



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



"FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE
 NÓDULOS TIROIDEOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
 TIROIDITIS DE HASHIMOTO"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR. JULIO CESAR VALENZUELA MONTOYA

TUTOR Y ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

M.C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
 MÉDICO ADSCRITO
 DEPARTAMENTO ENDOCRINOLOGÍA



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
 F. D. FEDERICO GÓMEZ
 Av. Insurgentes Sur 47 000

MEXICO, DF

FEBRERO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE NÓDULOS TIROIDEOS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO"

TESIS

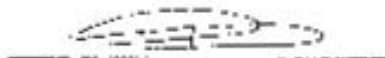
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dr. JULIO CESAR VALENZUELA MONTOYA

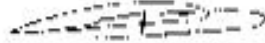
TUTOR Y ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

M.C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA




MÉXICO DF. FEBRERO 2017

VaSo.



M.C. Patricia Guadalupe Medina Bravo
Médico Adscrito al departamento de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Tutor y Asesor Metodológico de Tesis



Dr. Julio César Valenzuela Montoya
Residente de Segundo Grado de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser el centro de mi vida y por permitirme terminar una etapa más de mi vida...

A mis padres, por su cariño y por ser siempre un ejemplo a seguir...

A Dolores, por su cariño y por el apoyo incondicional aun y a pesar de la distancia...

A mis maestros, en especial a Paty por su amistad, su apoyo y sobre todo por enseñarme y

crear en mi esa inquietud por aprender y superarme cada día más...

A mis pacientes, los niños, por ser una fuente constante de inspiración y motivación para

continuar...

INDICE

SECCIÓN	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES.....	22
ANEXOS	23
REFERENCIAS	27

INTRODUCCIÓN

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de hipotiroidismo en las zonas suficientes de yodo en el mundo. Dicha entidad se presenta hasta en un 10 por ciento de la población y su prevalencia aumenta con la edad ¹ (Hollowell). Se caracteriza por una alteración progresiva de la función de la glándula tiroidea, la cual puede variar desde eutiroidismo hasta diferentes grados de disfunción tiroidea. Asimismo puede haber bocio, debido a la destrucción autoinmune de la glándula con la participación de las células epiteliales tiroideas en la apoptosis. Casi todos los pacientes tienen altas concentraciones en suero de anticuerpos contra uno o más antígenos de la tiroidea, así como infiltración linfocítica difusa de la tiroidea, que incluye su mayor parte células B y T específicas de la tiroidea, además de la destrucción folicular.

ANTECEDENTES

La tiroiditis crónica autoinmune también conocida como Tiroiditis de Hashimoto, es una enfermedad autoinmune que afecta la glándula tiroides. Afecta con mayor frecuencia al género femenino, con una proporción mujer - hombre de aproximadamente 7:1. Esta enfermedad afecta a más de 10% de las mujeres y el 2% de los hombres ^{2,3} (Weetman, Gartner), con una prevalencia de 1.3% a 9.6% en la infancia y la adolescencia, por lo que constituye la principal causa de hipotiroidismo adquirido en la edad pediátrica⁴ (Kabelitz).

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad con un espectro clínico amplio, ya que algunos pacientes cursan con bocio e hipotiroidismo; sin embargo, muchos pacientes no tienen hipotiroidismo y otros no tienen bocio o incluso tienen una glándula tiroides atrófica. Asimismo, la presencia de anticuerpos antitiroideos en suero, también es considerada como una prueba suficiente para realizar el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto. Esta lógica se basa en la observación de que los anticuerpos dirigidos contra la glándula tiroides se correlacionan bien con la presencia de un infiltrado linfocitario en la glándula en el estudio histopatológico de individuos sin antecedentes de insuficiencia tiroidea⁵ (Hashimoto). Por lo tanto, las dos formas clínicas principales del trastorno son la tiroiditis autoinmune con bocio y tiroiditis autoinmune atrófica, con dos características comunes la infiltración linfocítica y la presencia de altas concentraciones séricas de anticuerpos contra la tiroglobulina (Ac's antiTg) y la peroxidasa tiroidea (Ac's antiTPO) ^{1, 2, 6} (Hollowell, Weetman, Schmidt). Dada la patogenia común y similitudes patológicas, utilizamos el término tiroiditis de Hashimoto para denominar a todas las formas clínicas de tiroiditis crónica autoinmune.

Si bien, el hipotiroidismo es la anormalidad característica funcional, el proceso inflamatorio en las primeras etapas puede implicar un mecanismo de apoptosis suficiente para causar liberación de hormonas tiroideas causando hipertiroidismo transitorio, etapa a la cual se le denomina Hashitoxicosis⁷ (Livolsi).

La evolución natural de la enfermedad es la pérdida gradual de la función tiroidea, siendo la incidencia de hipotiroidismo de aproximadamente el 5 % por año ^{8,9} (Fatourehchi, Vanderpump en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. El hipotiroidismo manifiesto, una vez presente, es

permanente en casi todos los casos, excepto en algunos pacientes en los que puede ser transitorio^{10,11} (Huber, Matsuoka).

