

MANEJO DE LAS HIPERTIROTROPINEMIAS EN UNA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Máster “Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo” Curso 2014 – 2015.

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA – SEPTIEMBRE 2015

AUTOR:

ESTHER MARÍA PERALTA RUFAS. MIR Pediatría Hospital Infantil Universitario “Miguel Servet”.

TUTORES ACADÉMICOS:

FELICIANO J. RAMOS FUENTES. Catedrático de Pediatría de la Universidad de Zaragoza. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

ANTONIO DE ARRIBA MUÑOZ. Unidad de Endocrinología pediátrica. Hospital Infantil Universitario “Miguel Servet”.

TÍTULO: Manejo de las hipertirotropinemias en una Consulta de Endocrinología Pediátrica

AUTOR: Esther María Peralta Rufas. **DNI:** 72997851-Z

TUTOR/ES ACADÉMICO/S:

Feliciano J. Ramos Fuentes. **DNI:** 08795117-D

Antonio De Arriba Muñoz. **DNI:** 04210627-V

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Pediatría.

CENTRO DE REALIZACIÓN: Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

RESUMEN:

La hipertirotropinemia se define como la presencia de una elevación de TSH junto a concentraciones de T4 libre normales, sin síntomas o signos de hipotiroidismo. La prevalencia en la edad pediátrica es claramente inferior a la de la edad adulta (aproximadamente un 2%), siendo escasos los estudios epidemiológicos en la población infantil. Su etiología puede ser debida a procesos intercurrentes, ingesta de alimentos o fármacos, sobrepeso u obesidad, retraso del crecimiento intrauterino, patología psiquiátrica aguda, insuficiencia renal o suprarrenal no tratadas o errores de laboratorio. La causa más frecuente de diagnóstico de patología a partir de una hipertirotropinemia es la tiroiditis autoinmune. Para realizar el diagnóstico se debe confirmar la elevación de TSH en dos analíticas separadas al menos 3-4 meses, determinándose también la T4 libre y los anticuerpos antitiroideos.

El objetivo principal de este trabajo es analizar los factores de riesgo de aparición de patología tiroidea en pacientes remitidos a una consulta de Endocrinología Pediátrica por hallazgo de hipertirotropinemia y de sus características epidemiológicas, así como realizar un algoritmo de manejo de las hipertirotropinemias infantiles.

Concluyendo, la hipertirotropinemia en la edad pediátrica es con frecuencia, un proceso benigno que parece tener bajo riesgo de evolución hacia hipotiroidismo.

Los factores de riesgo encontrados en este trabajo de evolución a patología tiroidea han sido el sexo femenino, la presencia de bocio o de alteraciones ecográficas tiroideas, una TSH al diagnóstico mayor o igual a 8.75 μ UI/mL, la presencia de

anticuerpos antitiroideos positivos y la presencia de síntomas sugestivos de hipotiroidismo.

PALABRAS CLAVE: Hipertirotropinemia, hipotiroidismo subclínico, TSH, bocio, anticuerpos antitiroideos.

ABSTRACT: Hyperthyrotropinemia is defined by elevated TSH and normal free T4, without signs and symptoms of hypothyroidism. Its prevalence in pediatric population is clearly lower than in adults (approximately 2%) and there are a few epidemiological studies in this group of age.

The etiology might be caused by intercurrent processes, food or pharmacological ingest, overweight and obesity, IUGR, psychiatric acute pathology, renal or suprarenal insufficiency or laboratory mistakes. The most frequent pathologic diagnosis from a hyperthyrotropinemia is the autoimmune thyroiditis. To secure diagnosis you must confirm THS elevation in two blood tests separately at least 3-4 months, adding as well free T4 and antithyroid antibodies.

The main objective of this work is to analyze risk factors of developing thyroid pathology in patients referred to an Endocrinology Pediatric Unit by finding hyperthyrotropinemia and its epidemiological characteristics; as well as making and alorhythm for handling the pediatric hyperthyrotropinemia.

Concluding, hyperthyrotropinemia in pediatric population is frequently a benign process that has a low rate in becoming a hypothyroidism.

In this work we found that the risk factors of developing thyroid pathology are the female sex, goiter presence or ecographic changes, TSH at the diagnosis more or equal than 8.75 $\mu\text{UI/mL}$, the presence of antithyroid antibodies and symptoms suggesting hypothyroidism.

KEYWORDS: Hyperthyrotropinemia, subclinical hypothyroidism, TSH, goiter, antithyroid antibodies.

ÍNDICE:

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

1.1 INTRODUCCIÓN

1.1.1 La glándula tiroides y el eje hipotálamo – hipofisario – tiroideo *p. 1*

1.1.2 Hormona hipofisaria estimulante del tiroides, tirotropina o TSH
p.3

1.2 ¿HIPERTIROTROPINEMIA O HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?

1.2.1 Conceptos y frecuencia *p.5*

1.2.2 Etiología de la hipertirotrópinemia *p.5*

1.2.3 ¿Cuándo debe realizarse el cribado poblacional de disfunción
tiroidea en la población pediátrica? *p.8*

1.2.4 Clínica *p.9*

1.2.5 Diagnóstico *p.9*

1.2.6 Evolución y tratamiento *p.10*

1.3 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO *p.11*

2. OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL *p.12*

2.2 SECUNDARIOS *p.12*

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES

3.1.1 Criterios de inclusión *p.13*

3.1.2 Criterios de exclusión *p.13*

3.2 RECOGIDA DE DATOS

3.2.1 Procedimiento de recogida de datos *p.13*

3.3 VARIABLES Y MÉTODOS DE MEDIDA *p.14*

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO *p. 16*

3.5 ASPECTOS ÉTICOS *p. 17*

3.6 CRONOGRAMA *p. 17*

3.7 PRESUPUESTO *p. 17*

4. RESULTADOS

4.1 PACIENTES SELECCIONADOS *p.18*

4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

4.2.1 Distribución por edad y sexo *p.18*

4.2.2 Procedencia y motivo de solicitud de función tiroidea *p.18*

4.2.3 Antecedentes familiares y personales y sintomatología clínica *p.21*

4.2.4 Datos de la exploración física *p.22*

4.2.5 Pruebas complementarias realizadas *p.24*

4.2.6 Distribución por diagnósticos endocrinológicos finales *p.26*

4.2.7 Tiempo de normalización de la TSH *p.27*

4.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES DE LOS DATOS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO *p.28*

5. DISCUSIÓN *p.33*

6. CONCLUSIONES *p.41*

7. BIBLIOGRAFÍA *p.42*

ABREVIATURAS EMPLEADAS:

- TSH: Hormona estimulante del tiroides, tirotropina
- T4: Tiroxina, 3,5,3',5'-I –Tetrayodotironina
- IUGR: Intrauterine growth restriction
- T3: 3,5,3'-I -Triyodotironina
- TRH: Hormona hipotalámica liberadora de tirotropina
- TG: Tiroglobulina
- rT3: T3 inversa
- IMC: Índice de masa corporal
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- SDS/DE: Desviaciones estándar
- L-Tiroxina: Levotiroxina
- Acs Anti-T: Anticuerpos antitiroglobulina
- Acs Anti-P: Anticuerpos antiperoxidasa
- Acs Anti-TSI: Anticuerpos anti receptor de TSH
- IC 95%: Intervalo de confianza del 95%
- p: Nivel de significación estadística
- n: Número total de pacientes
- TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- Máx: Máximo/a; Mín: Mínimo/a
- \bar{X} : Media aritmética
- Dx: Diagnóstico
- FR: Factor de riesgo
- RR: Riesgo relativo

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA:

1.1 INTRODUCCIÓN:

1.1.1 La glándula tiroides y el eje hipotálamo – hipofisario – tiroideo ^{1,2,3}:

La glándula tiroides es un órgano corporal especializado en la secreción de hormonas tiroideas, principalmente la 3,5,3',5'- I – tetrayodotironina (Tiroxina, T4) y una menor cantidad de 3,5,3'- I – triyodotironina (T3), que se origina a partir de la desyodación extratiroidea de T4. Estas hormonas tiroideas intervienen de forma decisiva en la regulación del crecimiento y desarrollo cerebral normal, en el crecimiento somático y en la regulación de numerosos procesos metabólicos. Para lograr la síntesis de hormonas tiroideas en cantidad suficiente como para satisfacer la demanda de los tejidos periféricos se requiere una glándula tiroidea desarrollada normalmente, un aporte nutricional de yodo adecuado y una serie de reacciones bioquímicas secuenciales controladas a su vez, por mecanismos de regulación positiva y negativa a nivel hipotálamo hipofisario.

El desarrollo anatómico del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo tiene lugar durante el primer trimestre del embarazo. El tiroides es una glándula impar situada en la cara anterior del cuello, que consta de dos lóbulos unidos por un istmo recubiertos por una cápsula fibrosa. Se encuentra perfectamente irrigado, presentando un flujo sanguíneo por gramo de tejido de los mayores del organismo (tan solo por detrás de glomus carotídeo y riñón); procedente de las arterias tiroideas superiores (ramas de la arteria carótida externa) e inferiores (ramas de la arteria subclavia). Una extensa red capilar envuelve los folículos tiroideos, formando un plexo perifolicular también con vasos linfáticos abundantes.

Los componentes esenciales del sistema regulador de la función tiroidea son la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH), la tirotropina u hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) y la triyodotironina. La TRH y la TSH tienen un efecto estimulador, mientras que la T3 ejerce un efecto inhibidor.

El eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo se representa gráficamente en la figura 1.

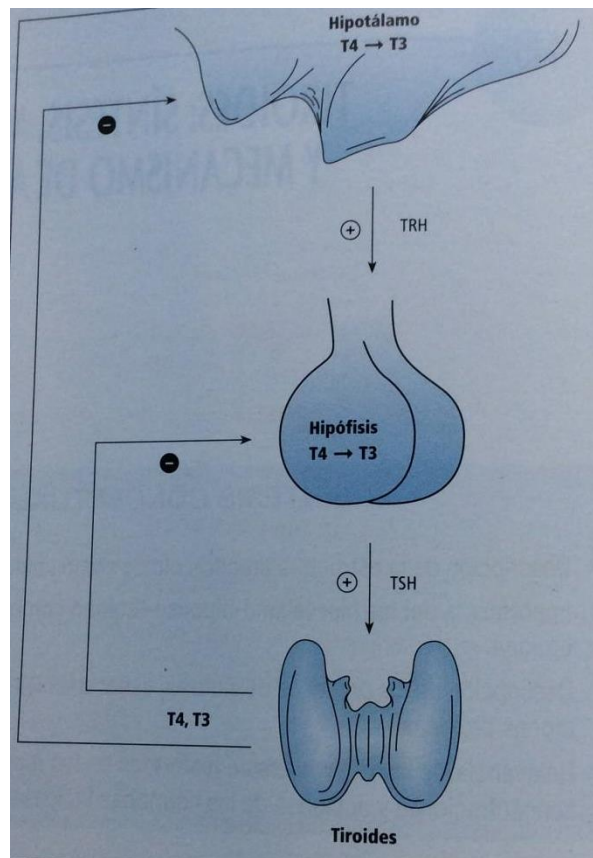


Figura 1. Eje hipotálamo – hipofisario-tiroideo y su sistema de retroalimentación ¹.

