

Acta *Pediátrica* *de México*

Volumen 45, Suplemento 4, 2024

ISSN 01862 391
e-ISSN 2395-8235



RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Coordinador editorial: Dr. Raúl Calzada-León



Editor emérito[†]

Dr. Jorge Espino Vela

Editor en jefe

Dr. Felipe Aguilar Ituarte

Editor ejecutivo

Mtro. Edgar Rivas Zúñiga

Editores Asociados

Dr. Raúl Calzada León

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Dra. Sara Frías Vázquez

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, Ciudad de México.

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez

Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

Dr. Mario Acosta Bastidas

Instituto Nacional de Pediatría

Consejo Editorial

Dra. Adoración Cano Bonilla

Dra. Victoria Del Castillo Ruiz

Dr. Eduardo López Corella

Dr. Arturo Loreda Abdala

Dra. María Antonieta Mora Tiscareño

Dr. Jaime Ramírez Mayans

Dr. Rogelio Paredes Aguilera

Dra. Cecilia Ridaura Sanz[†]

Dr. Roberto Rivera Luna

Instituto Nacional de Pediatría

Editores de sección

Artículos originales

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Artículo de revisión a propósito de un caso clínico

Dra. Roció Aidée Castillo Cruz

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Caso de sesión anatomoclínica

Dra. Cecilia Ridaura Sanz[†],

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Artículos de revisión

Dr. Saul Lugo Reyes

Dra. Emiy Yokoyama

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Criterios pediátricos

Dra. Rosalía Garza Elizondo

Dra. Nuria Francisco-Revilla Estivill

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Comité Editorial y de Arbitraje

Dr. Ricardo Acosta Rodríguez, *Hospital Ángeles Torreón, Ciudad de Torreón*

Dr. Carlos Baeza Herrera, *Hospital General Guadalupe Victoria, Texcoco, Estado de México*

Dra. Eulalia Baselga Torres, *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

Dra. Vanessa Bosch Canto, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Eduardo Bracho Blanchet, *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

MD Antonio Gabriel Cabrera, *Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine Houston, TX, USA*

MD. PhD José Antonio Castro Rodríguez, *Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile*

Dr. Hugo Ceja Moreno, *Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México*

Dr. Enrique Chacón Cruz, *Hospital General de Tijuana, Tijuana, B. C.*

MD, PhD Antonio Condino Neto, *Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo*

Dr. Alberto Contreras Verduzco, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Eduardo de la Teja Ángeles, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Luis de la Torre Mondragón, *University of Pittsburgh Medical Center at Children's Hospital of Pittsburgh, Pensilvania, USA*

Dr. Jesús de Rubens Figueroa, *Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México*

Dra. Carola Durán McKinster, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Nuria Francisco Revilla Estivill, *Hospital Médica Sur, Ciudad de México*

Dr. Silvestre Frenk, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Silvestre García de la Puente, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Arturo Gómez Pedroso Balandrano, *Hospital López Mateos ISSSTE, Ciudad de México*

Dra. Ariadna González del Ángel, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. José Francisco González Zamora, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Hugo Juárez Olguín, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Ismael Lares Asseff, *Instituto Politécnico Nacional, Durango, Durango*

Dr. Pablo Lezama del Valle, *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dr. José Luis Mayorga Butrón, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Diana Molina Valdespino, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso, *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dr. José Martín Palacios Acosta, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Marcia Rosario Pérez Dosal, *Hosp. Gral. Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México*

Dr. Manuel Pombo Arias, *Universidad de Santiago de Compostela, España*

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz, *Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México*

Dr. Ivan Rolando Rivera González, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Patricia Saltigeral Simental, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Karla Alejandra Santos Jasso, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Ana Luisa Sesman Bernal, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Mario Soto Ramos, *Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua, Chihuahua, México*

MD, Ph. D. Ftos Margarita Terán García, *University of Illinois at Urbana-Champaign, Chicago, Illinois, USA*

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla, *Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dra. Atlántida Margarita Raya, *Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dr. Manuel Gil Vargas, *Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, México*

Dra. Marcela Vela Amieva, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dr. Salvador Villalpando Carrión, *Hospital Infantil de México, Ciudad de México*

Dra. Dina Villanueva García, *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México*

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Martha Margarita Zapata Tarres, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Dra. Flora Zárate Mondragón, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

Acta Pediátrica de México es el Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría. Revista bimestral. Editor responsable: Dr. Felipe Aguilar Ituarte. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número sólo podrá hacerse previa autorización del editor en jefe. Toda correspondencia relacionada con el contenido y suscripciones deberá dirigirse al editor en jefe. Correo electrónico: editor@actapediatrica.org.mx

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-000000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en Scopus.

Para todo asunto relacionado con las suscripciones dirigirse a: Instituto Nacional de Pediatría, Oficina de Publicaciones Médicas. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. Teléfono directo: 9150-6229; conmutador: 1084 0900, extensión 1112.



Instituto Nacional de Pediatría
Acta Pediátrica de México

CUERPO DE GOBIERNO

Dirección General

Dra. Mercedes Macías Parra

Dirección de Investigación

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dirección Médica

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

Dirección de Administración

Lic. Gregorio Castañeda Hernández

Dirección de Enseñanza

Encargado Dr. Aarón Pacheco Ríos

Dirección de Planeación

Encargado Misael Tovar Ríos

Acta Pediátrica de México

Volumen 45, Suplemento 4, 2024

CONTENIDO	CONTENTS
01 Presentación <i>Raúl Calzada-León</i>	01 Presentation <i>Raúl Calzada-León</i>
03 Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la evaluación clínica y auxológica del crecimiento <i>María de la Luz Ruiz Reyes, Horacio M. Domené, Ximena Gaete Vásquez, Margaret Boguszewski, Camila Céspedes S., Gil Guerra Junior, Alicia Martínez, Analía Morin, Fernando Cassorla, Ana Keselman, Alexander Augusto de Lima Jorge, Raúl Calzada-León</i>	03 Recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on the clinical and auxological evaluation of growth <i>María de la Luz Ruiz Reyes, Horacio M. Domené, Ximena Gaete Vásquez, Margaret Boguszewski, Camila Céspedes S., Gil Guerra Junior, Alicia Martínez, Analía Morin, Fernando Cassorla, Ana Keselman, Alexander Augusto de Lima Jorge, Raúl Calzada-León</i>
35 Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la realización del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito (HC) <i>Ana Chiesa, Patricia Papendieck, Johanna Acosta, María de la Luz Ruiz Reyes, Raúl Calzada-León</i>	35 Recommendations from the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on performing neonatal screening for congenital hypothyroidism (CH) <i>Ana Chiesa, Patricia Papendieck, Johanna Acosta, María de la Luz Ruiz Reyes, Raúl Calzada-León</i>
50 Recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica en el abordaje inicial de los pacientes con desarrollo sexual diferente <i>María de la Luz Ruiz Reyes, Matheus Alves Alvares, Samantha Gabriela Ceballos Cisneros, Mariana Costanzo, Silvia Chahín Ferreyra, Graciela del Rey, María de la Luz Domínguez Carrillo, Gabriela Paula Finkelstain, Ruth Martina Gallardo, Gabriela Guercio, Gil Guerra-Junior, Saira Elesva Guadarrama Zenteno, María del Carmen Malosetti, Patricia Guadalupe Medina Bravo, Darío Jorge Mario Molina Díaz, José Ángel Vázquez Alvarado, Alicia Belgorosky, Raúl Calzada-León</i>	50 Recommendation of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology in the initial approach to patients with different sexual development <i>María de la Luz Ruiz Reyes, Matheus Alves Alvares, Samantha Gabriela Ceballos Cisneros, Mariana Costanzo, Silvia Chahín Ferreyra, Graciela del Rey, María de la Luz Domínguez Carrillo, Gabriela Paula Finkelstain, Ruth Martina Gallardo, Gabriela Guercio, Gil Guerra-Junior, Saira Elesva Guadarrama Zenteno, María del Carmen Malosetti, Patricia Guadalupe Medina Bravo, Darío Jorge Mario Molina Díaz, José Ángel Vázquez Alvarado, Alicia Belgorosky, Raúl Calzada-León</i>
68 Pubertad: Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica para la práctica clínica <i>Raúl Calzada-León, Andrea Arcari, María Sol Rodríguez Azrak, Matheus Alves Alvares, Nataly Aramburú Miranda, Cristina Bazan Maria, Ignacio Bergadá, Ruth Bindels, Cecilia Bonilla Suarez, Paola Sophia Bonilla Medina, María Elena Calderón Vargas, Silvia Cristina Chahin Ferreyra, Carlos Del Águila Villar, Oscar Espinoza, Analía Freire, Rosa Finozzi, Cristiane Kopacek, Gaudi Lozano, Pilar Medina, Verónica Mericq, Analía Morín, Augusto Paredes Carlos, Paola Pinto, Héctor Raúl Rivero Escalante, Rodolfo Rey, María de la Luz Ruiz Reyes, Susana Scarone, Sofía Suco, José Ángel Vázquez Alvarado, Natalia Villegas, Julissa Angulo Barranca, Mirta Gryngarten</i>	68 Puberty: recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology for clinical practice <i>Raúl Calzada-León, Andrea Arcari, María Sol Rodríguez Azrak, Matheus Alves Alvares, Nataly Aramburú Miranda, Cristina Bazan Maria, Ignacio Bergadá, Ruth Bindels, Cecilia Bonilla Suarez, Paola Sophia Bonilla Medina, María Elena Calderón Vargas, Silvia Cristina Chahin Ferreyra, Carlos Del Águila Villar, Oscar Espinoza, Analía Freire, Rosa Finozzi, Cristiane Kopacek, Gaudi Lozano, Pilar Medina, Verónica Mericq, Analía Morín, Augusto Paredes Carlos, Paola Pinto, Héctor Raúl Rivero Escalante, Rodolfo Rey, María de la Luz Ruiz Reyes, Susana Scarone, Sofía Suco, José Ángel Vázquez Alvarado, Natalia Villegas, Julissa Angulo Barranca, Mirta Gryngarten</i>

CONTENIDO

80 Pubertad precoz. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica para la práctica clínica

Analía Freire, Verónica Mericq, Cecilia Bonilla Suarez, M. Julissa Angulo Barranca, Andrea Arcari, Matheus Alves Alvares, Nataly Aramburú Miranda, Cristina Bazan María, Ignacio Bergadá, Ruth Bindels, Paola Sophia Bonilla Medina, María Elena Calderón Vargas, Silvia Cristina Chahin Ferreyra, Del Carlos Águila Villar, Oscar Espinoza, Rosa Finozzi, Cristiane Kopacek, Gaudi Lozano, Pilar Medina, Analía Morín, Augusto Paredes Carlos, Paola Pinto Ibarcena, Héctor Raúl Rivero Escalante, Rodolfo Rey, Sol Rodríguez Azrak, María de la Luz Ruiz Reyes, Susana Scarone, Sofía Suco, José Ángel Vázquez Alvarado, Natalia Villegas, Raúl Calzada-León, Mirta Gryngarten

89 Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre el abordaje del nódulo tiroideo en niños y adolescentes

Ana Chiesa, Patricia Papendieck, Johanna Acosta, María de la Luz Ruiz Reyes, Raúl Calzada-León

CONTENTS

80 Precocious puberty. Recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology for clinical practice

Analía Freire, Verónica Mericq, Cecilia Bonilla Suarez, M. Julissa Angulo Barranca, Andrea Arcari, Matheus Alves Alvares, Nataly Aramburú Miranda, Cristina Bazan María, Ignacio Bergadá, Ruth Bindels, Paola Sophia Bonilla Medina, María Elena Calderón Vargas, Silvia Cristina Chahin Ferreyra, Del Carlos Águila Villar, Oscar Espinoza, Rosa Finozzi, Cristiane Kopacek, Gaudi Lozano, Pilar Medina, Analía Morín, Augusto Paredes Carlos, Paola Pinto Ibarcena, Héctor Raúl Rivero Escalante, Rodolfo Rey, Sol Rodríguez Azrak, María de la Luz Ruiz Reyes, Susana Scarone, Sofía Suco, José Ángel Vázquez Alvarado, Natalia Villegas, Raúl Calzada-León, Mirta Gryngarten

89 Recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on the management of thyroid nodules in children and adolescents

Ana Chiesa, Patricia Papendieck, Johanna Acosta, María de la Luz Ruiz Reyes, Raúl Calzada-León

Presentación

Presentation

La Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), que agrupa a la mayoría de los endocrinólogos pediátricos de esta región, tiene dentro de sus objetivos difundir los conocimientos necesarios para asegurar el diagnóstico oportuno, tanto de las alteraciones del crecimiento y del desarrollo físico, como de los padecimientos hormonales, que se presentan en los niños y adolescentes.

En los grupos de trabajo de la SLEP existe el compromiso de presentar a la comunidad médica de Latinoamérica, particularmente a los médicos de primer contacto (médicos generales, familiares y pediatras, etc.), recomendaciones sobre aspectos que se consideran importantes para mejorar la calidad de la atención médica de la población infantil y adolescentes, facilitando el reconocimiento entre lo fisiológico y lo patológico, para que esto permita la toma de decisiones oportunas y adecuadas que garanticen la calidad de vida a corto y largo plazo.

Con base a lo anterior, se han elaborado seis recomendaciones específicas sobre condiciones que se ven frecuentemente en la consulta de pacientes ambulatorios, y que presentamos en este suplemento de Acta Pediátrica de México.

Evaluación clínica y auxológica del crecimiento: Se presentan los procesos que facilitan determinar y analizar si el crecimiento es normal o no:

1. Qué es el crecimiento
2. El crecimiento como signo de salud
3. Auxología
4. ¿Qué debe medirse?
5. Instrumentos y ¿cómo deben usarse?
6. Cómo utilizar la auxología para analizar el crecimiento

Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito: Se discuten las características, ventajas y limitantes del tamiz neonatal para sospechar que existe hipotiroidismo congénito, así como la conducta que se debe tomar ante un informe positivo:

1. Historia del tamizaje neonatal
2. ¿Qué es el hipotiroidismo congénito? (Primario y permanente, transitorio)
3. ¿Cómo se manifiesta el hipotiroidismo congénito?
4. ¿Qué hacer cuando el tamiz neonatal es sospechoso?
5. ¿Qué hacer cuando se confirma el diagnóstico?
6. Limitaciones del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito
7. Falsos negativos de origen exógeno
8. Falsos negativos de origen endógeno
9. Falsos positivos de origen exógeno
10. Falsos positivos de origen endógeno
11. Revaloración
12. Tratamiento
13. Evolución

Abordaje inicial de los pacientes con desarrollo sexual diferente: Se profundiza sobre las conductas que permitan reconocer cuando exista un desarrollo sexual diferente, así como cuales son las conductas que se deben tomar de inmediato y los aspectos sociales, religiosos y legales que se deben considerar:

1. Aspectos básicos del desarrollo sexual.
2. ¿Cómo sospechar DSD en las diferentes edades?
3. ¿Cómo se debe informar a los padres o tutores sobre el diagnóstico DSD?
4. Nomenclatura para referirse al paciente.
5. ¿Por qué evitar la asignación civil y religiosa?
6. Abordaje inicial por el pediatra y o el neonatólogo

7. ¿Qué estudios son urgentes de realizar en un neonato con DSD?
8. ¿En quién sospechar que existe crisis adrenal?
9. Tratamiento inicial y de mantenimiento de la crisis adrenal aguda
10. ¿Por qué se debe evitar cualquier intervención quirúrgica diagnóstica o
11. hernia inguinal que incluya la palpación de una gónada?
12. Referencia a el equipo interdisciplinario para su manejo

Pubertad normal: Se analizan los conceptos que permiten determinar cómo se manifiesta una pubertad fisiológica:

1. ¿Qué es la pubertad y cómo se regula?
2. Manifestaciones clínicas de pubertad en mujeres
3. Manifestaciones clínicas de pubertad en varones
4. Cambios comunes en ambos sexos
5. Adrenarquia
6. Estudios complementarios

Pubertad precoz: Se consideran las variantes normales del desarrollo de la pubertad que suelen confundirse con un proceso prematuro y se presentan los aspectos clínicos que permiten establecer el diagnóstico de pubertad precoz:

1. Desarrollo sexual precoz
2. Variantes incompletas del desarrollo sexual precoz (pubarquia, telarquia, menarquia)
3. Pubertad precoz central: características, diagnóstico
4. Pubertad precoz periférica: características, diagnóstico

Abordaje de nódulos tiroideos en niños y adolescentes: Se detallan las consideraciones más importantes para determinar si existe un nódulo tiroideo, así como las conductas más adecuadas para su estudio inicial:

1. ¿Qué es un nódulo tiroideo, qué tan frecuente es y por qué preocupa su aparición?
2. ¿Existen guías publicadas para su estudio y tratamiento?
3. ¿Cuál es la mejor manera de abordar el estudio de un nódulo tiroideo pediátrico?
4. ¿Cómo debe ser evaluado un paciente pediátrico con un nódulo tiroideo?
5. Historia personal y familiar
6. Examen físico
7. Evaluación bioquímica
8. Imágenes
9. Citología: Punción aspirativa con aguja fina (PAAF)
10. Estudios moleculares
11. ¿Cuál es el algoritmo sugerido para evaluar y tratar un nódulo tiroideo?

Esperamos que estas recomendaciones sean de utilidad inmediata para el médico de primer contacto y que les ayude a actualizar y mantener una atención integral y de gran calidad.

Dr. Raúl Calzada-León
Presidente de la SLEP

Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la evaluación clínica y auxológica del crecimiento

Recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on the clinical and auxological evaluation of growth

María de la Luz Ruiz Reyes,¹ Horacio M. Domené² Ximena Gaete Vásquez³ Margaret Boguszewski,⁴ Camila Céspedes S.⁵ Gil Guerra Junior,⁶ Alicia Martínez,² Analía Morin,⁷ Fernando Cassorla,^{3,8} Ana Keselman,² Alexander Augusto de Lima Jorge,⁹ Raúl Calzada-León¹

Resumen

El crecimiento es un fenómeno biológico continuo resultante del equilibrio entre la cantidad, calidad y función de la materia, que permite adquirir de forma paulatina una conformación estable y un desempeño maduro, que se debe expresar en forma plena y óptima en todos los humanos.

Su expresión debe considerarse un signo de salud y por ello debe ser analizado por todos los médicos en la vigilancia de cada paciente desde el nacimiento hasta el término de la pubertad, ya que al ser un indicador objetivo nos permite cuantificar y calificar las variaciones en las dimensiones físicas y la composición corporal a las diferentes edades, y refleja el equilibrio entre la expresión de las condiciones genéticas y los factores permisivos o restrictivos del medio ambiente.

El método más recomendable es comparar las medidas auxológicas de una población con la expresión individual, aunque debe considerarse que los estudios poblacionales señalan solo lo que es "habitual" en una población, lo que no forzosamente es sinónimo de normal ni de óptimo, ya que: varones y mujeres muestran diferencias en la edad e intensidad del crecimiento, el crecimiento prenatal puede afectar al crecimiento posnatal, existen variaciones étnicas o raciales en la expresión del crecimiento posnatal, hay variaciones entre familias de la misma etnia en el crecimiento posnatal, y existen variaciones en la velocidad de maduración incluso dentro de miembros de la misma familia. Se describen las principales medidas antropométricas, las características de los instrumentos que las cuantifican y cómo se debe analizar el resultado.

PALABRAS CLAVE: Crecimiento, antropometría, talla, peso, índice de masa corporal, proporciones corporales, velocidad de crecimiento

Summary

Growth is a continuous biological phenomenon resulting from the balance between the quantity, quality and function of matter, which allows the gradual acquisition of a stable conformation and a mature performance, which must be expressed fully and optimally in all humans. Its expression must be considered a sign of health and therefore must be analyzed by all doctors in the monitoring of each patient from birth to the end of puberty, since being an objective indicator allows us to quantify and qualify the variations in physical dimensions and body composition at different ages, and reflects the balance between the expression of genetic conditions and the permissive or restrictive factors of the environment.

The most advisable method is to compare the auxological measurements of a population with the individual expression, although it must be considered that population studies indicate only what is "usual" in a population, which is not necessarily synonymous with normal or optimal, since: men and women show differences in the age and intensity of growth, prenatal growth can affect postnatal growth, there are ethnic or racial variations in the expression of postnatal growth, there are variations between families of the same ethnicity in postnatal growth, and there are variations in the speed of maturation even within members of the same family.

The main anthropometric measurements are described, the characteristics of the instruments that quantify them and how the result should be analyzed.

KEYWORDS: Growth, anthropometry, height, weight, body mass index, body proportions, growth speed

¹Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

² Centro de Investigaciones Endocrinológicas, "Dr. César Bergadá", División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CEDIE, CONICET. Buenos Aires, Argentina

³Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile. Hospital San Borja Arriarán, Clínica Alemana. Santiago, Chile

⁴ Departamento de Pediatría de la Universidad Federal de Paraná, Curitiba, Brasil.

⁵ Hospital Universitario San Ignacio y Endocrinología, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá-Colombia

⁶Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP). Campinas – SP – Brasil

⁷ Servicio de Endocrinología. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. Argentina

⁸ Coordinador del Grupo de Trabajo en Crecimiento

⁹ Departamento de Endocrinología del Hospital das Clínicas. Universidad de Sao Paulo, Investigador Principal de la Unidad de Endocrinología Genética, Sao Paulo, Brasil Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica

Correspondencia

Fernando Cassorla
fcassorl@med.uchile.cl

Este artículo debe citarse como:

Ruiz Reyes ML, Domené HM, Gaete Vásquez X, Boguszewski M, Céspedes S C, Guerra Junior G, Martínez A, Morin A, Cassorla F, Keselman A, de Lima Jorge AA, Calzada-León R. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la evaluación clínica y auxológica del crecimiento. Acta Pediatr Méx 2024;45 (Supl 4): S3-S34. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2952>

QUÉ ES EL CRECIMIENTO

El término crecimiento, no hace alusión sólo al análisis de la ganancia de estatura, sino al fenómeno biológico continuo resultante del equilibrio entre la cantidad, la calidad y la función de la materia o masa que permite adquirir de forma paulatina una conformación estable y un desempeño maduro.

El principal objetivo del crecimiento es la posibilidad de realizar los cambios estructurales y funcionales programados genéticamente, que han de sucederse en tiempo y espacio, así como la posibilidad de adaptarse eficientemente a las modificaciones permanentes o transitorias del medio ambiente.

Dentro de este fenómeno, el aumento de masa se produce por la interacción de tres procesos: aumento del tamaño de las células (hipertrofia), aumento del número de células (hiperplasia), y aumento del tejido intercelular (acreción).¹

EL CRECIMIENTO COMO SIGNO DE SALUD

Para que aumente el tamaño o la masa, se requiere que la síntesis de *novus* de material sea mayor que su destrucción (crecimiento con signo positivo), lo que sólo puede lograrse si ya se han cubierto previamente todas las necesidades básicas, que en orden de importancia son:

- a) Mantener la temperatura del cuerpo dentro del rango homeotérmico, independientemente de la temperatura ambiental, a través del balance entre el metabolismo oxidativo de los nutrientes para generar calor (metabolismo basal), y las adaptaciones para mantener o perder temperatura a través de la piel.
- b) Reponer elementos funcionales y estructurales para garantizar la vida, a través del

metabolismo oxidativo y no oxidativo de los nutrientes (bombas y transportadores de membrana, vías activadoras o represoras intracelulares, cantidad adecuada de mitocondrias, lisosomas, ribosomas, etc.).

- c) Acumular suficientes reservas energéticas para asegurar la vida y la función durante períodos de ayuno, lo que significa que hay un excedente estructural y funcional de nutrientes (glucógeno hepático y muscular, tejido adiposo).

Por ello, el aumento de tamaño implica que están aseguradas la estructura y la función, y permite afirmar que la progresión adecuada de tamaño es un signo de salud, que debe ser utilizado invariablemente por todos los médicos en la vigilancia de todos los pacientes, desde el nacimiento hasta el término de la pubertad, ya que es un indicador objetivo que nos ayuda a cuantificar e incluso calificar las variaciones en las dimensiones físicas y la composición corporal a las diferentes edades, lo que refleja el equilibrio entre la expresión de las condiciones genéticas de un individuo y los factores permisivos o restrictivos del medio ambiente.²

AUXOLOGÍA

Los primeros estudios sistemáticos y ordenados sobre el crecimiento se remontan a 1654, cuando Johann S. Elsholtz, utiliza por primera vez el término "Antropometría" en su tesis de graduación en Padua, como sinónimo de "medición del hombre".³

La auxología (del griego *auxein* –crecimiento- o –yo crezco-, y *logos* -ciencia-), como vocablo, es mucho más reciente, y fue introducido por Paul Godin para definir el estudio de todos los aspectos de la evolución del crecimiento y desarrollo físico.⁴

El mejor método que existe en la actualidad para analizar el crecimiento es comparar las medidas auxológicas individuales con las de una población, aunque debe considerarse que:

1. Los estudios poblacionales señalan solo lo que es “habitual” en una población, lo que no forzosamente es sinónimo de normal ni de óptimo.
2. Varones y mujeres muestran diferencias en la edad e intensidad del crecimiento, así como estatura final.
3. El crecimiento prenatal puede afectar el crecimiento posnatal.
4. Existen variaciones étnicas o raciales en la expresión del crecimiento posnatal.
5. Hay variaciones entre familias de la misma etnia en el crecimiento posnatal.
6. Hay variaciones en la velocidad de maduración (edad biológica), incluso dentro de miembros de la misma familia, por lo que ésta puede estar retrasada o adelantada con respecto a la edad cronológica.

QUÉ DEBE MEDIRSE

La somatometría mínima recomendada es

Cuadro 1. Mediciones auxológicas mínimas recomendadas

	0 a 2-3 años	2-3 años a talla final
Longitud (estatura en decúbito)	✓	
Talla (estatura de pie)		✓
Peso	✓	✓
Crecimiento transversal (perímetros cefálico, torácico, abdominal)	✓	opcional
Crecimiento longitudinal (segmento inferior, brazada, talla sentado)	opcional	✓
Velocidad de crecimiento	✓	✓

QUÉ INSTRUMENTOS Y CÓMO DEBEN USARSE⁵⁻⁸

Todos los instrumentos deben permitir una medición exacta y precisa:

- Exactitud es la cercanía de una medida al valor real. Depende de la calibración de los instrumentos de medición. Mientras mejor calibrados estén, es menor el margen de error y más exacto es el instrumento.
 - a) En el caso del infantómetro y del estadiómetro, así como del instrumento para determinar la talla sentada, idealmente deben calibrarse cada semana (utilizando un metro “patrón” o varilla de platino e iridio de exactamente 100cm, y si esto no es posible, una cinta métrica de tela plasticada), para determinar su exactitud y deben equilibrarse (saber que el infantómetro se encuentra a 180° y el estadiómetro a 90° con respecto al piso) todos los días. El estadiómetro no debe estar incorporado a la báscula, pues la base de ésta no es estable, inmóvil ni forzosamente se encuentra paralela al piso.
 - b) Las cintas métricas de tela plasticada deben calibrarse idealmente cada semana (utilizando un metro “patrón” o varilla de platino e iridio de exactamente 100cm, y si esto no es posible, con otra cinta métrica de tela plasticada que sólo se use para este fin), para determinar su exactitud.
 - c) En el caso de básculas, idealmente deben calibrarse por lo menos cada semana (utilizar taras de 1, 5 y 10kg para determinar la exactitud), equilibrarse todos los días (saber que se encuentra horizontal), y balancearse (saber que regresa a valor 0g) antes de cada pesaje.
- Precisión es el grado de cercanía de los valores de varias medidas hechas por uno

o más observadores, que depende de su pericia. Idealmente el peso no debe variar en más de 100g, y las circunferencias, perímetros y longitudes corporales no deben variar más de 0.1cm cuando se repiten 2 o 3 veces en el mismo sujeto, en momentos consecutivos.

La exactitud y la precisión también pueden modificarse por las situaciones en las que se explora a un sujeto, por lo que las condiciones ideales para realizar las determinaciones son:

- a) Para determinar el peso, la longitud y la talla, con mayor exactitud, el paciente debe estar sin zapatos y en ropa interior e idealmente con la vejiga y el recto vacíos.
- b) Para obtener la longitud "máxima" el paciente debe estar en decúbito supino, descalzo, con las plantas de ambos pies apoyadas en una superficie a 90° sobre la horizontal, se debe traccionar en forma gentil pero firme la cabeza (a nivel de los ángulos de las ramas horizontal y vertical de la mandíbula o gonion, y de la apófisis mastoides) para asegurarse que piernas, columna y cuello tengan la máxima extensión fisiológica. A veces se necesitan dos personas para determinar la longitud "máxima".
- c) Para determinar la talla "máxima" el paciente debe estar de pie, descalzo, con los pies juntos y los talones apoyados en el piso o en la base del estadiómetro, con la espalda y el cuello completamente erguidos, y se debe traccionar en forma gentil pero firme de la cabeza (a nivel de los ángulos de las ramas horizontal y vertical de la mandíbula o gonion, y de la apófisis mastoides) para asegurarse que piernas, columna y cuello tengan la máxima extensión fisiológica.
- d) Cuando no se realiza la tracción de la cabeza, lo que se determina es la longitud o talla "naturales", que suele ser 1 a 1.5cm menor que la longitud o la talla "máximas".
- e) Además, la talla "natural" suele ser 0.3 a 0.7cm mayor en la mañana y disminuye conforme transcurre el día, situación que se anula cuando se determina la talla "máxima".⁹
- f) Independientemente de que se determine la longitud o la talla "naturales" o "máximas", se debe asegurar que la cabeza está en posición neutra (el canto del ojo al mismo nivel que la implantación del pabellón auricular, conocido como línea de Frankfort), y que los pies estén apoyados en una superficie dura, firme y horizontal (talla) o vertical (longitud).
- g) Las mismas consideraciones referidas para la talla "máxima" en los incisos b, c y d, son aplicables cuando se consigna la talla sentado "máxima" o "natural".
- h) En condiciones ideales la longitud debe determinarse no solo sin ropa, sino particularmente sin pañal, ya que el grosor de éste puede obligar a adoptar una posición lordótica y modificar la longitud real.
- i) Siempre se debe utilizar la misma metodología (longitud o talla "naturales" o "máximas") en todas las mediciones subsecuentes que se realicen en el mismo sujeto, para evitar que las variaciones debidas a la técnica interfirieran con el correcto análisis de la progresión del crecimiento.
- j) Ya sea que se determine la talla "máxima" o la talla "natural", si se le pide que junte los talones, pero se permite que pueda mantener las puntas de los pies separados, existe mucho mayor posibilidad de que flexione cadera y rodillas, que cuando se le pide que junte tanto los talones como las puntas de los pies.

k) Los humanos somos asimétricos, siendo habitualmente la mitad izquierda más larga (diferencia de 0.3 a 0.5cm) y la mitad derecha más ancha, pero en ocasiones la asimetría es más marcada. Cuando esto ocurre, se debe determinar la longitud o la talla “naturales” o “máximas” apoyando la extremidad más larga.

l) Si un pie no puede ser puesto a 90° sobre el eje longitudinal de las piernas, ya sea en decúbito supino o de pie, se debe medir apoyando la pierna cuyo pie sí puede estar en posición correcta, independientemente de que existen diferencias en la longitud de las piernas.

Para medir la longitud o estatura en decúbito:

- Infantómetro con intervalo de medición de 0.1cm. Debe estar apoyado en una superficie plana y sólida (evitar colchones o colchonetas).
- Determina la distancia entre el vértex y los talones, estando el sujeto en decúbito supino.
- Dado que un infantómetro tiene una longitud de 100cm, cuando se desea obtener la longitud, pero ésta excede esta medida, se debe utilizar una superficie de mayor longitud, plana, horizontal y sólida sobre la que se acuesta el sujeto en decúbito supino.
- En todos los menores de 2 años se debe medir la longitud, y a partir de esta edad, se puede determinar la talla. La excepción son pacientes que a los 2 años aún no cooperan para ser medidos de pie (más frecuentemente varones que mujeres), y en los que se puede continuar midiendo la longitud hasta los 3 años.

- En mayores de 2-3 años, para medir el segmento inferior es conveniente determinar éste y la talla en decúbito en el mismo momento.
- No es confiable el uso de un infantómetro de tela plasticada.

Para medir la talla o estatura de pie:

- Estadiómetro independiente de la báscula, con intervalo de medición de 0.1 cm
- Existen varios tipos de estadiómetro. El más común es el que está adosado en forma permanente a una pared, con la rama vertical a 90° con respecto al piso y la rama horizontal o deslizante con 90° con respecto a la rama vertical (idealmente debe tener un instrumento denominado nivel de constructor, que permita garantizar la vertical y horizontal al observar la burbuja de aire en el centro exacto del aparato). También se puede utilizar un estadiómetro de campo, que, sin tener rama vertical, se fija a una pared (habitualmente a 2 m del piso), haciendo descender la rama horizontal deslizante hasta que ésta toca la superficie de la parte más alta del cráneo (vértex).
- La talla es la distancia que existe entre los talones apoyados en el piso y el vértice o vértex (parte más alta del cráneo), estando el sujeto de pie.
- Cuando se utiliza un estadiómetro adosado a una báscula es muy frecuente que el niño flexione cadera y rodillas al estar parado en una superficie que se mueve. Además, es habitual que se cometa el error de pedirle que se pare en la parte posterior de la base para que se pegue a la rama vertical del estadiómetro, con lo cual la parte posterior de la base puede descender entre 0.2 y 0.3cm. En estas condiciones la diferencia entre un

niño medido en talla natural y parado en la parte posterior de la base de la báscula y él mismo medido en talla máxima con un estadiómetro independiente de la báscula, puede llegar a ser de hasta 2.0 a 2.5cm.

Para determinar la talla sentado:

- Determina la distancia entre el vértex y la mesa o superficie horizontal, plana y sólida, sobre la que se pide que se sienta y se considera que representa la longitud del tronco.

Para determinar el peso:

- Se debe utilizar una báscula mecánica o digital con intervalos de medición de 10 a 20g cuando se utiliza en menores de 1-2 años y de un máximo de 100g a partir de los 2-3 años.
- Aunque no es indispensable, es conveniente que el sujeto esté de frente a la balanza, de tal manera que puede ver el valor resultante sin modificar su posición. Cuando el niño está de espaldas es muy frecuente que intente voltear para ver el resultado, con lo que deja de apoyar totalmente ambos pies y esto puede producir variaciones significativas y no reproducibles.
- Cuando se determina el peso con el sujeto parado, debe estar situado a la mitad o centro de la base de la báscula; cuando se para en la parte anterior o delantera, el peso suele ser menor, en tanto que cuando lo hace en la parte posterior o trasera, suele ser mayor.
- El peso aumenta en el transcurso del día, por lo que, de manera natural, la diferencia de peso en un mismo sujeto, el mismo día, puede ser de hasta 1 a 1.5 kg entre la mañana y la noche. Por ello, se considera que el peso real es que corresponde al obtenido

al levantarse por la mañana, con la vejiga y el colon vacíos, y antes de bañarse.

- Otro aspecto que hay que considerar es que a partir de la menarca se acumula agua en la segunda mitad del ciclo menstrual.

Para determinar circunferencias, perímetros y longitud de segmento inferior y de brazada:

- Se debe usar una cinta métrica de tela plástica (que evita modificaciones debidas a aumento o disminución extremas de la temperatura y humedad ambientales), cuyo punto "0.0cm", habitualmente cubierto por metal, corresponda al inicio de la cinta.
- Se debe ejercer una presión gentil pero firme sobre las superficies a medir.
- Perímetro cefálico: la cinta métrica debe pasar sobre la prominencia del hueso occipital del cráneo (opistocráneo), el punto lateral más saliente del cráneo (eurion) y el punto más saliente del entrecejo en la frente del niño (glabella).
- Perímetro torácico: la cinta métrica debe pasar por el punto medio de las tetillas (talion), por debajo de los brazos (que deben estar relajados y en posición natural), y en el borde inferior de los omóplatos, manteniéndola a 90° con respecto a la superficie sobre la que está en decúbito supino, o a 180° con respecto al piso si está de pie; la determinación debe realizarse a la mitad de una inspiración no forzada.
- Perímetro abdominal o circunferencia de cintura: la cinta métrica debe situarse a nivel de la última costilla flotante (o a la mitad de la distancia entre la punta del esternón y la cicatriz umbilical), o en el punto medio entre la cresta ilíaca y la costilla flotante, man-



teniéndola a 90° con respecto a la superficie sobre la que está en decúbito supino, o a 180° con respecto al piso si está de pie; la determinación debe hacerse a la mitad de una inspiración no forzada.

- Circunferencia de cadera: la cinta métrica debe pasar por la porción más prominente de los glúteos y sobre el borde superior de la sínfisis del pubis o sobre los trocánteres mayores de la cabeza del fémur, manteniéndola a 90° con respecto a la superficie sobre la que está en decúbito supino, o a 180° con respecto al piso si está de pie.
- Segmento inferior: Distancia entre la parte central del borde superior de la sínfisis del pubis (sinfision) y los talones (calcáneo), con los pies a 90° con respecto al eje longitudinal de las piernas. Si bien puede determinarse estando de pie, es más fácil realizar la medición cuando está en decúbito supino, pero debe cuidarse que las dos crestas ilíacas se encuentren a la misma distancia de la superficie sobre la que está acostado, y que mantenga la vista en el techo, ya que es frecuente que flexionen el cuello para intentar observar el proceso de medición, con lo cual suelen inclinar más un lado del cuerpo que el otro, causando diferencias en los puntos de apoyo de ambas extremidades. Cuando existe una longitud diferente entre cada extremidad inferior, se deben consignar los dos valores, pero para fines antropométricos se considera como normal a la extremidad más larga, a menos que existan malformaciones evidentes. Se puede también determinar con un compás de puntas o utilizando un estadiómetro tipo Lanieri.
- Brazada: Distancia que existe entre el extremo distal del dedo más largo de una mano (dactilión) y el extremo distal del dedo más largo de la otra mano, estando los brazos en estiramiento máximo (extensión total de hom-

bros, codos, muñecas y dedos), pero sin sobre extensión (codos girados en sentido ventrodorsal ni flexión posterior de las muñecas) y perpendiculares a la columna vertebral

Otros parámetros auxológicos, si bien pueden ser muy útiles, no se recomienda determinarlos de rutina en pacientes sanos (longitud de miembro superior, miembro inferior, manos, pies; circunferencia o perímetro de brazo y muslo; diámetro biacromial y bicestral; grosor de los pliegues cutáneos; longitud y circunferencia del pene; volumen testicular), y deben realizarse por el Endocrinólogo Pediátrico cuando éste los considere importantes.

CÓMO UTILIZAR LA AUXOLOGÍA PARA ANALIZAR EL CRECIMIENTO

La Organización Mundial de la salud recomienda realizar dos evaluaciones en la etapa neonatal, una al momento del nacimiento y la segunda al mes, posteriormente a los 2, 4, 6, 9 y 12 meses. Después del año de edad, por lo menos cada 6 meses hasta los 4 años y de manera anual a partir de los 5 años, hasta el inicio de la pubertad, cuando debe volver a realizarse en forma semestral.

La Academia Americana de Pediatría recomienda evaluaciones a los 15, 18, 24 y 30 meses y anuales a partir de los 3 años.

