

# Hipertiroidismo en infancia y adolescencia

María Sanz Fernández, M.<sup>a</sup> Dolores Rodríguez Arnao

Sección de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría y Áreas Específicas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Sanz Fernández M, Rodríguez Arnao MD. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:157-69.



## RESUMEN

El hipertiroidismo es una alteración muy infrecuente en infancia y adolescencia, pero cuando comienza a estas edades suele ser de presentación muy grave.

Revisamos en este capítulo, según las recientes guías clínicas internacionales y teniendo en cuenta nuestra experiencia personal, la definición, etiología, signos y síntomas, diagnóstico y tratamientos recomendados en hipertiroidismo.

**Palabras clave:** hipertiroidismo; enfermedad de Graves; enfermedad tiroidea autoinmune; bocio; anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI); T4L; TSH; ecografía tiroidea; gammagrafía tiroidea; fármacos antitiroideos; metimazol; carbimazol; propiltiouracilo; tiroidectomía; yodo radioactivo; levotiroxina; oftalmopatía de Graves.

## Childhood hyperthyroidism

### ABSTRACT

Hyperthyroidism is an uncommon disorder in childhood and adolescence, but it is usually very severe when it presents at these ages.

We review in this chapter, according to the last international guidelines and our personal experience, the definition, etiology, clinical signs and symptoms, diagnosis and recommended therapies in hyperthyroidism.

**Key words:** hyperthyroidism, Graves' disease, autoimmune thyroid disorder, goiter, thyroid stimulating antibodies (TSI); FT4; TSH; thyroid echography; thyroid scan; antithyroid drugs; methimazole; carbimazole; propyl thiouracil; thyroidectomy; radioactive iodine; Levothyroxine; Graves' ophthalmopathy.

## 1. INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo se define como el aumento de hormonas tiroideas producidas en la glándula tiroidea. La tirotoxicosis indica la situación metabólica producida por los niveles elevados de hormonas tiroideas.

## 2. PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El hipertiroidismo (HT) es una enfermedad rara en la edad pediátrica y en la adolescencia, constituye aproximadamente el 5% de los casos totales de HT. Se presenta en 1-3/100 000 personas. Solamente un 15% de esta patología comienza antes de los 10 años. La adolescencia suele ser la etapa de mayor incidencia. Es más frecuente en mujeres (5:1).

## 3. ETIOPATOGENIA

En la **Tabla 1** se resumen las causas de hipertiroidismo<sup>1-3</sup>.

La causa más frecuente (95% de los casos) es la enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional (**enfermedad de Graves**).

La enfermedad de Graves es causada por la acción de anticuerpos IgG estimulantes del receptor de TSH (*thyroid stimulating immunoglobulins* [TSI]). Inicialmente denominados *long acting thyroid stimulators* (LATS)<sup>4</sup>. Pueden también denominarse *thyroid receptor antibodies* (TRAb), teniendo en cuenta que pueden ser estimulantes o bloqueantes del receptor de TSH. Las TSI son predominantemente IgG 1 y se unen al dominio extracelular del receptor de TSH (TSH-R) provocando un efecto estimulante

**Tabla 1.** Clasificación etiológica del hipertiroidismo

<b>1. Hipertiroidismo</b>
<b>A. Autoinmune</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Graves. Anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI)</li> <li>• Enfermedad de Graves neonatal. Transferencia placentaria de anticuerpos maternos (TSI)</li> <li>• Hashitoxicosis. Fase tirotóxica de la tiroiditis linfocitaria crónica de Hashimoto. Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos (ATPO)</li> </ul>
<b>B. De origen tiroideo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nódulos tiroideos autónomos hiperfuncionales:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Único: adenoma tiroideo tóxico</li> <li>– Múltiples: bocio polinodular hiperfuncional</li> </ul> </li> <li>• Síndrome de McCune-Albright. Proteína Gs-<math>\alpha</math> (mutación activadora)</li> <li>• Tiroiditis subaguda/vírica/bacteriana/radioterápica. Destrucción de tejido tiroideo y liberación de hormonas tiroideas</li> <li>• Mutaciones activadoras del receptor de TSH (hipertiroidismo no autoinmune familiar, herencia dominante, congénito)</li> </ul>
<b>C. Exceso de gonadotropina coriónica</b>
Coriocarcinoma, mola hidatídica (adolescencia/edad adulta) (HCG elevada, cadenas alfa comunes con TSH)
<b>D. Hipersecreción de TSH hipofisaria</b>
Adenoma tiroideo secretor de TSH
<b>2. Iatrogénico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta excesiva de hormonas tiroideas (accidental o inducida, facticia)</li> <li>• Por fármacos: amiodarona, heparina, anfetaminas, antirretrovirales, anticuerpos monoclonales.</li> <li>• Sobrecarga de yodo. Efecto Yodo-Basedow (en zonas deficientes de yodo)</li> </ul>
<b>3. Hipertiroxemia con valores de TSH normales/elevados</b>
Resistencia a las hormonas tiroideas. Mutación del receptor beta de hormonas tiroideas (síndrome de Refetoff)

del folículo tiroideo y una sobreproducción y liberación de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), con hipertrofia/hiperplasia de los folículos tiroideos con contenido escaso de material coloide.