La TRH es un tripéptido que se almacena en la eminencia media del hipotálamo, segregándose desde dicho lugar al sistema venoso portal hipofisario y estimulando la secreción de la TSH, al fijarse específicamente a los receptores de la membrana hipofisaria y activar el sistema adenilciclase produciendo una exocitosis de los gránulos que contienen TSH producida por las células tirotropas de la adenohipófisis. La TSH activa a su vez el sistema adenilciclase al unirse a sus receptores situados en la glándula tiroidea regulando así la síntesis y liberación a la circulación periférica de las hormonas tiroideas (T4 y T3). Si la estimulación de la glándula tiroidea por la TSH se mantiene de manera crónica con niveles superiores a los normales, se produce una hiperplasia glandular y bocio. La síntesis de estas hormonas en la glándula tiroidea se realiza siguiendo varias etapas: captación de yodo, síntesis de tiroglobulina, organificación de yoduro e hidrólisis de tiroglobulina. La tiroglobulina (TG) es la proteína precursora y de almacenaje de las hormonas tiroideas dentro del tiroides. El 80% de la T3 se deriva de la desyodación extratiroidea de T4,

como se ha comentado anteriormente; el resto se segrega por la glándula tiroidea. La T4 se convierte también en pequeñas cantidades de T3 inversa (rT3). Las hormonas tiroideas T3 y T4 están unidas reversiblemente en sangre a proteínas transportadoras, principalmente globulinas fijadoras de tiroxina, y en menor medida a prealbúminas fijadoras de tiroxina y albúmina. La T3 y T4 libres son las formas metabólicas activas y los mejores indicadores del estado de las hormonas tiroideas.

En el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo existe un mecanismo de retroalimentación autorregulado: Tanto T3 y T4 séricas como libres ejercen una retroalimentación inhibitoria sobre la secreción hipofisaria de TSH y sobre la liberación de TSH mediada por la TRH hipotalámica. Así pues, cuando disminuyen las concentraciones séricas de T3 y T4 aumenta la tasa plasmática de TSH al perderse la acción inhibitoria de las hormonas tiroideas.

1.1.2 Hormona hipofisaria estimulante del tiroides, tirotropina o TSH^{1,2,4}:

La TSH es la principal reguladora de los estados morfológico y funcional del tiroides. Es una glucoproteína compuesta por dos subunidades alfa y beta, cuyos genes están localizados en los cromosomas 6 y 1 respectivamente; y segregada por las células tirotropas de la porción anteromedial de la adenohipófisis. Ésta controla el crecimiento de las células tiroideas y la producción hormonal de la glándula uniéndose a un receptor TSH específico localizado en la membrana celular basolateral de cada célula tiroidea. Esta unión activa el sistema proteína G – adenilciclasa- AMP cíclico y el sistema fosfatidilinositol para la transducción de señales, mediando estos dos sistemas en la mayoría de sus acciones biológicas.

Las principales acciones de la TSH incluyen: cambios en la morfología de la célula tiroidea, crecimiento celular, metabolismo del yodo y otros efectos metabólicos que median en la producción de hormonas tiroideas; así como otros efectos adicionales en la glándula, que incluyen la estimulación de la captación de glucosa, consumo de oxígeno y oxidación de glucosa.

En el suero normal, la concentración de TSH se encuentra a concentraciones del orden de 0,5-5 mU/L; siendo su vida media plasmática de aproximadamente 30 minutos y el índice de producción en el ser humano de aproximadamente 40 a 150 mU/L al día.

La medición de la concentración plasmática de TSH se ha convertido en la piedra angular en la evaluación del estado funcional tiroideo en pediatría. Toda alteración de

T3 y T4 libres da lugar a cambios en la concentración de TSH, existiendo una correlación logarítmica fundamentalmente entre los niveles séricos de TSH y T4. Así pues, niveles altos de T3 y T4 libres inhiben la síntesis y liberación de TSH; y viceversa, niveles bajos de hormonas tiroideas libres estimulan la síntesis y liberación de la TSH. Un aspecto a destacar es que el aumento de la concentración sérica de TSH es un indicador precoz y sensible de la reserva tiroidea disminuida, ya que se comienza a elevar incluso antes de que descendan los niveles de T4 séricos de forma significativa. Cuando la función tiroidea está patológicamente deprimida hablamos de hipotiroidismo, y cuando la función tiroidea está patológicamente incrementada hablamos de hipertiroidismo.

Así pues, sabemos que los niveles séricos de TSH sirven como cribado para identificar pacientes con disfunción tiroidea pero no como valor único y aislado, sino conjuntamente a la determinación de hormonas tiroideas, ya que los niveles séricos de TSH simplemente son un reflejo indirecto del aporte de hormonas tiroideas y por si mismos no nos permiten hacer un diagnóstico concluyente de un trastorno específico de la producción de dichas hormonas.

Existen múltiples factores que influyen en la producción y secreción de TSH y hormonas tiroideas: temperatura ambiente, exposición a la luz solar, niveles séricos de minerales (yodo, litio, calcio, selenio, etc.), ciertos alimentos, edad, estadio puberal, índice de masa corporal (IMC), altitud, estrés emocional o físico, múltiples fármacos y enfermedades intercurrentes. Conocerlos es fundamental para interpretar de manera correcta los resultados de las determinaciones analíticas que realicemos.

La TSH circulante además, muestra dos tipos de variaciones. Las variaciones pulsátiles, que se caracterizan por fluctuaciones a intervalos de 1-2 horas; y las variaciones circadianas, que se caracterizan por un brote nocturno que precede al inicio del sueño y que al parecer es independiente del ritmo circadiano del cortisol y de las fluctuaciones séricas de las concentraciones de hormonas tiroideas. Cuando el inicio del sueño se retrasa, el brote nocturno de TSH es más intenso y prolongado; y el inicio precoz del sueño se asocia a un brote de menor magnitud y duración.

1.2 ¿HIPERTIROTROPINEMIA Ó HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?:

1.2.1 Conceptos y frecuencia ⁵:

El término hipotiroidismo subclínico fue acuñado por *Evered y Hall* en 1972 para definir la presencia de una elevación de TSH junto a concentraciones de T4 libre normales, en ausencia de síntomas y signos de hipotiroidismo. Sin embargo, la primera controversia surge en su definición, ya que, si bien es cierto que la mayoría de los pacientes no presentan sintomatología clínica, también lo es que algunos presentan síntomas inespecíficos relacionados con este hallazgo. Por tanto, y dado que se trata de un diagnóstico bioquímico y no clínico, parece que hoy en día se prefiere el uso del término de hipertirotropinemia para definir esta situación, reservando el término hipotiroidismo subclínico para cuando se acompaña de síntomas leves de hipotiroidismo como astenia, estreñimiento, sequedad de piel, alteraciones menstruales, etc.

La hipertirotropinemia hoy en día es un diagnóstico común que puede aparecer a cualquier edad, sin embargo es más frecuente en mujeres y ancianos y en la raza blanca. Su prevalencia global oscila entre el 4 y el 10%, variación justificada por factores tales como: el umbral de la concentración plasmática de TSH utilizado para definirlo, el nivel de yodación, el tipo de población analizada y la edad. En la infancia disponemos de pocos datos epidemiológicos, pero parece ser mucho menor; su incidencia se ha establecido en 5-6 nuevos casos por cada 6000 nacimientos y en la infancia y adolescentes sería inferior al 2%. Para realizar un adecuado manejo de esta situación, es importante conocer cómo y hacia donde puede evolucionar y cuando debe instaurarse un tratamiento.

1.2.2 Etiología de la hipertirotropinemia ^{1,3-5}:

La causa de este aumento es multifactorial y se debe tener en cuenta la gran variabilidad de las determinaciones analíticas. Los avances en las determinaciones hormonales han cambiado nuestra visión sobre las capacidades de diagnóstico y tratamiento. Podemos diagnosticar patologías que antes pasaban desapercibidas, pero también podemos diagnosticar y tratar a personas que no tienen alterada la función tiroidea, con la consiguiente repercusión en los costes sanitarios y percepción del estado de salud de los pacientes y sus familias.

Entre las posibles causas de hipertirotropinemia encontramos:

- Enfermedades intercurrentes no tiroideas, tanto en fase aguda como en la fase de convalecencia. Esta elevación se normaliza con la recuperación del paciente; y es considerada como un cambio secundario adaptativo.
- Adaptación fisiológica a cambios de temperatura. La respuesta hormonal a los cambios de temperatura es mediada por el sistema hipotálamo-hipofisario, produciéndose liberación de TSH en situaciones de disminución de temperatura.
- Alimentos: Para que el organismo pueda formar unas cantidades normales de hormona tiroidea se requiere la disponibilidad de unas cantidades adecuadas de yodo exógeno. Existen múltiples alimentos que pueden interferir con la absorción de yodo, como son la soja y sus derivados, la tapioca, vegetales como col, coliflor, rábano, brócoli, nabo, apio...
- Ingesta de fármacos: Numerosos fármacos pueden producir disfunción tiroidea mediante diversos mecanismos: interferencia en la vía central dopaminérgica (metoclopramida, domperidona); disminución de la captación de yodo (litio, perclorato); bloqueo de la organificación del yodo (propiltiouracilo, metimazol, interferón); por su alto contenido en yodo (antisépticos, contrastes yodados, amiodarona, antitusígenos); aumento del metabolismo hepático de T4 y T3 (fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamacepina); disminución de la conversión de T4 a T3 (estrógenos, tamoxifeno); disminución de la absorción de T4 (sulfato ferroso, carbonato cálcico, colestiramina, sucralfato, orlistat, inhibidores de la bomba de protones, resinas de intercambio iónico); y otros mecanismos (valproato)
- Sobrepeso / obesidad: De un 10 a un 23% de los niños con obesidad o sobrepeso presentarán elevación de la TSH sérica; esto es debido a la elevación de leptina sérica que ocurre en estos sujetos, que produce un estímulo para aumentar la transcripción de TRH, de forma que se produce TSH en mayor cantidad. Así pues, la hipertirotropinemia en estos sujetos es más una consecuencia del exceso de peso que una causa de ello. Esta elevación se normaliza tras la pérdida de peso.
- Niños con retraso de crecimiento intrauterino: Estos niños presentan una exagerada respuesta a la TRH que se interpreta como una alteración del circuito de regulación de la TSH.
- Insuficiencia renal o suprarrenal no tratada.

- Patología psiquiátrica aguda (depresión, psicosis aguda, etc): Se han descrito elevaciones de TSH con o sin cambios en los valores de T4 libre en pacientes con patología psiquiátrica, sin poderse precisar bien el mecanismo por el que estas alteraciones se producen.
- Anticuerpos heterófilos que interfieren con el ensayo utilizado para medir la TSH, dando lugar a falsas determinaciones de TSH elevada. Estos anticuerpos pueden persistir años, lo que hay que tener en consideración en estos individuos.
- Otros errores de medición en el laboratorio

Las situaciones clínicas comentadas anteriormente producirán una hipertirotropinemia transitoria que se resuelve de forma espontánea en la mayoría de los casos; sin embargo existen otras causas de hipertirotropinemia que pueden derivar de forma más frecuente a hipotiroidismo adquirido, y son:

- Tiroiditis autoinmune: Es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en poblaciones sin déficit de yodo.
- Déficit de yodo: Como se ha comentado previamente, sin un aporte adecuado de yodo, las hormonas tiroideas no se sintetizan en cantidad adecuada. Se sabe que la ingesta diaria de yodo es muy variable en todo el mundo, dependiendo tanto del contenido en yodo de la tierra y el agua como de las costumbres dietéticas de cada población. Se estima que cerca de mil millones de personas viven en zonas del mundo donde existe déficit de yodo. Las necesidades de yodo varían con la edad, y serán máximas en el recién nacido y la mujer embarazada; considerándose una ingesta insuficiente cuando la yoduria es menor a 100 µg/L. Como consecuencia del déficit de yodo, estos pacientes presentan una elevación de la TSH y un aumento compensador del tiroides inducido por esta TSH (bocio), que puede acabar desencadenando un hipotiroidismo por disminución de la producción de T4 libre.
- Disfunción tiroidea tras cirugía o radioterapia de la glándula tiroidea ¹⁰.
- Otras causas de hipotiroidismo adquirido, en fase eutiroidea.