Se deben utilizar gráficas específicas de la población a la que pertenece el individuo. Si esto no es posible se recomienda utilizar las gráficas de la Organización Mundial de la Salud en los primeros 5 años de vida (**Figuras 1 a 8**), o las gráficas de los Institutos de Salud de USA a partir de los 2 años (**Figuras 9 a 16**), que se pueden obtener de manera gratuita en el sitio electrónico del Centro Nacional para Estadísticas en Salud (NCHS).¹⁰⁻¹²

Las gráficas, ya sea elaboradas con base a centilas o a desviación estándar (DE), muestran la expresión de longitud, talla, peso y otros, de acuerdo con una expresión poblacional, pero los límites de "normalidad" son muy amplios por lo que sólo se identifica al 2-3% los individuos con talla y pesos bajos (centila <3 o -2 DE) y al 2-3% de los que tienen talla y pesos elevados (centila >97 o $+2$ DE).¹³ Si no se dispone con facilidad de las gráficas de la IMS o de NCHS, se puede acceder a sus páginas y obtener de manera gratuita las gráficas necesarias de acuerdo a la edad y sexo.^{11,12}

Para evaluar el crecimiento y el estado nutricional de un recién nacido es indispensable considerar su edad gestacional y extrapolar la longitud, peso y perímetros cefálico, torácico y/o abdominal con los esperados para el género y las semanas de gestación. Un buen estudio longitudinal realizado en 24,627 nacidos vivos, sanos, producto único, con edad gestacional de 28 a 42 semanas, y seguidos hasta los 2 años, es el realizado por el Dr. Samuel Flores Huerta.¹⁴

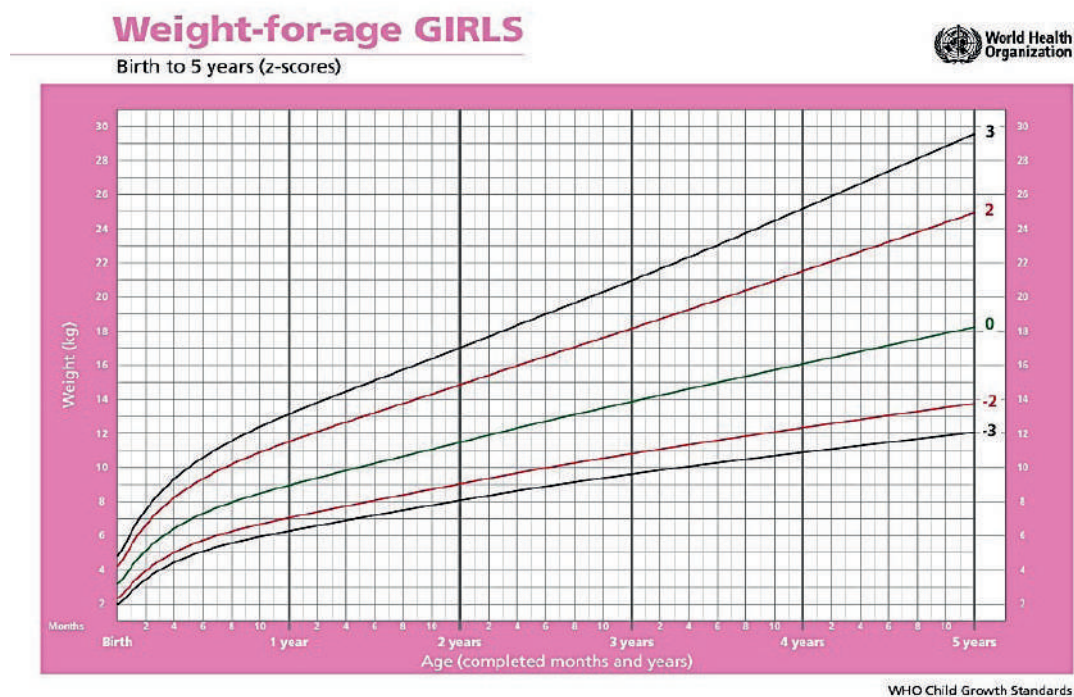


Figura 1. Peso del nacimiento a los 5 años en mujeres (OMS)¹¹

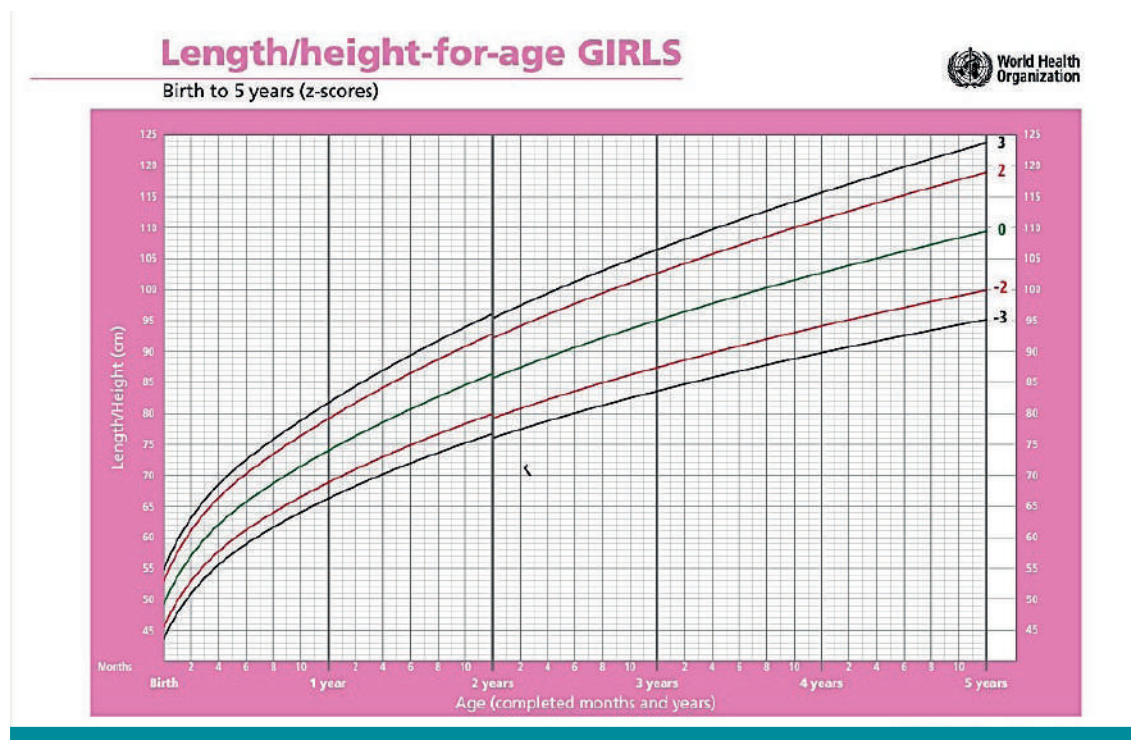


Figura 2. Longitud y talla del nacimiento a los 5 años en mujeres (OMS)¹¹

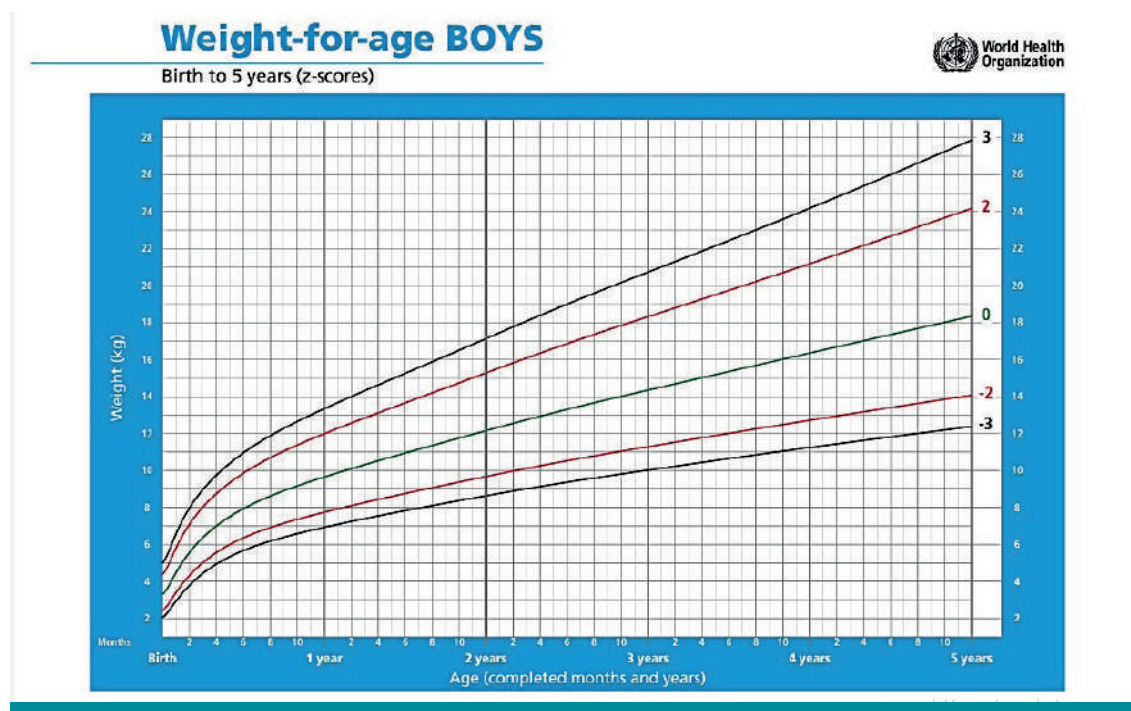


Figura 3. Peso del nacimiento a los 5 años en varones (OMS)¹¹

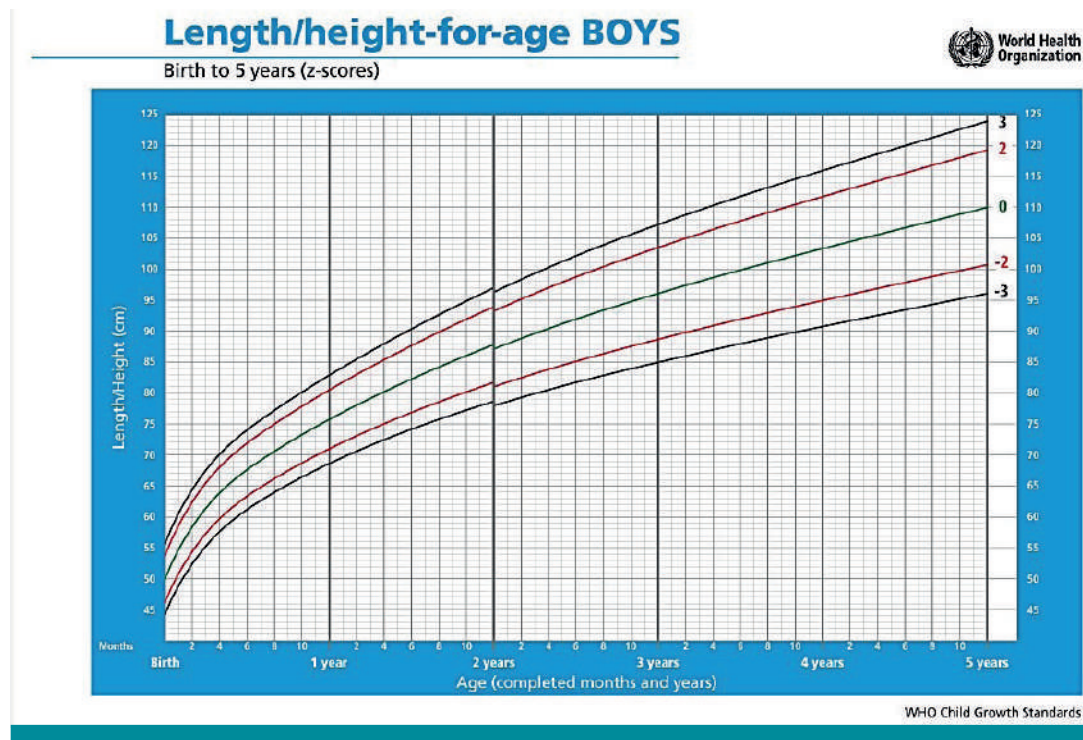


Figura 4. Longitud y talla del nacimiento a los 5 años en varones (OMS) ¹¹

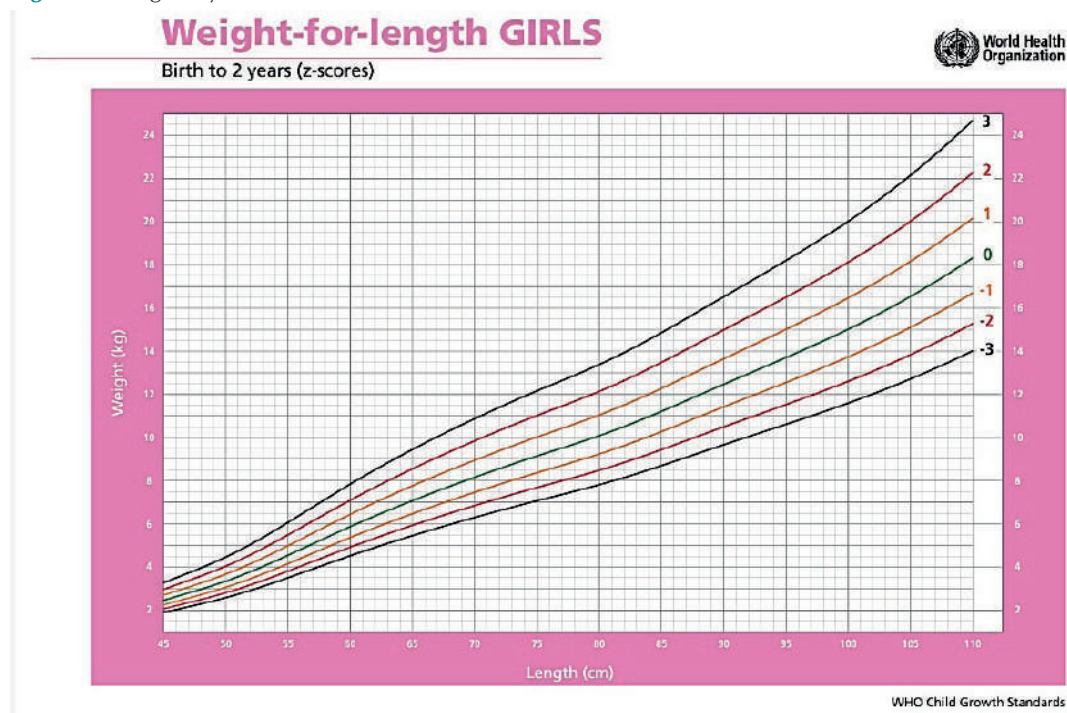


Figura 5. Peso para la longitud/talla en niñas (OMS) ¹¹

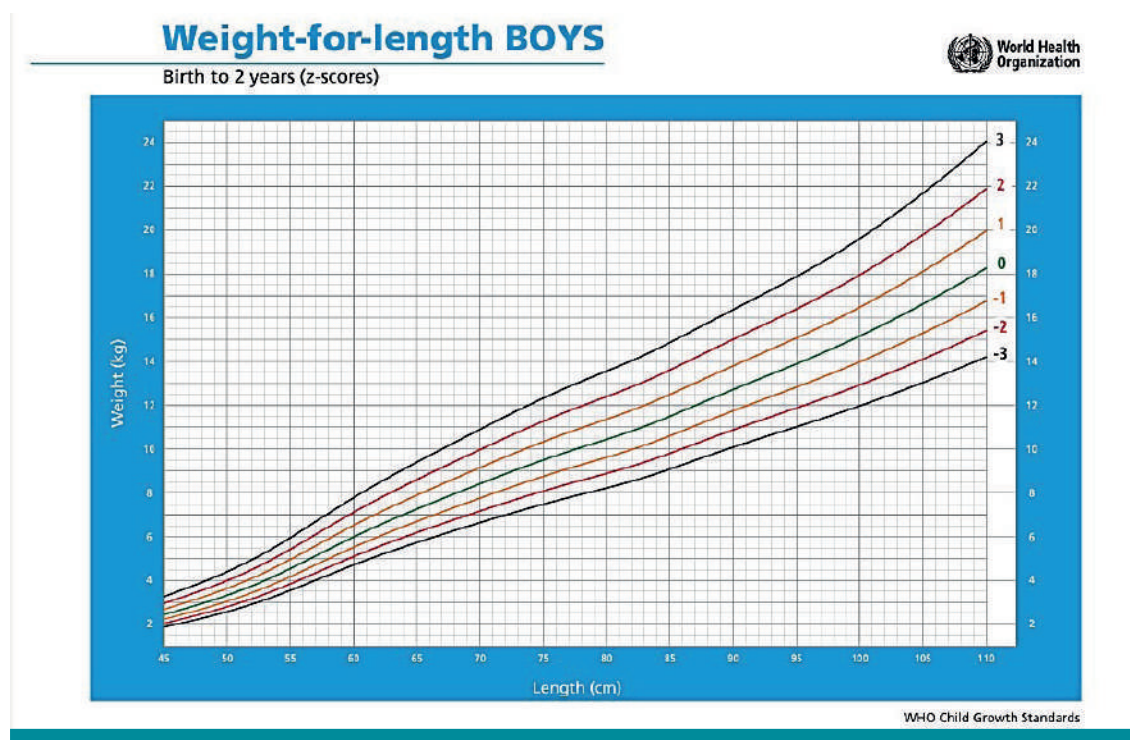


Figura 6. Peso para la longitud/talla en varones (OMS) ¹¹

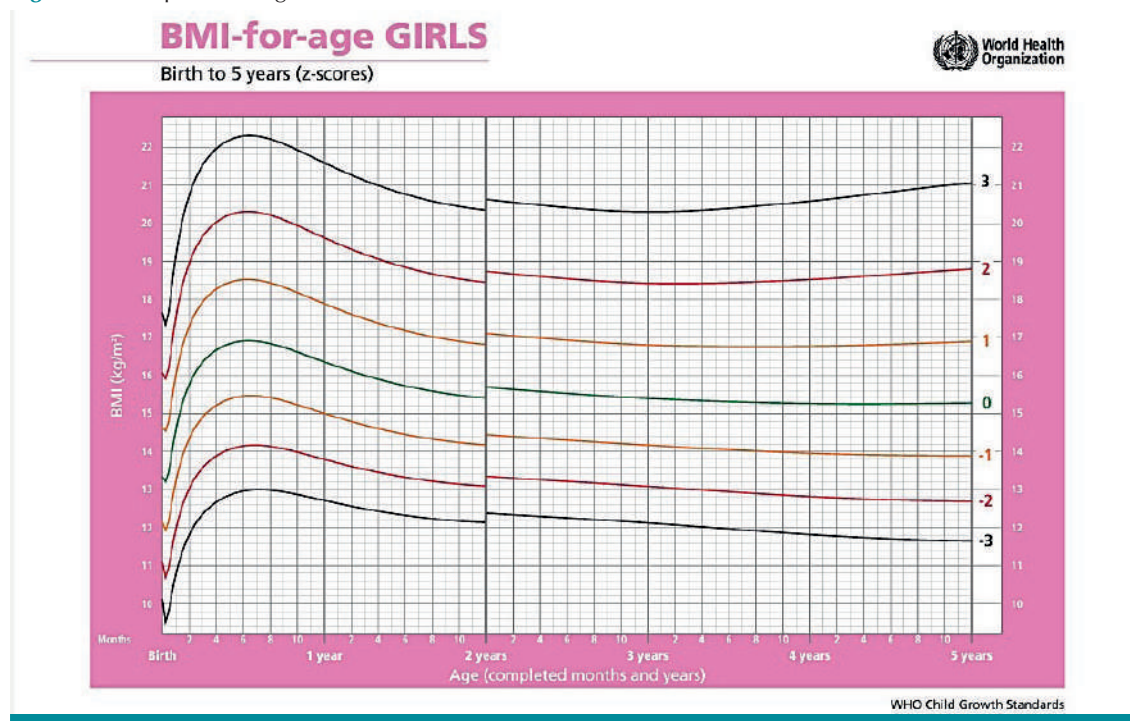


Figura 7. Índice de Masa Corporal del nacimiento a los 5 años en mujeres (OMS) ¹¹

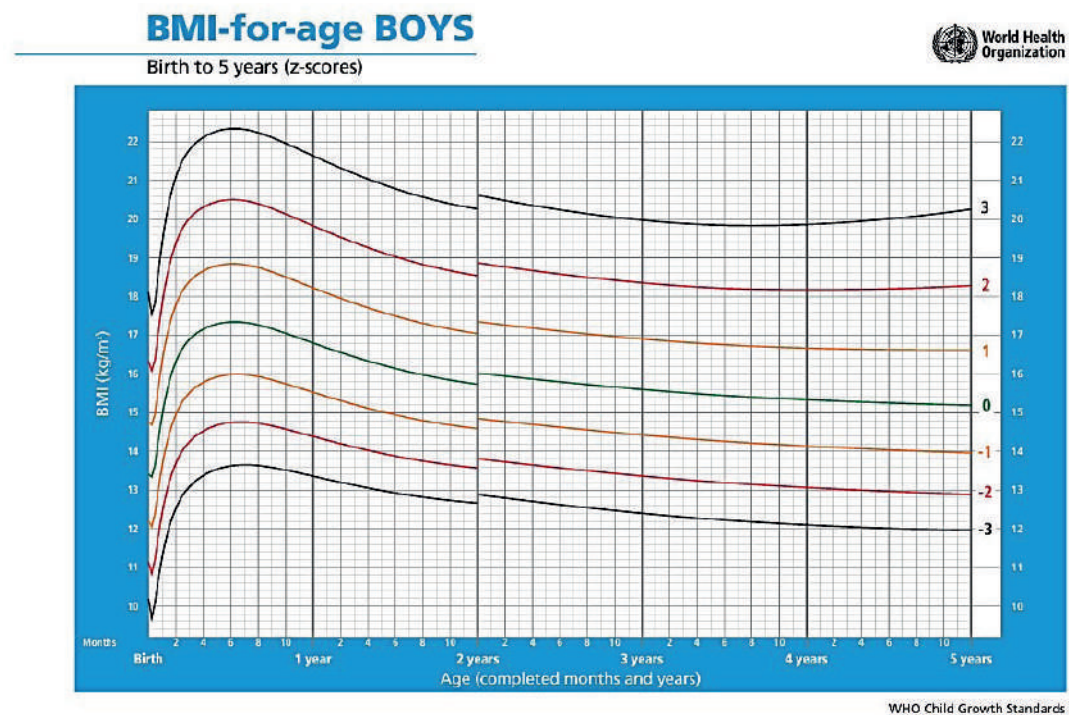


Figura 8. Índice de Masa Corporal del nacimiento a los 5 años en varones (OMS) ¹¹

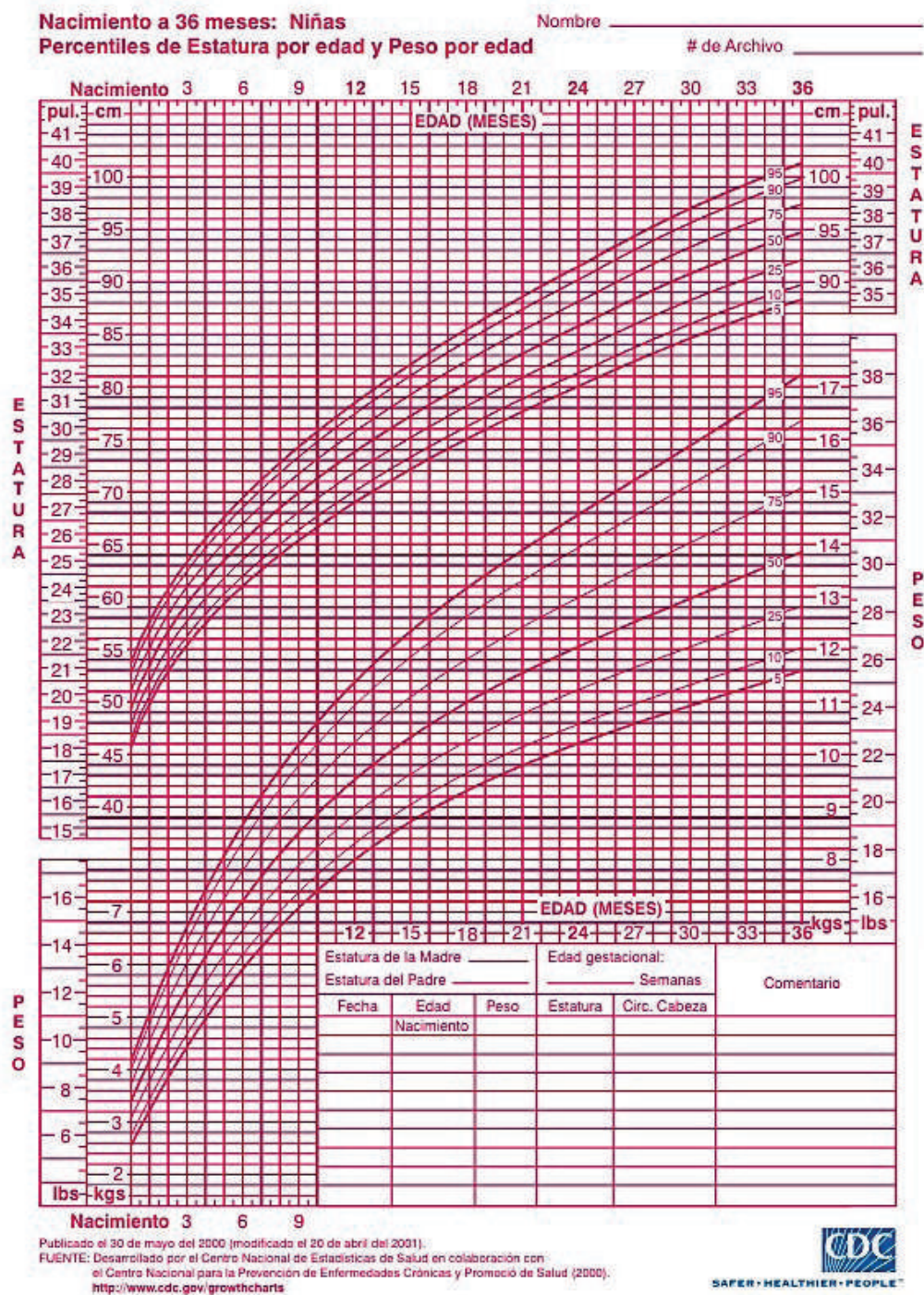


Figura 9. Peso y longitud del nacimiento a los 3 años en mujeres (CDC)¹²

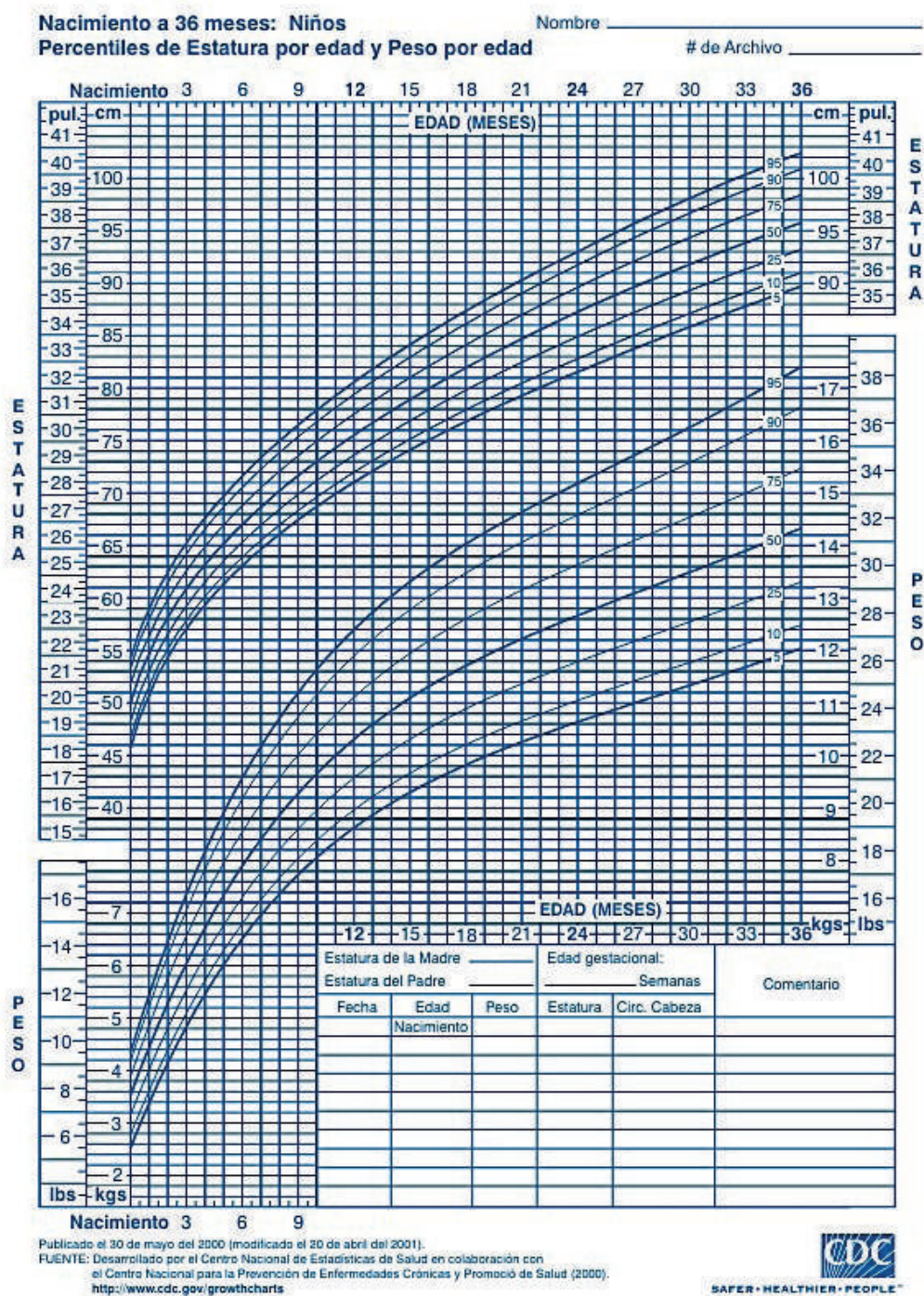


Figura 10. Peso y longitud del nacimiento a los 3 años en varones (CDC)¹²



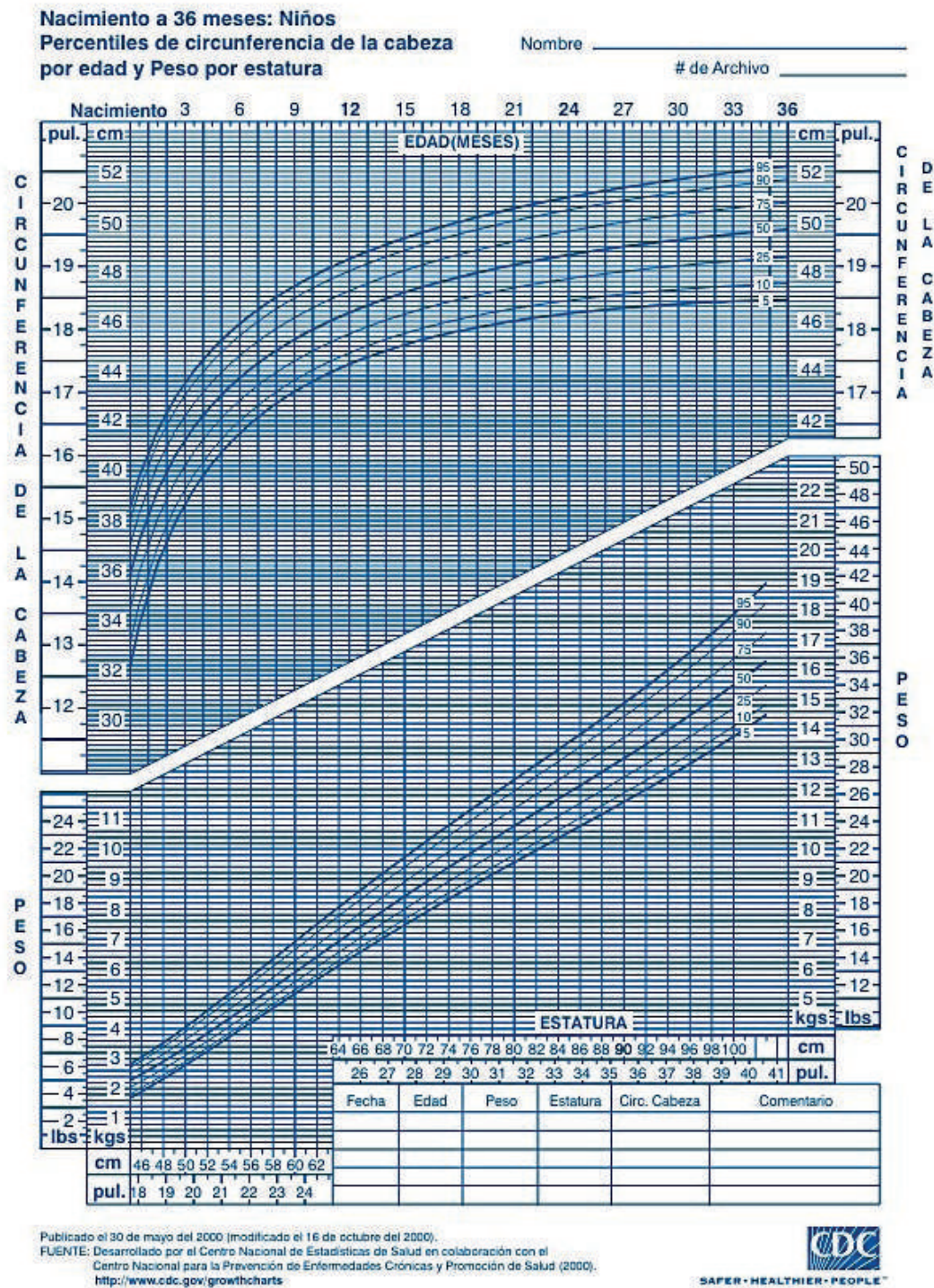


Figura 12. Perímetro cefálico y peso para la talla del nacimiento a los 3 años en varones (CDC)¹²

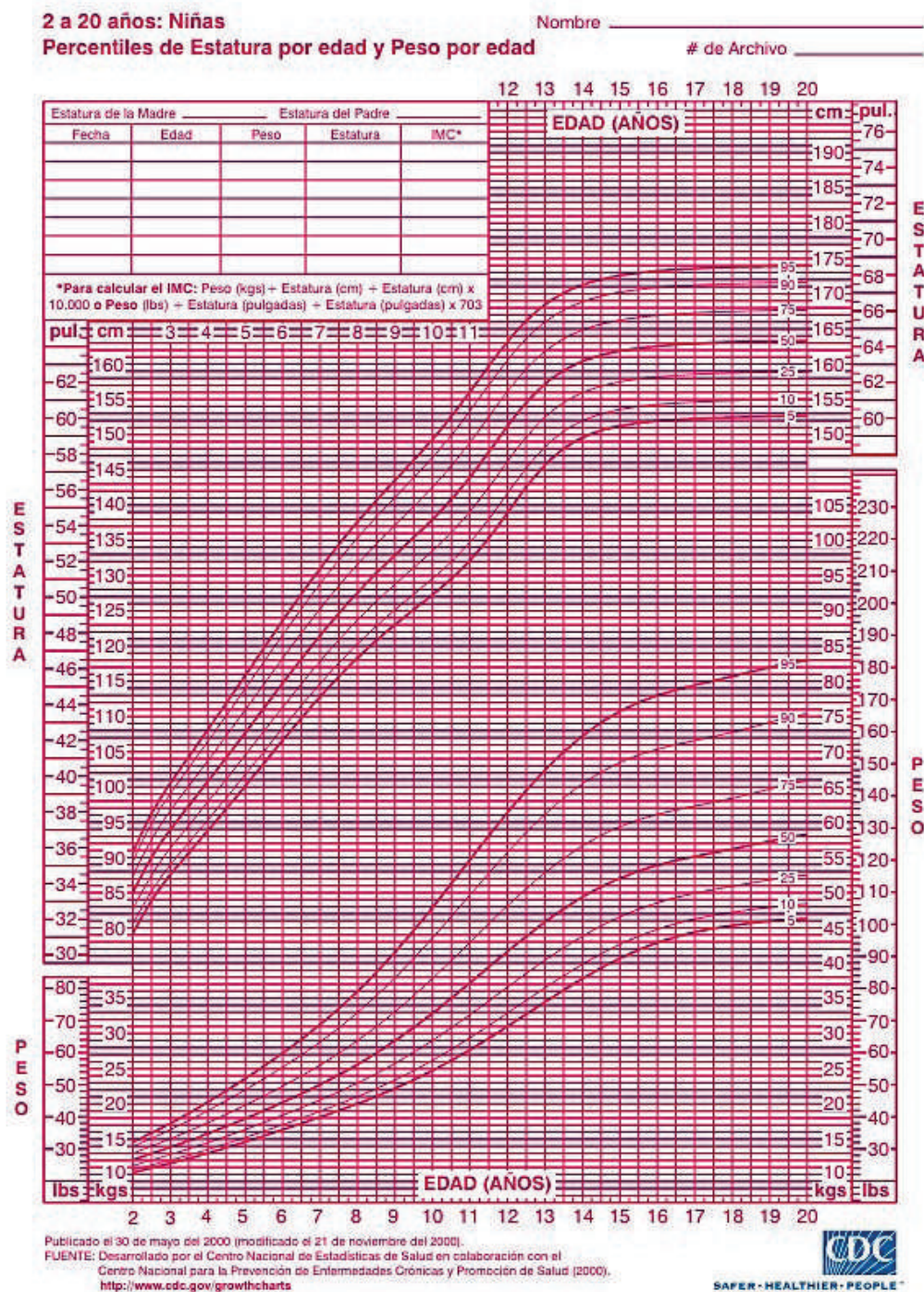


Figura 13. Talla y peso de los 2 a los 20 años en mujeres (CDC)¹²

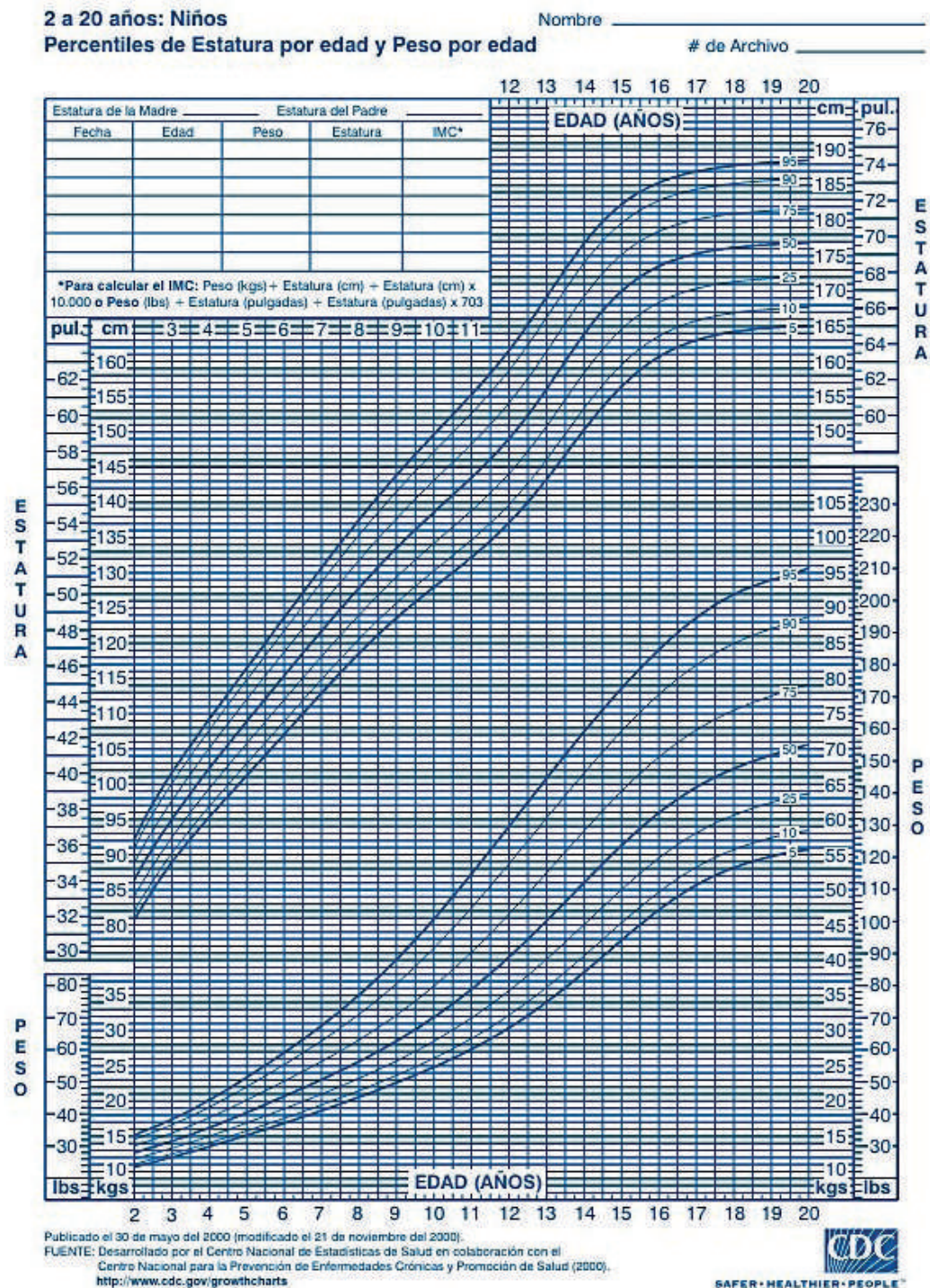


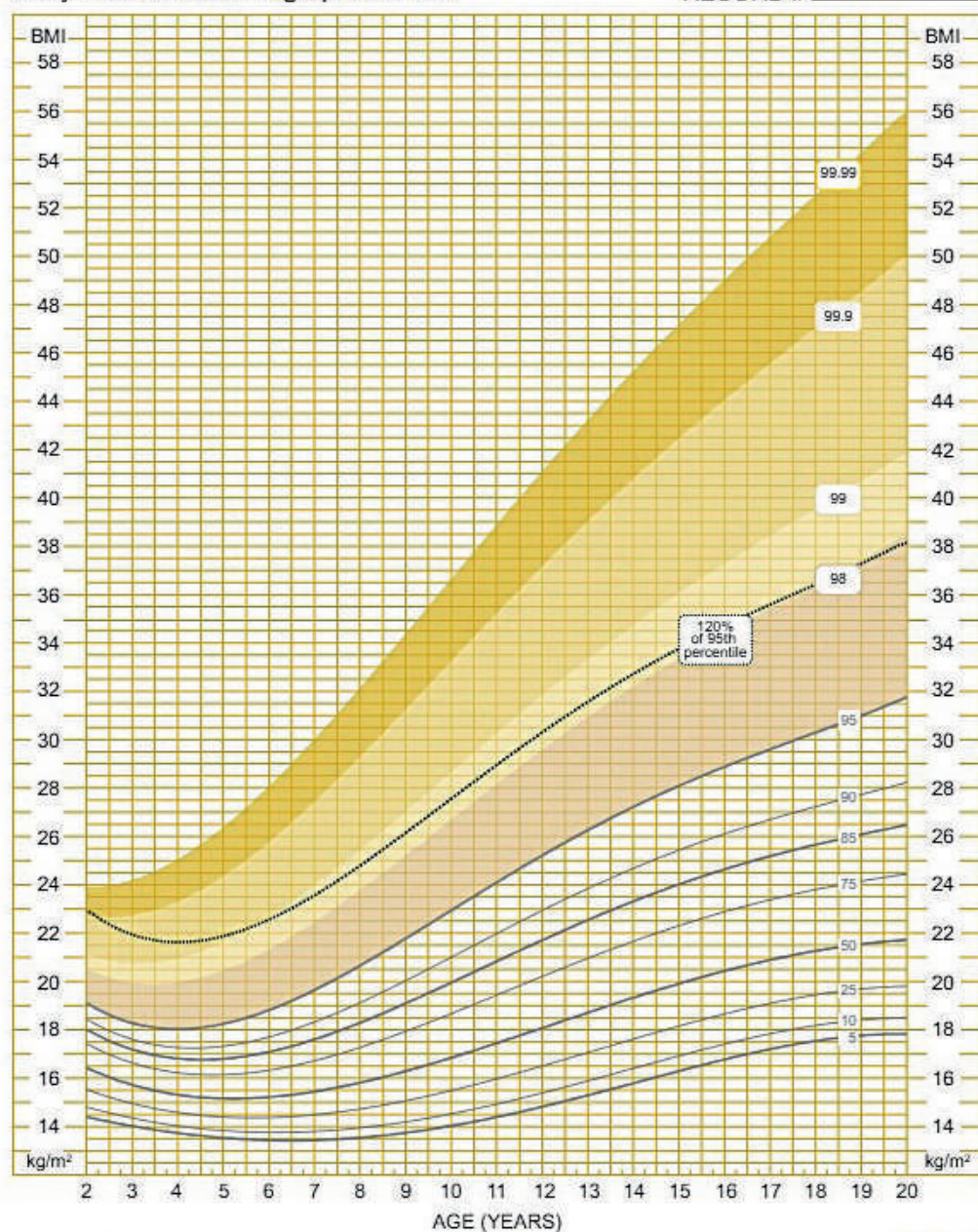
Figura 14. Talla y peso de los 2 a los 20 años en varones (CDC)¹²

Girls: Ages 2–20 years

Body mass index-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



December 15, 2022
Data source: National Health Examination Survey and National Health and Nutrition Examination Survey.
Developed by: National Center for Health Statistics in collaboration with National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2022.



