



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Y

HOSPITAL DE PEDIATRIA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO SXXI

**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DM 1**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

Presenta:

Dra. María Isabel de León Chacón

Tutor: Dra. Elisa Nishimura Meguro

México D.F

Marzo del 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA.....

Profesora Elisa Nishimura

“Los ojos hablan,
las palabras miran,
las miradas piensan,
Oír los pensamientos.
Ver lo que decimos,
tocar el cuerpo de la idea.
Los ojos se cierran,
las palabras de abren” (*Octavio Paz*)

**Por darle sentido y orden al caos de mis ideas.
Por su guía y por confiar en mi para desempeñar este trabajo.
Y... por su apoyo incondicional en otros aspectos de mi vida.**

A mis padres

“Despacito y buena letra:
El hacer las cosas bien
Importa más que hacerlas” (*Machado*)

Por su paciencia, amor y sabiduría.

A mi esposo Raúl

“Y seré como el niño de la tarde.
Impetuoso, feliz, alma ferviente.
Otras voces vendrán, otras ciudades.
Es la vida. Su marcha y su retorno.
Partiremos a fuerza de quedarnos” (*Luis J. Alvarado*)

Con todo mi cariño por las experiencias compartidas y por coincidir ...

A mi Hijo Sebastian

“Niña nube, niño cielo,
bailemos bajo el laurel,
una danza con la lluvia.
Juegos de agua y de papel” (*Victor Mtz*)

Por toda la alegría que embargo mi vida con tú llegada

ÍNDICE

Resumen.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Antecedentes.....	6
Objetivo.....	9
Hipótesis.....	9
Justificación de la investigación.....	10
Descripción general del estudio.....	11
Resultados.....	13
Discusión.....	17
Conclusiones.....	22
Anexos.....	23
Bibliografía.....	26

RESUMEN

Prevalencia de hipotiroidismo y factores de riesgo en niños y adolescentes con DM 1. Nishimura ME, De León CMI. Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría, Centro Médico SXXI, IMSS.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es de origen autoinmune en la mayoría de los casos. El 25% de los sujetos pueden presentar anticuerpos antitiroideos (AAT) y de ellos aproximadamente un 30% desarrollan hipotiroidismo primario. Los AAT no influyen en el control glucémico, a diferencia del hipotiroidismo, que lo puede afectar incluso en fase subclínica. Dada la variabilidad en la frecuencia de AAT y/o disfunción tiroidea en los diferentes estudios, la recomendación general es su determinación en forma anual, sobretodo a partir de la pubertad. Nuestra población pediátrica no cuenta con determinación de AAT en la mayoría de los casos por lo que se trató de identificar los factores de riesgo más importante dentro de los marcadores clínicos disponibles.

Objetivo: conocer la prevalencia de hipotiroidismo en niños y adolescentes con DM1, así como los factores de riesgo que se asocian con su presentación.

Material y métodos: se incluyeron todos los pacientes de la consulta externa de Endocrinología del HP del CMN SXXI con diagnóstico de DM1, en ausencia de otras causas de hipotiroidismo primario o padecimiento crónico que potencialmente afecte las pruebas de función tiroidea, la cual se determinó a través de la determinación por RIA de los niveles de T4 libre y TSH. Se analizó el IMC, HbA1c, sexo, estado puberal, edad al diagnóstico y el tiempo de evolución de la diabetes, así como el antecedente heredo familiar de disfunción tiroidea primaria y la presencia de bocio y/o datos clínicos de hipotiroidismo.

Resultados: Se estudiaron 215 sujetos con edad entre 2.26 y 16.83 años. La evaluación de la función tiroidea evidenció 41 casos de hipotiroidismo (19.1%) y 174 casos con eutiroidismo (80.9%). Sólo en 10 casos (4.7%) la indicación de pruebas fue la presencia de bocio y/o datos de hipotiroidismo el cual se corroboró en el 90% de los casos. El antecedente heredo familiar se presentó en el 29.3 % de los casos con hipotiroidismo comparado con el 7.5 % en sujetos eutiroides. Sólo se encontró diferencia significativa en la edad de presentación de la disfunción tiroidea y el tiempo de evolución de la DM1. Aunque el hipotiroidismo se observó con mayor frecuencia en las mujeres y una vez iniciado el desarrollo puberal (estadios de Tanner 2 a 5) esto no fue significativo y únicamente el antecedente heredo familiar (OR 4.44, IC 1.67-11.8, p 0.003) y la presencia de bocio y/o datos clínicos (OR 38.4, IC 4.48-330.12, p 0.001) fueron factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo.

