

Hipotiroidismo y bocio

Susana Ares Segura⁽¹⁾, Amparo Rodríguez Sánchez⁽²⁾, María Alija Merillas⁽³⁾,
Paula Casano Sancho⁽⁴⁾, M.^a Jesús Chueca Guindulain⁽⁵⁾, Gema Grau Bolado⁽⁶⁾;
Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

⁽¹⁾Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

⁽²⁾Unidad de Metabolismo y Desarrollo. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁽³⁾Servicio de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

⁽⁴⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

⁽⁵⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. Navarra

⁽⁶⁾Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. Vizcaya

Ares Segura S, Rodríguez Sánchez A, Alija Merillas M, Casano Sancho P, Chueca Guindulain MJ, Grau Bolado G, *et al.*
Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:183-203.



RESUMEN

El hipotiroidismo congénito (HC) y neonatal se caracteriza por la situación clínica y analítica producida de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular.

Comprende un grupo heterogéneo de alteraciones, detectable ya en la primera etapa de la vida del recién nacido.

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales. El hipotiroidismo congénito (HC) es una causa prevenible de retraso mental, por lo que es de suma importancia que el diagnóstico y tratamiento sean realizados precozmente. El cribado neonatal (PCN) del hipotiroidismo congénito es una actividad esencial en Salud Pública, cuyo objetivo es la detección temprana y el tratamiento de los recién nacidos afectados. La rápida intervención médica y el tratamiento precoz evita el daño cerebral, reduce la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esta enfermedad. Los programas de seguimiento deberán ser multidisciplinarios.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito; cribado neonatal; detección precoz; unidades de seguimiento de endocrinopatías; T4 libre; TSH; LT4; genética molecular hipotiroidismo; bocio; nódulo tiroideo.

Hypothyroidism and goiter

ABSTRACT

Congenital (HC) and neonatal hypothyroidism is characterized by the clinical and analytical situation produced by the decrease in the biological activity of thyroid hormones at the tissue level.

It comprises a heterogeneous group of alterations, detectable already in the first stage of the life of the newborn.

Thyroid hormones are essential to achieve normal brain development and maturation. Congenital hypothyroidism (CH) is a preventable cause of mental retardation, so it is very important that the diagnosis and treatment be carried out early. Neonatal screening (PCN) of congenital hypothyroidism is an essential activity in Public Health, whose objective is the early detection and treatment of affected newborns. Rapid medical intervention and early treatment prevents brain damage, reduces morbidity and mortality and possible disabilities associated with this disease. The monitoring programs must be multidisciplinary.

Key words: congenital hypothyroidism; neonatal screening; early detection; follow-up units for endocrinopathies; free T4; TSH; L-thyroxin; molecular genetics; goiter; thyroid nodule.

1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

El hipotiroidismo es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por una producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo. Puede ser congénito o adquirido¹⁻⁵. La clasificación se puede observar en la **Tabla 1**.

2. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

2.1. Hipotiroidismo congénito primario

El hipotiroidismo congénito primario es la causa más frecuente de las alteraciones en-

docrinas del recién nacido. Los programas de cribado neonatal han puesto de manifiesto una incidencia mundial aproximada de un caso por cada 3000-3500 recién nacidos. Alrededor del 90% de los casos son hipotiroidismos permanentes y el resto transitorios.

2.2. Hipotiroidismo congénito primario permanente

La etiopatogenia es multifactorial, pero en la mayoría de los casos el origen es desconocido. Existen algunos factores conocidos como:

- **Disgenesias tiroideas (DT):** son alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroidea, constituyen la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente (80-90%) y

afectan con más frecuencia al sexo femenino. Se dividen en: agenesias o atireosis, cuando no se detecta glándula tiroidea; hipoplasia, cuando el tiroides es de tamaño pequeño y se localiza en su lugar anatómico normal; y ectopia, cuando la glándula tiroidea, gene-

Tabla 1. Clasificación etiopatogénica del hipotiroidismo

Hipotiroidismo congénito (HC)
1. HC primario
A. Permanente
Disgenesias tiroideas: agenesia, hipoplasia, ectopia: <ul style="list-style-type: none"> • Esporádicas • Genéticas (excepcionales): genes: <i>TSH-R</i>, <i>TTF1/NKX2.1</i>, <i>TTF2/FOXE1</i>, <i>Pax8</i>
Dishormonogénesis: hereditarias (AR): <ul style="list-style-type: none"> • Insensibilidad a la TSH: genes: <i>TSH-R</i>, prot. Gsa (<i>PHP Ia</i>) (<i>PHP Ib</i>) • Defectos captación-transporte de yodo: gen <i>NIS/SLC5A5</i> • Defectos organificación del yodo: <ul style="list-style-type: none"> – Defectos tiroperoxidasa: gen <i>TPO</i> – Defectos sistema generador H_2O_2: gen <i>DUOX2/THOX2</i> • Defectos síntesis de tiroglobulina (TG): gen TG. Expresión reducida <i>TTF1</i> • Síndrome de Pendred: gen <i>PDS/SLC26A4</i> • Defectos de desyodación: gen <i>DEHAL 1</i>
B. Transitorio
Iatrogénico: exceso de yodo. Drogas anti-tiroideas
Déficit de yodo
Inmunológico: anticuerpos anti-tiroideos. Anticuerpos TBII
Genético: gen <i>DUOX2/THOX2</i>
2. HC hipotalamohipofisario (central)
A. Permanente
Déficit de TRH: esporádico
Deficiencia aislada de TSH: <ul style="list-style-type: none"> • Esporádica • Genética: genes <i>TRH-R</i>, subunidad βTSH

Panhipopituitarismo:
Esporádico
Genético: genes: <ul style="list-style-type: none"> • <i>POU1F1</i>: <i>TSH</i>, <i>GH</i>, <i>PRL</i> • <i>PROP1</i>: <i>TSH</i>, <i>GH</i>, <i>PRL</i>, <i>LH</i>, <i>FSH</i> • <i>LHX3</i>: <i>TSH</i>, <i>GH</i>, <i>PRL</i>, <i>LH</i>, <i>FSH</i> • <i>LHX4</i>: <i>TSH</i>, <i>GH</i>, <i>PRL</i>, <i>LH</i>, <i>FSH</i>, <i>ACTH</i>
B. Transitorio
Recién nacido prematuro
Recién nacido hijo de madre hipertiroidea con enfermedad de Graves
3. HC periférico
A. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: gen <i>TRβ</i>
B. Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas: gen <i>MCT8</i>
C. Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas: gen <i>SECISBP2</i>
Hipotiroidismo adquirido (HA)
1. HA primario
A. Déficit de yodo
B. Tiroiditis
Aguda
Subaguda o enfermedad de Quervain
Crónica autoinmunitaria; aislada; asociada a otras enfermedades autoinmunitarias (DM1, síndromes poliglandulares) o a síndrome de Down o de Turner
Crónica leñosa de Reidel
C. Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, amiloidosis, cistinosis, etc.
D. Exposición a agentes que deprimen la función tiroidea: alimentos (col, soja, mandioca) o fármacos (antitiroideos, compuestos de yodo, lino, perclorato, tiocianato, etc.)
E. Iatrogénico: cirugía, radioyodo, radioterapia
F. Enfermedades mitocondriales
G. Hemangioma
H. Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía
2. HA central
A. Infecciones
B. Tumores (especialmente craneofaringioma)

ralmente hipoplásica, está desplazada de su sitio normal; la localización sublingual es la más frecuente. La hemiagenesia de la glándula es una anomalía en el desarrollo que no causa síntomas clínicos. Las disgenesias tiroideas son principalmente de origen esporádico, aunque existen cada vez más evidencias de la existencia de factores genéticos implicados⁶⁻⁸.