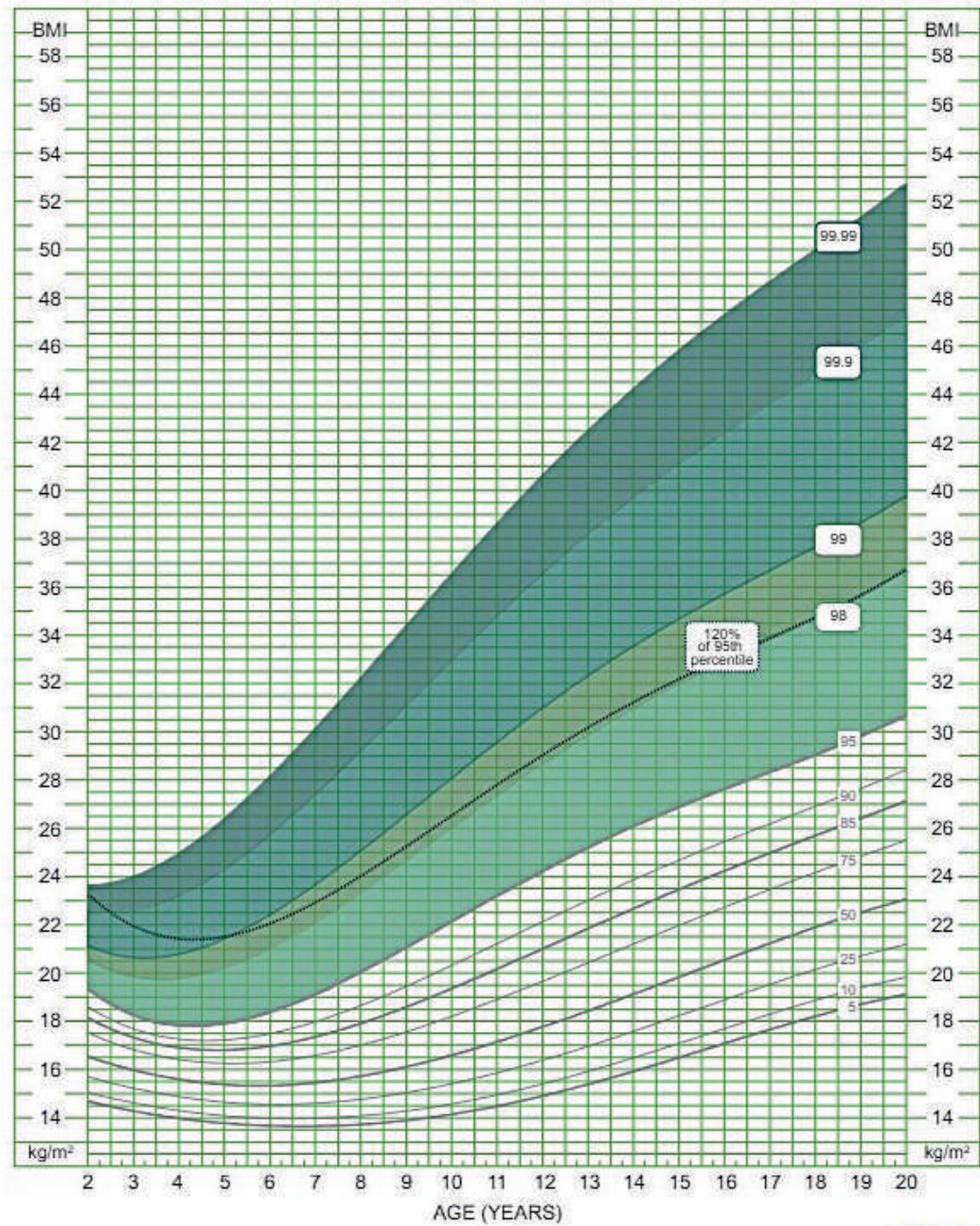
Figura 15. Índice de masa corporal de los 2 a los 20 años en mujeres (NCHS) ¹²

Boys: Ages 2–20 years

Body mass index-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



December 15, 2022.

Data source: National Health Examination Survey and National Health and Nutrition Examination Survey.

Developed by: National Center for Health Statistics in collaboration with National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2022.

**Figura 16.** Índice de Masa Corporal de los 2 a los 20 años en varones (NCHS)¹²

Para analizar la expresión de la longitud y de la talla:

- La talla y la longitud en relación con la edad cronológica son menos ecosensibles que el peso, y cuando son menores a las esperadas representan las consecuencias de eventos pasados negativos, más o menos persistentes, pero son independientes de las actuales y de las futuras.
- Debido a que la talla y la longitud representan la suma de las longitudes de los segmentos y subsegmentos, pueden utilizarse como variables independientes al estudiar la proporcionalidad.
- La longitud al nacimiento y durante los dos primeros años de vida, no está determinada por la genética familiar, sino por las características de especie y el principal determinante o factor permisivo que es la nutrición. Es conveniente determinarla cada mes el primer año y cada 2 meses en el segundo año de vida. Para evaluar con mayor sensibilidad el estado nutricional debe evaluarse en esta etapa las proporciones transversas (ver más adelante). Cuando la longitud es menor a la esperada, también se deben evaluar las proporciones longitudinales, pues su alteración debe hacer sospechar la existencia de una displasia esquelética.
- A partir de los 2 años de edad, para poder “personalizar” en forma más adecuada la expresión del crecimiento y sabiendo que a partir de esta edad hay una correlación proporcional entre la estatura media de los padres y la talla final alcanzada, se recomienda calcular la talla media parental (también llamada talla diana familiar o talla media familiar).
- Debido a que los varones de una población suelen ser en promedio 13cm más altos que las mujeres, se recomienda utilizar la

fórmula de Tanner para determinar la talla media parental:

Varón:

$$\frac{(\text{Talla de la madre} + 13) + \text{talla del padre}}{2}$$

Mujer:

$$\frac{(\text{Talla del padre} - 13) + \text{talla de la madre}}{2}$$

Se acepta que en condiciones fisiológicas puede existir una variación de ± 1 desviación estándar, equivalente a ± 4 cm.

- De ser posible, se debe obtener la talla del padre y de la madre midiéndolos en el consultorio, pues frecuentemente las que se obtienen por interrogatorio no corresponden a la realidad.
- En todos los casos se debe tener la certeza de quien es el padre y la madre biológicos para poder calcular la talla media parental. Si no se interroga al respecto, pueden pasar desapercibidas situaciones como adopción, fertilización in vitro con donadores no relacionados con los padres, padrastro o madrastra por divorcios o muerte de un cónyuge, etc.
- Una vez calculada la talla media parental, se realiza una marca en la talla final de la gráfica de crecimiento, y a partir de este punto, se traza una línea paralela desde la estatura final hasta los 2 años. Esta línea corresponde a la expresión ideal de talla de un individuo en lo particular, tanto en gráficas de centilas como en aquellas expresadas en DE. (ver **Figura 17**)

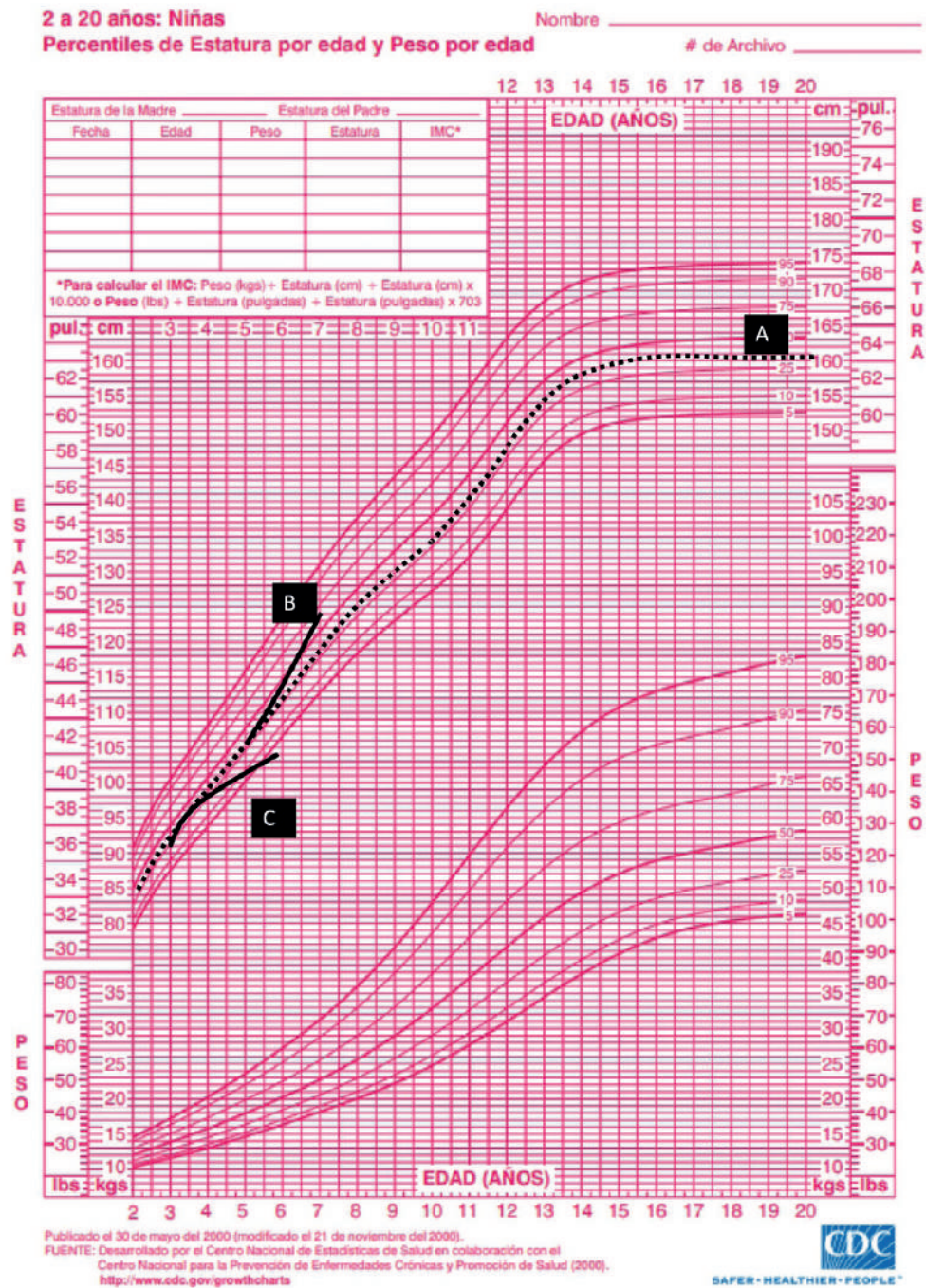


Figura 17. Uso de las gráficas de crecimiento

- A. Madre 156 cm, Padre 175 cm. Talla media parental 159 cm (centila 25).
 La talla ideal esperada a los 5 años sería de 104 cm, a los 9 años de 129 cm
- B. Patrón divergente ascendente
- C. Patrón divergente descendente

- Cualquiera que se encuentre por debajo de la centila 3 (-2DE) o más de 4cm por debajo de la línea que representa el crecimiento ideal con base a la expresión familiar, debe ser estudiado para determinar la causa. Se debe evaluar la proporcionalidad longitudinal para determinar qué segmento se encuentra afectado o más afectado, lo que orienta hacia la etiología de la alteración del crecimiento.
 - En el seguimiento longitudinal del crecimiento, se debe utilizar una gráfica para cada individuo, de tal manera que, al extrapolar la longitud o la talla, cada 6 a 12 meses, sea evidente que ésta progresa a las distintas edades en forma paralela a las líneas, y que, en caso de la talla, se encuentra dentro de los límites aceptados como normales de la talla media parental.
 - Cualquier expresión no paralela (divergente) a las líneas, ya sea ascendente o descendente, debe considerarse como una expresión anormal del crecimiento cuya etiología debe determinarse, y no esperar un tiempo prolongado hasta que la talla se encuentre por debajo de la centila 3 o de 2 DE por debajo de la media o por arriba de centila 97 o de 2 DE arriba de la media (**Figura 17**).
- Para analizar la velocidad de crecimiento:
- La velocidad de crecimiento es un parámetro más sensible que la expresión de talla para determinar la manifestación correcta del crecimiento.
 - Se calcula determinando la diferencia de estatura en 1 año (365 ± 30 días), y se debe analizar cada año en todos los individuos.
 - Debido a que el incremento de talla no es un parámetro que se mantenga constante durante todo el año, sino que muchos individuos (al igual que la mayoría de los mamíferos), crecen más rápido durante el verano y el otoño, y más lento durante el invierno y la primavera, los cálculos de ganancia de talla en períodos menores a un año suelen producir valores falsos, sobreestimando o subestimando el crecimiento real (**Figuras 18 a 21**).¹⁵
 - La velocidad de crecimiento debe situarse (señalar con un punto en la gráfica) a la mitad del período de observación. Por ejemplo, si se determina la ganancia de talla entre los 4 y los 5 años, el punto correspondiente se debe colocar a los 4.5 años, si se hace entre los 4 años 3 meses y los 5 años 3 meses, se debe inscribir a los 4 años 9 meses.
 - Una velocidad de crecimiento superior a la centila 25 es representativa de un crecimiento adecuado.
 - Si la velocidad de crecimiento se sitúa entre las centilas 10 y 25, se debe asumir que existieron más de 15 días de enfermedad por año o existen factores limitantes (hormonales, esqueléticos, medicamentos, etc.), que evitaron la ganancia óptima de estatura.
 - Si la velocidad de crecimiento se sitúa en o por debajo de la centila 10, se debe estudiar al sujeto para buscar una condición crónica (probablemente más de 40 días al año de enfermedades crónicas o intercurrentes, factores hormonales, condiciones esqueléticas, medicamentos, etc.), que está lesionando en forma severa el crecimiento.
 - Si la velocidad de crecimiento disminuye más de 0.5 DE con respecto al año previo, debe interpretarse como una interferencia en el crecimiento.
 - Si la velocidad de crecimiento aumento más de 0.5 DE con respecto al año previo, debe descartarse un proceso acelerado de

maduración, por lo que se está iniciando un brote de crecimiento puberal.¹⁶

Para analizar el peso:

- En recién nacidos el peso varía con la edad gestacional, estatura de la madre, paridad, período inter gestacional y la nutrición fetal (particularmente en el tercer trimestre del embarazo).
- El peso de los varones suele ser mayor al de las mujeres a partir de la semana 34 de gestación.
- Cualquier expresión no paralela (divergente) a las líneas, ya sea ascendente o descendente, debe considerarse como anormal del estado nutricional cuya etiología debe determinarse, sin esperar un tiempo prolongado para que el peso se encuentre por debajo de la centila 3 o de 2 DE por debajo de la media o por arriba de la centila 97 o de 2 DE por arriba de la media.

Para analizar el estado nutricional:¹⁷⁻²⁰

- Las centilas de peso y las de talla no pueden ser correlacionadas, pues cuando se determinan en una misma población, para

crear las primeras se ordena a los sujetos en orden creciente de peso, y para las segundas en orden de talla, por lo tanto, un sujeto que representa, por ejemplo, la centila 50 de peso, puede estar situado en la centila 10 de talla.

- Por lo anterior, se deben analizar relaciones entre el peso y la talla a través del índice ponderal, la relación peso para la talla, o del índice de masa corporal.
- Si un paciente lentifica o detiene el peso antes de la talla, es muy probable que exista un desbalance energético y deben descartarse alteraciones nutricionales que limitan la ingesta (problemas gástricos y/o enterales, hepáticos, psicológicos, económicos); la digestión (problemas en la masticación, deglución, producción y/o secreción de sales biliares y/o enzimas pancreáticas, producción de disacaridasas, etc.); la absorción (infecciones, infestaciones, procesos inflamatorios, trastornos de la movilidad intestinal, etc.); el transporte (proteínas específicas de transporte, albúmina, hemoglobina, etc.); la oxidación (acidosis o alcalosis metabólicas, desequilibrio de agua y/o electrolitos, etc.); la eliminación

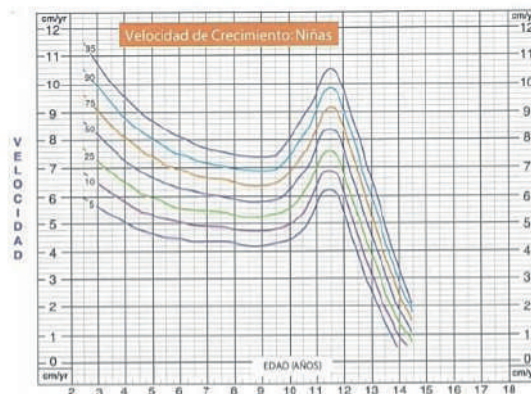


Figura 18. Velocidad de crecimiento de los 2 a los 15 años en mujeres, expresada en centilas³⁰

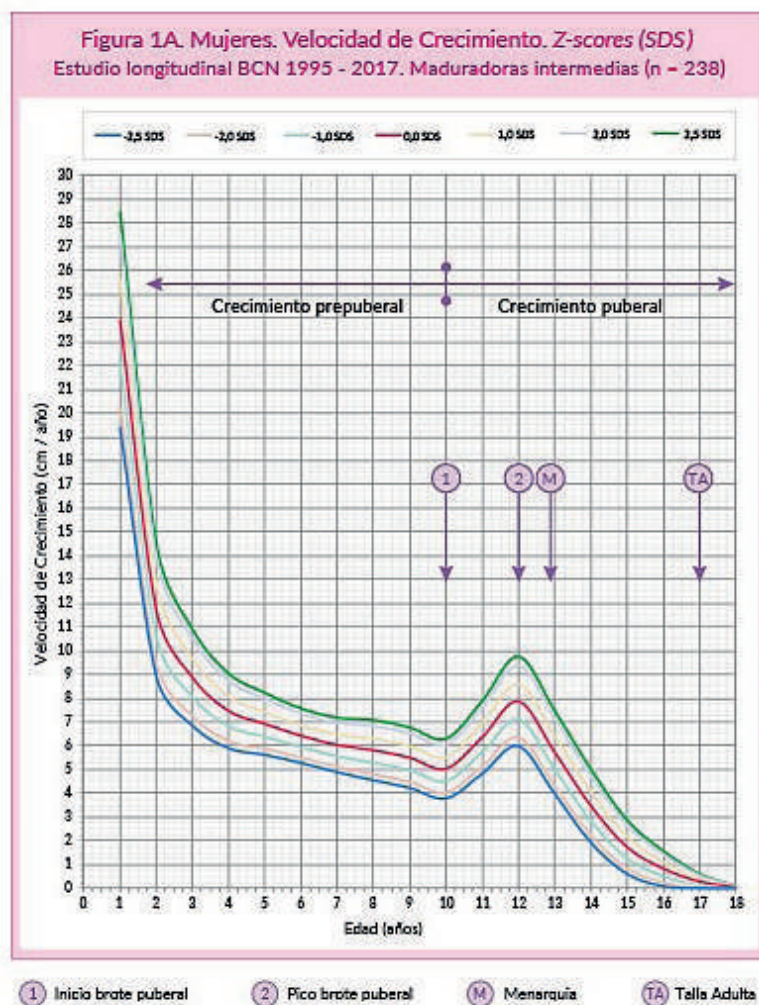


Figura 19. Velocidad de crecimiento del año a los 18 años en mujeres, expresada en desviaciones estándar³¹

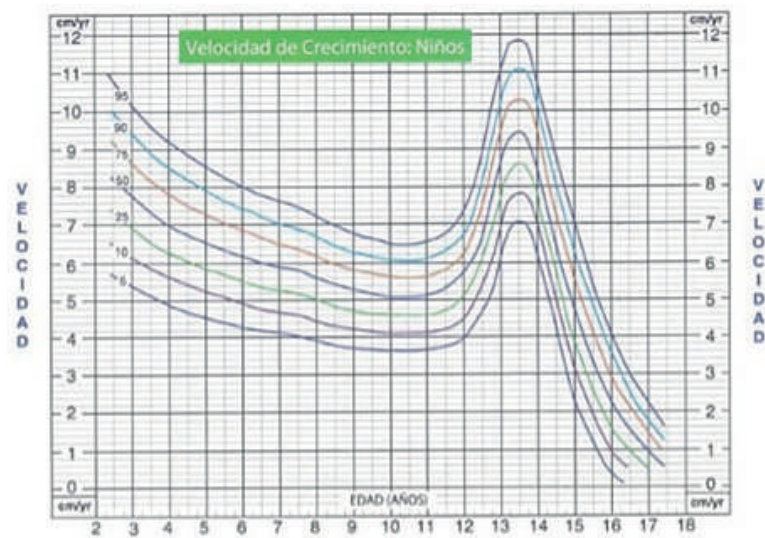


Figura 20. Velocidad de crecimiento de los 2 a los 20 años en varones, expresado en centilas³⁰

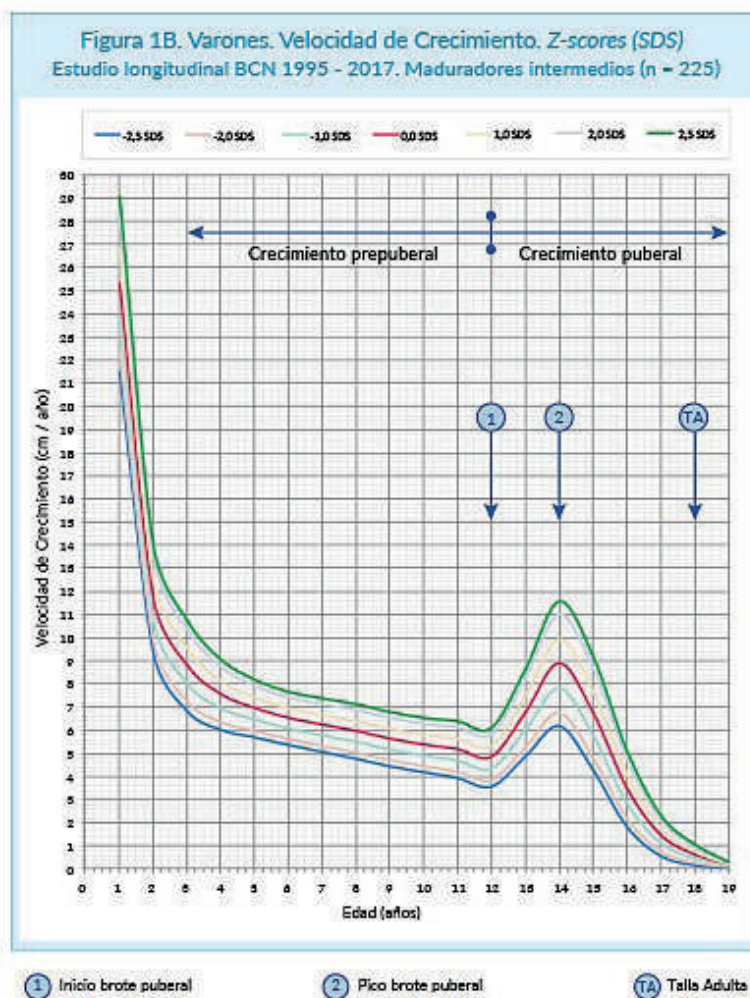


Figura 21. Velocidad de crecimiento del año a los 19 años en varones, expresada en desviaciones estándar³¹

- (constipación, glomerulopatías, tubulopatías, etc.) o alteraciones que impactan el aporte de oxígeno (neumopatías, cardiopatías, vasculopatías, etc.).
- Si la talla se detiene, pero el peso no lo hace o incluso incrementa, debe descartarse síndromes genéticos (por ejemplo, síndrome de Prader Willi, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, deficiencia de SHOX) o estados de alteración hormonal como la deficiencia o exceso de hormona de crecimiento, la resistencia a hormona de crecimiento, el hipercortisolismo endógeno (síndrome o enfermedad de Cushing) o exógeno (corticoides aplicados en forma de pomadas, pastillas o inyecciones), o las alteraciones en la función tiroidea.
 - El índice ponderal (peso en gramos $\times$ 100 / longitud³ en centímetros) es más fidedigno para analizar la relación entre el peso y la longitud que el índice de masa corporal, desde el momento del nacimiento (particularmente en prematuros) y hasta los 2 años. Al nacimiento, valores por debajo de la centila 10 sugieren desnutrición intrauterina.
 - El índice de masa corporal o IMC (peso en kilos / talla² en metros): El peso representa la masa total del organismo, pero considerando que el agua corporal total y la masa magra (vísceras, músculos y huesos) se mantienen con cambios relativamente constantes a las diferentes edades, se asume que las desviaciones sobre éste y consecuentemente sobre el índice de masa corporal serán debidas principalmente a la cantidad de tejido adiposo. Sin embargo, como predictor de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en presencia de obesidad, tiene un valor predictivo muy bajo.
 - Un IMC entre las centilas 75 y 85 señala un sobrepeso moderado, entre las centilas 85 y 95 sobrepeso con riesgo cardio-metabólico moderado y por arriba de la centila 95, obesidad con riesgo cardio-metabólico alto.
 - El IMC en casos de obesidad tiene una sensibilidad para evaluar riesgos para desarrollar hiperglucemia de 56%, para hipercolesterolemia de 70% y 59% para hipertrigliceridemia.²¹
 - La circunferencia de la cintura guarda una relación aceptable con el grado de adiposidad abdominal y es el predictor más significativo de las variables que detectan riesgo cardiovascular, tanto en varones como en mujeres durante la infancia.
 - El índice Cintura/Cadera (ICC): Se obtiene al dividir la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Durante la infancia un ICC mayor a 0.87 en varones y 0.82 en mujeres, o a partir del inicio de la pubertad mayor a 0.9 en varones y 0.85 en mujeres, indica una mayor adiposidad abdominal con respecto a lo deseable. Su correlación con el riesgo cardiovascular es igual o mejor que si se utiliza el IMC.²²
 - Índice o relación cintura/talla: Se obtiene al dividir la circunferencia de cintura entre la talla. La relación cintura/estatura es un índice antropométrico relativamente constante de la obesidad abdominal a través de diferentes edades, sexo o grupos raciales y valores superiores a 0.5, tanto en varones como en mujeres, a partir de los 4 años, no sólo detectan la obesidad central y el riesgo cardio-metabólico adverso cuando existe sobrepeso/obesidad, sino también en niños de peso normal y también permite identificar a los que no tienen tales condiciones de riesgo. Su sensibilidad para evaluar el riesgo de desarrollar hiperglucemia es de 100%, para hipercolesterolemia de 93% y de 76% para hipertrigliceridemia.²³
 - Cualquiera que presente sobrepeso, y sobre todo obesidad, debe ser evaluado para determinar si existen parámetros que sugieran síndrome cardio-metabólico y resistencia a la insulina.

Para analizar el perímetro cefálico:

- Es la medida antropométrica que menos se afecta por el estado de nutrición intrauterino.
- Debido al reacomodo de los huesos, cuando el parto fue vaginal o se usaron fórceps, es mejor determinarlo después de las primeras 72 a 96 horas de vida extrauterina.
- Durante los primeros 6 meses de vida extrauterina y hasta los 3 años es un reflejo fiel del aumento de la masa encefálica, aunque continúa señalando el tamaño del cerebro, también representa el proceso de mielinización y su correlación es menor.
- En niños con talla baja la presencia de perímetro cefálico menor al esperado (microcefalia) señala la existencia de un trastorno genético hasta no demostrar lo contrario, haya o no retraso del desarrollo psicomotor.

Para analizar la proporcionalidad corporal:²⁴

1. Proporciones transversales²⁵⁻²⁷

- Al momento del nacimiento debe haber una buena expresión de peso, longitud y proporciones transversas (perímetros cefálico, torácico y abdominal).
- Los promedios de los perímetros durante el primer año de la vida se muestran en el **cuadro 2.**²⁸

Cuadro 2. Promedio de los perímetros durante el primer año de vida

	Recién nacido	3 meses	6 meses	12 meses
P. cefálico	35-38 cm	40 cm	42-43 cm	45 cm
P. torácico	30-32 cm	38 cm	42 cm	45 cm
P. abdominal	28-39 cm	35 cm	40 cm	45 cm

- Si hubo retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y/o el neonato es pequeño para la edad gestacional (PEG), debe determinarse la relación entre el peso y la longitud y las proporciones transversales (perímetro cefálico, perímetro torácico y perímetro abdominal). Cuando el peso es adecuado para la longitud y las proporciones transversales son adecuadas se denomina “RCIU o PEG armónico” y suele representar un ajuste del feto para mantener la función en respuesta a un aporte insuficiente de nutrientes, pero balanceado (calorías y proteínas), habiendo existido un flujo uteroplacentario normal (aporte de oxígeno), durante el tercer trimestre de la gestación, aunque también puede observarse cuando hay alteraciones genéticas. Estos niños son de alto riesgo ante condiciones que ocasionen disminución de la oxigenación (anemia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria).
- Cuando hay RCIU y/o el neonato es PEG, pero el peso es menor del esperado para la talla y el perímetro cefálico es mayor que el perímetro abdominal o incluso que el perímetro torácico, se denomina “RCIU o PEG disarmónico”, y suele deberse a un aporte nutricional con desbalance entre calorías y proteínas, y/o un flujo uteroplacentario insuficiente con aporte inadecuado de oxígeno, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Estos niños son de alto riesgo para tolerar períodos de ayuno mayores de 3-4 horas, problemas gastrointestinales y/o problemas hepáticos y tienden a desarrollar hipotermia y/o hipoglucemia.
- Un perímetro cefálico significativamente mayor al perímetro torácico, indica un crecimiento craneal anormalmente mayor a lo esperado y debe hacernos descartar hidrocefalia con o sin hipertensión intracraneana o síndromes genéticos que cursan con macro cráneo.

- La asociación de perímetro cefálico menor al esperado para la edad con talla baja sugiere la presencia de una alteración genética.

2. Proporciones longitudinales:²⁹

- A partir del nacimiento y hasta el inicio de la pubertad, el segmento inferior (brazos y piernas) muestra un crecimiento más acentuado que el segmento superior (tronco).
- La longitud del segmento superior (SS) se obtiene restando el valor del segmento inferior (SI) de la longitud, y una vez obtenida la longitud se divide el valor del SS entre el del SI. Otra posibilidad para analizar el crecimiento del segmento superior es la determinación de la talla sentado.
- La relación SS/SI al nacimiento es de 1.73, y disminuye hasta 1.0 (SS de la misma longitud que el SI) al inicio de la pubertad en ambos géneros, para posteriormente terminar siendo de 0.8 en varones y de 0.9 en mujeres.
- Debe considerarse que el SI es más eco sensible que el SS, por lo que cuando las condiciones nutricionales son inadecuadas (por tiempo prolongado o en forma intermitente, pero recurrente), o bien existen enfermedades crónicas que afectan el crecimiento, e incluso cuando se han usado medicamentos que interfieren con la expresión del crecimiento, la detención del crecimiento del SI será proporcionalmente mayor que la del SS y por lo tanto la relación entre SS/SI será mayor de lo esperado para la edad. Por otro lado, cuando existen alteraciones esqueléticas que impiden el crecimiento de las extremidades, se producirá talla baja y una relación entre SS/SI mayor de lo esperado para la edad, pero la longitud del segmento superior y por lo tanto la talla sentado suelen ser normales (acondroplasia, hipocondroplasia, displasias metafisiarias o epifisiarias que no alteran el crecimiento de las vértebras).
- Cuando lo que se encuentra alterado es el crecimiento del SS, existirá talla baja, y tanto la relación de SS/SI como la talla sentado son menores a las esperadas para la edad. Esto se observa en alteraciones esqueléticas que lesionan el crecimiento vertebral (escoliosis, malformaciones y displasias esqueléticas espondilo-epifisiarias o espándilo metafisiarias), y cuando se han utilizado esteroides a dosis supra fisiológicas por períodos mayores de 15 días como consecuencia de radioterapia que involucra la zona de la columna vertebral.
- La brazada (B) representa la suma del crecimiento longitudinal de las extremidades superiores y del crecimiento transversal del tórax (clavículas). Al nacimiento la relación B-T es de +2-3 cm en ambos géneros, disminuye a 0 (brazada igual a la talla) al inicio de la pubertad y al final del crecimiento suele ser +1-2 cm en las mujeres y +3-4 cm en los varones.
- Dado que forma parte del segmento inferior (esqueleto paraxial), cuando a la brazada se le resta la longitud o la talla (relación B-T), el análisis se hace de manera similar a lo referido para la relación SS/SI.

Cuando en el primer nivel de atención se encuentre que la expresión del crecimiento está limitada o su progresión no es normal, los médicos deben realizar un estudio para encontrar la causa y poderla resolver a la brevedad posible, y si esto no es posible, deben referirse de inmediato al paciente a un segundo o incluso al tercer nivel de atención.

CONCLUSIONES

La expresión del crecimiento es un signo de salud que se puede determinar con facilidad y que se debe evaluar de manera obligatoria a partir del nacimiento en todos los individuos.

Cualquier expresión anormal del crecimiento es una urgencia diagnóstica, y por lo tanto, debe estudiarse de inmediato para poder identificar la etiología y de ser posible resolverla.

Si existe una expresión anormal del crecimiento y en el primer nivel de atención no existen los recursos para poder determinar la etiología, o si una vez identificada la causa no existen recursos para poderla resolver, se debe referir de inmediato a segundo o incluso tercer nivel de atención.

REFERENCIAS

- Calzada-León R. Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007. ISBN 970-655-942-6
- Hermanussen M (Editor): Auxology. Studying Human Growth and Development. Stuttgart: Schweizerbart Science Publishers. 2013 p. 1
- Johann Sigismundi Elsholtz. D. Medici Electoral. Brandiburgisi. Anthropometría, sive De mutua membrorum corporis humani proportione & Naevorum harmonia. Editio post Patavinam altera, figuris aneia illustraten. Rupertum Woldern, 1654
- Paul Godin: Manuel d'anthropologie pédagogique: basée sur l'anatomophysiologie de la croissance méthode auxologique. Actualités pédagogiques et psychologiques. Collection d'actualités pédagogiques, Delachaux & Niestlé, 1919. ISSN 2111-4803
- Comas J. Manual de antropología física. Instituto de Investigaciones Antropológicas. México: Universidad Nacional Autónoma de México. 1966
- Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE: Handbook of physical measurements. Oxford Medical Publications. 1989
- Onís M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. Am J Clin Nutr 1996;64(4):650-658
- Cameron N. The method of auxological anthropometry, en Falkner F, Tanner JM (editors): Human Growth. 2a edición. New York: Plenum 1986:3-46
- Voss LD, Bailey BLM. The Diurnal variation in stature: is stretching the answer? Arch Dis Child 1997;77(4):319-322
- Calzada LR (Coord.). Enfoque Diagnóstico del Crecimiento Normal y de sus Aplicaciones. Grupo Mexicano de Consenso en Endocrinología Pediátrica. Academia Mexicana de Pediatría, A.C. 1a ed. Ciudad de México: Publicaciones Técnicas, 1997.
- WHO Expert Committee. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series N° 854. Geneva: World Health Organization, 1995. www.WHO Child Growth Standards
- United States National Center for Health Statistics. Vital and health statistics: Serie 11, Data from the National Health Examination Survey: n° 165. IV Series: United States. Department of Health, Education and Welfare. DHEW publications (PHS) 78-1650. <http://www.cdc.gov/growthcharts>
- Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutrition status. The University of Michigan Press, USA. 1987
- Flores HA, Martínez SH (Editores): Prácticas de alimentación, estado de nutrición y cuidados a la salud en niños de 2 años en México. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2004
- Marshall WA. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. Arch Dis Child 1971;46:414-417
- Voss LD, Wilkin TJ, Bailey JR. The reliability of height and height velocity in the assessment of growth (The Wessex Growth Study). Arch Dis child 1991;66:833-837
- Koo KW: Body composition measurements during infancy. Ann NY Acad Sci 2000;904:383-392
- Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC: Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. Br J Nutr 1991;65:105-114
- Warner JT, Cowan FJ, Dunstan FDJ, Gregory JW: The validity of body mass index in the assessment of adiposity in children with disease states. Ann Hum Biol 1997;24:209-215
- Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;25(4):871-885
- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. J Pediatr 1998;132(2):204-210
- Rodríguez-Bautista YP, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Schmidt-RíoValle J, Ramírez-Vélez R. Valores del índice cintura/cadera en la población escolar de Bogotá, Colombia: Estudio FUPRECOL. Nutr Hosp. 2015;32(5):2054-2061
- Padrón-Martínez MM, Perea-Martínez A, López-Navarrete GE. Relación cintura/estatura, una herramienta útil para detectar riesgos cardiovascular y metabólico en niños. Acta Pediatr Mex. 2016;37(5):297-301
- Widdowson EM. Harmony of growth. Lancet 1970;1:901-905

25. Kramer MS: Determinants of fetal growth and proportionality. *Pediatrics* 1990;86:18-26
26. Brooke OG, Wood C, Butter F: The body proportions for small-for-dates infants. *Early Hum Dev* 1984;10:85-90
27. Gluckman PD. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth. *Acta Paediatr* 1997;40:750-754
28. Wilhelm V. Semiología del Crecimiento y Desarrollo en Beas F editor. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. Mediterráneo 1997; 35-43
29. Lapunzina P. Aspectos clínicos y genéticos en talla baja disarmónica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6(supl 1):9-12
30. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107(3):317-329. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1
31. Carrascosa LA. Fernández Cancio M, Yeste D. Gussinyé M, Bosch Castañe J, Moreno A, Fernández A, Clemente M, Campos A. Millennials' Growth. Estudio longitudinal de crecimiento Barcelona 1995-2017. <http://www.millennialsgrowth.com/#inicio>

Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la realización del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito (HC)

Recommendations from the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on performing neonatal screening for congenital hypothyroidism (CH)

Ana Chiesa,¹ Patricia Papendieck,¹ Johanna Acosta,² María de la Luz Ruiz Reyes,³ Raúl Calzada-León³

Resumen

El hipotiroidismo congénito (HC) es la patología endócrina más prevalente, con una incidencia estimada en 1 de cada 1,200 a 2,500 nacidos vivos, que ha aumentado en los últimos años en todo el mundo.

En la actualidad, el Tamiz Neonatal permite establecer la sospecha diagnóstica desde los primeros días de vida; sin embargo, cuando se realiza analizando sólo los niveles de TSH, detecta casi todas las formas de hipotiroidismo primario por falla glandular, pero no es útil para detectar alteraciones originadas a nivel central (en el hipotálamo y/o la hipófisis). Por ello, cuando el tamiz neonatal con esta estrategia es normal y existen durante los primeros meses de la vida signos clínicos sugestivos de la enfermedad, es importante que el pediatra jerarquice la clínica, realice una valoración de la función tiroidea y derive oportunamente al especialista. El tamiz neonatal, que da un índice de sospecha de la enfermedad, tiene limitaciones: falsos negativos y falsos positivos, que deben tomarse en cuenta, tanto por los programas de tamizaje, como por los pediatras que reciben al niño en la consulta.

En este artículo se señalan los principios básicos que deben vigilarse durante el proceso de confirmación y tratamiento en los recién nacidos detectados por el tamiz.

PALABRAS CLAVE: Hipotiroidismo congénito primario, Hipotiroidismo congénito central, Tamiz neonatal

Abstract

Congenital hypothyroidism (CH) is the most prevalent endocrine pathology, with an incidence that ranges between 1 in 1,200 to 2,500 live births, which has increased worldwide in recent years.

Currently, neonatal screening establishes diagnostic suspicion from the first days of life, but when it is performed analyzing only TSH levels, it will not be useful to detect central hypothyroidism affecting hypothalamus and/or pituitary gland. Therefore, when CH screening is normal, but clinical signs of the disease are present during the first months of life, is important that the physician prompts an evaluation of thyroid function and/or the referral to a Pediatric Endocrinologist.

Moreover, neonatal screening gives a suspicion of disease but is limited by false negative and false positive results that must be managed by the neonatal screening program together with the child's Pediatrician. The basic principles to be monitored in those detected patients who require confirmation and treatment are outlined.

KEYWORDS: Primary congenital hypothyroidism, Central congenital hypothyroidism. Neonatal screening

¹ Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" CEDIE. CONICET-FEI- División de Endocrinología Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires Argentina

² Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil, Ecuador

³ Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Correspondencia

Dra. Ana Chiesa
achiesa@cedie.org.ar

Este artículo debe citarse como:

Ana Chiesa A, Papendieck P, Acosta J, Ruiz Reyes ML, Calzada-León R. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la realización del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito (HC). Acta Pediatr Méx. 2024;45 (Supl 4): S35-S49. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2953>

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es la patología endócrina más prevalente, con una incidencia estimada de 1 en 1,200 a 2,500 nacidos vivos, que ha aumentado en los últimos años en todo el mundo.¹

A fines del siglo XIX, Sir William Osler describió su cuadro clínico y observó el efecto impactante de la administración de extracto tiroideo sobre la talla y apariencia de los pacientes afectados, demostrando también que el daño neurológico no solo es severo, sino irreversible, si el tratamiento se inicia de manera tardía.²

Las hormonas tiroideas (HT) tienen un impacto insustituible en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) con un periodo crítico que se extiende hasta los 2 o 3 primeros años de vida. Por ello, la ventana de oportunidad con el tratamiento para evitar el daño neurológico por HC se limita a los primeros días de vida (15 a 20) para que éste sea leve.³⁻⁵

Antes del advenimiento del tamiz neonatal, todo el personal de salud involucrado en la atención de un neonato o lactante debía estar pendiente de la aparición de síntomas o signos sugestivos de hipotiroidismo, para en su caso, realizar un perfil tiroideo que lo confirmara e iniciar tratamiento.