Estado Funcional Tiroideo	EUTIROIDEO n= 174					HIPOTIROIDEO n= 41				
	Hombre 80 (46%)		Mujer 94 (54%)			Hombre 16 (39%)		Mujer 25 (61%)		
Severidad						Subclínico 33		Clínico 8		
Edad al DFT* años, x±de	11.5±3.7 (2.2-16.8)					10.06±3.07 (2.5-15.0)				
	Preescolar 16 (9.2%)	Escolar 68 (39.1%)	Adolescente 90 (51.7%)			Preescolar 3 (7.3%)	Escolar 25 (61.0%)	Adolescente 13 (31.7%)		
Edad al diagnóstico de la DM años, x±de	7.15±3.6 (2.2-16.8)					7.12±3.6 (8.9-2.3)				
Evolución DM1 al DFT* años, m±Q	4.5±3.2 (0.08-11.25)					2.9±2.8 (0.16-15.9)				
Índice de Masa Corporal kg/m²	19.3±3.5 (12.3-30.4)					18.2±3.3 (13.4-26.6)				
HbA1c %	9.02±2.1 (4.7-15.4)					8.9±2.3 (6.0-15.0)				
Estadio de Tanner	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
	61	33	21	44	15	20	8	2	9	2
	35%		65 %			49%		51%		
DFT: diagnóstico funcional tiroideo. * Diferencia significativa p<0.05										

Conclusión: En la población pediátrica con DM1 estudiada, la prevalencia de hipotiroidismo primario fue mayor que la referida en otros estudios y el AHF de disfunción tiroidea primaria y la presencia de bocio y/o datos clínicos de hipotiroidismo fueron los únicos factores de riesgo identificados, lo que no permite identificar a la mayoría de los casos con alta probabilidad de hipotiroidismo. Más de la mitad de los casos se diagnosticaron antes de los 10 años de edad, por lo que a falta de la determinación de AAT el abordaje diagnóstico de la disfunción tiroidea con la determinación de TSH anual debe indicarse desde la etapa escolar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de hipotiroidismo y los factores de riesgo asociados en sujetos con DM 1 en edad pediátrica?

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) se encuentra entre las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, con una prevalencia de alrededor de 0.2% en los sujetos menores de 20 años ¹. Se ha reportado que un 60 a 80% de los pacientes con diagnóstico reciente de DM tipo 1 tienen anticuerpos contra células de los islotes de Langerhans (ICA), así como contra proteínas de las células beta, tales como los anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD) y los anti-insulina (AAI)²

En pacientes diabéticos, no solo se han encontrado autoanticuerpos contra tejido pancreático (60-80%), sino también contra la glándula tiroides (25%), glándulas suprarrenales (17%), mucosa gástrica (10-15%), paratiroides (2%) y ocasionalmente contra hipófisis anterior (17%), con o sin disfunción evidente de los órganos blanco ^{3,4,5}.

En la diabetes mellitus tipo 1, los anticuerpos antitiroideos pueden presentarse contra tiroperoxidasa (TPO), tiroglobulina y contra el receptor de TSH⁶. Aunque la autoinmunidad dirigida a componentes de la glándula tiroides puede dar lugar a hipertiroidismo por la presencia de anticuerpos estimuladores del receptor tiroideo de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), también se han documentado en algunos casos de tiroiditis linfocitaria crónica, especialmente en la variante que cursa con atrofia tiroidea e hipotiroismo⁷, en la mayoría de los casos, los anticuerpos bloquean TPO y menos frecuentemente se encuentran dirigidos contra tiroglobulina dando lugar a hipotiroidismo primario. Cuando la enfermedad ha tenido un curso crónico y se acompaña de hipotiroidismo y fibrosis, los niveles de anticuerpos antitiroideos pueden ser bajos o indetectables⁸. Aproximadamente un 30-40% de estos

niños con DM 1 y anticuerpos AT desarrollan hipotiroidismo, por lo que se consideran un grupo de alto riesgo para padecer esta enfermedad.

Diferentes estudios han reportado que la disfunción tiroidea subclínica produce alteraciones en distintos índices electromiográficos y bioquímicos⁹. La presencia aislada de anticuerpos anti-tiroideos sin repercusión en las pruebas de función tiroidea no parece influir en el control glucémico de los sujetos con DM 1¹⁰ pero existen reportes de que el hipotiroidismo subclínico se asocia con una vida media mayor de la insulina administrada¹¹ lo que se acompaña de un riesgo mayor de hipoglucemia sintomática último es un factor adicional para incrementar aún más el riesgo de complicaciones macrovasculares en estos pacientes. No obstante el hipotiroidismo también puede presentarse en ausencia de anticuerpos antitiroideos, por lo que se recomienda que dentro del escrutinio en sujetos con DM1 se realice determinación de anticuerpos antimicrosomales para detectar sujetos con mayor riesgo a desarrollar enfermedad tiroidea y de niveles de Hormona Estimulante de Tiroides, para identificar el hipotiroidismo incluso en estado subclínico.

