

# Patología tiroidea en el niño y en el adolescente

M. Sanz Fernández, A. Rodríguez Sánchez, E. González Ruiz de León

Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital G. U. Gregorio Marañón, Madrid



## Resumen

Las hormonas tiroideas juegan un papel esencial en el crecimiento óseo y en la maduración cerebral. Es por ello, que la disfunción de la glándula tiroidea en la infancia y adolescencia puede conllevar no solo las alteraciones metabólicas propias de los adultos, sino que tiene un efecto fundamental sobre el crecimiento y/o la maduración de los tejidos dependientes de hormonas tiroideas.

La repercusión clínica de la disfunción tiroidea dependerá de la edad de aparición de ésta. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, por lo que el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central.

La detección precoz del hipotiroidismo congénito es uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo XX. Ha evitado la causa más frecuente de retraso mental en nuestra sociedad; de ahí, que los Programas de Detección Precoz sean prioritarios en Sanidad.

En este artículo, se repasarán los principales trastornos tiroideos de la infancia y la adolescencia.

## Abstract

*Thyroid hormone is essential for the growth and maturation of many target tissues, including the brain and skeleton. As a result, abnormalities of thyroid gland function in infancy and childhood result not only in the metabolic consequences of thyroid dysfunction seen in adult patients, but in unique effects on the growth and/or maturation of these thyroid hormone-dependent tissues as well.*

*The specific clinical consequence of thyroid dysfunction depends on the age of the infant or child. Thyroid hormones are critical for achieving development and normal brain maturation, so the onset of hypothyroidism in the first months of life provokes irreversible damage to the central nervous system.*

*Early detection of congenital hypothyroidism is one of the greatest advances in child health and prevention of the twentieth century. It has avoided one of the most common causes of mental retardation in our society, so Early Detection Programs and neonatal screening have proven to be a priority in Health. This chapter will review the major disorders of thyroid gland function in infants and children.*

**Palabras clave:** Tiroides; Hormonas tiroideas; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Nódulos.

**Key words:** *Thyroid; Thyroid hormones; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Nodules.*

*Pediatr Integral 2015; XIX (7): 467–476*

## Introducción

La influencia de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento y desarrollo del niño y el papel imprescindible que estas tienen en el desarrollo cerebral del niño, ha contribuido a que la función tiroidea sea analizada frecuentemente en las Consultas de Atención Primaria y Especializada.

La patología tiroidea en el niño y en el adolescente, presenta ciertas peculiaridades respecto al adulto.

## Hipotiroidismo

### Concepto

El hipotiroidismo es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas

tiroideas en los tejidos, por: producción deficiente, resistencia a su acción en los tejidos diana o alteración de su transporte o metabolismo.

El hipotiroidismo puede ser congénito o adquirido; el primero puede ser, a su vez, hereditario o esporádico. Desde el punto de vista evolutivo, se puede clasificar en permanente o transitorio. Por otro lado, en función de

**Tabla I.** Etiología del hipotiroidismo (incidencia y frecuencia relativa)

**Hipotiroidismo congénito**

**1. Hipotiroidismo primario (1/3000 RNV)**

**Disgenesias tiroideas** 80-90%: Ectopias generalmente en posición sublingual (60%), agencias o atireosis (35%), hemiagencias o hipoplasia tiroidea (5%)

- Esporádica
- Genética (2%): *NKX2.1 (TTF1)*, *NKX 2.5*, *FOXE1 (TTF2)*, *TSH-R*

**Dis-hormonogénesis** (10-20%, AR)

- Insensibilidad a la acción de la TSH (genes *TSH-R*, *GNAS1*)
- Defectos de captación-transporte de yodo (gen *NIS/SLC5A5*)
- Defectos en la organificación del yodo:
  - Defectos tiroperoxidasa (1/40.000 RN): gen *TPO*
  - Defectos del sistema generador H2O2: gen *THOX 2*
- Defectos en la síntesis de tiroglobulina: gen *Tg* (1/40.000-100.000 RN), expresión reducida *TTF1*
- Síndrome de Pendred: gen *PDS* (7,5-10/10.000 RN)
- Defectos en la desyodación (gen *DEHAL1*)

**2. Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario (central)**

- Deficiencia de TRH: esporádica, síndrome de sección de tallo hipofisario, lesiones hipotalámicas.
- Deficiencia aislada de TSH: esporádica o genética (gen *TRH-R*, subunidad B TSH)
- Resistencia a TRH (receptor de TRH)
- Deficiencia de factores de transcripción:
  - Esporádico
  - Genético:
    - Gen *POU1F1*: deficiencia de TSH, GH, PRL
    - Gen *PROPI*: deficiencia de TSH, GH, PRL, LH, FSH
    - Gen *LHX3*: deficiencia de TSH, GH, PRL, LH, FSH
    - Gen *LHX4*: deficiencia de TSH, GH, PRL, LH, FSH y ACTH

**3. Hipotiroidismo periférico**

- Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (gen receptor β hormonas tiroideas) o síndrome de Refetoff
- Alteraciones en el transportador de membrana (MCT8, específico de hormonas tiroideas (síndrome de Allan-Herndon-Dudley)
- Defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas (gen *SECISBP2*)

**4. Hipotiroidismo transitorio**

- Exceso o deficiencia de yodo
- Fármacos antitiroideos (madre gestante con enfermedad de Graves)
- Inmunológico (paso transplacentario de autoanticuerpos tiroideos maternos)
- Genético: gen *DUOXA2*

**Hipotiroidismo adquirido**

**1. Hipotiroidismo primario**

- Déficit de yodo
- Tiroiditis:
  - Crónica autoinmune (aislada o asociada a otras patologías autoinmunes: DM1, síndromes poliglandulares o a otros síndromes (Down, Turner, Williams)
  - Aguda
  - Subaguda o enfermedad de De Quervain
  - Crónica leñosa o de Riedel
- Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, amiloidosis, cistinosis, etc.
- Exploración a agentes que deprimen la función tiroidea: alimentos (col, soja, mandioca) o fármacos (antitiroideos, compuestos de yodo, lino, perclorato, tiocianato, etc.)
- Ablación iatrogénica del tiroides: cirugía, radioterapia, yodo radiactivo
- Enfermedades mitocondriales
- Hemangioma
- Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía

**2. Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario (central)**

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

la localización del trastorno causal del hipotiroidismo, se clasifica en:

- Primario o de origen tiroideo.
- Secundario o de origen hipofisario.
- Terciario o de origen hipotalámico.
- Periférico o por menor acción de las hormonas tiroideas

**Epidemiología y etiología**

El hipotiroidismo congénito (HC) primario es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas del recién nacido y tiene una incidencia de 1/3.000-3.500 RN<sup>(1)</sup>. En el HC primario permanente, la causa más frecuente es la disgenesia tiroidea (85-90%), correspondiendo la mayoría de los casos a ectopias tiroideas (60-65%) y, en segundo lugar, a agenesia o atireosis (35-40%). La dis-hormonogénesis corresponde a un 10% de los casos. Menos frecuente es el hipotiroidismo adquirido, cuya causa más prevalente, excluida la deficiencia de yodo, es la tiroiditis crónica autoinmunitaria, excepcional antes de los 5 años de edad y frecuente en la adolescencia (1-2%), con claro predominio femenino (7-9:1). El hipotiroidismo central tiene una prevalencia estimada de 1/20.000 RN (Tabla I).