A pesar de esta búsqueda intencionada, era evidente que muchos de los pacientes no mostraban manifestaciones tempranas que permitieran sospechar el diagnóstico; incluso, cuando un experto busca signos y/o síntomas en forma intencionada, el reconocimiento de los pacientes con HC es inferior al 50%.⁶⁻⁸

En 1963, Guthrie demostró que se podían implementar métodos diagnósticos utilizando papel filtro para la determinación de metabolitos en recién nacidos, esto abrió la oportunidad de iniciar un tratamiento oportuno y eficaz.⁹ Así,

la implementación de un programa de tamizaje neonatal para el diagnóstico de patologías que causan daño neurológico severo y/o que ponen en riesgo la vida si no se reconocen y tratan en los primeros días de vida, se convirtió en una recomendación universal, es decir, debe ser ejecutada en todos los países con una cobertura del 100% de su población.¹⁰⁻¹²

Es importante señalar que el tamiz neonatal no es un método diagnóstico y está diseñado para identificar sujetos sospechosos de padecer la enfermedad, requiriendo una posterior confirmación. El marcador bioquímico de sospecha varía de acuerdo con los diferentes programas, pero el más utilizado en Europa, Japón y en la mayoría de los países de Latinoamérica, es la determinación de Hormona estimulante de la Tiroides (TSH). Otros programas realizan T4 previa o simultánea en las determinaciones.

La determinación con TSH, preferida en nuestro medio, detecta todas las formas de HC primario, aún aquellas compensadas con un nivel mayor de TSH, pero con hormonas periféricas aún normales; aunque, no identifica el HC central de origen hipotalámico o hipofisario en las que la TSH se encuentra normal o baja.¹³

En Latinoamérica, Cuba, México y Argentina implementaron el tamizaje neonatal desde la década de los 80's. Chile y Uruguay tienen programas bien establecidos, y muchos países se encuentran avanzando en la implementación, pero aún se está lejos de la cobertura universal de la región y por ello muchos niños todavía no pueden escapar al retraso mental inherente a la enfermedad no tratada.¹⁴⁻¹⁶

La Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, consciente de esta situación, decidió elaborar este escrito para orientar a los pediatras en los procedimientos del tamiz neonatal en pacientes con HC.

QUÉ ES EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Se define así a cualquier condición que, iniciándose en la etapa fetal o al nacer, ocasione una insuficiencia de HT en los tejidos, ya sea por producción insuficiente o por falla en su acción.^{4, 17}

Las HT ejercen un efecto insustituible sobre el desarrollo del SNC. Su ausencia altera la formación de la capa normal de neuronas mesocorticales y conexiones callosas que controlan la migración neuronal, así como el proceso de mielinización. En el HC no tratado la actividad neuronal se altera con severidad variable dependiendo de la disponibilidad de T4 intrauterina y de la duración del hipotiroidismo previo al reemplazo hormonal.^{18,19}

El HC se clasifica de acuerdo con la **localización** del defecto causal en:^{20,22}

- a) Primario: alteración primaria de la glándula tiroides.
- b) Central: defectos de la hipófisis o el hipotálamo.
- c) Periférico: defectos en la acción de las HT en los tejidos periféricos

A su vez, de acuerdo con su **duración** se clasifica en:

- a) Permanente: la causa del HC es irreversible por lo que se requiere tratamiento sustitutivo con HT de por vida.
- b) Transitorio: el HC detectado al nacer presenta una recuperación espontánea posterior, generalmente en los primeros meses o años de vida. Necesitará tratamiento si la condición de hipotiroidismo no desaparece pronto durante el periodo crítico de maduración del SNC

Además, si bien en la mayoría de los casos el HC se presenta en forma aislada, puede estar asociado a defectos en otros órganos o sistemas, denominándose en estos casos: HC sindrómico.²²

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO

a) PERMANENTE

Disgenesia tiroidea

Es la forma más común de HC y el trastorno endócrino congénito más frecuente.

De carácter esporádico, predominante en el sexo femenino y discordante en gemelos monocigóticos (95%), se han descrito formas familiares en un 2% de casos, una frecuencia más alta de lo esperada sólo por azar.

En menos del 5% de los casos se han identificado mutaciones germinales en genes involucrados en el desarrollo (*NKX2-1*, *NKX2-5*, *FOXE1*, *PAX8*, *GLIS3*) o en la diferenciación y el crecimiento tiroideo (receptor de TSH).²³⁻²⁵ Otros genes, aun desconocidos, podrían estar involucrados, pero lo más probable es que la mayoría de los casos de disgenesia tiroidea esporádica se deban a mecanismos poco claros que alteren el desarrollo glandular. Las disgenesias comprenden la agenesia o atireosis, la ectopia y la hipoplasia tiroidea.

La **agenesia** o **atireosis** es la forma más severa y se caracteriza por la ausencia de tejido tiroideo. Afecta al 15-25% de los niños con HC permanente. Está producida por un defecto en la determinación/diferenciación de las células endodérmicas pluripotenciales o la desaparición (apoptosis) de las células precursoras tiroideas en etapas tempranas de la organogénesis.

La **ectopia** es la forma más frecuente de disgenesia y afecta al 40-55% de los hipotiroideos congénitos. Se presenta cuando la glándula está mal ubicada y es generalmente hipoplásica. El tejido tiroideo se ubica por encima de la localización normal definitiva de la glándula tiroides y es el resultado de un freno o anomalía en la migración caudal del esbozo tiroideo durante el desarrollo embrionario. El hipotiroidismo será de leve a severo, de acuerdo con el tamaño del resto glandular. En menos del 5% de los casos de HC existen lóbulos tiroideos de menor tamaño en posición normal con función variable (hipoplasia tiroidea) o una hemiagenesia (<1% de los casos) o bien, desarrollo de un único lóbulo tiroideo (usualmente el izquierdo).^{26,29}

Tanto la **hipoplasia tiroidea como la hemiagenesia tiroidea**, se caracterizan por un desarrollo incompleto de la glándula tiroides, pero que funcionalmente es normal, por lo que la posibilidad de detección mediante el tamiz neonatal dependerá de la cantidad de hormonas tiroideas que se producen en la etapa neonatal, en el entendido de que a mayor severidad, mayor posibilidad de desarrollar hipotiroidismo temprano con elevación de TSH y por lo tanto de obtener un resultado anormal en el estudio.^{27,28}

Dishormonogénesis

El 15 al 20% del HC detectado por tamizaje se debe a defectos en la biosíntesis de HT. Su modo de herencia es autosómica recesiva y pueden ocurrir con afectación mono o bialélica.

Se han descrito mutaciones en los diferentes genes que codifican para las proteínas o enzimas involucradas en todos los pasos de la biosíntesis de HT, entre ellos *NIS*, *TPO*, *DUOX 1* y *2*, *DUOXA1* y *2*, *Pendrina*, *DEHAL* y *tiroglobulina*.

Si bien la mayoría de los pacientes con estos defectos presentan mutaciones homo o heterocigotas, con nuevas metodologías moleculares se han identificado también mutaciones combinadas de diferentes genes (*DUOX*, *RTSH*, *TPO*).³⁰⁻³⁵ Es claro que si se disminuye el valor de corte de TSH los programas de pesquisa podrán detectar formas menos severas de dishormonogénesis.^{1,36}

Resistencia a TSH

Al ser la TSH el principal diferenciador y factor trófico del esbozo tiroideo, los defectos del receptor de TSH pueden originar cuadros con expresión variable, desde una hipoplasia tiroidea severa con HC, hasta formas más leves de hipertirotrópinemia permanente asintomática, o diverso grado de hipotiroidismo.^{22,26} Además, las mutaciones del gen de la subunidad alfa de la proteína Gs determinan la aparición de HC con glándula eutópica asociado a insensibilidad de otras hormonas glicoprotéicas que comparten la vía de señalización intracelular (pseudohipoparatiroidismo).³⁷

Hipotiroidismo sintomático

El HC puede formar parte de un síndrome, producto de alguna alteración cromosómica como los síndromes de Down, Williams y Catch 22q, siendo el fenotipo tiroideo más frecuente la hipoplasia.³⁸⁻³⁹ Los cuadros de HC disgenético sintomático son producto de mutaciones en diversos factores de transcripción (*FOXE1*, *NKX2-1*, *PAX8*, *HHEX1*, *HOXA3*, *SHH* y otros) que se expresan tanto en la glándula tiroides como en otros tejidos embrionarios.⁴⁰

b) HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO TRANSITORIO

El HC transitorio es aquella condición que se resolverá con el tiempo. Si persiste más allá del

primer mes de vida, afectando el periodo crítico de desarrollo del SNC, requerirá intervención terapéutica.⁴¹

Ha sido descrito extensamente en áreas de deficiencia severa o moderada de yodo y en prematuros por exposición perinatal a una sobrecarga aguda del mismo, debida mayormente a agentes desinfectantes yodados administrados al recién nacido o a la madre que amamanta.⁴²

El exceso de yodo materno y/o fetal puede condicionar la aparición de hipotiroidismo transitorio de duración variable. En áreas donde el aporte de yodo es suficiente, la causa más frecuente es el tratamiento de la madre gestante con drogas antitiroideas. El cuadro es corto y se normaliza en el periodo perinatal una vez suspendido el aporte materno, pero todos los pacientes deben ser evaluados por un endocrinólogo pediátrico para definir si requieren manejo sustitutivo y durante cuánto tiempo, para evitar daño neurológico.⁴³

En el 1-2% de los casos, el pasaje transplacentario de anticuerpos maternos que bloquean la acción de TSH (TRAb inhibitorios) es causa de HC transitorio.⁴⁴

Otra causa de HC transitorio son las mutaciones heterocigotas u homocigotas en el gen *DUOX2*.⁴⁵

¿CÓMO SE MANIFIESTA EL HC?

La expresión de la falta de HT dependerá del momento en que la deficiencia se hace presente. La afección intrauterina puede ser temprana, afectando las primeras 24 semanas de embarazo, o tardía, de allí en más.

En todos los casos el hipotiroidismo es compensado en alguna medida por el aporte materno. Si éste falla, por hipotiroidismo materno durante la gestación, el producto dependerá de su propia producción hormonal que, al no comenzar

normalmente hasta después de la segunda mitad de la gestación, producirá daños neurológicos irreversibles.

Si la madre aportó durante toda la gestación una cantidad adecuada de HT al feto y existen problemas en la producción de HT por la tiroides fetal, el hipotiroidismo se manifestará clínicamente cuando al nacer cesa el aporte materno. En esta situación pueden no existir manifestaciones clínicas, por lo que el tamiz neonatal permite establecer una sospecha diagnóstica que, con la confirmación y el inicio temprano del tratamiento, evita el daño neurológico. De hecho, solo el 5% de los recién nacido hipotiroideos detectados por tamiz presentan, al momento del alta de la maternidad, signos y/o síntomas compatibles con el hipotiroidismo que padecen, ya que la enfermedad no es aparente.

Antes del tamiz neonatal, la búsqueda de signos y síntomas sugestivos de hipotiroidismo era la única herramienta que tenía el médico para realizar un diagnóstico temprano, por ello se recomendaba la búsqueda intencionada de éstos, lo que sigue siendo recomendable en países en los que no se realiza aún el tamizaje neonatal con cobertura universal.⁶

En Argentina, la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez implementó en 1979 una pesquisa de detección de HC en una población de recién nacidos de riesgo, ya que presentaban al menos un signo de HC. De los 136 hipotiroideos detectados sólo el 23% fue diagnosticado en el primer mes de vida, habiéndose hecho el diagnóstico de los restantes en edades posteriores cuando el retraso mental era inevitable. La ictericia prolongada (78.3%), la hernia umbilical (45%), las fontanelas amplias y/o diastasis de suturas (25%) y el llanto ronco y débil (23.3%) fueron los signos más frecuentemente encontrados.⁷ Esto puso en evidencia la baja sensibilidad diagnóstica de las manifesta-

ciones clínicas para la detección neonatal y la necesidad de la pesquisa masiva.

De la misma forma, en un estudio de cohorte del Instituto Nacional de Pediatría en México, se demostró que la existencia de uno o más de los siguientes signos son sugestivos de hipotiroidismo congénito en la etapa neonatal o en los primeros 2-3 meses de vida extrauterina: fontanela posterior >1cm, hernia umbilical >1cm de diámetro, hipoactividad e hipersomnia, constipación, succión débil con periodos largos de alimentación, piel seca y con aspecto marmóreo, ictericia por más de siete días (a expensas de bilirrubina indirecta o directa), llanto ronco, débil y de corta duración.^{8,46,47}

En el HC el peso de nacimiento es normal y presenta una progresión que parece adecuada por infiltración mixedematosa de los tejidos blandos. Estos niños son macrocéfalos relativos debido al crecimiento compensatorio de la calota intraútero y al menor desarrollo de la base del cráneo, más sensible al defecto tiroideo.⁴⁸

En pacientes con dishormonogénesis el bocio puede o evidenciarse en la ecografía prenatal, estar presente desde el nacimiento o aparecer en forma progresiva postnatal. Su tamaño puede variar desde muy pequeño y casi no palpable hasta llegar a comprimir las estructuras del cuello.

El HC presenta mayor frecuencia de malformaciones congénitas asociadas, predominantemente cardíacas. En el estudio del Instituto Nacional de Pediatría se encontraron síndromes genéticos y malformaciones aisladas en el 24% de los pacientes.³⁸

CÓMO REALIZAR EL TAMIZ NEONATAL

El tamiz neonatal universal para HC primario debe realizarse a todos los recién nacidos con una recomendación fuerte y evidencia consistente en

todo el mundo de su beneficio en la prevención del retraso mental. Debe estar dirigido a identificar todas las formas de la enfermedad primaria: leves, moderadas y severas.^{11,12}

Para ello se determinará TSH en papel de filtro al alta de la maternidad a todos los recién nacidos. La muestra puede ser obtenida de sangre de cordón o por punción del talón del recién nacido después de las 36 horas de vida para evitar el efecto confusor de la elevación fisiológica postnatal de TSH, que ocurre en todos los recién nacidos y puede ser interpretada erróneamente como una elevación patológica.^{12,22,49,50}

Los niños que son derivados antes de esa edad por patología neonatal aguda, que requiere intervención inmediata, deben realizar el tamiz antes de ser derivados y al llegar al centro receptor, aclarando en la tarjeta de tamiz la circunstancias. Esto permite el ingreso del paciente al sistema de tamiz, si bien la tarjeta es inadecuada en oportunidad y puede no reflejar la condición aún.²²

Existen estrategias especiales para niños pretérmino (especialmente los menores de 33 semanas de edad gestacional) en los que se realizará una doble muestra: la primera a las 48 horas y una segunda después de los 15 días de vida, para identificar aquellos casos con elevación tardía de TSH por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.⁵¹

La determinación de TSH tiene una gran eficiencia diagnóstica, mayor cuanto más alto sea su nivel.³⁶ Siempre hay que tener en cuenta que un programa de tamiz es más que una determinación bioquímica y que comprende la alerta de los padres, la confirmación de la condición y la realización del tratamiento adecuado de ser necesario, así como el seguimiento del recién nacido detectado con HC.¹⁰⁻¹²

La evolución neuro madurativa del recién nacido con HC depende tanto de la detección precoz como del tratamiento oportuno y adecuado a lo largo de toda la infancia.¹²

LIMITACIONES DEL TAMIZ NEONATAL PARA HC

Como cualquier procedimiento, y más tratándose de una estrategia multiefecto, donde participan desde las maternidades hasta los diferentes niveles de atención en salud, el tamiz neonatal puede tener sus fallas.

La falta de elevación de TSH (falsos negativos) impide que se establezca el diagnóstico temprano y se inicie el tratamiento de manera oportuna, mientras que la elevación ficticia de TSH (falsos positivos) puede ocasionar que se indique tratamiento en forma innecesaria.

Por ello, además de evaluar el resultado del tamiz neonatal, se debe analizar al paciente y sus circunstancias antes de tomar una decisión terapéutica. Un resultado positivo siempre debe ser confirmado y, en caso de que exista duda clínica, ser referido a la brevedad a un centro de atención especializado para que un endocrinólogo pediátrico con experiencia haga una valoración integral y defina la necesidad o no de realizar otros estudios complementarios y/o de iniciar el tratamiento.

Falsos negativos

Si bien TSH es un marcador robusto de HC primario existen situaciones que pueden interferir en su adecuada determinación.⁵² Estas pueden ser de orden preanalítico, analítico o post analítico y llevaran a descartar la enfermedad en forma errónea.

Entre las primeras se encuentran la inadecuada recolección de la muestra (papel de filtro no

apto, cantidad excesiva o insuficiente de sangre, utilización de anticoagulantes, fallas técnicas en el llenado de la tarjeta, humedad residual de la muestra o el almacenamiento inadecuado).⁵³

Es el laboratorio de tamiz quien resguardará estas condiciones solicitando una nueva muestra en caso de ser inadecuadas. Los efectores (maternidades, enfermeras, etc.) serán instruidos sobre la adecuación de los procedimientos para disminuir los errores.

La administración de corticoides o dopamina al niño puede enmascarar la presencia de HC, debido al efecto supresor central sobre TSH. La consignación en la tarjeta adjunta al papel de filtro de la administración de drogas llevará a repetir la determinación cuando el niño ya no las reciba.

Otra de las causas de falsos negativos es la realización inadecuada de la determinación. Esta puede haber sido omitida por diversos motivos, o mal procesada o identificada. También la línea de corte puede no ser la adecuada para la detección. Una línea de corte de TSH muy elevada podría evitar la detección de casos leves o moderados. Compete al laboratorio de tamiz elegir la línea de corte de acuerdo con parámetros internacionales o al análisis de muestras de recién nacidos normales en la población en cuestión.¹ Así, cada laboratorio utilizara el corte que considere representativo de su población.^{36,52}

El pediatra que recibe al niño, ante cualquier duda relacionada con la probable patología, debe contactarse con el programa de tamiz y/o un especialista en Endocrinología Pediátrica. Esto ahorrara la pérdida de tiempo que, en caso de confirmarse la enfermedad, es crucial para el posterior desarrollo normal del niño.

Situaciones especiales: Elevación tardía de TSH

El retraso de crecimiento intrauterino, recién nacidos prematuros (sobre todo <33 semanas de edad gestacional, algunos síndromes genéticos y enfermedades intercurrentes graves suelen cursar con elevaciones tardías de TSH, y una primera determinación a las 48hs de vida puede no evidenciar un hipotiroidismo.^{51,54,55}

No solo la inmadurez, sino también los procedimientos en ellos realizados condicionan que el tamiz pueda no mostrar una TSH elevada. Transfusiones de sangre entera, glóbulos rojos o plaquetas antes de la realización del tamiz neonatal invalidan el resultado por unos días y deben ser informados en la tarjeta que será repetida luego. Como ya se mencionó, la administración de drogas como dopamina o corticoides modifican los resultados.²²

Falsos positivos

El resultado falso positivo no es tan preocupante pues luego no se confirmará la condición sospechada. Sin embargo, la familia atraviesa una situación angustiante que sería preferible evitar.

La causa más frecuente de los mismos son los interferentes en la tarjeta (anticoagulantes) y la inadecuada utilización del corte.⁵³ Cortes muy bajos citan innecesariamente a poblaciones normales de niños. Cada laboratorio deberá evaluar las consecuencias de su utilización.

También en situaciones especiales como pacientes con Síndrome de Down es frecuente encontrar hipertirotrópinemias con valores de TSH de entre 5 y 15 $\mu\text{UI/ml}$ hasta en el 70-80% de casos. Cuando estos niños presentan valores de T4 y T4 libre normales, ausencia de bocio (94.9% de los casos) y anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa negativos (90%) no requieren tratamiento.³⁹

Por ello, es importante señalar que para los pacientes con Síndrome de Down los valores de referencia de TSH no son los mismos que para la población general, por lo tanto, las elevaciones discretas de TSH (hipertirotrópinemia), con valores normales de HT, no se deben confundir con HC

¿QUÉ HACER CUANDO EL TAMIZ ES POSITIVO? (SOSPECHOSO DE ENFERMEDAD)

Se considera resultado sospechoso para la existencia de HC la concentración de TSH igual o mayor al valor de corte establecido por el laboratorio de tamiz de acuerdo al método utilizado.^{16,22}

Los laboratorios que realizan el análisis de las muestras enviadas en papel filtro deben contar con estándares de calidad y certificación vigentes, y el resultado del estudio debe consignarse por escrito (especificando el laboratorio y la persona que han procesado la muestra, la metodología utilizada y la dirección y el teléfono del laboratorio). El resultado se enviará a la unidad médica solicitante o al domicilio de la madre, de acuerdo a las reglamentaciones locales vigentes. El laboratorio realizará un contacto telefónico, ya sea con el Pediatra o con un familiar para solicitar que lleven al niño/a a la brevedad al hospital de referencia para la realización de los estudios confirmatorios. Es importante que el pediatra reafirme a los padres la urgencia de la situación.

Una vez concurrido, el paciente será sometido a la instancia de confirmación en una entrevista donde se valorarán antecedentes, aspectos clínicos como signos y síntomas de hipotiroidismo y malformaciones asociadas y se realizarán las determinaciones de HT disponibles y de TSH.²⁶ La cuantificación de tiroglobulina sérica (glucoproteína sintetizada exclusivamente por el tejido tiroideo) está relacionada con la masa de tejido tiroideo funcional o con defectos enzimáticos de la producción hormonal.⁵⁶

Las determinaciones bioquímicas darán cuenta de la severidad del cuadro, debe asumirse como hipotiroideo severo a cualquier niño con niveles de TSH mayores a 20UI/l y hormonas periféricas bajas. Una concentración elevada de TSH, pero inferior a 20mU /l, con T4 libre normal (y, en su caso, T4 y T3 totales) no es diagnóstica de HC severo y hay que estudiar al paciente como portador de un HC compensado o de una hipertirotropinemia. Este diagnóstico diferencial debe ser realizado en un hospital de tercer nivel de atención.^{11,12}

La localización del tejido tiroideo mediante estudios de imágenes ayuda en la caracterización del cuadro. Para ello se utiliza la centellografía (gammagrafía) con tecnecio (99mTc) que permite identificar la localización, la forma, el tamaño y las características de la glándula tiroides. Este estudio debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina, pues a partir de este momento la captación disminuirá o incluso estará bloqueada.^{26, 57}

El ultrasonido también es de utilidad para localizar la glándula, especialmente si se sospecha hipoplasia tiroidea, o cuando se palpa la tiroides, pero la centellografía no la demuestra; es innecesario en casos de agenesia o ectopia. Hay que considerar que se requiere un transductor especial (de partes pequeñas) y que el ecografista debe tener experiencia, ya que su efectividad es operador-dependiente.

Con relación al momento de inicio de la hipotiroxinemia fetal, la información puede ser provista por la radiografía anteroposterior de rodillas que permite evaluar la edad ósea. Después de las 38 semanas de edad gestacional se espera observar tanto el núcleo distal del fémur como el proximal de la tibia. La superficie epifisaria calculada de ambos núcleos es inferior a 5mm² cuando, independientemente de la etiología, existió una insuficiencia de hormonas tiroideas intrauterina.

El hipotiroidismo de inicio intrauterino, reviste mayor severidad y se asocia con un mayor riesgo de compromiso del neurodesarrollo asociado a la hipotiroxinemia fetal, condición que puede ser salvada por el diagnóstico temprano y tratamiento oportunos.⁵⁵

Estudios genéticos

El estudio de mutaciones genéticas en nuestro medio aún está reservado para aquellos pacientes en quienes se sospeche un defecto específico (por ejemplo, en el caso de las dishormonogénesis o HC sindrómico) y está dirigido a identificar el gen o los genes responsables del defecto con estrategia de “gen candidato”.

Un metaanálisis demostró que sólo 1 de cada 10 pacientes con disgenesia y la mitad de los pacientes con dishormonogénesis logran el diagnóstico molecular mediante la secuenciación de genes candidatos.⁵⁸

La realización de estudios complementarios no debe retrasar el inicio del tratamiento, ya que éste es prioritario para evitar el retraso mental irreversible, y cada día de retraso disminuye el coeficiente intelectual del paciente. Es importante referir al paciente al endocrinólogo pediátrico, quien, además de evaluar todos los riesgos y buscar intencionadamente las malformaciones asociadas debe vigilar y analizar la progresión del crecimiento y del desarrollo y ajustar de manera periódica la dosis de levotiroxina para así cumplir con los objetivos clínicos y bioquímicos del manejo integral del paciente con HC.^{12,22}

En algunos centros, además del tratamiento sustitutivo, y por el riesgo inminente de retraso en el desarrollo, los pacientes con HC, especialmente las formas más severas, son sometidos a un programa de estimulación integral del neurodesarrollo, que se inicia en el momento de la confirmación del diagnóstico, mediante el cual

se capacita y supervisa a los padres en los procesos secuenciales del desarrollo y se les otorga herramientas y recursos para el aprendizaje, así como estrategias para la rehabilitación, lo que en conjunto permitirá optimizar el neurodesarrollo.⁵⁹ El especialista debe estar en permanente contacto con el pediatra del niño, quien será esencial para asegurar la adherencia al tratamiento y los controles.

REVALORACIÓN DIAGNÓSTICA

En aquellos niños con HC, en quienes no se haya podido establecer la etiología en el período neonatal, se procede a suspender el tratamiento sustitutivo por aproximadamente 4 semanas a una edad en la que el desarrollo madurativo ya esté resguardado (aproximadamente 2-3 años) para poder determinar la permanencia o transitoriedad del HC y completar los estudios de caracterización etiológica.^{11,12,22} En niños con niveles de TSH que permanecen altos después del primer año de vida por adherencia inadecuada al tratamiento puede posponerse la revaloración. Al suspender el tratamiento se solicitará la determinación de HT totales y libres, TSH y tiroglobulina.

Si los resultados confirman la existencia de hipotiroidismo, está indicado realizar estudios de imágenes no realizados con anterioridad e incluso complementar con prueba de descarga de perclorato, en aquellos casos con sospecha de defectos enzimáticos. Estos estudios serán guiados por el endocrinólogo pediátrico. Las atireosis y ectopias tiroideas confirmadas al diagnóstico no requieren revaloración.^{12,22}

TRATAMIENTO

En condiciones ideales el tratamiento debe siempre ser definido, administrado y supervisado por un endocrinólogo pediátrico; sin embargo, debido a que en algunos países la organización del

sistema de Salud define que el manejo se debe realizar en el segundo o incluso en el primer nivel de atención, o bien las condiciones geográficas, económicas o sociales de las familias dificultan la asistencia a centros de tercer nivel, decidimos incluir los aspectos indispensables del tratamiento en estas recomendaciones.

El tratamiento tiene por objetivo restaurar el eutiroidismo tisular y normalizar el nivel de TSH en forma permanente para permitir alcanzar un desarrollo neurocognitivo y un crecimiento normales.¹² Debe ser iniciado sin demora luego de la confirmación diagnóstica.

En los casos más severos y sintomáticos, una vez realizadas las extracciones para los estudios confirmatorios se puede iniciar sin aguardar resultados. Idealmente el mismo debe ser comenzado dentro de las 2 semanas de vida.

La droga de elección es la levotiroxina (LT4) a una dosis inicial de entre 10 y 15 µg/kg/día, siempre que no haya patología cardiovascular de riesgo asociada, en cuyo caso se utilizarán inicialmente bajo supervisión dosis un poco menores.^{12,22} Existen en el mercado internacional formulaciones líquidas que pueden, una vez estandarizadas, reemplazar a las tabletas. No es recomendable utilizar hormona tiroidea genérica de marcas no comerciales.^{12,60,61}

La administración de la LT4 debe ser diaria, recalando la importancia de la adherencia, si es posible a la misma hora para evitar olvidos y evitando el consumo simultáneo o cercano de hierro, soja, hidróxido de aluminio, colestiramina, y los alimentos ricos en fibra que interfieren con la absorción. El objetivo bioquímico general es mantener los niveles de T4 sérica en el rango superior de lo normal para el método utilizado, los niveles de TSH entre 1 y 2 mUI/l pero idealmente suprimidos los primeros años de vida. El ajuste se definirá de acuerdo con

la edad, condiciones de crecimiento y desarrollo y resultados de un perfil tiroideo obtenido sin administrar la dosis de ese día. Una dosis omitida no debe compensarse con mayor administración.

Con una buena dosis y administración adecuada, los niveles séricos de T4 e incluso de TSH se normalizarán en la mayoría de los niños en 2 semanas, y será evidente la desaparición de las manifestaciones clínicas en forma paulatina, pero rápida.

La imposibilidad de un ajuste perfecto de la dosis con las formulaciones disponibles hace que a veces al comienzo del tratamiento exista sospecha bioquímica de sobretratamiento. En estos casos, si no existe evidencia clínica del mismo (irritabilidad, detención de la curva ponderal o taquicardia) la dosis debe mantenerse.

Incluso el sobretratamiento transitorio definido por niveles suprimidos de TSH no parece alterar la evolución a largo plazo de estos pacientes.¹²

El consejo genético forma parte del cuidado de estas familias, especialmente aquellas cuyos niños padezcan HC por dishormonogénesis o sindrómicos en los que el cuadro puede repetirse en futuros embarazos.

El HC transitorio, si se extiende más allá del primer mes de vida con niveles de HT bajas y TSH alta, requiere también tratamiento a fin de evitar los potenciales efectos deletéreos de la deficiencia tiroidea prolongada en los neonatos. Una vez llegada la adultez los pacientes serán remitidos a especialistas de adultos.

En todas las mujeres con HC, se debe advertir que en forma ideal el embarazo se debe planear para asegurar que se encuentren con HT normales, y que la dosis debe aumentarse durante el primer trimestre de la gestación para asegurar la adecuada provisión de hormona al feto en formación.⁶²

EVOLUCIÓN

Como parte de la atención integral, el desarrollo psicomotriz del niño con HC primario debe ser supervisado. Se ha demostrado que los parámetros que mejor correlacionan con el desarrollo madurativo futuro son la precocidad del tratamiento, la adecuada adherencia y la intervención temprana en programas de estimulación psicomotora en los casos severos.^{12,59}

Cada vez se ha hecho más evidente en estudios de seguimiento, que la enfermedad tratada tardíamente afecta en forma global todas las áreas del desarrollo neurocognitivo, en tanto que, en los pacientes detectados y tratados precozmente, aún con las formas más severas, el desarrollo psicomotor, la capacidad intelectual y el desempeño escolar, deportivo y social progresan normalmente.⁶³ Sin embargo, como ya se mencionó, cuando existe HC de inicio prenatal, a pesar de un tratamiento farmacológico iniciado a tiempo, la neurocognición de los niños puede presentar alteraciones sutiles.^{59,64}

Pardo y col. en 60 niños con HC, detectados por tamiz neonatal comparados con controles apareados por sexo y edad, encontraron déficits específicos a pesar de que el coeficiente intelectual fue normal y sin diferencias significativas con los controles. En el HC de inicio prenatal, especialmente las formas más severas, presentaron en este estudio menor desempeño en la velocidad de procesamiento, tiempos de reacción, atención, flexibilidad cognitiva, visio-construcción y memoria a largo plazo que sus pares sanos. Estas dificultades, si bien no son discapacitantes, deben ser evaluadas y tenidas en cuenta en la atención a largo plazo del HC.⁶⁴

HIPOTIROIDISMO CENTRAL Y TAMIZ

El HC central no puede ser detectado con la estrategia de TSH sola en los que este marca-

dor no está elevado por déficit de TRH o TSH. Estos defectos pueden estar asociados o no a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias. En estas condiciones el tamiz neonatal se interpreta como normal y los pacientes son diagnosticados tardíamente, cuando se hacen evidentes las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo u otros defectos hormonales.⁶⁵ Sin embargo, en los pacientes con HC central con deficiencia hormonal hipofisaria múltiple, las manifestaciones clínicas suelen ser más tardías y de menor severidad y es frecuente de que inicien entre el primer y tercer mes de vida. Al contrario, en los defectos aislados de TSH la clínica será florida. La frecuencia estimada de un HC central es de aproximadamente 1 en 16000 a 22:000 recién nacidos.⁶⁶

El consenso de HC recomienda, si existieran recursos para ello, la realización de la pesquisa neonatal de HC central añadiendo la determinación de T4 a la de TSH. Sin embargo, el alto costo, la imposibilidad de realizar este tamiz en prematuros aún y la necesidad de un avezado equipo de especialistas para la exclusión de los casos sospechosos, son dificultades que atentan contra su realización universal.^{12,66} Por ello, cuando no hubo un resultado sospechoso en la pesquisa basada en TSH, pero el recién nacido tiene manifestaciones clínicas se debe buscar primero por frecuencia un error en el resultado y luego condiciones que no pudieran ser diagnosticadas sólo con TSH. Ambas situaciones se aclaran con el perfil tiroideo sérico completo (TSH, T4 T3 y T4 libre) y la derivación al especialista.²²

Otros pacientes que pueden presentar HC central son los hijos de madres hipertiroideas no diagnosticadas o con inadecuado control durante el embarazo. Esto puede condicionar en el feto supresión de la TSH, por el paso excesivo de HT transplacentario de la madre al feto.⁶⁷

HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO Y TAMIZ

El hipotiroidismo periférico por deficiente acción de las hormonas en los tejidos es un cuadro raro, por lo general los valores de TSH no están extremadamente elevados, sino discordantes con los niveles de hormonas periféricas.

Esto sucede tanto en la mutación del gen MCT-8, o síndrome de Allan-Herndon-Dudley, como en los defectos de deiodinasas y en la resistencia a las HT propiamente dicha. La clínica del primero es fundamentalmente neurológica, mientras que los otros cuadros presentan mosaicismo clínico de hipo e hipertiroidismo.²² La detección de estos cuadros clínicos por tamiz neonatal son extremadamente raros.

CONCLUSIONES

El tamiz neonatal para HC primario basado en la determinación de TSH en sangre seca en papel de filtro tiene recomendación universal y permite identificar a la mayoría de los recién nacidos afectados, con su implementación millones de niños en el mundo han evitado el retraso mental.

En Latinoamérica existen programas en marcha desde el siglo pasado, pero aún no se ha alcanzado la cobertura de todos los recién nacidos. Se deben extremar los esfuerzos para extender y sostener los programas de detección precoz de esta patología.

Dado que el procedimiento otorga una sospecha de enfermedad, en todos los casos hay que realizar estudios confirmatorios antes de tomar una conducta terapéutica. La interpretación de la confirmación y la decisión de tratar (salvo casos extremos o muy severos) requiere la participación de un endocrinólogo pediátrico. El inicio temprano del tratamiento sustitutivo precoz preserva la función cognitiva del niño.

En todos los pacientes se deben buscar malformaciones y disfunciones asociadas. La presencia de signos clínicos sugestivos de HC a pesar de un resultado normal en el tamiz basado en TSH hace sospechar un falso negativo o un HC central: ambas situaciones requieren consulta inmediata al especialista.

Todos los pacientes detectados con HC requieren un programa para garantizar la adherencia y la eventual resolución de comorbilidades asociadas.

REFERENCIAS

- Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I; Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:806–810
- Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis -still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4069–4071
- Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):104–113.
- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2959–2967
- Hulse JA. Outcome for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1984;59:23–29
- Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden Psychomotor development in patients detected by clinical signs and symptoms. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:907–912
- Gruñeiro-Papendieck L, Iorcansky S, Rivarola M, Bergadá C. Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo. *Arch Arg Pediatr*. 1985;87:77–83
- Sánchez C, Mandujano C, Ruiz RML, Calzada-León R. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mex Pediatr*. 2006;73:272–279.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338–343
- American Academy on Pediatrics. Section Endocrinology and Committee on Genetics and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics*. 1993;91:1203–1209
- Leger 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):363–384
- van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387–419
- Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:175–187
- Borrajó, G. J. C. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(4):466–481
- Vela-Amieva M, Belmont-Martínez I, Ibarra-González I, Fernández- Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66:431–439.
- Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles and strategies. *J Med Screen*. 1999;6(2):77–79
- Persani L, Rurale G, de Filippis T, Galazzi E, Muzza M, Fugazzola L. Genetics and management of congenital hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:387–396
- Bernal J. Action of thyroid hormone in brain (Review). *J Endocrinol Investigation* 2022;25:268–288
- Alvarado-Ruiz GA, Sánchez-Pérez C, Morales E, et al. Ultrasonographic description of the brain cortex and the cingulate sulcus in newborn and infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocr Metab*. 2012;25(1–2):89–96
- Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism Orphanet J Rare Dis. 2019;5:17. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>
- Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1–2):13–29
- Iorcansky S, Chiesa A. Hipotiroidismo congénito y su pesquisa neonatal: Un paradigma de la prevención. Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica. En Calandra RS, Barontini M. 1ª Edición. CABA. Ely Lilly Interamericana. 2015
- Castanet M, Mallya U, Agostini M, Schoenmakers E, Mitchell C, Demuth S, et al. Maternal isodisomy for chromosome 9 causing homozygosity for a novel FOXE1 mutation in syndromic congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):4031–4036
- Carré A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Human Molecular Genetics*. 2009;18(12):2266–2276
- Alcántara-Ortigoza MA, González-Del Ángel A, Martínez-Cruz V, et al. Molecular analysis of the PAX8 gene in a sample of Mexican patients with primary congenital hypothyroidism: identification of the recurrent p.Arg31His mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):148–150

26. Separata Montpellier Hipotiroidismo congénito Chiesa A. Papendieck P. Vieites A. Braslavsky D. 2019 vol. 27nº2 ISSN 1515-3878
27. Anuj Jain, Sujah Pathak. Rare developmental abnormalities of thyroid gland, especially multiple ectopia: A review and our experience. *Indian J Nucl Med.* 2010;(25(4)):143-146
28. Wildi-Runge S, Stoppa-Vaucher S, Lambert R, Turpin S, Van Vliet G, Deladoey J. A high prevalence of dual thyroid ectopy in congenital hypothyroidism: evidence for insufficient signaling gradients during embryonic thyroid migration or for the polyclonal nature of the thyroid gland? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:978-981
29. Persani L et al. Genetics and management of congenital hypothyroidism. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32 (4):387-396
30. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder J. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *N Engl J Med.* 1989;321:13-16.
31. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):421-428
32. Nettore IC, Fenzi G MP. Genetic Defects in Thyroid Hormone Supply. Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, Ed SourceEndotext [Internet] South Dartmouth MDText.com, Inc; 2000- 2014
33. Weber G, Rabbiosi S, Zamproni I. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(4):261-266
34. Siffo S, Adrover E, Citterio CE, Miras M, Balbi V, Chiesa A, et al. Molecular analysis of thyroglobulin mutations found in patients with goiter and hypothyroidism. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2018;473:1-16
35. Iglesias A, García-Nimo L, Cocho de Juan JA, Moreno J. Towards the pre-clinical diagnosis of hypothyroidism caused by iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) defects. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):151-159
36. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno ML, Gruñeiro Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010) *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):185-92. doi: 10.1159/000354409..
37. MA Levine, T S Jap, W Hung. Infantile hypothyroidism in two sibs: An unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Pediatr.* 1985;107(6):919-922
38. Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, et al. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):61-64
39. Claret C, Goday A, Benaiges D, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatric Research.* 2013;73:674-678
40. Calzada-León R, Ruiz RML, Altamirano BN. Hipotiroidismo congénito. En: Misunas AL, ed. *Temas de actualización en endocrinología pediátrica.* Buenos Aires: Hormonal. 1999. p. 13-33.
41. Calzada-León R, Ruiz Reyes ML, Altamirano BN. Bocios. Hipotiroidismo Congénito. En: Dorantes LM, ed. *La glándula tiroides y sus alteraciones en la infancia y la adolescencia.* PAC-3 de Pediatría. México: Intersistemas. 2004. p. 235-246
42. l'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res.* 1987;28:42-49
43. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JJ. Neonatal thyroid function after PTU treatment for maternal Graves disease. *N Engl J Med.* 1981;304:525-528
44. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1147-1151
45. Descripción de Dos Casos Clínicos de Hipotiroidismo Congénito Transitorio por Defectos Bialélicos del Gen DUOX2. R Enacán. M E Masnata. F Belforte. P. Papendieck B. MC Olcese. B. S Siffo. L Gruñeiro-Papendieck. H Targovnik. C M Rivolta. A Chiesa. *Arch Argent Pediatr.* 2017 Jun 1;115(3):e162-e165. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e162>.
46. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child*
47. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A et al. Study Group for Congenital Hypothyroidism. A Population-Based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):557-562
48. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediatr Acta.* 1985;40(4):305-316
49. Vela M, Aguirre BE, Zamudio AM, Gamboa S. Técnica de la toma de sangre de cordón umbilical para tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex.* 2000;21:252-256.
50. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L. Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex.* 2012;33(6):273-278.
51. Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Santilli A, Prieto LJ Efficacy of congenital hypothyroidism neonatal screening in preterms less than 32 weeks of gestational age: more evidence. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Apr;18(4):373-7. doi: 10.1515/jpem.2005.18.4.373. PMID: 15844471
52. Castilla Peón MF. Congenital hypothyroidism. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72:140-148.
53. Holtkamp U, Klein J, Sander J, et al. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening. *Clinical Chemistry.* 2008;54(3):602-605
54. Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in screening

- programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol.* 2009;26(5):383-385
55. Altamirano BN, Robles VC, Calzada-León R. Función tiroidea en la etapa prenatal y neonatal. En: Gómez VE, Franco CJJ, Pérez HU, Vite RG, eds. *Enfermedades del tiroides*. México: PAC; 2006. p. 193-206.
 56. Contribución de la determinación de tiroglobulina sérica (TG) al diagnóstico del Hipotiroidismo Congénito detectado por pesquisa neonatal. P.Papendieck, A.Chiesa, G.Ballerini, G.Ropelato, L.Gruñeiro-Papendieck. *Rev Htal de Niños de Buenos Aires.* (2005)47;215:295-299
 57. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrique D, Leger FA, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res.* 2008;70(1):1-13
 58. Feng Sun et al. The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidates' genes. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):623-633
 59. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):418-424
 60. Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2013; 162:1264–1269
 61. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS: Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 610–617
 62. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543–2565
 63. Rovet, J. F. Congenital Hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychology.* 2002;8(3):150-162
 64. Pardo Campos ML, Musso M, Keselman A, et al. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(1):12-7
 65. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:297–300
 66. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, Jullien N, Savenau A, Reynaud R, Brue T, Bergadá I, Chiesa A. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(3-4):274-280. doi: 10.1159/000480293.
 67. Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T, et al. Central hypothyroidism in infants who were born to mothers with thyrotoxicosis before 32 weeks' gestation: 3 cases. *Pediatrics.* 2005;115(5):e623-625

Recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica en el abordaje inicial de los pacientes con desarrollo sexual diferente

Recommendation of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology in the initial approach to patients with different sexual development

María de la Luz Ruiz Reyes,¹ Matheus Alves Alvares,² Samantha Gabriela Ceballos Cisneros,³ Mariana Costanzo,⁴ Silvia Chahín Ferreyra,⁵ Graciela del Rey,^{6,7,8} María de la Luz Domínguez Carrillo,⁹ Gabriela Paula Finkelstein,^{6,7,8} Ruth Martina Gallardo,¹⁰ Gabriela Guercio,^{4,6} Gil Guerra-Junior,¹¹ Saira Elesva Guadarrama Zenteno,¹ María del Carmen Malosetti,¹² Patricia Guadalupe Medina Bravo,¹³ Darío Jorge Mario Molina Díaz,¹³ José Ángel Vázquez Alvarado,¹⁴ Alicia Belgorosky^{4,6} Raúl Calzada-León¹

Resumen

La sospecha en el diagnóstico de desarrollo sexual diferente (DSD) representa un desafío para neonatólogos y pediatras. Estos pacientes deben ser remitidos lo antes posible para ser estudiados por un equipo multidisciplinario de especialistas con experiencia en estos casos. Con el objetivo de mejorar la calidad de la atención médica en pacientes con DSD, la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, hace esta recomendación para los médicos de primer contacto que son los que inicialmente la deben sospechar.