- **Dishormonogénesis:** es un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas. Su expresión clínica es variable y en la mayoría de los casos, el hipotiroidismo es ya detectable al nacer, constituyendo en conjunto el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo congénito. Defectos de respuesta o insensibilidad a la tirotrópina (TSH), defectos de captación y transporte de yodo. Defectos de la organificación del yodo: 1) defecto de tiroperoxidasa (TPO); 2) defecto en el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y 3) defecto del transporte apical de yodo (pendrina), síndrome de Pendred. Defecto de la síntesis de tiroglobulina (TG) y defectos de desyodación.

2.3. Hipotiroidismo congénito primario transitorio

En este tipo de hipotiroidismo, que representa el 10% de los hipotiroidismos, la función tiroidea se normaliza en un tiempo variable. Las causas pueden ser:

- **Iatrogenia:** el exceso de yodo y los fármacos antitiroideos administrados a la madre pueden producir hipotiroidismo congénito

transitorio. La utilización de productos yodados en la madre durante la gestación o en el parto pueden producir el llamado efecto Wolff-Chaikoff, en el que el exceso de yodo produce inhibición de la yodación de la tiroglobulina, disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y aumento consiguiente de la TSH. Las fuentes de yodo pueden ser diversas, como la ingestión materna de yoduro potásico durante el embarazo en el tratamiento de la enfermedad de Graves; la causa más frecuente es la utilización perinatal de povidona yodada como desinfectante, aplicada en la región perineal en la preparación del parto o en la piel abdominal en las cesáreas, o en la piel o el cordón umbilical del recién nacido. El tratamiento materno con amiodarona es otra posible causa. El tiroides del recién nacido, sobre todo el del recién nacido prematuro, es más sensible al exceso de yodo. Los fármacos antitiroideos, propiltiouracilo, metimazol y carbimazol, en caso de enfermedad de Graves, administrados a la madre durante la gestación atraviesan fácilmente la placenta y pueden bloquear la función tiroidea fetal⁹.

- **Déficit de yodo:** es una causa frecuente de hipotiroidismo transitorio, así como de hipertiropinemia transitoria. Su prevalencia varía geográficamente, al estar relacionado con el aporte de yodo. Afecta con más frecuencia a los recién nacidos prematuros, en los cuales se retrasa el inicio de la alimentación oral y cuya única fuente de yodo es la leche materna o las fórmulas para prematuros¹⁰.
- **Alteraciones inmunitarias:** existen hipotiroidismos producidos por el paso transplacentario de anticuerpos maternos durante

la gestación, como son los anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y antimicrosomales) y los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab). Los niños tienen la glándula tiroidea *in situ* debido a que el paso transplacentario de los anticuerpos bloqueadores se produce a partir de la semana 16 de gestación y dichos anticuerpos no parecen interferir en la embriogénesis temprana⁹.

- **Genéticas:** mutaciones del gen *DUOX2/THOX2* pueden causar hipotiroidismo tanto permanente como transitorio⁸.

2.4. Hipotiroidismo congénito central (hipotálamo-hipofisario)

Existe una falta de estímulo hipotálamo-hipofisario sobre la glándula tiroidea por defectos en la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) o en la TSH. Frecuencia: 1 por cada 20 000 recién nacidos. A continuación se expone la etiopatogenia:

- Hipotiroidismo congénito central permanente: puede estar causado por déficit de TRH, esporádico, o por déficit de TSH, aislado o combinado con otras hormonas adenohipofisarias (panhipopituitarismo). El déficit aislado de TSH es una causa rara de hipotiroidismo. Puede ser esporádico o genético, por mutaciones del gen del receptor de TRH (TRH-R) o por mutaciones del gen de la subunidad β de TSH (TSH β) o por alteraciones de los genes que codifican los factores de transcripción hipofisarios. El panhipopituitarismo también puede ser esporádico, por alteraciones del sistema nervioso central (infecciones, radiaciones,

traumatismos, tumores, alteraciones cromosómicas)^{11,12}.

- Hipotiroidismo congénito central transitorio: el prototipo es el producido en los recién nacidos prematuros por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea. Excepcionalmente, puede producirse también en hijos de madres hipertiroides por enfermedad de Graves.

Hipertirotrinemia transitoria: elevación mantenida de la TSH (5-10 mUI/l) con niveles normales de hormonas tiroideas (tiroxina [T4] libre y triyodotironina [T3]). Las zonas geográficas con déficit de yodo presentan mayor incidencia de hipotiroidismo transitorio neonatal con cifras más elevadas de TSH (superiores a 5 μ U/ml en la detección precoz), por la mayor avidéz por este compuesto. No requieren tratamiento si se normalizan espontáneamente. Causas no genéticas pueden ser la deficiencia de yodo, factores iatrogénicos (uso de yodona yodada en parto u ombligo del RN) y fisiopatológicas (Anticuerpos bloqueadores de la madre al niño). Actualmente estos pacientes están siendo estudiados y se han descrito anomalías genético-moleculares asociadas como las mutaciones inactivadoras del gen *DUOX2*, el gen de la oxidasa tiroidea 2 (gen *THOX*), mutaciones de la tiroperoxidasa (TPO) y del receptor de TSH y defectos monoalélicos del receptor de TSH.

2.5. Clínica del hipotiroidismo congénito

2.5.1. Clínica del hipotiroidismo congénito previo a los programas de detección precoz

El diagnóstico, basado en datos clínicos, solía producirse después del segundo o tercer mes

de vida, por lo que a pesar del tratamiento las secuelas eran permanentes.

El hipotiroidismo congénito primario tiene poca expresividad clínica en el periodo neonatal y la mayoría de los niños tiene una exploración clínica normal. Además, algunos de los síntomas y signos típicos pueden estar presentes también en niños normales. Por ello, Letarte *et al.*¹³ idearon un índice clínico de hipotiroidismo que da un valor numérico.

En el lactante y en la edad escolar, si no ha sido diagnosticado y tratado, aparece un cuadro clínico que consiste en retraso del crecimiento y del desarrollo físico y mental, y alteraciones funcionales. Se manifiesta por talla baja, que se va acentuando, con extremidades cortas, persistiendo las proporciones infantiles, y retraso de la maduración ósea y retraso de la dentición. El retraso intelectual es de intensidad variable, desde déficits cognitivos profundos a trastornos leves del aprendizaje. Se manifiesta precozmente, con retraso en la adquisición de los hitos del neurodesarrollo. Se pueden observar trastornos neurológicos, como paraparesia espástica, hiperreflexia tendinosa, temblor e incoordinación motora e, incluso, crisis convulsivas. Existen pacientes con hipotonía muscular marcada.

La exploración por órganos y sistemas puede mostrar signos que son consecuencia de las alteraciones funcionales propias del déficit de hormonas tiroideas, como bradicardia, dificultad respiratoria y estreñimiento. El bocio es un signo característico que puede estar presente en algunas dishormonogénesis y en algunos hipotiroidismos transitorios.

Al cuadro descrito se pueden añadir las manifestaciones producidas por su asociación con

otras malformaciones congénitas que presentan estos niños con más frecuencia que la población general, oscilan en las distintas series entre el 5,4 y el 20,6%. Recientemente, se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones congénitas relativas a enfermedades tanto cardíacas como no cardíacas. La mayor incidencia de anomalías renales, cardiovasculares, gastrointestinales y esqueléticas debe ser valorada en los pacientes diagnosticados.