1.2.3 ¿Cuándo debe realizarse el cribado poblacional de disfunción tiroidea en la población pediátrica? ^{4,5,7,8}

El despistaje de hipotiroidismo congénito está incluido en el cribado neonatal que se realiza en España a todos los recién nacidos; por lo que fuera del período neonatal no estará justificado realizar de forma rutinaria el cribado de función tiroidea en la población pediátrica general, ya que no se ha demostrado una alta incidencia de patología tiroidea adquirida en la infancia salvo en grupos de riesgo.

También será recomendable realizar cribado de disfunción tiroidea en aquellos niños que se hayan sometido a cirugía o radioterapia tiroidea; en aquellos que presenten al menos dos manifestaciones clínicas sugestivas de hipotiroidismo (astenia, estreñimiento, alteraciones menstruales, retraso del crecimiento, ganancia de peso no justificada, intolerancia al frío, hipercolesterolemia, anemia o depresión); o si los pacientes presentan síntomas de hipertiroidismo o bocio.

Los grupos de riesgo en los que se debe realizar de forma periódica el estudio de función tiroidea son ¹¹⁻²⁵:

- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Williams
- Enfermedades que asocian autoinmunidad: Enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vitíligo, artritis idiopática juvenil, etc.

En todos los anteriores grupos de riesgo existe una mayor incidencia de hallazgos de disfunción tiroidea, entre los que se encuentran la tiroiditis autoinmune como hallazgo más frecuente, pero también el hipotiroidismo adquirido o la hipertirotrópinemia transitoria. La frecuencia con la que se encuentran estos hallazgos en estos grupos de población pediátrica varía según el estudio que se consulte, dado que no existen trabajos científicos con gran número de pacientes y las poblaciones estudiadas suelen ser muy heterogéneas.

Algunos estudios recomiendan también realizar el cribado de disfunción tiroidea en todos los pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de primer grado de patología tiroidea; mientras que otros no han encontrado mayor asociación en estos pacientes, por lo que las recomendaciones no son concluyentes en este grupo.

1.2.4 Clínica

Como su propia definición indica, la hipertirotropinemia es, en la mayoría de los casos, asintomática; pudiendo presentar los pacientes en menor medida síntomas inespecíficos como alteraciones del estado de ánimo, dolores musculares, astenia, sequedad de la piel, aumento de peso, somnolencia, caída del cabello, disminución de la memoria, estreñimiento, depresión, intolerancia al frío, etc.; siendo mejor hablar de hipotiroidismo subclínico cuando estos síntomas están presentes.

1.2.5 Diagnóstico ^{4,27-31}:

El diagnóstico se establece mediante la demostración de unos valores elevados de TSH sérica, con concentraciones normales de T4 libre; determinados mediante analítica sanguínea. Se recomienda la determinación de T4 libre en lugar de T4 total, ya que la primera no se influye por las variaciones de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. La determinación de T3 es menos expresiva porque puede ser normal hasta en el 20% de los casos de hipotiroidismo.

Todas las elevaciones de TSH deberán confirmarse en dos muestras analíticas separadas al menos 3 meses antes de establecer el diagnóstico definitivo de hipertirotropinemia.

Se recomienda realizar además una anamnesis exhaustiva, en la que conste el resultado del cribado neonatal de despistaje de hipotiroidismo congénito, la existencia o no de antecedentes familiares de patología tiroidea, el antecedente de ingesta de fármacos o de los alimentos previamente nombrados; así como los posibles síntomas asociados que puedan presentar los pacientes.

En la exploración física debe constar el peso, la talla, el índice de masa corporal, la presencia o ausencia de bocio y su clasificación mediante grados de bocio de la OMS; así como una exploración por aparatos detallada, de la piel, el llanto y la facies del paciente.

Como pruebas complementarias a realizar se encuentra la determinación analítica que servirá para el diagnóstico (TSH y T4 libre); así como los anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y antireceptor de inmunoglobulina estimulante del tiroides. Será imprescindible disponer de valores de referencia propios de cada laboratorio así como de estándares por edad. En casos de hipertirotropinemia persistente no autoinmune se realizará también el test de TRH, test que estudia la

reserva funcional tiroidea. También se debe valorar la yoduria en orina de 24 horas en aquellos casos en que se sospeche un déficit de yodo. Por último, se puede realizar también una ecografía tiroidea en la que nos fijaremos en el tamaño y la ecogenicidad de la glándula; así como en la presencia de nódulos o adenopatías.

1.2.6 Evolución y tratamiento ^{7,28,32-37}:

Como ya se ha comentado, la hipertirotropinemia tiene un origen multifactorial y tiende a la resolución espontánea en la mayoría de los casos.

En la población adulta se han realizado numerosos estudios, que han determinado que aproximadamente de un 1-20% de los pacientes que presentan hipertirotropinemia persistente pueden evolucionar a hipotiroidismo, siendo esta evolución mayor en aquellos que presentan cifras más elevadas de TSH, anticuerpos antitiroideos positivos o mayor grado de hipoecogenicidad en la ecografía tiroidea; mientras que en la población pediátrica existen pocos estudios realizados con suficiente número de pacientes; pero se sabe que los pacientes pueden normalizar los valores de TSH, mantenerlos en similares cifras o bien evolucionar hacia hipotiroidismo; siendo esto último lo menos frecuente.

Respecto a la evolución a largo plazo no está clara su repercusión sobre diferentes sistemas, como el metabolismo lipídico, disfunción neuromuscular, alteraciones de la función cognitiva y riesgo cardiovascular, de ahí la controversia sobre si esta entidad precisa tratamiento o no.

En la población adulta, parece ser que este escenario clínico se correlaciona, aunque de forma todavía por esclarecer, con un aumento del riesgo cardiovascular y de los niveles de LDL-colesterol, así como un aumento del riesgo de depresión. Sin embargo en estudios de seguimiento en pacientes pediátricos se ha demostrado que la hipertirotropinemia persistente no se asocia a cambios en el índice de masa corporal, el perfil lipídico, la maduración ósea ni el desarrollo cognitivo; pero son necesarios más estudios que evalúen estos factores.

La decisión de tratar o no debería tener en cuenta el riesgo de progresión a hipotiroidismo y las posibles consecuencias de la hipertirotropinemia. Por otro lado los efectos adversos del sobretratamiento tales como disminución de la masa ósea y alteraciones del ritmo cardíaco descritas en adultos, deberían tomarse también en consideración. La indicación del tratamiento con L- tiroxina debería considerarse ante valores de TSH superiores a 10 mU/mL, o entre 5 y 10 mU/mL cuando existan signos y síntomas clínicos de alteración de la función tiroidea, bocio, o cuando se asocie con

otras enfermedades crónicas. Si no existe bocio, los anticuerpos son negativos y el nivel de TSH se sitúa entre 5 y 10 mU/mL, no está justificado el tratamiento, por el riesgo tan bajo de progresión a hipotiroidismo, y porque podrían ser simplemente niños eutiroides con valores de TSH por encima del de los valores medios poblacionales. Se necesitan más estudios controlados que evalúen los efectos del tratamiento con L-tiroxina en los niños con hipertirotrópinemia.

1.3 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:

La hipertirotrópinemia es un motivo de consulta frecuente en atención primaria así como de derivación a las consultas de Endocrinología Infantil, debido a un aumento de análisis de la función tiroidea, incluido en distintos protocolos de actuación médica, del que se puede derivar gastos innecesarios e incluso una alarma familiar, en ocasiones no justificada. Esta situación en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente sin tratamiento, por lo que se hace necesario un protocolo de actuación ante este hallazgo.

En este trabajo se pretende realizar una búsqueda de los factores de riesgo de aparición de patología tiroidea en aquellos pacientes remitidos por el hallazgo de hipertirotrópinemia, así como un análisis de las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes con este hallazgo, para intentar correlacionar con los hallazgos comentados previamente y la literatura existente hasta el momento actual; así como valorar en aquellos grupos de riesgo que hemos definido, la prevalencia de hallazgos de disfunción tiroidea.

2. OBJETIVOS:

2.1 PRINCIPAL:

Analizar los factores de riesgo de aparición de patología tiroidea en pacientes remitidos a una consulta de Endocrinología Pediátrica por hallazgo de hipertirotropinemia.

2.2 SECUNDARIOS:

- Analizar las características epidemiológicas de los pacientes remitidos a una consulta de Endocrinología Pediátrica por elevación de TSH, y el motivo de solicitud de dicho estudio.

- Estudiar y describir la evolución de la función tiroidea en los pacientes diagnosticados de hipertirotropinemia aislada controlados en dicha consulta.

- Analizar la prevalencia de patología y/o alteraciones ecográficas tiroideas diagnosticadas a partir de la presencia de hipertirotropinemia como signo guía.

- Valorar la realización de un algoritmo de manejo de las hipertirotropinemias en pediatría.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel, con edades comprendidas entre 0 y 15 años, que habían sido derivados desde diversos niveles asistenciales por hallazgo de TSH elevada en analítica sanguínea.

3.1.1 Criterios de inclusión:

Los pacientes seleccionados cumplen los siguientes criterios:

- Nivel de TSH sérica elevado en al menos una determinación realizada previamente a su primera visita a la consulta de endocrinología pediátrica. El valor de referencia usado por el laboratorio es $>5,6 \mu\text{UI/mL}$
- Nivel de T4 libre sérica dentro de los valores de referencia considerados normales. Los valores considerados en el laboratorio son $0,58 - 1,64 \text{ ng/dL}$.

3.1.2 Criterios de exclusión:

Los pacientes que presentaban alguna de las siguientes situaciones clínicas han sido excluidos de la recogida de datos:

- Niveles de T4 sérica por encima o debajo de límites de la normalidad, según valores de referencia para la edad pediátrica
- Estar recibiendo tratamiento con L-Tiroxina en el momento de ser derivados a la consulta
- Presencia de algún síndrome o factor de riesgo que suponga un aumento del riesgo de padecer patología tiroidea.

3.2 RECOGIDA DE DATOS:

3.2.1 Procedimiento de recogida de datos:

Los datos se recogen mediante la revisión de historias clínicas tanto en formato papel como informatizadas, en una base de datos previamente diseñada con el programa estadístico *SPSS* v. 23. La base de datos consta de las siguientes variables: número de identificación de cada caso; sexo; edad en años y meses de vida;

procedencia del paciente; motivo de solicitud de estudio de función tiroidea; peso, talla e IMC en valor absoluto y en desviaciones estándar; valor de TSH, T4 y anticuerpos antitiroideos en el momento de la derivación y en la primera valoración en el servicio de endocrinología pediátrica; resultados del test de TRH en aquellos casos en que se realice; hallazgos en ecografía tiroidea realizada en el momento de la derivación y en la primera valoración en el servicio de Endocrinología Pediátrica; valoración de la edad ósea en el momento de la primera valoración en la consulta; presencia de bocio; estadio puberal; sintomatología clínica asociada; diagnóstico endocrinológico final y por último, necesidad o no de tratamiento con L-Tiroxina.

Los pacientes a incluir en el estudio han sido preseleccionados de la base de datos de la que se dispone en el Servicio de Endocrinología Pediátrica en el cual se realiza el estudio, utilizando como parámetro de búsqueda el motivo de consulta “estudio tiroideo”; y de esa primera preselección se realiza posteriormente una selección definitiva de aquellos pacientes que cumplen los criterios de inclusión nombrados previamente, y no cumplen ningún criterio de exclusión.