Estos anticuerpos TSI son detectables en plasma en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos casos y con frecuencia en la infancia, pueden ser negativos. Aproximadamente el 75% de los pacientes con enfermedad de Graves tiene además anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y el 25-55% antitiroglobulina (ATg). La etiopatogenia consiste en una susceptibilidad genética que interacciona con factores endógenos y ambientales. Los mecanismos involucrados son desconocidos y no se ha descrito un gen único responsable. Los linfocitos intratiroideos son la mayor fuente de producción de TSI.

La inflamación intratiroidea (tiroiditis autoinmune) también produce citoquinas, interleucina-1, TNF- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , que inducen la expresión de moléculas CD8+, CD54, CD40. El antígeno humano leucocitario (HLA) en los haplotipos HLA-DR4 y DR5 se asocian a riesgo de bocio, tiroiditis y enfermedad de Graves. La forma HLA-DR3 a la variante de tiroiditis atrófica.

La enfermedad tiroidea autoinmune es la alteración autoinmune órgano-específica de mayor prevalencia en seres humanos. Su presentación puede variar desde la enfermedad tiroidea hiperfuncional (enfermedad de Graves) a la enfermedad tiroidea autoinmune hipofuncional (tiroiditis de Hashimoto), según predominen respectivamente los anticuerpos del receptor de TSH (TSHRab) estimulantes (TSI) o bloqueantes (TSHRb). Los anticuerpos ATPO y ATg coexisten en ambas alteraciones. Puede asociarse a otras patologías autoinmunes.

La **tiroiditis de Hashimoto** es la causa más frecuente de bocio e hipotiroidismo en la infancia y, al igual que la enfermedad de Graves, tiene etiología autoinmune. La fase inicial puede cursar con hipertiroidismo por rotura de folículo

los tiroideos inducida por los anticuerpos ATPO, **hashitoxicosis**. Suele ser de carácter leve y transitoria, evolucionando a hipofunción tiroidea.

El **HT neonatal** deriva generalmente de la transferencia placentaria de anticuerpos TSI desde una madre con enfermedad de Graves. Es una situación generalmente transitoria, aunque en algunos casos por mutaciones activadoras del receptor de TSH puede ser permanente.

#### 4. CLÍNICA

El cuadro clínico de HT presenta múltiples signos y síntomas (**Tabla 2**)<sup>1-3</sup>.

La clínica del hipertiroidismo en la infancia y adolescencia es de presentación lenta e insidiosa, lo que demora el diagnóstico en ocasiones varios meses por síntomas inespecíficos: el aumento de actividad adrenérgica por el exceso de hormonas tiroideas puede apreciarse como taquicardia con palpitaciones, nerviosismo –que se puede manifestar como trastorno del aprendizaje o falta de atención–, irritabilidad, excitabilidad fácil, insomnio, cansancio, aumento del número de deposiciones, pérdida de peso incluso con aumento de ingesta alimentaria. En niñas puberales puede confundir

**Tabla 2.** Signos y síntomas clínicos en hipertiroidismo en infancia y adolescencia

Bocio	Pérdida de peso
Taquicardia, palpitaciones	Temblor fino distal
Nerviosismo	Intolerancia al calor
Diaforesis excesiva	Reflejos exaltados
Exoftalmos	Diarrea
Aumento del apetito	Hiperactividad, mala concentración

se la delgadez por hipertiroidismo con trastornos de la conducta alimentaria.

Es frecuente la sudoración profusa y aumento de la presión arterial. Puede apreciarse temblor fino distal en la exploración. El hipertiroidismo aumenta la velocidad de crecimiento.

Característica de la enfermedad de Graves es la asociación con oftalmopatía infiltrativa, afectación ocular que cursa con exoftalmos, proptosis, quemosis y oftalmoplejía. En la infancia y la adolescencia no suele ser una afectación grave. Es característica la presencia de bocio difuso.

Si el HT se inicia antes de la pubertad, puede retrasar el inicio puberal, y si se presenta en niñas posmenárquicas puede generar alteraciones menstruales como polimenorrea y, menos frecuentemente, oligomenorrea. En los varones puede aparecer ginecomastia.