2.5.2. Hipotiroidismo congénito diagnosticado por cribado neonatal (detección precoz)

La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito no pueden ser distinguidos de un recién nacido normal durante el primer mes de vida, ya que presentan signos y síntomas solamente en el 5% de los casos. En ocasiones puede aparecer onfalorrexis y meconiorrexis retrasada.

Los síntomas y signos pueden estar sutilmente presentes en el diagnóstico precoz, en relación directa con la gravedad de la etiología (agenesias, ectopias con muy pequeño resto tiroideo) y los días de vida (más apreciables a mayor edad).

2.6. Diagnóstico del hipotiroidismo congénito

El Programa de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito, de interés primordial en Salud Pública y Medicina Preventiva, está incluido en los programas de cribado neonatal. El objetivo principal es la detección y tratamiento del hipotiroidismo congénito grave y permanente para evitar el daño neurológico, la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas. Es importante resaltar que las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Los pacientes que presenten

un resultado positivo requerirán pruebas específicas, para ello se debe contar con el apoyo de clínicos especializados (centros clínicos de seguimiento [CCS]). Su objetivo es confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo congénito e iniciar rápidamente el tratamiento o excluir dicha enfermedad.

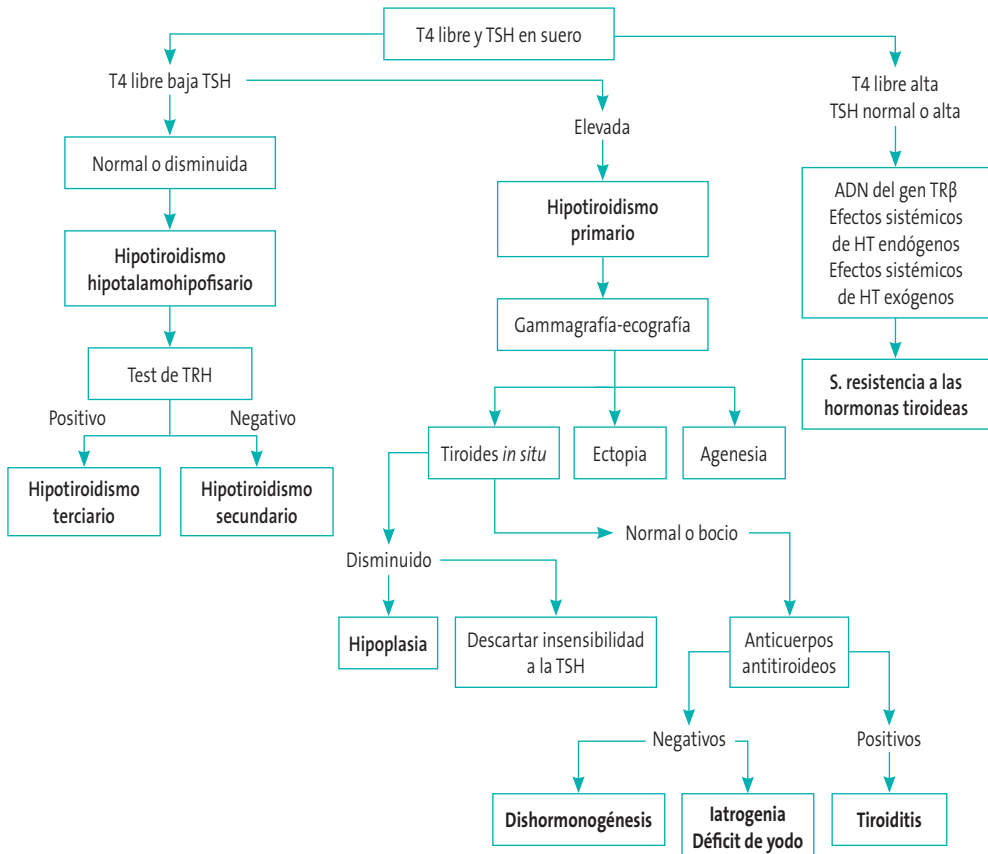
El diagnóstico de hipotiroidismo congénito se basa en el estudio de laboratorio, en las imágenes ecográficas, radioisotópicas y radiológicas (**Figura 1**).

2.6.1. Procedimiento en el cribado de hipotiroidismo congénito

Medición de TSH: la toma de muestras se planifica de forma que alcance una cobertura del 100% de los recién nacidos y el tratamiento precoz del 100% de los casos detectados.

Se determinan las concentraciones de TSH a las 48 horas de vida, evitando el aumento fisiológico inicial de esta hormona.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hipotiroidismo congénito



La obtención de una muestra de sangre capilar por punción del talón del recién nacido se realiza sobre papel estándar absorbente. El punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en $>7-10 \mu\text{UI/ml}$. Se realiza, de forma complementaria, la medición de tiroxina total (T4T) cuando la TSH es superior al punto de corte establecido.

Establecer el diagnóstico de hipotiroidismo primario: niveles séricos de T4 libre y TSH. El nivel sérico de T4 libre habitualmente está descendido, aunque existen algunos casos de hipotiroidismo, especialmente el producido por ectopias o por defectos parciales de la síntesis de hormonas tiroideas, en que en el periodo neonatal puede ser normal. El nivel de TSH basal está siempre elevado. Aunque la determinación basal es suficiente, en casos de ligeras elevaciones de TSH puede ser útil la realización del test de TRH, que en caso de reserva tiroidea disminuida muestra una respuesta exagerada de TSH ($>35 \mu\text{U/ml}$). El hipotiroidismo central (secundario o terciario) no es detectado en los programas que analizan únicamente TSH.

2.6.2. Confirmación diagnóstica del hipotiroidismo congénito

Los resultados obtenidos en la muestra en papel son confirmados en sangre venosa (TSH, T4 libre) en todos los casos en que la TSH es superior a $10 \mu\text{U/ml}$ (Tabla 2). Comprende: 1) anamnesis familiar (enfermedades tiroideas y autoinmunitarias) y perinatal (gestación: enfermedades, toma de fármacos, exposición al yodo, edad gestacional, tipo de parto, test de Apgar, ictericia prolongada...); 2) índice clínico del hipotiroidismo¹³; 3) nivel sérico de T4 libre, TSH y TG. Si los niveles de T4 libre y TSH son normales, el diagnóstico es de hipertiroto-

nemia transitoria; si la TSH está elevada y la T4 libre baja el diagnóstico es de hipotiroidismo primario; si la TSH está elevada y la T4 libre es normal, el diagnóstico se corresponde con hipertirotoxinemia o hipotiroidismo compensado, en cuyo caso se trata con levotiroxina (LT4) si la etiología es una ectopia o en caso de tiroideos *in situ* si la T4 libre está por debajo del percentil 10 o la respuesta de TSH tras TRH es superior a $35 \mu\text{U/ml}$.

El centro de cribado, ante un resultado analítico positivo, contacta de forma urgente al paciente identificado y se remite inmediatamente al CCS, donde se realizará la confirmación de hipotiroidismo y el estudio etiológico de la alteración tiroidea, sin demorar el comienzo del tratamiento.

Existen situaciones especiales las que se recomienda realizar muestras seriadas de TSH a las 2 y 4 semanas de vida, por posible elevación tardía de TSH o por necesidad de determinar T4 y TSH: recién nacidos con ≤ 30 semanas de gestación, recién nacidos con peso igual o inferior a 1500 g, utilización de antisépticos yodados en el parto o en el recién nacido (cesáreas, cirugía mayor), realización de técnicas radiológicas con contrastes yodados, inserción de catéteres de silástico, cateterismos cardíacos, neonatos con síndrome de Down, partos múltiples; particularmente gemelos del mismo sexo, (posibilidad de transfusión feto-fetal), neonatos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, muestras postransfusionales¹⁴.