La causa de la tiroiditis de Hashimoto es una combinación de susceptibilidad genética con factores ambientales. La asociación familiar con enfermedad de Graves y el hecho de que la enfermedad de Graves a veces puede convertirse en tiroiditis de Hashimoto (y viceversa), indican que estos dos trastornos están íntimamente relacionados en su fisiopatología, aunque no funcionalmente^{12,13} (Mackenzie, Tamai). También se han descrito algunos posibles factores precipitantes como son infecciones virales, ingesta excesiva de yodo, estrés, esteroides sexuales, embarazo, radiaciones ionizantes y la susceptibilidad genética, los cuales son potenciales desencadenantes de la tiroiditis de Hashimoto.

El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto generalmente puede hacerse por la presentación clínica, la cual va desde asintomática hasta la presencia de bocio, cansancio, piel seca y toda la gama de datos clínicos de hipotiroidismo, por lo que es importante el valorar la función tiroidea. En las pruebas funcionales es común encontrar concentraciones altas de TSH, así como T3 y T4 normales o bajas. Además, se encuentran elevados los niveles de anticuerpos antitiroideos que son un reflejo de la autodestrucción de la glándula tiroidea. Generalmente no es indispensable el realizar estudios imagenológicos para su diagnóstico, pero de llevarse a cabo los hallazgos ultrasonográficos generalmente revelan un aumento de tamaño difuso de la glándula, con patrón heterogéneo y disminución de la ecogenicidad.

Por otra parte, en el seguimiento de pacientes a través de ultrasonografía se ha documentado que los nódulos tiroideos se observan frecuentemente en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto^{14,15} (Kraiem, Gharib). Sin embargo, su incidencia varía en función del método de diagnóstico que se utilice; ya que se ha reportado de un 4-7% a través de palpación, comparado con un 17 a 67% por medio de ultrasonido de alta resolución^{16,17} (Ohmori, Feng-Hsuan).

TIROIDITIS DE HASHIMOTO Y NODULOS TIROIDEOS

La relación entre tiroiditis de Hashimoto con los nódulos tiroideos y tumores malignos de tiroides se propuso por primera vez por Dailey y cols en 1955¹⁸ (Dailey). Desde entonces, muchos estudios se pusieron en marcha, enfocándose en el riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos asociados con tiroiditis de Hashimoto¹⁹⁻²¹ (Kamile, Antonaci, Ohmori). Sin embargo, si el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo es diferente en pacientes con tiroiditis autoinmune en comparación con los pacientes sin autoinmunidad tiroidea, sigue siendo un tema controvertido y en debate. Algunos estudios han reportado un aumento en el riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos asociados con tiroiditis de Hashimoto, mientras que en otros no se ha documentado asociación^{21,22,23} (Ohmori, Cuñeyd, Shih). Es importante resaltar que todas las series reportadas corresponden a pacientes adultos.

En la niñez y la adolescencia los nódulos tiroideos son un hallazgo poco frecuente, ya que su prevalencia es de un 0.2-1.44% y son 5-10 veces menos frecuentes que en adultos^{24,25} (Millman, Niedziela). Sin embargo, cualquier nódulo que se detecte en este grupo etario, debe ser cuidadosamente vigilado y el enfoque diagnóstico debe ser más agresivo que en adultos, ya que se asocian más frecuentemente con malignidad.

La incidencia de los carcinomas de tiroides en nódulos tiroideos en adultos es de 5-15% vs un 26.4% a 43%, en población pediátrica^{24,25} (Millman, Niedziela). En un estudio reciente realizado en Italia, se analizó la relación entre tiroiditis, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides en una serie de pacientes pediátricos²⁶ (Corrias). A pesar de la limitación del estudio, por tener un diseño retrospectivo, estos nuevos datos muestran que la enfermedad nodular tiroidea está presente en el 31.5% de los casos de pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune y que el cáncer tiroideo se presenta en el 9.6% de los casos, siendo el carcinoma papilar el tipo histológico más común.

Aun cuando el cáncer de tiroides es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, en nuestra institución hemos observado un incremento en la frecuencia de cáncer de tiroides. Anteriormente se presentaba un caso por año, y a partir del 2010 se incrementó a 6 casos por año, de los cuales el 90% tuvieron como motivo de consulta la presencia de un nódulo tiroideo y el 40% tenían anticuerpos antiTg y antiTPO positivos.

En nuestro país existe escasa información sobre la frecuencia de nódulos tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Asimismo, tampoco existe información acerca del riesgo de la aparición de un nódulo tiroideo. Por lo que en el presente estudio proponemos evaluar la prevalencia de nódulos tiroideos en niños y adolescentes con tiroiditis de Hashimoto, así como la asociación de factores de riesgo para la aparición de dichos nódulos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no hay información suficiente sobre la prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto, ni sobre la asociación de tiroiditis y nódulos tiroideos en la edad pediátrica.