**Clínica**

**Los síntomas y signos descritos en el hipotiroidismo congénito pueden estar sutilmente presentes en el diagnóstico precoz; de ahí, la importancia de los Programas de Cribado Neonatal para evitar el retraso mental.**

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo dependen: de la edad de presentación, de la duración y de la intensidad del mismo<sup>(2)</sup>. En el período neonatal, la clínica puede pasar desapercibida y, afortunadamente, son diagnosticados gracias al Cribado Neonatal. Para los recién nacidos, se puede calcular el índice clínico de Letarte (Tabla II), que se considera sugestivo de hipotiroidismo cuando alcanza una puntuación superior a 4. Fuera del período neonatal, las manifestaciones clínicas dependerán de la severidad del hipotiroidismo (Tabla II).

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

**Tabla II.** Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

**Período neonatal: índice clínico de Letarte**

- Problemas de alimentación (1 punto)
- Estreñimiento (1 punto)
- Inactividad (1 punto)
- Hernia umbilical (1 punto)
- Macroglosia (1 punto)
- Piel moteada (1 punto)
- Piel seca (1,5 puntos)
- Fontanela posterior > 5 cm<sup>2</sup> (1,5 puntos)
- Facies típica (3 puntos)

**Infancia y adolescencia**

- Trastornos del crecimiento y desarrollo físico
  - Velocidad de crecimiento baja
  - Talla baja
  - Segmento superior/inferior aumentado (si es de larga evolución)
  - Retraso variable de la edad ósea (marca la antigüedad del hipotiroidismo)
  - Dentición retardada
- Alteraciones del desarrollo puberal
  - Pubertad retrasada
  - Pubertad adelantada
  - Trastornos menstruales
- Alteraciones neuropsicológicas
  - Retraso mental (solo en hipotiroidismo congénito no tratado precozmente)
  - Somnolencia
  - Bajo rendimiento escolar
  - Depresión
  - Hipotonía, hiperreflexia, pseudohipertrofia muscular
- Alteraciones cutáneas y de pelo
  - Piel seca, fría, pálida, engrosada y carotínica
  - Edema de manos, cara, párpados y región pretibial
  - Enrojecimiento malar
  - Cutis marmorata
  - Pelo ralo y quebradizo
  - Alopecia de cejas o cuero cabelludo
- Alteraciones digestivas y nutritivas
  - Anorexia
  - Oclusión intestinal
  - Hipercolesterolemia
  - Estreñimiento
  - Ascitis
  - Sobrepeso
- Alteraciones cardiorrespiratorias
  - Bradipnea, bradicardia
  - Reducción de la capacidad de ventilación
  - Derrames pleurales, derrames pericárdicos
  - Alteraciones del electrocardiograma
  - Hipotensión arterial
  - Cardiomegalia
- Otros síntomas
  - Aumento de tamaño de la hipófisis y silla turca
  - Intolerancia al frío
  - Galactorrea
  - Anemia
  - Bocio en:
    - Hipotiroidismo por dishormonogénesis
    - Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas
    - Hipotiroidismo congénito primario transitorio
    - Hipotiroidismo adquirido por déficit de yodo, exceso de yodo
    - Tiroiditis

el síndrome de resistencia a hormonas tiroideas, pueden coexistir síntomas y signos de hipertiroidismo e hipotiroidismo.

**Diagnóstico**

El diagnóstico del hipotiroidismo se basa en la constatación de valores séricos bajos de T4 libre (T4I) en el hipotiroidismo franco o normal en el hipotiroidismo compensado o subclínico. Un estado de hipotiroidismo puede cursar con distintas alteraciones hormonales, resumidas en la tabla III.

Para identificar el nivel de alteración del eje tiroideo se pueden usar las siguientes pruebas:

- **TSH basal:** elevada en el hipotiroidismo primario, normal en el hipotiroidismo hipotalámico y disminuida en el hipofisario.
- **Test de TRH:** para diferenciar entre hipotiroidismo hipofisario (TSH basal no se incrementa tras el estímulo de TRH) y el hipotalámico (la respuesta de la TSH al estímulo TRH es elevada y mantenida). También es útil para el diagnóstico diferencial entre adenoma hipofisario (respuesta plana), del síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas (respuesta exagerada).

**Protocolo diagnóstico según la etiología del hipotiroidismo**

**Hipotiroidismo congénito**

**El objetivo principal es evitar el daño cerebral en estos pacientes; de ahí que, se considere una urgencia médica, tanto para su diagnóstico como para el tratamiento.**

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, por lo que el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central si no se diagnostica y trata precozmente. El HC es la causa más frecuente y evitable de retraso mental<sup>(3)</sup>.

Los Programas de Detección Precoz han evolucionado disminuyendo significativamente el tiempo de diagnóstico de los pacientes, que comien-

T4 libre baja con TSH alta	Hipotiroidismo primario
T4 libre baja con TSH normal	Hipotiroidismo central de origen hipotalámico Hipotiroidismo del prematuro
T4 libre baja con TSH baja	Hipotiroidismo central de origen hipofisario
T4 libre normal con TSH elevada	Hipotiroidismo primario compensado (subclínico) Hipertirotrópinemia transitoria del recién nacido
T4 libre elevada con TSH normal o elevada	Síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas
T3 bajo con rT3 elevados T4 variable, pero generalmente normales TSH habitualmente normal Eutiroidismo clínico	Síndrome de eutiroidismo <i>sick</i> o de la T3 baja (acontece en pacientes críticos por enfermedad no tiroidea)

zan el tratamiento entre los 6 y 15 días de edad cronológica. En la figura 1, se resume el algoritmo diagnóstico empleado en la Comunidad Autónoma de Madrid para el diagnóstico del HC<sup>(4)</sup>. La detección precoz del HC primario se lleva a cabo por medición de TSH a las 48 horas de vida. La muestra de sangre capilar se obtiene

por punción del talón del recién nacido y se deposita sobre un papel absorbente *standard*. En esta muestra, es analizada la TSH por inmunofluorescencia (DELFLIA®). El punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en  $\geq 7 \mu\text{UI/ml}$ . De forma complementaria, se realiza la medición de

tiroxina total (T4t) cuando la TSH está elevada.