2.6.3. Pruebas complementarias

La gammagrafía (I^{123} o Tc^{99}) permite el diagnóstico provisional de la existencia o no de glándula tiroidea, así como su tamaño y forma, localizar las ectopias y apreciar la estructura del tiroides.

Tabla 2. Confirmación de diagnóstico etiológico en función de las exploraciones complementarias

Etiología	Gammagrafía	Ecografía	TG	Test perclorato	Características
Tiroides displásico o ectópico					
Agenesia	No capta	No imagen	↓/nula	NI	
Hipoplasia Hemiagenesia	↓ tamaño	↓ tamaño	Variable	NI	Hemiagenesia: más frecuente de LTI y que curse con función tiroidea normal
Ectopia	↓ tamaño Localización no habitual Con Tc ⁹⁹ el tiroides lingual puede dar falso negativo	Loc. no habitual/ agenesia	Variable	NI	En agenesias y ectopias pensar en alt. de factores de transcripción: <i>PAX8</i> , <i>NKX2.5</i> (asocia defectos cardiacos), <i>FOXE1</i> (asocia alteraciones del cabello, del paladar y labio leporino)
Con tiroides <i>in situ</i>					
Resistencia a la TSH	Disminuida	N/↓	N/↑	NI	Diversidad de fenotipos: de hipertirotrópinemia asintomática a hipotiroidismo congénito
Alta transporte o captación I ² (gen <i>NIS</i>)	No capta/↓	N/↑ Bocio tardío	↑	NI	↓ captación de ¹²³ I en gl. salival cociente I ² saliva/suero <20
Alt organización (gen <i>TPO</i>)	N/↑	Bocio	↑	positivo (> 90%)	Es la dishormonogénesis más frecuente
Alt síntesis TG	N/↑	Bocio grande: hiperplásico o multinodular Puede ser congénito	↓ en las cuantitativas ↑ en las cualitativas	Negativo	Albúmina yodada en sangre positiva Yodopéptidos de bajo peso molecular en orina >5% El test de perclorato puede ser positivo en niños pequeños en los que el bocio no se ha desarrollado aún
<i>DUOX2/DUOX2A2</i>	N	Bocio (puede tener adenomas)	↑	Positivo	Asocia alt. crecimiento y auditivas
Alt. transporte apical de yodo (pendrinas) Síndrome de Pendred	N	N/bocio multinodular	↑	Positivo	Asocia sordera neurosensorial (al nacer o posterior) por hipoplasia rg. apical de la cóclea
Defectos desyodación de yodotirosinas (Gen <i>DEHAL 1</i> , <i>DEHAL</i>)	↑↑	Bocio	↑	negativo	MIT/DIT en orina positivas

↓: disminuida; ↑: aumentada; NI: no indicada.

La ecografía tiroidea permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula. La interpretación de los resultados de la ecografía tiroidea en el recién nacido y lactante pequeño requiere una alta especialización.

La radiografía de rodillas y el cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur (mm^2) sirven como marcador de la antigüedad e intensidad prenatal del hipotiroidismo.

El nivel sérico de TG es un marcador de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. En las verdaderas agenesias es indetectable; en las ectopias puede ser normal o elevado; en las dishormonogénesis varía en función del defecto: disminuido o normal en la insensibilidad a la TSH, disminuido en el defecto cuantitativo de síntesis de TG, y aumentado en el resto de los defectos.

La medida de los anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y antiperoxidasa) resulta fundamental en el diagnóstico etiológico de algunos casos de hipotiroidismo transitorio. La valoración de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab) permite, si están elevados, el diagnóstico de hipotiroidismos transitorios producidos por esta causa.

La yoduria disminuida indicaría que el niño está en situación de deficiencia de yodo, la yoduria elevada, superior a $200 \mu\text{g}/\text{l}$, indica exposición a exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea.

Estudio de la audición, potenciales auditivos evocados: la relación entre la hipofunción tiroidea y la sordera es bien conocida. Algunas dishormonogénesis (síndrome de Pendred,

síndrome de Hollander) deben sospecharse si existe sordera familiar.

Estudio cardiológico: los pacientes con hipotiroidismo congénito pueden presentar anomalías congénitas en mayor frecuencia que la población general, en especial alteraciones cardiacas; por ello es conveniente realizar un estudio cardiológico.

Evaluación neurológica y del neurodesarrollo: la evaluación inicial y seguimiento deben realizarse en Neuropediatría, para evaluar el neurodesarrollo.

2.7. Actuación en el centro clínico de seguimiento

En todos los casos se realiza una anamnesis personal y familiar, con especial incidencia en posibles antecedentes de ingesta de fármacos o utilización de compuestos yodados, historia de patología tiroidea familiar y en síntomas de hipofunción tiroidea.

El control evolutivo incluye la vigilancia del crecimiento y desarrollo, el control hormonal, la evaluación anual de la edad ósea y la valoración periódica del cociente intelectual (**Tabla 3**).

2.8. Tratamiento del hipotiroidismo congénito

En el hipotiroidismo congénito y neonatal, el daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el comienzo del tratamiento. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, antes de los quince días de edad^{1-5,15}.

El fármaco de elección es la levotiroxina o LT4 sintética por vía oral, administrada 30 minutos

Tabla 3. Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con HC

Edad	Periodicidad de las revisiones	Dosis aproximada de levotiroxina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	Elementos que evaluar en cada revisión: <ul style="list-style-type: none"> • Auxología: peso, talla, perímetro craneal • Desarrollo neurológico • Adherencia al tratamiento • Niveles de T4 libre y TSH
Recién nacido	1-2 semanas del inicio del tratamiento	10-15	Malformaciones congénitas Dismorfias
1-3 meses	Mensual	10-15	
3-6 meses	Mensual	7-10	Audición
6-12 meses	2 meses	6-8	
1-3 años	3 meses	4-6	
3-6 años	6 meses	4-6	Evaluación neuropsicológica
6-12 años	6-12 meses	3-5	
>12 años	anual	3-4	
Después de un cambio de dosis	4-6 semanas		

T4: tiroxina; **TSH:** tirotropina.

antes de una toma, cada 24 horas, a dosis de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Las fórmulas magistrales líquidas de LT4 no son estables y las presentaciones en gotas son difíciles de dosificar. La absorción puede reducirse en diversas circunstancias: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles que contienen soja o semilla de algodón, nueces), procesos digestivos en los cuales se reduce la superficie de absorción (intestino corto, cirrosis hepática), fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, colesteramina, sulfato y gluconato ferroso, propranolol). Otros fármacos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina.

Después de comenzar el tratamiento con LT4 se deben realizar controles clínicos y analíticos frecuentes para optimización terapéutica. El objetivo del tratamiento es normalizar rápidamente

los niveles de T4 libre y TSH. La T4 libre debe permanecer en límites altos de normalidad, evitando tanto hipo como hipertiroidismo subclínico. Las metas bioquímicas del tratamiento con levotiroxina son: normalizar la concentración de TSH y T4 libre lo antes posible (15 días) y mantener la T4 libre en la mitad superior de los rangos de referencia acordes con la edad¹⁶ (Tabla 4).

Los tres elementos fundamentales en el tratamiento del hipotiroidismo congénito son: iniciar el tratamiento precozmente, administrar una dosis inicial adecuada en el recién nacido y conseguir un correcto equilibrio terapéutico mediante un riguroso control evolutivo.