Dado el alto riesgo de cáncer de tiroides asociado a la presencia de nódulo tiroideo en la infancia, resulta de gran importancia el evaluar la frecuencia de nódulos tiroideos en pacientes pediátricos con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto así como de factores de riesgo, ya que la probabilidad de malignidad en niños va de un 15 a un 50% y con esto se incrementaría la morbi-mortalidad en estos pacientes, ya que aun cuando el cáncer de tiroides es una entidad poco frecuente en niños, en Estados Unidos de Norteamérica representa el 2% de las neoplasias en menores de 20 años. En nuestro país no existen estadísticas al respecto. Este cáncer inicia en la mayoría de los casos como un nódulo tiroideo.

JUSTIFICACIÓN

El hallazgo de un nódulo tiroideo en población pediátrica implica un riesgo de 15 a 50% de ser maligno, en contraste con población adulta en donde el riesgo estimado es de 5 a 10%. Asimismo, en adultos se ha documentado una mayor incidencia de nódulos tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Debido a que en población pediátrica los datos sobre la prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto son escasos, resulta de gran importancia evaluar la frecuencia de nódulos tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, y además investigar si existen algunos factores asociados a la presencia de los mismos.

Los resultados del presente estudio servirán como una base para la realización de estudios futuros, en los cuáles se evalúe el riesgo de cáncer de tiroides en niños con antecedente de tiroiditis de Hashimoto y la presencia de un nódulo tiroideo.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto?

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la presencia de nódulos tiroideos en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar la frecuencia de nódulos tiroideos en niños y adolescentes con tiroiditis de Hashimoto.
- Evaluar posibles factores asociados a la presencia de nódulos tiroideos en pacientes pediátricos con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto

Objetivos específicos

- Describir las características ecográficas de los nódulos tiroideos en niños con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto.

MATERIAL Y METODOS

a) Diseño de estudio

Estudio transversal comparativo

b) Definición del universo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, realizado por presentación clínica y presencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos

c) Tamaño de la muestra

Pacientes con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto que acuden a consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital infantil de México Federico Gómez. Por ser un estudio exploratorio, se incluirán a todos los pacientes reclutados durante un período de agosto 2010 a mayo 2011.

d) Criterios de inclusión

- Niños y adolescentes en edades de 3-18 años de edad
- Ambos sexos
- Diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto (realizado mediante datos clínicos y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos).

e) Criterios de exclusión

- Pacientes a los que no se les pueda realizar ultrasonografía tiroidea por alguna razón.

f) Variables de estudio

- Edad
- Genero
- Estadio de Tanner
- Antecedentes familiares de enfermedades tiroideas
- Tiempo de evolución
- Niveles de anticuerpos
- Nivel de tiotropina (TSH)
- Hallazgos ultrasonográficos
- Presentación clínica
- Nódulo palpable
- Dosis de Levotiroxina
- Presencia de nódulos en el ultrasonido
- Características de los nódulos tiroideos
- Cantidad nódulos

g) Metodología

A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó ultrasonido (US) tiroideo, mediante el cual se evaluó el tamaño y las características de la glándula tiroidea, así como la presencia de nódulos tiroideos. En caso de que se detectaran nódulos tiroideos, se evaluaron las características del mismo (dimensión, bordes, presencia de calcificaciones intranodulares, flujo), así como la presencia de adenopatías. El abordaje del nódulo tiroideo se realizó en todos los pacientes de acuerdo a las guías de la Sociedad Mexicana de Endocrinología ²⁸. Posteriormente, el total de los individuos incluidos, se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de nódulos.

h) Recolección de datos y análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central y dispersión, medidas de frecuencia. Para evaluar diferencias entre ambos grupos se empleó prueba t de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney; en el caso de proporciones, prueba exacta de Fisher. Para evaluar la asociación de nódulo tiroideo con diversas variables clínicas y bioquímicas se empleó análisis de regresión logística multivariado. Se empleó el programa estadístico SPSS versión 16 para Windows. La significancia estadística se consideró con un valor de $p \leq 0.05$.

Organización de la investigación

ACTIVIDAD	SEP 10	OCT 10	NOV 10	DIC 10	ENE 11	FEB 11	MAR 11	ABR 11	MAY 11	JUN 11	JUL 11	AGO 11
<i>Realización y aceptación de protocolo</i>												
<i>Recolección de datos de los expedientes</i>												
<i>Comunicación con pacientes y programación de US</i>												
<i>Realización de US</i>												
<i>Realización de biopsias</i>												
<i>Análisis de resultados</i>												
<i>Redacción de resultados</i>												
<i>Envío a revista para publicación</i>												

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 72 pacientes durante el periodo de estudio. El 90.3% (n=65) fueron pacientes del sexo femenino y el promedio de edad en el total de los individuos fue de 12.9 ± 2.9 años. El tiempo de evolución de la tiroiditis de Hashimoto fue de 33.5 meses, encontrándose antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en el 38%. En cuanto a los niveles de tirotropina, la media al diagnóstico fue de 45.3 ± 120.24 mIU/ml y de 6.81 ± 18.95 durante su evolución. Los niveles de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina presentaron medias de 3408.74 ± 15422.74 UI/mL y 699.41 ± 1827.45 UI/mL. Respecto al estadio de Tanner, se observó que el 10.1% se encontraban en estadio 1, el 27.5% en estadio 2, el 21.7% en estadio 3, el 34.8% en estadio 4 y el 5.8% en estadio 5. (Tabla1).

