



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FRECUENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
CON TIROIDITIS CRÓNICA AUTOINMUNE**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DRA. ANA PAULA GONZÁLEZ MERELES
Residente de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de
Pediatria. UNAM

TUTORA:

DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA



2019



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.


**FRECUENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA CON TIROIDITIS CRÓNICA
AUTOINMUNE**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTORA DE TESIS**

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	págs. 5
2. ANTECEDENTES	6-16
2.1 Definición	6
2.2 Epidemiología	6-7
2.3 Patogénesis	7-8
A. Factores Genéticos	7-8
B. Factores Ambientales	8
2.4 Manifestaciones Clínicas	9-10
2.5 Diagnóstico	10
2.6 Tratamiento	11-12
2.7 Pronóstico	12-13
2.8 Sobrepeso, Obesidad y Tiroiditis Crónica Autoinmune	13-16
A. Generalidades de Sobrepeso y Obesidad	13-15
B. Alteraciones Tiroideas Asociadas a Exceso de Peso	15
C. Sobrepeso y Obesidad como Factor de Riesgo para Tiroiditis Crónica Autoinmune	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17-18
3.1 Preguntas de Investigación	18
4. JUSTIFICACIÓN	19
5. OBJETIVOS	20
5.1 Objetivo General	20
5.2 Objetivos Específicos	20

6. MATERIAL Y MÉTODOS	21-27
6.1 Tipo de Estudio	21
6.2 Población	21
A. Población Objetivo	21
B. Población Elegible	21
6.3 Criterios de Selección	21-22
A. Criterios de Inclusión	21-22
B. Criterios de Exclusión	22
6.4 Variables	23-26
6.5 Descripción del Estudio	27
7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
8. RESULTADOS	29-37
9. ANÁLISIS DE RESULTADOS	38-41
10. CONCLUSIONES	41
8. BIBLIOGRAFÍA	42-44
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	45

1. INTRODUCCIÓN

La tiroiditis crónica autoinmune (TCA) es la principal causa de hipotiroidismo primario adquirido, y se caracteriza por cambios metabólicos complejos que involucran ganancia de peso.¹ La prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunes en pacientes con obesidad varía entre el 8 y el 29% (2, 3); la frecuencia de obesidad en niños con tiroiditis crónica autoinmune no ha sido estudiada.

La relación entre la obesidad y la tiroiditis autoinmune aun es controvertida, dentro de su etiopatogenia, se le ha atribuido un rol importante al hipotiroidismo primario. (4) Se acepta de manera casi unánime que las adipocinas, como la leptina, secretadas por el tejido adiposo están implicadas en el desarrollo de inflamación autoinmune de la glándula tiroidea. (5) Aunque parece que los niveles de leptina en la enfermedad tiroidea autoinmune son independientes de los parámetros bioantropométricos; niveles altos de la misma en obesidad están involucrados en incrementos de la secreción de TSH e inducción de proliferación de adipocitos mediada por TSH. (6, 7) Existe también la hipótesis de que la tiroiditis autoinmune puede provocar dislipidemia independientemente de la obesidad. (8, 9)

Con base en esta información nuestro objetivo es estudiar la frecuencia de sobrepeso y/u obesidad en un grupo de niños con tiroiditis crónica autoinmune.

2. ANTECEDENTES

En 1912, Haraku Hasimoto, un médico japonés de tan solo 30 años, presentó 4 pacientes con patología tiroidea crónica, descrita por el mismo como "*struma lymphomatosa*", caracterizada por infiltración linfocítica con centros germinales, atrofia parenquimatosa y tinte eosinofílico en algunas células foliculares. Este reporte, publicado en una revista alemana, revolucionó puntos de vista sobre una condición, el hipotiroidismo, más comúnmente observada en áreas del mundo subdesarrollado con deficiencia de yodo. (10)

Desde entonces hasta ahora son muchos los avances que se han realizado en el estudio de la TCA, frecuentemente llamada tiroiditis de Hashimoto, comenzando con el descubrimiento de su etiopatogenia autoinmune en 1957 hasta la descripción de la susceptibilidad genética para la misma. (10)

2.1 DEFINICIÓN

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune que destruye las células tiroideas mediante procesos inmunes mediados por células y anticuerpos. (11) Clásicamente la TCA se caracteriza por un infiltrado linfocítico de la glándula tiroidea. (12)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La tiroiditis de Hashimoto es el trastorno autoinmune más frecuente y la causa más común de hipotiroidismo adquirido y bocio en niños y adultos en países donde la ingesta de yodo es adecuada; reportándose una prevalencia general en la etapa pediátrica de 1.2% al 3% (1, 11, 12, 13, 14).