PALABRAS CLAVE: Desarrollo sexual diferente, genitales atípicos, crisis adrenal, asignación de género, equipo multidisciplinario

Summary

A suspected diagnosis of a patient with different sexual development (DSD) represents a challenge for neonatologists and pediatricians. These patients should be referred as soon as possible to be studied by a multidisciplinary team of specialists with experience in these cases. With the aim of improving the quality of medical care in patients with DSD, the Latin American Society of Pediatric Endocrinology, developed this recommendation for first contact doctors who are the ones who should initially suspect it.

KEYWORDS: Differences in sexual development, atypical genitalia, adrenal crisis, gender assignment, multidisciplinary team.

¹ Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

² Departamento de Endocrinología Hospital Infantil Sabará, Sao Paulo, Brasil

³ Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México, México.

⁴ Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría Garrahan, Buenos Aires, Argentina

⁵ Servicio de Endocrinología, Hospital San José, Bogotá, Colombia

⁶ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

⁷ División de Endocrinología, Hospital General de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

⁸ Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE).

⁹ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Gineco-Pediatría UMAE48, León, Guanajuato.

¹⁰ Servicio de Endocrinología, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, España

¹¹ Grupo Interdisciplinario de Estudios en Determinación y Diferenciación Sexual. Facultad de Ciencias Médicas y Hospital Clínico Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP) Brasil

¹² Servicio de Endocrinología, Hospital del Niño de San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

¹³ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

¹⁴ Servicio de Endocrinología, Unidad Médica San Gerardo. Nuevo Laredo, Tamaulipas, México.

Correspondencia

María de la Luz Ruiz Reyes
lucerorui15@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Ruiz Reyes ML, Alves Alvares M, Ceballos Cisneros SG, Costanzo M, Chahín Ferreyra S, del Rey G, Domínguez Carrillo ML, Finkelstein GP, Gallardo RM, Guercio G, Guerra-Junior G, Guadarrama Zenteno SE, Malosetti MC, Medina Bravo PG, Molina Díaz DJM, Vázquez Alvarado JA, Belgorosky A, Calzada-León R. Recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica en el abordaje inicial de los pacientes con desarrollo sexual diferente. Acta Pediatr Méx. 2024;45 (Supl 4): S50-S67. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2954>

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con desarrollo sexual diferente (DSD) constituyen una urgencia diagnóstica en el momento en que son detectados. Debido a su complejidad, requieren ser evaluados inmediatamente por un equipo multidisciplinario con experiencia en estos casos, en un tercer nivel de atención.

La sospecha de este diagnóstico suele establecerse por el médico general, el neonatólogo o el pediatra, y son ellos los que inicialmente deben informar a los padres de esta condición, lo que representa todo un desafío.

Con el propósito de mejorar la atención en los pacientes con DSD y evitar decisiones médicas que puedan afectar la calidad de su vida a corto y largo plazo, se presentan las siguientes recomendaciones, dirigidas particularmente a los profesionales de la salud con escasa experiencia en el manejo clínico de DSD, en el que se exponen los siguientes temas:

1. Aspectos básicos del desarrollo sexual.
2. ¿Cómo sospechar DSD en las diferentes edades?
3. ¿Cómo se debe informar a los padres o tutores sobre el diagnóstico DSD? Nomenclatura para referirse al paciente.
4. ¿Por qué evitar la asignación civil y religiosa?
5. Abordaje inicial por el pediatra y/o el neonatólogo
6. ¿Qué estudios son urgentes de realizar en un neonato con DSD?
7. ¿En quién sospechar que existe crisis adrenal?

8. Tratamiento inicial y de mantenimiento de la crisis adrenal aguda
9. Evitar intervenciones quirúrgicas no urgentes
10. Referencia a el equipo interdisciplinario para su manejo

1. ASPECTOS BÁSICOS DEL DESARROLLO SEXUAL

El desarrollo sexual es un proceso secuencial complejo y estrictamente controlado: primero ocurre la determinación sexual, evento inicial en función de los cromosomas sexuales (XX o XY) que guía a la gónada indiferenciada bipotencial a desarrollarse como testículo u ovario; segundo, la diferenciación sexual, cuando la gónada se ha desarrollado y se induce la diferenciación de los órganos genitales internos y externos produciendo el fenotipo sexual.¹ Estos procesos ocurren de manera muy precisa, en ventanas de tiempo muy sensibles y son regulados por vías mutuamente antagónicas para dar lugar al desarrollo normal de testículos u ovarios. Cualquier desviación o interrupción de este delicado equilibrio puede dar lugar a condiciones congénitas conocidas como desórdenes o diferencias en el desarrollo sexual (DSD) existiendo una discrepancia entre el sexo cromosómico, gonadal y fenotípico; e incluye un rango de fenotipos gonadales que van desde ambigüedad genital o testículos no descendidos hasta disgenesia gonadal completa y falla total en la formación testicular en sujetos con cariotipo XY o formación de testículos en un contexto cromosómico XX.² (**Figura 1**)

Algunos de los errores congénitos que afectan la función de las distintas enzimas involucradas en la esteroidogénesis pueden presentar compromiso concomitante en la síntesis de mineralocorticoides y/o glucocorticoides. El compromiso esteroidogénico puede presentarse con genitales atípicos en individuos con

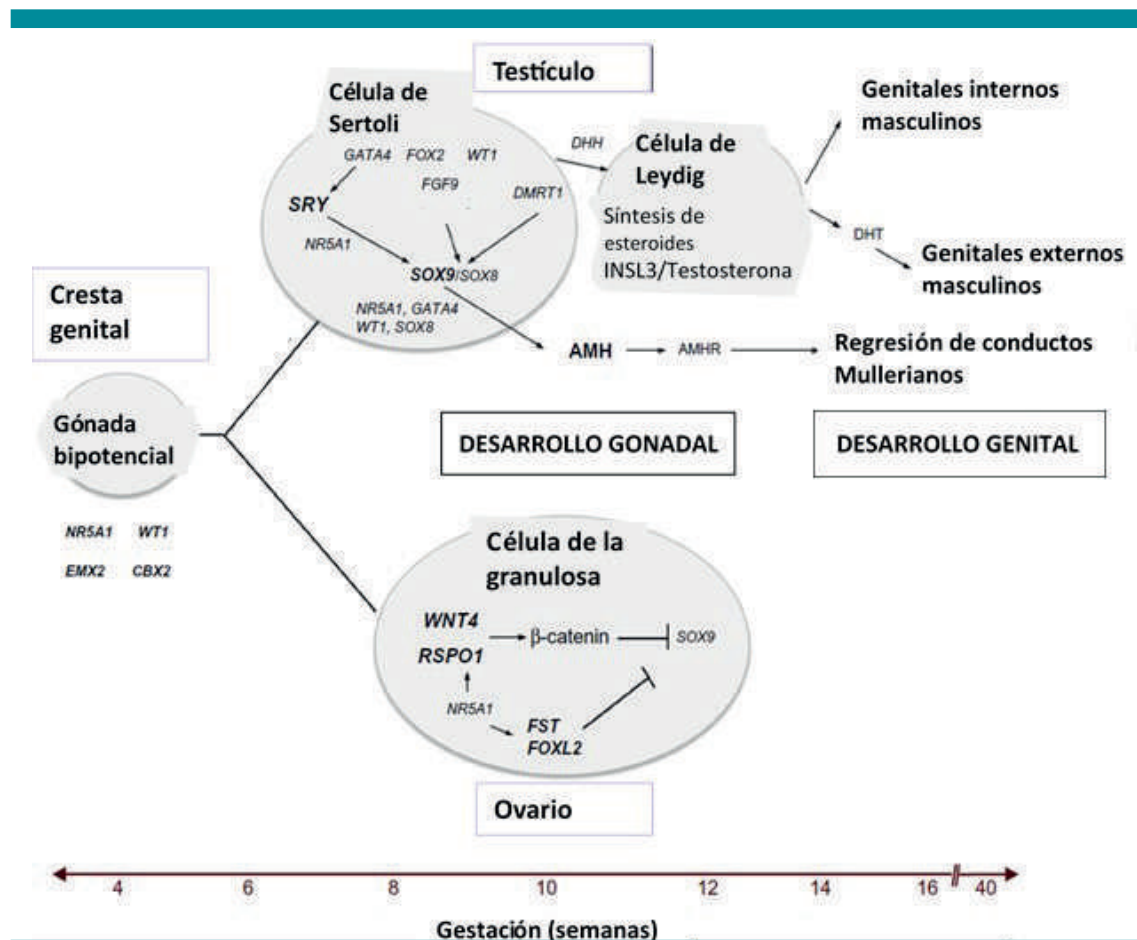


Figura 1. Principales eventos genéticos involucrados en la determinación y diferenciación sexual. (Adaptado de Kyriakou A 2015 ²).

cariotipo 46,XY por insuficiente secreción de testosterona y en individuos con cariotipo 46,XX por exceso de productos intermedios con actividad androgénica.³⁻⁵

Durante la embriogénesis en los humanos, el primordio adreno-gonadal surge de la cresta urogenital y se desarrolla aproximadamente 4 semanas después de la fertilización. Se compone del pronefros, que dará lugar al primordio adrenal; el mesonefros, precursor del primordio gonadal y el metanefros, que dará lugar al sistema urinario. Hasta el comienzo de la determinación sexual, no existen diferencias morfológicas entre gónadas XX y XY, la gónada en desarrollo se mantiene

como bipotencial hasta alrededor de 41 días post concepción (dpc).⁶

El gen *SRY* es el regulador de la determinación sexual. En el embrión XY, la expresión de *SRY* ocurre a los 42 dpc y dirige la diferenciación de las células pre-Sertoli. Las células somáticas por fuera de los cordones se diferencian a células de Leydig fetales e inician la producción de testosterona bajo estímulo de la gonadotropina coriónica placentaria, necesaria para la diferenciación de los gonaductos y los genitales externos, y la proteína *INSL3* (insulin-like 3) que participa del descenso testicular.⁷ En ausencia de *SRY*, la gónada indiferenciada sigue la vía de diferenciación ovárica.

La diferenciación de las células germinales depende del nicho que las rodea, por lo que, según el destino de las células de soporte, se inicia una cascada que culmina en la formación de la gónada completamente funcional.⁸

El proceso de desarrollo ovárico es más lento que el testicular siendo histológicamente identificable sólo a partir de la 11ª semana de gestación. Tempranamente, los gonocitos maduran a ovogonias y comienzan la meiosis intra-útero, la cual se detiene en la fase de diplotene de la profase de la primera división. Los principales pasos en el desarrollo de los folículos ováricos son la diferenciación de las células de la granulosa, la formación de los folículos y la compartimentalización de las células somáticas. La actividad endocrina es mínima durante la vida fetal, dado que los estrógenos no son necesarios para la diferenciación de los genitales externos ni internos.

2. ¿COMO SOSPECHAR DSD EN LAS DIFERENTES EDADES?

Las diferencias en el desarrollo sexual pueden detectarse en las distintas etapas de la vida y ciertas características en la exploración física pueden orientar al médico de primer contacto para sospecharlas.

La presentación más frecuente es en el periodo neonatal. La frecuencia de los hallazgos genitales que merecen una evaluación minuciosa se estima entre 1:2000/1:5000 recién nacidos.^{9,10} En este periodo, los pacientes con DSD, además de tener riesgos que comprometen la vida: crisis de insuficiencia adrenal en la hiperplasia suprarrenal congénita, insuficiencia hipofisaria, obstrucción del tracto urinario, etc., o llevar a asignaciones incorrectas de sexo al nacer, constituyendo una emergencia médica y legal con el consecuente impacto familiar y social.^{11,12}

A continuación, se describen algunos hallazgos que deben hacer sospechar DSD y requieren una evaluación más profunda.^{9,13}

2.1 En el periodo neonatal:

Historia familiar de DSD, que se refiere a la presencia de otros familiares afectados, mujeres en la familia con amenorrea primaria, ausencia completa de desarrollo puberal en miembros de la familia, historia de muertes neonatales sospechosas de insuficiencia adrenal. (**cuadro 1**)

Clara ambigüedad en el aspecto genital, por ejemplo, las extrofias de cloaca.

Genitales con apariencia femenina en los que se evidencia hipertrofia de clítoris, fusión en sentido posteroanterior, parcial o completa de labios menores y/o mayores o masa palpable a nivel inguinal o labial.

Genitales con apariencia masculina que presentan criptorquidia bilateral, micropene, hipospadias perineal aislada o hipospadias leve/

Cuadro 1. Sospecha de DSD en el periodo neonatal

Clara afección en el aspecto genital
Genitales con apariencia masculina con: • Micropene • Hipospadias severa • Criptorquidia unilateral en combinación de los anteriores • Criptorquidia bilateral
Genitales con apariencia femenina con: • Fusión en sentido posteroanterior, parcial o completa de labios menores y/o mayores • Masa inguinal o labial "hérnia" • Labios mayores rugosos e hiperpigmentados • Clitoromegalia • Combinación de los anteriores
• Genitales no concordantes con cariotipo gestacional

moderada con testículos no descendidos.

2.2 **Las presentaciones tardías** pueden deberse a:

- Falta de reconocimiento de genitales atípicos en el neonato.

- **En ambos sexos:**

-Ausencia completa de desarrollo (falta de cambios puberales a los 13 años en las mujeres o 14 años en los varones).

-Infertilidad.

-Tumores gonadales de células germinales asociados a gónadas disgenéticas.

-Comorbilidades asociadas sugerentes de DSD (cardiopatías, síndrome nefrótico cortico resistente en niñas, etc.).

- **En las mujeres:**^{14,15}

-Hernia o masa ínguino-labial.

-Clitoromegalia.

-Amenorrea primaria: ausencia de menarca a los 15 años o después de 3 años de haber iniciado Telarca.

-Amenorrea secundaria: ausencia de menstruación por un periodo > a 90 días en mujeres con ciclos previos conservados.

-Virilización (hirsutismo, clitoromegalia, alopecia androgénica, acné, cambios en la voz, crecimiento del cartílago cricoides, aumento de la masa muscular).

- **En los varones:**

-Criptorquidia bilateral (testículos no palpables).

-Disociación entre el volumen testicular y el de pene o falta de progresión del volumen testicular durante el desarrollo.

-Ginecomastia.

-Hematuria cíclica.

3. ¿CÓMO SE DEBE INFORMAR A LOS PADRES O TUTORES SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE? NOMENCLATURA PARA REFERIRSE AL PACIENTE

El nacimiento de un bebé es uno de los eventos más importantes, esperados y emocionantes en la vida de los padres, y la revelación del sexo es crucial debido a que impacta en el sexo de crianza y en el desarrollo de la identidad; sin embargo, en los pacientes que nacen con DSD y presentan variantes anatómicas en sus genitales, se sugiere evitar la asignación de sexo.

En el contacto inicial con la familia de un recién nacido con sospecha de DSD, la comunicación es fundamental, ya que las primeras impresiones dejan marcas que perduran a lo largo de la vida en los individuos y en sus familias.

Anteriormente, estos casos, se nominaban como “ambigüedad genital” o “intersexo”, lo que era muy confuso y algunos padres podrían asumir que tenía ambos sexos. Desde el consenso del 2006, se recomienda evitar estas expresiones y términos peyorativos o mensajes ambiguos.^{4,16}

Es fundamental que el personal de primer contacto se refiera hacia el paciente cómo su bebé, sin emplear los artículos “él” o “la” antes esta palabra y evitar decir “su hijo” o “su hija”, “el niño” o “la niña”.

Se deberá informar a los padres que, en ese momento, no es posible determinar el sexo de su bebé, y que requiere evaluación y estudios por médicos especialistas de un equipo multidisciplinario con experiencia en estos casos.

Se sugiere, describir las diferencias anatómicas, con términos neutrales o embrionarios, ya que decir pene, clítoris, escroto, testículos, ovario, vagina o labios, denotan asignación de sexo y causan confusión. Se propone, por lo tanto, evitar artículos como “él” o “la” y preferentemente decir “su” o “sus” y nombrar a las estructuras como se indica en la **Figura 2**.¹⁷

Para evitar interferir con el vínculo entre los padres y el recién nacido, fantasías o ilusiones hacia una rápida y posiblemente equivocada asignación, conflictos legales, prejuicio y discriminación social, es recomendable en estos pacientes:

1. Posponer la asignación de nombre que oriente a cualquier sexo.

2. Evitar la inscripción en el Registro Civil,¹⁸ para generar el acta de nacimiento, el certificado, la inscripción o la partida de nacimiento. A menos que sea completamente necesario tramitarlo para otorgar la atención al menor, ya que para la reasignación legal se requiere un proceso determinado, específico para cada país y en algunos casos hasta un juicio civil, que en ocasiones se retrasa y es obstaculizado por desconocimiento e incomprensión del tema por las autoridades jurídicas.
3. Evitar registro o ritual religioso,¹⁷ (bautismo, sacramento, consagración), según la creencia de la familia, ya que debe realizarse una vez que se estudie y asigne el sexo del paciente para evitar cambios.
4. Evitar procedimientos quirúrgicos no urgentes, así como la circuncisión antes de confirmar la asignación del paciente.

TÉRMINO SUGERIDO	TÉRMINO INADECUADO
1. Falo o tubérculo genital	Pene, micropene, clítoris, hipertrofia de clítoris
2. Pliegues uretrales	Uretra peneana, uretra de aspecto masculino o femenino, labios menores
3. Pliegues laterales o cojinetes laterales	Escroto, labios mayores, labios escrotalizados
4. Membrana urogenital o introito	Introito vaginal, vagina, orificio vaginal
5. Gónadas	Testículos, ovarios

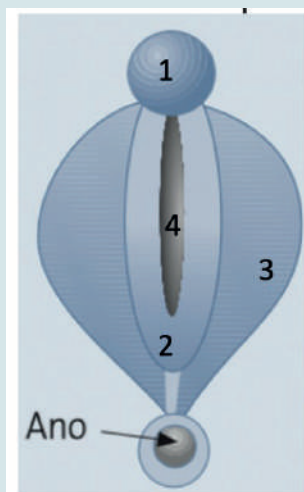


Fig.1 Estructuras embrionarias

Figura 2. Término sugerido de las estructuras genitales según su localización

5. Evitar el uso de ropa y/o accesorios sugestivos de asignación social femenina o masculina (horadar las orejas o colocación de aretes).

Como se mencionó previamente, los pacientes con DSD, suelen detectarse generalmente desde el nacimiento,¹⁸ sin embargo, existe un grupo de pacientes que se diagnostican o se hacen evidentes en etapas posteriores de la vida. En esta situación nos enfrentamos ante pacientes ya registrados civilmente y con un rol de crianza e identidad de género establecidos, por lo que es fundamental que los médicos de primer contacto revelen el diagnóstico de DSD inicialmente solo a los padres, sin la presencia del menor, al cual el equipo médico se deberá dirigir en todo momento con el nombre ya asignado, respetando la identidad adoptada, sin realizar prejuicios o suposiciones. Es imprescindible manejarse con respeto y empatía, utilizando términos adecuados y derivar de manera inmediata al menor.¹⁹

El médico tratante en ningún momento debe buscar el protagonismo de la situación, debe abstenerse a realizar la asignación de género, aun cuando los familiares y otros profesionales soliciten recomendaciones. Se deben evitar etiquetas o falsos diagnósticos como “tiene ambos sexos”, “es hermafrodita”, “es pseudohermafrodita”, “es una quimera”, “tiene quimerismo”, “es parte hombre y parte mujer”, “tiene ambigüedad de genitales”, “es una variante y cuando crezca se va a quitar” o “parece más masculino o femenino” o viceversa.

La función principal del equipo de atención médica de primer contacto es detectar al paciente con diferencias anatómicas en los genitales e informar el posible diagnóstico de DSD a los padres de manera clara y utilizando los términos adecuados, con el objetivo de que ellos, comprendan que requiere ser evaluado en un tercer nivel de atención por un equipo multidisciplina-

rio, el cual con base a la anatomía, características clínicas, funcionalidad, producción hormonal y potencial de fertilidad, realizará un diagnóstico específico e individual y determinará el mejor enfoque de tratamiento.

4. ¿POR QUÉ EVITAR LA ASIGNACIÓN CIVIL Y RELIGIOSA?

Si bien, los consensos internacionales, recomiendan la asignación de un sexo en todo recién nacido, en los pacientes con DSD detectados en el periodo neonatal, se recomienda evitar la asignación de sexo hasta que el paciente sea evaluado por un equipo interdisciplinario con experiencia.

El neonatólogo o pediatra que atiende el caso tiene que informar a los padres sobre la posibilidad de retrasar la asignación civil mediante el Acta o Partida de Nacimiento (AoPN), y/o del registro religioso, y analizar con el apoyo de Trabajo Social, Psicología y los abogados del Centro de Atención, las condiciones, características y limitaciones legales que existen, así como los usos y costumbres de su comunidad.

Asignación Civil o Legal: En la mayoría de los países de Latinoamérica al realizar el registro civil y generar el AoPN, debe quedar establecido el género binario (masculino o femenino), sin posibilidades de omitirlo ni de tener otra opción para denominar el género.

En cada caso se pueden presentar una de las siguientes alternativas:

1. **Es posible diferir el AoPN hasta que se haya terminado de estudiar el caso.** Se debe confirmar cuanto tiempo se pueden retrasar estos trámites mediante la asesoría de las autoridades legales del Centro de Atención.

2. **No es posible diferir el AoPN, pues sin este documento no se puede acceder a la atención de Salud que se requiere.** De ser así, se deben realizar estos trámites a la brevedad.

3. **El registro civil y el AoPN ya se han realizado.** En estas condiciones, se debe tener en cuenta que es posible cambiar posteriormente el AoPN de acuerdo con lo señalado en las siguientes disposiciones internacionales, pero de aplicación obligatoria en todos los países:

- Los artículos 8, 12 y 19 de la Convención sobre los Derechos del Niño adoptada por la ONU. El rango jurídico que se le otorga puede ser supraconstitucional (se antepone a la ley suprema y existe en Bolivia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Honduras, Guatemala y Paraguay) o legal (de igual primacía que el texto constitucional y existe en Argentina, Chile, Colombia, Cuba, México, Nicaragua, Panamá, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela).²⁰
- El apartado 3 de los Principios de Yogyakarta, que señala que la identidad de género constituye un aspecto fundamental de la dignidad, la autodeterminación y la libertad.²¹
- La Convención Americana sobre Derechos Humanos (también llamada “Pacto de San José”), establece que los Estados se comprometen a respetar los derechos y libertades reconocidos en ella y a garantizar su libre y pleno ejercicio a toda persona que esté sujeta a su jurisdicción, sin discriminación alguna por motivos de sexo (entre otros aspectos). La Corte Interamericana de Derechos Humanos es la institución judicial autónoma que vigila la aplicación e interpretación del Pacto de San José.²²

- La Comisión Interamericana de Derechos Humanos, órgano de la OEA creada para promover la observancia y la defensa de los derechos humanos y servir como órgano consultivo de la Organización en esta materia. Son parte de la Convención: Argentina, Barbados, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominica, Ecuador, El Salvador, Granada, Guatemala, Haití, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Surinam y Uruguay.²³

Aunque los procedimientos pueden ser diferentes entre un País y otro, la modificación del AoPN es un trámite que se puede realizar a petición de la persona interesada, o de su tutor o quien ejerza la patria potestad, mediante una solicitud por escrito en la que exprese la necesidad de modificar los datos personales del AoPN primigenia (apoyada por un informe médico), a fin de expedir un nuevo registro que concuerde con el género que le corresponde al paciente.

4.1 Asignación o Registro Religioso:

En relación con el registro y las ceremonias y procedimientos propios de cada religión, es indispensable hablar con los padres y determinar a qué religión pertenecen y/o en qué religión se hará el registro de su bebé. (**Cuadro 2**) Por ejemplo, entre los cristianos no católicos, aunque se practica el bautismo, no existe un registro por escrito de este evento. La Iglesia ortodoxa y las Iglesias protestantes reformadas, bautizan bebés por ablución (derramamiento de agua sobre la cabeza), en tanto que los bautistas, los evangélicos, la Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días, los Testigos de Jehová y la Iglesia Adventista del séptimo día, lo realizan por inmersión. Los únicos que mantienen el bautismo infantil son los luteranos, los calvinistas, los presbiterianos, los anglicanos, los metodistas, la iglesia morava, la Iglesia Unida de Cristo, la

Cuadro 2. Características de las distintas religiones

RELIGIÓN	PROFESION DE FE	EDAD	CIRCUNCISIÓN
Católica	SI. Bautismo*	Recién nacido	NO
Ortodoxa	SI	Recién nacido	NO
Protestante reformada	SI	Recién nacido	NO
Luteranos	SI	Recién nacido	NO
Calvinistas	SI	Recién nacido	NO
Presbiteriana	SI	Recién nacido	NO
Anglicana	SI	Recién nacido	NO
Metodista	SI	Recién nacido	NO
Morava	SI	Recién nacido	NO
Iglesia unida de Jesucristo	SI	Recién nacido	NO
Iglesia del Nazareno	SI	Recién nacido	NO
Iglesia de la comunidad metropolitana	SI	Recién nacido	NO
Judíos		8 días de vida	SI, Brit Milah**
	SÍ, Bar Mitzvá	Pubertad	
Mahometanos	Sí, Shahada***	Recién nacido	SÍ****
		Pubertad	Otras sectas
Bautista	SI	Adultos	NO
Evangelista	SI	Adultos	NO
Jesucristo de los últimos días	SI	Adultos	NO
Testigos de Jehová	SI	Adultos	NO
Adventista del séptimo día	SI	Adultos	NO
Algunos grupos culturales africanos	NO	Pubertad	SI
Hindúes	NO		NO
Budistas	NO		NO

* La religión católica es la única que lleva registro permanente por escrito. La modificación de género en el Acta o Fe de Bautismo requiere solicitud a la Arquidiócesis o incluso Dispensa Papal

** El *Brit Milah* se lleva a cabo en la mañana del 8° día de vida y no se posterga ni aún en Shabat o Yom Kipur. Si se explica al mohel, éste puede no hacer circuncisión completa sino solo un pequeño corte para mostrar la sangre depositada en el paño

*** Se recita en ambos oídos del recién nacido.

**** La circuncisión no está establecida en el Corán, pero se considera una sunna (tradición del Profeta). Sólo la escuela shafií la considera preceptiva. En el chiismo la circuncisión se realiza al nacimiento, en otras sectas después de los 7 años, pero siempre antes de la pubertad

Iglesia del Nazareno y la Iglesia de la Comunidad Metropolitana, las demás hacen el bautismo de adultos.

En la religión católica existe la denominada “Fe o Certificado de Bautismo” que es un acta que emite la iglesia, que queda registrada a perpetuidad en los libros de la casa pastoral o en la Arquidiócesis, y que es avalada por la firma del sacerdote y sello de la casa parroquial. Cambiar el género de la Fe o Certificado de Bautismo, requirió durante mucho tiempo dispensa papal, y había que someter el caso al juicio de un Tribunal especial, localizado en Roma, y que podía, desde llevar un tiempo prolongado, hasta negarse. En la actualidad se están implementando procesos que se pueden solicitar en la Arquidiócesis correspondiente de algunos países, por lo que siempre conviene solicitar la opinión de un ministro bien informado antes de tomar una decisión.

En la religión judía, la ceremonia del *brit milah* se lleva a cabo temprano en la mañana del octavo día de vida, y salvo peligro para el recién nacido, no se posterga ni aun por caer en *Shabat* o *Yom Kipur*. Es uno de los preceptos de la halajá más arraigados entre los judíos, cumplido tanto por observantes como seculares. Si bien no hay un registro, cuando existe un falo es posible que se realice la circuncisión. Por ello, cuando existe duda del género, se puede hablar con el *mohel*, quien podrá no realizar la circuncisión completa sino solo un pequeño corte para mostrar la sangre depositada en el paño.

Entre los musulmanes, el texto de la Shahadah se recita suavemente en los oídos izquierdo y derecho del bebé, pero no existe un registro por escrito ni permanente. También se practica la circuncisión, y aunque el procedimiento no se menciona explícitamente en el Corán, se trata de una tradición establecida directamente por el profeta Mahoma, por lo que su práctica se

considera una sunna (tradición del profeta) y es muy importante. Solo una de las cuatro escuelas sunníes, la shafií, la considera preceptiva, pero para el resto de los musulmanes no es obligatoria. La edad a la que se debe practicar la circuncisión varía. En el chiismo tiene lugar en el mismo momento del nacimiento. Sin embargo, en otras sectas se espera hasta los siete años o más, pero siempre antes de la pubertad.

Ciertos grupos culturales africanos realizan la circuncisión a partir de la pubertad. Los hindúes y los budistas, ni llevan registro por escrito ni practican la circuncisión.

Debe considerarse que, desde la etapa neonatal, pero acentuándose de manera muy importante desde la infancia hasta la edad adulta, existe discriminación de género en algunas sectas religiosas y en comunidades de indígenas, por lo es imprescindible platicar con los padres al respecto.

5. ABORDAJE INICIAL POR EL PEDIATRA Y O EL NEONATÓLOGO

Recibir a un recién nacido con DSD representa un enorme desafío para el neonatólogo o pediatra, tanto en el manejo de la información con la familia, como en el abordaje inicial del neonato.^{4,9,11-13}

Si bien la evaluación y estabilización inicial estarán en manos del neonatólogo o el pediatra que recibe al bebé, las estrategias de estudio de DSD, deben ser llevadas solo por un equipo interdisciplinario con experiencia, por la complejidad del abordaje en estos casos, así que, si el paciente se encuentra estable, debe de referirse a la brevedad a un tercer nivel de atención que cuente con dicho equipo. En las primeras horas de vida, más allá del reconocimiento de los hallazgos sugestivos de DSD, es importante que el pediatra o neonatólogo evalúe la existencia de asociaciones que puedan poner en riesgo la vida: insuficiencia adrenal, insuficiencia hipofisaria, obstrucción del tracto

urinario etc.

Durante esta etapa es fundamental el apoyo psicosocial brindado por el equipo de Salud Mental. Inicialmente se debe realizar una anamnesis detallada, un examen físico minucioso general y genital.

En la anamnesis se deberán indagar la existencia de consanguinidad o la pertenencia a grupos endogámicos que aumentan la probabilidad de condiciones autosómicas recesivas. También es importante conocer si existen otros miembros de la familia con DSD o hallazgos sugestivos. Los antecedentes del embarazo, la ingesta de medicamentos o exposición a tóxicos, también deben ser considerados.

En el examen físico general se prestará atención al estado general del recién nacido, la presencia de dismorfias, defectos de línea media, pigmentación de piel y mucosas (hiperpigmentación, ictericia) y estado de hidratación. El examen genital debe incluir la inspección de las características del tubérculo genital (medidas de longitud y grosor), posición y función del meato urinario, presencia de orificio vaginal, distancia anogenital, fusión y/o apariencia de los pliegues labio-escrotales y la palpación gonadal (localización y características). Todos los hallazgos deben quedar registrados en la historia clínica del paciente.

En el abordaje inicial el neonatólogo o pediatra de un recién nacido con DSD, los aspectos principales a considerar son:

1. **Un bebé con genitales completa o parcialmente virilizados y SIN GÓNADAS PALPABLES**, nos obliga a descartar con premura, el diagnóstico de **hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 α -hidroxilasa (HSC)**, sobre todo la variedad perdedora de sal, por la morbilidad y riesgo de muerte neonatal por crisis adrenal asociada a la falta de diagnóstico temprano.

2. Evaluar el estado general del niño, descartando alteraciones asociadas (gastrointestinales, renales, urinarias, cardiovasculares, etc.).
3. Evaluar el medio interno, glucemia y nategemia por la posibilidad de deficiencias hormonales (insuficiencia adrenal o hipofisarias).
4. Consultar a un equipo interdisciplinario experimentado y referirlo a la brevedad a un centro de tercer Nivel en cuanto el paciente se encuentre estable.
5. Cuando esto sea posible, evitar asignación legal y religiosa.

6. ¿EN QUIÉN SOSPECHAR QUE EXISTE CRISIS ADRENAL?

La crisis adrenal en los pacientes con HSC suele presentarse entre la segunda y tercera semana de vida, debido a que:

- a) A partir del nacimiento, se pierde el factor protector de la unidad materno-placentaria.²⁴
- b) Las glándulas adrenales deben pasar del estado funcional "fetal", a la adquisición de la función "madura" en las primeras dos semanas de vida extrauterina.²⁵
- c) El grado de déficit de mineralocorticoides y/o de glucocorticoides es muy variable ya que 65-75% de los pacientes son heterocigotos compuestos; es decir, tienen diferentes mutaciones en cada alelo.

La crisis adrenal, en estos casos, se presenta cuando no se ha iniciado un tratamiento sustitutivo adecuado porque:²⁶

- a) No existe en el país un programa de tamiz o pesquisa neonatal que cubra a todos los recién nacidos.

- b) El tamiz neonatal dio un resultado falso, porque se realizó en un momento inadecuado, ya que los resultados son más confiables si se realiza entre el 3er y 5º día de vida.
- c) El tamiz neonatal produjo en resultado falso negativo porque la madre recibió dosis altas de esteroides al final de la gestación, por ejemplo, para acelerar la maduración pulmonar del feto. Otras causas de falsos negativos son una función adrenal inmadura en niños nacidos pretérmino y formas leves de deficiencia de 21-hidroxilasa.²⁷
- d) Se desconocen los resultados del tamiz neonatal y
- Los varones afectados presentan un fenotipo genital con signos de virilización que pueden pasar desapercibidos (pene grande y testículos pequeños) asociado a hiperpigmentación de areolas y genitales.
- En una mujer la virilización fue tan severa que fue identificada erróneamente con sexo masculino, a pesar de no tener gónadas palpables, y presentar hiperpigmentación de areolas y genitales.
- e) En varones o mujeres (sin diagnóstico de HSC o incluso con diagnóstico de HSC, pero en quienes no se administra dosis de estrés), que presentan un proceso infeccioso (gastrointestinal o de vías aéreas superiores), existe una enfermedad grave o son sometidos a cirugía.

La crisis adrenal se debe a:^{24, 26}

1. En la forma perdedora de sal, la falta de mineralocorticoides produce una disminución rápida de los niveles de sodio y un aumento progresivo de los de potasio en sangre, porque la eliminación renal del

primero está aumentada, y la del segundo disminuida. Esta situación se ve agravada por uno o varios de los siguientes: a) en la etapa neonatal existe una menor tasa de filtración glomerular, b) los túbulos renales son inmaduros y presentan resistencia relativa a la aldosterona, y c) porque el contenido de sodio en la leche materna, pero sobre todo en las leches maternizadas, es bajo.²⁸

2. Tanto en la forma perdedora de sal como en la no perdedora de sal, la falta de síntesis de cortisol ocasiona problemas en la regulación del metabolismo de glucosa, produciendo hipoglucemia moderada a severa, sobre todo si el ayuno se prolonga más de 3 o 4 horas.

Por lo tanto, se debe sospechar que existe una

Cuadro 3. Sospecha de crisis adrenal

CAUSA	MANIFESTACIONES
Hiponatremia <133 mEq/L o mmol/L	Irritabilidad, letargo, rechazo al alimento, náuseas, vómito, mareo, debilidad muscular, succión débil, fatiga al alimentarse, falta de aumento de peso, hipotensión, deshidratación hipovolémica, choque
Hiperkalemia >6 mEq/L o mmol/L	Debilidad muscular Taquicardia, arritmias ECG: T acuminadas y angostas, PR prolongado, disminución de amplitud o ausencia de P, acortamiento de QT, ensanchamiento QRS.
Hipoglucemia ** <40 mg/dl	Irritabilidad, letargo, debilidad, mareos, náusea, vómito, diaforesis, dolor abdominal, crisis convulsivas
Acidosis metabólica pH <7.35 HCO ₃ <18mEq/L	Somnolencia, cansancio, hipotonía, deshidratación, taquicardia, retraso en el llenado capilar, taquipnea, rechazo al alimento, náuseas, vómitos, respiración irregular o de Kussmaul, disminución del volumen urinario
* En recién nacidos prematuros el valor de corte es >6.5 mEq/L o mmol/L	
** La disfunción de la médula adrenal puede causar hipoglucemia	

crisis adrenal en las siguientes situaciones que se describen en el **cuadro 3**.

7. ¿QUÉ ESTUDIOS SON URGENTES DE REALIZAR EN UN NEONATO CON DSD?

En un recién nacido con DSD es urgente sospechar el diagnóstico de probable HSC y descartar crisis suprarrenal, por lo que antes de trasladar al paciente se sugiere determinar:

- **Sodio sérico:** Hiponatremia se define como valores inferiores a 133 mEq/L o mmol/L.
- **Potasio Sérico:** Hiperkalemia se define como valores superiores a 6 mEq/L o mmol/L. En recién nacidos prematuros el valor de corte es 6.5mEq/L o mmol/L. Si existe Hiperkalemia se debe realizar un electrocardiograma.
- **Glucosa sérica:** Hipoglucemia se define como una concentración de glucosa en suero menor a 40 mg/dl.
- **Gasometría venosa:** Acidosis metabólica se define como pH menor a 7.35 y bicarbonato inferior a 18 mEq /L.²⁹

Si se confirma crisis adrenal: hiponatremia, hiperkalemia, hipoglucemia y acidosis metabólica, se debe iniciar tratamiento de manera inmediata y sin esperar resultados confirmatorios.

Idealmente, antes de la administración de hidrocortisona, se recomienda obtener una muestra de sangre en un tubo rojo, centrifugarla y congelar el plasma, para posteriormente, trasladarla congelada, a una Unidad donde pueda ser procesada a fin de confirmar o descartar el diagnóstico de HSC.^{30,31}

Es importante ponerse en contacto de inmediato (teléfono o medios electrónicos) con un servicio especializado con experiencia, para consensuar las decisiones medicas a adoptar, hasta que el paciente

se encuentre estable y pueda ser trasladado a un tercer nivel de atención para su estudio integral.

8. TRATAMIENTO INICIAL Y DE MANTENIMIENTO DE CRISIS ADRENAL AGUDA

LA INSUFICIENCIA ADRENAL ES UNA CONDICIÓN CRÍTICA, POTENCIALMENTE MORTAL QUE REQUIERE TRATAMIENTO URGENTE

1- Se debe corregir la hipovolemia, administrando solución fisiológica 0.9% a 20ml/kg en bolo y posteriormente de acuerdo con el estado de deshidratación.

2- Administrar glucocorticoide: hidrocortisona a 100 mg/m² IV o IM (corresponden aproximadamente a 25 mg para un paciente de 3 a 10 kg, 50 mg para 30 kg y 100mg para más de 30 kg de peso corporal). La primera dosis en bolo IV o IM y posteriormente 100 mg/m² IV dividida cada seis horas o en infusión continua. Si no se dispone, puede utilizarse dexametasona parenteral, sin embargo, se debe tener en cuenta que, a diferencia de la hidrocortisona, la dosis supra fisiológica de dexametasona no tiene acción mineralocorticoide.

3- Si se detecta hipoglucemia, se debe administrar solución glucosada al 10% 2ml/kg/dosis y posteriormente a requerimientos.

Con el tratamiento indicado, se espera una corrección progresiva hidroelectrolítica, sin necesidad de aporte adicional de electrolitos

4- Una vez que el paciente esté estable, administrar dosis de mantenimiento con hidrocortisona a dosis 20-30 mg/m² dividido en cuatro veces al día, en las primeras 24-48 horas

5- Posteriormente, pasar la dosis de hidrocortisona vía oral a 10-15mg/m²/día, repartida en tres tomas diarias y en caso de no tener hidrocortisona vía

oral, para la dosis de mantenimiento, se puede indicar prednisona o prednisolona de 2.5 a 4mg/m²/día, dividida en 2 tomas. Si el paciente presentó hiponatremia y/o hiperkalemia, es probable que la producción de mineralocorticoides se encuentre afectada, y en estas condiciones, es conveniente añadir fludrocortisona 0.1 mg/día cada 24 horas, vía oral.²⁴

6- Es necesario educar al paciente y a su familia acerca de la necesidad de administrar el tratamiento de reemplazo de forma permanente, así como de realizar el incremento de la dosis de mantenimiento (habitualmente duplicar), en los momentos de estrés, fiebre, enfermedad intercurrente, cirugías o procedimientos médicos que requieran anestesia general para prevenir crisis adrenal.