Respecto a las manifestaciones clínicas de los pacientes, se observó que el 66.6% (n= 48) tenían bocio al diagnóstico, seguido de piel seca en un 30.5%, cansancio en el 25%, no crecimiento en el 19.4%, aumento de peso en 16.7%, estreñimiento en el 13.9%, caída de cabello en el 11.1%, nódulo palpable y exoftalmos en el 8.3% y 4.2% respectivamente.

La presencia de nódulos tiroideos por ultrasonido fue del 69.4% (n= 50), (Grafica 1) de los cuales el 60% (n=30) fue multinodular y el 19.4% presentó nódulos solitarios. (Grafica 2) El diámetro promedio de los nódulos tiroideos fue de 4.8 ± 2.7 mm. Las características ultrasonográficas de los nódulos fueron variables. Siendo estas que el 80% eran nódulos sólidos, el 90% hipoecoicos y el 10% tenían calcificaciones. El 96% tuvieron halo y los márgenes eran definidos en el 78%. Al análisis con doppler el 34% de los nódulos tenían vascularidad central y el 66% periférica.(Grafica 3)

Posteriormente al dividir a los pacientes en dos grupos según la presencia o ausencia de nódulos tiroides detectados por ultrasonografía y comparar las manifestaciones clínicas en estos dos grupos, se encontró diferencia significativa solo en la presencia de bocio al diagnóstico

con una $p= 0.011$ Respecto al resto de manifestaciones clínicas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. (Grafica 4).

Al comparar las características clínicas y bioquímicas de niños con tiroiditis de Hashimoto con y sin nódulos tiroideos, encontramos que la dosis de levotiroxina era mayor en el grupo de niños con nódulos tiroideos ($p=0.003$); asimismo, los niveles de anticuerpos antiperoxidasa fueron mayores en los pacientes que no presentaban nódulos ($p=0.046$). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, en el resto de las variables clínicas y bioquímicas evaluadas (Tabla 2),

Al evaluar los factores asociados a la presencia de nódulos tiroideos se encontró que la presencia de bocio incrementa el riesgo de nódulos tiroideos con un OR de 3.96 con un IC 95% de 1.21-12.89 ($p=0.022$), así como la dosis de levotiroxina mayor de 1.7mcgkgdía con un OR de 5.64 con un IC 95% de 1.02-31.15 ($p=0.047$), independientemente de la edad, sexo, estadio puberal y tiempo de evolución de la enfermedad (Tabla 3).

DISCUSION

En el presente estudio se encontró una frecuencia de la enfermedad tiroidea nodular de 69.4% en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto, la cual como hallazgo es difícil de comparar con otros estudios reportados en la literatura debido a que los datos publicados actualmente son escasos. Sin embargo, es mayor al 31.5% reportado en población italiana²⁶, y a los reportado en otras poblaciones^{24,25,30}. Una explicación biológicamente plausible, podría ser que en la población incluida en nuestro estudio existiera cierto grado de deficiencia de yodo, lo cual puede ser responsable de un aumento en la prevalencia de los nódulos tiroideos. Aun y a pesar de que México es catalogado por la Organización Mundial de la Salud como un país en donde se garantiza la sal iodada en más del 90%, esto no es indicativo de que nuestros pacientes la estén recibiendo, por lo que él no contar con niveles de yoduria que es la manera de demostrarlo, pudiera ser una limitante de nuestro trabajo. Sin embargo, el hallazgo de una alta prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto es muy importante, ya que esto nos obliga a vigilar más estrechamente la evolución de estos pacientes para tratar de detectar oportunamente la aparición de nódulos tiroideos y realizar un abordaje cuidadoso de los mismos, dada la alta asociación entre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides en pacientes pediátricos.

Respecto a las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, en su mayoría eran de tipo benigno, hecho que no difiere de lo antes reportados por otras series^{17, 21, 26}; mas sin embargo, a pesar de que estas características son en su mayoría benignas, es importante el continuar la vigilancia estrecha de estos pacientes, y en caso de detectar alguna característica de malignidad (tamaño, bordes irregulares, vascularidad aumentada), completar el abordaje de los pacientes a través de la realización de biopsia para poder descartar oportunamente el cáncer de tiroides.