En pediatría, la mayoría de los casos de TCA son diagnosticados durante la adolescencia; sin embargo, puede presentarse a cualquier edad, usualmente después del primer año de vida. (14, 15). La media de edad al momento de la presentación se encuentra entre los 10.5 y 12.3 años según lo reportado en distintas series pediátricas. (16, 17)

La prevalencia de TCA varía de acuerdo al sexo, etnia y localización geográfica. La presencia de anticuerpos positivos en la población general incrementa con la

edad, del 5% al 10% en jóvenes adultos hasta 10% al 20% en adultos mayores. (14) Las mujeres tienen 2 a 4 veces más prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos que los hombres; independientemente del estado estrogénico (12, 14). Los blancos están más afectados que los México-americanos, y los afroamericanos tienen menor prevalencia. (14) Las poblaciones con deficiencia de yodo parecen tener menor incidencia de TCA e hipotiroidismo. (18) La tiroiditis de Hashimoto es más frecuente en algunas enfermedades autoinmunes y síndromes, especialmente el síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, diabetes mellitus tipo 1, y enfermedad celiaca (14)

2.3 PATOGÉNESIS

Existen diferentes factores involucrados en la patogénesis de la tiroiditis de Hashimoto. (14) La TCA se caracteriza por infiltración de la glándula tiroidea por linfocitos T, principalmente CD4, y linfocitos B, lo cual resulta en citotoxicidad, apoptosis mediada por Fas y liberación de citocinas (IL-6, IL-17, IL-22, IL-23, IL-14, IL-16) y anticuerpos que perpetúan el estado inflamatorio y la destrucción. (12, 14)

Los anticuerpos que se producen en la TCA están dirigidos en su gran mayoría contra tiroglobulina (Tg) y la enzima peroxidasa tiroidea (TPO), pero los hay también contra el receptor de TSH (estimuladores y bloqueantes), el sintransportador yodo-sodio (NIS) y pendrina (PDN). (19) Si bien, los anticuerpos como tal no se consideran un agente causal de la tiroiditis autoinmune, estos (en especial el anti-TPO) son capaces de causar activación del complemento y por lo tanto aumentar la destrucción de la glándula tiroidea. (12)

Se han propuesto múltiples desencadenantes de la respuesta inmunológica de la tiroiditis autoinmune, las alteraciones en las células T reguladoras así como una insensibilidad de las células T CD4 a la inhibición mediada por factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β , por sus siglas en inglés) son algunas de las más importantes. (19)

El desarrollo de bocio observado en la tiroiditis de Hashimoto es producto de la infiltración celular y la proliferación de células foliculares secundaria a la elevación de tirotrópina en respuesta a la disminución en la producción de hormonas tiroideas. (14)

A. Factores Genéticos

La tiroiditis autoinmune es una enfermedad multifactorial que resulta de la combinación de factores ambientales en un sujeto genéticamente predispuesto. Aproximadamente el 70% de los individuos con TCA tienen una predisposición genética, con una concordancia en gemelos

monozigotos del 55% y del 3% en dizigóticos. (2, 11, 14) Se han descrito alrededor de 60 genes de inmunosusceptibilidad asociados a la tiroiditis de Hashimoto, algunos de ellos involucrados en la regulación del sistema inmune y otros específicos del tejido tiroideo. (14, 15, 19)

Los haplotipos HLA-B46:01, HLA-A02:07 y HLA-DRB4 del complejo mayor de histocompatibilidad clase II confieren un mayor riesgo de tiroiditis autoinmune. Los polimorfismos de los genes CTLA4, CD40, PTPN22 e IL2R entre otros (tabla 1) también han sido asociados con la modulación del sistema inmune y el desarrollo de esta patología. (19)

Tabla 1 - Principales genes implicados en la regulación del sistema inmune y la TCA (19)		
Gen	Proteína Codificada	Función
CTLA-4	Antígeno 4 del linfocito T citotóxico	Regulación a la baja de la activación de las células T
PTPN22	Protein-tirosin-fosfatasa 22	Inhibición de la vía de señalización de las células T
IL2R	Receptor de interleucina 2	Estimula la respuesta de linfocitos T y células NK
CD40	CD40	Activación de linfocitos B y células presentadoras de antígenos

Entre los genes específicos del tejido tiroideo cuyos polimorfismos se han asociado al desarrollo de tiroiditis autoinmune se encuentran aquellos que codifican la tiroglobulina (Tg), el receptor de TSH (TSH-r) y las selenoproteínas (SEPS1). (19) Los polimorfismos de los locus descritos tienen un efecto aditivo entre sí, y ninguno se considera suficiente ni necesario para el desarrollo de la enfermedad. (2)

B. Factores Ambientales

Se ha descrito un aumento en la prevalencia de tiroiditis autoinmune en distintas localizaciones geográficas durante el último siglo, lo cual hace evidente el papel de factores ambientales en su patogénesis. (19) Entre ellos se encuentran el consumo de una dieta alta en yodo, infección por virus de hepatitis C o virus herpes 6, trauma, estrés, tabaquismo, radiación y el uso de algunos fármacos como los inhibidores de tirosin-cinasa, litio, amiodarona, interferón alfa y alemtuzumab. (2, 12, 14, 19).