En nuestro país no contamos con estudios que reporten la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos, ni las características clínicas que pueden actuar como marcadores de los sujetos en quienes deben evaluarse la funcionalidad tiroidea.

Nuestra población pediátrica no cuenta con determinación de AAT en la mayoría de los casos por lo que el escrutinio de la función tiroidea se realiza a través de la determinación de TSH. En este estudio, se investigó la prevalencia y características clínicas de nuestra población pediátrica con DM1 e

hipotiroidismo, tratando de identificar dentro de los marcadores clínicos disponibles a los factores de riesgo más importantes para presentar hipotiroidismo y conocer si la práctica de determinar en forma anual los niveles de TSH en pacientes diabéticos a partir del inicio de la pubertad es suficiente para la detección de los casos con hipotiroidismo en nuestra población.

OBJETIVO

Conocer la prevalencia de hipotiroidismo primario en niños y adolescentes con DM 1, así como los factores de riesgo asociados.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la prevalencia de hipotiroidismo primario en población pediátrica con DM1
- Evaluar el riesgo mediante el cálculo de OR para las variables de antecedentes familiares de disfunción tiroidea, sexo, grado de control glucémico, estadio puberal e indicación de valoración de la función tiroidea en sujetos diabéticos con y sin hipotiroidismo.
- Comparar entre los grupos de sujetos diabéticos con y sin hipotiroidismo la edad de inicio de la DM1, el tiempo de evolución de la DM1 y la edad de presentación del hipotiroidismo.

HIPÓTESIS

En nuestra población pediátrica con DM1, la prevalencia de hipotiroidismo es de 7%, y el estado puberal, el sexo femenino y el antecedente heredofamiliar de disfunción tiroidea autoinmune serán factores de riesgo > 2.0 para su presentación, sin diferencia en la edad de presentación de la disfunción tiroidea, la edad al diagnóstico y el tiempo de evolución de la diabetes mellitus o el nivel de HbA1C.

JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los casos de DM 1 tienen un origen autoinmune y se ha reportado una mayor frecuencia de autoanticuerpos contra otros tejidos, entre ellos la tiroglobulina y la enzima peroxidasa de la tiroides, que finalmente pueden dar lugar a hipotiroidismo autoinmune. El hipotiroidismo, incluso en una fase subclínica, puede afectar el control glucémico de los sujetos con DM1 afectados, al prolongar la vida media de la insulina y favorecer las dislipidemias. La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos, varía de 7-15% de acuerdo a la población estudiada y se ha reportado que sexo, edad y grado de control glucémico así como presencia de anticuerpos antitiroideos, influyen en su presentación.

Se recomienda que en los sujetos con DM1 se evalúe la función tiroidea en forma anual, a partir de la adolescencia o en cualquier momento que se presente algún dato clínico sugestivo de disfunción tiroidea.

En nuestro país no contamos con estudios que reporten la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos, ni las características clínicas que pueden actuar como marcadores de los sujetos en quienes deben evaluarse la funcionalidad tiroidea.

El conocer la prevalencia de hipotiroidismo y los factores de riesgo asociados, nos permitirá determinar si las recomendaciones de escrutinio de la función tiroidea en pacientes diabéticos son suficientes para la detección del hipotiroidismo en nuestra población.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se estudiaron a todos los pacientes con DM1 que se encuentran en control en la consulta externa de Endocrinología con y sin diagnóstico ya establecido de hipotiroidismo. Se captaron a los pacientes en la consulta programada por su médico tratante y se obtuvo por interrogatorio directo o indirecto la edad del paciente, fecha de diagnóstico de la DM 1, tiempo de evolución, los antecedentes heredofamiliares de disfunción tiroidea y mediante interrogatorio dirigido datos clínicos de disfunción tiroidea. Los datos se corroboraron en el expediente clínico.

A cada sujeto se le realizó toma de signos vitales, se le peso sin zapatos y con el mínimo de ropa, la determinación de la talla se realizó en estadímetro en mayores de 3 y para los menores de 3 años en infantómetro. Se exploró presencia de piel seca, se determinó velocidad de crecimiento y presencia de bocio.

Se evaluó el estadio puberal de acuerdo a la clasificación de Marshall y Tanner (Anexo 1) mediante determinación de volumen testicular en los varones y desarrollo mamario en las mujeres.