En cuanto a los factores asociados a la presencia de nódulos tiroideos como lo es el género masculino, estadio puberal, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, en nuestro estudio no encontramos asociación entre dichos factores y la presencia de nódulos tiroideos en

pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto. Sin embargo documentamos que la presencia de bocio al diagnóstico se asocia con nódulos tiroideos. Este hallazgo podría ser explicado porque los mismos factores de crecimiento que estimulan el incremento del tejido tiroideo, también pueden favorecer la aparición o crecimiento de los nódulos tiroideos que también son parte de la tiroides.²⁷

Si bien el principal factor trófico sobre el tejido tiroideo es la tirotropina (TSH), en nuestra serie no encontramos diferencia significativa entre los pacientes que presentaron nódulos con aquellos sin nódulos. Sin embargo, es importante destacar que se observa una tendencia hacia tener niveles más elevados en aquellos en los que se observaron nódulos tiroideos en el estudio ultrasonográfico. El no encontrar diferencia estadísticamente significativa podría ser debido a un error de tipo II debido al tamaño pequeño del grupo sin presencia de nódulos tiroideos.

Otro de los factores asociados a la presencia de nódulos tiroideos en los pacientes incluidos en nuestro estudio fue la dosis de levotiroxina sódica por arriba de 1.7 microgramos por kilogramo/día. Aun cuando este hallazgo podría ser contradictorio, ya que al utilizar este fármaco esperaríamos una supresión de los niveles de TSH y por ende una disminución de su efecto trófico sobre los nódulos y disminución en la formación de nuevos, debemos considerar que la TSH no es el único factor estimulador de crecimiento de los nódulos tiroideos. Existen estudios realizados en adultos, en donde se reporta que solo el 30% de los nódulos tiroideos son dependientes de tirotropina, por lo que el 70% restante, aun y aunque el paciente presente una supresión de las concentraciones de TSH, no presentará disminución en el tamaño o en la formación de nódulos de novo^{28,29,30}. Además, debido a que nuestro estudio es transversal, no podemos evaluar si los nódulos tiroideos de nuestros pacientes aumentaron de tamaño o si aparecieron nuevos una vez iniciado el tratamiento sustitutivo. Asimismo, se ha reportado en algunos estudios in vitro, que la levotiroxina puede producir ciertos cambios en el parénquima y la morfología tiroideo, lo cual pudiera favorecer la aparición de nodulaciones.

CONCLUSIONES.

En nuestra serie de pacientes con tiroiditis de Hashimoto se encontró una alta prevalencia de nódulos tiroideos comparada con lo reportado en la literatura para pacientes pediátricos y pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, hecho de relevancia ya que al ser la enfermedad nodular tiroidea en la infancia de alto riesgo de malignidad modifica la conducta a seguir en nuestros pacientes en cuanto a la realización y vigilancia ultrasonográfica sistematizada.

De los factores asociados a la presencia de nódulos tiroideos encontramos que las dosis mayores a $1.7 \mu\text{gr/kgdía}$ de levotiroxina y la presencia de bocio al inicio de la enfermedad aumentan el riesgo de aparición de enfermedad nodular. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con reserva, debido a la naturaleza transversal de nuestro estudio, y nos obliga a realizar estudios longitudinales para valorar asociaciones causales entre estas variables.

Debido a que nuestro estudio es exploratorio, los resultados abren una gama de preguntas de investigación a futuro, como es la búsqueda de asociación causal entre la tiroiditis de Hashimoto y enfermedad tiroidea, así como la frecuencia de cáncer tiroideo en pacientes que presentan nódulos detectados por ultrasonografía. Todo ello a través de estudios con diseños metodológicos adecuados.

ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de niños con tiroiditis de Hashimoto

Genero (n/%)			
Femenino/Masculino		65/7	90.3%/9.7%
Edad (años)	10.21	±	2.89
Tiempo evolución (meses)	33.48	±	31.47
TSH basal (μUI/mL)	45.38	±	120.24
TSH promedio (μUI/mL)	6.81	±	18.95
Dosis Levotiroxina (μgr/kg/día)	1.87	±	0.82
Ac ATPD (U/mL)	3408.74	±	15422.74
Ac ATg (U/mL)	699.41	±	1827.45
AHF tiroides		27	37.80%
Tanner (n/%)			
Grado I		7	10.10%
Grado II		19	27.50%
Grado III		15	21.70%
Grado IV		24	34.80%
Grado V		4	5.80%

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de niños con tiroiditis de Hashimoto con y sin nódulos tiroideos