La dieta baja en selenio, la deficiencia de vitamina D, la exposición a toxinas ambientales (complejos petroquímicos) y la obesidad son otros de los factores ambientales relacionados con la tiroiditis de Hashimoto, sin embargo su rol en la misma, como causa o efecto, aun no está bien definido. (19)

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 80% de los niños y adolescentes con tiroiditis de Hashimoto están asintomáticos al momento del diagnóstico. El bocio está presente en aproximadamente el 70% de los niños con TCA y con frecuencia es la primera manifestación de esta condición. Los niños con hipotiroidismo moderado o severo son detectados debido a un descenso en la velocidad de crecimiento, astenia, adinamia, mal desarrollo escolar, constipación y/o piel seca. (14, 15) Algunas niñas con hipotiroidismo severo pueden presentar pubertad precoz e hiperprolactinemia, condición llamada síndrome de Van-Wyk-Grumbach. Algunos niños con hipotiroidismo prolongado pueden desarrollar dislipidemia. (14)

Los niños con TCA pueden presentarse con hipertiroidismo clínico o subclínico causado por la liberación de hormonas tiroideas almacenadas de la glándula tiroidea afectada. La ausencia de hallazgos oftalmológicos a la exploración física y la ausencia de anticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina ayudan a diferenciar esta condición de la enfermedad de Graves, aunque ambas enfermedades pueden coexistir en el mismo paciente, y ocasionalmente los síntomas pueden alternar de una condición a otras. El hipotiroidismo secundario a TAC se llama Hashitoxicosis. (14, 15)

A la exploración física los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, la glándula tiroidea esta aumentada de tamaño de manera difusa y tiene una consistencia ahulada; la superficie se describe con empedrada o irregular. Se puede palpar una adenopatía sobre el istmo, llamado ganglio délfico. (14, 15)

Los signos y síntomas más frecuentes de hipo e hipertiroidismo se mencionan en la tabla 2. (20)

Tabla 2 - Signos y síntomas de disfunción tiroidea (20)	
Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Talla baja con edad ósea retrasada	Edad ósea adelantada
Pubertad retrasada o adelantada	Ansiedad / Nerviosismo
Letargo / Fatiga	Taquicardia
Bajo rendimiento escolar	Diarrea
Bradycardia	Intolerancia al calor
Constipación	Hipertermia
Intolerancia al frío	Piel caliente y sudorosa
Hipotermia	Reflejos osteotendinosos disminuidos
Retención hídrica / edema	Temblor / Fasciculaciones
Piel seca y fría	Disminución de peso
Reflejos osteotendinosos disminuidos	Aumento de apetito
Aumento de peso	

La tiroiditis autoinmune puede presentarse de forma aislada o como parte del síndrome poliglandular autoinmune, por lo que al momento del interrogatorio y exploración física deben descartarse datos sugestivos de diabetes tipo 1, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, vitíligo, enfermedad celiaca, entre otras. (15, 20)

2.5 DIAGNÓSTICO

Los estudios iniciales de laboratorio para evaluar a un niño con sospecha de hipotiroidismo deben incluir niveles de tirotrópina (TSH) y tiroxina libre (T4L). Una T4L baja es diagnóstica de hipotiroidismo, y una TSH alta es indicativa de hipotiroidismo primario. Si los niveles de TSH están bajos, normales o ligeramente elevados en presencia de una T4L baja, el diagnóstico más probable es un hipotiroidismo central. La medición de tiroxina total (T4T) puede ayudar a identificar aquellos casos con niveles de T4L limítrofes bajos o altos; sin embargo las mediciones de T4T en lugar de T4L pueden ser engañosas. Los niveles de t4t dependen de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y otras proteínas y la cantidad de T4T unida a las mismas. Por ejemplo los niños con deficiencia congénita de TBG y algunos que toman ciertos medicamentos (por ejemplo anticonvulsivantes, como fenitoina y carbamazepina) que compiten con T4T por la TBG, pueden tener niveles bajos de T4T. La adolescentes femeninas tratadas con píldoras anticonceptivas tienen niveles altos de T4T debido al incremento de TBG secundario a los estrógenos Si los niveles de T4L son inconsistentes con el cuadro clínico del paciente, los niveles de T4L deben obtenerse por diálisis. (14)

