumenta la actividad de D3, lo que a su vez disminuye la T3 sérica y aumenta la rT3. A nivel central, la actividad de D2 y D3 aumenta.

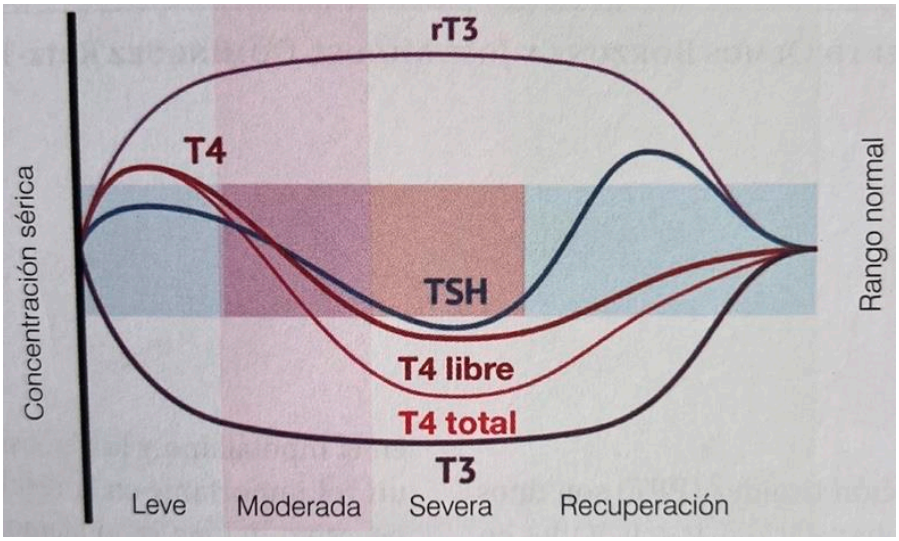


Desyodinasas en la ENT: Menor actividad de D2 y D1 y mayor de D3: Aumenta la rT3 y disminuye la T3.

Además de las alteraciones endógenas, se suman los efectos de algunos medicamentos utilizados ampliamente en unidades de cuidados intensivos. Estos fármacos pueden interferir con la función tiroidea a distintos niveles; los corticosteroides disminuyen la secreción de TRH y, por ende, de TSH; la dopamina es un potente inhibidor de TSH. También hay disminución de la desyodinación de T4 a T3 por corticosteroides, propranolol, dopamina y amiodarona. La aspirina y la heparina alteran la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas transportadoras.

De esta forma, los pacientes con enfermedad leve a moderada tendrán habitualmente T4 y TSH normales mientras que, en formas severas y más prolongadas de la enfermedad, la TSH y la T4 disminuirán.

Finalmente, al iniciar la recuperación, la TSH aumenta y le sigue la normalización progresiva de la T4 total y libre, y posteriormente de la T3.



Niveles de hormonas tiroideas en la ENT según la severidad de la enfermedad.

Signos y síntomas:

Los pacientes con enfermedades graves y prolongadas pueden presentar síntomas que pueden simular un grado de hipotiroidismo como, por ejemplo, la alteración de la función miocárdica, hipotermia y falla en la retirada del ventilador, pero no se ha demostrado claramente que se deban a la ENT. Por lo tanto, la historia y los hallazgos al examen físico se deben habitualmente a la enfermedad subyacente, pero no a la ENT.

Diagnóstico:

La concentración de T3 total baja es la anormalidad más común en la ENT y está presente en 70% de pacientes hospitalizados. La rT3 está aumentada con TSH y T4 normales. Cuando se prolonga la enfermedad, la TSH y T4 también disminuyen.

	T3	rT3	T4 total	T4 libre	TSH
Ayuno	Baja	Alta	Normal	Normal	Baja
Enf. leve - moderada	Baja	Alta	Normal	Normal o Alta	Normal
Enfermedad grave	Baja	Alta	Baja	Normal o Baja	Baja
Cirugía - Traumatismo	Baja	Alta	Baja	Baja	Normal o Baja

Perfil tiroideo en pacientes con ENT.