Se extrajo una muestra de sangre venosa (5 ml) para determinación de perfil tiroideo (T4I y TSH) , así como para HbA1c.

En los casos prevalentes de hipotiroidismo se consideraron las pruebas al diagnóstico del mismo y las demás variables de estudio registradas al momento de la determinación hormonal considerada para análisis, datos que se obtuvieron del expediente clínico y del interrogatorio de los padres.

Se compararon los sujetos con y sin la variable de desenlace (hipotiroidismo) y se obtuvo razón de momios o coeficientes de correlación de acuerdo a la escala de salida y la distribución de las variables. Se considera un estudio con riesgo mínimo, que reunió los requisitos institucionales, nacionales e internacionales desde el punto de vista ético y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico SXXI, IMSS.

RESULTADOS

215 sujetos reunieron los criterios de inclusión de los cuales 96 (44.7%) fueron del sexo masculino y 119 (55.3%) del sexo femenino, con edad comprendida entre 2.26 y 16.83 años. La evaluación de la función tiroidea a través de la determinación de TSH y T4 libre evidenció 41 casos de hipotiroidismo (19.1%) y 174 casos con eutiroidismo (80.9%) (tabla 1). La mayoría de los casos de hipotiroidismo se presentaron en el sexo femenino (61%) y fueron diagnosticados en la etapa escolar (60.97%). Sólo en 10 casos (4.7%) la indicación de PFT fue la presencia de bocio y/o datos de hipotiroidismo el cual se corroboró en el 90% de los casos. El antecedente heredo familiar de disfunción tiroidea primaria, principalmente hipotiroidismo, se presentó en el 11.6 % (25/215) de los sujetos estudiados, que correspondió al 29.3 % en los casos con hipotiroidismo (12/41) comparado con el 7.5 % (13/174) en sujetos eutiroides.

Se obtuvo el OR ajustado para presentar hipotiroidismo en los sujetos con DM1 considerando la influencia de los diferentes factores en estudio a través de regresión logística. Aunque el hipotiroidismo se observó con mayor frecuencia en las mujeres y una vez iniciado el desarrollo puberal (estadios de Tanner 2-5) esto no fue significativo y únicamente la presencia de bocio y/o datos clínicos de hipotiroidismo y el antecedente heredofamiliar (tabla 2) fueron factores de riesgo para presentar hipotiroidismo.

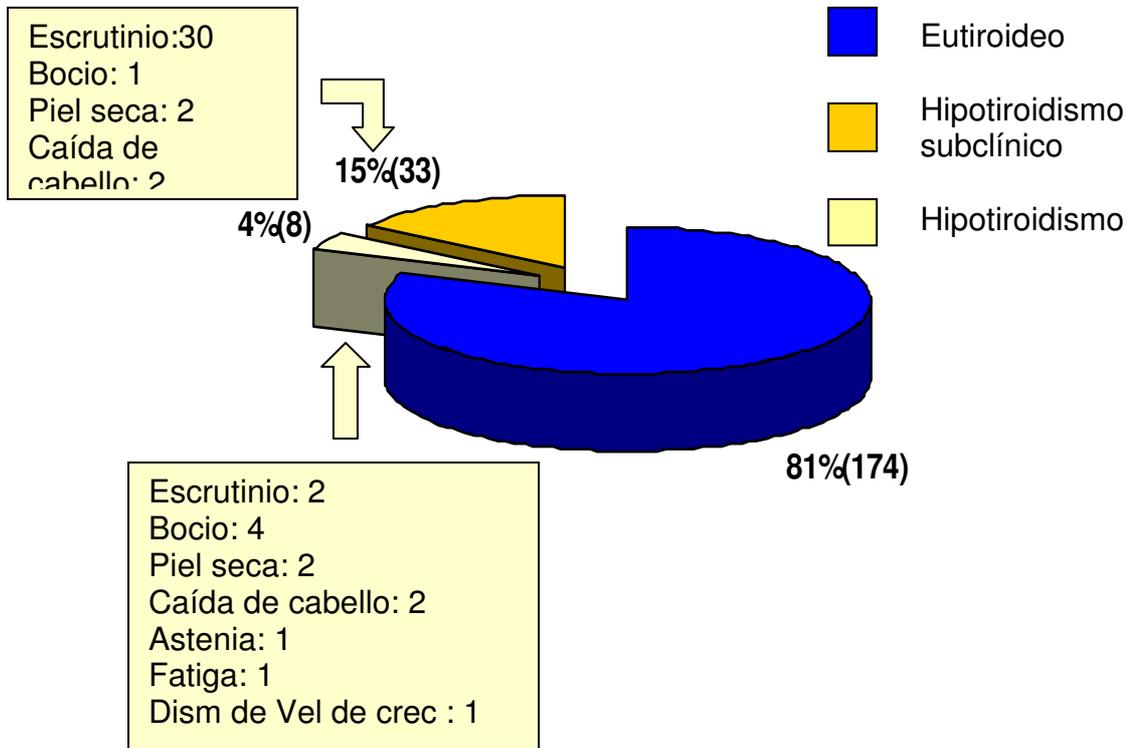
Tabla 1: Características de los sujetos con Diabetes mellitus tipo 1. DFT: diagnóstico funcional tiroideo. * Diferencia significativa p<0.05