La presencia de anticuerpos anti-TPO y/o Tg confirma el diagnóstico de TCA; sin embargo estos se encuentran negativos en el 10-15% de los pacientes. (12, 14) Otros anticuerpos que pueden ser de utilidad en estos pacientes son los anti-NIS y anti-pendrina, que se encuentran positivos en el 17-31% y 9-11% de los casos.(19) La medición de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH debe realizarse en pacientes con riesgo de embarazo debido a que el paso tras placentario de estos puede provocar hipotiroidismo neonatal. (15)

El ultrasonido de tiroides esta recomendado cuando hay un nódulo tiroideo o el paciente tiene un bocio muy grande en donde un nódulo no se fácilmente palpable. La glándula tiroidea en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto se reporta comúnmente aumentada en tamaño y con ecogenicidad heterogénea.(12, 14) No se recomienda el uso de biopsia por aspiración con aguja fina como método diagnóstico, excepto como abordaje ante la presencia de un nódulo tiroideo. (12)

Al inicio, la función tiroidea de una TCA puede caracterizarse por eutiroidismo en 35-50% de los casos, hipotiroidismo subclínico en 20-35% de los casos, hipotiroidismo en 20% de los casos, hipertiroidismo subclínico en 3-8% de los casos, o hipertiroidismo (Hashitoxicosis) en 3-6% de los casos. (14,16)

2.6 TRATAMIENTO

Los niños en riesgo de hipotiroidismo debido a tiroiditis de Hashimoto como aquellos con diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, o síndrome de Turner, deben ser sometidos a una evaluación rutinaria de función tiroidea, al menos 1 vez al año. Los niños con TCA sin hipotiroidismo deben ser evaluados al menos con TSH una vez cada 6 a 12 meses. Los niños con tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo subclínico sin tratamiento deben ser monitoreados con TSH y T4L cada 6 meses. (14)

El tratamiento de los pacientes con tiroiditis autoinmune dependerá de la función tiroidea. La levotiroxina (LT4) debe ser la primera línea de tratamiento para niños con hipotiroidismo. Las dosis varían de acuerdo a la edad y severidad del hipotiroidismo. Las dosis habituales de LT4 se muestran en la tabla 3. En los niños con hipotiroidismo leve se pueden utilizar dos más bajas de LT4. Algunos expertos recomiendan empezar una dosis más baja de LT4, con incrementos progresivos cada 2-4 semanas cuando un niño tiene hipotiroidismo severo debido a que algunos pacientes pueden desarrollar efectos adversos como cefalea, insomnio, En pacientes con hipotiroidismo subclínico el tratamiento es controversial, pues se reporta hiperactividad y déficit de atención cuando se dan dosis plenas. En niños con bocio importante, algunos endocrinólogos buscan tener TSH por debajo de 1mUI/L con el propósito de disminuir el efecto bociógeno de la tirotropina. Una vez que un paciente inicia con LT4 o la dosis ha sido modificada, se deben obtener niveles de TSH y T4L en 6 a 8 semanas. Cuando la TSH está dentro de los rangos recomendados (1 a 3 mUI/L) la función tiroidea debe ser monitorizada cada 6 a 12 meses cuando los niños son mayores de 3 años. (14, 3)

Tabla 3 - Dosis recomendada de levotiroxina según la edad (15)

Edad	Levotiroxina
1 a 5 años	4 a 6 µg/kg
6 a 10 años	3 a 4 µg/kg
> 11 años	2 a 3 µg/kg

Tradicionalmente la LT4, debe ser tomada con estomago vacío al menos 30 minutos del desayuno; sin embargo, esta medicación debe ingerirse con alimentos que no alteren su absorción. Las comidas ricas en fibra, los alimentos y bebidas ricas en soya y medicamentos como hierro y calcio son algunos de las sustancias que pueden alterar la absorción de LT4. Los niños con malabsorción intestinal secundaria enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celiaca pueden requerir dosis más altas de LT4. Debido a la larga vida media de la LT4 la dosis de la misma puede ser doblada al siguiente día en caso de olvidos (14).

El Comité de Medicamentos y Terapéutica de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica recomienda que haya consistencia en la administración de la medicación y monitoreo de la función tiroidea. A pesar de que la absorción de LT4, en un ayuno puede ser mejor que durante o después de los alimentos, el factor más importante para un tratamiento exitoso de hipotiroidismo es la dosificación regular del fármaco y la evaluación de la función tiroidea, con el subsecuente ajuste de acuerdo a la misma. (14)

En pacientes con hipotiroidismo subclínico el tratamiento es controversial, aun no existe un consenso para normar el inicio de tratamiento con LT4. En caso de Hashitoxicosis el tratamiento en un inicio debe de ser sintomático con agonistas beta adrenérgicos; se prefiere el uso de propanolol a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día por su efecto inhibitorio en la desyodación periférica de T4 a T3. Deberá agregarse un anti-tiroideo en caso de persistir con hipertiroidismo, siendo de elección en edad pediátrica metimazol a 0.5-1 mg/kg/día. (12)