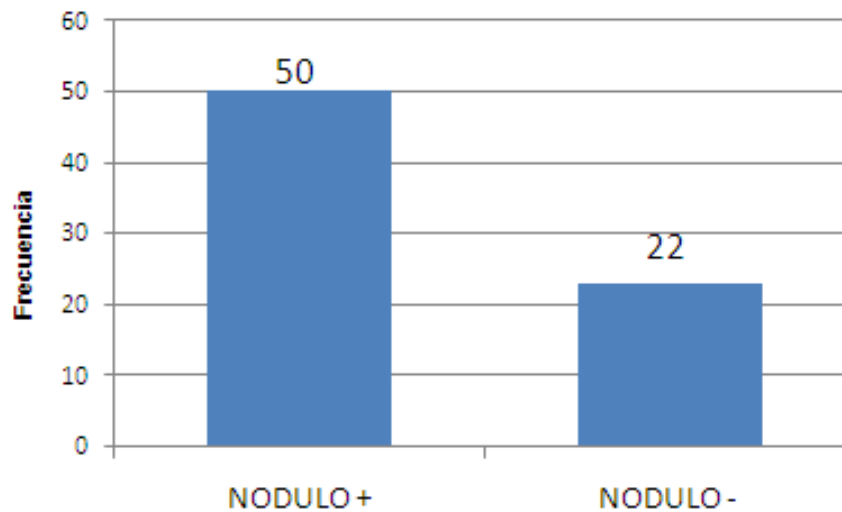
	Nódulos (+) (n= 50)	Nódulos (-) (n= 22)	p
Edad actual (años)	13.11 ± 2.67	12.52 ± 2.50	0.449
Género (M/F)	4 / 46	3 / 19	0.668
Tanner (I / II-IV)	4 / 46	3 / 19	0.826
Tiempo evolución (meses)	33.16 (1-112)	19 (0.1-112)	0.669
Ac antiTPO (U/mL)	1000 (7.75-13,000)	1083 (10-10,054)	0.046
Ac antiTg (U/mL)	1970 (90-11,700)	467 (1.50-4,409)	0.175
TSH basal (μUI/mL)	20.70 (0.1-181.0)	10.04 (0.01-131.50)	0.077
TSH actual (μUI/mL)	2.51 (0.04-155)	2.60 (0.05-39.90)	0.826
Dosis levotiroxina (μgr/kg/día)	2.09 ± 0.81	1.48 ± 0.71	0.003
AHF tiroideopatía (n/%)	11 (22)	3 (13.63)	0.711

Pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, exacta de Fisher

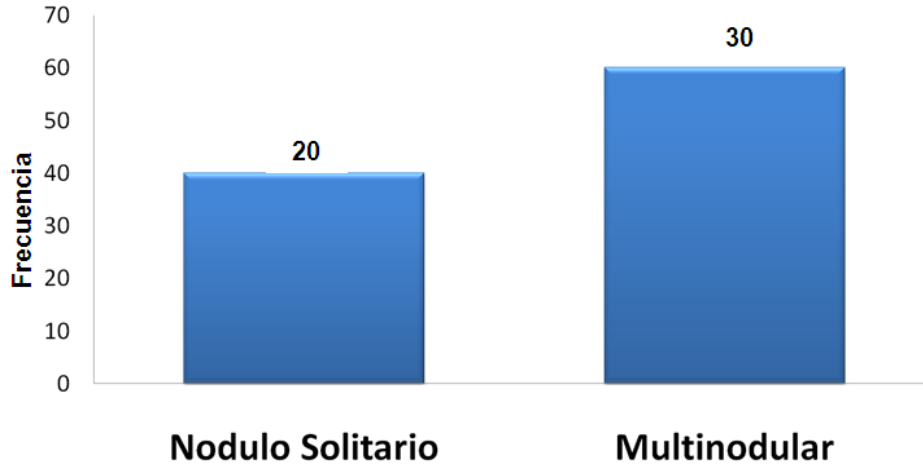
Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariada para evaluar factores asociados a la presencia de nódulos tiroideos

	Nódulos tiroideos			p
	OR	IC 95%		
Bocio	3.96	1.21	- 12.89	0.022
Dosis de levotiroxina				
≤ 1.7 µgr/kg/día	0.84	0.22	- 3.15	0.802
>1.7-2.5 µgr/kg/día	5.64	1.02	- 31.15	0.047
Edad al diagnóstico (años)	1.21	0.97	- 1.52	0.087
Estadio puberal (II-V)	0.79	0.44	- 1.42	0.443
TSH basal (µUI/mL)	1.01	0.99	- 1.02	0.209

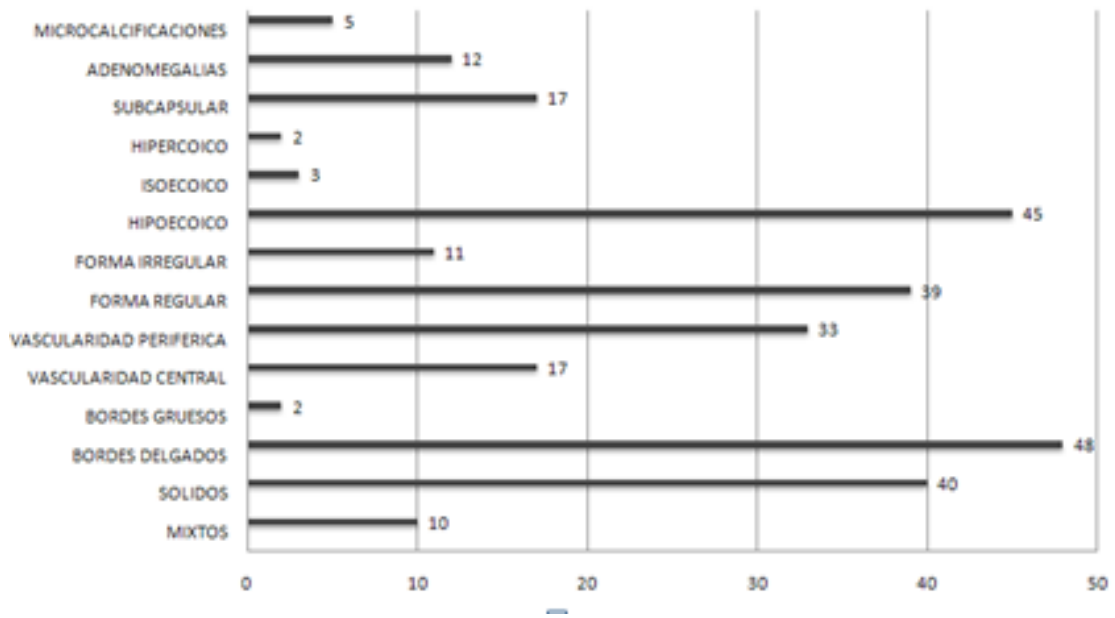
Grafica 1. Frecuencia de nódulos tiroideos en niños con tiroiditis de Hashimoto