Ante un resultado positivo, el Centro de Cribado, contacta de forma urgente al paciente identificado y es remitido inmediatamente al Centro Clínico de Seguimiento, donde se realizará la confirmación de hipotiroidismo y el estudio etiológico, sin demorar el comienzo del tratamiento. Se realiza anamnesis personal y familiar, con especial atención a ingesta de fármacos, uso de compuestos yodados, historia familiar de patología tiroidea materna y la exploración física, en busca de los síntomas y signos ya descritos (Tabla II). El resultado del cribado, ha de confirmarse mediante extracción de muestra en sangre venosa del recién nacido: TSH (elevada en todos los hipotiroidismos primarios), tiroglobulina (informa de la presencia de tejido tiroideo) y T4 libre. En algunos casos, puede ser útil medir la yoduria, pues cifras superiores a  $100 \mu\text{g/L}$  indican la exposición a exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea. La realización de la gammagrafía tiroidea (tc-99, I-123) es imprescindible

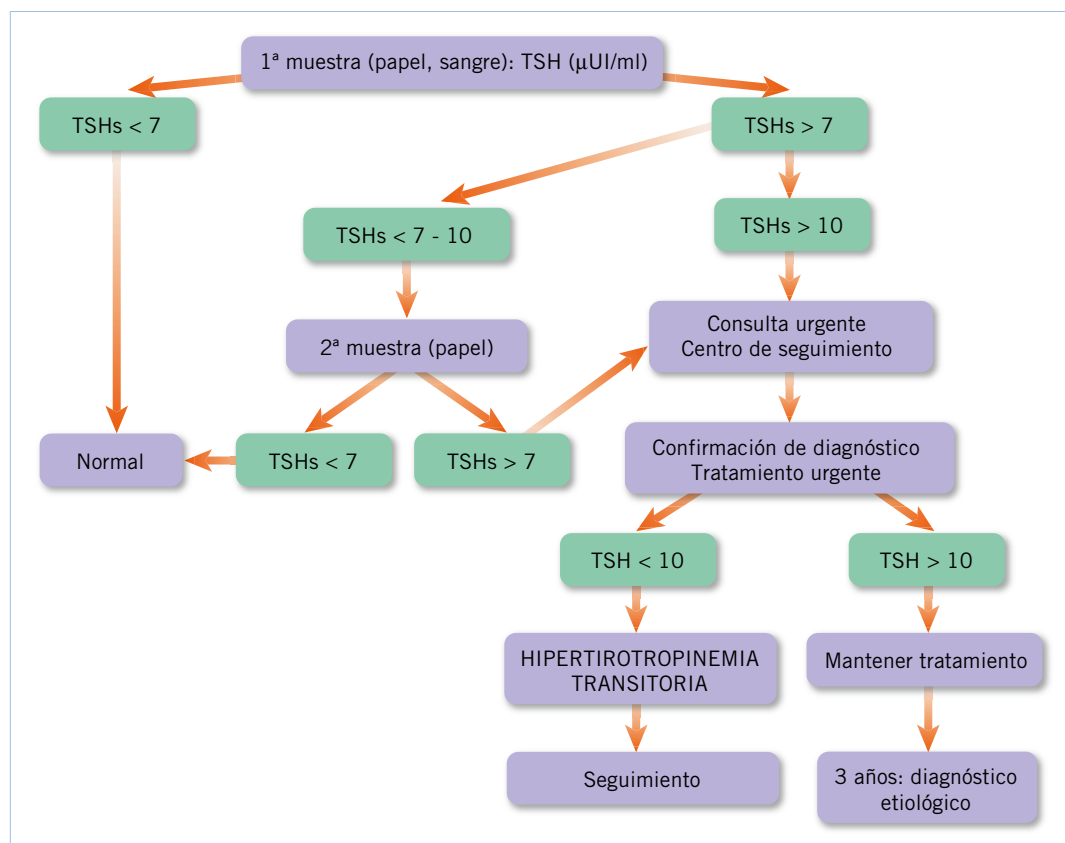


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la Comunidad Autónoma de Madrid. TSHs: TSH en sangre completa capilar.

para el diagnóstico etiológico del HC, así como para indicar la dosis terapéutica inicial de L-tiroxina. La ecografía tiroidea está indicada en aquellos pacientes en los que no se haya visualizado el tiroides gammagráficamente y tengan cifras elevadas de tiroglobulina. La glándula puede estar bloqueada por la presencia de anticuerpos bloqueantes del tiroides (enfermedad tiroidea autoinmune materna) o en casos infrecuentes de defecto del atrapamiento del yodo en dishormonogénesis. Los estudios genético-moleculares en HC han aportado numerosa información sobre las mutaciones en los genes implicados en la formación tiroidea.

A partir de los 3 años de edad cronológica, con desarrollo neurológico completado, puede realizarse la reevaluación diagnóstica en los casos con tiroides eutópicos, suspendiendo 30 días la medicación para distinguir hipotiroidismos permanentes y transitorios. En caso de elevación de la TSH plasmática >15  $\mu$ UI/ml, el hipotiroidismo primario es considerado permanente y el tratamiento reiniciado. Si la función tiroidea permanece normal o en valores de hipotiroidismo subclínico (TSH 5-10  $\mu$ UI/ml), se aconseja mantener revisiones analíticas periódicas. En la reevaluación, además, se incluirá estudio de genética molecular con realización de descarga de perclorato si precisan para clasificación etiológica.

### Tratamiento y control evolutivo

El hipotiroidismo se trata con L-tiroxina sódica sintética por vía oral, en dosis única diaria, en ayunas, unos 30 minutos antes de la toma de alimento para no interferir con su absorción. Su absorción se ve modificada si se ingieren preparados con soja, hierro, calcio, hidróxido de aluminio, omeprazol, fibra, sucralfato o resinas.

Las dosis variarán en función del tipo de hipotiroidismo y la edad al diagnóstico. El hipotiroidismo primario, especialmente el congénito, suele requerir dosis más elevadas que el hipotiroidismo central. Estas dosis consiguen normalizar rápidamente el valor de T4 libre (1-2 semanas) y el de TSH en el primer mes. En la siguiente tabla IV, se detallan las dosis orientativas en función de la edad.