7- En caso de cirugía se recomienda administrar una dosis de hidrocortisona 50-100 mg IM o IV una hora antes del procedimiento; posteriormente, hidrocortisona 60 mg/m² en infusión endovenosa continua durante el mismo y por cada 6 horas de la cirugía, cuando retome tolerancia oral, suministrar el doble de la dosis habitual por 24-48 horas y luego continuar con el esquema habitual de tratamiento.

8- Para procedimientos quirúrgicos menores bastará con duplicar la dosis oral habitual de tratamiento por 24 horas.

La crisis adrenal puede ser desencadenada por diversas causas, siendo las principales:

a) Estado de salud grave, infección aguda, o estrés mayor en un paciente no diagnosticado anteriormente.

b) Vómitos persistentes que impidan la administración oral o absorción de glucocorticoide en un paciente ya diagnosticado.

c) No aumentar la dosis de reemplazo, durante el curso de una enfermedad intercurrente o procedimiento quirúrgico.

d) Suspensión del tratamiento crónico con corticoides en forma brusca, tengan o no tengan una enfermedad concomitante.

Es conveniente que los pacientes lleven una pulsera o chapa indicando su diagnóstico y la posibilidad de crisis adrenal. Además, se debe dar una nota del servicio médico con el diagnóstico y las indicaciones en emergencias.

En los pacientes que reciben corticoides en forma prolongada y estén en condiciones de suspender el tratamiento se debe realizar un descenso progresivo de la dosis bajo control clínico. La recuperación completa del eje en los pacientes con función adrenal normal puede tardar de 6 a 12 meses después de haber suspendido el glucocorticoide, por lo que, ante la eventualidad de un procedimiento mayor, se sugiere indicar el suministro de una dosis para estrés previo al mismo.^{24,26}

9. EVITAR INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS NO URGENTES

En las últimas décadas, el enfoque y el tratamiento integral de los pacientes con DSD se han nutrido de las perspectivas y percepciones de los pacientes y de los grupos de apoyo.^{32,33}

La atención quirúrgica de los pacientes con DSD es uno de los principales retos y aún, se está debatiendo las recomendaciones sobre la oportunidad y el momento adecuado para realizar los procedimientos quirúrgicos.

Debe tenerse en consideración que:^{32,34-41}

a) Las cirugías genitales no son un requisito para la asignación civil ni religiosa.

- b) Cada caso se debe evaluar en forma específica, y debe tener en consideración la opinión de los padres y de ser posible, la del paciente, así como sus características biológicas, psicológicas, sociales, culturales, etc. Finalmente, se deberá establecer la necesidad y/o la conveniencia de realizarla, el tipo de cirugía y el momento adecuado para llevarla a cabo.
- c) Es muy importante considerar que, en un paciente con diagnóstico establecido de DSD, los médicos del primer nivel de atención deben evitar la realización de cualquier procedimiento quirúrgico no urgente y/o irreversible, y que la decisión de cualquier cirugía, es responsabilidad exclusiva del equipo multidisciplinario del hospital de tercer nivel en el que está estudiando y manejando el caso.
- d) En pacientes con fenotipo femenino o masculino, sin diagnóstico establecido de DSD, que presentan hernia inguinal unilateral o bilateral, estamos obligados a considerar la posibilidad de que la "hernia" sea una gónada, por lo tanto, no se debe realizar ningún procedimiento no urgente, por lo que es preciso diferir la cirugía.
- e) Lo mismo es aplicable para pacientes con fenotipo femenino que presentan una masa palpable unilateral o bilateral a nivel inguinal o de labios mayores.
- f) También, se debe utilizar este concepto en sujetos con fenotipo masculino, criptorquidia bilateral y/o hipospadias, y en aquellos con criptorquidia unilateral, en los que se encuentra estructuras müllerianas (trompas, útero) al intentar realizar la orquidopexia.
- g) Si la hernia se encuentra encarcelada o estrangulada, y por lo tanto la cirugía es urgente, hay que advertir al cirujano que no debe, por ningún motivo, remover ninguna estructura

sugestiva de gónada, trompas y/o útero, que no esté comprometida, ya que repercutiría de forma irreversible en la capacidad reproductiva, además de limitar o incluso anular, la posibilidad de estudiar la función gonadal en el centro de tercer nivel de atención. Esto también es aplicable en casos de abdomen agudo y de cualquier otra condición que determine la necesidad de realizar una cirugía en forma inmediata.

10. REFERENCIA AL EQUIPO INTERDISCIPLINARIO PARA SU MANEJO

Los pacientes con DSD requieren la evaluación por varios especialistas de un equipo interdisciplinario, involucrado en los diversos aspectos implicados en el diagnóstico y tratamiento de esta situación.^{42,43}

En este equipo se requiere de subespecialistas con experiencia en estos casos en los que se incluyen pediatras, endocrinólogos pediatras, urólogos pediatras, genetistas clínicos y moleculares, psicólogos, paidopsiquiatras, asesores genéticos y trabajadores sociales, entre otros.^{42,44}

El objetivo fundamental del equipo interdisciplinario es poder discutir en conjunto a cada paciente de manera individual para evitar decisiones médicas que puedan afectar la calidad de vida del paciente con DSD a largo plazo.

Es función del equipo interdisciplinario, definir las estrategias diagnósticas y terapéuticas que cada paciente requiere.

La función de algunos de los especialistas es la siguiente:

1. Endocrinólogo pediatra: Establece el diagnóstico de DSD, evalúa la función gonadal, los posibles desequilibrios hormonales, así como la posibilidad de tratamiento hormonal adecuado para cada caso.^{42, 44}

2. Genetista: Realiza pruebas genéticas para identificar cualquier alteración genética o mutación que pueda estar asociada.⁴¹ Acuerda con el grupo interdisciplinario la estrategia a nivel molecular para dilucidar el diagnóstico con la mayor precisión posible.⁴⁴
3. Urólogo: Evalúa el desarrollo y funcionamiento de los órganos sexuales, lleva a cabo cirugías para corregir cualquier malformación o anormalidad.⁴³
4. Psicólogo/Psiquiatra: Brinda apoyo emocional, realiza evaluaciones psicológicas y ofrecer terapia para ayudar al paciente y su familia a comprender y adaptarse a su condición de vida.^{43, 45}
5. Trabajo Social: cumple un papel fundamental para comprender el entorno familiar y social, tanto en el abordaje inicial del paciente con DSD como en su acompañamiento en las diferentes etapas de su crecimiento y desarrollo.

Se debe referir al especialista en cuanto se detecten manifestaciones atípicas de los genitales externos o internos en un paciente, así como si existen preocupaciones o dudas sobre su género.⁴⁶

Solo el equipo interdisciplinario determinará las estrategias necesarias en el estudio de cada paciente con DSD para su diagnóstico, las cuales, pueden variar según las necesidades individuales del paciente, la disponibilidad de métodos y equipos, la experiencia del personal, los costos económicos y su situación específica. Sin embargo, en un bebé con genitales parcial o totalmente virilizados y sin gónadas palpables, se recomienda solicitar con urgencia los estudios que permitan realizar o descartar el diagnóstico de crisis adrenal secundaria a hiperplasia suprarrenal congénita, ya que la falta de la sustitución hormonal inmediata compromete la vida del paciente.

CONCLUSIÓN

En esta recomendación sobre el abordaje básico de los pacientes con genitales atípicos, se otorgan las herramientas necesarias, para facilitar un adecuado manejo inicial del equipo de salud en Latinoamérica, previo a su referencia a un equipo multidisciplinario. Es trascendental remarcar que las recomendaciones que se describen, están enfocadas a evitar, decisiones medicas erróneas que podrían afectar al paciente tanto en la niñez como durante la adolescencia y en la vida adulta, así como también repercutir en su entorno familiar.

REFERENCIAS

1. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(5):771-788. doi:10.1111/cen.12857
2. Kyriakou A, Lucas-Herald A, McGowan R, Tobias E, Ahmed F. Disorders of sex development: advances in genetic diagnosis and challenges in management. *Advances in Genomics and Genetics*. 2015;5:165-177
3. Hiort O, Ahmed SF. Understanding differences and disorders of sex development. Foreword. *Endocr Dev*. 2014;27:VII-VIII.
4. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus Statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006 jul;91(7):554-563
5. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global DSD Update Consortium Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80
6. Park SY, Jameson JL. Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation. *Endocrinology*. 2005 Mar;146(3):1035-1042
7. Jordan BK, Vilain E. SRY and the genetics of sex determination. *Adv Exp Med Biol*. 2002 511:1-13; discussion 13-14
8. Kim Y, Capel B. Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: a new perspective on an old problem. *Dev Dyn*. 2006 Sep;235(9):2292-2300
9. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(6):818-840
10. Rodie ME, Ali SR, Jayasena A, Alenazi NR, McMillan M,

- Cox K, et al. Scottish DSD Network & the Scottish Paediatric Endocrine Group. A Nationwide Study of the Prevalence and Initial Management of Atypical Genitalia in the Newborn in Scotland. *Sex Dev* 2022;16(1):11-18
11. Bailez M, Costanzo M, Guercio G, Ongaro L, Belgorosky A. Desarrollo sexual diferente. Programa Nacional de Actualización Pediátrica a distancia (PRONAP). 1ª Edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría. Módulo 1, 2018;17-24
 12. Costanzo M, Belgorosky A, Guercio G. Desarrollo sexual diferente: clasificación y estudio. *Endocrinología Pediátrica*. Hernán García Francisca Grob Alejandro Martínez editores. Ediciones Universidad Católica de Chile. 2023;437-446
 13. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;24(2):197-218
 14. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-1618
 15. Lord M, Sahni M. Secondary Amenorrhea. 2022 Jul 18. Treasure Island (FL): In StatPearls Publishing; 2024 Jan
 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431055>
 17. Guercio G, Costanzo M, Berensztein E, Bailez Marcela, Lopez JC. Anomalías de la diferenciación sexual (DSD): enfoque pediátrico; Fundación Hospital de Pediatría Garrahan; Medicina Infantil. 17;2; 6-2010:190-201
 18. Mark Sperling. *Sperling Pediatric Endocrinology*, Elsevier, 5th Edition. July 2020,123-174
 19. Calzada-León R, del Castillo AV, Cuevas AJ. Ambigüedad de genitales: Abordaje inicial del paciente. *Acta Pediatr Mex*. 2000; 21(3):76-81
 20. Mieszczyk J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):541-547
 21. Convención de los Derechos del Niño. <https://www.unicef.org/es/convencion-derechos-nino>
 22. Principios de Yogyakarta <https://yogyakartaprinciples.org/principles-sp/>
 23. Convención Americana sobre los Derechos Humanos.
 24. <https://www.oas.org/es/cidh/mandato/documentosbasicos/introduccion-documentos-basicos.pdf>
 25. Comisión Interamericana de los Derechos Humanos. <https://www.corteidh.or.cr>
 26. Bizzarri C, Capaldo B, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 13; 14:1133376.
 27. Pignatti E, du Toit T, Flück CE. Development and function of the fetal adrenal. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023; Feb 24(1):5-21
 28. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 2022;43(1):91-159.
 29. Pode-Shakked N, Blau A, Pode-Shakked B, Tiosano D, Weintrob N, Eyal O, et al. Combined gestational age- and birth weight-adjusted cut-offs for newborn screening of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3172-3180
 30. Villeneuve P-M, Bagshaw SM. Assessment of urine biochemistry. En: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: capítulo 55
 31. Kamel KS, Halperin ML. Interpretation of electrolyte and acid-base parameters in blood and urine. En: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020: capítulo 24.
 32. Forclaza MV, Morattob E, Pennisic A, Falcoc S, Olsenc E, Rodríguez P, Papaziana R, Bergadá I. Niveles de cortisol en la saliva y séricos en recién nacidos. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):262-266
 33. Kopacek C, Prado MJ, Silva CMD, De Castro SM, Beltrão LA, Vargas PR, et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious Congenital Adrenal Hyperplasia Detected after a public screening program implementation. *J Pediatr*. 2019;95:282-290
 34. Leon NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):560-574
 35. Ravetllat, I. Igual de diferentes: la identidad de género de niñas, niños y adolescentes en Chile. *Leus et Praxis*. 2018;24(1):397-436
 36. Carmona MJ. XXY, La gran decisión de ser intersexual. *J Med Mov* 2020;16(1):25-28.
 37. Agramonte MA. Intersexualidad y estigma social. *Revista de Sexología y Sociedad de Cuba*. 2008;14(36):18-23.
 38. Bernal JS. Estados intersexuales en menores de edad: los principios de autonomía y Beneficencia. *Revista Derecho*. 2011;36:87-125.
 39. Harris RM, Chan YM. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. *Current Opinion of Endocrinology Diabetes & Obesity*. 2019;26:49-53.
 40. Greenberg JA. Legal, ethical, and human rights considerations for physicians treating children with atypical or ambiguous genitalia. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(4):252-255
 41. Weidler EM, Grimsby G, Garvey EM, Zwayne N, Chawla R, Hernandez J, et al. Evolving indications for surgical intervention in Patients with Differences/Disorders of sex development: Implications of Deferred Reconstruction. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(3):150929
 42. Sandberg DE, Gardner M, Callens N, Mazur T; DSD-TRN Psychosocial Workgroup, the DSD-TRN Advocacy Advi-

- sory Network, and Accord Alliance. Interdisciplinary care in disorders/differences of sex development (DSD): The psychosocial component of the DSD-Translational research network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Jun;175(2):279-292
43. Diamond M, Garland J. Evidence regarding cosmetic and medically unnecessary surgery on infants. *J Pediatr Urol*. 2014 Feb;10(1):2-6
 44. .
 45. Sandberg DE, Gardner M, Callens N, Mazur T. Interdisciplinary care in disorders/differences of sex development (DSD): The psychosocial component of the DSD—Translational research network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Jun 1;175(2):279–292
 46. Mouriquand PDE, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HFL, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? Vol. 12, *Journal of Pediatric Urology*. Elsevier Ltd; 2016. p. 139-149
 47. Conway GS. Disorders of sex development (DSD): an overview of recent scientific advances. *Psychol Sex*. 2014 Jan;5(1):28–33
 48. Słowikowska-Hilczek J, Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H, Reisch N, Bouvattier C, Thyen U, et al. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertil Steril*. 2017 Nov 1;108(5):822-831
 49. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, Robevska G, Ohnesorg T, Hewitt J, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol*. 2016(17);243:1-21

Pubertad: Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica para la práctica clínica

Puberty: recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology for clinical practice

Raúl Calzada-León,¹ Andrea Arcari,² María Sol Rodríguez Azrak,³ Matheus Alves Alvares,⁴ Nataly Aramburú Miranda,⁵ Cristina Bazan Maria,⁶ Ignacio Bergadá,² Ruth Bindels,⁷ Cecilia Bonilla Suarez,⁵ Paola Sophia Bonilla Medina,⁸ María Elena Calderón Vargas,⁹ Silvia Cristina Chahin Ferreyra,¹⁰ Carlos Del Águila Villar,¹¹ Oscar Espinoza,¹² Analía Freire,² Rosa Finozzi,¹³ Cristiane Kopacek,¹⁴ Gaudi Lozano,¹⁵ Pilar Medina,¹⁶ Verónica Mericq,¹⁷ Analía Morín,¹⁸ Augusto Paredes Carlos,¹⁹ Paola Pinto,¹² Héctor Raúl Rivero Escalante,²⁰ Rodolfo Rey,² María de la Luz Ruiz Reyes,¹ Susana Scarone,²¹ Sofia Suco,² José Ángel Vázquez Alvarado,²² Natalia Villegas,²³ Julissa Angulo Barranca,²⁴ Mirta Gryngarten²

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, México

²Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (Cedie), CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños, Buenos Aires, Argentina

³Hospital Municipal General de Agudos Dr E Tornú, Buenos Aires, Argentina

⁴Departamento de Endocrinología- Hospital Infantil Sabará, Sao Paulo, Brasil

⁵Instituto Nacional del Niño San Borja, Lima, Perú

⁶Directora de investigación en Salud, Ministerio de Salud de Tucumán, Argentina

⁷Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, Lima, Perú

⁸Hospital Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Honduras

⁹Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, Perú

¹⁰Centro Médico Lisboa, Bogotá, Colombia

¹¹Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima Perú

¹²Instituto Nacional del Niño Breña, Lima, Perú

¹³Maternidad Universitaria Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay

¹⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

¹⁵Instituto Peruano de Endocrinología Pediátrica, Lima, Perú

¹⁶Hospital Naval, Perú

¹⁷Clínica de Endocrinología, Diabetes y Genética Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Santiago, Chile

¹⁸Hospital de Niños "Sor. María Ludovica". La Plata, Argentina

¹⁹Hospital Essalud Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú

²⁰Centro de Endocrinología y Nutrición, Cancún, México

²¹Policlínica Central, Seguro Americano, Montevideo, Uruguay

²²Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas, México

²³Hospital Jose Maria Penna, Ranelagh, Buenos Aires, Argentina

²⁴Hospital Essalud Suárez Angamos, Lima, Perú

Resumen

La pubertad es el periodo en el que se producen cambios físicos, hormonales, psicológicos y emocionales que marcan la diferencia entre la niñez y la adultez. Su inicio depende de la interrelación de mecanismos complejos con múltiples niveles de regulación que involucran desde el sistema nervioso central hasta las gónadas. Los eventos principales son la gonadarquia y la adrenarquia, que determinan la aparición y progresión de los caracteres sexuales secundarios. Los esteroides sexuales actuando en forma sinérgica con la hormona de crecimiento son responsables del empuje puberal. La pubertad se produce por una secuencia ordenada de eventos que presentan un patrón diferente en varones y mujeres. El conocimiento sobre la pubertad normal y sus variantes permitirá al Pediatra reconocer los cuadros de desarrollo sexual precoz, cuya detección temprana, así como la derivación oportuna al endocrinólogo pediatra para su manejo, beneficiará a aquellos que requieran alguna intervención terapéutica.

PALABRAS CLAVE: Pubertad, telarquia, gonadarquia, desarrollo puberal

Abstract

Puberty is the period in which physical, hormonal, psychological and emotional changes occur that mark the difference between childhood and adulthood. Its onset depends on the interrelation of complex mechanisms with multiple levels of regulation that involve from the central nervous system to the gonads. The main events that occur during puberty are gonadarche and adrenarche, which determine the appearance and progression of secondary sexual characteristics. Sex steroids acting synergistically with growth hormone are responsible for the pubertal push. Puberty occurs due to the sequence of ordered events that present a different pattern in males and females. Knowledge about normal puberty and its variants will allow the Pediatrician to recognize signs of precocious puberty development. Early detection of the appearance of signs of precocious pubertal development and timely referral to a Pediatric Endocrinologist for management will benefit children who require some therapeutic intervention.

KEYWORDS: Puberty, thelarche, gonadarche, pubertal development

Correspondencia

Julissa Angulo Barranca
solmaria337@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Calzada-León R, Arcari A, Rodríguez Azrak MS, Alves Alvares M, Aramburú Miranda N, Bazan Maria C, Bergadá I, Bindels R, Bonilla Suarez C, Bonilla Medina PS, Calderón Vargas ME, Chahin Ferreyra SC, Del Águila Villar C, Espinoza O, Freire A, Finozzi R, Kopacek C, Lozano G, Medina P, Mericq V, Morín A, Paredes Carlos A, Pinto P, Rivero Escalante HR, Rey R, Ruiz Reyes ML, Scarone S, Suco S, Vázquez Alvarado JA, Villegas N, Angulo Barranca J, Gryngarten M. Pubertad: Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica para la práctica clínica. Acta Pediatr Méx. 2024;45 (Supl 4): S68-S79. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2955>

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el periodo del desarrollo humano en el que tienen lugar cambios físicos, hormonales, psicológicos y emocionales que marcan la diferencia entre la niñez y la adultez y que prepara a cada individuo para alcanzar su capacidad reproductiva. La edad de inicio es variable en función de factores genéticos, étnicos, nutricionales y medioambientales.¹

Existen controversias respecto a lo que se consideran tiempos normales puberales y de edad de inicio puberal de acuerdo con cada población y así, por ejemplo, en las últimas tres décadas se ha registrado en Europa y EE. UU. Un adelanto en la edad de aparición de la telarquia (inicio de desarrollo mamario) sin variación en la edad de menarquía (primera menstruación).²

Los cambios que se presentan al inicio del desarrollo puberal son una causa frecuente de ansiedad y preocupación de los padres en la consulta pediátrica y una derivación frecuente al especialista, pero en realidad la mayoría de los pacientes tienen variantes normales de la pubertad y solo una minoría presentan una alteración que requiere estudios complementarios o derivación al endocrinólogo pediátrico. El conocimiento de esta etapa por el pediatra es fundamental para acompañar a los niños y a sus familias, y detectar la presencia de signos de desarrollo precoz y derivar oportunamente al especialista.

Esta es la primera de dos publicaciones donde abordaremos los siguientes temas: pubertad normal, pubertad precoz y sus variantes. Nuestro objetivo es actualizar los conceptos de pubertad normal revisar aspectos clínicos, los rangos normales de la edad de aparición y en la progresión de los signos puberales para detectar oportunamente alteraciones de ésta.

PUBERTAD

La pubertad desde el punto de vista biológico es una secuencia compleja de sucesos que llevan a la maduración sexual y finalmente a la capacidad reproductiva completa. Los cambios físicos de la pubertad se deben a la activación gonadal, con la aparición de los caracteres sexuales secundarios que establecen el dimorfismo sexual. El inicio de la pubertad depende de una serie de cambios madurativos, que se manifiestan de una manera ordenada y progresiva a partir de los 8 años en las niñas con el desarrollo mamario y 9 años en los niños con el aumento del tamaño testicular.¹

El desarrollo de los caracteres sexuales se produce por la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG). Este proceso ocurre por la adecuada maduración del eje HHG que consta de tres componentes principales: 1) el GnRH (péptido liberador de gonadotrofinas), secretado en forma pulsátil por neuronas especializadas del hipotálamo, 2) los gonadotropos hipofisarios, que como respuesta al GnRH sintetizan y liberan las gonadotrofinas: hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH) y 3) las gónadas, que en respuesta a las gonadotrofinas y a un sistema de regulación autócrina y parácrina producen esteroides sexuales y péptidos gonadales que regulan el eje mediante mecanismos de retroalimentación. La testosterona y el estradiol serán los responsables del desarrollo de los caracteres sexuales.^{2,3}

La pubertad puede considerarse el punto final de un proceso madurativo que comienza en la vida prenatal con la estimulación de la función de las gónadas inicialmente por la gonadotropina coriónica producida en la placenta y en la segunda mitad del embarazo por las gonadotropinas hipofisarias del producto. Después del nacimiento, en ausencia de esteroides placentarios que supriman el eje HHG, se produce una segunda

activación transitoria del eje HHG a partir de la primera semana de vida postnatal, caracterizada por el aumento de las gonadotrofinas (LH y FSH) que estimulan la producción de testosterona en los testículos y la de estradiol en los ovarios. Este periodo, se conoce como mini pubertad.⁴

Los niveles de LH son más altos en los niños que en las niñas, alcanzando su punto máximo entre la 2ª y la 10ª semana de vida y disminuyendo a partir de entonces hasta los niveles prepuberales a la edad de 4 a 6 meses. Los niveles de FSH son más altos en las niñas que en los niños durante la mini pubertad y permanecen elevados hasta los 2 o 3 años en las niñas, pero no en los niños, en quienes se produce una disminución a los valores prepuberales a la edad de 6 meses.^{4,5}

En los varones, la LH estimula la producción de testosterona, alcanzando su punto máximo en el segundo o tercer mes de vida. Antes de los 6 meses de edad, los niveles de testosterona volverán a disminuir hasta situarse en el rango prepupal.⁵

Todavía no está claro por qué mecanismo se silencia la activación del eje HHG después de unos meses, para mantener una relativa quiescencia de este eje hasta el inicio de la pubertad.

La mini pubertad es una ventana de oportunidad para examinar el eje HHG, por lo que la evaluación de los genitales y los valores hormonales tanto en el recién nacido como en los primeros meses de vida puede ser de gran utilidad. Por ejemplo, la presencia de microorquidia o de criptorquidia bilateral, y/o de micropene, debe alertar al Pediatra sobre la existencia de hipogonadismo hipogonadotrópico, que se corrobora en esas edades por niveles bajos de LH y FSH, y permite una derivación oportuna al Endocrinólogo Pediátrico.^{4,5}

Para que se inicie la tercera activación del eje HHG, llamada popularmente pubertad es necesario el incremento de la secreción pulsátil de GnRH. La reactivación del eje resulta del balance entre los impulsos inhibitorios y excitatorios intrínsecos del Sistema Nervioso Central: GABA, ácido aspártico, ácido glutámico neuropéptido Y, norepinefrina, y kisspeptina, pero que no es controlada exclusivamente por influencias neuronales, ya que también intervienen factores de crecimiento, células de la glía, y a nivel periférico: leptina, ghrelina y melatonina.^{6,7}

Además, los factores epigenéticos como la nutrición, el ejercicio, el estrés, factores sociales, psicológicos, y los disruptores endócrinos (DE) ambientales pueden modificar la expresión de los genes y de esta manera el momento de inicio de la pubertad.^{6,7}

En EE.UU. y Europa, desde el siglo XIX, se había registrado un adelanto en la edad de la menarquía (tendencia secular), como consecuencia de las mejores condiciones de vida, pero en las últimas tres décadas esta tendencia parece haber cesado, ya que se ha observado sólo un leve adelanto de la edad de menarquía.¹

A diferencia de la menarquía, la edad de la telarquía persiste con disminución más intensa bajando aproximadamente 3 meses por cada década. Este fenómeno se ha verificado a nivel mundial en parte al incremento de obesidad infantil y a otros factores como los disruptores endócrinos que son sustancias exógenas, que se encuentran en el medio ambiente o alimentos y que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo o acción biológica de las hormonas del sistema reproductivo.⁸

También se ha descrito una relación inversa entre el estado nutricional y el inicio de la pubertad. Se necesita un peso crítico y un mínimo de masa grasa corporal para la aparición de la menarquía,

y al parecer por ello la obesidad se asocia a una mayor prevalencia de pubertad temprana. Se ha señalado a la leptina como favorecedora del inicio de la pubertad.⁹

Las mujeres inician y completan cada estadio de la pubertad a menor edad que los varones, en promedio 2 años antes dentro de la misma familia e incluso a nivel de la población general.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA EN LAS MUJERES

El primer signo puberal en las niñas es el desarrollo del tejido mamario llamado telarquia, que se produce en respuesta a la actividad estrogénica por maduración del ovario, conocido como gonadarquia, y es dependiente del eje HHG. El Pediatra debe palpar para diferenciar entre tejido adiposo relacionado a la obesidad (lipomastia) y el verdadero tejido glandular firme de inicio retroareolar (telarquia).¹

La telarquia puede ser uni o bilateral, la edad de presentación aproximada es de 10.9 ± 1 años con los límites máximos de 8 a 13 años^{8,9} y en general se relaciona con edad ósea entre 10 y 11 años. Se distinguen cinco estadios del desarrollo de las mamas de acuerdo con Marshall y Tanner.¹⁰ (**Figura 1**)

Algunas consideraciones en relación con desarrollo de la mama son:¹¹

- El botón mamario característico de la etapa 2 de Tanner se debe palpar como una estructura de consistencia aumentada, bordes regulares, forma circular o ligeramente ovoide, relativamente fija y es dolorosa a la palpación.
- El tiempo en que la telarquia unilateral se hace bilateral suele ser de 1 a 3 meses, pero puede llegar incluso a 6 meses.

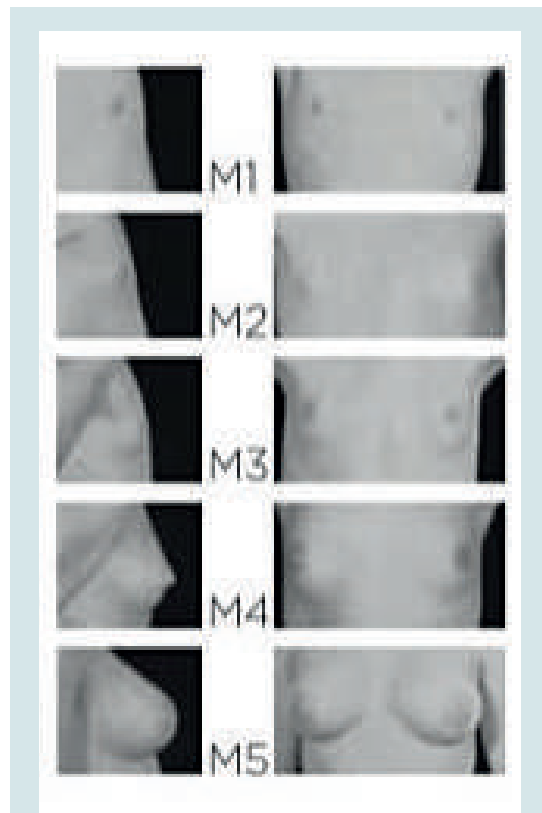


Figura 1. Estadio de Tanner mamario.

M1: Corresponde al estadio infantil, no hay desarrollo de tejido glandular mamario.

M2: Botón mamario o pequeño nódulo, firme, redondeado, de bordes limitados y frecuentemente doloroso no superando el diámetro areolar.

M3: Estadio en que hay mayor aumento de la mama y la areola, se diferencia el pezón y la glándula mamaria supera el tamaño de la areola.

M4: Se diferencia la areola, aparecen los corpúsculos de Morgagni y se observa un segundo contorno que se eleva sobre la mama, ($\approx 20\%$ de las niñas permanecen en M4 sin progresión a M5).

M5: Corresponde a la mama adulta.

- En niñas con obesidad puede haber aumento de volumen por acumulación de tejido adiposo (adipomastia), condición en la cual no se identifica tejido glandular.

- d) En algunas mujeres la maduración de la glándula mamaria se detiene en la etapa 3 de Tanner y no progresa hasta el primer embarazo.
- e) El contorno y el volumen final de la mama se alcanza hasta más de 6 años después de la menarquia, y puede cambiar durante la primera gestación.

En cuanto se presenta la telarquia, inicia la aceleración de la velocidad de crecimiento (estirón puberal), si bien el pico máximo de velocidad se observa aproximadamente al año del inicio de la telarquia, que corresponde a un estadio de Tanner entre 2 y 3 (**Figura 2**).

Otros cambios que se asocian con la pubertad son:

- a) Inicia el desarrollo del pensamiento abstracto.
- b) Inician conductas maternas y cambios de

humor sin causa aparente (llanto, sensación de soledad, alegría, etc.).

- c) Inicia la generación y acumulación de grasa reproductiva en mamas, caderas, parte superior de los muslos.

En la parte final de la etapa 3 de Tanner, pero más frecuentemente durante la etapa 4, suele presentarse la menarquia en promedio de los 12.5 años $\pm$ 3 meses, con límites entre los 10 y 14 años, por lo general 2 años después de la telarquia. Luego disminuye la velocidad de crecimiento y aproximadamente tres años después de la menarquia se alcanza la talla adulta. La ganancia total de estatura durante la pubertad en las niñas es de 20-25 cm. Luego de la menarquia, las niñas crecen en promedio 4-8 cm, este crecimiento es inverso a la edad de la primera menstruación.¹²

Si se determinan los segmentos corporales, se hace evidente que a partir de la etapa 2 de Tanner mamario el segmento inferior (piernas y brazos),

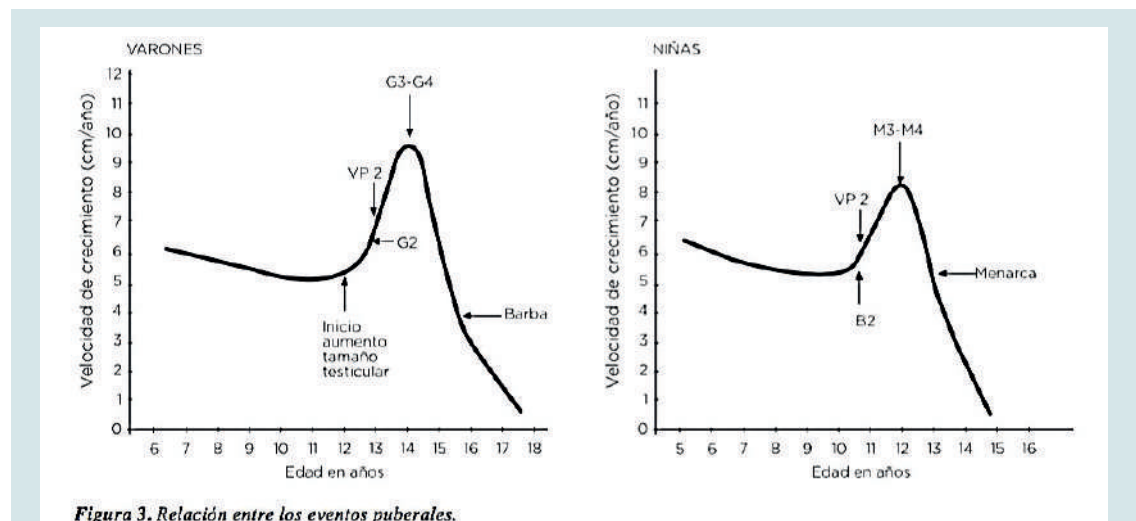


Figura 2. Relación entre los eventos puberales en niñas y niños.

Heinrich JJ, Martínez A. Crecimiento normal y patológico en Fisiopatología Molecular y Clínica Endocrinológica. Calandra R S Barontini MB 1ra Edición Eli LILLY Interamerica Sucursal Argentina 2015 287-309. Pág. 292

crece más rápido que el segmento superior (tronco), que ambos segmentos lo hacen durante las etapas 3 y 4 de Tanner, y que a partir de la menarquia cesa el crecimiento del segmento inferior y continúa sólo el del segmento superior.

Por acción de los estrógenos se observan cambios genitales: la vulva cambia de aspecto, aumenta el tamaño de los labios mayores y menores, la vagina aumenta su longitud, se engrosa la mucosa, se vuelve más húmeda, pálida, aumenta el grosor del himen y aparece la leucorrea fisiológica.

Se destaca el cambio en la distribución de la grasa corporal en las niñas, que aumenta casi 120% entre el inicio de la telarquia y la menarquia, lo que representa una ganancia promedio de 9 kg de peso.

Por último, es importante recordar que, al principio los ciclos menstruales pueden ser irregulares durante los dos primeros años y suelen ser anovulatorios.¹²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LOS VARONES

En varones la edad normal de inicio puberal es entre los 9 y los 14 años.¹² Desde el punto de vista clínico el signo inequívoco de inicio de la pubertad es el incremento del volumen testicular mayor o igual a 4ml como resultado del desarrollo de los tubos seminíferos. En forma concomitante se producen cambios en la piel del escroto que se hace más rugosa y de color rojizo oscuro. Estos cambios se deben al aumento en los niveles de testosterona. La pubertad masculina completa dura de 4 a 5 años.^{13,14}

La evaluación clínica del volumen testicular se debe realizar utilizando un orquidómetro, siendo el más utilizado el diseñado por Prader¹⁵ (Figura 3),

si no cuenta con dicho instrumento la longitud testicular mayor a 2 cm (aproximadamente el tamaño de una aceituna) antes de los 9 años requerirá la evaluación del niño por especialista.

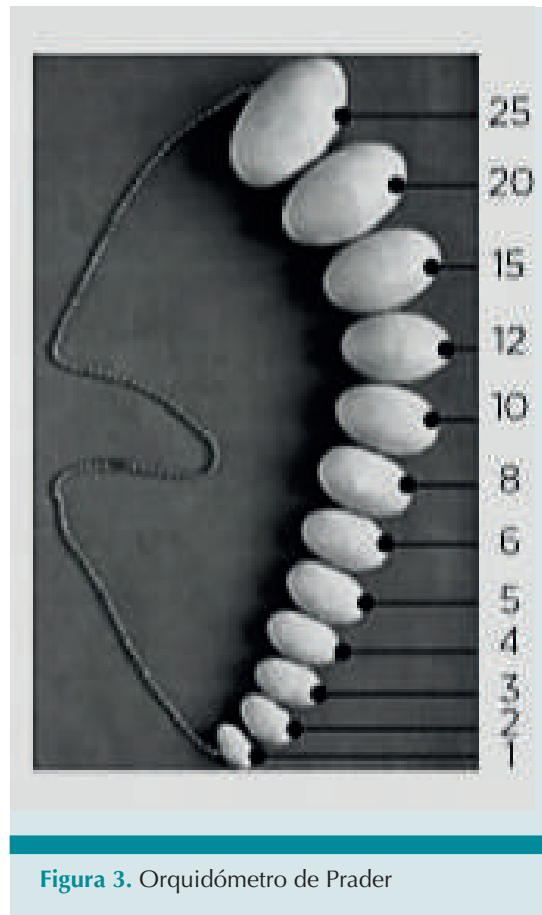


Figura 3. Orquidómetro de Prader

Los volúmenes de 1 a 3 ml son característicos del estadio prepuberal; un volumen de 4ml señala inicio de pubertad, de 10-12ml son característicos de la pubertad media y 15, 20 o 25ml en la adultez.¹⁵

Posteriormente al aumento del volumen testicular, comienza la pubarquia y el crecimiento peneano, primero en longitud y luego en grosor. El crecimiento del vello axilar aparece 2 años después del vello púbico y posteriormente aparecerá el vello facial¹⁶. Los estadios de Tanner

(Figura 4) permiten estimar visualmente los cambios morfológicos de los genitales externos, clasificándolos en 5 estadios.¹⁷

El empuje puberal, se inicia en general coincidiendo con un volumen testicular de 10 a 12ml (final de la etapa 2 y durante la etapa 3 de Tanner), alcanzándose el pico máximo de velocidad de crecimiento de 10.5 ± 2 cm por año durante la etapa 4 de Tanner genital. Desde el comienzo de la pubertad hasta alcanzar la talla

adulto, los niños crecen aproximadamente, entre 25 y 30 cm.¹⁸

Los cambios de voz aparecen generalmente en la fase Tanner 3-4 del desarrollo genital. También aumenta la velloidad en zonas como la cara anterior y posterior de tórax, y a nivel lumbosacro. El bigote aparece tres años después de iniciada la fase acelerada y final de la pubertad. Hay mayor aumento de masa muscular.^{13, 14, 16}

En cuanto a la espermarquia, la primera polución suele ocurrir alrededor de los 13 años, con un volumen testicular de alrededor de 12 cc (estadio de Tanner 3).¹⁴

La ginecomastia, desarrollo mamario masculino, es un motivo frecuente de consulta, y debe considerarse que es una manifestación fisiológica en la pubertad en los varones. Aumenta el tejido mamario y areola y puede acompañarse de dolor o aumento de sensibilidad, en casi un 75% de los niños, generalmente coincide con etapa de Tanner 3 y desaparece habitualmente en los siguientes dos años¹⁶. Otros cambios que se asocian con la gonadarquia, a partir de la etapa 2 de Tanner genital son:

- El aroma corporal se hace más agrio e intenso (aroma androgénico).
- Se desarrolla el pensamiento abstracto, lo que se acentúa mucho más durante la etapa 3.
- Inician conductas de competencia y cambios de humor sin causa aparente (enojo, impulsividad, agresividad, posesión territorial, etc.).
- Aumenta la intolerancia al calor, porque se inicia una mayor generación de calor que se traduce en un incremento en la producción de temperatura corporal. Si el ambiente es cálido, habrá sudoración intensa en cabeza,

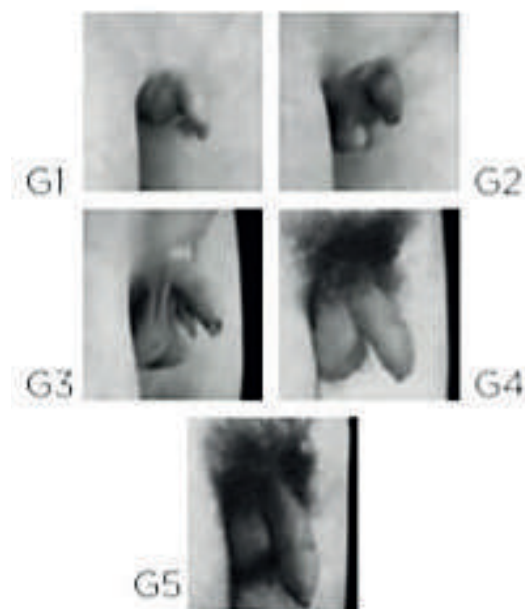


Figura 4. Estadio de Tanner genital.

G1: Infantil, testículos 1-3ml

G2: Engrosamiento y pigmentación leve del escroto. Crecimiento longitudinal del pene, testículos 4-6ml

G3: Aumento de pigmentación y rugosidad del escroto. Crecimiento del diámetro del pene. Testículos 6-12ml

G4: Aumento de la pigmentación del escroto, crecimiento longitudinal y del diámetro del pene. Diferenciación del glande. Testículos 12-20ml

G5: Escroto y pene adquieren el estadio adulto. Testículos 15-25ml

axilas y del tronco. Estos eventos se hacen más intensos en la etapa 3.

- e) La voz se hace progresivamente de tono más bajo, intensa y sonora y continúa progresando hasta la etapa 4 o 5.
- f) Durante la etapa 3, pero sobre todo en la etapa 4, aumenta el volumen y la fuerza muscular.

CAMBIOS COMUNES EN AMBOS SEXOS

Crecimiento y composición corporal

El crecimiento somático consta de 3 etapas:

1. La primera etapa de **mínima velocidad de crecimiento peripuberal**, previo al inicio puberal se destaca un periodo de disminución de la velocidad de crecimiento, de mayor intensidad cuando hay retraso puberal.