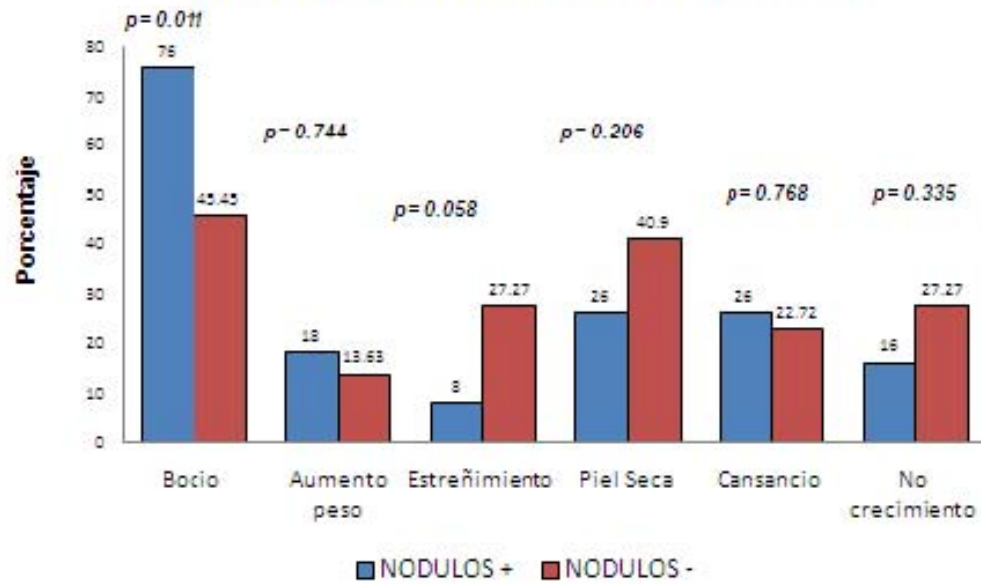
Grafica 2. Presentación de nódulos tiroideos en niños con tiroiditis de Hashimoto



Grafica 3. Características ultrasonográficas de nódulos tiroideos



Grafica 4. Comparación de manifestaciones clínicas en presencia de nódulos tiroideos en niños con tiroiditis de Hashimoto



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hollowell, JG, Staehling, NW, Flanders, WD, Et Al. Serum TSH, T(4), And Thyroid Antibodies In The United States Population (1988 To 1994): National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:489.
2. Weetman A, Mcgregor AM 1994 Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments In Our Understanding. Endocr Rev 15:788–830.
3. Gartner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA 2002 Selenium Supplementation In Patients With Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations. J Clin Endocrinol Metab 87:1687–1691.
4. Kabelitz M., Liesenkötter K. P., Stach B., et al. *The Prevalence Of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies And Autoimmune Thyroiditis In Children And Adolescents In An Iodine Replete Area*, Eur J Endocrinol, 2003, 148(3):301–307.
5. Hashimoto, H. Zur Kenntniss Der Lymphomatosen Verandererung Der Schilddruse (Struma Lymphomatosa). Arch Klin Chirurgie 1912; 97:219.
6. Schmidt Matthias, Voell Michael, Rahlff Ilka y cols. Long-Term Follow-Up of Antithyroid Peroxidase Antibodies in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis (Hashimoto's Thyroiditis) Treated with Levothyroxine, Thyroid, Volume 18, Number 7, 2008.
- 7 Livolsi, VA. Surgical Pathology Of The Thyroid. Saunders, Philadelphia 1990
8. Fatourechi, V, Mcconahey, WM, Woolner, LB. Hyperthyroidism Associated With Histologic Hashimoto's Thyroiditis. Mayo Clin Proc 1971; 46:682.
9. Vanderpump MP; Tunbridge WM; French JM; Appleton D; Bates D; Clark F; Grimley Evans J; Hasan DM; Rodgers H; Tunbridge F; Et Al. The Incidence Of Thyroid Disorders In The

Community: A Twenty-Year Follow-Up Of The Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Jul;43(1):55-68.