Estado Funcional Tiroideo	EUTIROIDEO n= 174					HIPOTIROIDEO n= 41				
Sexo	Hombre 80 (46%)		Mujer 94 (54%)			Hombre 16 (39%)		Mujer 25 (61%)		
Severidad						Subclínico 33		Clínico 8		
Edad al DFT* años, x±de	11.5±3.7 (2.2-16.8)					10.06±3.07 (2.5-15.0)				
	Preescolar 16 (9.2%)	Escolar 68 (39.1%)	Adolescente 90 (51.7%)			Preescolar 3 (7.3%)	Escolar 25 (61.0%)	Adolescente 13 (31.7%)		
Edad al diagnóstico de la DM años, x±de	7.15±3.6 (0.08-15.0)					7.12±3.6 (1.33-14.25)				
Evolución DM1 al DFT* años, m±Q	4.5±3.2 (0.16-15.91)					2.9±2.8 (0.08-11.25)				
Indice de Masa Corporal kg/m2	19.3±3.5 (12.3-30.4)					18.2±3.3 (13.4-26.0)				
HbA1c %	9.02±2.1 (4.7-15.4)					8.9±2.3 (6.0-15.0)				
Estadio de Tanner	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
	61	33	21	44	15	20	8	2	9	2
	35%	65 %				49%	51%			

Cuadro 2. Razón de momios ajustado para los diferentes factores asociados a la presentación de hipotiroidismo primario en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 en edad pediátrica.

Característica clínica	OR ajustado	IC 95%	p
Sexo Femenino	1.5	0.68-3.38	0.319
Antec. Heredofamiliar de disfunción tiroidea primaria	4.438	1.67-11.82	0.003
Datos clínicos de hipotiroidismo	38.4	4.48-330.12	0.001
Condición puberal	0.555	0.25-1.22	0.142

INDICACION DE LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CON DM 1



DISCUSION

En los sujetos con diabetes mellitus tipo 1, dada su naturaleza autoinmune en la mayoría de los casos, los anticuerpos antitiroideos (AAT) y el hipotiroidismo primario se presenta con mayor frecuencia que en la población general. En México en un estudio realizado por Villalpando y cols. se encontró que un 20.7% de niños aparentemente sanos presentaban anticuerpos antitiroideos positivos (AAT), aunque en ningún caso se asocio a alteración en las pruebas de función tiroidea ¹².

En población general estadounidense en el 2002, la tercera Encuesta Nacional en Salud y Nutrición reporta una prevalencia de hipotiroidismo en población general en 4.6% (0.3% clínico y 4.3% subclínico) y una prevalencia de anticuerpos antimicrosomales de 13% ¹³.

En niños y adolescentes con DM tipo 1 los AAT encontrados son más frecuentes que en la población general con rangos entre 3 y 50%. La variabilidad reportada se ha atribuido a diferencias en la metodología utilizada, la ingesta de yodo, la edad, sexo y a la diversidad de grupos étnicos. La prevalencia de AAT en sujetos con DM 1 se reporta entre 20 y 30% en población sajona norteamericana y en población japonesa, entre 6.3 y 14.2% en pacientes europeos blancos, entre 4 a 5.5% en sujetos afroamericanos y en algunas poblaciones como la china, la prevalencia reportada es prácticamente nula ^{14,15,16}.

En el grupo de sujetos estudiado, encontramos una prevalencia de 19% de hipotiroidismo, mayor que la reportada en otros estudios y la mayoría de los casos en etapa subclínica. Hansen y cols reportan 7.9% ¹⁷ en población danesa con DM 1, similar a la encontrada en norteamericanos por McKenna y

cols, de 7.3% ¹⁸. En niños y adolescentes con DM 1 de origen hispano radicados en Estados Unidos, Frasier y cols reportaron una prevalencia de anticuerpos antimicrosomales de 34.8%, mayor que la reportada en otros grupos étnicos y solo en un 6.6% se detectó hipotiroidismo¹⁹. La mayor prevalencia encontrada en nuestro grupo de estudio no parece explicarse por irregularidades en las determinaciones hormonales o alteraciones transitorias, ya que 35/40 casos contaban con determinaciones hormonales previas con el mismo patrón bioquímico funcional y en los cinco casos restantes, los niveles de TSH estaban francamente elevados.