3.3 VARIABLES Y MÉTODOS DE MEDIDA:

Se recogen y se analizan datos de las siguientes variables:

- Motivo de solicitud de función tiroidea y/o sintomatología asociada. Se recoge el motivo por el que se solicita el análisis de función tiroidea en primer lugar; y si el paciente presenta síntomas de hipotiroidismo o no.
- Procedencia del paciente derivado, pudiendo ser: Atención primaria, hospital externo, planta de hospitalización u otra consulta de atención especializada del mismo hospital.
- Edad del paciente en el momento de la derivación, recogida en años y meses de vida.
- Sexo del paciente, categorizando en varón o mujer.
- Peso, talla e índice de masa corporal en valor absoluto y desviaciones estándar (SDS) en el momento de derivación, así como los percentiles a los que corresponden dichas medidas. Las unidades de medida antropométricas son los kilogramos en el caso de la variable peso, los centímetros en caso de la variable talla y los kilogramos/metro al cuadrado en el caso de la variable IMC. La recogida de la talla y el peso se realiza por personal auxiliar de la consulta, cualificado para ello; recogiendo la talla

mediante un tallímetro del modelo Holtain con el paciente en bipedestación y el peso en una báscula electrónica con el paciente sin ropa, a excepción de la ropa interior. Para el cálculo del IMC se utiliza la fórmula de Quetelet (que consiste en dividir el peso en kilogramos entre la talla al cuadrado, en metros); y para el cálculo de SDS para el peso, talla e IMC y de los percentiles se toman como referencia los datos de normalidad del estudio longitudinal del centro Andrea Prader. Se aceptan como puntos de corte para definir bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad los percentiles de IMC para la edad y sexo correspondientes por debajo de 5, entre 5 y 85, superior a 85 y superior a 95 respectivamente.

- Presencia o no de bocio al diagnóstico y clasificación según grados de bocio de la OMS: Grado 0 (ausencia de bocio), grado 1 (tiroides palpable no visible con cuello en extensión o visible pero sólo con cuello en extensión), grado 2 (bocio visible con el cuello en posición normal), grado 3 (bocio voluminoso, que se puede reconocer a distancia)
- Estadio puberal del paciente en el momento de derivación, clasificado como prepuberal o puberal, considerando el inicio puberal según estadios de Tanner: cuando el volumen testicular es mayor o igual a 4 cc. en sexo masculino y la aparición de telarquía estadio II de Tanner en el sexo femenino.
- Edad ósea en años y meses en el momento de inicio del estudio, en aquellos pacientes en que se solicite. La edad ósea se valora según el atlas radiológico de valoración de edad ósea en Pediatría de *Greulich y Pyle*. Se considera edad ósea adelantada cuando la edad ósea supera en más de un año la edad cronológica; retrasada cuando la edad ósea es un año o más inferior a la cronológica; y normal cuando la edad ósea y la cronológica no difieren más de un año.
- Valores de TSH, T4 libre, anticuerpos antitiroglobulina (Acs anti-T), antiperoxidasa (Acs anti-P) y anti receptor de TSH (Acs anti-TSI) en el momento de derivación y en la primera visita a la consulta; y meses a los que se normalizan, si es que esto ocurre. Para la realización de estos valores analíticos se extrajeron muestras sanguíneas que fueron analizadas en el laboratorio del hospital. Los valores de referencia de normalidad del laboratorio son: TSH 0,34 – 5,6 μ UI/mL; T4 0,58 – 1,64 ng/dL; anticuerpos

antitiroglobulina 0 – 4 UI/mL; anticuerpos antiperoxidasa 0 – 9 UI/mL y anticuerpos antireceptor de TSH 0 – 1.6 U/L.

- Resultados del test de TRH al diagnóstico en aquellos pacientes en que se realice. Se considera alterado el test cuando algún valor de TSH, ya sea la muestra extraída a los 0,20 ó 60 minutos sea mayor a 35 μ UI/mL.
- Hallazgos en ecografía tiroidea realizada al inicio del estudio: tamaño tiroideo, ecogenicidad y si existe presencia de nódulos.
- Diagnósticos endocrinológicos finales. Se clasifica en hipertirotropinemia transitoria, hipertirotropinemia en seguimiento no autoinmune, tiroiditis autoinmune en fase eutiroidea, hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo adquirido no autoinmune.

Se considera para la clasificación diagnóstica, la hipertirotropinemia en seguimiento no autoinmune como aquella TSH que permanece elevada durante más de 24 meses en seguimiento en consulta, sin precisar tratamiento y con autoinmunidad negativa ni otros hallazgos en pruebas complementarias; y la hipertirotropinemia transitoria aquella que se normalizó antes de esos 24 meses sin tratamiento y con autoinmunidad negativa. Asimismo, se considera patología tiroidea relevante dado que los pacientes precisan un seguimiento estrecho y la mayoría tratamiento con levotiroxina, la tiroiditis autoinmune bien en fase eutiroidea o hipotiroidea y el hipotiroidismo adquirido no autoinmune. En cambio, se considera patología tiroidea no relevante a la hipertirotropinemia transitoria o en seguimiento no autoinmune.

- Necesidad de instauración de tratamiento con levotiroxina.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para la realización del análisis estadístico de los datos se utiliza el programa estadístico *SPSS* v.23; utilizando los test estadísticos correspondientes y considerando el nivel de significación estadística cuando la *p* sea menor a 0.05.

Los contrastes de hipótesis para averiguar si existe relación diferentes variables medidas en el estudio se realizaran mediante test no paramétricos con un nivel de significación estadística de 0.05 (Intervalo de confianza, IC 95%); dado que tras analizar la distribución de dichas variables con los test de normalidad de *Kolmogorov – Smirnov* y *Saphiro – Wilk*, se encontró que no se distribuían según la

normalidad. Los test utilizados serán La prueba de U de *Mann Whitney* para muestras independientes para comparar una variable cuantitativa continua y una variable dicotómica; mientras que para comparar una variable cuantitativa continua con una variable categórica con más de dos categorías se aplicará la prueba de *Kruskall-Wallis* para muestras independientes.

Asimismo se utilizará el cálculo de riesgos relativos para establecer si determinadas variables pueden ser consideradas factores de riesgo de patología.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008), las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

Los datos han sido protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, considerando la información generada en este estudio como estrictamente confidencial. Así mismo se ha obtenido la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y la Comisión de Investigación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, para el desarrollo de este proyecto.

3.6 CRONOGRAMA:

En una primera fase se realizó la selección de casos de la base de datos y la solicitud de historias clínicas al Servicio de Archivos y Documentación clínica del hospital. Posteriormente se recogieron los datos de cada caso en la base de datos previamente diseñada; y se procedió al análisis estadístico. Por último, se comunican los resultados y la discusión científica de los mismos.

3.7 PRESUPUESTO:

Este trabajo no ha recibido financiación de empresas externas ni ha supuesto consumo de recursos de la institución en la que se ha llevado a cabo, ya que no se deriva ningún gasto económico de su realización.

4. RESULTADOS:

4.1 PACIENTES SELECCIONADOS:

Se seleccionaron en la base de datos antes nombrada 281 pacientes cuyo motivo de consulta principal constaba como “Estudio tiroideo”, desde enero del año 2013 a marzo de 2015. De estos pacientes, cumplían criterios de inclusión 138 casos, de los que finalmente se recogen datos de 129, debido a que de 9 de los pacientes que cumplían criterios de inclusión no se pueden recoger los datos completos, dado que 5 pacientes no continúan seguimiento en consulta y que en 4 de ellos no constan todas las variables a recoger en su primera visita.

4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:

Número total de casos seleccionados: n = 129.

4.2.1. Distribución por edad y sexo

Analizando por edad y sexo tenemos una proporción de 55% de mujeres frente a un 45 % de hombres (*Gráfico 1*), así pues la relación mujer: hombre fue de 1.2:1. La edad media de los pacientes es de 8.32 ± 4.02 años; teniendo datos de pacientes entre 0.17 y 15.17 años. El 15.50% (n=20) de los pacientes eran menores de 3 años.

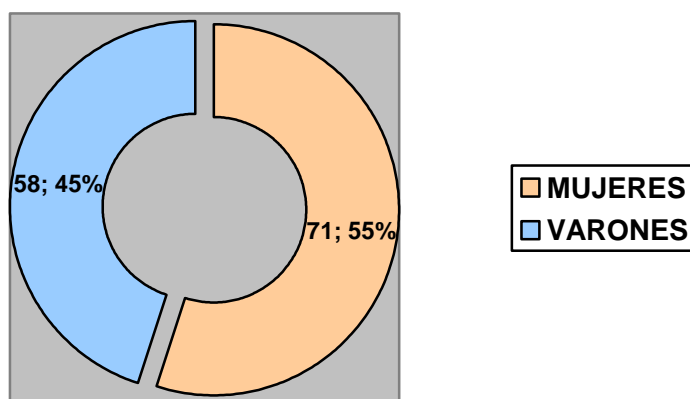


Gráfico 1. Distribución por sexos

4.2.2. Procedencia y motivo de solicitud de función tiroidea:

Respecto a la procedencia, se puede observar en la *Tabla 1* que el mayor porcentaje de pacientes remitidos por el motivo que nos ocupa procedían de consultas

de atención primaria, siendo a continuación lo más frecuente las consultas especializadas.

Por otro lado, atendiendo al motivo de solicitud de la analítica sanguínea con función tiroidea, se encuentra gran variación, siendo en conjunto lo más frecuente la sintomatología clínica que, aunque inespecífica, podría ser sugestiva de hipotiroidismo (astenia, aumento de peso, somnolencia, intolerancia al frío, estreñimiento, caída de cabello, disminución apetito...) y la presencia de bocio a la exploración física. Asimismo también es frecuente la solicitud por la presencia de antecedentes familiares de patología tiroidea y por alteraciones en curva ponderal (tanto escasa ganancia ponderal o pérdida de peso como exceso de peso). (*Tabla 2*)

PROCEDENCIA	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE PACIENTES
Atención primaria	102	79.1%
Hospitalización	2	1.6%
Hospital Externo	8	6.2%
Consultas especializadas:	17	13.3%
- Neonatología	2	1.6%
- Gastroenterología	3	2.3%
- Neuropediatría	9	7%
- Diabetes	1	0.8%
- Metabolismo	2	1.6%
	129	100%

Tabla 1. Procedencia de los pacientes

MOTIVO DE SOLICITUD	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE PACIENTES
Síntomas clínicos sugestivos hipotiroidismo	32	24.8%
Presencia de Bocio	11	8.5%
Escasa ganancia ponderal/ pérdida de peso	11	8.5%
Exceso peso (sobrepeso/obesidad)	10	7.8%
Antecedentes familiares patología tiroidea	11	8.5%
Talla Baja	7	5.4%
Retraso psicomotor	6	4.7%
TDAH	5	3.9%
Mareo, inestabilidad	5	3.9%
Trastornos pubertad (retraso/adelanto puberal)	5	3.9%
Dolor abdominal	3	2.3%
Otros	15	11.63%
Actividades preventivas	4	3.1%
No consta	4	3.1%
TOTAL	129	100%

Tabla 2. Motivo solicitud función tiroidea

*Otros: estudio adenopatías, atragantamiento, distrofia muscular, anemia ferropénica, hipoglucemias, taquicardia/palpitaciones, diarreas prolongadas, insomnio, bronquitis de repetición, paciente extranjero

4.2.3. Antecedentes familiares y personales y sintomatología clínica:

Respecto a la presencia de antecedentes familiares de patología predisponente al desarrollo de patología tiroidea, el 57.36% (n=74) de los pacientes no los presentaban, mientras que el 40.31% (n=52) sí, siendo lo más frecuente entre ello la presencia de tiroiditis autoinmune en familiares de primer o segundo grado (n=22; 17.05%). En el 2.33% (n=3) restante, no se conocían los antecedentes familiares dado que se trataba de pacientes en adopción. En la *Tabla 3*, se indican los antecedentes familiares hallados.