2. La segunda de **empuje puberal o pico de velocidad máxima**, debido a la acción sinérgica de la hormona de crecimiento y los esteroides sexuales y
3. La tercera de **desaceleración y cese de crecimiento** hasta que con la fusión de las epífisis finaliza el crecimiento.⁹

El inicio de **estirón puberal** es más temprano en las niñas. La diferencia de estatura final entre varones y mujeres es de 12.5 cm debido a que el crecimiento prepuberal de los varones es más prolongado (2 años más, con una ganancia de 5 cm por año en estos dos años, lo que implica iniciar la pubertad 10cm más altos que las mujeres) y que el estirón puberal del varón tiene mayor magnitud (>2.5cm) (**Figura 2**).

Las manos y pies (parte distal del segmento inferior), son los primeros en empezar a aumentar de longitud y también son los primeros que terminan de crecer. Es un motivo de preo-

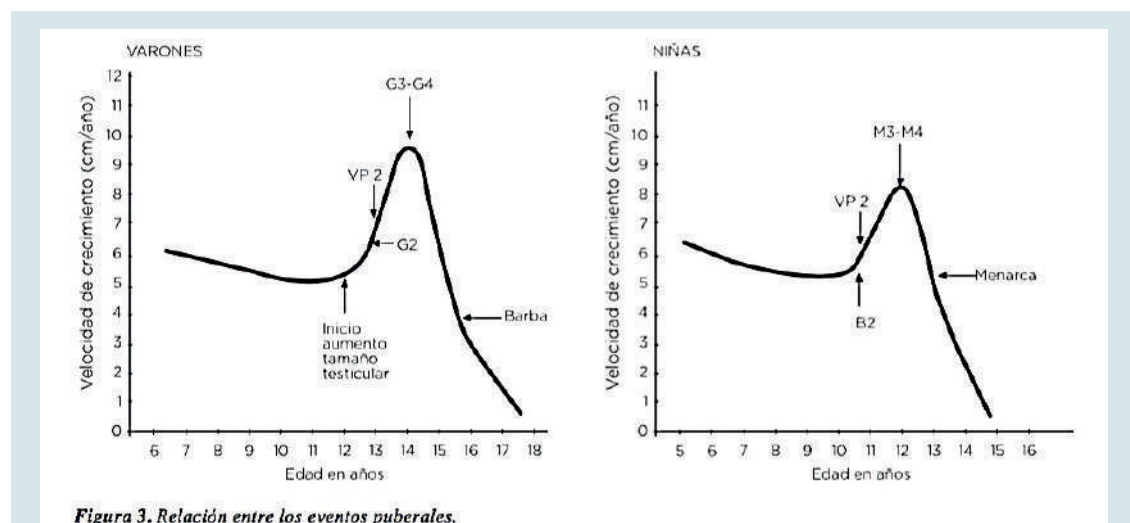


Figura 2. Relación entre los eventos puberales en niñas y niños.

Heinrich JJ, Martinez A. Crecimiento normal y patológico en Fisiopatología Molecular y Clínica Endocrinológica. Calandra R S Barontini MB 1ra Edición Eli LILLY Interamerica Sucursal Argentina 2015 287-309. Pág. 292

cupación de los adolescentes, ya que a veces esta desproporción les parece que se hace muy evidente. Llama la atención el cambio rápido de calzado. El crecimiento del segmento inferior acelera más que el del segmento inferior tanto en varones (Tanner genital 2) como en mujeres (Tanner mamario 2).

Durante la etapa de Tanner mamario III y genital IV, las velocidades de crecimiento de ambos segmentos se igualan, y en las mujeres el crecimiento del pie y del segmento inferior se detienen al momento de la menarquia, en tanto que en los varones continúan hasta que termina el crecimiento.

Durante el empuje de la pubertad en ambos sexos, al aumentar la velocidad de crecimiento del segmento superior (columna vertebral), puede aparecer escoliosis y en algunos adolescentes estrías en la zona dorsal. En el varón aumenta más el diámetro biacromial que el bicrestal en tanto que en la mujer aumenta más el diámetro bicrestal que el biacromial. Bajo la influencia de los esteroides sexuales se produce un incremento del contenido mineral óseo. Durante la pubertad se adquiere alrededor del 45% del mismo.¹⁰⁻¹⁴

ADRENARQUIA

La aparición de signos androgénicos como vello pubiano (pubarquia), olor androgénico del sudor, presencia de comedones leves en frente y parte superior de la nariz, y vello axilar, no dependen de la gonadarquia, sino de la “adrenarquia”, proceso caracterizado por la maduración de la zona reticular de las glándulas suprarrenales, dependiente del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la edad de presentación es de 11.2 ± 2.3 años (8 a 13).^{8,9} En esta zona de las glándulas la esteroidogénesis produce principalmente dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAS), así como de androstenediona.

La adrenarquia no juega ningún papel en la adquisición de la capacidad reproductiva y en los humanos tendría un rol en la maduración neurobiológica. Si bien la adrenarquia puede coincidir con la gonadarquia, no forma parte de los procesos de capacidad reproductiva. El momento y magnitud de la pubarca varían según la etnia e incluso dentro de la misma etnia, de persona a persona.¹¹

En la **figura 5** se representan los estadios de pubarquia de acuerdo con la clasificación de Tanner.¹⁰

Las etapas descritas por Tanner para la pubarquia se refieren a la población europea y por lo tanto es aplicable cuando las poblaciones de un país provienen de esta región. Algunas consideraciones en relación con la adrenarquia son:¹¹

- En poblaciones orientales y mesoamericanas la pilosidad corporal es significativamente menor a la observada en las poblaciones del norte de Europa, por lo que tanto la cantidad como el grosor de vello corporal es significativamente menor.
- En poblaciones orientales y mesoamericanas la progresión de la pubarquia se ajusta a lo descrito por Tanner en las etapas 2 y 3, pero un porcentaje significativo no alcanza completamente la etapa 4 y casi nunca se observa la etapa 5.
- En poblaciones orientales y mesoamericanas el vello axilar es más escaso y delgado y si bien se logra la etapa 2 (línea axilar media), casi nunca se observa la etapa 3 (líneas axilares laterales).

Además del vello púbico, en otras zonas del cuerpo se produce aparición y aumento en la pigmentación y grosor del vello y pueden aparecer comedones.¹¹

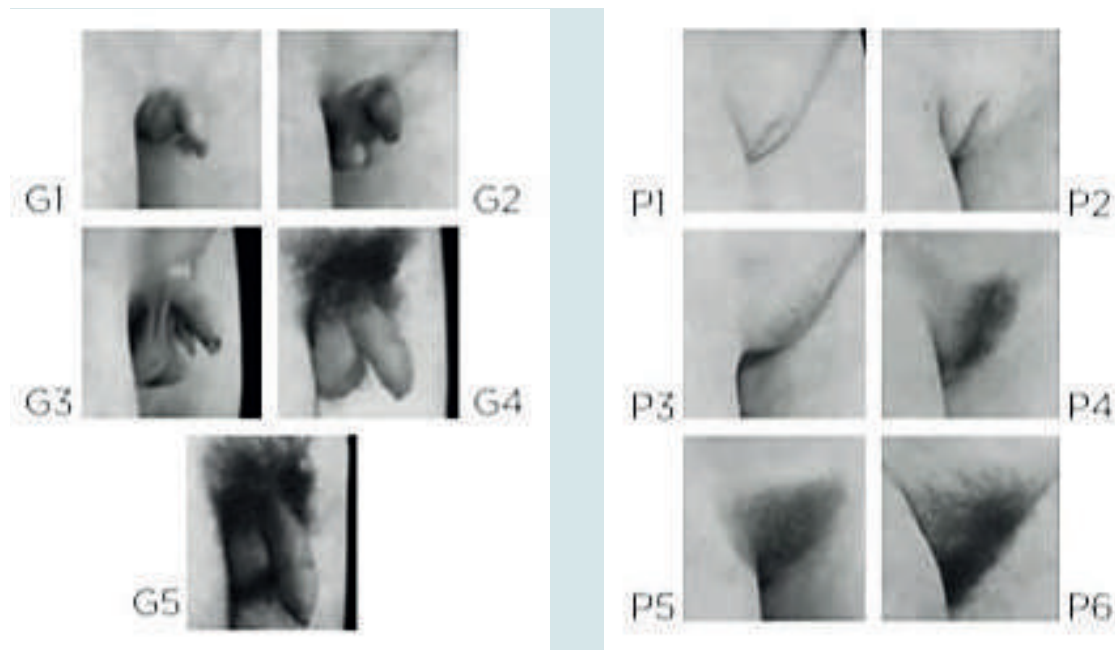


Figura 5. Estadio de Tanner púbico.

VP 1: Sin vello pubiano.

VP2: Aparición de vello, escaso y fino, ligeramente rizado, levemente pigmentado y disperso ubicado sólo en los bordes de los labios mayores o en la raíz del pene

VP3: El vello púbico cubre totalmente la vulva o monte de Venus sólo en la parte central o se extiende hacia arriba de la raíz del pene, es más rizado, oscuro y grueso.

VP4: El vello púbico alcanza la sínfisis del pubis

VP5: El vello se extiende lateralmente hacia la cara interna de los muslos.

VP6: Se extiende por arriba de la sínfisis del pubis hacia la cicatriz umbilical

Variantes de pubertad normal

Se define Pubertad temprana a la aparición de telarquia entre los 8 y 9,5 años en las niñas y al aumento del volumen testicular entre los 9 y 10,5 años en los niños y pubertad tardía a la ausencia de telarquia y/o de menarquia a los 13 y 15 años respectivamente en las niñas y volumen testicular menor de 4 ml a los 14 años.¹⁸ **cuadro 1**

Tanto la pubertad temprana como la pubertad tardía son variantes de pubertad normal que afectan a un 3% de la población y frecuentemente tienen el antecedente familiar de presentar el desarrollo puberal más temprano o tardío.^{18,19} En

Cuadro 1. Clasificación del desarrollo puberal según Tanner 2 de acuerdo a la edad cronológica.

	Temprana	Normal	Tardía
Mujeres	8.0 - 10.5	10.5 - 12.5	12.5 - 14.0
Varones	9.0 - 11.0	11.0 - 14.0	14.0 - 16.0

los varones y mujeres, pero más frecuentemente en las mujeres que nacen pequeñas para edad gestacional, existe un mayor riesgo de presentar pubertad temprana rápidamente progresiva, lo cual puede conducir a un deterioro de la talla adulta por lo cual requieren evaluación y seguimiento cercano.²⁰

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

Ante variaciones de la pubertad, ya sea en el inicio o secuencia de hitos puberales, se sugieren estudios complementarios de utilidad. Una de las primeras herramientas a considerar es la evaluación de la maduración esquelética a través de la edad ósea y se utilizan el atlas de Greulich y Pyle y el de Tanner y Whitehouse.^{21,22}

El adelanto de la edad ósea se observa en cuadros de pubertad temprana/ precoz, pero también se presenta en niños obesos. En la pubertad tardía la edad ósea está retrasada.

La ecografía pélvica es otro estudio para realizar en las niñas con sospecha de alteraciones de la pubertad. El útero en etapa prepuberal presenta una relación cuerpo a cuello de 1/3, y aumenta de tamaño a expensas del cuerpo, es de 1/1 en el inicio puberal y postmenarquia se invierte a 3/1, se torna piriforme y aparece la línea endometrial. El volumen ovárico es $\leq 1\text{cm}^3$ en niñas menores de 6 años y aumenta progresivamente, puede presentar patrón multi folicular (que suele confundirse con multiquístico), este patrón puede encontrarse hasta los 3 años de edad ginecológica sin predecir un síndrome de ovario poliquístico. El volumen ovárico $>2\text{cm}^3$ refleja la estimulación de gonadotrofinas y el crecimiento uterino $>3.5\text{cm}$ de longitud indica la estimulación estrogénica.²³

Los estudios hormonales no se realizan de rutina y se tendrán en cuenta junto al especialista ante

variaciones de la pubertad la medición de gonadotrofinas, esteroides gonadales y adrenales.

CONCLUSIONES

Es importante que el Pediatra realice una anamnesis completa analizando la edad de aparición de los signos puberales, el tiempo de evolución y la progresión de estos; así como de la talla y edad de inicio de la pubertad en ambas ramas familiares, así como los antecedentes de prematuridad, problemas neurológicos, adopción, hábitos alimentarios, horas de sueño, uso de pantallas y actividad física.

Se jerarquiza la importancia de un examen físico completo: registrar y graficar el peso y la talla a cualquier edad, el perímetro cefálico por lo menos los tres primeros años, calcular la velocidad de crecimiento con tallas previas, evaluar los genitales desde la etapa de recién nacido, durante la infancia y hasta el final de la pubertad, y en cada consulta consignar los estadios de Tanner.

Ante la aparición precoz o temprana de telarquia, pubarquia o aumento de volumen testicular, aumento de velocidad de crecimiento o progresión rápida de estos signos puberales es necesario derivar al endocrinólogo pediatra. Es suficiente para dicha derivación compartir los datos antropométricos previos y edad ósea y/o ecografía pélvica (en niñas con telarquia).

Aunque la presencia de signos de desarrollo sexual precoz antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños puede tratarse de una entidad que requiera diagnóstico y tratamiento, no debemos olvidar el diagnóstico diferencial de cuadros aislados o incompletos, especialmente en las niñas (más frecuentes entre los 6 y 8 años) como la telarquia precoz, pubarquia precoz que requieren estudios y sólo seguimiento endocrinológico, en general sin tratamiento alguno.

El rol del pediatra es no perder oportunidad en la consulta de conversar con los niños los hitos del desarrollo, para informar la normalidad y resaltar hábitos saludables.

El conocer la pubertad normal y sus variantes permite detectar los cuadros de desarrollo sexual precoz que se presentan con mayor frecuencia entre los 6 y 8 años. Se recomienda entonces que el Pediatra controle semestralmente el crecimiento y desarrollo puberal en los pacientes entre los 6 y 8 años, para detectar tempranamente la aparición de signos de desarrollo puberal precoz y realizar la derivación oportuna al endocrinólogo pediatra para su manejo.

REFERENCIAS

1. Soriano Guillén L, Argente J. Desarrollo y pubertad en el ser humano. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8. 2a Edición
2. Becker M, Hesse V. Minipuberty: Why Does it Happen? *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):76-84. doi: 10.1159/000508329. Epub 2020 jun. 29. PMID: 32599600
3. Kaplowitz P, Bloch C, The Section on Endocrinology. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1): E20153732
4. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37(1):148-151.
5. Becker M, Hesse V. Minipuberty: Why Does it Happen? *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):76-84. doi: 10.1159/000508329. Epub 2020 jun. 29. PMID: 32599600
6. Ojeda SR, Lominczy A, Mastronardi C y col. Minireview. The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a system biology approach? *Endocrinology*. 2006; 147:1166-1174.
7. Livadas S and Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Front. Endocrinol*. 2019; 10:828. doi: 10.3389/fendo.2019.00828
8. Sorensen K1, Mouritsen A, Aksglaede L. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
9. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001;108(2):347-53. doi: 10.1542/peds.108.2.347. PMID: 11483799.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44:291-303
11. Calzada-León Raul. Pubertad, en: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Editorial Intersistemas. 2007 páginas 92-92-97 ISBN 970-655-942-6
12. Lejarraga y col. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento Físico 2013
13. Heinrich JJ, Martínez A. Crecimiento normal y patológico en Fisiopatología Molecular y Clínica Endocrinológica. Calandra R S Barontini MB 1ra edición Eli LILLY Interamericana Sucursal Argentina 2015 287-309
14. Bordini B, Rosenfield RL. Normal Pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev*. 2011;32(7):281-292
15. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle*. 1966; 7:240-243
16. Sepulveda C, Mericq V. Mecanismos reguladores de la pubertad normal y sus variaciones, *Revista Médica Clínica los Condes*. 2011;22(1):27-38
17. Marshall WA, Tanner JM. Variations of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45:15-23
18. J. Pozo Román, M.T. Muñoz Calvo. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral*. 2015; XIX (6):389-410
19. Palmert MR, Dunkel L. Delayed Puberty. *N Engl J Med* 2012; 2:443-453
20. Netchine I, Van der Steen M, López Bermejo A, Koledova E y col. New horizon in short children born small for gestational age. *Front Ped*. 2021; 9:655931
21. Greulich WW, Pyle SI, Waterhouse AM. A Radiographic Standard of Reference for the Growing Hand and Wrist. Chicago. Case Western Reserve University, 1971
22. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height. 2nd Edition. London: Academic Press 1983
23. Miranda-Lora A, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz J, Aguilar-Herrera B, Calzada-León R. et al. Diagnóstico de pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(Supl 1):7-14

Pubertad precoz. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica para la práctica clínica

Precocious puberty. Recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology for clinical practice

Analía Freire,¹ Verónica Mericq,² Cecilia Bonilla Suarez,³ M. Julissa Angulo Barranca,^{4*} Andrea Arcari,¹ Matheus Alves Alvares,⁵ Nataly Aramburú Miranda,³ Cristina Bazan María,⁶ Ignacio Bergadá,¹ Ruth Bindels,⁷ Paola Sophia Bonilla Medina,⁸ María Elena Calderón Vargas,⁹ Silvia Cristina Chahin Ferreyra,¹⁰ Del Carlos Águila Villar,¹¹ Oscar Espinoza,¹² Rosa Finozzi,¹³ Cristiane Kopacek,¹⁴ Gaudi Lozano,¹⁵ Pilar Medina,¹⁶ Analía Morín,¹⁷ Augusto Paredes Carlos,¹⁸ Paola Pinto Ibarcena,¹⁹ Héctor Raúl Rivero Escalante,²⁰ Rodolfo Rey,¹ Sol Rodríguez Azrak,²¹ María de la Luz Ruiz Reyes,²² Susana Scarone,²³ Sofía Suco,¹ José Ángel Vázquez Alvarado,²⁴ Natalia Villegas,²⁵ Raúl Calzada-León,²² Mirta Gryngarten^{1**}

Resumen

El desarrollo sexual precoz es la aparición de signos puberales antes de los 8 años en niñas o 9 años en niños, se clasifica en variantes incompletas o completas. El objetivo de esta revisión es ayudar al médico pediatra para una orientación en su reconocimiento.

La Pubertad Precoz Central dependiente de gonadotrofinas es causada por la reactivación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Su reconocimiento temprano permite evitar las consecuencias del cuadro con la instalación oportuna de tratamiento. Para su detección se recomienda a los pediatras incluir en los controles de salud la evaluación del desarrollo puberal según los estadios de Tanner y evaluar el crecimiento en la gráfica talla/edad según referencias nacionales o estándares. Ante la sospecha clínica la evaluación podrá incluir edad ósea y ecografía ginecológica en las niñas. El endocrinólogo pediatra completará la evaluación según los estudios hormonales que considere necesario para el diagnóstico diferencial. Luego del diagnóstico según el cuadro se recomendará seguimiento o terapéutica específica.

PALABRAS CLAVE: Desarrollo sexual precoz, Telarquía precoz, pubarquía precoz, Pubertad precoz central, pubertad precoz periférica.

Abstract

Precocious sexual development is the appearance of pubertal signs before age 8 in girls or 9 years in boys and is classified into incomplete or complete variants. The aim of this review helping the pediatrician guidance in their recognition.

Gonadotropin-dependent Central Precocious Puberty is caused by premature reactivation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Its early recognition allows us to avoid the consequences of the condition with timely installation of treatment. For its detection, pediatricians are recommended to include in health checks an evaluation of pubertal development according to Tanner stages and evaluate growth in the height/age graph according to national references or standards. In case of clinical suspicion, the evaluation may include bone age and add gynecological ultrasound in girls. The Pediatric Endocrinologist will complete the evaluation based on hormonal studies for differential diagnosis. After diagnosis, according to the condition, follow-up or specific therapy will be recommended.

KEYWORDS: Precocious sexual development, Precocious thelarche, precocious pubarche, Central precocious puberty, Peripheral precocious puberty.

¹ Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE) CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez

² Clínica de Endocrinología, Diabetes y Genética Infantil, Instituto de Investigaciones Materno Infantiles, Santiago, Chile

³ Instituto Nacional del Niño San Borja, Lima, Perú

⁴ Hospital Essalud Suarez Angamos Lima – Perú

⁵ Departamento de Endocrinología-Hospital Infantil Sabará, Sao Paulo, Brasil

⁶ Directora de investigación en Salud, Ministerio de Salud de Tucumán, Argentina

⁷ Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, Lima, Perú

⁸ Hospital Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Honduras

⁹ Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, Perú

¹⁰ Centro Médico Lisboa, Bogotá, Colombia

¹¹ Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima Perú

¹² Instituto Nacional del Niño Breña, Lima, Perú

¹³ Maternidad Universitaria Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay

¹⁴ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

¹⁵ Instituto Peruano de Endocrinología Pediátrica, Lima, Perú

¹⁶ Hospital Naval, Perú

¹⁷ Hospital de Niños "Sor Maria Ludovica", La Plata, Argentina

¹⁸ Hospital Essalud Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú

¹⁹ Instituto Nacional del Niño Breña

²⁰ Centro de Endocrinología y Nutrición, Cancún, México

²¹ Hospital Municipal General de Agudos Dr E Tornú, Buenos Aires, Argentina

²² Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

²³ Policlínica Central, Seguro Americano, Montevideo, Uruguay

²⁴ Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas, México

²⁵ Hospital Jose Maria Penna, Ranelagh, Buenos Aires, Argentina

Grupo de Trabajo en Pubertad de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica:

**** Coordinadora:** Mirta Gryngarten

*** Subcoordinadora:** M. Julissa Angulo Barranca

Correspondencia

Mirta Gryngarten

mirtagry@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Freire A, Mericq V, Bonilla Suarez C, Angulo Barranca MJ, Arcari A, Alves Alvares M, Aramburú Miranda N, Bazan María C, Bergadá I, Bindels R, Bonilla Medina SP, Calderón Vargas ME, Chahin Ferreyra SC, Águila Villar C, Espinoza O, Finozzi R, Kopacek C, Lozano G, Medina P, Morín A, Paredes Carlos A, Pinto Ibarcena P, Rivero Escalante HR, Rey R, Rodríguez Azrak S, Ruiz Reyes ML, Scarone S, Suco S, Vázquez Alvarado JA, Villegas N, Calzada-León R, Gryngarten M. Pubertad precoz. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica para la práctica clínica. Acta Pediatr Mex. 2024;45 (Supl 4): S80-S88. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2957>

DESARROLLO SEXUAL PRECOZ

Se considera desarrollo sexual precoz a la aparición de signos puberales antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en niños. El **cuadro 1** muestra su clasificación.¹ Es importante realizar el diagnóstico diferencial de las variantes incompletas de la pubertad con los cuadros completos de Pubertad Precoz (PP) propiamente dicha. Las variantes incompletas de desarrollo sexual precoz tienen mayor prevalencia, sobre todo en las niñas y generalmente sólo requieren de un control periódico por el especialista.²

Cuadro 1. Clasificación del Desarrollo Sexual Precoz ¹

Variantes Incompletas del desarrollo sexual precoz	
	• Pubarquia precoz • Telarquia precoz • Menarquia precoz
Pubertad Precoz Central o Dependiente de Gonadotropinas (PPC)	
Pubertad Precoz Periférica o Independiente de Gonadotropinas (PPP)	

Esta es la segunda de dos publicaciones donde abordaremos los siguientes temas: Pubertad Precoz y sus variantes. Nuestro objetivo es actualizar los aspectos clínicos, de laboratorio e imágenes que permitan una derivación temprana y oportuna de niñas y niños con desarrollo sexual precoz.

VARIANTES INCOMPLETAS DE DESARROLLO SEXUAL PRECOZ

Pubarquia precoz

Es la aparición prematura del vello púbico asociado o no a otros signos androgénicos como olor apocrino del sudor, acné y/o vello axilar (axilarquia). Cuando niñas menores de 8 años o niños menores de 9 años presentan de forma aislada vello púbico o axilar en ausencia de otro

signo de desarrollo puberal el origen adrenal como fuente de andrógenos es el más probable.³

En el 80-90% de los casos es secundario a una adrenarquia prematura, la cual se debe a una diferenciación temprana de la zona reticular de la corteza suprarrenal que determina aumento de los niveles de andrógenos adrenales. La pubarquia precoz por adrenarquia prematura puede cursar con leve aceleración del crecimiento y en ocasiones cierto avance de la maduración ósea. En caucásicos es 10 veces más frecuente en niñas, pero en afroamericanos es más frecuente en varones.⁴ La adrenarquia prematura es más prevalente entre niños con aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) en la infancia y en aquellos niños nacidos de bajo peso/talla (retraso de crecimiento intrauterino) y es incluso más frecuente en aquellos que tuvieron un crecimiento de recuperación espontáneo en los primeros 2 a 3 años.⁵

Ante un paciente con pubarquia aislada se debe solicitar edad ósea y estudios hormonales. Es importante diferenciar los casos en los cuales la pubarquia precoz es la manifestación clínica de un proceso patológico como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) clásica virilizante simple (sobre todo en medios donde no se realiza pesquisa neonatal para HSC, HSC virilizante simple de comienzo tardío o no clásica, tumores adrenales o gonadales productores de andrógenos. Son señales de alarma para los cuadros patológicos la rápida progresión de la pubarquia o la asociación con signos de virilización como la clitoromegalia o agrandamiento del pene.⁶

Telarquia precoz

Se denomina así a la presencia del desarrollo mamario aislado antes de los 8 años en niñas. La palpación puede permitir diferenciarla de la lipomastia principalmente en niñas con sobrepeso u obesidad. La telarquia puede ser unilateral o bilateral. La telarquía precoz idiopática se

caracteriza por la ausencia de otros signos de desarrollo puberal, sin aceleración de la velocidad de crecimiento ni de la maduración ósea.⁷ Se diferencia a nivel hormonal de la PP Central (PPC) por ausencia de la activación completa del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada (HHG).

La prevalencia de la telarquia es mayor antes de los 3 años y luego existe otro pico de prevalencia entre los 6 y 8 años.

La fisiopatología de esta condición se desconoce, existen varias hipótesis al respecto.^{8,9}

1. Hasta los 2-3 años en las niñas se puede extender el periodo fisiológico de activación del eje HHG denominado mini pubertad en que el eje HHG está activo.
2. Activación incompleta e intermitente de los pulsos del factor liberador de gonadotrofinas (GnRH) hipotalámico, con secreción predominante de Hormona Folículo Estimulante (FSH).
3. Aumento de la sensibilidad del tejido mamario a estrógenos circulantes.
4. Fuente exógena por exposición a disruptores ambientales con actividad estrogénica.

En general la telarquia precoz es un cuadro benigno y la mayoría de las pacientes presentan menarca a edad normal; sin embargo, entre el 15 y 30% aproximadamente puede evolucionar a pubertad precoz central.¹⁰ Por este motivo se vuelve imprescindible el seguimiento clínico por el Endocrinólogo Pediátrico para la detección oportuna de la progresión puberal.

Es importante en la anamnesis investigar sobre el uso de fármacos, exposición a Disruptores Endócrinos (DE), compuestos naturales o sintéticos, que pueden alterar el funcionamiento orgánico, afectando la secreción hormonal o su acción

en los órganos blanco especialmente aquellos con acción estrogénica (fitoestrógenos, bisfenol, parabenos y ftalatos, entre otros).¹¹

En el examen físico es fundamental evaluar los datos antropométricos con velocidad de crecimiento, determinar el grado de desarrollo mamario, presencia o ausencia de otros caracteres sexuales secundarios, grado de estrogenización de la mucosa genital, palpación abdominal y pélvica, para descartar la presencia de patología subyacente ovárica.

Ante una paciente con telarquia aislada se solicitará inicialmente edad ósea y ultrasonografía pélvica.

Menarquia precoz

Es la presencia de sangrado vaginal periódico en niñas entre 1 y 9 años sin signos puberales. Se trata de un cuadro excepcionalmente raro, de causa desconocida como consecuencia de una probable activación parcial y transitoria del eje HHG con liberación pulsátil de hormona folículo estimulante FSH y luteinizante (LH). Los niveles de gonadotrofinas son prepuberales. Es un diagnóstico de exclusión entre otras causas de sangrado genital, debiendo descartar infecciones y pubertad precoz periférica.¹²

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC)

La PPC llamada también pubertad precoz verdadera, completa o dependiente de gonadotrofinas es aquella en la que el desarrollo sexual se produce como reactivación prematura de la actividad pulsátil del GnRH hipotalámico que estimula la producción de las gonadotrofinas: FSH y LH, ambas actúan a nivel gonadal donde se sintetizan y secretan los esteroides sexuales. Estos últimos son responsables de la aparición de los caracteres sexuales secundarios y aumentan la actividad del eje somatotrófico provocando

el estirón puberal. Al final del proceso puberal el individuo adquiere la madurez reproductiva.

Etiología

En el **cuadro 2** se enumeran las causas de PPC. Alrededor del 90 % de los casos de PPC en las niñas se consideran idiopáticas, pero en ambos sexos cuanto menor es la edad de presentación existe mayor riesgo de organicidad. Las causas orgánicas son más frecuentes en los niños (40-60%). La prevalencia de PPC es aproxima-

damente 10 a 20 veces mayor en niñas que en varones.¹³

En las últimas dos décadas se han identificado variantes en genes como KISS1, KISS1R y posteriormente en MKRN3 y DLK1. Las variantes patogénicas en MKRN3 son el defecto genético más comúnmente asociado a PPC (9-10% global y entre el 33 y 46 % considerando los casos familiares). El tipo de herencia descrito es autosómica dominante transmitida exclusivamente por línea paterna.¹⁴⁻¹⁶

Cuadro 2. Etiología de Pubertad Precoz Central.^{1,2}

SIN LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
IDIOPATICA
DISRUPTORES ENDÓCRINOS
CAUSAS GENÉTICAS: mutaciones con ganancia de función en genes que codifican kisspeptina (KISS1) y su receptor (GPR 54), o mutaciones con pérdida de función en la proteína Makorina 3 (MKRN3)
ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS
EXPOSICIÓN TEMPRANA A ESTEROIDES SEXUALES (Pubertad Precoz Secundaria)
CON LESIONES Y/O MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SNC
HAMARTOMA HIPOTALAMICO
QUISTES ARACNOIDEOS SUPRASELARES
HIDROCEFALIA
GLIOMA O NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1
ESCLEROSIS TUBEROSA
DISPLASIA SEPTO OPTICA
MIELOMENINGOCELE
CON LESIONES ADQUIRIDAS DEL SNC
TUMORES: Astrocitomas, ependimoma, pinealoma, glioma óptico o hipotalámico, craneofaringioma, disgerminoma, meningioma
POSTERIOR A INJURIAS: Asfixia perinatal, infección, traumatismo, radioterapia.
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA
PARALISIS CEREBRAL

Clínica

La característica fundamental de la PPC es la presentación gradual y progresiva del desarrollo puberal, que librado a su evolución espontánea, lleva a la maduración sexual completa con estirón puberal temprano, aceleración de la maduración esquelética y cierre epifisario prematuro.¹⁷

En niñas, el primer signo es la aparición del desarrollo mamario antes de los 8 años, que tiene un crecimiento progresivo y se agrega al cuadro aceleración del crecimiento ponderal con velocidad de crecimiento mayor al percentil 75 ($>6\text{-}7\text{cm/año}$ entre los 6 y 8 años). Puede asociarse a pubarquia y/o axilarquia. En varones, el primer signo es el aumento del volumen testicular $\geq 4\text{ml}$ antes de los 9 años; luego se agregan cambios en la rugosidad del escroto y elongación del pene, seguidas de pubarquia y axilarquia, mientras que la aceleración de la velocidad de crecimiento es más tardía en la pubertad masculina.^{18,19}

Estudios de diagnóstico

En ambos sexos es característico el avance de la edad ósea sobre la cronológica de más de 1 año.^{20,21} En las niñas la sospecha diagnóstica se incrementa cuando se evidencia por ultrasonografía aumento de la longitud uterina ($>35\text{-}40\text{mm}$) y del volumen ovárico ($>2\text{cc}$).^{22,23}

El cuadro clínico más la ultrasonografía y edad ósea permiten definir la sospecha, pero la confirmación diagnóstica de PPC requiere de la demostración de la activación del eje HHG, lo cual va a determinar que sin tratamiento el cuadro será progresivo. En algunos casos pueden encontrarse LH, FSH, estradiol o testosterona en condiciones basales en rango puberal. Sin embargo, si existe sospecha clínica aún con estas determinaciones en rango prepuberal se

deberá enviar al Endocrinólogo Pediátrico para que este determine la conveniencia de realizar prueba funcional de estímulo gonadotrópico que confirmará o descartará el diagnóstico.²⁰

Cuando el diagnóstico de PPC está confirmado por niveles puberales de gonadotrofinas se recomienda realizar resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro en todos los varones, en tanto que en niñas sólo se recomienda si ha comenzado los cambios puberales antes de los 6 años o existen síntomas neurológicos.²⁴

En varias situaciones se advierten influencias del medioambiente, factores socioeconómicos y emocionales, sobre el desarrollo puberal. Entre niños adoptados sobre todo con adopción intercontinental se ha descrito un aumento de prevalencia de PPC.²⁵ Mejores condiciones socioeconómicas se han considerado para explicar la tendencia secular de la edad normal de inicio de telarquia en algunas regiones que experimenta adelantos significativos a través de las últimas décadas²⁶ y también este adelanto se relaciona con el aumento del índice de masa corporal promedio en países desarrollados²⁷.

Durante la pandemia de COVID 19 hubo un incremento de 2 a 3 veces en la incidencia de PPC en diferentes regiones del planeta que no fue explicada solamente por el aumento de IMC y el sedentarismo.^{28,29} Se sugiere que cambios drásticos del estilo de vida, como el confinamiento impuesto en pandemia y el estrés con síntomas depresivos, irritabilidad y alteraciones del tiempo o del horario del sueño más frecuentes, así como mayor tiempo de uso de dispositivos electrónicos asociados pudo afectar la regulación del *timing* puberal. Durante este periodo también se ha observado pubertad temprana rápidamente progresiva con más frecuencia.

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

La pubertad precoz periférica (PPP) ocurre por aumento de la secreción de estrógenos o testos-

terona de origen gonadal o adrenal, no mediado por el eje gonadotrópico, o por exposición exógena de esteroides sexuales. Es también llamada pseudo pubertad precoz o pubertad independiente de gonadotrofinas y según el sexo cromosómico del paciente y el esteroide que aumenta, puede ser isosexual o heterosexual.

Las manifestaciones clínicas son atípicas ya que los signos puberales no se presentan con la secuencia ordenada y progresiva característica de la pubertad central. Las niñas pueden presentar un sangrado vaginal como único signo o simultáneamente al desarrollo mamario abrupto. La PPP es menos frecuente que la PPC y su etiología puede ser de origen adquirido o genético. (**cuadro 3**)

Orientación diagnóstica, diagnóstico diferencial del desarrollo sexual precoz

Según lo expuesto previamente en el primer abordaje del desarrollo sexual precoz podemos diferenciarlo entre completo PPC o incompleta

(variantes del desarrollo sexual precoz: pubarquia precoz, telarquia precoz y menarquia precoz)

Aquellas niñas en las cuales existe crecimiento mamario progresivo antes de los 8 años y se acompaña de crecimiento somático acelerado (velocidad de crecimiento por arriba del percentil 75 (que se evidencia por el cruce ascendente en la gráfica talla/edad) presentan mayor riesgo de PPC.³⁰

Ante la presencia de sangrado genital antes de los 10 años se evaluará de acuerdo con el grado de desarrollo puberal alcanzado y tiempo de evolución si se trata de menarquía por cuadro de PPC o de episodio de sangrado por PPP.

Siempre se debe evaluar si el sangrado genital se acompaña de otros signos de desarrollo puberal, y es importante descartar traumatismo vulvar, vulvovaginitis específica o por cuerpo extraño, tumores vaginales/uterinos, y excepcionalmente menarquia prematura.²¹

Cuadro 2. ETIOLOGIA DE PUBERTAD PRECOZ PERIFERICA

Pubertad Precoz Periférica
Varones
Pubertad Precoz masculina familiar FMPP
Tumor de células de Leydig
Tumor secretor de HCG
Ambos sexos
Síndrome de McCune Albright
Hiperplasia suprarrenal congénita
Tumores suprarrenales
Exposición exógena a disruptores endocrinos o esteroides
Hipotiroidismo severo

Los varones que presentan crecimiento testicular progresivo y elongación del pene antes de los 9 años aún en ausencia de vello púbico, deben ser derivados lo más pronto posible al Endocrinólogo Pediátrico por el alto riesgo de cursar con PPC, considerando que en ellos las causas orgánicas tienen alta prevalencia.³¹

En la evaluación de niños/as con algún signo de desarrollo sexual precoz es importante consignar:

De la historia clínica: Edad de aparición de los signos, velocidad de progresión, signos neurológicos agregados como cefalea, trastornos visuales, desarrollo madurativo, convulsiones o injurias de SNC. Es útil conocer antecedentes de mujeres con menarquia antes de los 10 años en ambas ramas familiares o si los familiares varones recuerdan si sus cambios puberales fueron anteriores a los de sus pares.

Del examen físico: Es muy valioso tomar peso y talla y ubicarlos en gráfica de crecimiento con otros datos antropométricos previos, como así también compararlos con la talla medio parental (TMP). Sería una alerta que el niño/a que previamente tenía una talla adecuada a su TMP actualmente tenga una aceleración del crecimiento o una talla superior a ésta, asociado a cambios de desarrollo sexual precoz.

El examen físico requiere la aprobación del niño/a explicándole sencillamente en qué consistirá el examen respetando su pudor. El desarrollo mamario debe ser realizado por palpación tratando de diferenciar lipomastia de telarquia con presencia de tejido glandular firme de inicio retroareolar, el vello pubiano se evalúa por visualización directa y la medición del volumen testicular con orquidómetro (si no cuenta con dicho instrumento la longitud testicular mayor 2.5 cm es equivalente al volumen testicular mayor a 4ml).³²

Tratamiento. Consecuencias de la pubertad precoz. Beneficios del tratamiento.

En lo que respecta al tratamiento hay que considerar que los casos de PPC orgánica en algunas circunstancias pueden requerir tratamiento específico de la causa subyacente.

Nos referiremos aquí al tratamiento de la pubertad precoz central idiopática, que es la más frecuente. Es fundamental enfatizar que la derivación oportuna y temprana al Endocrinólogo Pediátrico permitirá iniciar un tratamiento oportuno.

La evolución natural de la PPC sin tratamiento puede generar un detrimento en la talla final. El aumento de los esteroides gonadales produce la maduración acelerada de los cartílagos de crecimiento (avance de "edad ósea") hasta la fusión prematura de los mismos. Si bien el estirón puberal ocurre en forma precoz, el período total de crecimiento se acorta condicionando una talla adulta menor a la que hubiera alcanzado si la pubertad ocurriera a una edad normal. Este efecto es más acentuado cuanto más temprano se presenta el cuadro y cuando existen otros factores que también podrían afectar la talla adulta (por ej. restricción de crecimiento intrauterino)²

En cuanto al impacto emocional que produce la irrupción de la pubertad precoz se presentan situaciones de *distrés* psicosocial provocadas por la maduración física inapropiada para la edad mental. Entre las niñas predominan los sentimientos de vergüenza, timidez, aislamiento, situaciones de *bullying* por sus diferencias con las pares y actitudes desafiantes. Entre los varones predominan conductas más agresivas, molestias genitales y masturbación.³³

Tanto las consecuencias sobre la talla como psicosociales pueden evitarse, con el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.

El tratamiento de elección en la PPC son los análogos de GnRH de depósito que provocan la inhibición del eje gonadotrópico. Los más utilizados son Triptorelina o Leuprolide con formulaciones de diferente intervalo de administración (4,12 o 24 semanas).³⁴ El Pediatra, al hablar con los padres podrá señalar que el tratamiento es eficaz y seguro, que la inhibición es transitoria y que es totalmente reversible.

La duración del tratamiento se extiende hasta la edad adecuada para permitir que la pubertad vuelva a progresar y es el Endocrinólogo pediatra quien deberá decidir, junto con los padres e incluso el o la paciente, cuando es oportuno suspender el tratamiento, sobre todo considerando la edad cronológica, la edad ósea, la talla alcanzada y el pronóstico de talla adulta.

Se recomienda a los Pediatras que en el examen físico en salud incluyan siempre la evaluación del desarrollo puberal con estadios de Tanner a cualquier edad, pero especialmente entre los 6 y 8 años en forma semestral, que siempre analicen el crecimiento y lo coloquen en la gráfica talla/edad según la población y según su TMP. Es muy útil que esta gráfica le sea enviada al Endocrinólogo Pediátrico cuando le refieran al paciente.

El rol del Pediatra es fundamental en la evaluación del crecimiento longitudinal de los niños y en la detección de signos puberales precoces, manifestaciones de variantes incompletas y completas del desarrollo sexual precoz. Esto le permitirá realizar la derivación al especialista en Endocrinología Pediátrica para garantizar la detección temprana y el tratamiento oportuno de los casos que así lo requieran.