La dosis inicial adecuada en el recién nacido es aquella que permite normalizar y elevar el nivel de T4 (T4 total >10 $\mu\text{g}/\text{dl}$; T4 libre >1,5 ng/dl) lo más rápidamente posible (1-2 semanas) y dismi-

Tabla 4. Rangos de referencia para hormonas tiroideas en recién nacidos según edad gestacional¹⁶

Semanas de gestación	Cordón		7 días		14 días		28 días	
	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
T4 (µg/dl)								
23-27	5,39	2,0	6,37	1,8	4,70	2,6	6,14	2,3
28-30	6,24	2,0	6,29	2,1	6,55	2,3	7,46	2,3
31-34	7,55	2,3	9,40	3,4	9,01	3,6	8,94	3,0
>35	9,09	1,9	12,67	2,9	10,63	1,4	9,71	2,2
T4 libre (ng/dl)								
23-27	1,27	0,4	1,47	0,6	1,43	0,5	1,50	0,4
28-30	1,43	0,4	1,82	0,7	1,63	0,4	1,71	0,4
31-34	1,48	0,3	2,14	0,6	1,94	0,4	1,88	0,5
>35	1,39	0,4	2,70	0,6	2,01	0,3	1,65	0,3
TSH (mU/l)								
23-27	6,8	2,9	3,5	2,6	3,9	2,7	3,8	4,7
28-30	7	3,7	3,6	2,5	4,9	11,2	3,6	2,5
31-34	7,9	5,2	3,6	4,8	3,8	9,3	3,5	3,4
>35	6,7	4,8	2,6	1,8	2,5	2	1,8	0,9

M: media; **DE:** desviación estándar; **T4:** tiroxina; **TSH:** tirotrópica.

Metodología: T4 y TSH, radioinmunoanálisis; T4 libre, quimioluminiscencia.

nuir y normalizar el nivel de TSH a 10 µU/ml en el primer mes. Esta dosis es la de 10-15 µg/kg/día. Dosis menores no consiguen estos objetivos.

Las dosis de mantenimiento de LT4 varían en función de la edad y la gravedad del hipotiroidismo. La cantidad de LT4 necesaria en relación con el peso decrece con la edad y ha de ser individualizada en cada paciente.

El control evolutivo tiene por objeto conseguir un exquisito equilibrio terapéutico. Se basa en

el control clínico y en la monitorización analítica o control bioquímico. En el control clínico, en cada visita, se buscan signos y síntomas sutiles sugerentes de infradosificación o supradosificación e incluye la somatometría en cada visita y la evaluación de la edad ósea anualmente, ya que la velocidad de crecimiento ha de ser normal y las dosis administradas de LT4 han de proporcionar una progresión adecuada de la edad ósea, evitando retrasos y aceleraciones inadecuadas que puedan repercutir negativamente en la talla final.

El control bioquímico consiste en la monitorización de los niveles de T4 libre y TSH séricos. El primer control se recomienda realizarlo a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, el segundo control a las 4 semanas, cada 1-2 meses durante el primer semestre de vida, cada 2-3 meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los 3 años de edad, y cada 4 meses con posterioridad. Cuando se modifica la dosis en un control es conveniente realizar una nueva determinación analítica 4 semanas tras el cambio. Los cambios suelen hacerse aumentando o disminuyendo 12,5 µg de LT4/día. Durante las 4 primeras semanas el parámetro bioquímico a considerar es el nivel de T4 libre, dado que durante este tiempo la TSH puede permanecer todavía con niveles superiores al rango normal a pesar de administrarse dosis correctas de LT4. A partir de las 4 semanas de edad deben tenerse en cuenta tanto los niveles de T4 libre como los de TSH, aunque este último es más importante y sensible.

2.9. Reevaluación diagnóstica. Diagnóstico definitivo del hipotiroidismo congénito

El tratamiento del niño debe mantenerse sin interrupción durante los 3 primeros años de

vida, para asegurar la normofunción tiroidea hasta completar el desarrollo cerebral, tanto en los casos permanentes como transitorios. A esta edad puede realizarse en los casos no diagnosticados la reevaluación diagnóstica (**Figura 2**).

Los niños con diagnóstico inicial de agenesia tiroidea o tiroides ectópico, permanentes, no precisan reevaluación. Se plantea la reevaluación en los niños con hipotiroidismo congénito y tiroides eutópico en el diagnóstico inicial, y en aquellos con hipotiroidismo congénito y etiología no filiada. También en los pacientes en los que no se realizó el diagnóstico definitivo en el inicio del tratamiento. En la reevaluación diagnóstica y siempre a partir de los 3 años, se pueden seguir dos estrategias:

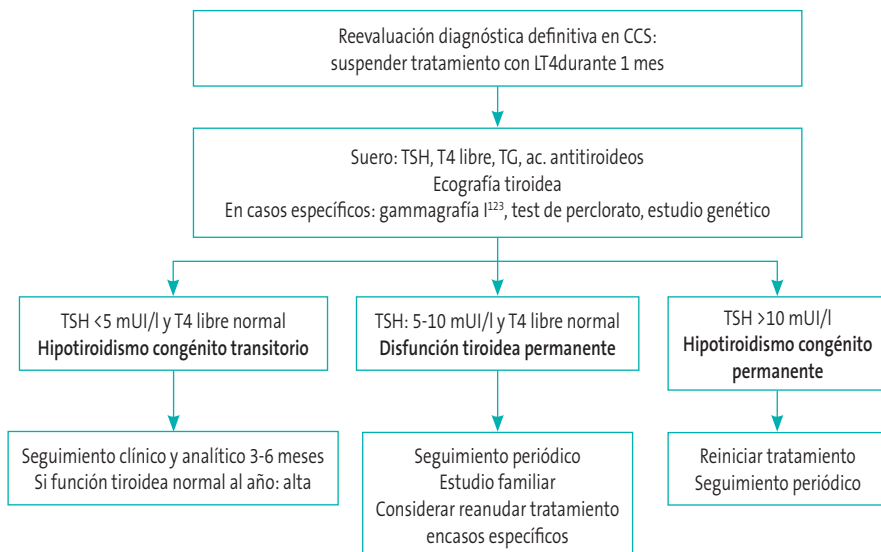
Si deseamos conocer si el hipotiroidismo es permanente o transitorio, basta con disminuir la dosis de LT4 a la mitad y al mes evaluar TSH

y T4L: si TSH es superior o igual a 10 mUI/l se considera HC permanente y se reanuda el tratamiento con LT4.

Si el objetivo es realizar un diagnóstico definitivo, se suspende el tratamiento con LT4 un mes y se evalúan T4 libre, TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos. Cuando no se realizó antes del inicio del tratamiento, la gammagrafía tiroidea (Tc^{99}) puede diagnosticar ectopia o posible agenesia tiroidea, confirmando esta con ecografía del tiroides. En los casos de hipotiroidismo congénito permanente con tiroides eutópico la gammagrafía tiroidea con I^{123} permite realizar un test de descarga con perclorato para el diagnóstico de dishormonogénesis. Los estudios genéticos moleculares son de gran utilidad en el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Si se confirma una etiología permanente, la familia debe ser informada de la necesidad de

Figura 2. Reevaluación diagnóstica de hipotiroidismo congénito



mantener el tratamiento con LT4 durante toda la vida, con las modificaciones de dosificación necesarias. En caso de hipotiroidismo transitorio, se discontinúa el tratamiento.

2.10. Pronóstico del hipotiroidismo congénito

La detección precoz del hipotiroidismo congénito mediante programa de cribado neonatal evita el retraso mental que estos niños presentaban con el diagnóstico clínico tardío. El coeficiente intelectual de los niños tratados precoz y adecuadamente es normal.