ANTECEDENTES FAMILIARES	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE PACIENTES
Autoinmunidad	28	53.85%
- Hipotiroidismo AI	22	
- Otras patologías*	6	
Hipertiroidismo	1	1.9%
Nódulos tiroideos	4	7.69%
Problemas tiroideos no especificados	19	36.54%
TOTAL	52	100%

Tabla 3. Antecedentes familiares de patología tiroidea.

*Otras patologías: Diabetes mellitus tipo 1, vitíligo, celiaquía, Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Down, Púrpura trombopénica idiopática, Síndrome de Raynaud...

Los antecedentes personales patológicos en los pacientes se muestran en la *Tabla 4*.

ANTECEDENTES PERSONALES	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE PACIENTES
Sanos	96	74.42%
TDAH**	10	7.75%
Retraso psicomotor	7	5.43%
Talla Baja	4	3.10%
Trastorno conducta alimentaria	3	2.33%
Otros*	9	6.98%
TOTAL	129	100%

Tabla 4. Antecedentes personales patológicos.

*Otros: Síndrome de Rokitanski, síndrome de ovario poliquístico, talasemia minor, reflujo gastroesofágico, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2, distrofia muscular de Duchenne, bloqueo aurículo-ventricular congénito, síndrome polimalformativo sin diagnóstico.

**TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Se recogieron datos además respecto a la presencia de sintomatología que podría considerarse sugestiva de hipotiroidismo, hallándose que un 58.91% (n=76) de los pacientes no los presentaban, mientras que un 41.09% (n=53) sí los presentaban. El síntoma más frecuente, presente en 39 de los 53 pacientes fue la astenia, siendo en 23 el único síntoma aislado; y en el resto asociado a otros síntomas. Además otros síntomas que también aparecen frecuentemente son el estreñimiento en el 6.9% de los pacientes y el aumento de peso en el 6.2%.

4.2.4. Datos de la exploración física:

Analizando los datos de la exploración física en la primera visita de los pacientes a la consulta de endocrinología pediátrica se encontraron los siguientes datos respecto a peso, talla e IMC (Tabla 5).

VARIABLE	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
PESO Valor absoluto (Kg)	129	32.06	17.07	4.13	88.8
PESO Desviación estándar	129	-0.23	1.18	-2.78	3.61
PESO Percentil	129	41.83	30.28	<3	>100
TALLA Valor absoluto (cm)	129	128.21	28.14	55.7	180.6
TALLA Desviación estándar	129	-0.18	1.11	-3.44	-2.17
TALLA Percentil	129	45.34	30.08	<3	98
IMC Valor absoluto (Kg/m²)	129	17.77	3.66	11.63	27.9
IMC Desviación estándar	129	-0.2	1.08	-0.2	1.08
IMC Percentil	129	42.39	29.23	2	100

Tabla 5. Hallazgos respecto a Peso, Talla e IMC de los pacientes

Además de lo ya descrito, se clasificó en normopeso, bajo peso, sobrepeso u obesidad a los pacientes según los valores de percentil en que se encontraba el IMC hallándose que la mayoría de los pacientes presentaban normopeso, y hasta el 13.2% del total un exceso de peso. (Tabla 6, Gráfico 2)

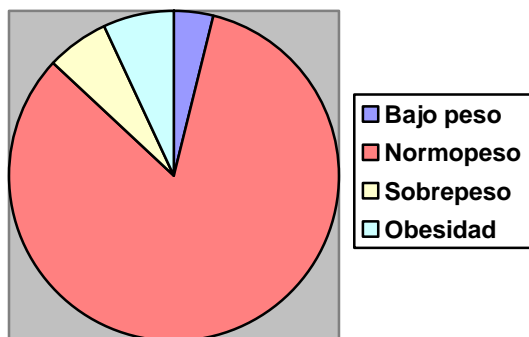


Gráfico 2. IMC clasificado

IMC	n	%
Bajo peso	5	3.9%
Normopeso	107	82.9%
Sobrepeso	8	6.2%
Obesidad	9	7%

Tabla 6. IMC clasificado

En el resto de la exploración física se recogieron datos sobre el estadio puberal, encontrando que el 70.5 % (n=91) de los pacientes eran prepuberales y el 29.5% (n=38) habían comenzado el desarrollo puberal; y se observó también la presencia o ausencia de bocio, mostrándose los resultados en la *Tabla 7*.

CLASIFICACIÓN DEL BOCIO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE DEL TOTAL DE PACIENTES
Bocio grado 0	85	65.9%
Bocio grado 1	24	18.6%
Bocio grado 2	13	10.1%
Bocio grado 3	1	0.8%
No consta	6	4.7%
TOTAL	129	100%

Tabla 7. Clasificación del bocio.

4.2.5. Pruebas complementarias realizadas:

En la *Tabla 8*, se pueden observar las pruebas complementarias analíticas de función tiroidea realizadas, con los valores de referencia de normalidad, los pacientes a los que se solicitó cada determinación, la cifra media y desviaciones estándar, el rango de valores y el número de determinaciones alteradas con su porcentaje respecto del total.

	VARIABLE (Valores referencia)	n	MEDIA ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍN	VALOR MÁX	RESULTADOS ALTERADOS: n (%)
PRIMERA DETERMINACIÓN	TSH 0,34 – 5,6 µUI/mL	129	9.64 ± 6.62	5.64	61.3	129 (100%)
	T4 L 0,58 – 1,64 ng/dL	127	0.93 ± 0.21	0.58	1.52	0 (0%)
	Acs AntiTSH 0 – 1.6 U/L	8	0.43 ± 0.32	0.3	1.2	0 (0%)
	Acs AntiT 0 – 4 UI/mL	35	178 ± 457.37	0.9	2242	22 (62.86%)
	Acs AntiP 0 – 9 UI/mL	37	255.9±364.33	0.1	1390	21 (56.76%)
SEGUNDA DETERMINACIÓN	TSH 0,34 – 5,6 µUI/mL	128	6.22 ± 5.48	1	47.59	61 (47.66%)
	T4 L 0,58 – 1,64 ng/dL	128	0.91 ± 0.88	0.58	1.55	0 (0%)
	Acs AntiTSH 0 – 1.6 U/L	52	0.37 ± 0.16	0.3	1.2	0 (0%)
	Acs AntiT 0 – 4 UI/mL	113	95.71±366.42	0.9	2676	32 (28.32%)
	Acs AntiP 0 – 9 UI/mL	112	160.76± 509.57	0.1	4443.6	30 (26.79%)
	TSH máxima en Test TRH <35 µUI/mL	50	37.28 ± 13.74	7.66	78.28	28 (56%)

Tabla 8. Pruebas complementarias de función tiroidea

Asimismo, en la *Tabla 9* se puede observar los pacientes a los que se solicitó la realización de edad ósea y el resultado de dicha prueba.

EDAD ÓSEA	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE DEL TOTAL DE PACIENTES
NORMAL	19	14.7%
ADELANTADA	4	3.1%
RETRASADA	6	4.7%
NO SOLICITADA	100	77.5%
TOTAL	129	129

Tabla 9. Solicitud de edad ósea

Por último, y respecto a la ecografía tiroidea, se realizó en un 64.34% de los pacientes (n=83), siendo en un 9.3% de los pacientes realizada esta ecografía previamente a la derivación. Dicha ecografía fue normal en un 59.04% (n=49), encontrando aumento del tamaño tiroideo (bocio) en 18 pacientes (9 sin nódulos, 6 multinodular y 3 nódulos aislados), y aumento de la ecogenicidad (tiroiditis) en 28 pacientes.

4.2.6. Distribución por diagnósticos endocrinológicos finales:

Según los diagnósticos endocrinológicos finales de los pacientes, se observa la distribución descrita en la *Tabla 10*.

DIAGNÓSTICOS	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE DEL TOTAL DE PACIENTES
Hipertirotropinemia transitoria	62	48.06 %
Hipertirotropinemia en seguimiento no autoinmune	6	4.65%
Tiroiditis autoinmune en fase eutiroida	7	5.43%
Hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune	35	27.13%
Hipotiroidismo adquirido no autoinmune	19	14.73%
TOTAL	129	129

Tabla 10. Clasificación por diagnósticos finales

4.2.7. Tiempo de normalización de la TSH:

El tiempo medio de normalización de la TSH en las hipertirotropinemias transitorias que se ha observado en la muestra estudiada es de 4.81 ± 3.53 meses, variando este tiempo en cifras entre 1 y 15 meses, como se objetiva en el *Gráfico 3*.

El 52.34% de los pacientes presentaron normalización de la cifra de TSH en la segunda determinación realizada.

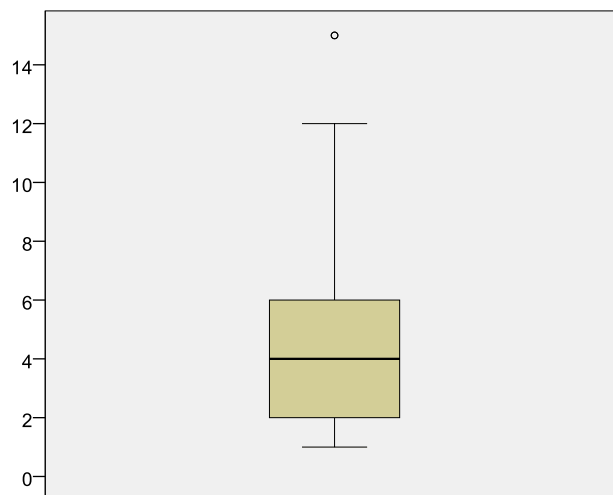


Gráfico 3. Tiempo de normalización de TSH en hipertirotropinemias transitorias.

4.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES DE LOS DATOS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO:

Interesa analizar en este estudio los factores de riesgo de aparición de patología tiroidea en pacientes remitidos a una consulta de Endocrinología Pediátrica por el hallazgo de hipertirotrópinemia.

En primer lugar se analizó si existe alguna asociación o relación de los valores máximos de TSH (el máximo valor al diagnóstico, ya sea previamente a ser remitidos a consulta o bien en la primera determinación en consulta) con diferentes situaciones (Tablas 11 y 12).

FACTOR	SÍ		NO		p
	N	$\bar{X} \pm DE$	N	$\bar{X} \pm DE$	
TSH máx presencia patología	62	13.73±14.12	67	7.99±2.19	0.000
TSH máx necesidad tratamiento	55	14.45±14.84	74	8.00±2.18	0.000
TSH máx presencia bocio	38	14.52±17.52	85	9.29±4.08	0.034
TSH máx presencia alteraciones ecográficas	34	15.12±18.41	49	10.78±4.80	0.835
TSH máx inicio desarrollo puberal	38	11.85±15.79	91	10.29±6.88	0.520
TSH máx presencia síntomas hipotiroidismo	54	13.06±15.19	75	9.08±3.32	0.064

Tabla 11. Relación valores de TSH máxima (máx.) con la presencia o ausencia de diversos factores

TSH máx IMC	BAJO PESO		NORMOPESO		SOBREPESO		OBESIDAD		p
	N	$\bar{X} \pm DE$	N	$\bar{X} \pm DE$	N	$\bar{X} \pm DE$	N	$\bar{X} \pm DE$	
	5	9.60± 3.34	107	11.00± 10.97	8	8.63± 1.89	9	10.27± 9.11	0.565

Tabla 12. Relación valores TSH máxima con las diferentes categorías IMC

Por otro lado, se analiza si la edad al diagnóstico se asocia con mayor o menor desarrollo de patología, analizando en las diferentes categorías diagnósticas. (Tablas 13 y 14, Gráfico 3)

EDAD AL DIAGNÓSTICO (años) Existencia patología	SÍ		NO		p
	N	$\bar{X} \pm DE$	N	$\bar{X} \pm DE$	
	62	9.12±4.02	67	7.59±3.91	0.019

Tabla 13. Relación de la edad al diagnóstico con la presencia de patología.