REFERENCIAS

- Escobar ME, Gryngarten M, Ropelato M, Arcari AJ y colab. Pubertad Precoz en niñas. Separata Montpellier. 2013. Vol. 21 N° 1 ISSN1515-3878.
- Arcari A, Freire Analía, Ballerini MG, Ropelato MG y colab. Desarrollo sexual precoz en niñas. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018;60(270):244-249.
- Ibañez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Normal Variant or Forerunner of Adult Disease? *Endocr Rev.* 2000;21(6):671-696.
- Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J. Premature adrenarche-a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):221-31. doi: 10.1159/000369458. Epub 2015 Feb 7
- Mantyselka A, Jaaskelainen J, Lindi V, Viitasalo A, et al. The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3889-3894
- Muñoz Calvo MT, Pozo Román. Pubertad precoz. *J Pediatr Integral.* 2011;XV(6):523-543
- Soto J, Pereira A, Busch AS, Almstrup K et al. Reproductive hormones during pubertal transition in girls with transient thelarche. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2020;93:296-304.
- Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, Main KM, Skakkebaek NE. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2006;29:247-255.
- Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Deardorff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA, Kushi LH, Wolff MS. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics.* 2013;132:1019-1027
- Çiçek D, Savas-Erdeve S, Cetinkaya S, Aycan Z. Clinical follow-up data and the rate of development of precocious and rapidly progressive puberty in patients with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(3):305-312. doi: 10.1515/jpem-2017-0247
- Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of Central Precocious Puberty. *Endocr Rev.* 2023;44(2):193-221. doi: 10.1210/edrv/bnac020
- Martínez-Aedo Ollero MJ, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2019;1:239-252
- Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCAD, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):1
- Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillén L, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diab Endocrinol.* 2023;11(3):203-216
- Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, Santarem de Oliveira R, Gonçalves de Castro LC, Abreu AP, et al. MKRN3 mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):979-995.
- Latronico Ana Claudia. Deciphering the genetic basis of central precocious puberty. *Revista Española Endocrinología Pediátrica* 2023;14(Suppl). <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.805>

17. Eugster EA. Update on Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(5):455–459.
18. Kaplowitz PB. Update on Precocious Puberty Who Should Be Treated? *Adv Pediatr.* 2020;67:93–104
19. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366–2377.
20. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265–274.
21. Kaplowitz, P, C. Bloch, and A.A.o.P. Section on Endocrinology, Evaluation and Referral of Children with Signs of Early Puberty. *Pediatrics.* 2016;137(1)
22. América L. Miranda-Lora, Margarita Torres-Tamayo, Jessie N. Zurita-Cruz, Blanca E. Aguilar-Herrera, Raúl Calzada-León, et al. Diagnóstico de Pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(Supl 1):7-14
23. Molina Gutiérrez MA, Guerrero Fernández J, Oliver Iguacel A. Patología gonadal. Pubertad normal y patológica. En: Guerrero Fernández J. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría.* 5a ed. Madrid. Publimed; 2009. P.602-611
24. Bangalore KK; Fuqua JS; Rogol AD, Klein KO; Popovic J. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(6):357–372.
25. Soriano-Guillen L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101262
26. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Brauner EV, Juul A. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020:e195881
27. Biro FM, Huang B, Pinney SM. Onset of Puberty: Mother Knows Best. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(5):455-458.
28. doi: 10.1016/j.jpag.2020.05.007
29. Chioma L, Chiarito M, Bottaro G, Paone L, Todisco T, Bizzarri C, Cappa M. COVID-19 pandemic phases and female precocious puberty: The experience of the past 4 years (2019 through 2022) in an Italian tertiary center. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1132769
30. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, Li X, Weng Z, Huang J, Wang X, Liu S. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:839895
31. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020;368:l6597. doi: 10.1136/bmj.l6597
32. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clinical Endocrinology.* 2021;95(4):542–555.
33. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1058-68. doi: 10.1542/peds.2011-3291. Epub 2012 Oct 20. PMID: 23085608.
34. Graber JA. Pubertal timing and the development of psychopathology in adolescence and beyond. *Horm Behav.* 2013;64(2):262-269. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.04.003
35. Popovic J, Geffner ME, Rogol AD, Silverman LA. Gonadotropin-releasing hormone analog therapies for children with central precocious puberty in the United States. *Front Pediatr.* 2022;10:968485. doi: 10.3389/fped.2022.968485. eCollection 2022.

Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre el abordaje del nódulo tiroideos en niños y adolescentes

Recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on the management of thyroid nodules in children and adolescents

Ana Chiesa,¹ Patricia Papendieck,¹ Johanna Acosta,² María de la Luz Ruiz Reyes,³ Raúl Calzada-León³

Resumen

Los nódulos tiroideos son un motivo de consulta cada vez más frecuente en Pediatría. Considerando que la presencia de uno o más nódulos tiroideos tiene un mayor riesgo de malignidad que en los adultos, se requiere un abordaje rápido, individualizado, sistemático y estratificado, para estimar el riesgo de malignidad y guiar la conducta terapéutica.

La evaluación de un niño o adolescente con un nódulo tiroideo debe incluir la investigación sistemática de cada uno de los siguientes puntos: Historia personal y familiar, examen físico, evaluación bioquímica, ecografía, citología mediante punción aspirativa con aguja fina, y de ser posible realizar estudios moleculares.

Es importante que los médicos de primer contacto identifiquen y refieran pronto a los pacientes al Endocrinólogo Pediátrico o General y que éstos estén actualizados y capacitados y cuenten con los estudios de laboratorio e imagen necesarios para la atención inicial.

En condiciones ideales debe existir un equipo multidisciplinario (Endocrinólogo, Ecografista, Patólogo y Cirujano) para garantizar la prontitud y efectividad en la resolución de la patología.

PALABRAS CLAVE: Nódulo tiroideo en niños, citología por aspiración con aguja fina, puntaje Ti-Rads, clasificación de Bethesda

Abstract

Thyroid nodules are an increasingly frequent reason for consultation in Pediatrics. Considering that the presence of one or more thyroid nodules has a higher risk of malignancy than in adults, a rapid, individualized, systematic and stratified approach is required to estimate the risk of malignancy and guide therapeutic conduct.

The evaluation of a child or adolescent with a thyroid nodule should include the systematic investigation of each of the following points: Personal and family history, physical examination, biochemical evaluation, ultrasound, cytology by fine needle aspiration, and if possible, molecular studies.

It is important that primary care physicians identify and refer patients promptly to the Pediatric or General Endocrinologist and that they are up to date and trained and have the necessary laboratory and imaging studies for initial care.

Ideally, there should be a multidisciplinary team (Endocrinologist, Sonographer, Pathologist and Surgeon) to ensure promptness and effectiveness in resolving the pathology.

KEYWORDS: Thyroid nodule in children, fine needle aspiration cytology, Ti-Rads score, Bethesda classification

¹ Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" CEDIE. CONICET-FEI- División de Endocrinología Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires Argentina

² Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil Ecuador

³ Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Correspondencia

Ana Chiesa
achiesa@cedie.org.ar

Este artículo debe citarse como:

Chiesa A, Papendieck P, Acosta J, Ruiz Reyes ML, Calzada-León R. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre el abordaje del nódulo tiroideos en niños y adolescentes. Acta Pediatr Méx. 2024;45 (Supl 4): S89-S101. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2992>

En el marco del Grupo de trabajo de Tiroides de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP) se realizó una encuesta que fue contestada por 124 profesionales de la región; esta, evidenció la creciente preocupación de los Endocrinólogos Pediatras por abordar esta patología en forma uniforme y adecuada.

Además de proveer información sobre la realidad regional en el tema, las respuestas marcaron sugerencias que motivaron la elaboración de esta Recomendación.

INTRODUCCIÓN

¿Qué es un nódulo tiroideo, qué tan frecuente es en pediatría y por qué preocupa su aparición en un niño o adolescente?

Un nódulo tiroideo es una formación tiroidea de estructura diferente del parénquima circundante. Los nódulos tiroideos en niños son poco frecuentes (0.2-1.4%) y si bien en su mayoría son de carácter benigno, tienen un riesgo de malignidad dos a tres veces mayor que en adultos (20-25% vs 5-10%).^{1,2} La mayoría de los niños y adolescentes con cáncer de tiroides consultan por la detección de un Nódulo Tiroideo (NT) y menos frecuentemente por adenopatías cervicales laterales.

El nódulo y las adenopatías cervicales son advertidos por el propio paciente o su familia, encontrados en un examen físico de rutina o incidentalmente por una ecografía cervical solicitada por otro motivo.³ El cáncer tiroideo es la neoplasia endócrina más frecuente en niños y adolescentes,⁴ siendo el Carcinoma Papilar el subtipo histológico predominante.

En las últimas décadas, la incidencia de Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) en la población pediátrica se ha incrementado, no obstante, es junto con el subtipo pobremente diferenciado excepcionales en esta edad. El CDT pediátrico difiere del del adulto en su presentación que es

más agresiva, pero tiene mejor pronóstico a largo plazo si se trata adecuadamente. Es por ello que, en la actualidad constituye un desafío lograr su diagnóstico oportuno y proveer el tratamiento adecuado para disminuir la morbilidad.

¿Existen guías publicadas para su estudio y tratamiento?

Sí, existen guías publicadas que contienen recomendaciones de procedimientos con diferente grado de evidencia. Si bien nunca reemplazan al buen juicio clínico en el paciente, son extremadamente útiles en el manejo de la enfermedad. Es importante destacar que las recomendaciones pediátricas difieren en muchos puntos con las recomendaciones para adultos, especialmente en la efectividad de los diversos sistemas utilizados para la evaluación del nódulo y por lo tanto en la interpretación de sus resultados para decidir la conducta a seguir.

En 2015 la Asociación Americana de Tiroides (ATA) publicó las guías para la evaluación y atención de pacientes pediátricos con nódulos y cáncer de tiroides y más recientemente en 2022 la Asociación Europea de tiroides publicó sus propias guías tratando de responder a áreas de incertidumbre y cuestionamientos que fueron surgiendo.^{5,6} Las guías están en constante revisión y se aguarda una nueva versión de las mismas en un futuro próximo.

¿Cuál es la mejor manera de abordar el estudio de un nódulo tiroideo pediátrico?

El nódulo tiroideo pediátrico debe ser abordado en forma sistemática, estratificada e individualizada ya que esto permite estimar el riesgo de malignidad y guiar la conducta terapéutica. Para ello es necesario constituir en el lugar de trabajo un grupo interdisciplinario coordinado por uno de los profesionales participantes.

Trabajar en equipo multidisciplinario ahorra tiempo, reduce costos y mejora la evolución a largo plazo.

En general estos grupos surgen de la iniciativa de profesionales o servicios al que los pacientes son referidos y poco a poco se van integrando otros actores. Así por ejemplo un endocrinólogo pediatra podría convocar para trabajar en forma conjunta al médico especialista en imágenes (ecografía, medicina nuclear etc.), al cirujano disponible en el centro, al médico patólogo que evaluará las muestras, bioquímicos y otros profesionales interesados en el tema etc.

Es importante que la constitución del grupo sea coordinada y la comunicación ágil dentro del mismo. También puede ser de utilidad la realización de actividades formativas a respecto (bibliográficos, ateneos, seminarios, etc.) para la elección consensuada de los sistemas de evaluación e interpretación, la participación de los especialistas quirúrgicos en los procedimientos de imágenes y la comunicación regular de los resultados obtenidos con el protocolo elegido.

Evidentemente, esto será realizado en forma gradual y el entusiasmo en la tarea se incrementará cuando la efectividad en los procedimientos aumente. Si bien es recomendable que los profesionales tengan experiencia en la patología tiroidea, pueden en un principio ser asesorados por grupos de mayor experiencia que los guíen en las prácticas. Para esto no siempre se requieren recursos económicos sino una mirada atenta sobre lo disponible en cuanto a lo edilicio e instrumental y una puesta en conjunto de la factibilidad de realizar los procedimientos necesarios en forma ágil.

La organización será más efectiva si se puede instrumentar todo en un mismo lugar, pero de no poderlo hacer, la comunicación con los centros intervinientes salvará las demoras inherentes a

esta situación. Los impedimentos que puedan surgir en el armado y puesta en marcha del equipo deben ser considerados y presentados a las autoridades pertinentes solicitando los recursos para completar la tarea.

¿Cómo debe ser evaluado un paciente pediátrico con un nódulo tiroideo?

La evaluación de un niño o adolescente con un NT debe incluir la investigación sistemática de cada uno de los siguientes puntos:

- 1. Historia personal y familiar**
- 2. Examen físico**
- 3. Evaluación bioquímica**
- 4. Ecografía**
- 5. Citología: Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF)**
- 6. Estudios moleculares**

Historia personal y familiar

Deben recabarse los datos de la historia clínica familiar y personal, orientando el interrogatorio a la búsqueda de condiciones predisponentes o asociadas al desarrollo de nódulos tiroideos.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de NT benignos y malignos es el antecedente de exposición a Radiación Ionizante (RI), tanto sea por causa médica (radioterapia previa de cabeza y cuello o corporal total por tumores o trasplante de médula ósea) o ambiental (secundaria principalmente a inhalación o ingestión en accidentes nucleares).

La RI induce rearrreglos génicos de las principales vías de señalización intracelular involucradas en la proliferación de las células foliculares tiroideas con activación constitutiva del receptor de la

tirosina cinasa y además reduce la actividad de la tiroperoxidasa tiroidea produciendo disfunción tiroidea.⁷

El riesgo de generar una neoplasia en la célula folicular tiroidea ocurre con cualquier dosis de radiación mostrando una curva de respuesta sigmoidal con un incremento lineal con dosis de hasta 20-25 Gy y un descenso posterior con dosis más altas, probablemente debido a muerte celular.^{8,9} Los niños menores de 10 años y las niñas tienen un riesgo mayor, y éste aumenta dentro de los 5 años de la exposición con un incremento continuo del 2 por ciento anual.^{10,11} Los niños irradiados deben siempre controlar cambios en la función y estructura tiroidea. Si la vigilancia de este grupo de riesgo debe hacerse mediante palpación cervical o ecografía es aún motivo debate.^{5,12}

La predisposición genética constituye, en importancia, el segundo factor de riesgo. El antecedente de historia familiar de CDT en 2 o más familiares de primer grado en ausencia de otros tumores o síndromes sugiere la posibilidad de un carcinoma de tiroides no medular familiar, una condición de causa aún poco clara que incrementa el riesgo de CDT en hermanos y padres. Hasta la actualidad no se ha identificado un gen único responsable, por lo que se considera que podría ser multifactorial.¹³

Existen además ciertos síndromes genéticos familiares con predisposición tumoral debido a mutaciones germinales como el Síndrome PTEN hamartoma tumor (PHTS) (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/), la poliposis adenomatosa familiar (FAP) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>), el Complejo de Carney (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/>) y el Síndrome de DICER 1 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>) con riesgo aumentado para CDT y la neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

books/NBK1257/) con riesgo aumentado para carcinoma medular de tiroides.

Estos síndromes presentan un riesgo variable de desarrollar CDT (35% PHTS, 10% FAP y 16% DICER) y una vez reconocidos en una familia, el seguimiento periódico de los integrantes afectados debe realizarse desde la niñez dado el efecto anticipatorio de presentación de muchos de ellos.

Además, otros factores de riesgo reconocidos son:

- El déficit de yodo, como promotor del CDT, principalmente el subtipo folicular.¹⁴
- La enfermedad tiroidea preexistente especialmente: el hipotiroidismo congénito por dishormonogénesis, en especial pero no exclusivamente en pacientes con inadecuada adherencia al tratamiento y la enfermedad tiroidea autoinmune dado que tanto la tiroiditis linfocitaria crónica como la Enfermedad de Graves predisponen a la formación de nódulos.^{15,16}
- Factores ambientales como la residencia en áreas de actividad volcánica y la exposición a ciertos disruptores endócrinos como fertilizantes y pesticidas.¹⁷
- Las enfermedades asociadas al aumento de los niveles de IGF como el gigantismo y la acromegalia.

Examen físico

La inspección y palpación exhaustiva de la glándula tiroides permite definir las características del NT en cuanto a ubicación, forma, tamaño, consistencia, movilidad y límites. Tanto el pediatra general como el especialista deben incluir la palpación del cuello en el examen físico. Se debe recomendar este procedimiento en las charlas formativas a pediatras y por supuesto se debe

entrenar a los endocrinólogos pediatras en una correcta técnica de palpación.

Además, dado que CDT pediátrico presenta al diagnóstico metástasis loco-regional en más del 50 % de los casos, la palpación sistemática de las adenopatías cervicales es prioritaria.^{2,5} Para ello conviene sistematizar el examen palpatorio teniendo en cuenta las regiones cervicales; esto permitirá sospechar mayor o menor malignidad y sentar precedente para la investigación ecográfica que también incluirá el examen por regiones, poniendo mayor atención en aquello ya identificado por palpación.

Las adenopatías cervicales son extremadamente frecuentes en pediatría debido a procesos infecciosos orofaríngeos comunes en la infancia. Sin embargo, un nódulo tiroideo asociado a una adenopatía yugulo-carotídea o supraclavicular en ausencia de infección orofaríngea es un predictor significativo de malignidad.¹⁸

También es necesario en la evaluación del paciente buscar signos de disfunción tiroidea (hipo- o hipertiroidismo), aunque la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos presentan eutiroidismo. Deben buscarse también síntomas o signos locales de compresión o invasión tumoral como dolor, disfonía, disfagia o disnea.

Adicionalmente, la inspección detallada de la cabeza, la piel y las mucosas permite reconocer signos sugestivos de los síndromes genéticos con predisposición tumoral antes mencionados como macrocefalia, lipomas, malformaciones vasculares y pecas genitales en el PHTS, lentigos en canto interno de ojos, labios y mucosa oral en la FAP y el Complejo de Carney, y neuromas mucosos en labios, boca, lengua y párpados asociado a hábito marfanoide en la Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2 B (NEM 2B).

Evaluación bioquímica

La evaluación bioquímica en un niño con NT debe hacerse siempre y en algunos casos priorizar la solicitud de los estudios de acuerdo con los hallazgos del examen físico. Como ya se mencionó, la mayoría de los niños o adolescentes con un NT conservan una función tiroidea normal (eutiroidismo bioquímico).

No existe un examen del laboratorio tiroideo (excepto la calcitonina) que permita diferenciar benignidad de malignidad de un NT. Entre ellos la determinación de Tirotropina (TSH) sérica puede ayudar a estimar el riesgo de malignidad, dado que el CDT pediátrico es casi en su totalidad bien diferenciado y por lo tanto más probablemente dependiente de TSH (exceptuando el carcinoma medular).

A respecto, distintos estudios han demostrado que, incluso dentro del rango normal, valores crecientes de TSH sérica se asocian a mayor riesgo de malignidad nodular, haciendo de este marcador un predictor independiente de la misma.^{18,19}

Por el contrario, una TSH baja o suprimida sugiere un nódulo autónomo, una condición más frecuentemente asociada a benignidad tanto en adultos como niños.

Otras determinaciones séricas permiten diagnosticar condiciones asociadas:

- Anticuerpos antitiroideos: Anti Peroxidasa Tiroidea (ATPO), Anti Tiroglobulina (ATG), Anti Receptor de TSH (TRAB): son diagnósticos de enfermedad tiroidea autoinmune, una condición asociada un mayor riesgo de desarrollar NT y con cierta evidencia de mayor riesgo para CDT.^{21,22}
- Calcitonina: es marcador de hiperplasia de células C o parafoliculares tiroideas. Debe

solicitar en pacientes con historia familiar o signos clínicos sugestivos de NEM 2B o citología sospechosa de carcinoma medular de tiroides.^{5,6,23}

- El dosaje de tiroglobulina sérica no es imprescindible en la primera evaluación de un nódulo. Si lo será, junto con los anticuerpos anti tiroglobulina si el paciente presenta un CDT ya que ambos serán parámetros de seguimiento.

Imágenes

El centellograma con ^{99m}Tc permite confirmar autonomía cuando la captación del radioisótopo está aumentada en el nódulo y disminuida en el parénquima circundante. Una TSH suprimida es la única indicación de su realización actual en la patología nodular.

La ecografía cervical realizada por un ecografista con experiencia es el mejor método de imágenes para la evaluación de la morfología de la glándula tiroides y de las adenopatías cervicales.

Sería recomendable tener un ecógrafo local en el lugar de trabajo con personal capaz de realizar una ecografía tiroidea e informarla. Sin embargo, dado que existe alta variabilidad inter observador e inconsistencia en los informes ecográficos, es importante que el endocrinólogo esté familiarizado con las imágenes ecográficas para asegurarse que el estudio es completo y su interpretación correcta. Es altamente recomendable tener un estudio con Doppler para evaluar la vascularización nodular.

Las características ecográficas del NT sirven para definir con mayor precisión el riesgo de malignidad. Existen distintos sistemas de puntuación ecográficos utilizados en adultos (*American Thyroid Association (ATA)*, *Thyroid Imaging and Data System (TIRADS)*) con el objetivo de se-

leccionar los pacientes con NT que deben ser punzados. Estos sistemas utilizados en población adulta presentan en pediatría una alta tasa de pérdida del diagnóstico de malignidad. La mayoría apoya la utilización del tamaño del nódulo de pacientes en la selección para la PAAF mientras que **no existe** tal criterio avalado por evidencia en pediatría.^{5,24-26}

Por ello, independientemente del sistema utilizado, el informe ecográfico debe detallar las características del/ los NT e informar:

- Localización.
- Tamaño (incluyendo la medición en los tres ejes sagital, transversal y anteroposterior).
- Composición (hipo, hiper- o isoecoico, o mixto respecto del parénquima que lo circunda).
- Forma (redondeada, más alto que ancho o no (en el corte transversal)).
- Márgenes (bien delimitados, irregulares, lobulados).
- Extensión extra tiroidea.
- Presencia de microcalcificaciones intra nodulares.
- Vascularización intra nodular (periférica o central).
- Características del tejido tiroideo circundante.
- Presencia y características de las adenopatías cervicales por regiones.

Los signos ecográficos sospechosos de malignidad de un NT varían en sensibilidad y especificidad para discernir entre un NT benigno y maligno a saber:

- Hipo ecogenicidad (sensibilidad (S) 52-63%, especificidad (E) 50-84%).
- Microcalcificaciones intranodulares (S 5-63%, E 89-98%).
- Forma más alto que ancho (S 21-26%, E 89-92%).
- Márgenes irregulares (S 52-73%, E 80-94%).
- Vascularización central (S 69-90, E 25-97%) (5,6).

Ninguno aisladamente permite descartar o afirmar malignidad, pero la sumatoria de signos ecográficos aumenta notoriamente la sensibilidad para estimar este riesgo. Como ya se mencionó, a diferencia de los adultos, en los niños no se ha podido comprobar que el tamaño sea estadísticamente diferente entre NT benignos y malignos.

En general un NT predominantemente quístico o esponjiforme, con márgenes definidos, halo completo y vascularización periférica es sugestivo de benignidad, mientras que un NT sólido, hipo ecogénico, de forma redondeada, con bordes irregulares o mal definidos, con microcalcificaciones, extensión extra tiroidea y con vascularización central es altamente sospechoso de malignidad.

Dado que más del 50% de los niños y adolescentes con CDT presentan adenopatías patológicas en el compartimiento central y hasta aprox. 20% en las regiones laterales del cuello, el estudio de estas regiones es fundamental para determinar el riesgo de malignidad de un NT y además ayuda en la planificación de la cirugía posterior.^{2,5,6} Encontrar en ellos quistificación, microcalcificaciones, pérdida del hilio o vascularización periférica, hiper ecogenicidad y forma redondeada indica anormalidad de las adenopatías cervicales.²⁷

El timo intra tiroideo merece una consideración especial en el diagnostico diferencial de un

nódulo tiroideo en niños pequeños. Esta es una condición benigna originada de una migración aberrante del timo durante la embriogénesis que está íntimamente relacionada por su proximidad en la vida intrauterina con el descenso del esbozo tiroideo. El timo intra tiroideo se detecta habitualmente de forma incidental en una ecografía cervical, pudiendo diagnosticarse erróneamente como un NT. El patrón ecográfico característico del tejido tímico normal (hipo ecogénico, bien delimitado con escaso flujo, con finos septos y puntos ecogénicos) permite reconocerlo con facilidad y diferenciarlo de un nódulo tiroideo.^{28,29}

En el estudio de un NT en pediatría no están indicados otros estudios por imágenes como la tomografía por emisión de positrones con 18 FDG.⁵

Citología: Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF)

La Punción aspiración con aguja fina (PAAF) es el estudio que permitirá acceder a la caracterización celular del NT. Es segura, costo-efectiva y tiene muy buena sensibilidad y efectividad, en cifras similares a las observadas en adultos. Siempre debe ser realizada bajo guía ecográfica ya que esto reduce la tasa de falsos negativos.

Dado que se trata de un procedimiento invasivo requiere, especialmente en los niños, una explicación previa detallada al paciente y a su familia para lograr la colaboración del niño y obtener el consentimiento informado. Habitualmente se realiza con anestesia local, aunque en ciertas ocasiones, especialmente en los niños más pequeños, puede requerir pseudo analgesia.

La selección de pacientes pediátricos para PAAF se debe guiar con la estimación del riesgo de malignidad individual. La mayoría de los criterios utilizados en adultos también son válidos para niños, incluyendo en general a:

1) Todo NT mayor de un centímetro.

2) Nódulos subcentimétricos asociados a por lo menos otro hallazgo ecográfico sospechoso y/o asociado a adenopatía cervical patológica y/o evidencia de crecimiento o factores de riesgo positivos.

Las adenopatías cervicales patológicas deben ser puncionadas o realizar una biopsia también, si son accesibles, y en su estudio se debe incluir el dosaje de tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja de punción.

Para que los resultados sean confiables la muestra debe ser suficientemente representativa cumpliendo con los criterios establecidos por Hamburger: mínimo 6 grupos de 10 células foliculares bien conservadas, adecuadamente teñidas y de fácil visualización.

La citología debe informarse utilizando el Sistema de Bethesda utilizado en adultos, que clasifica los hallazgos citológicos en seis categorías asociadas a un cierto riesgo de malignidad orientando la conducta a seguir.³⁰ Utilizando este sistema el citopatólogo puede comunicar los resultados de la punción en forma efectiva y precisa al médico tratante.

Un extendido de punción con un número insuficiente de células foliculares o hemorrágica se informa como categoría Bethesda I o no diagnóstica. Por definición un preparado con esta categoría no tiene suficiente información diagnóstica. Este grupo comprende los quistes simples, en los que los hallazgos ecográficos de ausencia de áreas sólidas ni intramurales orientará el diagnóstico a la benignidad. La presencia del patólogo durante el procedimiento permite establecer si la muestra es adecuada o no y si es necesario repetir la punción, y de esta forma minimizar este resultado.

El Riesgo de malignidad (RM) de esta categoría es

difícil de estimar dado que en general la recomendación es la no intervención. pero asciende en las distintas series hasta un 20% (promedio 13%) lo que esta sobreestimado y sesgado.³⁰

La categoría Bethesda II es aquella que evidencia células foliculares de características benignas. El riesgo de malignidad es bajo. Actualmente se prefiere el término enfermedad folicular nodular al previo de hiperplasia nodular, nódulo adenomatoso o nódulo folicular benigno. Luego existen tres categorías antes denominadas indeterminadas (Bethesda III, IV y V) con un riesgo creciente de malignidad y mayor que en adultos^{31,32} La categoría BIII (FLUS/AUS: lesión folicular o atipia de significado incierto) se asocia con un riesgo de malignidad de hasta 44% y no permite discriminar por los hallazgos cito patológicos si la condición es benigna o maligna.³¹ Los patrones de atipia pueden ser nucleares o arquitecturales, teniendo los primeros mayor riesgo de malignidad. En esta categoría los estudios moleculares empiezan a cobrar relevancia.

Categoría BIV o Neoplasia Folicular comprende aspirados con predominancia de células foliculares con cambios nucleares moderados. Muchas de estas lesiones serán benignas. No se recomienda añadir descripciones de sospecha de malignidad. Una excepción es la variante oncócica que, de ser reconocida, debe ser informada por su mayor riesgo. En esta categoría puede estar el carcinoma medular cuyas características también deben ser tenidas en cuenta e informadas. El riesgo de malignidad es claramente mayor que en adultos y asciende al 71%.³¹

BV o sospechoso de malignidad es una categoría que se informa cuando los hallazgos cito patológicos son preocupantes para CDT, linfoma u otra neoplasia; el riesgo de malignidad es semejante a los adultos (alrededor del 75%) (31). Sin embargo, el informe en general incluye la leyenda sospechosa para carcinoma papilar de tiroides y

por último, la categoría Bethesda BVI o maligna con un riesgo de malignidad cercano al 100%.

La principal causa de falsos positivos en la PAAF es la tiroiditis linfocitaria crónica, mientras que los falsos negativos (FN) se asocian con nódulos grandes (>4 cm) o subcentimétricos. La toma de múltiples muestras en los nódulos grandes reduce los FN.

Estudios Moleculares

Con el objetivo de disminuir la dependencia de la cirugía diagnóstica en NT con citología indeterminada (B III, IV, V) existe una creciente evidencia de la utilidad de los estudios moleculares utilizados en adultos (paneles de oncogenes y paneles de genes asociados a benignidad). Estos estudios moleculares serían útiles para estimar el riesgo de malignidad y decidir la conducta terapéutica más apropiada (lobectomía vs tiroidectomía total).

Si bien las anomalías moleculares subyacentes del CDT difieren en niños y adultos, la detección mediante PAAF de fusiones génicas indeterminadas del receptor de tirosina cinasa (RET/PTC, NTRK, ALK) y, principalmente en adolescentes, de mutaciones puntuales en oncogenes (en especial BRAF), correlacionan con una alta probabilidad de malignidad e incrementan el valor predictivo positivo, similar a lo observado en adultos.³⁴⁻³⁶ Otras mutaciones (RAS, DICER1 y PTEN) pueden hallarse tanto en NT malignos como benignos, lo que destaca la importancia de interpretar estos resultados en el contexto clínico de cada paciente.

Lamentablemente estos estudios no están disponibles por el momento en nuestro medio en la práctica clínica habitual. En la mayoría de los centros que lo realizan el estudio se hace en el tumor extraído por cirugía y aun no existe experiencia asistencial en realizar esto en la citología para guiar la conducta.

¿Cuál es el algoritmo sugerido para la evaluación del nódulo tiroideo y la conducta terapéutica?

Resumiendo lo expuesto anteriormente, la evaluación de un niño con un NT (**Cuadro 1**) debe incluir la realización de una completa historia clínica, un exhaustivo examen físico, la evaluación bioquímica y la confirmación mediante una ecografía cervical.

Si la TSH sérica se encuentra por debajo del rango de referencia se debe solicitar un centellograma tiroideo con ^{99m}Tc para evaluar autonomía.

Los NT autónomos se asocian con mutaciones activantes del receptor de la TSH o en menor medida, de la subunidad alfa de la proteína G. En pediatría se ha reportado CDT incidental en hasta el 29% de los pacientes con nódulo tiroideo autónomo, por lo que los niños con estos hallazgos deben realizar también PAAF con aguja fina previo a la cirugía.^{5,20}

Si por el contrario la TSH se encuentra normal o alta se estimará el riesgo de malignidad con todos los antecedentes más los signos ecográficos sugestivos mencionados y se seleccionarán los NT que requieren PAAF de acuerdo con los criterios expuestos.

Los NT que no sean punzados deben ser vigilados clínica y ecográficamente para evaluar su evolución.

Ante una **PAAF no diagnóstica (BI)** se debe evaluar repetir la PAAF si el nódulo persiste y si el resultado se repite la conducta apropiada será la lobectomía diagnóstica.

En el NT **con PAAF BENIGNA (BII)** se sugiere la vigilancia periódica clínica y ecográfica con un intervalo de aproximadamente 4 a 6 meses. El porcentaje de falsos negativos en esta categoría varía entre 3 y 5 por ciento y se relaciona prin-

Cuadro 1. Resumen de recomendaciones

Evaluación inicial:
• Historia personal y familiar • Examen físico • Evaluación bioquímica: función tiroidea y anticuerpos antitiroideos, calcitonina en casos especiales (historia familiar o signos clínicos sugestivos de NEM 2B o citología sospechosa de carcinoma medular de tiroides)
Ecografía tiroidea y cervical con Doppler
• Descripción detallada de las características del NT y de las estructuras ganglionares del cuello por regiones (I-VI) • Localización, tamaño, composición, forma, márgenes, extensión extra tiroidea, presencia de microcalcificaciones intra nodulares, patrón vascular, características del tejido tiroideo circundante, adenopatías cervicales por regiones
Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF)
• Realizar siempre con guía ecográfica y con presencia de patólogo • Punzar las adenopatías cervicales patológicas si son accesibles (citología y determinación de tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja de punción) • Muestra representativa: criterios de Hamburger (mínimo 6 grupos de 10 células foliculares bien conservadas) • Informe del resultado con Clasificación de Bethesda 2023
Conducta terapéutica: individualizada
• Si la TSH está suprimida ($<0.5\text{mUI/L}$): realizar centellograma con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para evaluar autonomía. En caso de NT autónomo: se recomienda la cirugía en la mayoría de los niños • Si la TSH se encuentra normal o alta: estimar el riesgo de malignidad (antecedentes + clínica+ laboratorio + signos ecográficos) y seleccionar los NT que requieren PAAF • Manejo del NT de acuerdo con la citología: • BI: correlacionar con hallazgos ecográficos para evaluar necesidad de repetir, eventual lobectomía diagnóstica si se repite el resultado. • BII: vigilancia clínica/ecográfica. Ante evidencia de crecimiento y/o hallazgos ecográficos sospechosos repetir PAAF. • BIII y IV: cirugía diagnóstica; considerar repetir PAAF. • BV: cirugía en todos los casos • BVI: tiroidectomía total más vaciamiento compartimiento VI. Evaluar TAC de cuello y tórax con contraste. • NT no seleccionado para PAAF: vigilancia clínica/ecográfica cada 4-6 meses • El tratamiento supresivo con hormona tiroidea no está indicado en niños eutiroideos con un NT

principalmente con el tamaño del NT: mayor a 4 cm o inferior a 1 cm. La toma de múltiples muestras en los nódulos grandes reduce los FN.

Los criterios para considerar repetir la PAAF son:

- Discordancia con los hallazgos ecográficos (sospechosos).
- Evidencia de crecimiento (aumento en un 50 % del volumen o del 20% en dos dimensiones).

El tratamiento supresivo con hormona tiroidea no ha demostrado un efecto beneficioso claro en la reducción del tamaño de un NT, por lo que su uso no se recomienda.⁵

Una citología **indeterminada (B III o IV)** tiene un mayor riesgo de malignidad en niños que en adultos y esto justifica una conducta más agresiva (lobectomía para el NT único o tiroidectomía para el bocio multinodular)^{4,30,31}

Las guías de la ATA sugieren la cirugía diagnóstica antes de repetir la PAAF, sin embargo, un

estudio reciente de Cherella y col. obtuvo hasta un 30 por ciento de resultados B II al repetir las punciones B III, por lo que en estos casos repetir la punción sería otra opción.³² Si el paciente tiene factores de riesgo o la PAAF resulta **BV**, el riesgo de malignidad es más alto y amerita la conducta quirúrgica diagnóstica.

En el caso de tener una PAAF incierta e indicación de cirugía, la biopsia transquirúrgica por congelación decidirá la conducta final a seguir.

Para ello es útil que el endocrinólogo presencie la cirugía y el patólogo esté alerta de la realización del procedimiento. En caso de presentar un resultado benigno, la cirugía será de menor extensión, pero siempre se estará atento a los resultados diferidos de la biopsia que ratificarán la benignidad o sugerirán una reintervención para ampliar la resección realizada si los resultados finales fueran de malignidad. (Se pondrá especial atención en la evaluación de la cápsula y los vasos en el caso de las neoplasias foliculares).

Los NT con citología **BVI** tienen un riesgo de malignidad cercano al 100 %, por lo que requieren adicionalmente una evaluación citológica y/o ecográfica de los compartimientos ganglionares cervicales y eventualmente TAC de cuello y tórax con contraste previos al tratamiento quirúrgico. Hasta el momento la conducta quirúrgica recomendada en estos casos es la **TIROIDECTOMÍA TOTAL CON VACIAMIENTO DEL COMPARTIMIENTO CENTRAL**.⁵

La cirugía debe ser en lo posible realizada por un cirujano especialista en cabeza y cuello, pediátrico o no, pero de alto volumen (lo que significa que realiza un número considerable de procedimientos por año). Esto disminuye mucho el riesgo de morbilidad postquirúrgica, especialmente el hipoparatiroidismo definitivo y la lesión de estructuras nerviosas o linfáticas del cuello. Sin embargo, en grupos en formación, los cirujanos

pueden ser entrenados por otros de más experiencia hasta lograr un caudal propio de trabajo. Es necesario también contar con un protocolo de acción para el hipoparatiroidismo postquirúrgico, ya disponible en la literatura.³³

CONCLUSIONES

Los nódulos tiroideos son un motivo de consulta cada vez más frecuente en pediatría. Considerando su mayor riesgo de malignidad requieren un abordaje individualizado, sistemático y estratificado.

Es importante que los endocrinólogos que reciban estos pacientes estén actualizados y capacitados para la atención inicial. Se insiste en la conformación de un equipo multidisciplinario (endocrinólogo, ecografista, patólogo, cirujano) que reciban pacientes con NT sospechosos o con factores de riesgo para un adecuada vigilancia o tratamiento y en el seguimiento de un protocolo consensuado para ganar efectividad en la resolución de la patología.

REFERENCIAS

- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Jun;13(2):427-453. doi: 10.1677/erc.1.00882. PMID: 16728572.
- Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3238–3245.
- Howlader, N.; Noone, A.M.; Krapcho, M.; Miller, D.; Brest, A.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; Mariotto, A.; Lewis, D.R.; et al. (Eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2019.
- Papendieck, Patricia, Gruñeiro-Papendieck, Laura, Venara, Marcela, Acha, Oscar, Maglio, Silvana, Bergadá, Ignacio and Chiesa, Ana. Differentiated thyroid carcinoma: presentation and follow-up in children and adolescents. vol. 24, no. 9-10, 2011, pp. 743-748. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2011.241>
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benavenga S, Cerutti JM, Dinanuer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; American

- Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-759. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.
12. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, Piccardo A, Sobrinho-Simões M, Takano T, Paul van Trotsenburg AS, Verburg FA, van Santen HM. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6): e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146. PMID: 36228315; PMCID: PMC9716393.
 13. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, Codini M, Beccari T, Ambesi-Impiomato FS, Curcio F. Radiation and Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):911. doi: 10.3390/ijms18050911. PMID: 28445397; PMCID: PMC5454824.
 14. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010; 174:741–752
 15. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3240–3247
 16. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:925–934
 17. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 2010; 31:756–773
 18. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treat Rev* 2018; 63:28–39
 19. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):943-950. doi: 10.1007/s40618-020-01435-x. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025555; PMCID: PMC8049908.
 20. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res* 2015; 18:8. doi: 10.1186/s13044-015-0020-8. PMID: 26146517; PMCID: PMC4490680.
 21. Ren PY, Liu J, Xue S, Chen G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: the clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian J Surg* 2019; 42:112–119
 22. Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: the role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy. *Horm Res Paediatr* 2015; 83:408-13
 23. Alsen M, Sinclair C, Cooke P, Ziadkhanpour K, Genden E, van Gerwen M. Endocrine Disrupting Chemicals and Thyroid Cancer: An Overview. *Toxics* 2021;9(1):14. doi: 10.3390/toxics9010014. PMID: 33477829; PMCID: PMC7832870.
 24. Papendieck P, Gruneiro-Papendieck L, Venara M, et al. Differentiated thyroid cancer in children: prevalence and predictors in a large cohort with thyroid nodules followed prospectively. *J Pediatr* 2015; 167:199–201
 25. Nieto, H., & Boelaert, K. (2016). WOMEN IN CANCER THEMATIC REVIEW: Thyroid-stimulating hormone in thyroid cancer: does it matter? *Endocrine-Related Cancer*, 2016;23(11): T109-T121. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0328>
 26. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(6):823-830. doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.823. PMID: 12099393.
 27. Hu X, Wang X, Liang Y, Chen X, Zhou S, Fei W, Yang Y, Que H. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12(13):937871. doi: 10.3389/fendo.2022.937871.
 28. Kevin J. Kovatch, Andrew J. Bauer, Elizabeth J. Isaacoff, Kara K. Prickett, N. Scott Adzick, Ken Kazahaya, Lisa M. Sullivan, Sogol Mostoufi-Moab; Pediatric Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: The Role of Ultrasound in Selecting Patients for Definitive Therapy. *Horm Res Paediatr* 2015;83 (6):408–413. <https://doi.org/10.1159/000381185>
 29. Fugazzola L, di Stefano M, Censi S, Repaci A, Colombo C, Grimaldi F, Magri F, Pagotto U, Iacobone M, Persani L, et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021; 44:587–97. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01356-9>
 30. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Wassner AJ, Asch E, Cherella CE, Smith JR, Frates MC. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for Pediatric Thyroid Nodules. *Radiology*. 2020;294(2):415-420. doi: 10.1148/radiol.2019191326. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821121.
 31. Scappaticcio L, Maiorino MI, Iorio S, Docimo G, Longo M, Grandone A, Luongo C, Cozzolino I, Piccardo A, Trimboli P, Miraglia Del Giudice E, Esposito K, Bellastella G. Exploring the Performance of Ultrasound Risk Stratification Systems in Thyroid Nodules of Pediatric Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5304. doi: 10.3390/cancers13215304. PMID: 34771467; PMCID: PMC8582568.
 32. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, et al. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol* 2018; 48:74–84
 33. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and

- Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1–133
34. Fukushima T, Suzuki S, Ohira T, et al. Prevalence of ectopic intrathyroidal thymus in Japan: the Fukushima health management survey. *Thyroid* 2015; 25:534–537
 35. Pérez Moreno J: Timo intratiroideo ectópico como causa de nódulo tiroideo solitario. *Anales de Pediatría* 2013;78(1):64-65
 36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.023>.
 37. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Jul 8. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub ahead of print. PMID: 37427847.
 38. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, Frates MC, Benson CB, Moore FD, Barletta JA, Hollowell M, Smith JR, Alexander EK, Cibas ES, Wassner AJ. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid* 2019;29(8):1097-1104 doi: 10.1089/thy.2018.0728. PMID: 31298618; PMCID: PMC6707031.
 39. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(5):266-274
 40. Feire A, Ropelato MG, Papendieck P et al. Improving safety in paediatric thyroidectomy by PTH measurements *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):760-765. doi: 10.1111/cen.14552. Epub 2021 Jul 16
 41. Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46:389–403
 42. Gallant J, Chen S, Ortega CA, et al. Evaluation of the Molecular Landscape of Pediatric Thyroid Nodules and Use of a Multigene Genomic Classifier in Children. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1323–1327
 43. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1655
 44. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in Pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012; 120:342–350