Existen otras manifestaciones menos frecuentes: oftalmopatía grave, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, mixedema pretibial y miopatía tirotóxica.

El **HT fetal/neonatal** es una situación potencialmente grave, por lo que resulta fundamental un tratamiento precoz. También es muy importante un correcto tratamiento del hipertiroidismo materno durante el embarazo. El HT fetal puede asociarse a retraso del crecimiento intrauterino, *hydrops fetalis* y muerte intraútero. Puede detectarse por taquicardia y arritmias, y es frecuente el nacimiento prematuro. El recién nacido puede presentar irritabilidad, diarrea, escasa ganancia ponderal, vómitos, taquicardia, bocio difuso y exoftalmos. El inicio de los síntomas suele ser a las 48 horas de vida o a los 8-9

días, al desaparecer el efecto de los fármacos antitiroideos de la madre y al aumentar la actividad de la 5' monodesyodinasas, aumentando la producción de T3 a partir de T4 plasmática. La vida media de los anticuerpos antitiroideos maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días, aunque el estímulo tiroideo puede mantenerse hasta 12 semanas. A las 48 semanas de vida, prácticamente todos los pacientes han alcanzado la remisión completa.

Los TSI pueden estar presentes en la madre gestante con enfermedad de Graves, aunque haya sido tratada previamente con cirugía/yodo radioactivo y esté en tratamiento con L-tiroxina por hipotiroidismo posterior.

Otras enfermedades autoinmunes que pueden asociarse: diabetes *mellitus* tipo 1, enfermedad celíaca, enfermedad de Addison (síndrome de Schmidt), vitíligo, alopecia *areata*, anemia por deficiencia de B<sub>12</sub>, miastenia *gravis*, alergias y asma.

La enfermedad tiroidea autoinmune es más frecuente en pacientes con alteraciones cromosómicas como síndrome de Turner y síndrome de Down.

## 5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico puede efectuarse después de desencadenantes o factores de riesgo presentes: estrés médico o quirúrgico, infecciones previas, fármacos (amiodarona, compuestos yodados), irradiación.

El diagnóstico analítico se realizará determinando en sangre niveles de tiroxina libre (T4L) y tirotropina (TSH). Niveles elevados de T4L con

TSH suprimida son característicos de hipertiroidismo.

Los niveles de T3 libre pueden estar aumentados en T3-tirotoxicosis, cursando con TSH y T4L normales, o elevados de forma simultánea con la T4L alta y la TSH suprimida, en hipertiroidismo.

En etapas tempranas de la enfermedad, únicamente la TSH podría estar suprimida, cursando con valores normales de T4L (hipertiroidismo subclínico). Los valores de tiroglobulina están directamente relacionados con el tamaño tiroideo.

Los anticuerpos TSH-R positivos se detectan en la mayoría de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional (enfermedad de Graves), aunque en algunos casos pueden ser negativos. Los estimulantes (TSI) son los que predominan y estimulan el receptor de TSH, pero también pueden estar presentes los bloqueantes (TSHRb) en títulos menores. La determinación de TSI/TSHRb es de utilidad en la predicción de recidivas, evolución y diagnóstico de HT neonatal.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con enfermedad de Graves tiene además ATPO y el 25-55% ATg; estos anticuerpos también se detectan en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune hipofuncional (tiroiditis de Hashimoto), que corresponde al espectro continuo de la enfermedad tiroidea de origen autoinmune.

En el caso muy infrecuente de un tumor productor de TSH, existirían, con clínica de HT y bocio, valores elevados de T4L y también de TSH; estaría indicada la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN) para localizarlo anatómicamente.

En hipertiroidismo por exceso de yodo los niveles de yodo en orina (yoduria) estarían elevados (normal <200 µg/l).

De forma infrecuente, en el diagnóstico diferencial analítico se podrían encontrar valores elevados de T4L y TSH, pero con clínica de hipotiroidismo, lo que orientaría al diagnóstico de resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas.

En las tiroiditis agudas con fase inicial hiperfuncional son orientativas la velocidad de sedimentación elevada y el proteinograma, también se encontrarían elevados los niveles de tiroglobulina, al destruirse el folículo tiroideo.

En el hipertiroidismo inducido por ingesta excesiva de hormonas tiroideas (iatrogénica, facticia) no hay captación tiroidea en gammagrafía y los niveles de tiroglobulina plasmática están disminuidos.