Tabla IV. Dosis orientativas de L-tiroxina en función de la edad

Edad	0-1 mes	1-2 meses	3-5 meses	6-12 meses	1-2 años	3-7 años	7-10 años	10-12 años	> 12 años
L-tiroxina ( $\mu$ g/kg/día)	10-15	7-10	4-7	4-6	4-6	3-4	3-4	2-3	2

### Hipotiroidismo primario 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 comenzar lo antes posible, siendo recomendable realizarlo siempre antes de los quince días de edad. La edad de comienzo del tratamiento debe coincidir con los días de vida, y no debe retrasarse el comienzo del tratamiento para realizar pruebas complementarias de localización diagnóstica. La dosis inicial recomendada en el recién nacido es de 10-15  $\mu$ g/kg/día. Se tritura el comprimido y se administra preferiblemente con una cucharilla. Nunca se debe diluir en el biberón, ni administrarse con jeringa. No se recomiendan las soluciones líquidas de L-tiroxina por ser inestables.

En el seguimiento, se realiza una visita explicativa a las 48 horas. Posteriormente, revisiones a los 15 días de iniciada la terapia y, a continuación, visitas mensuales hasta los seis meses de edad, cada dos meses hasta el año, cada tres/cuatro meses hasta los tres años. En el control clínico, se buscan signos y síntomas sugerentes de infradosificación o supradosisificación e incluye la somatometría en cada visita, control de la velocidad de crecimiento, evaluación anual de la edad ósea, densidad mineral ósea y test psicométricos de desarrollo intelectual. En cada visita, se evalúa la función tiroidea, optimizando el tratamiento según los valores de TSH y T4I, manteniendo los niveles de T4I plasmática en el rango normal-alto y los de TSH en el rango normal-inferior. Debe realizarse confirmación analítica (TSH y T4I) cuatro semanas después de un cambio de dosificación terapéutica.

### Hipotiroidismo subclínico

La indicación de tratamiento con L-tiroxina debería considerarse ante valores de TSH superiores a 10  $\mu$ UI/ml o entre 5-10 cuando existan signos y síntomas clínicos de alteración de la función tiroidea, bocio, o cuando se asocie con otras enfermedades crónicas. Las dudas surgen en valores de TSH entre 5-10  $\mu$ UI/ml y en períodos críticos de crecimiento o de desarrollo cerebral, con daños que pueden ser irreversibles si no se tratan en el momento adecuado ("efecto ventana"). En caso de duda, siempre mejor iniciar el tratamiento<sup>(5)</sup>.

### Hipotiroidismo central

El parámetro bioquímico a considerar en la monitorización es el valor de T4I, que ha de mantenerse normal, dado que la TSH estaba descendida o normal antes del tratamiento.

### Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas

Los niños que tienen reserva tiroidea limitada, indicada por valores elevados de TSH, requieren tratamiento con dosis suprafisiológicas de L-tiroxina. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la administración del análogo de T3, el ácido triyodotiroacético (Triac) que tiene mayor afinidad para el TR $\beta$ , y también inhibe la secreción de TSH.

## Hipertiroidismo

### Introducción

Es importante diferenciar dos términos:

- Hipertiroidismo: aumento de síntesis de hormonas tiroideas por el tiroides.
- Tirotoxicosis: conjunto de signos y síntomas clínicos que se derivan de la presencia en sangre de cantidades excesivas de hormonas tiroideas.

## Epidemiología y etiología

El hipertiroidismo en la infancia y adolescencia es muy infrecuente y de etiología multifactorial constituyendo solo el 5% de los casos totales de hipertiroidismo. En el 95% de los casos, la causa es la enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional (enfermedad de Graves)<sup>(6)</sup>. La incidencia anual de la enfermedad de Graves (EG) está aumentando y se sitúa desde aproximadamente 0,1/100.000 en niños pre-púberes hasta 3/100.000 en adolescentes. Solamente un 15% tienen edad de aparición entre 5-10 años de edad. El pico de presentación y la mayoría de los casos (80%) se diagnostican hacia los 10-15 años. La enfermedad de Graves es más frecuente en niños con otras patologías autoinmunes y en niños con historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune. Predomina en mujeres.

Por otro lado, el hipertiroidismo neonatal es infrecuente. Representa menos del 1% de los casos de hipertiroidismo infantil.

En la tabla V, se detallan los tipos de hipertiroidismo según su etiología<sup>(7)</sup>.

## Clínica

**La mayoría de los pacientes presentan los síntomas clásicos de hipertiroidismo, aunque las manifestaciones iniciales pueden ser sutiles.**

El hipertiroidismo en la infancia suele ser insidioso: deterioro del rendimiento escolar, labilidad emocional, trastornos de conducta, irritabilidad, ansiedad o nerviosismo. Puede aparecer: insomnio, intolerancia al calor, sudoración, sofocos, rubor facial, *flushing*, hipertermia, aumento del apetito, pérdida de peso, fatiga. En la exploración física destacan: ROT vivos y exaltados, fasciculaciones en la lengua, taquicardia, palpitations, hipertensión arterial o temblor fino. El bocio es frecuente (98% de los casos), aunque en general de tamaño moderado. Dentro de las alteraciones oftalmológicas, el exoftalmos suele ser leve y asimétrico, siendo más frecuentes la retracción y amplia apertura palpebral. En niñas adolescentes, puede producirse oligomenorrea o amenorrea.

El neonato con hipertiroidismo puede presentar: prematuridad, bajo peso, aspecto vivaz, tiromegalia y/o bocio, exoftalmos, irritabilidad, craneosinostosis, microcefalia, temblor, rubor, vómitos y diarrea. A nivel cardiovascular, puede cursar con: hipertensión arterial, taquicardia, arritmias e insuficiencia cardíaca. La trombopeenia, ictericia y hepatoesplenomegalia también pueden estar presentes en el hipertiroidismo neonatal.

## Diagnóstico

**El hipertiroidismo primario cursa con T4 libre y/o T3 libre elevadas y TSH baja.**

Tras la sospecha clínica, el diagnóstico bioquímico confirmará el

hipertiroidismo, cuando existan niveles suprimidos de TSH (<0,2 μU/ml), elevados de hormonas tiroideas libres (T4l y T3l). En la EG, los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI) están presentes en el 90% de los casos; en el 10% restante, también existen anticuerpos estimulantes antirreceptor de TSH, pero no pueden medirse con los ensayos comerciales disponibles. En la mayoría de los pacientes, se detectan además, anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa (niveles más bajos que en las tiroiditis). Los niveles de tiroglobulina están elevados. Estos son de utilidad, para descartar una ingestión exógena de hormonas tiroideas, en dónde la tiroglobulina estará normal o disminuida.