A pesar de comenzar el tratamiento precoz, en algunos casos se ha detectado disfunción cerebral mínima, que conlleva problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, en la motricidad fina y en la discriminación perceptiva, motora y visomotora, casi siempre de escasa relevancia para una vida normal. Estas alteraciones se han relacionado con la edad de inicio del tratamiento (superior a 15-21 días), dosis de LT4 (generalmente inferior a la recomendada), gravedad inicial del hipotiroidismo y niveles de T4 libre en el seguimiento inferiores o superiores a los valores recomendados. La interrupción del tratamiento antes de los 3 años sin supervisión médica ni control posterior es una situación con graves consecuencias sobre el desarrollo neurológico¹¹.

3. HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Aunque la sintomatología clínica puede ser similar a la del hipotiroidismo congénito, pero de comienzo más tardío, habitualmente es menos intensa.

3.1. Etiopatogenia

3.1.1. Déficit de yodo

El yodo es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. En el mundo, la causa mayor de hipotiroidismo adquirido es la deficiencia de yodo, la cual está reconocida como la causa más importante de retraso mental y de parálisis cerebral prevenible. La gravedad del daño en el sistema nervioso central está relacionada con la fase del desarrollo durante la cual se produce la deficiencia de yodo. El yodo ingerido por la madre debe ser suficiente para la síntesis de las hormonas tiroideas para sus necesidades propias y las del feto en desarrollo, además de aportar suficiente yodo para acumular yodo en el tiroides fetal para la síntesis de hormonas y posteriormente para suplir las necesidades del neonato. En el feto, las consecuencias del déficit intenso producen deficiencias neurológicas, iniciándose en el primer trimestre de la gestación. Durante el embarazo, la carencia de yodo deprime la función tiroidea materna y fetal; cuando el tiroides fetal debería empezar a sintetizar hormonas tiroideas no puede compensar la falta de T4 y T3, al no disponer de yodo, y su cerebro y otros tejidos están deficitarios de hormonas tiroideas durante etapas muy importantes de la neurogénesis y se producen graves lesiones irreversibles, aunque sean tratadas de inmediato tras el nacimiento; para evitarlo, la profilaxis yodada debería empezarse a administrar antes del comienzo de la gestación. Un aporte inadecuado de yodo a la madre es especialmente peligroso en el caso de los niños que nacen prematuramente, los cuales se ven privados del aporte materno de hormonas y de yodo. Deben hacerse controles de la ingesta de yodo en la mujer embarazada y durante la lactancia, recomendándose una

cantidad mínima de 250 µg de yodo al día. Todos los grados de deficiencia de yodo pueden producir alteraciones en la síntesis de hormonas, incluso deficiencias leves pueden producir lesiones que ya son irreversibles al nacer y que se traducen en una disminución del desarrollo mental a lo largo de la infancia.

3.1.2. Tiroiditis

Incluye un grupo heterogéneo de procesos de distintas etiologías y características clínicas que tienen en común la destrucción de la estructura normal del folículo tiroideo, pero en cada proceso con unas características determinadas y diferenciadas.

Tiroiditis aguda: llamada también supurada o piógena, es una forma poco frecuente de tiroiditis. Producida por diversos microorganismos, especialmente de tipo bacteriano, como *S. aureus*, *S. hemoliticus* y *S. pneumoniae*. Presentan dolor unilateral en la parte anterior del cuello, irradiado a la mandíbula, junto con fiebre, escalofríos y otros síntomas generales de infección bacteriana. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) establece el diagnóstico. El estudio de función tiroidea suele ser normal. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos, según antibiograma, por vía parenteral y lo más precoz posible. Habitualmente no origina secuelas, pero en algún caso severo puede producir hipotiroidismo permanente.

Tiroiditis subaguda o de de Quervain: consiste en un proceso inflamatorio de la glándula tiroidea con remisión espontánea y cuya duración puede ser desde 1-2 semanas hasta varios meses. La causa raramente puede estar establecida, sugiriéndose una etiología vírica. Suele existir un periodo prodrómico, con fe-

brícula, astenia, artromialgias, odinofagia y disfagia. A continuación, dolor intenso en la región tiroidea que puede irradiarse a la zona mandibular o a los oídos. Se acompaña de fiebre elevada e importante afectación del estado general. Suele llegarse al acmé en 3-4 días y suelen desaparecer en 1 o 2 semanas, aunque en algunos casos el curso es fluctuante y puede durar más de un mes. En más de la mitad de los casos se produce una tirotoxicosis en las primeras semanas, a continuación, se restaura la situación de eutiroidismo y en algunos casos se produce hipotiroidismo como consecuencia de la depleción tiroidea de la fase aguda, que no suele durar más de 2 o 3 meses, recuperándose posteriormente. El tratamiento dependerá de la fase en que se encuentre, en la fase inicial es sintomático con ácido acetilsalicílico; en caso de hipertiroidismo se añadirán β-bloqueantes y evitar el uso de anti-tiroideos; si se produce hipotiroidismo, levotiroxina sódica (LT4).

Tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis linfocitaria crónica: es una inflamación crónica del tiroides de mecanismo autoinmune, cursa con bocio y puede desarrollar hipotiroidismo permanente. Es la causa más frecuente de trastorno tiroideo en la edad pediátrica, más frecuente en niñas. La sintomatología es muy variable y muchos casos cursan de forma asintomática. Los motivos de consulta más frecuentes son bocio, hipocrecimiento y obesidad, expresión del desarrollo de hipotiroidismo. Inicialmente, puede existir una secreción aumentada de hormonas tiroideas. Las pruebas de función tiroidea informarán del estado de la glándula tiroidea en el momento del diagnóstico; suele originar un hipotiroidismo que se manifestará como una deficiencia de T4 total y libre junto con una TSH elevada. La presencia de anticuerpos es clave para el diagnóstico de la enfermedad; los an-

ticuerpos que se detectan son fundamentalmente dos, los antitiroglobulina y los antiperoxidasa; en algunos pacientes aparecen los TBII (anticuerpos que se unen al receptor de TSH, inhibiendo su acción). No tiene tratamiento etiológico; si se instaura un hipotiroidismo debe instaurarse tratamiento con LT4 en dosis variables según la edad y la intensidad del déficit. Dado que el hipotiroidismo puede ser transitorio, debe hacerse una retirada de tratamiento y debe reevaluarse la función tiroidea después de 6-12 meses de evolución. La situación de hipertiroidismo puede requerir tratamiento con propranolol. En caso de eutiroidismo y anticuerpos positivos, la administración de tiroxina no es necesaria, debe monitorizarse la función tiroidea cada 4-6 meses.

4. BOCIO

Se define el bocio como cualquier aumento de tamaño de la glándula tiroidea (>2 desviaciones estándar [DE] para la edad). El volumen tiroideo normal es aproximadamente 1 ml en recién nacidos, y va aumentando con la edad y la superficie corporal. El bocio se clasifica en grados, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grado 0 es no bocio; el grado 1 bocio palpable; el grado 2 bocio visible y el grado 3 bocio voluminoso. El incremento adaptativo de la TSH en respuesta a cualquier factor que altere la síntesis de hormonas tiroideas es determinante de este crecimiento al generar hiperplasia e hipertrofia del epitelio folicular, aunque en el bocio simple las concentraciones séricas de TSH son normales. Las determinaciones analíticas que realizar ante un niño con bocio difuso o nodular se describen en la **Tabla 1**. Las causas más frecuentes de bocio en nuestro entorno son el bocio simple y la tiroiditis de Hashimoto¹⁷.

4.1. Etiopatogenia

4.1.1. Bocio simple o coloide

No se asocia con hipo o hipertiroidismo franco y no es consecuencia de una inflamación o neoplasia. Se han descrito factores genéticos y ambientales causales (consumo de tabaco, infecciones, fármacos y bociógenos). Su incidencia estimada en escolares sanos está entre el 1,9 y el 6,8% y su prevalencia es mayor en adolescentes y mujeres¹⁸.