Las exploraciones morfológicas son necesarias en el caso de bocio, la ecografía tiroidea en bocios difusos y la gammagrafía tiroidea en el caso de hipertiroidismo con bocio nodular. Generalmente no hay indicación para tomografía axial computarizada TAC, RMN o tomografía por emisión de positrones (PET) tiroideas. La maduración ósea debe ser controlada radiológicamente, suele estar aumentada igual que la talla.

## 6. TRATAMIENTO

El tratamiento del hipertiroidismo inicial, de mantenimiento y a largo plazo/definitivo es complejo<sup>5-9</sup>.

Nos centraremos en el tratamiento de la enfermedad de Graves, al ser la causa más frecuente. No existe un tratamiento que corrija la alteración autoinmune de la enfermedad de Graves, el objetivo del tratamiento es disminuir el exceso de producción de hormona tiroidea y lograr el eutiroidismo. El tratamiento actual incluye varias opciones: la medicación antitiroidea, el tratamiento con radioyodo ( $I-131$ ) y la tiroidectomía total o subtotal. No existe una cura específica y los diversos tratamientos no están exentos de complicaciones.

Existe controversia sobre el tratamiento óptimo en niños y adolescentes, aunque la mayoría de los endocrinólogos pediátricos sigue utilizando los fármacos antitiroideos como primera opción terapéutica.

El control inicial de los síntomas se realiza con  **$\beta$ -bloqueantes** para ayudar a acortar la duración de la mayoría de los síntomas mientras comienza el efecto de los fármacos antitiroideos. El  $\beta$ -bloqueante más usado es el propranolol (en dosis de 0,5-2 mg/kg/día), cada ocho horas, hasta que disminuyan la taquicardia, la sudoración y el nerviosismo. Se retiran progresivamente, en aproximadamente dos semanas, coincidiendo con el comienzo de la actividad de los fármacos antitiroideos de síntesis. Los fármacos  $\beta$ -bloqueantes deben evitarse en pacientes con asma e insuficiencia cardiaca, y en aquellos en los que la tirotoxicosis es la causa del fallo cardiaco.

### 6.1. Fármacos antitiroideos: tionamidas

Siguen siendo el tratamiento de primera elección en niños y adolescentes<sup>7-9</sup>. No se recomienda su uso en el caso de bocio multinodular o nódulo solitario, porque en estos casos la remisión raramente ocurre, aunque se usan en la

fase inicial para controlar gradualmente el estado hipermetabólico antes del tratamiento definitivo.

Incluyen el propiltiouracilo (PTU), el metimazol (MTZ) y el carbimazol (CBZ) (sustancia inactiva que decarboxila a MTZ en el hígado).

Los fármacos antitiroideos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas, actuando como sustratos preferentes de la peroxidasa tiroidea, inhiben el acoplamiento de yodotironinas y también interfieren en la oxidación y unión de yodo a la célula tiroidea; el PTU, a su vez, inhibe la conversión periférica de T4 a T3. Poseen también efectos inmunosupresores, disminuyen la concentración de TSHRAb. Las principales ventajas del MTZ o CBZ frente al PTU son que puede administrarse en una sola dosis diaria (aunque generalmente se reparte en 2-3 dosis diarias), y que la incidencia de efectos secundarios graves es menor.

La elección del fármaco antitiroideo varía según el país. En España, se usan de primera elección el MTZ o CBZ. El PTU actualmente solo es de primera elección durante el primer trimestre de gestación y en fases de pregestación programada, por los graves efectos secundarios. También en el caso de crisis tirotóxica el PTU se considera más útil, al inhibir la conversión de T4 en T3. Ninguno de ellos actúa sobre la liberación de las hormonas tiroideas ya formadas, este es el motivo por el cual puede tardarse semanas en normalizar las cifras de hormonas tiroideas.

La dosis inicial de MTZ o CBZ para bloquear la producción de hormonas tiroideas es 0,5-1 mg/kg/día (máximo 30 mg/día), puede administrarse una vez al día, aunque generalmente se comienza

dividiendo la dosis cada 8-12 horas. La dosis de PTU es de 5-10 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), administrado cada ocho horas.

Existen dos opciones de tratamiento:

- Bloquear la producción de hormonas tiroideas mediante fármacos antitiroideos y prevenir el hipotiroidismo añadiendo levotiroxina. Las ventajas de esta opción son:
  - Menor número de episodios de hiper o hipotiroidismo.
  - Menor número de analíticas y de visitas al hospital.

Suele ser necesario añadir levotiroxina en dosis sustitutivas (1-2 µg/kg/día por vía oral) a las 6-12 semanas de iniciar el tratamiento. Se mantiene el tratamiento aproximadamente dos años, aunque en niños a veces son necesarios tratamientos prolongados, superiores a cinco años, para alcanzar la remisión.