2.7 PRONOSTICO

El pronóstico de la función tiroidea en la tiroiditis de Hashimoto a largo plazo es variable. Según cohortes turcas e italianas, durante el seguimiento los pacientes que debutan con eutiroidismo o hipotiroidismo subclínico, desarrollan hipotiroidismo franco en el 10% y 31%; los casos con hipotiroidismo inicial persisten con hipotiroidismo en un 60%, 10% evolucionan a hipotiroidismo subclínico y 30% a eutiroidismo. (16, 17, 21) Entre las variables predictivas del desarrollo de hipotiroidismo están la presencia de enfermedad celiaca, síndrome de Down, síndrome de Turner, niveles de TSH y anticuerpos anti-TPO iniciales elevados y la elevación de TSH durante el seguimiento. (14, 17) Los pacientes con TCA e hipotiroidismo subclínico tiene mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo que los pacientes con hipotiroidismo subclínico sin TCA. (17)

Casi todos los niños que debutan con Hashitoxicosis tienen resolución de esta condición en menos de un año. Un pequeño porcentaje de niños y adolescentes con tiroiditis de Hashimoto pueden desarrollar enfermedad de Graves.(14)

A pesar de que algunos autores han reportado una asociación entre TCA y carcinoma papilar de tiroides, estudios poblacionales en los que se han realizado biopsias por aspiración de aguja fina no han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre estas patologías. Los estudios de tiroidectomías que han reportado una relación estadísticamente significativa han tenido sesgos de selección. (14, 22)

Algunos estudios han descrito pacientes con encefalopatía idiopática y anticuerpos anti-tiroideos positivos que responden a terapia con cortico-esteroides. Ha esta condición se le ha nombrado encefalopatía de Hashimoto o encefalopatía sensible

a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune Debido a la ausencia de evidencia de que estos anticuerpos tienen acción a nivel de sistema nerviosos central y de que no hay correlación entre los niveles de anticuerpos y la severidad de las manifestaciones neurológicas, no es posible determinar que la TCA causa este tipo de encefalopatía. (14)

2.8 SOBREPESO, OBESIDAD Y TIROIDITIS CRÓNICA AUTOINMUNE

A. Generalidades de Sobrepeso y Obesidad

La obesidad es un problema mundial de salud de niños y adolescentes. Su evolución y pronóstico a corto y largo plazo dependen de su severidad y cronicidad. Su repercusión es de tal magnitud que se pueden detectar individuos jóvenes que además de ser obesos, sufren una o varias consecuencias sistémicas del sobrepeso, antes de llegar a la adultez. (23, 24)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en todo el mundo, el número de lactantes y niños pequeños (de 0 a 5 años) que padecen sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990 a 42 millones en 2013. En los países en desarrollo con economías emergentes (clasificados por el Banco Mundial como países de ingresos bajos y medianos) la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil entre los niños en edad preescolar supera el 30%. Se estima que en América latina, alrededor del 20% de los niños entre 0 y 19 años presentan sobrepeso u obesidad lo cual equivale a aproximadamente a 42.5 millones de afectados. En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2016 (ENSANUT 2016), mostró que hasta tres de cada diez escolares y cuatro de cada diez adolescentes se encuentran arriba de su peso ideal. (25, 26, 27, 28, 29)

Respecto a la etiología de la obesidad, se deben analizar la influencia genética, la ambiental y la conductual. La obesidad es una entidad en la que la penetrancia genética tiene un riesgo variable, mientras que la influencia del medio ambiente a través del estilo de vida es importante y, por lo tanto, se considera el mejor recurso para su prevención y tratamiento. (23)

El 95% de los casos de obesidad en la infancia son de causa exógena, es decir, resultado del desequilibrio entre el consumo excesivo de calorías y el gasto reducido de las mismas. Por otro lado, aunque aparentemente raras, se conocen algunas condiciones genéticas y endocrinas que se asocian con una mayor susceptibilidad a la obesidad; constituyen el 5% restante del total de casos de obesidad en niños y adolescentes. El síndrome de Down, de Carpenter, de Prader-Willi y el de Turner son algunos de los desórdenes congénitos que provocan obesidad. Desórdenes endocrinológicos, como el hipotiroidismo, síndrome de Cushing primario y el síndrome de ovario poliquístico, representan solo el 1% del total de los casos de obesidad. La obesidad es también un efecto

adverso de algunos fármacos como los antidepresivos triciclos y la risperidona. La bulimia nerviosa y el trastorno por atracón se consideran etiologías mixtas de la obesidad. (23, 24)