	Dx 1	Dx 2	Dx 3	Dx 4	Dx 5	
EDAD AL DX (años)	N	N	N	N	N	p
Presencia Patología	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	
	7	35	6	61	20	0.000
	11.84± 2.98	10.25± 2.88	6.18± 3.08	7.73± 3.98	6.18± 4.47	

Tabla 14. Relación edad al diagnóstico con las diferentes categorías diagnósticas.

*Dx: Diagnóstico. Diagnósticos: 1. Tiroiditis autoinmune en fase eutiroidea, 2. Hipotiroidismo autoinmune, 3. Hipertirotropinemia en seguimiento no autoinmune, 4. Hipertirotropinemia transitoria, 5. Hipotiroidismo adquirido no autoinmune.

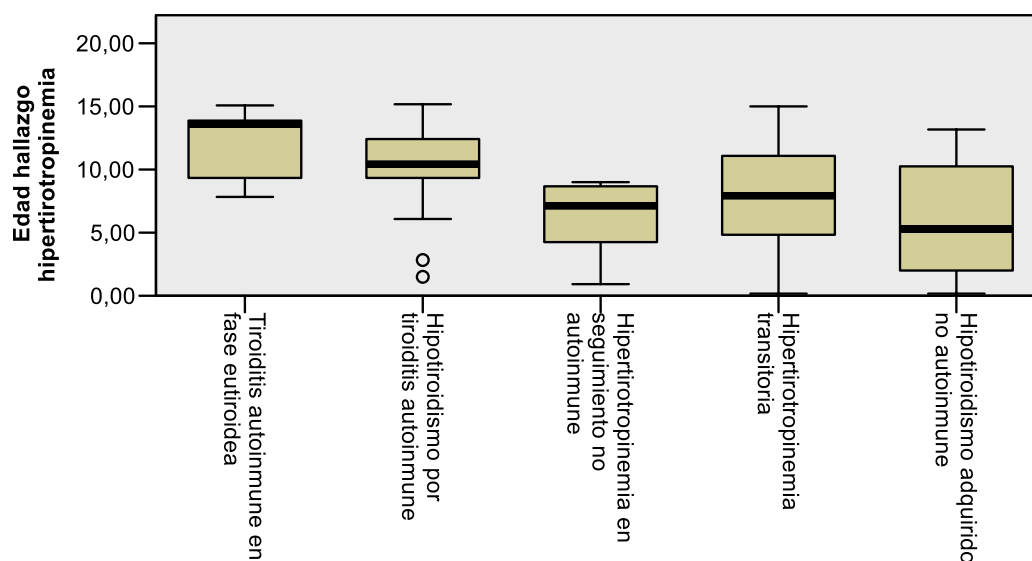


Gráfico 4. Distribución edad en diferentes categorías diagnósticas

Como se observa en las Tablas 13 y 14 y el Gráfico 4, existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diferentes patologías y la edad al diagnóstico, observándose una tendencia de aparición de hipertirotropinemia e hipotiroidismo no autoinmune hacia edades más bajas, mientras que a edades más avanzadas se observa mayor tendencia a la autoinmunidad.

Además se analiza si la presencia de diversa sintomatología clínica, valores analíticos o alteraciones en la exploración física pueden ser considerados factores de riesgo de desarrollo de hipotiroidismo en aquellos pacientes en que se detecta una hipertirotrópinemia, según los datos de nuestra muestra. Los resultados se pueden observar en la *Tabla 15*.

POSIBLE FACTOR DE RIESGO (FR)	RIESGO RELATIVO (RR)	INTERVALO CONFIANZA 95%	RESULTADO
Edad < 3 años	0.93	0.52-1.65	Indeterminado
Sexo femenino	1.83	1.16-2.88	FR
Sexo masculino	0.55	0.35-0.86	No FR
Bocio	3.59	2.45-5.28	FR
Alteraciones ecográficas	2.23	1.57-3.18	FR
TSH al diagnóstico ≥ 7.5 μUI/mL	2.53	1.45-4.42	FR
TSH al diagnóstico ≥ 10 μUI/mL	2.58	1.76-3.77	FR
Anticuerpos antitiroideos positivos	3.24	2.17-4.84	FR
Sobrepeso/obesidad	0.66	0.31-1.42	No FR
Síntomas hipotiroidismo	1.44	0.97-2.14	FR
Antec. familiares patología tiroidea	1.08	0.72-1.62	Indeterminado

Tabla 15. Análisis de los posibles FR de desarrollo patología tiroidea

Interesa analizar la sensibilidad y especificidad de los diferentes puntos de corte de la TSH como factor de riesgo existentes en la bibliografía, siendo las nombradas en la *Tabla 16*.

TSH \geq 7.5 μ UI/mL como FR		TSH \geq 8.75 μ UI/mL como FR		TSH \geq 10 μ UI/mL como FR	
S	E	S	E	S	E
81.82%	52.70%	78.18%	75.68%	54.55%	85.14%

Tabla 16. Sensibilidad y especificidad puntos corte TSH como FR

*S: Sensibilidad, E: Especificidad.

5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

Este estudio situó el punto de corte superior de la TSH en 5.6 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, dado que es el valor de referencia del laboratorio en el que se analizaron las muestras sanguíneas, y, por tanto, las cifras de referencia que los diversos profesionales tomaron para derivar a los pacientes a la consulta de Endocrinología Pediátrica. Este valor es un valor bastante aproximado al aceptado hoy en día por la mayoría de los laboratorios; sin embargo, la definición de este punto de corte es muy controvertida actualmente. Se encuentran datos en la bibliografía que hablan de descender este nivel superior hasta 2.5 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, basándose en una monografía publicada por la *National Academy of Clinical Biochemistry* en la que voluntarios analizados con normofunción tiroidea presentaban valores máximos de hasta 2.5 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ ³⁸. Sin embargo, *Surks et al*³⁹, en otro estudio que excluyó los pacientes con historia familiar positiva, bocio, nódulos tiroideos o anticuerpos antitiroideos positivos, halló valores máximos de hasta 3.63 $\mu\text{UI}/\text{mL}$.

Todos los anteriores estudios están desarrollados en adultos; en la población pediátrica existen menos valores de referencia validados; de hecho, *Strich D et al* ⁴⁰, proponen que los valores con los que los pediatras trabajan a diario están basados en datos de pequeñas muestras de pacientes; por lo que desarrollan un estudio con una muestra de 11.000 pacientes en Israel y determinan que el valor de normalidad superior de la TSH debería aumentar 1 $\mu\text{UI}/\text{mL}$.

Todo ello lleva a pensar que son necesarios mayor número de estudios para lograr unos valores de referencia óptimos ajustados a la edad y que sean validables universalmente. Mientras no se demuestre la significación de que niveles de TSH entre 2.5 y 5.5 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ son patológicos, la necesidad de clasificar a los pacientes que los posean como afectados de patología tiroidea es cuestionable.

La prevalencia de la hipertirotropinemia en la edad pediátrica es claramente inferior a la de la edad adulta, siendo escasos los estudios epidemiológicos en la población infantil, que la sitúan en torno al 2%.

La distribución por sexos en la edad adulta indica un predominio por el sexo femenino, en relación de un 92.64% de mujeres respecto a un 7.36% de varones; *Seijas MC et al* ³⁷, encuentran que es dos veces más frecuente en mujeres que en varones. En cambio, en los escasos estudios realizados en la edad pediátrica también se objetiva este predominio pero de forma no tan acusada: *Pérez Pérez A et al* ⁴¹, encontraron aproximadamente un 52% de mujeres frente a un 48% de varones; mientras que *Alcázar MJ et al*⁴², encontró una relación mujer: varón 1:1, lo cual

concuerta con nuestro análisis en que la relación mujer: varón es de 1.2:1. Asimismo en nuestro estudio se ha encontrado que el sexo femenino es un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes con hipertirotrópinemia mientras que el sexo masculino no añade mayor riesgo. Esto también ha sido demostrado en distintos trabajos.¹¹

La edad media al diagnóstico la encontramos en las publicaciones entre 7.2 – 7.5 años^{41,42} frente a una edad media en nuestro estudio de 8.32 ± 4.02 años, con una cifra de pacientes por debajo de los 3 años del 15.5%. Esta distinción la realizamos dado que existe alguna duda sobre si a largo plazo esta elevación de la TSH que podría traducir un hipotiroidismo subclínico tiene impacto sobre el desarrollo neuropsicológico, mientras que en los mayores de 3 años ya se ha demostrado que este impacto es nulo¹¹. En nuestro estudio se observa que la edad inferior a 3 años no parece ser factor de riesgo de mayor progresión a hipotiroidismo, y sí que se ha observado una correlación positiva de la edad con la presencia de patología; existiendo una tendencia hacia edades más bajas de predominio de hipertirotrópinemia (transitoria y en seguimiento) y de hipotiroidismo adquirido no autoinmune; y de predominio de la tiroiditis autoinmune en fase eu/hipotiroidea en edades más avanzadas de la infancia/adolescencia. Estos resultados deben ser tomados con precaución debido a la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo neurocognitivo.

Respecto a la procedencia de los pacientes, como es esperable la gran mayoría procedían como se ha comentado previamente, de atención primaria, esto sucede también el análisis realizado por *Pérez Pérez et al*⁴¹, en el que el 77% de los pacientes proceden de dichas consultas. Si valoramos el motivo por el que solicitaron las analíticas de función tiroidea llama la atención que la mayoría fueron por síntomas que podían ser sugestivos de hipotiroidismo o por la presencia de bocio, hallazgos que posteriormente no siempre se confirmaron analítica o ecográficamente, dado que la astenia por ejemplo, el síntoma más constante es un síntoma muy inespecífico cuya valoración se debe realizar con cautela; y sobre la palpación del bocio también se describe en la literatura tanto que la ecografía es operador-dependiente como que la palpación cervical es complicada y sólo debería realizarse por medio de profesional cualificado y habituado, dado que en muchos estudios no coinciden los hallazgos palpados con los detectados por ecografía.⁴³

Los antecedentes familiares son difíciles de valorar ya que la recogida de datos en la anamnesis es complicada en muchos pacientes debido a que no saben precisar con exactitud la etiología y características de las patologías tiroideas que padecen

ellos mismos o sus familiares, por tanto, puede existir una sobreestimación de la patología autoinmune al dirigir la anamnesis a dicha cuestión. En este estudio se ha encontrado que, si se estudia la presencia de antecedentes familiares de autoinmunidad o patología tiroidea para valorar si podría tratarse de un factor de riesgo de desarrollo de hipotiroidismo se llega a la conclusión de que no está relacionado y por tanto, ni es factor de riesgo ni protege de la enfermedad; al igual que postulan *Radetti G et al*⁴⁴. Destaca que casi la mitad de los pacientes estudiados presentan antecedentes familiares, al igual que describen *Rapa A et al*⁴³, los cuales tampoco encuentran relación entre los niveles de TSH y la presencia de antecedentes familiares.

Llama la atención que si se observan las patologías coexistentes de los pacientes, aparecen hasta 8 pacientes que están diagnosticados de TDAH a los cuales se les ha solicitado una analítica de función tiroidea bien por parte del servicio de neuropediatría o por parte de su pediatra de atención primaria, motivada por síntomas de TDAH o síntomas compatibles con hipotiroidismo. De estos 8 pacientes el 50% (n=4), presentan un diagnóstico final de hipotiroidismo, 3 de ellos autoinmune y uno de ellos no autoinmune. Se debe recordar que algunos de los síntomas de disfunción tiroidea pueden asemejar a los del TDAH, por tanto, no hay hoy en día todavía estudios que avalen la necesidad de realizar un screening de función tiroidea a todos los pacientes afectos de TDAH; pero sí que se debería valorar su realización en aquellos casos en que el diagnóstico no esté claro.