Tratamiento:

No existe consenso respecto a si existe o no un beneficio en tratar la ENT con hormonas tiroideas, siendo el manejo de la patología subyacente lo más importante.
En la fase inicial de la enfermedad, los cambios en el patrón de hormonas tiroideas son aparentemente beneficiosos, por lo que no se justificaría una intervención.
Por otra parte, se ha planteado que el tratamiento con hormonas tiroideas podría contribuir a la recuperación de la enfermedad de base. La utilización de L-T4 o L-T3 podría ser segura, pero debido al incremento de D3 sería mejor utilizar T3 y evitar mayor conversión a rT3.

Pocos estudios en un número limitado de pacientes han analizado el uso de hormonas tiroideas en niños, por lo que sus conclusiones son limitadas. La administración de L-T3 se ha asociado con la mejoría de parámetros hemodinámicos, reducción de la resistencia periférica e incremento del gasto cardíaco en lactantes menores de cinco meses, posterior a cirugía cardíaca, lo que conlleva una reducción del uso de drogas inotrópicas.

En resumen, el único grupo en el que se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento de la ENT es en pacientes post cirugía cardíaca, mediante el uso de L-T3 por vía endovenosa. Este tratamiento no es equivalente al uso de L-T4 (levotiroxina) por vía oral, por lo que no existe indicación para su uso.

Pacientes que presenten ENT asociada a otras condiciones, no tienen indicación de tratamiento, por lo que se debe realizar control en la medida que su condición clínica mejore, y el perfil tiroideo se normalizará en la medida que su patología asociada sea tratada.

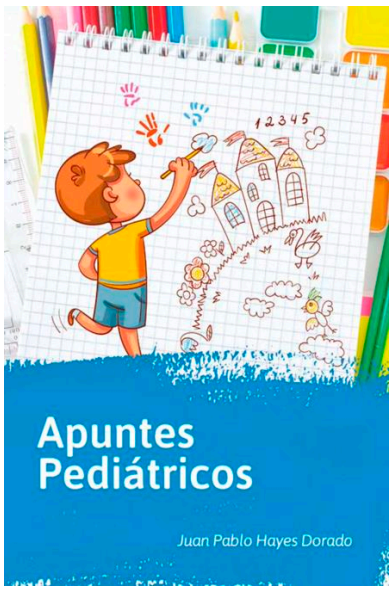
Referencias bibliográficas

1) Contreras S. Thyroid Hormones and Co-workers: An Overview. Methods Mol Biol 2025; 2876: 3-16.
2) Cheetham T, Wood C. Paediatric thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2024; 101: 223-233.
3) Taylor P, Medici M, Hubalewska A. Hypothyroidism. Lancet 2024; 404(10460): 1347-1364.
4) Chamot S, Al-Salameh A, Balcaen T. Congenital and acquired hypothyroidism. Ann Epidemiol 2024; 98: 18-24.
5) Kurnaz E, Türkyılmaz A, Yaralı O. Genetic Analyses in a Cohort of Pediatric Patients with Congenital Hypothyroidism Based on Congenital Hypothyroidism Consensus Guideline. Horm Res Paediatr 2024; 8: 1-15.
6) Rao D, Jindal A, Dabas A. Effect of Maternal Iodine Excess during Pregnancy on Neonatal Thyroid Function and Neurodevelopmental Status at 12 Weeks. J ASEAN Fed Endocr Soc 2024; 39(2): 27-32.
7) Almagor T, Almashanu S, Elias G. The natural course of newborns with transient congenital hypothyroidism. Endocr Connect 2024; 13(12): e240316.
8) Fernández M, Antolín M, Clemente M. Clinical and molecular study of patients with thyroid dyshormogenesis and variants in the thyroglobulin gene. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15: 1367808.
9) Kurt F, Olcay B, Kaya A. What is the ideal thyroid-stimulating hormone (TSH) threshold value in congenital hypothyroidism screening? Medicine (Baltimore) 2024; 103(45): e40449.
10) Mohankumar S, Rameshkumar R, Selvan T. A Prospective Cohort Study on the Effect of Antiseizure Medications on Thyroid Function in Children Aged 6 Months to 12 Years with Epilepsy. Sultan Qaboos Univ Med J 2024; 24(4): 528-533.
11) Graça G, Aguiar L, De Lacerda L. New diagnostic approach to central hypothyroidism after traumatic brain injury in children and adolescents. Eur Thyroid J 2024: ETJ-24-0184.
12) Li X, Zhang J, Ding H. Iodine Nutritional Status and Thyroid Autoimmunity in Chinese Children and Adolescents Aged 6-17 Years. Nutrients 2024; 16(21): 3720.
13) Ozden A, Doneray H. Clinical and Laboratory Findings in Children with Hashimoto's Thyroiditis. Eurasian J Med 2024; 56(3): 178-181.
14) Blumer A, Bloom D, Ehrmann J. A Rare Presentation of Acute Suppurative Thyroiditis. Pediatrics 2024; 154(6): e2024066068.
15) Kilci F, Sarıkaya E. Epidemiological, Clinical, Laboratory, and Radiological Characteristics of Children and Adolescents Diagnosed with Hashimoto's Thyroiditis. Turk Arch Pediatr 2024; 59(6): 567-573.
16) An S, Cho M, Shim Y. Ectopic lingual thyroid with subclinical hypothyroidism in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2024; 37(5): 472-476.
17) Rossi E, Wang H, Weiss V. Paediatric thyroid lesions: lessons from recent guidelines. Lancet Diabetes Endocrinol 2024; 12(10): 690-692.
18) Patel A, Krishnasarma R. Congenital Goiter due to Inborn Error in Synthesis with Treatment Response. J Pediatr 2024; 277: 114387.
19) Patel T, Longendyke R, Kanakatti R. Iodine deficiency hypothyroidism in children in recent years. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2024; 2024(2): 24-0038.
20) Herrera J, Piñeros O, Torres J. Goiter, iodine bioavailability and intrauterine growth restriction in Indigenous and Afro-descendant pregnant women from six non-metropolitan areas of Colombia. Rural Remote Health 2024; 24(3): 8587.
21) Yaşar A, Altun E, Kırmızıbekmez H. Evaluation of the etiology of subclinical hypothyroidism in children. J Pediatr En docrinol Metab 2024;37(10): 885-891.