4.1.2. Bocio endémico

Bocio que afecta a más del 10% de la población general o a más del 20% de niños y adolescentes de una determinada zona geográfica y es consecuencia de una deficiencia de yodo. El déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de bocio a escala mundial, a pesar de los programas de yodación y de la recomendación universal de consumo de sal yodada. En estos casos los valores de TSH pueden estar elevados y ser normales los de T4 libre y normales o elevados los de T3. Las situaciones de deficiencia crónica grave pueden desembocar en un hipotiroidismo franco¹⁹⁻²⁰.

4.1.3. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria

- **Tiroiditis linfocitaria crónica o de Hashimoto.** En el 85-90% de los casos están presentes anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAb) o antitiroglobulina (TGAb). Son bocios normo- (eutiroides) o hipofuncionantes (hipotiroidismo clínico/subclínico) o más raramente hiperfuncionantes (tiroiditis tóxica o hashitoxicosis). Es más frecuente que se presente en niños con alteraciones cromosómicas (síndrome de Down y Turner).

Se trata de un bocio firme y generalmente difuso (progresiva a nodular), de crecimiento lento y no doloroso. El tratamiento con LT4 en el bocio está indicado en casos asociados a hipotiroidismo subclínico con TSH persistentes ≥ 10 mU.

- **Tirotoxicosis o enfermedad de Graves-Basedow.** Se caracteriza por hipertiroidismo y bocio (en más del 90%) secundarios a la presencia de anticuerpos estimulantes contra el receptor de TSH o TSI (presentes en el 95% de los casos)²¹. Es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la infancia. El tratamiento con antitiroideos (metimazol) sigue siendo el de elección en nuestro medio, aunque recientes guías de manejo del hipertiroidismo incluyen la radioablación con yodo radiactivo (RAI) en mayores de 5 años o la tiroidectomía como opciones terapéuticas válidas. En embarazadas con enfermedad de Graves (tratada o no) el paso transplacentario de los TSI puede originar bocio e hiper- o hipotiroidismo fetal y neonatal.

4.1.4. Bocio inflamatorio

- **Tiroiditis aguda:** infección bacteriana del tiroides que cursa con fiebre, bocio difuso, dolor local, enrojecimiento, disfagia y linfadenopatías regionales, con función tiroidea variable. El tratamiento consiste en antibioterapia selectiva y drenaje del absceso si lo precisa.
- **Tiroiditis subaguda de De Quervain:** se sospecha etiología vírica. Cursa con bocio discreto doloroso a la palpación, febrícula, astenia, dolor local y tirotoxicosis al principio del cuadro que evoluciona a eutiroidismo o hipotiroidismo transitorio. Cura sin secuelas

en semanas o meses. Se emplea como tratamiento el ácido acetilsalicílico.

4.1.5. Dishormonogénesis tiroideas

Son errores congénitos en la síntesis de hormonas tiroideas, que se pueden presentar como bocio prenatal, al nacer o posteriormente y suponen el 10-15% de los hipotiroidismos congénitos.

4.1.6. Otras causas

Bocio asociado a determinación de TSH elevada/no suprimida con T4 libre elevada. La causa puede ser la resistencia a las hormonas tiroideas (mutaciones en el gen receptor hormonas tiroideas) o el adenoma hipofisario (exceso de subunidad alfa de TSH).

4.2 Pruebas complementarias

En la evaluación del bocio debe realizarse una valoración de la función tiroidea (**Tabla 5**). La presencia de anticuerpos TPOAb o TGAb confiere un mayor riesgo de disfunción tiroidea, por lo que debiera realizarse en estos casos seguimiento con controles cada 6-12 meses. La ecografía no es imprescindible, salvo la presencia de un bocio asimétrico o adenopatías patológicas asociadas que hicieran sospechar la presencia de un cáncer de tiroides. La yoduria (medición de yodo en orina) no suele realizarse de rutina en la mayoría de los centros, pero sí que se recomienda revisar aportes de yodo en dieta (principalmente el uso de sal yodada).

5. NÓDULO TIROIDEO

El nódulo tiroideo (NT) se define como una lesión dentro de la glándula tiroidea que radiológica-

Tabla 5. Exploraciones complementarias en la valoración del bocio/nódulo tiroideo

TSH, T4 libre, T3 libre	Deben realizarse en todos los pacientes. Orientan la etiología			
	TSH	T4 libre	T3 libre	
Tiroiditis crónica A-I	↑ o N	No ↓	No ↓	
Tiroiditis-fase tirotóxica	↓	No ↑	No ↑	
Tiroiditis-fase recuperadora	↑	No ↓	No ↓	
Tirotoxicosis (hipertiroidismo)	↓/↓/↓	No ↑	No ↑	
Síndromes de resistencia a hormonas tiroideas	No ↑	↑	↑	
Nódulo tiroideo*	No ↑	N	N	
TPOAb TGAb	Útiles para el diagnóstico de tiroiditis autoinmune crónica			
TRAb	Presentes en el 80% de pacientes con enfermedad de Graves			
Calcitonina	Sí se sospecha carcinoma medular de tiroides/síndromes MEN			
Tiroglobulina	Útil en el seguimiento del cáncer de tiroides, pero no discrimina malignidad			
Ecografía de tiroides	Prueba de imagen de elección en la valoración del nódulo tiroideo			
Gammagrafía tiroidea	No es imprescindible en la valoración del bocio o nódulo tiroideo, pero es de utilidad en el caso de sospecha de nódulos hiperfuncionantes			

MEN: neoplasias endocrinas múltiples; **T3:** triyodotironina; **T4:** tiroxina; **TGAb:** anticuerpos antitiroglobulina; **TSH:** tirotropina; **TPOAb:** anticuerpos anti-peroxidasa; **TRAb:** anticuerpos antirreceptor de TSH.

*Nódulo tiroideo: la mayoría se asocia a normofunción de la glándula. Nódulo tóxico: nódulo hipercaptante que se asocia a hipertiroidismo (excepcional).

mente se distingue del resto del parénquima. La frecuencia del NT se incrementa con la edad en la población siendo raros en la edad pediátrica

(0,05-1,8% en niños frente al 5-10% en adultos), aunque el porcentaje de malignidad referido en esta etapa es mucho mayor (5-60%). Teniendo este último punto presente, en líneas generales se considera que la actitud diagnóstico-terapéutica del NT en el niño debe ser la misma que en el adulto, con algunas consideraciones²². La mayoría de los NT se asocian a una función tiroidea normal. Al igual que en el adulto debe descartarse malignidad ante cualquier nódulo (sólido/hipoecoico) mayor de 1 cm. Se aconseja además en la edad pediátrica, realizar el estudio citológico de cualquier lesión sospechosa por sus características clínicas o ecográficas con independencia del tamaño. Son factores de riesgo de malignidad los antecedentes familiares de cáncer de tiroides, los personales de exposición previa a radiación en cuello, y la presencia de manifestaciones extratiroideas compatibles con síndromes asociados con cáncer de tiroides. En la exploración física los nódulos grandes, duros y adheridos a estructuras vecinas o asociados a adenopatías son altamente sospechosos de malignidad²³. La actitud terapéutica se basa en el resultado citopatológico mediante PAAF guiada por ecografía. Se definen seis categorías (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology): 1) no diagnóstica; 2) benigna; 3) atipia o lesión folicular de significado incierto; 4) neoplasia folicular/c. Hürthle o sospecha de neoplasia folicular/Hürthle; 5) sugestivo de malignidad, y 6) malignidad. Ante un NT maligno (PAAF: carcinoma papilar o medular) se realizará tiroidectomía total/subtotal ± vaciamiento ganglionar²⁴. En aquellos casos con diagnóstico de sospecha de neoplasia folicular se indicará cirugía con estudio anatómo-patológico para definir la infiltración de cápsula o diseminación hematógena. Ante una muestra inadecuada o no diagnóstica se debe repetir ecografía y PAAF en un intervalo de tiempo no superior a 3-6 meses. A diferencia de lo que sucede en adultos, una

citología indeterminada se considera de riesgo por lo que, en Pediatría, se preconiza la lobectomía frente a una actitud expectante con la realización de PAAF periódicas. Si el diagnóstico citológico indica benignidad, el seguimiento se hará con control ecográfico en 6-12 meses considerándose la cirugía ante nódulos ≥ 4 cm (sobre todo si son sólidos) o con un crecimiento $>50\%$ del volumen o $\geq 20\%$ en al menos dos dimensiones o ante la aparición de signos ecográficos sospechosos.