- Disminuir progresivamente las dosis de fármacos antitiroideos hasta alcanzar niveles de T4L y TSH dentro de la normalidad, alcanzando un estado de eutiroidismo sin necesidad de añadir levotiroxina. Las ventajas de esta opción son:
  - Mejora del cumplimiento terapéutico al tomar solo una medicación.
  - Menor número de efectos secundarios de la medicación, al ser una dosis más baja, ya que la mayoría de efectos secundarios son dosis dependientes.

En esta opción de tratamiento se realiza una reevaluación a las 2-6 semanas, en el caso de buena evolución, si se consigue el eutiroidismo, estas dosis se van reduciendo alrededor de un 30-50%; posteriormente, se realizan controles periódicos cada 6-8 semanas para lograr un estado de eutiroidismo sin añadir levotiroxina, manteniéndose el tratamiento en dosis bajas durante un año o año y medio, aunque en niños a veces son necesarios tratamientos prolongados.

Según las últimas revisiones, esta última sería la opción más recomendable, por ser dosis menores y los efectos secundarios ser dosis-dependientes. En nuestra práctica, la terapia bloqueante es muy eficaz y el efecto inmunosupresor de estos fármacos sobre los niveles de TSI se logra con dosis altas mantenidas, lo que favorece las remisiones.

El pico máximo de respuesta a la medicación antitiroidea se alcanza a las 4-6 semanas de iniciado el tratamiento. Un estado permanente de HT pasados 3-4 meses de iniciado el tratamiento sugiere la necesidad de aumentar la dosis de fármacos antitiroideos, aunque antes debe comprobarse el adecuado cumplimiento terapéutico.

Antes de suspender los fármacos antitiroideos después del tiempo considerado, comprobar que los valores de TSI están negativos.

Los niveles séricos de TSH pueden permanecer suprimidos durante meses en pacientes con HT de larga evolución, y ello no es motivo de aumentar la dosis de fármacos antitiroideos, por lo tanto, determinaciones precoces de TSH pueden no ser valorables, debiendo determinarse siempre T4L como control de eutiroidismo y dosis óptima.

En menos del 30% de los pacientes pediátricos se consigue la remisión de la enfermedad después de dos años de tratamiento con fármacos antitiroideos. La remisión se define como un periodo de normofunción tiroidea de al menos doce meses después de suspender los fármacos antitiroideos y ausencia de recidivas durante el seguimiento posterior. Existen algunos factores que parecen estar relacionados con peores tasas de remisión: sexo masculino, menor edad cronológica en el momento del diagnóstico, bocio grande, pacientes prepúberes, menor índice de masa corporal, oftalmopatía, recaídas previas, niveles elevados de T4L o de TSI.

Los efectos secundarios (Tabla 3) de la medicación antitiroidea son más frecuentes en niños que en adultos, y se pueden ver en hasta el 20-30% de ellos, algunos son dependientes de dosis y otros idiosincrásicos. En la mayoría de los casos son leves, aunque existen algunos graves que obligan a suspender la medicación. Los efectos secundarios suelen aparecer, en el 90% de los casos en que se presenten, en los primeros tres meses de tratamiento.

En las madres con hipertiroidismo está permitida la lactación manteniendo el tratamiento con MTZ. En gestación y lactancia las dosis de antitiroideos serán las mínimas posibles para normalizar T4L plasmática, sin intentar normalizar niveles de TSH.

Una de estas complicaciones graves del tratamiento, que se observa con ambas medicaciones, aunque de forma más frecuente con el PTU, es la agranulocitosis, que cursa con síntomas de síndrome febril con afectación orofaríngea y úlceras mucosas. Ante estos casos de fiebre o enfermedad intercurrente, debe interrumpirse inmediatamente la medicación y

**Tabla 3.** Efectos secundarios de los fármacos antitiroideos

Complicación	Incidencia aproximada (%)
Aumento leve de las transaminasas	30
Leucopenia leve	25
Rash <sup>a</sup>	9
Urticaria <sup>a</sup>	4,5
Artritis <sup>b</sup>	2,4
Náuseas <sup>a</sup>	1,1
Agranulocitosis <sup>b,c</sup>	0,4
Hepatitis <sup>b</sup>	0,4
Vasculitis <sup>b</sup>	Raro
Hipotrombinemia <sup>b</sup>	Raro
Trombocitopenia <sup>b</sup>	Raro
Anemia aplásica <sup>b</sup>	Raro
Síndrome nefrótico <sup>b</sup>	Raro
Necrosis hepática aguda <sup>b</sup>	Raro

<sup>a</sup>Puede responder favorablemente al cambio por otro fármaco antitiroideo.

<sup>b</sup>Precisa la suspensión de toda medicación antitiroidea.