22) Bushra H, Rashid M. Clearing the Skepticism about Subclinical Hypothyroidism: Is It Beneficial to Treat Patients with Thyroid-Stimulating Hormone >4.5 and <10 mIU/L? Avicenna J Med 2024; 14(3): 137-145.
23) Zhang X, Zhang G, Wang S. The change in thyroid function categories with time in patients with subclinical hypothyroidism. BMC Endocr Disord 2024; 24(1): 224.
24) Metwalley K, Farghaly H. Refractory hypothyroidism in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2024; 37(10): 841-849.
25) Chen S, Gou R, Zhang Q. The evolution and hotspots of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism: a bibliometric analysis. Nucl Med Commun 2024.
26) Villagelin D, Cooper D, Burch H. A 2023 International Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(11): 2956-2966.
27) Grixti L, Lane L, Pearce S. The genetics of Graves' disease. Rev Endocr Metab Disord 2024; 25(1): 203-214.
28) Nurcan A, Schempp V, Förtsch K. Graves' disease in children with Down syndrome. Endocr Connect 2024; 13(6): e240032.
29) Starosz A, Stożek K, Opęchowska A. Effect of methimazole treatment on Th1, Th17, and Th22 lymphocytes in pediatric Graves' disease patients. Front Immunol 2024; 15: 1431686.
30) Mahzari M, Alanazi M, Alabdulkareem Y. Efficacy of Anti-Thyroid Medications in Patients with Graves' Disease. BMC Endocr Disord 2024; 24(1): 180.
31) Waheed A, Awais S, Kamboj S. Endocrine Emergencies. Prim Care 2024; 51(3):495-510.
32) Lordudass A, Wong J, Selveindran N. Different Forms of Hypothyroidism in Infants with Maternal Graves' Disease. J ASEAN Fed Endocr Soc 2024; 39(1): 120-124.
33) Hu W, Wang L, Jiang J. A comparative study on the clinical efficacy and pregnancy outcomes of methimazole and propylthiouracil in managing pregnancy complicated with hyperthyroidism. Afr J Reprod Health 2024; 28(10): 141-147.
34) Pollack R, Oboli V, Poudel A. Maternal Graves' Disease and Neonatal Thyroid Disease. Neoreviews 2024; 25(7): e447-e451.
35) Teshome A, Ashagrie B, Agmas A. Prevalence of goiter and associated factors among adolescent girls. SAGE Open Med 2024; 12: 20503121241229643.
36) Mao G, Zhou C, Huang L. Role of Iodine Status and Lifestyle Behaviors on Goiter among Children and Adolescents. Nutrients 2024; 16(17): 2910.
37) Nakahata N, Asano M, Abe N. Prevalence of thyroid diffuse goiter and its association with body mass index and the presence of cysts and nodules in children and adolescents. Endocr J 2024; 71(4): 383-393.
38) Humphrey C, McHugh R. A Growing Goiter. Am Fam Physician 2024; 109(6): 567-568.
39) Kostopoulou E, Koliofoti E, Spilioti D. Diagnosis of Thyroid Nodules in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. Diagnostics (Basel) 2024; 14(14): 1528.
40) Viudas E, Sánchez A, Vicente O. Use of clinical ultrasound in primary care: Thyroid nodule. Semergen 2024; 50(9): 102384.
41) Grani G, Sponziello M, Filetti S. Thyroid nodules: diagnosis and management. Nat Rev Endocrinol 2024; 20 (12): 715-728.
42) Borysewicz H, Bossowski F, Anikiej K. Application of shear wave elastography in the management of thyroid nodules in children and adolescents. Front Endocrinol 2024; 15: 1486285.
43) Feng Y, Xiao A, Xing C. Elevated thyroid-stimulating hormone levels, independent of Hashimoto's thyroiditis, increase thyroid cancer risk: Insights from genetic and clinical evidence. Endocrine 2024.
44) Dimachkieh A, Mahajan P. Management of pediatric thyroid carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2024; 32(6): 438-443.