**Tabla V.** Clasificación etiológica del hipertiroidismo/tirotoxicosis en la edad pediátrica

### Hipertiroidismo neonatal

#### Autoinmune:

- Hijo de madre con enfermedad de Graves-Basedow (1/25.000 embarazos)

#### No autoinmune:

- Mutación activadora del TSHR germinal familiar o no familiar
- Mutación somática activadora de la subunidad Gα: síndrome de McCune-Albright
- Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas de presentación precoz

### Hipertiroidismo en el niño y en el adolescente

#### Autoinmune:

- Enfermedad de Graves-Basedow (0,02%)
- Tiroiditis-Hashitoxicosis (11,5%)

#### No autoinmune:

Tiroiditis (liberación de hormonas tiroideas por destrucción del tejido tiroideo)

- Tiroiditis subaguda (asociada a enfermedad viral)
- Tiroiditis silente
- Tiroiditis supurativa aguda (asociada a infección)
- Tiroiditis inducida por radioterapia

Nódulo autónomo funcional

- Adenoma tóxico
- Bocio multinodular hiperfuncionante
- Adenoma hiperfuncional asociado al Síndrome de McCune-Albright
- Carcinoma tiroideo hiperfuncionante

Inducido por TSH

- Adenoma hipofisario productor de TSH
- Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (mutaciones TRβ)

Inducido por yodo (Jod-Basedow)

- Inducido por la hCG (coriogonadotropina humana)
- Tirotoxicosis gestacional con hiperemesis gravídica
- Mola hidatiforme
- Coriocarcinoma

Tejido tiroideo ectópico

- Estruma ovárico
- Carcinoma tiroideo folicular con metástasis funcionantes

Tirotoxicosis facticia (ingestión excesiva de hormonas tiroideas exógenas)

Terapia supresora (en el contexto de tratamiento excesivo con hormonas tiroideas)

En el diagnóstico por imagen, la ecografía ha desplazado a la gammagrafía. La ecografía muestra un tiroides aumentado de tamaño con ecogenicidad homogénea y con flujos vasculares elevados en el doppler. El uso de la gammagrafía se reserva para los casos de bocio nodular o sospecha de adenoma tóxico.

### Tratamiento

Existen 3 opciones terapéuticas: fármacos antitiroideos (metimazol, carbimazol o propiltiouracilo), radioyodo o cirugía<sup>(8)</sup>.

**Los fármacos antitiroideos son la primera elección. Si aparecen efectos secundarios por estos fármacos, recidivas o no remisión de la enfermedad, el tratamiento debe ser definitivo: cirugía o yodo radioactivo I-131, en ambos casos con el objetivo de ablación tiroidea y lograr el hipotiroidismo.**

### Fármacos antitiroideos

Es siempre la primera opción terapéutica. Los fármacos antitiroideos (tionamidas) son metimazol (MTZ) y el carbimazol (CBZ) (que se metaboliza a metimazol). El propiltiouracilo (PTU) no está, actualmente, recomendado en la infancia ni en la adolescencia por sus potenciales graves efectos secundarios (necrosis hepática fulminante), estando reservado solo para el primer trimestre de gestación por los efectos teratogénicos de MTZ y CBZ. Ambos fármacos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas interfiriendo en la oxidación y organificación del yodo. El PTU, además, bloquea la conversión de T4 en T3 y disminuye la concentración de anticuerpos estimulantes de receptor de TSH (TSI, TSHRAb). Ninguno de los fármacos actúa sobre la liberación de las hormonas tiroideas ya formadas, motivo por el cual la función tiroidea normaliza solo después de varias semanas de tratamiento.

La dosis inicial de CBZ o MTZ es de 0,1-1 mg/kg/día (dosis máxima: 30 mg/día) cada 8-12-24 horas y la del PTU, de 5-10 mg/kg/día en 3 tomas, por vía oral. Ambos son igual de eficaces, pero el PTU tiene mayor frecuencia de efectos adversos, además de ser más graves (hepatotoxicidad).

Los efectos secundarios de los antitiroideos son más frecuentes en niños que en adultos y pueden presentarse en el 20-30% de los casos. Algunos son dependientes de dosis y otros idiosincrásicos. En la mayoría de los casos, son leves, aunque existen algunos graves, como la agranulocitosis, que obligan a suspender la medicación. Ante casos de fiebre o enfermedad intercurrente debe interrumpirse la medicación y realizar un control analítico urgente.

**Se debe suspender la medicación y acudir a urgencias en caso de fiebre, enfermedad intercurrente, ictericia, orina oscura o heces pálidas.**

Existen dos opciones en la utilización de fármacos antitiroideos:

- Bloquear la producción de hormonas tiroideas mediante fármacos antitiroideos y prevenir el hipotiroidismo consecuente al añadir levotiroxina (1-2 µg/kg/día) una vez alcanzado el eutiroidismo comprobado bioquímicamente.
- Disminuir progresivamente la dosis de fármacos antitiroideos hasta alcanzar niveles de T4l y TSH dentro de la normalidad. A las 2-6 semanas si se ha conseguido normofunción tiroidea, se reducen progresivamente las dosis el 30-50%. Posteriormente, se realizan controles periódicos cada 4-6 semanas para lograr un estado de eutiroidismo sin añadir levotiroxina. Esta sería la opción más recomendable, por la posibilidad de menor frecuencia de efectos adversos dosis-dependientes, al tratarse con dosis más bajas de antitiroideos.

El tratamiento con antitiroideos se mantiene entre 2-4 años hasta alcanzar la remisión. Algunos factores relacionados con peores tasas de remisión son: sexo masculino, menor edad al diagnóstico, bocio grande, pacientes prepúberes, menor índice de masa corporal, oftalmopatía, recidivas previas y niveles muy elevados iniciales de T4l o de TSI.

Se puede añadir al tratamiento, betabloqueantes (propranolol o atenolol, este último más cardio-selectivo) a una dosis de 0,5-1 mg/kg/día, para

el control inicial de los síntomas del hipertiroidismo mientras comienza el efecto de los fármacos antitiroideos. Progresivamente se retiran, en aproximadamente dos semanas, coincidiendo con el comienzo de la actividad de los fármacos antitiroideos de síntesis. Los fármacos betabloqueantes deben ser evitados en pacientes con asma e insuficiencia cardíaca.

A pesar de conocer que los pacientes pediátricos presentan con menor frecuencia remisión de la enfermedad hipertiroidea y requieren tratamientos más prolongados con fármacos antitiroideos, todavía hay controversias sobre cuando realizar un tratamiento definitivo (cirugía, yodo radioactivo).