<sup>c</sup>Tratamiento: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Embriopatía por metimazol/carbimazol en primer trimestre de gestación: atresia de coanas y aplasia *cutis*.

realizar una analítica urgente (hemograma, leucocitos y fórmula).

Otro efecto secundario grave es la hepatitis, que ocurre más frecuentemente y con mayor riesgo con el PTU, y puede ser grave y fulminante.

Se ha de advertir a las familias que deben suspender la medicación y acudir a un Servicio de Urgencias en el caso de fiebre, enfermedad intercurrente, ictericia, orina oscura o heces pálidas.

Si se presenta una recidiva después de completar el curso completo de antitiroideos debe contemplarse una terapia más definitiva. Existe una gran controversia acerca del tratamiento definitivo en los pacientes que recaen, en los que no se logra una remisión completa, o que han padecido efectos secundarios de la medicación antitiroidea. Optar por la cirugía o el radioyodo generalmente depende de la experiencia de cada centro.

### 6.2. Cirugía tiroidea. Tiroidectomía total

Es una alternativa cuando no se tolera la medicación antitiroidea, en caso de recidiva tras ella, en pacientes con oftalmopatía grave, bocios de gran tamaño, bocios multinodulares o con nódulos autónomos de gran tamaño. Debe realizarse por cirujanos expertos en patología tiroidea, que realicen una tiroidectomía total o casi total, evitando lesionar nervios recurrentes (actualmente se monitoriza la inervación de la glándula y son identificados) y paratiroides<sup>10</sup>. Los pacientes deben estar en normofunción tiroidea para la intervención, con el objeto de prevenir una posible crisis tiroidea. Las posibles complicaciones de la cirugía incluyen hipoparatiroidismo permanente, lesiones del nervio recurrente y cicatrices queiloideas.

### 6.3. Yodo radioactivo terapéutico (I-131)

Indicado en recidivas del hipertiroidismo después de tratamiento completo con fármacos antitiroideos. En caso de recurrencia tras la cirugía, la mayoría de los autores recomiendan el uso de radioyodo, ya que el riesgo de complicaciones es mayor en una segunda intervención.

Totalmente contraindicado en gestación y lactancia, puede ser necesario un test de embarazo

previo en mujeres puberales. No afecta a la fertilidad ni tiene efectos secundarios sobre la descendencia, aunque siempre se recomienda no intentar la gestación en por lo menos seis meses después de su administración (mujeres y varones).

Según las recomendaciones del Comité de Efectos Biológicos de Radiaciones Ionizantes (BEIR), por riesgos teóricos no se recomienda I-131 en menores de 5 años y en los pacientes entre 5-10 años hay que evitar >10 mCi de I-131. Suele emplearse en edad puberal, manteniendo antes tratamiento con antitiroideos.

En caso de oftalmopatía grave, infrecuente en la infancia, puede empeorar tras el tratamiento con radioyodo, por lo que sería necesario tratamiento previo con glucocorticoides y mejor si es posible indicar cirugía tiroidea.

Otro posible efecto adverso del radioyodo es el desarrollo de hiperparatiroidismo, siempre asegurar niveles normales previos de vitamina D.

Los fármacos antitiroideos se suspenden siete días antes de recibir I-131 y se reinician tres días después, pudiendo controlar síntomas de hiperfunción tiroidea manteniendo  $\beta$ -bloqueantes.

En glándulas tiroideas grandes, superiores a 80 gramos de tejido estimado, puede no ser efectivo y ser preferible cirugía.

Efectos secundarios del I-131 pueden ser náuseas leves y dolor local en cara anterior del cuello, que pueden requerir tratamiento sintomático y antiinflamatorios. Muy rara vez desencadena crisis tirotóxica, relacionada con niveles muy elevados de T4L pretratamiento.

Deben controlarse los niveles de vitamina D para evitar hipocalcemias posteriores.

Los pacientes que reciben I-131 deben evitar el contacto con otros niños de familia/colegio, sobre todo con menores de tres años de edad, durante al menos siete días tras la dosis, aunque al ser  $<33$  mCi las dosis recibidas no precisen ingreso en aislamiento hospitalario. La dieta pobre en yodo, utilizada en neoplasias tiroideas preablación con I-131, no está indicada porque aumenta la radiación corporal por mayor concentración de isótopo circulante.

El tamaño tiroideo disminuye significativamente con este tratamiento. La glándula tiroides comienza a disminuir de tamaño aproximadamente a las 8 semanas de haber recibido el I-131.