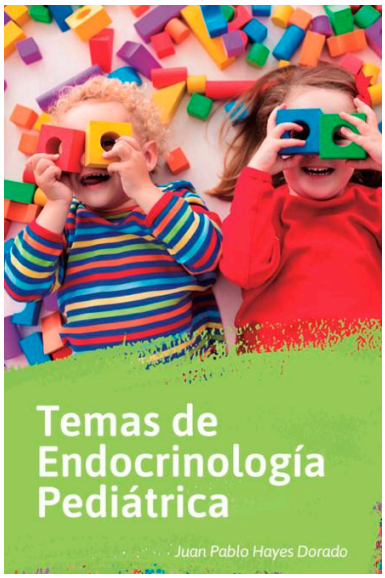
45) Winder O, Lazar L, Hod R. Age Stratification and Prognostic Factor Analysis in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. Laryngoscope 2024; 134(11): 4818-4825.
46) Li W, Du Y, Wei Y. Diagnostic performance of adult-based thyroid imaging reporting and data systems in pediatric thyroid carcinoma. BMC Med Imaging 2024; 24(1): 311.
47) Gilja S, Kumar A, Londino A. Pathologic Characteristics and Surgical Outcomes of Pediatric Versus Adult Well-Differentiated Thyroid Cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2024; 171(6): 1682-1689.
48) Sahoo B, Dabas A, Goswami B. Non-thyroidal Illness in Children with Congestive Heart Failure. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2024; 16(2): 192-199.
49) El-Nawawy A, Elwafa R, Khalil A. Evaluation of non-thyroidal illness syndrome in shock patients admitted to pediatric intensive care unit in a developing country. Eur J Pediatr 2024; 183(2): 769-778.

Anexo:
Otras obras del autor

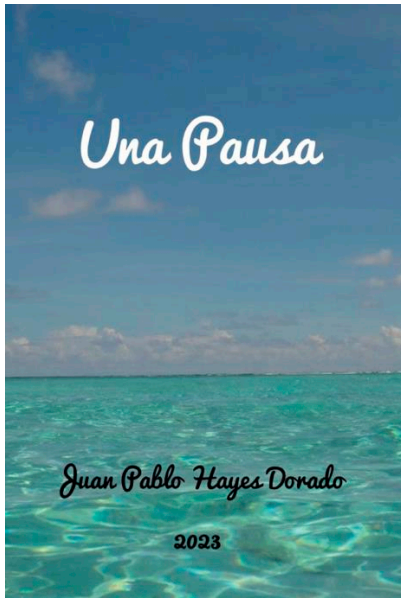









Temas de la Adolescencia
Juan Pablo Hayes Dorado
2022


Una Pausa
Juan Pablo Hayes Dorado
2023


Apuntes sobre Obesidad
Juan Pablo Hayes Dorado
2024


Temas pediátricos: Neuroendocrinología
Juan Pablo Hayes Dorado
2025