10. Huber, G, Staub, JJ, Meier, C, Et Al. Prospective Study Of The Spontaneous Course Of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value Of Thyrotropin, Thyroid Reserve, And Thyroid Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:322

11. Matsuoka N; Unger P; Ben-Nun A; Graves P; Davies TF Thyroglobulin-Induced Murine Thyroiditis Assessed By Intrathyroidal T Cell Receptor Sequencing. *J Immunol* 1994 Mar 1;152(5):2562-8.

12. Mackenzie WA; Davies TF. An Intrathyroidal T-Cell Clone Specifically Cytotoxic For Human Thyroid Cells.. *Immunology* 1987 May;61(1):101-3.

13. Tamai H; Ohsako N; Takeno K; Fukino O; Takahashi H; Kuma K; Kumagai LF; Nagataki S. Changes In Thyroid Function In Euthyroid Subjects With A Family History Of Graves' Disease: A Follow-Up Study Of 69 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Nov;51(5):1123-7.

14. Kraiem Z; Baron E; Kahana L; Sadeh O; Sheinfeld M. Changes In Stimulating And Blocking TSH Receptor Antibodies In A Patient Undergoing Three Cycles Of Transition From Hypo To Hyper-Thyroidism And Back To Hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 Feb;36(2):211-4

15. Gharib H, Changing Concepts In The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:777–800.

16. Ohmori N, Miyakawa M, Ohmori K, Takano K, Ultrasonographic Findings Of Papillary Thyroid Carcinoma With Hashimoto's Thyroiditis. *Intern Med* 46:547–550.

17. Feng-Hsuan Liu, MD,Chuen Hsueh, MD, Hung-Yu Chang, MD,1 Miaw-Jene Liou, MD, Bie-Yu Huang, MD, Jen-Der Lin, MD.Sonography And Fine-Needle Aspiration Biopsy In The Diagnosis Of Benign Versus Malignant Nodules In Patients With Autoimmune Thyroiditis. *Journal Of Clinical Ultrasound* 2009 Vol. 37, No. 9, 487-92

18. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R 1955 Relation Of Thyroid Neoplasms To Hashimoto Disease Of The Thyroid Gland. *AMA Arch Surg* 70:291–297.
19. Kamile Gul, Ahmet Dirikoc, Gulden Kiyak, Pamir Eren Ersoy, Nevzat Serdar Ugras, Reyhan Ersoy, And Bekir Cakir. 2010, The Association Between Thyroid Carcinoma And Hashimoto's Thyroiditis: The Ultrasonographic And Histopathologic Characteristics Of Malignant Nodules. *Thyroid* 20:873-8
20. Alfredo Antonaci, Fabrizio Consorti, Stefania Mardente, And Gloria Giovannone. Clinical And Biological Relationship Between Chronic Lymphocytic Thyroiditis And Papillary Thyroid Carcinoma. *Oncology Research*, Vol. 17, Pp. 495–503
21. Ohmori N, Miyakawa M, Ohmori K, Takano K 2007 Ultrasonographic Findings Of Papillary Thyroid Carcinoma With Hashimoto's Thyroiditis. *Intern Med* 46:547–550.
22. Cu'Neyd Anil, Sibel Goksel, Alptekin Gursoy. 2010, Hashimoto's Thyroiditis Is Not Associated With Increased Risk Of Thyroid Cancer In Patients With Thyroid Nodules: A Single-Center Prospective Study. *Thyroid* 20: 601-6
23. Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, Yu JC, Liu HD, Kebebew E, Clark OH, Duh QY 2008 Thyroidectomy For Hashimoto's Thyroiditis: Complications And Associated Cancers. *Thyroid* 18:729–734.
24. Millman B., Pellitteri P. K., *Nodular Thyroid Disease In Children And Adolescents*, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 116(6 Pt 1):604–609.
25. Niedziela M. Pathogenesis, Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules In Children. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):427-453.
26. Corrias A., Cassio A., Weber G., Mussa A., Wasniewska M., et al. Study Group For Thyroid Diseases Of Italian Society For Pediatric Endocrinology And Diabetology (SIEDP/ISPED),

Thyroid Nodules And Cancer In Children And Adolescents Affected By Autoimmune Thyroiditis, Arch Pediatr Adolesc Med, 2008,162(6):526–531.

27. Volzke H; Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Oct;92(10):4039-45.

28. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule (CaptN) Study Group. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: An Evaluation Of Current Management Practices. Journal Of Pediatric Surgery (2008) 43, 826–830

28. Rivera-Moscoso R, Hernández-Jiménez S., Ochoa-Sosa A, Rodríguez-Carranza S., Torres-Ambriz P. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 18, No. 1, Enero-Marzo 2010 pp 34-50

29. Cooper David S., M.D., Doherty, Gerard M. M.D y cols. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid, Volume 19, Number 11, 2009

30. Halac Isil, Zimmerman Donald, Thyroid Nodules and Cancers in Children, Endocrinol Metab Clin N Am 34 (2005) 725–744