Si a los 6 meses de la administración del I-131 persiste hipertiroidismo, se requiere una segunda dosis de I-131<sup>10,11</sup>. En pacientes con síndrome de Down, el yodo radioactivo debe evitarse siempre que sea posible por la frecuencia mayor de alteraciones hematológicas en estos pacientes<sup>12,13</sup>.

#### 6.4. Tratamiento de la crisis tirotóxica

La crisis tirotóxica es aquella situación en la que existe un incremento de los síntomas de hiperfunción tiroidea, con peligro para la vida; es una emergencia médica y debe iniciarse el tratamiento ante la sospecha clínica, sin esperar resultados de determinaciones analíticas.

Generalmente ocurre en el contexto de un HT no controlado. Los desencadenantes incluyen: exceso de yodo (por ejemplo por amiodarona), cirugía, yodo radiactivo, suspensión brusca de la medicación antitiroidea, infecciones, trau-

matismos, accidentes, cetoacidosis diabética, enfermedades graves asociadas, etc.

La clínica se deriva de un estado hipermetabólico que afecta de forma directa al sistema cardiovascular: taquicardia, nerviosismo, ansiedad, hipertensión arterial, exoftalmos, temblor, intolerancia al calor, hipertermia, náuseas, vómitos, sudoración profusa, delirio, agitación. Se han descrito arritmias, *shock* y coma. El fallo cardiaco es raro en Pediatría, salvo en neonatos y adolescentes mayores muy comprometidos.

El tratamiento debe realizarse preferentemente en una Unidad de Cuidados Intensivos e incluye medidas de soporte y tratamiento de la enfermedad precipitante.

Entre las **medidas generales** se incluye el mantenimiento de la vía aérea, generalmente no se necesita apoyo respiratorio, pero en caso de necesidad puede ser de utilidad la mascarilla laríngea si la intubación se complica por bocios grandes. En caso de intubación, esta debe llevarse a cabo con la mínima estimulación de receptores simpáticos y es útil la premedicación con benzodiazepinas, se deben evitar los anticolinérgicos (atropina) por su efecto taquicardizante, tampoco se debe usar ketamina como anestésico, por ser un potente estimulador del sistema simpático. Se deben utilizar los relajantes con menos efectos cardiovasculares (el vecuronio tiene menos efecto vagolítico que el pancuronio).

Se precisan antitérmicos como el paracetamol, también podría utilizarse clorpromazina o mepredina, estando contraindicado el uso de ácido acetilsalicílico ya que aumenta la tiroxina libre. Una adecuada reposición hidroelectrolítica generalmente se inicia con infusión intra-

venosa de 10-20 cc/kg de suero salino fisiológico o Ringer, continuándose posteriormente con soluciones con glucosa. También se precisan  $\beta$ -bloqueantes (propranolol) para aliviar los síntomas adrenérgicos (evitar propranolol si existe insuficiencia cardiaca congestiva).

El tratamiento específico incluye<sup>14</sup>:

**1. Bloqueo de liberación de hormonas tiroideas:** se usa yodo en dosis farmacológicas. Su efecto es inmediato y dura 2-3 semanas. Debe administrarse al menos una o dos horas después de los fármacos antitiroideos. Existen varias opciones:

- Solución yodo-yodurada, gotas de Lugol: 1-10 gotas cada 6-8 horas, vía oral.
- Otras opciones: yoduro potásico, solución saturada, yoduro sódico en infusión IV lenta, contrastes yodados: ácido yopanoico o ipodato sódico, vía oral.

**2. Inhibidores de la síntesis de hormonas tiroideas: fármacos antitiroideos:** el PTU es el fármaco de elección, por inhibir además la conversión de T4 en T3. Dosis: 5-10 mg/kg/día por vía oral cada 8 horas. En pacientes inconscientes puede ser necesario usar vía nasogástrica o rectal. De segunda elección: MTZ o CBZ: dosis: 0,5-1 mg/kg/día por vía oral cada 6 horas.

**3. Inhibidores de la conversión periférica de T4 a T3:**

- Glucocorticoides: también inhiben la hipersecreción tiroidea. Dexametasona en dosis de 0,1 mg/kg cada 4 horas por vía intravenosa.

- Otros: ácido iopanoico, PTU, propranolol.

**4. Reducción de los niveles circulantes de hormonas tiroideas: plasmaféresis, hemodiálisis y hemoperfusión.**

## 6.5. Tratamiento del hipertiroidismo neonatal

No está claro si el hipertiroidismo bioquímico sin sintomatología clínica debería tratarse o no. En los casos leves, sin sintomatología clínica, podría no ser necesario, siempre y cuando se realizara un control estricto tanto clínico como de los valores hormonales.

El tratamiento del HT neonatal es un tratamiento complejo que puede requerir ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, debido a la posible gravedad de esta enfermedad<sup>14</sup>.