El índice de masa corporal (IMC) por su fácil obtención y aplicación en la práctica clínica y epidemiológica, es el criterio estándar internacionalmente aceptado para estimar y medir la obesidad en niños, adolescentes y adultos. Existen patrones de referencia de IMC para niños y adolescentes que el CDC (Center for Disease Control, por sus siglas en inglés) y la OMS han puesto a disposición de los clínicos. Este marco de referencia es práctico, útil y quizá la herramienta más rápida para estimar el estado nutricional del individuo. (23, 30, 31)

El IMC es el peso de un individuo en kilogramos dividido por su altura en metros elevado al cuadrado (kg/m^2). Se considera obesidad cuando el IMC es igual o mayor al percentil 95 para la edad y sexo; en el sobrepeso el IMC se encuentra entre el percentil 85 y 95 para edad y sexo. La puntuación z del IMC es también una forma práctica de clasificar el estado nutricional de los individuos en edad pediátrica, considerándose obesidad cuando éste se encuentra por arriba de +2 desviaciones estándar y sobrepeso cuando el puntaje está entre +1 y +2 desviaciones estándar. En niños menores de dos años se establece el diagnóstico de obesidad en aquellos individuos con un peso para la talla superior al percentil 97 (23, 30, 31)

Para el diagnóstico de obesidad se debe realizar una historia clínica completa, enfatizando siempre la historia familiar y social, con el fin de detectar factores de riesgo hereditarios e higiénico-dietéticos. La exploración física debe ir dirigida a la búsqueda de complicaciones multisistémicas. El abordaje diagnóstico debe incluir, en la mayoría de los casos, estudios de laboratorio, como biometría hemática (en búsqueda de anemia carencial), pruebas de función renal y hepática, examen general de orina (buscando glucosuria), glucosa y perfil lipídico. El ultrasonido de abdomen puede ser útil para valorar hígado graso. (24, 31)

La mejor manera de tratar la obesidad es prevenirla; el pediatra debe promover una influencia positiva en la lucha de la epidemia de exceso de peso y sus complicaciones. (23)

La obesidad se relaciona con problemas de salud en niños y se convierte en un importante factor de riesgo temprano para la morbilidad y mortalidad en la vida adulta por su asociación con la enfermedad cardiovascular y otras entidades crónico-degenerativas como hipertensión arterial sistémica, diabetes, hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), esteato-hepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), síndrome de ovario poliquístico. Patologías respiratorias, como la apnea obstructiva del sueño, y los desordenes ortopédicos, son complicaciones frecuentes de la obesidad (23, 24, 30)

Además de las comorbilidades clásicamente asociadas a obesidad, se ha descrito una relación de la misma y distintas endocrinopatías. La correlación de obesidad y

algunas enfermedades del sistema endocrino no esta del todo definida, ya que se desconoce si estas son la causa del exceso de peso o el resultado de mecanismos adaptativos. Dichas alteraciones endocrinas se menciona en la tabla 4. (32)

Tabla 4 - Endocrinopatías Asociadas a Obesidad (32)	
Eje Gonadotropo	
Disminución de globulinas de unión de hormonas sexuales	
Hombres	Disminución de testosterona libre, hipogonadismo hipogonadotrópico y/o falla gonadal
Mujeres	Aumento de los niveles séricos de andrógenos y estrógenos
Eje Somatotropo	
Disminución de niveles de hormona de crecimiento (GH)	
Aumento de proteínas de unión de GH (GHBP)	
Eje Tirotropo	
Elevación de TSH, T3T, T4T Y T4L	
Bocio	
Aumento de incidencia de nódulos tiroideos	

B. Alteraciones Tiroideas Asociadas a Exceso de Peso

La dirección de la causalidad entre el hipotiroidismo primario adquirido y el exceso de peso es poco clara; por un lado, el IMC guarda una relación directa con los niveles de TSH (a mayor IMC niveles más altos de TSH), y por el otro uno de los síntomas más característicos del hipotiroidismo primario es el incremento de peso (aún cuando se mantengan niveles adecuados de T4L). Se requieren estudios controlados para determinar si la obesidad ocurre como consecuencia de disfunción tiroidea leve o la elevación de TSH resulta como mecanismo adaptativo durante la obesidad. (12, 19, 32)

La obesidad, como tal, es un estado inflamatorio en el que existe un aumento en citosinas pro-inflamatorias, como interleucina 6 (IL-6). La IL-6 puede provocar disfunción de NIS y de manera secundaria incremento en los niveles de TSH. La leptina, principal adipocina sintetizada por el tejido adiposo elevada en pacientes con obesidad, es capaz también de provocar aumento en TSH mediante síntesis de hormona liberadora de tirotropina (TRH, por sus siglas en inglés) por el estímulo de la vía POMC/CART. (12, 32)