En relación a la edad, los AAT en pacientes con DM1 se pueden encontrar positivos en todos los grupos etarios, pero incrementan con el desarrollo puberal: 7.7% en Tanner 1, 13.1% en Tanner 2, 18.9% en Tanner 3, 25.7% en Tanner 4 y 19.7% en Tanner 5 ¹⁴, lo que explica la edad de presentación del hipotiroidismo en los sujetos en edad pediátrica con DM1 13.8 ± 7.7 años²⁰, similar a lo reportado en población general pediátrica, pero nuevamente discordante con lo encontrado en nuestro estudio, en el cual la edad de presentación de la disfunción tiroidea fue de 10 años en promedio. Lo anterior puede deberse a que una menor proporción de nuestros casos tengan fondo autoinmune, ya que no contamos con información sobre anticuerpos antitiroideos.

Con respecto a la edad de inicio de la diabetes mellitus, que en algunos estudios se relaciona en forma inversa con una mayor actividad autoinmune, en nuestros pacientes con hipotiroidismo fue similar a lo reportado en otras poblaciones¹⁵.

El tiempo de evolución de la diabetes al momento de hacer el diagnóstico de hipotiroidismo también varía en diferentes estudios realizados entre 4.2 ± 7 años y 8.0 ± 4 años^{21,22}. Algunos estudios reportan una mayor frecuencia de hipotiroidismo en sujetos con diabetes de más de 10 años de evolución^{12,13,15}, aunque esto no ha sido consistente.

Al igual que en la población general, la aparición de anticuerpos antitiroideos e hipotiroidismo en población con DM1 es más frecuente en mujeres, que constituyen el 60 a 75% de los casos¹⁶, similar a lo encontrado en nuestra población, donde el 61% de los casos con hipotiroidismo se presentaron en el sexo femenino. Sin embargo esta relación con el sexo femenino ha sido inconsistente, incluyendo un estudio realizado en pacientes hispanos¹². Al igual que nosotros, Umpierrez no encontró diferencia entre el índice de masa corporal de pacientes diabéticos con (24.0 ± 1.0) y sin hipotiroidismo (22.0 ± 0.3). En nuestro caso, lo anterior se explica por el diagnóstico en fase subclínica en la mayoría de los casos.

En población general, el 33 % de los sujetos con enfermedad tiroidea autoinmune tiene por lo menos un familiar en primer o segundo grado afectado¹⁷, lo que habla de un componente genético predisponente. Pero en los casos de sujetos con DM 1 e hipotiroidismo, la frecuencia reportada de antecedente familiar de enfermedad tiroidea autoinmune comparada con los sujetos con DM1 que no desarrollan hipotiroidismo es mayor (66.7% vs 47.7%), consistente con lo encontrado en nuestra población pediátrica (29.3 vs 7.5%) .

Al igual que otros estudios, no encontramos diferencia en el control glucémico de sujetos con DM1 con y sin hipotiroidismo²³. La relación reportada entre HbA1c y T4 total ($r = -0.36$) y la T4l ($r = -0.42$)ⁱ podría reflejar

más una respuesta del eje hipotálamo hipófisis tiroides ante una enfermedad crónica mal controlada^{25,26}.

De las características clínicas estudiadas, sólo la presencia de bocio y/o datos clínicos de hipotiroidismo así como el antecedente heredo familiar de disfunción tiroidea primaria fueron factores de riesgo significativo para la presentación de hipotiroidismo, pero dada la frecuencia de su presentación, la ecuación obtenida por regresión logística solo identifica a aproximadamente el 20% de los sujetos con alta probabilidad de presentar hipotiroidismo y que pudiesen ser los candidatos seleccionados para determinación de TSH. En edades pediátricas, el hipotiroidismo primario autoinmune tanto en la población general como en la población con DM1 parece presentarse con mayor frecuencia en la etapa de adolescente, por lo que se recomienda que la determinación de los niveles de TSH se realice en todos los sujetos con DM1 en forma anual a partir de los 10 años de edad y a cualquier edad en caso de presentarse bocio o datos clínicos de hipotiroidismo.