### Radioyodo (I<sup>131</sup>)

El I<sup>131</sup> es una alternativa en el caso de efectos secundarios de los fármacos antitiroideos, en no adherencia al tratamiento, en no remisiones, en recidivas tras tratamiento médico prolongado el tiempo suficiente o por no aceptar tratamiento con cirugía. Para su posible administración, hay que valorar riesgos/beneficios. La remisión con este tratamiento es superior a 95%. El objetivo del tratamiento es inducir hipotiroidismo. Las recomendaciones actuales lo consideran un tratamiento seguro, pero debe utilizarse a dosis elevadas (ablativas) (> 200 mCi de I<sup>131</sup> por gramo de tejido tiroideo estimado) para asegurar la destrucción de la glándula. En glándulas de más de 80 g de tejido estimado, puede no ser efectivo y ser preferible cirugía<sup>(9)</sup>.

Algunos Centros administran 15 mCi como dosis fija en niños, pero se recomienda utilizar la dosis calculada, porque puede ser suficiente administrar menor cantidad de I<sup>131</sup>. Si los niveles de T4L son elevados pre dosis de I<sup>131</sup>, deben utilizarse previamente betabloqueantes y MTZ o CBZ hasta mejoría y entonces administrar el I<sup>131</sup>. Los fármacos antitiroideos se suspenden cinco a siete días antes de administrar I<sup>131</sup>, manteniendo los betabloqueantes si son necesarios. Si no hay orbitopatía, no precisan cobertura esteroidea para la terapia con I<sup>131</sup>.

El tratamiento ablativo tiroideo induce hipotiroidismo primario yatrógeno, que precisa tratamiento

hormonal sustitutivo con levotiroxina oral. Tras I<sup>131</sup>, el hipotiroidismo suele aparecer hacia los 2 meses del tratamiento. En algunas series, la levotiroxina se inicia a dosis de 1 mcg/kg/día a los 15 días de la administración del I<sup>131</sup>, para evitar el hipotiroidismo que empeoraría la afectación ocular hipertiroidea.

La glándula tiroidea comienza a disminuir de tamaño aproximadamente a las 8 semanas de recibido el I<sup>131</sup>. Si a los 6 meses de la administración del I<sup>131</sup> persiste hipertiroidismo, una segunda dosis de I<sup>131</sup> es requerida.

En caso de recidiva del hipertiroidismo tras tratamiento quirúrgico, se recomienda el uso de I<sup>131</sup>, con ablación del resto tiroideo, ya que el riesgo de complicaciones es mayor en una segunda intervención quirúrgica.

Basados en recomendaciones del Comité de Efectos Biológicos de Radiaciones Ionizantes (BEIR), por riesgos teóricos no se recomienda I<sup>131</sup> en menores de 5 años y en los pacientes entre 5-10 años evitar >10mCi de I<sup>131</sup>. Los efectos secundarios descritos son leves: náuseas y dolor local en cara anterior del cuello. Muy rara vez desencadena crisis tirotóxica, relacionada con niveles muy elevados de T4L pre tratamiento con I<sup>131</sup>. Deben controlarse niveles de Vitamina D para evitar hipocalcemias posteriores.

Los pacientes que reciben I<sup>131</sup> deben evitar el contacto con otros niños de familia/colegio, sobre todo, menores de tres años de edad, durante, al menos, siete días post dosis, aunque al ser < de 33mCi las dosis recibidas no precisen ingreso en aislamiento hospitalario.

**Cirugía (tiroidectomía total)**

Es una alternativa en el caso de efectos secundarios de fármacos anti-tiroideos, en no adherencia al tratamiento, en no remisiones, en recidivas tras tratamiento médico prolongado el tiempo suficiente, oftalmopatías graves, bocios de gran tamaño, bocios multinodulares o nódulos autónomos de gran tamaño o rehusar tratamiento con I<sup>131</sup>. Los pacientes deben presentar normofunción tiroidea para la intervención, con el objeto de prevenir una posible crisis tiroidea. El tratamiento hormonal sustitutivo con

levotiroxina debe comenzar inmediatamente después de la cirugía. Las posibles complicaciones de la cirugía incluyen: hipoparatiroidismo permanente y lesiones del nervio laríngeo recurrente. Como profilaxis de la hipocalcemia postoperatoria, se puede administrar calcitriol (dosis 25-50 mcg/día), tres días antes de la intervención. Debe realizarse por cirujanos expertos en patología tiroidea (más de 30 tiroidectomías/año).

**Hipertiroidismo neonatal**

**Es una situación generalmente transitoria derivada de la transferencia placentaria de anticuerpos TSI de una madre con enfermedad de Graves Basedow (EGB). Puede ser grave, por lo que es fundamental un tratamiento precoz, así como un correcto tratamiento de la enfermedad materna durante la gestación.**

Es fundamental realizar una evaluación hormonal tiroidea a todos los recién nacidos con riesgo de hipertiroidismo por:

- Madre hipertiroidea con EG, en tratamiento con anti-tiroideos.
- Madre hipotiroidea en tratamiento sustitutivo con LT4 por EG tratada con cirugía o radioyodo, o bien, por tiroiditis autoinmune (T. Hashimoto) en fase hipertiroidea.

- Madre eutiroidea con historia de enfermedad autoinmune tiroidea previa.

**Manejo de la mujer embarazada con hipertiroidismo.** Si requiere fármacos anti-tiroideos, se recomienda utilizar PTU durante el 1<sup>er</sup> trimestre (dosis: 100-150 mg/día) y continuar con MTZ (5-10 mg/día) o CBZ (5-15 mg/día) si precisa. Ambos fármacos tienen teratogenicidad similar. El PTU ocasiona (8%) malformaciones de la cara, región cervical y de las vías urinarias y el MTZ (9%) se asocia con aplasia cutis, atresia de coanas y de esófago y onfalocele. Se recomienda conservar la T4l en el tercio superior de la normalidad y monitorizar la función tiroidea al mes de iniciado el tratamiento.

**Tratamiento del hipertiroidismo fetal.** La vida media de los anticuerpos maternos es variable, pero mayor que la vida media de los fármacos anti-tiroideos, por ello la clínica de hipertiroidismo neonatal puede ser tardía en madres en tratamiento durante el embarazo.