Respecto a la presencia de síntomas sugestivos de hipotiroidismo, se halló que hasta un 41% de los pacientes los presentaban y hasta un 29.5% tenían bocio, cifras algo mayores que la descrita en la literatura que son de un 31 y un 4% respectivamente⁴¹. Ya se ha comentado que los niveles de TSH máxima al diagnóstico estaban asociados con la presencia de bocio, siendo este bocio además un factor de riesgo de progresión a hipotiroidismo, descrito también ampliamente en la literatura ⁴⁴

46

Por otro lado, y centrándonos en los pacientes con exceso de peso e hipertirotrópinemia, se describe que la obesidad conlleva alteraciones metabólicas múltiples que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. En muchos estudios se habla acerca de que la función tiroidea está alterada en los niños y adolescentes obesos (hasta en un 10-23% de ellos), sin estar claro si esa alteración es la causa o la consecuencia del exceso de grasa; y si esa

alteración precisa tratamiento. Se ha propuesto la hipótesis de que la leptina, que tan relacionada está con la obesidad, sea la que estimule el eje hipotálamo-hipofisario dado que estimula el aumento de transcripción de TRH que conlleva un aumento de producción de TSH. También se describen alteraciones en la ecoestructura tiroidea, que según se ha postulado, revierten al igual que las alteraciones funcionales con la pérdida de peso de los pacientes, y elevaciones leves de la TSH no precisan por ello tratamiento en este grupo de pacientes.⁴⁷⁻⁵⁴

También se describe que los niveles elevados de TSH en los pacientes obesos en la mayoría de los casos no son explicables por autoinmunidad sino que parecen más una consecuencia adaptativa al exceso de peso y que se normalizan al perderlo⁵⁰. Es además interesante el estudio realizado por *Eliakim A et al*⁵¹, que recogieron un grupo de niños obesos con hipertirotropinemia, de los cuales sólo el 19.5% presentaban anticuerpos antitiroideos positivos; sometiéndoles a un tratamiento conductual con cambios en la dieta y ejercicio físico. Aproximadamente a la mitad de estos pacientes se les administró tratamiento con levotiroxina y a la otra mitad no y se compararon tras estas intervenciones, observándose que la mayoría de los pacientes perdieron peso y normalizaron los valores de TSH independientemente de si recibieron tratamiento o no.

En nuestra muestra destaca que de los 17 pacientes con sobrepeso u obesidad un 29.4% presentan autoinmunidad, y el 70.6% son hipertirotropinemias que podemos suponer como consecuencia de la obesidad y que no precisan tratamiento, revirtiendo con la pérdida de peso un 91.67% de ellas. Lo que llama la atención es que ninguno de los 17 pacientes presentaba alteraciones en la ecoestructura tiroidea, al contrario de lo descrito en la literatura.

Además, se analizó la relación causal entre los niveles de TSH máxima al diagnóstico y el IMC, no encontrando asociación entre bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad, al igual que describieron *Hari Kumar et al*⁴⁹. Asimismo, el análisis estadístico indica que la presencia de sobrepeso u obesidad no supone un factor de riesgo de desarrollo de hipotiroidismo comparado con la presencia de normo o bajo peso.

En relación al estadio puberal se encontró que en torno a un 29.5% de los pacientes habían iniciado el desarrollo, al igual que se describe en la bibliografía⁴³. De igual manera, los resultados del estudio coinciden con ellos en que no existe asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TSH máxima al diagnóstico y el estadio puberal en que se encuentra el paciente.

Respecto a las pruebas complementarias realizadas, destaca que la presencia de alteraciones ecográficas, al igual que la de anticuerpos antitiroideos como hemos descrito previamente, son factores de riesgo de progresión a hipotiroidismo, algo descrito y bien documentado.^{11,44-46,55,57}

El valor de TSH media al diagnóstico de 6.61 $\mu\text{UI/mL}$ es similar a lo hallado por *MJ Alcázar et al* y *Pérez Pérez et al*^{41,42}. Lo más llamativo es que 48 del total de los 129 pacientes, es decir un 37.21% del total, normalizaron las cifras de TSH ya sea en la segunda determinación realizada por su pediatra o en la primera visita en consulta especializada, siendo todos ellos clasificados como hipertirotropinemias transitorias y dados de alta sin precisar tratamiento. Es por ello que es recomendable repetir la determinación de TSH al menos en dos ocasiones antes de alarmar a la familia y previamente a derivar al paciente para evitar clasificar a pacientes sin patología como afectos, evitando costes innecesarios. Es imprescindible sin embargo, añadir a esa segunda determinación una determinación de T4 libre y de anticuerpos antitiroideos (si no se realizaron previamente), así como realizar una exploración física minuciosa, de forma tal que se identifiquen pacientes con mayor riesgo de patología tiroidea. Nuestra recomendación es que esta determinación deberá tener lugar entre los 3 a 4 meses posteriores a la primera, dado el tiempo medio que hemos hallado de normalización en nuestra muestra de unos 4.8 ± 3.53 meses.

Dado lo anteriormente dicho, y que según la bibliografía y nuestros datos analizados, niveles de TSH iguales o por encima de 10 $\mu\text{UI/mL}$ tienen mayor riesgo de patología tiroidea, debe valorarse de forma individual cada paciente buscando los factores de riesgo de desarrollo de hipotiroidismo y valorando la cifra máxima de TSH al diagnóstico para tomar la decisión del inicio de tratamiento.

En nuestro estudio, se observa que tanto la cifra de TSH máxima al diagnóstico mayor o igual a 7.5 $\mu\text{UI/mL}$ como la cifra mayor o igual a 10 $\mu\text{UI/mL}$ pueden ser consideradas factor de riesgo de desarrollo de hipotiroidismo en los pacientes con hipertirotropinemia. Es por ello, por lo que se analizó la sensibilidad y especificidad de ambos puntos de corte, encontrando una alta sensibilidad con el punto de corte en 7.5 $\mu\text{UI/mL}$ (81.82%), valor que desciende hasta un 54.55% si se elige el valor de 10 $\mu\text{UI/mL}$. Por el contrario, la especificidad es mucho más elevada, hasta un 85.14%, tomando como punto de corte 10 $\mu\text{UI/mL}$; frente a un 52.70% de la cifra 7.5 $\mu\text{UI/mL}$. Lo anterior lleva a pensar que quizá podría elegirse un punto de corte intermedio entre ambos valores, lo cual conseguiría una sensibilidad y especificidad más elevados. En

nuestro estudio, y dado que el valor medio entre ambos posibles puntos de corte es 8.75 $\mu\text{UI/mL}$, se analizó la especificidad y sensibilidad de este punto de corte observando, efectivamente, que ambos valores eran elevados (Sensibilidad 78.18%, Especificidad 75.68%). Probablemente sean necesarios más estudios para aclarar y analizar de forma más detallada estos valores; por el momento, se elige como punto de corte ésta última cifra (8.75 $\mu\text{UI/mL}$) en nuestros resultados.

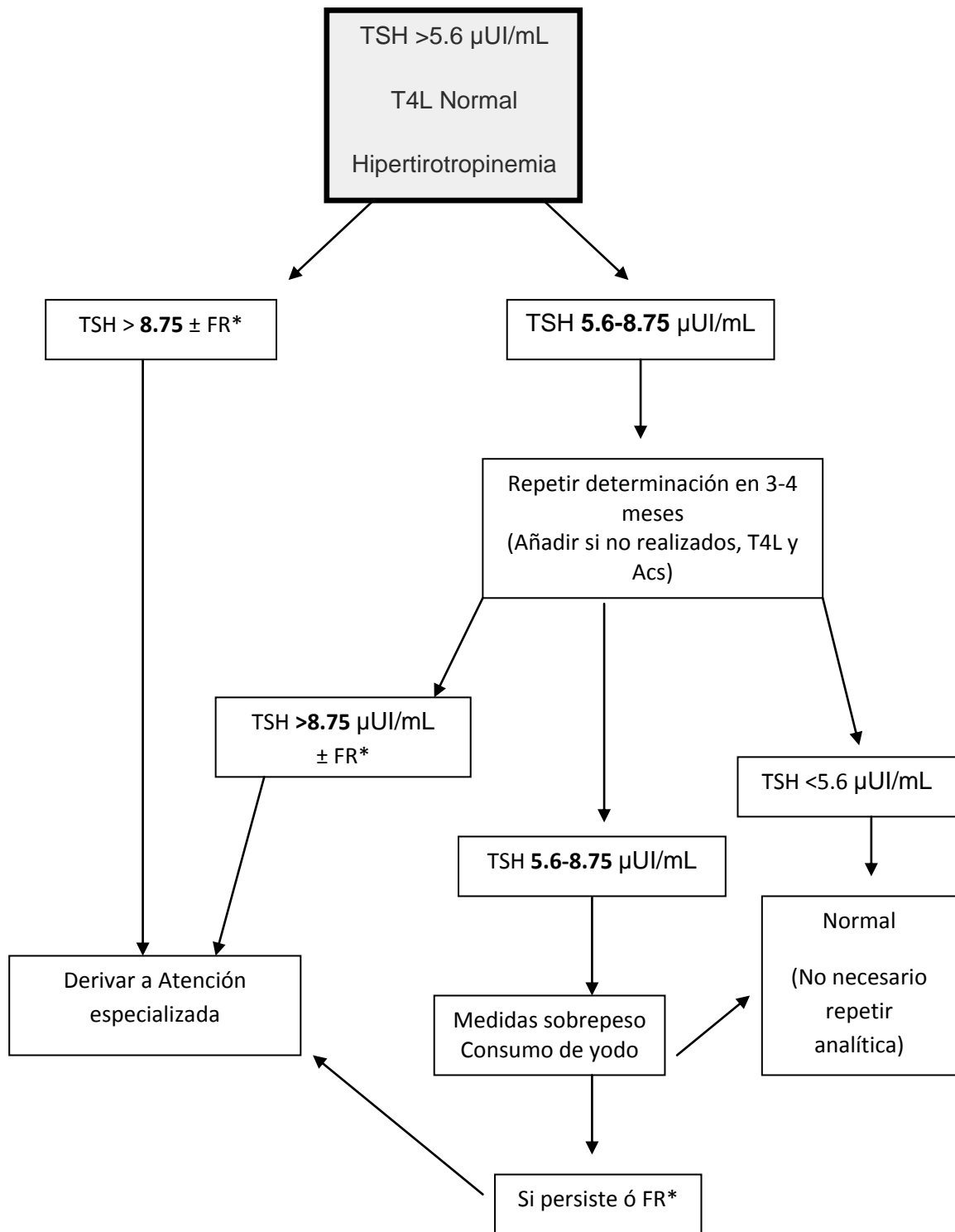
En resumen, clasificando por diagnósticos, se observa que un 47.29% de los pacientes presentan como diagnóstico final una patología relevante, mientras que un 52.71% pacientes presentan hipertirotropinemias bien transitorias o en seguimiento, no consideradas como patología importante.

Asimismo, la frecuencia de evolución a hipotiroidismo de las todas las hipertirotropinemias derivadas a la consulta especializada y que se han estudiado en nuestra muestra es de un 41.86%.

Como se ha comentado, los factores de riesgo de desarrollo de hipotiroidismo, y por tanto, de necesidad de tratamiento con levotiroxina de forma precoz o si aparece sintomatología, son, a la vista de los resultados obtenidos: sexo femenino, presencia de bocio o de alteraciones ecográficas tiroideas, TSH al diagnóstico mayor o igual a 10 $\mu\text{UI/ml}$, presencia de anticuerpos antitiroideos positivos y síntomas de hipotiroidismo. Por el contrario, tanto la presencia de sobrepeso u obesidad como el sexo masculino no añaden mayor riesgo de desarrollo de patología hipotiroidea en pacientes con hipertirotropinemia.