Los pacientes con obesidad pueden cursar con bocio de características similares al observado en TCA, a pesar de tener anticuerpos anti-tiroideo negativos. Dicho crecimiento tiroideo se relaciona directamente con el IMC, y remite tras la normalización del mismo, lo que hace pensar que el estado inflamatorio visto en el exceso de peso también afecta directamente la glándula tiroidea. (12)

C. Sobrepeso y Obesidad como Factor de Riesgo para Tiroiditis Crónica Autoinmune

La relación entre la obesidad y tiroiditis autoinmune aun es controvertida. Se ha propuesto que el exceso de peso podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de tiroiditis autoinmune. Se ha planteado, que la leptina, además de estimular la liberación de TSH, es un regulador del sistema inmune, y como tal, incrementa el riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes, entre ellas la tiroiditis. (1, 2)

Mediante modelos animales y humanos, se ha demostrado que la leptina juega un papel importante en la modulación del sistema inmune innato regulando a la alta la función fagocítica de los macrófagos, la proliferación, diferenciación y activación de células NK y estimulando producción de citocinas pro-inflamatorias, especies reactivas y factores de quimiotaxis en células polimorfonucleares. Dentro de la regulación del sistema inmune adaptativo, la leptina junto con otros inmunestimulantes es capaz de inducir la proliferación de linfocitos T CD4 y favorecer la respuesta TH1 con la producción subsecuente de citocinas pro-inflamatorias. Se ha demostrado también, mediante estudios in vitro y en vivo, que las células T reguladoras, sintetizan leptina y expresan receptores para la misma y que el encontrarse en un medio con anticuerpos contra la leptina estimula la proliferación celular.(33, 34)

En un estudio realizado por Marzullo y colaboradores, dónde se compararon los niveles de hormonas tiroideas, TSH, anticuerpos anti-Tg y anti-TPO y leptina en sujetos sanos y obesos, se encontró que los pacientes con obesidad presentaban niveles menores de T3 y T4 libres y mayores de anticuerpos anti-Tg y anti-TPO. Además en este estudio, se demostró una asociación positiva entre los niveles de leptina y el desarrollo de tiroiditis autoinmune.(2)

Valea y colaboradores, reportaron que el 31% de los pacientes con tiroiditis autoinmune tenia un IMC dentro de rangos normales al momento del diagnóstico, mientras que el 37% y 32% de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad, respectivamente. En este estudio se observó que los pacientes con obesidad y sobrepeso presentaban niveles de TSH al momento del diagnóstico más elevados que los pacientes con un IMC dentro de rangos normales; de igual manera, los pacientes con obesidad presentaban niveles más bajos de T4L que el resto. Los niveles de anticuerpos anti-TPO eran más elevados en los pacientes con exceso de peso que en los eutróficos (1)

En conjunto, la evidencia disponible hasta el momento, sugiere que la obesidad y sobrepeso podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de tiroiditis autoinmune; sin embargo no se puede descartar que la tiroiditis de Hashimoto sea causa de cómo tal de obesidad. No podemos olvidar que en general el hipotiroidismo primario puede incluir dentro de sus manifestaciones exceso de peso.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tiroiditis crónica autoinmune es la causa más frecuente de patología tiroidea adquirida con una prevalencia reportada en población pediátrica de hasta el 3%. (1, 12) A pesar de que alrededor del 70% del riesgo de TCA se asocia a susceptibilidad genética del individuo; el aumento en la prevalencia de la enfermedad en el último siglo hace pensar que el rol de factores ambientales es más importante de lo que originalmente se creía. Dentro de los detonantes de una tiroiditis autoinmune se encuentran: una dieta alta en yodo, infección por virus de hepatitis C o virus herpes 6, trauma, estrés, tabaquismo, radiación y el uso de algunos fármacos como los inhibidores de tirosin-cinasa, litio, amiodarona, interferón alfa y alemtuzumab. (2, 12, 14,19).

El exceso de peso es otro factor de riesgo relacionado con la tiroiditis de Hashimoto, sin embargo su rol en la misma, como causa o efecto, aun no esta bien definido. (19) Se acepta de manera casi unánime que las adipocinas, como la leptina, secretadas por el tejido adiposo están implicadas en el desarrollo de inflamación autoinmune de la glándula tiroidea. (5) Aunque parece que los niveles de leptina en la enfermedad tiroidea autoinmune son independientes de los parámetros bioantropométricos; niveles altos de la misma en obesidad están involucrados en incrementos de la secreción de TSH e inducción de proliferación de adipocitos mediada por TSH. (6, 7) Existe también la hipótesis de que la tiroiditis autoinmune puede provocar dislipidemia independientemente de la obesidad. (8, 9)