**En los casos leves, sin síntomas clínicos, puede remitir espontáneamente y no necesitar tratamiento, siempre y cuando se realice un control estricto tanto clínico como analítico.**

Medidas generales	- Antitérmicos, reposición hidroelectrolítica y glucosa
Inhibir la síntesis de hormonas tiroideas	- Propiltiouracilo: 5-10 mg/kg/día, en 3 dosis - Metimazol: 0,25-1 mg/kg/día, en 3 dosis
Bloquear la liberación de hormonas tiroideas	Administración de yodo: - Solución de Lugol: 1-3 gotas/8 horas (1 gota = 8 mg) - Iodato sódico: 0,5 g/12 horas - Yoduro sódico: 0,25 g/6 horas
Inhibir los efectos adrenérgicos de las hormonas tiroideas	Betabloqueantes: - Propranolol: 2 mg/kg/día - Atenolol: 1 mg/kg/día (bloqueantes selectivos β <sub>1</sub> )
Inhibir la conversión periférica de T4 a T3	Glucocorticoides, propranolol, PTU y contrastes yodados: - Dexametasona: 0,1 mg/kg/4 horas
Reducir los niveles circulantes de hormonas tiroideas (casos graves)	Plasmaféresis, diálisis y hemoperfusión



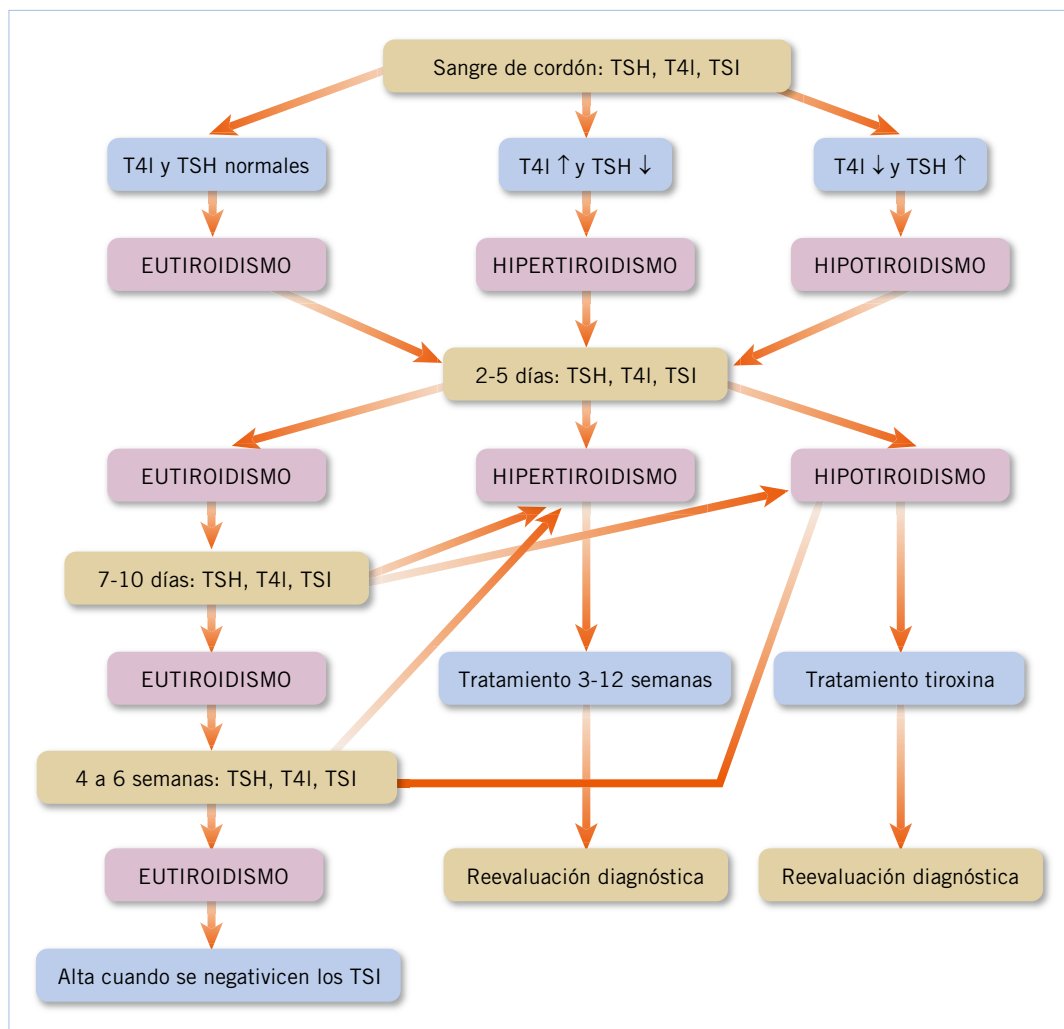


Figura 2. Actitud terapéutica ante el recién nacido en riesgo por hipertiroidismo congénito.

El tratamiento del hipertiroidismo neonatal sintomático (Tabla VI) es complejo y puede necesitar ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales debido a la gravedad de esta enfermedad. El tratamiento de elección incluye fármacos antitiroideos ± yodo o compuestos yodados (según la gravedad).

El yodo y los compuestos yodados se deben administrar, al menos, 1 hora después de administrar los fármacos antitiroideos, ya que el yodo impide la acción bloqueante de la síntesis de hormonas tiroideas que ejercen la tionamidas. El tratamiento con yodo solo se recomienda como máximo dos semanas. En casos de extrema gravedad, se puede añadir corticoides al tratamiento.

El tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo produce su respuesta, generalmente, en 24-36

horas. En caso contrario, se deberán aumentar las dosis administradas.

En el caso de hijos de madre con EG, si la evolución es buena, se puede ir disminuyendo progresivamente la medicación, que puede suspenderse, por lo general, a las 4-8 semanas.

En la figura 2, se muestra la actitud terapéutica ante el recién nacido en riesgo por hipertiroidismo congénito.

### Función del pediatra de Atención Primaria

El abordaje del hipotiroidismo y del hipertiroidismo en la infancia y la adolescencia requiere una evaluación en una unidad especializada de endocrinología pediátrica para el correcto diagnóstico etiológico, el inicio del tratamiento y su seguimiento, y el control de los posibles efectos secundarios.

### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\* LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. En: UpToDate (Consultado el 3 de agosto de 2015).
- 2.\* Mayayo E, Labarta JI y Gil MM. Enfermedad tiroidea. An Pediatr Contin. 2006; 4(6): 361-74.
- 3.\*\*\* Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(2): 363-84.
- 4.\*\* Rodríguez Sánchez A, Ruidobro Fernández B, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014; 5 Suppl(2): 41-8.
- 5.\*\* Monzani A, Prodham F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S, Bona

G. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol.* 2012; 168(1): R1-R11.

6.\* Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(2): 233-43.

7.\*\* Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical

Endocrinologists. *Thyroid.* 2011; 21: 593-647.

8.\*\* López-Siguero JP, Borrás Pérez V. Hipertiroidismo actualización terapéutica. En: *Dilemas Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. XX Curso de Postgrado SEEP.* Págs. 15-30. Pulso Ediciones, Barcelona, 2014.

9.\*\* Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M. Hipertiroidismo y yodo radioactivo en infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015; 6 Suppl(1).

**Bibliografía recomendada**

- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. *European Society for Paediatric En-*

*docrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99(2): 363-84.

En este trabajo, se recoge el consenso internacional sobre cribado, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito, elaborado por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y publicado en el año 2014.