Adenomas tóxicos (hiperfuncionantes). Causan hipertiroidismo y muestran hipercaptación en el estudio gammagráfico (nódulos hipercaptantes-calientes). Son raros en la edad pediátrica.

5.1. Pruebas complementarias

Ecografía de tiroides: es la prueba inicial de elección en el estudio de un nódulo tiroideo. Debe realizarse en todos los pacientes con un nódulo palpable a la exploración o con un incidentaloma radiológico (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética nuclear o tomografía de emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa). La ecografía nos permite delimitar el tamaño, así como las características del nódulo que hacen sospechar malignidad, como la presencia de un nódulo único, sólido, de márgenes irregulares, con microcalcificaciones, importante vascularización intranodal o asociación a adenopatías patológicas. En el niño el cáncer de tiroides también puede presentarse como una lesión infiltrativa difusa en la glándula²⁵.

Marcadores séricos:

- Función tiroidea (TSH/T4 libre): no es discriminativa de malignidad, pero valores nor-

males descartarían un posible hipotiroidismo o hipertiroidismo asociado.

- Tiroglobulina (TG): es una glicoproteína secretada exclusivamente por las células foliculares tiroideas. No discrimina malignidad en la valoración inicial del nódulo tiroideo. Sin embargo, sí es un marcador muy útil en el seguimiento tras la exéresis del cáncer diferenciado de tiroides (CDT).
- Calcitonina: es secretada por las células C (parafoliculares) del tiroides y es útil en el diagnóstico y seguimiento del cáncer medular de tiroides. No está establecido su valor coste-efectividad en niños en el diagnóstico inicial del NT salvo sospecha clínica.
- Anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb) y anti-tiroglobulina (TGAb): son de utilidad para el diagnóstico de tiroiditis linfocitaria crónica pero no excluyen malignidad.

PAAF guiada por ecografía: es la prueba con mejor coste-efectividad para la evaluación del NT. En niños se recomienda siempre realizar PAAF guiada por ecografía, que es una prueba sensible y específica en Pediatría, al igual que en adultos, aunque los resultados dependen enormemente de la experiencia del centro²⁶⁻²⁸.

Gammagrafía: prueba de poco valor predictivo salvo en nódulos hiperfuncionantes.

TAC cervical y tórax: no se recomiendan de rutina en la evaluación inicial del NT²⁷.

Estudios de genética molecular: actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar su uso de forma rutinaria²⁹.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Esteban Mayayo Dehesa, autor del protocolo de 2011 (Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatri*. 2011;1:150-65).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayayo E, Rodríguez Arnao D, del Valle J. Encuesta 1996 del Real Patronato de prevención y atención a personas con minusvalía sobre hipotiroidismo congénito: datos de 567 pacientes detectados por *screening* neonatal. XX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Barcelona, 30 de abril-1 y 2 de mayo de 1998.
2. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Jara A (ed.). *Endocrinología*. 2.ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 185-99.
3. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, *et al*. Consensus guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:363-84.
4. Jacob H, Peters C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Oct;100(5):260-3.
5. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, *et al*. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2290-303.
6. Moreno JC. Dishormonogenesis tiroidea. En: Diéguez C, Yturriaga R (eds.). *Actualizaciones en Endocrinología: tiroides*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 189-204.
7. Moreno JC, Van der Hout C, Kloolwsk W. Functional analysis of DEHAL 1 gene mutations in the patients with infantile hypothyroidism. *Horm Res*. 2006;65 (suppl 4):31.
8. Moreno JC, Visser TS. New phenotypes in thyroid dishormogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev*. 2007;10:109-17.
9. Ares Segura S, Temboury Molina C, Chueca Guindulain MJ, Grau Bolado G, Alija Merillas MJ, Caimari Jaume M, *et al*. Recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento del feto y del recién nacido hijo de madre con patología tiroidea autoinmune. *Anal Pediatr (Barc)*. 2018; 84(4):195-262.
10. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G; Spanish Preterm Thyroid group. Iodine during the neonatal period: too little, too much? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20 Suppl 1:163-6.
11. Mayayo E, Puga B, Valle A. Desarrollo psicomotor en el hipotiroidismo congénito. En: Diéguez C, Yturriaga R (eds.). *Actualización en Endocrinología: tiroides*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 151-72.
12. Mayayo E, Ferrández-Longás A, Labarta JI. Hipotiroidismo congénito. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias*. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 907-23.
13. Letarte J, Garragorri JM. Congenital hypothyroidism: laboratory and clinical investigation of early detected infants. En: Collu R, Ducherme JR, Guyda HS (eds.). *Pediatric Endocrinology*. 2.ª edición. Raven Press; 1989. p. 449-71.

14. Ares S, Quero J, Morreale G. Iodine balance, iatrogenic excess and thyroid dysfunction in premature newborns. *Seminars in Perinatology*. 2008 Dec;32(6):407-12.
15. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2959-67.
16. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, *et al*. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5314-20.
17. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Bocio difuso y nodular no tóxico y neoplasia de tiroidea. En: Kkronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.). *Williams, tratado de endocrinología*. Elsevier; 2009. p. 419-50.
18. Huang SA. Thyromegaly. En: Lifshitz F (ed.). *Pediatric Endocrinology*. Vol. 2. 5.ª edición. Informa Health Care; 2007. p. 443-53.
19. Oyarzábal M, Chueca M, Berrade S. Nódulo tiroideo en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2(Suppl):53-7.
20. Hermoso López F, Nieto Cuartero JA, Pastor Peidró JA, Rivas Crespo F. Capítulo. 16. Bocio y nódulo tiroideo. En: *Libro de consenso en endocrinología pediátrica. Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica de la SEEP [en línea] [consultado el 15/01/2018]. Disponible en: www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/consenso/cap16.pdf*
21. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al*. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-428.
22. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenista S, Cerutti JM, *et al*. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59.
23. Niedzela M. Pathogenesis, diagnosis, and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13:427-53.
24. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
25. Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology*. 2005;235:604-13.
26. Bargren AE, Meyer-Rochow GY, Sywak MS, Delbridge LW, Chen H, Sidhu SB. Diagnostic utility of fine-needle aspiration cytology in pediatric differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2010;34:1254-60.
27. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crinò A, Andreo M, *et al*. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4644-8.
28. Izquierdo R, Shankar R, Kort K, Khurana K. Ultrasound-guided fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules in children and adolescents. *Thyroid*. 2009;19(7):703-5.
29. Mostoufi-Moab S, Labourier E, Sullivan L, LiVolsi V, Li Y, Xiao R, *et al*. Molecular testing for oncogenic gene alterations in pediatric thyroid lesions. *Thyroid*. 2018;28(1):60-7.