Por lo tanto, los hallazgos de este estudio sugieren que si el abordaje diagnóstico se realiza únicamente con determinación de TSH, su determinación puede ser necesaria en forma anual desde la etapa escolar, cuando se diagnosticaron más de la mitad de los casos con hipotiroidismo y de los cuales solamente el 25% presentaban bocio o algún dato clínico de hipotiroidismo. En la población estudiada no contamos con la determinación de los anticuerpos antitiroideos positivos en todos los pacientes por lo que no podemos asegurar el fondo autoinmune en estos casos de hipotiroidismo lo que podría explicar algunas de las diferencias encontradas²⁷. Su determinación podría seleccionar

a los sujetos con DM1 que son candidatos a determinación anual de hormona estimulante del tiroides y disminuir en forma considerable los costos²⁸.

CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de hipotiroidismo primario encontrada en la población pediátrica con DM1 fue mayor que la referida en otros estudios, aunque no se puede asegurar la naturaleza autoinmune de estos casos.

2.- Los sujetos con hipotiroidismo fueron significativamente más jóvenes y con menor tiempo de evolución de la DM1

3.- El AHF de disfunción tiroidea y el bocio y/o datos clínicos de hipotiroidismo fueron los únicos factores de riesgo identificados; su presencia solo permitiría diagnosticar al 20% de los casos.

4.- Más del 50% de los casos se presentaron en <10 años por lo que el abordaje de la disfunción tiroidea con la determinación de TSH anual debe indicarse desde la etapa escolar.

ANEXO 1

Tabla 1 Estadios de Marshall y Tanner para varones

	Escroto y pene	Vol. testicular	Vello púbico
I	Escroto y pene infantiles	< 4.3 cc.	Ausente.
II	Escroto: se pigmenta, elonga, aumenta de tamaño y se vuelve rugoso	4.3-8.9 cc.	Oscuro y delgado.
III	Escroto: mayor elongación y pigmentación. Pene: crecimiento predominante en longitud.	9-11.4 cc.	Oscuro, rizado y que asciende hasta el pubis.
IV	Escroto: mayor oscurecimiento de la piel. Pene: mayor crecimiento en longitud y diámetro.	11.5-14.9 cc.	Tipo adulto, no cubre más allá de la superficie interna de los muslos
V	Características adultas	> 15 cc.	Tipo adulto en cantidad y tipo, distribución en triángulo inverso, cubre la cara interna de los muslos

Tabla 2 Estadios de Marshall y Tanner para mujeres

Tanner	Desarrollo mamario	Vello púbico
I	Mamas infantiles. Solo el pezón esta ligeramente sobreelevado.	Ligera vellosidad infantil.
II	Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Aumento del diámetro de la areola.	Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado usualmente a lo largo de los labios.
III	Continuación del crecimiento con elevación de la mama y areola en un mismo plano.	Vello rizado, aún escaso desarrollo, pero oscuro, claramente pigmentado sobre los labios.
IV	La areola y el pezón pueden distinguirse como una elevación, por encima del contorno de la mama.	Vello tipo adulto, con crecimiento hacia los pliegues inguinales pero no hacia la cara interna de los muslos.
V	Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel y solo sobresale el pezón.	Vellosidad adulta en cuanto a tipo y cantidad, distribución triangular, crece en cara interna de muslos.

ANEXO 2

PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO Y FACTORES DE RIESGO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DM 1

Hoja de recolección de datos:

Nombre: _____ Afiliación _____ Fecha: _____

Edad: _____ Sexo: _____ 1 M 2 F

Edad al diagnóstico de la DM 1 _____

Tiempo de evolución de la DM 1 _____

Antecedentes familiares de disfunción tiroidea _____

1.- hipotiroidismo

2.- hipertiroidismo

3.- no se conoce

4.- otros

Datos clínicos de hipotiroidismo _____

1.- estreñimiento

4.- piel seca

2.- fatiga

5.- disminución de la velocidad de crecimiento

3.- caída del cabello

6.- bocio

Peso: _____ Talla: _____

TA: _____ FC _____ FR _____ Cintura: _____ Cadera: _____

Estadio Tanner testicular o mamario:

1 2 3 4 5

HbA1c _____

Perfil tiroideo:

TSH: _____ T4L: _____

Diagnóstico: _____

Perfil de lipidos

Colesterol _____ Trigliceridos _____ HDL-C _____ LDL-C _____

b). Pacientes ya conocidos hipotiroideos

Edad de diagnóstico del hipotiroidismo _____ Fecha de Dx de hipotiroidismo _____

Tiempo de evolución de la DM 1 al momento del diagnóstico de hipotiroidismo _____