- López-Siguero JP, Borrás Pérez V. Hipertiroidismo actualización terapéutica. En: *Dilemas Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. XX Curso de Postgrado SEEP.* Págs. 15-30. Pulso Ediciones, Barcelona, 2014.

En esta publicación, los autores revisan y actualizan el manejo del hipertiroidismo en el período neonatal y la infancia.

**Caso clínico**

Recién nacida remitida a los 5 días de vida por haber presentado cifras de TSH elevadas en Programa de Detección Precoz de la Comunidad Autónoma de Madrid (TSH: 210 µU/ml y T4 total: 2,8 µg/dl).

**Antecedentes personales**

Madre con enfermedad de Graves Basedow diagnosticada a los 22 años. Tratada durante la gestación con propiltiouracilo (PTU), inicialmente a dosis de 50 mg/día con aumento progresivo hasta 200 mg/día.

**Exploración física**

Peso: 3.150 g (0,72 DE) y longitud: 52 cm (1,32 DE). Destacaba bocio grado II (Fig. 3A);, siendo el resto de la exploración normal.

**Pruebas complementarias**

- Analítica sanguínea: TSH >100 µU/ml (VN: 0,5-4,5) y T4 libre: 0,3 ng/dl (VN: 0,8-2). Anticuerpos antitiroideos (antiTPO, antiTG): positivos. TSI negativos.
- Gammagrafía con Tc-99 (Fig. 3B): bocio difuso.

**Evolución**

Con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito (HC), se inició tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina (12 µg/kg/día). A los 3 meses, el bocio había disminuido a grado Ia. Durante los 3 primeros años de vida, se fue ajustando la dosis de L-Tiroxina según controles periódicos clínicos y analíticos (TSH y T4I). La dosis de L-tiroxina se fue disminuyendo progresivamente. A los 3 años, se hizo reevaluación del HC. La analítica realizada al mes de la suspensión del tratamiento fue normal permitiendo la suspensión definitiva del tratamiento.

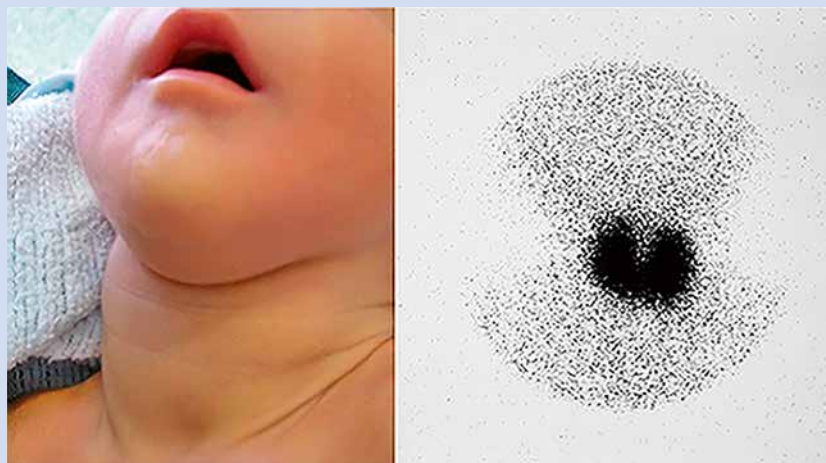


Figura 3. A. Bocio congénito; B. gammagrafía tiroidea con Tc-99.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Patología tiroidea en el niño y en el adolescente

9. ¿CUÁL es el objetivo primordial de los programas de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito?
- Prevenir el daño cerebral.
  - Clasificar nuevos casos diagnosticados.
  - Evitar la deficiencia de yodo.
  - Prevenir el lactante obeso.
  - Evitar la talla baja.
10. En el primer mes de vida, la clínica del hipotiroidismo congénito es:
- Inespecífica y prácticamente inexistente.
  - La tríada, vómitos, falta de ganancia ponderal y exoftalmos es característica.
  - Característica, si se trata de una disgenesia tiroidea.
  - Diarrea y dificultad respiratoria.
  - Hipoglucemia asociada a niveles altos de colesterol.
11. Elija la opción CORRECTA respecto al programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo:
- Existe en todos los países del mundo.
  - Si se basa en la determinación de TSH, no diagnostica el hipotiroidismo hipotalámico e hipofisario.
  - Se debe realizar a los 2 meses de edad, coincidiendo con la vacunación.
  - Se basa en la determinación de potenciales evocados.
  - Todas son ciertas.
12. ¿Cuál de las siguientes determinaciones es MÁS ÚTIL para el diagnóstico inicial del hipotiroidismo primario?
- T3 total.
  - T4 total.
  - T4 libre.
  - TSH.
  - Tiroglobulina.
13. Señale la respuesta FALSA respecto al tratamiento del hipertiroidismo:
- El tratamiento con antitiroideos se retira al lograr el eutiroidismo, con el fin de evitar los efectos adversos de los antitiroideos.
  - En un paciente con hipertiroidismo en tratamiento con antitiroideos que presenta fiebre, ha de interrumpirse la medicación y realizar un control analítico urgente.
  - Carbimazol/Metamizol y PTU son igual de eficaces, pero el PTU tiene mayor frecuencia de efectos adversos, además de ser más graves (hepatotoxicidad).
  - El PTU puede utilizarse en el primer trimestre de gestación de madres hipertiroideas.
  - Se puede añadir al tratamiento betabloqueantes para evitar los síntomas iniciales derivados del hipertiroidismo.
14. El hijo de madre con enfermedad de Graves Basedow puede desarrollar:
- Hipotiroidismo.
  - Hipertiroidismo.
  - Bocio.
  - Todas son ciertas.
  - b y c son ciertas.
15. El objetivo del tratamiento de una madre con enfermedad de Graves-Basedow durante la gestación ha de ser:
- Niveles maternos de T4 libre bajos.
  - Niveles maternos normales de TSH.
  - Niveles maternos de T4 libre bajos y TSH baja.
  - Niveles maternos de T4 libre en el rango normal-alto, sin necesidad de normalizar TSH.
  - Ninguna de las anteriores es correcta.
16. En este paciente, ¿cree que la pauta de actuación seguida ha sido correcta?
- Se podía pensar que era un hipotiroidismo transitorio y no hubiera sido necesario tratamiento.
  - Se debería haber pospuesto el tratamiento hasta los 3 meses por si desarrollaba hipertiroidismo.
  - En el período neonatal, este niño presentaba una situación de hipotiroidismo, por lo que el inicio de tratamiento con L-tiroxina era imprescindible para evitar daño cerebral con independencia de la causa del hipotiroidismo.
  - Los anticuerpos antitiroideos positivos detectados en la analítica inicial del recién nacido no confirman cual va a ser la evolución de la enfermedad en el niño.
  - Son correctas c y d.

### Caso clínico