La madre del recién nacido con hipertiroidismo neonatal puede presentar enfermedad tiroidea autoinmune hipofuncional<sup>15</sup>.

El tratamiento de elección incluye fármacos antitiroideos  $\pm$  yodo o compuestos yodados (según la gravedad). El yodo y los compuestos yodados disminuyen rápidamente la liberación de hormonas tiroideas. Generalmente se administran 1-3 gotas diarias de la solución de Lugol (una gota equivale a 8 mg de yodo). Se recomienda iniciar su administración al menos una hora después de comenzar con los fármacos antitiroideos, ya que el yodo induce la síntesis de hormonas tiroideas. La dosis de PTU en el neonato es de 5-10 mg/kg/día por vía oral, dividida en tres dosis, las dosis de MTZ o de CBZ son de 0,5-1 mg/kg/día por vía oral, inicialmente cada 8 horas y después cada 12-24 horas.

En casos graves, pueden ser necesarios  $\beta$ -bloqueantes, aunque pueden causar hipoglucemia, bradicardia e hipotensión, por lo que se requiere una vigilancia estricta, y glucocorticoides, que inhiben la conversión periférica de T4 a T3.

En casos muy graves puede ser necesario reducir los niveles circulantes de hormonas tiroideas mediante plasmaféresis, diálisis o hemoperfusión.

Adicionalmente, se deben realizar medidas de soporte como antitérmicos, adecuada corrección hidroelectrolítica, o sedantes. Este tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo produce su respuesta, generalmente, en 24-36 horas. Si no se observa esta respuesta se recomienda aumentar las dosis anteriores en un 50%.

En el caso de hijos de madre con enfermedad de Graves, si la evolución es buena se puede ir disminuyendo progresivamente la medicación, pudiendo suspenderse, generalmente, a las 4-8 semanas<sup>14</sup>.

En el caso de HT neonatales no autoinmunes, mutaciones del receptor de TSH hiperfuncionantes, muy infrecuentes, se recomienda aumentar las dosis de fármacos antitiroideos de forma progresiva hasta conseguir la remisión de la enfermedad, añadiendo Levotiroxina al lograr eutiroidismo para evitar hipofunción tiroidea en estas edades. Posteriormente, como tratamiento definitivo, puede ser necesaria una tiroidectomía total para evitar la reaparición de los síntomas.

## 7. CONCLUSIONES

El hipertiroidismo es una enfermedad multifactorial que inicialmente puede ser inadverti-

da en infancia y adolescencia. Es infrecuente y grave.

Las guías clínicas internacionales de diagnóstico y tratamiento<sup>16-18</sup> son de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weetman AP. Graves' disease. *New Engl J Med.* 2000;343:1236-48.
2. Davies TF, Laurberg P, Bahn RS. Hyperthyroid disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology.* 13.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 369.
3. Huang SA, LaFranchi SH. Hyperthyroidism. En: Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, Schor NF (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 2680-5 e1.
4. Furmaniak J, Sanders J, Núñez Miguel R, Rees Smith B. Mechanisms of action of TSHR antibodies. *Horm Metab Res.* 2015;47:735-52.
5. Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:580-8.
6. López Siguero JP, Borrás Pérez V. Hipertiroidismo actualización terapéutica. En: Labarta JI, Ferrer M, de Arriba A, Lou G (coords.). *Dilemas terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. XX Curso de Posgrado SEEP.* Barcelona: Ediciones Pulso; 2014. p. 15-30.
7. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, *et al.* Antithyroid drug treatment for Graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid.* 2014;24:200-7.

8. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:1247-57.
9. Léger J, Carel JC. Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:R59-R67.
10. Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:319-25.
11. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M. Hipertiroidismo y yodo radioactivo en infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(S):63-7.
12. Dos Santos TJ, Martos-Moreno G, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Rodríguez-Artalejo F, Argente J. Clinical management of childhood hyperthyroidism with and without Down syndrome: a longitudinal study at a single center. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31:743-50.
13. Sanz Fernández M, Rodríguez Sánchez A, González Ruiz de León E. Patología tiroidea en el niño y adolescente. *Pediatr Integral.* 2015;XIX:467-76.
14. Rodríguez Arnao MD. Tirotoxicosis. En: López Sigüero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ (eds.). *Urgencias y emergencias en Endocrinología pediátrica.* Universidad Internacional de Andalucía; 2000. p. 109-25.
15. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, Worda C, Kasprian G, Diana T, *et al.* Fetal/neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:6-9.
16. 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;26:1343-421.
17. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-89.
18. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guidelines for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7:167-86.