Datos clínicos de hipotiroidismo al momento de hacer el diagnóstico: _____

1.- Estreñimiento

4.- Piel seca

2.- Fatiga

5.- Disminución de la velocidad de crecimiento

3.- Caída del cabello

6.- Bocio

Exploración física al momento del diagnóstico de hipotiroidismo

Peso: _____ Talla: _____ FC: _____ FR: _____ TA: _____

Estadio de Tanner al momento de hipotiroidismo

1

2

3

4

5

HbA1c al momento de hipotiroidismo: _____

Perfil tiroideo al momento de Dx de hipotiroidismo: _____

T4L _____ TSH _____

Dosis actual de tratamiento: _____

1.- 50 mcg 2.- 75 mcg 3.- 100 mcg 4.- 125 mcg 5.- 150 mcg

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Rewers M, La Porte RE, King H et al. Trends in the prevalence and incidence of diabetes: insulin dependent diabetes in childhood. *World Health Stat Q* 1988; 41:179-89.
- ² Einsenbarth G. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314:1360-68.
- ³ Riley WJ, Winer A, Goldstein M. Coincident presence of thyrogastric autoimmunity at onset of type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24:418-21.
- ⁴ Schopfer K, Matter L, Tenschter R. Antiglucagon and anti-adrenal medullary cell antibodies in islet cell antibody positive diabetic children. *N Engl J Med* 1984; 310:1536-37.
- ⁵ Mirakian R, Cudworth A, Bottazo G. Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; i:755-59.
- ⁶ Rodien P, Madec A, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, Orgiazzi J. Antibody dependent cell- mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J. Clinic Endocrinol Metab*, 1996; 81:2595-600.
- ⁷ Larsen P, Davies T. Hipotiroidismo y tiroiditis. En: Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K. Williams Tratado de Endocrinología Vol 1. 10a Ed. Elsevier España; 2003p:465-500.
- ⁸ Botero D. Tiroiditis en la infancia. En: Pombo M, Audi L, Bergada C et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª Ed. Mc Graw-Hill Interamericana España; 2002p:565-69.
- ⁹ Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini E. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 237-42.
- ¹⁰ McCanlies E, O'Leary L, Foley TP et al. Hashimoto's thyroid healthy female relatives of patients with autoimmune thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1548-51.
- ¹¹ Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19:70-3.
- ¹² Villalpando S, Cisneros I, García-Bulnes G et al. Alterations in serum thyroid hormones in euthyroid children with circulating anti-thyroid antibodies. *Acta Endocrinol* 1982; 99:500-7.
- ¹³ Hollowed J, Staehling N, Flanders W et al. Serum TSH, T4 and antibodies in the United States population (1988-1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-99.
- ¹⁴ Lorini R, D'Anunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9:89-94.
- ¹⁵ Kordonouri O, Klinghammer A, Lang E et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1346-50.
- ¹⁶ Wong GWK. Absence of thyroid disease in Chinese children with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16:404-5
- ¹⁷ Hansen D, Bennedbaek N, Hóier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen B. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur Jour Endocrinol* 2003; 148:245-51.
- ¹⁸ McKenna M, Herskowitz R, Wolfsdorf J. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:801-3.
- ¹⁹ Frasier D, Penny R, Zinder R, Goldstein I, Graves D. Antithyroid antibodies in hispanic patients with type 1 diabetes mellitus. *AJDC* 1986; 140:1278-80.
- ²⁰ Riley J, Maclaren N, Lesote D, Spillar R, Rosenbloom M. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: The case for routine screening. *The Journal of Pediatrics* 1981; 98:350-54.
- ²¹ Umpierrez G, Latif K, Murphy M et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1181-85.
- ²² Striede T, Prummel M, Tijssen J, Endert E, Wiersinga W. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 59:396-401
- ²³ Dorchy H, Bourdoux P, Lemiére B. Subclinical thyroid hormone abnormalities in type 1 diabetes children and adolescents. Relationship to metabolic control. *Acta Pediatr Scand* 1985; 74: 386-89

- ²⁴ Gilani B, MacGillivray M, Voorhess M, Mills B, Riley W, MacLaren N. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *The Journal of Pediatrics* 1984; 105:218-22.
- ²⁵ Lo J, Chertow G, Go A, Hsu Y. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 67: 1047-52
- ²⁶ Hashizume T, Numata H, Matsushita K. Interstitial pneumonia associate with chronic thyroiditis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2002; 40:31-4.
- ²⁷ Vondra K, Vrbikova J, Bendlova B et al. Differences in type 1 diabetes mellitus of young adults with and without thyroid autoimmunity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:404-8.
- ²⁸ Bilimoria KY, Pescovitz OH, DiMeglio LA. Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines base on a retrospective analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1111-7.