*Moore et al*⁵⁶, además, proponen que dados los riesgos no conocidos del tratamiento con levotiroxina y los costes que ello supone, podría ser posible proponer un seguimiento cercano de pacientes con elevaciones de TSH bien seleccionados en lugar de iniciar siempre tratamiento empíricamente.

Así pues, y para finalizar, según lo comentado anteriormente, el algoritmo de manejo de las hipertirotropinemias que se propone a la vista de los resultados hallados es el siguiente:



*FR: sexo femenino, presencia de bocio o de alteraciones ecográficas tiroideas, TSH al diagnóstico ≥ 8.75 $\mu\text{UI/mL}$, presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, presencia de síntomas sugestivos de hipotiroidismo

Respecto a los retos futuros que quedan por alcanzar, en primer lugar podría ser hallar unos valores de referencia según la edad y el sexo para la TSH y las hormonas tiroideas. También es importante aclarar si la elevación de TSH en los

menores de 3 años influye en su desarrollo neurocognitivo si no reciben tratamiento para no tratar innecesariamente pacientes debido a los altos costes y efectos secundarios que puede conllevar.

Para finalizar, dado que la mayoría de factores de riesgo de aparición de patología tiroidea en la población pediátrica y en grupos de riesgo está aclarada, sería necesario concienciar a la población de que el screening poblacional de disfunción tiroidea sólo está justificado en determinados casos, para no solicitar injustificadamente pruebas innecesarias que supongan una repercusión en los costes sanitarios y en la percepción del estado de salud de los pacientes y sus familiares.

6. CONCLUSIONES:

1. La elevación de TSH (hipertirotropinemia) en la edad pediátrica es con frecuencia, un proceso benigno que parece tener un bajo riesgo de evolución hacia un hipotiroidismo
2. El motivo más frecuente de solicitud de un estudio tiroideo ha sido la presencia de síntomas clínicos sugestivos de hipotiroidismo.
3. Los factores de riesgo encontrados para el desarrollo de patología tiroidea han sido el sexo femenino, la presencia de bocio o de alteraciones ecográficas tiroideas, una TSH al diagnóstico mayor o igual a 8.75 $\mu\text{UI/mL}$, la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos y la presencia de síntomas sugestivos de hipotiroidismo.
4. Ante el hallazgo de una hipertirotropinemia se recomienda solicitar una segunda determinación en el plazo de 3-4 meses, añadiendo a la solicitud la T4 libre y los anticuerpos antitiroideos (si no se habían solicitado previamente).
5. En pacientes con sobrepeso u obesidad con hipertirotropinemia sin factores de riesgo asociados no parece existir un aumento del riesgo de hipotiroidismo. Por ello, es recomendable realizar acciones encaminadas a disminuir el peso antes de repetir una segunda determinación.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Donnay Candil S. Tiroides: síntesis, metabolismo, acciones biológicas y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. En: Albarrán J Ed. Endocrinología. 2ª ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2011. pp 159-166.
2. LaFranchi S. Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides. En: Kliegman RM Ed. Nelson. Tratado de Pediatría. Volumen 2. 19ª ed. Barcelona: Elsevier España SL; 2013. p.1966
3. Cooper DS. La glándula tiroides. En: Gardner DG Ed. Endocrinología básica y clínica de Greenspan. 7ª ed. México: El manual moderno SA; 2008. pp 219-291.
4. Reed Larsen P. Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos. En: Redd Larsen P. Williams Eds. Tratado de endocrinología. Volumen 1. 10ª ed. Madrid: Elsevier España SA; 2004. pp 363-410.
5. Bayort Fernández JA. Hipotiroidismo del adulto. En: Albarrán J Ed. Endocrinología. 2ª ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2011. pp 201-211.
6. Jara Albarrán A. Exploración clínica y funcional del tiroides. En: Albarrán J. Endocrinología. 2ª ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2011. p 167-183
7. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en mayo de 2015) Disponible en <http://www.uptodate.com/>
8. Ares Segura S, Quero Jiménez J, Morreale de Escobar G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009; 11 (16): 173-204.
9. Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo y Bocio. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2011; 1:150-165.
10. Bonato C, Severino RF, Elnecave RH. Reduced thyroid volume and hypothyroidism in survivors of childhood cancer treated with radiotherapy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(10):943-949.
11. Chueca Guindulain M, Berrade Zubiri S, Durá Travé T, Oyarzabal Irigoyen M. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2013; 5 (2): 49-57.
12. Ostemaier KK. Down syndrome: clinical features and diagnosis. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en mayo de 2015). Disponible en <http://www.uptodate.com/>

13. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. Alteraciones endocrinológicas en 1105 niños y adolescentes con síndrome de Down. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136 (9): 376-381.
14. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernández E et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res*. 2013; 73(5): 674-678.
15. Dias VMA, Nunes JCR, Araujo SS, Goulart EMA. Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome. *J Pediatr*. 2005;81(1):79-84.
16. Denzer C, Karges B, Näke A, Rosenbauer J, Schober E, Otfried-Schwab K et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Euro Journ Endocrinol*. 2013; 168:601-608.
17. Levitsky LL, Misra M. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en mayo de 2015) Disponible en <http://www.uptodate.com/>
18. Gawlik A, Gawlik T, Januszek-Tzciakowska A, Patel H, Malecka-Tendera E. Incidence and dynamics of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in girls with Turner's syndrome: a long-term follow-up study. *Horm Res Paediatr* 2011; 76:314-320.
19. Medeiros CC, De-Lemos-Marini SH, Pilho MB, Camargo EE, Santos AO, Magna LA et al. Turner's syndrome and subclinical autoimmune thyroid disease: a two year follow-up study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(2):109-118.
20. Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1985;139(6):636-369.
21. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1996; 134(5):568-575.
22. Ivarsson SA, Ericsson V, Gustavsson J, Fordslung M, Vegfors P, Anneren G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 1997; 86(10):1065-1067.
23. El-Mansouri M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 9(4): 2131-2135.

24. Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, Spillar RP, Rosenblom AL. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr.* 1981; 9(3):350-354.
25. Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC, Loche S, Capolino R, Tozzi A et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr.* 2007;150(1):62-65.
26. Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentration of thyrotrophic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome. *Invest Clin.* 2001; 42(2):123-130.
27. Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofre Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica: Del grupo de trabajo de la sociedad española de endocrinología sobre disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(1): 44-52.
28. Ferrer Lozano M. Valoración de la elevación de la hormona tiroestimulante e indicación del estudio de la función tiroidea en Pediatría. *Act Pediatr Aten Prim.* 2014; 7(1):37-41.
29. LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescents. En: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* (Consultado en mayo de 2015)
30. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function. En: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* (Consultado en mayo de 2015) Disponible en <http://www.uptodate.com/>
31. Mayayo E, Ferrandez-Longas A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr* 2002; 56(4):42-52.
32. Mayayo E, Labarta JI, Gil MM. Enfermedad tiroidea. *An Pediatr Contin.* 2006; 4(6):361-374.
33. Salinas I, Alonso N. Hipotiroidismo subclínico. ¿En qué consiste? ¿Cuándo debemos tratarlo? *Jano.* 2007; 1651:42-44.
34. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Carvalho de Andrada N, Pineda-Bravo P et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(4):265-298.
35. Torroba-Arlegui I, Puigdevall-Gallego V, Laudo-Pardos C, San Martín-Barrio L. Disfunción tiroidea subclínica en atención primaria. *Aten Primaria.* 1998; 21:245-250.

36. Mariscal-Hidalgo AI, Lozano-Alonso JE, Vega-Alonso T. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunista de la población de Castilla y León. *Gac Sanit* 2015; 29:105-111.
37. Seijas-Ruiz-Coello MC, Salguero-Molpereces O, Diaz-Picazo L. Perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico en atención primaria. [Carta de investigación]. *Aten Primaria*. 2005; 36(8):123.
38. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51:1480-1486.
39. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4575-4582.
40. Strich D, Edri S, Gillis D. Current normal values for TSH and FT3 in children are too low: evidence from over 11000 samples. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(3-4):245-248.
41. Pérez Pérez A, Martínez Villanueva – Fernández J, Martos Moreno GA, Argente J. Evolución natural de la elevación aislada de hormona estimulante del tiroides (TSH) en niños [carta]. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(3):90-91.
42. Alcázar-Villar MJ, Rivero-Martin MJ, Sanz-Fernández M, Navarro-Moreno C. Evaluación de la hipertirotropinemia en una consulta de endocrinología infantil. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4(1):221-229.
43. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (7):2414-2420.
44. De Luca F, Corica D, Pitrolo L, Santucci S, Romeo M. Idiopathic and mild subclinical hypothyroidism in childhood: clinical Management. *Minerva Pediatr*. 2014; 66(1):63-68.
45. Monzani A, Prodam F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S et al. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168:R1-R11
46. De Luca F, Wasniewska M, Cirilli G, Aversa T, Arrigo T. At the end of a two-year follow-up elevated TSH levels normalize or remain unchanged in most the children with subclinical hypothyroidism. *Riv Ital Ped*. 2010; 36:11.

47. Emokpae MA, Adeleke SI, Uwumarongie HO. Subclinical hypothyroidism in childhood obesity and its correlation with lipoproteins. *Afr J Med Med Sci.* 2011; 40(4):361-365.
48. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clin Chim Acta.* 2010; 413(3-4):396-405.
49. Harikumar KV, Verma A, Muthukrishnan J, Modi KD. Obesity and thyrotropinemia. *Indian J Pediatr.* 2009; 76(9):933-935.
50. Bas VN, Aycan Z, Agladioglu SY, Kendirci HN. Prevalence of hyperthyrotropinemia in obese children before and after weight loss. *Eat Weight Disord.* 2013; 18(1):87-90.
51. Eliakim A, Barcilai M, Wolach B, Nemet D. Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents? *Int J Pediatr Obes.* 2006; 1(4):217-221.
52. Januszek-Trzcikowska A, Malecka-Tendera E. Subclinical hypothyroidism in obese children. *Postepy High Med Dosw.* 2013; 67:770-774.
53. Reiner T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23(4):415-420.
54. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5(1): 40-44.
55. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med.* 1995; 46(4):197-204.
56. Moore DC. Natural course of "subclinical" hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arc Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150(3):293-297.
57. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyropinemia: a 3-year follow-up. *Cli Endocrinol.* 2012; 76(3):394-398.
58. Álvarez Madrid C, González Fernández A, Lisbona Muñoz M, Molina Rodríguez MA, Merino Muñoz R, García-Consuegra Molina J. Alteraciones tiroideas y enfermedades reumáticas infantiles. *An Pediatr.* 2009; 70 (1):53-56.
59. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Cirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:417-421.

60. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(1):23-28.
61. Torres-Barea I, Cayón-Blanco M, Coserría-Sánchez C, Aguilar-Diosdado M. Hipotiroidismo. *Medicine*. 2012; 11(14):819-826.
62. Lucas Martín AM. Hipotiroidismo subclínico: tratar o no tratar [editorial]. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(5):182-183.
63. Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(11-12):1049-1057.
64. Ilyes L. Current questions of thyroid diseases in childhood. *Orv Hetil*. 2011; 152(16):617-627.
65. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child*. 2011; 96(3):280-284.
66. Ozer G, Yüksel B, Kozanoglu M, Serbest M, Turgut C. Growth and development of 280 hypothyroidic patients at diagnosis. *Acta Paediatr Jpn*. 1995; 37(2):145-149.
67. DeBoer MD, LaFranchi S. Differential presentation for children with autoimmune thyroiditis discovered because of symptom development or screening. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21(8):753-761.
68. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devol B. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(1):3-126.