La composición corporal y las hormonas tiroideas están íntimamente relacionadas. Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo basal, y la termogénesis y juegan un rol importante en el metabolismo de lípidos y glucosa, ingesta de alimentos y oxidación de grasas (35, 36). El hipotiroidismo esta asociado a disminución de la termogénesis, menor tasa metabólica y también se correlaciona con IMC más alto y una prevalencia de obesidad incrementada. (35, 37) Hay evidencia clínica que sugiere que incluso una disfunción tiroidea leve, como en el hipotiroidismo clínico está relacionada a cambio significativos en el peso (35, 37)

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un centro de referencia a nivel nacional para el diagnóstico y tratamiento de patologías endócrinas incluyendo tiroiditis autoinmune. Al igual que en toda la República Mexicana la prevalencia de exceso de peso en los pacientes del Instituto ha incrementado. Sin embargo, poco se sabe de las características nutricionales y la frecuencia de obesidad y sobrepeso en los pacientes con TCA, quienes de por sí (con base a los antecedentes mencionados) tienen un mayor riesgo para tener exceso de peso. Este estudio pretende evaluar dicha prevalencia. Esperamos que el identificar uno de los factores de riesgo prevenibles para desarrollar tiroiditis de Hashimoto permita establecer medidas de prevención primaria

3.1 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes del INP con tiroiditis autoinmune al diagnóstico?

¿Cuál es la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes del INP con tiroiditis autoinmune a los 6 meses de tratamiento?

¿Cuál es la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes del INP con tiroiditis autoinmune al año de tratamiento?

¿Cuál es la edad de presentación, género, función tiroidea y estado de inmunidad de los pacientes con TCA al diagnóstico, a los 6 meses y al año de tratamiento?

4. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un problema mundial de salud de niños y adolescentes. Su evolución y pronóstico a corto y largo plazo dependen de su severidad y cronicidad. (23, 24) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el número de lactantes y niños que padecen sobrepeso u obesidad ha incrementado sustancialmente en los últimos 20 años. En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2016 (ENSANUT 2016), mostró que hasta tres de cada diez escolares y 4 de cada 10 adolescentes se encuentran arriba de su peso ideal; nuestro país ocupa el 1er lugar en obesidad infantil del mundo. (25, 26, 27, 28, 29)

Respecto a la etiología de la obesidad, el 95% de los casos en la infancia son de causa exógena, es decir, resultado del desequilibrio entre el consumo excesivo de calorías y el gasto reducido de las mismas. Aunque aparentemente raras, se conocen algunas condiciones genéticas y endocrinas que se asocian con una mayor susceptibilidad a la obesidad; el hipotiroidismo representa menos del 1% del total de los casos de exceso de peso. (23, 24)

La obesidad se relaciona con problemas de salud en niños y se convierte en un importante factor de riesgo temprano para la morbilidad y mortalidad en la vida adulta por su asociación con enfermedad cardiovascular, entidades crónico-degenerativas y endocrinopatías (23, 24, 30, 32) La correlación de obesidad y tiroiditis autoinmune no esta del todo definida. Por un lado la obesidad puede generar niveles altos de TSH y activar por medio de diferentes citocinas y adipocinas un respuesta inmune importante; y por el otro el hipotiroidismo generado por la TCA, al disminuir el metabolismo basal y la termogénesis, puede provocar un incremento de peso y cambios en la composición corporal. (11, 2, 2, 19, 32, 35, 36)

Se necesita investigación de calidad para determinar la dirección de la causalidad entre el exceso de peso y la tiroiditis autoinmune. Uno de los primeros pasos es detectar su frecuencia. Es de vital importancia prevenir y detectar a tiempo la obesidad para poder tratarla de manera correcta; se debe determinar cuales son los factores de riesgo que pueden provocarla y que comorbilidades están asociadas a la misma. Este estudio valorará la frecuencia de exceso de peso y TCA con dichas finalidades.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la frecuencia de pacientes del INP que padecen TCA y presentan sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la magnitud de pacientes con TCA que son atendidos en el INP, clasificarlos de acuerdo a su edad y género, y ver su función tiroidea y estado de inmunidad al diagnóstico, y a los 6 meses y al año de tratamiento.
- Estimar la frecuencia de pacientes con TCA que padecen sobrepeso y obesidad de acuerdo los percentiles de IMC para género y edad cronológica a los 6 meses de tratamiento
- Estimar la frecuencia de pacientes con TCA que padecen sobrepeso y obesidad de acuerdo los percentiles de IMC para género y edad cronológica al año de tratamiento

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio Transversal

- a. Por Intervención: Observacional
- b. Por direccionalidad: NO aplica
- c. Por seguimiento: Transversal
- d. Por fuente de datos: Retrolectivo
- e. Por análisis: Descriptivo.
- f. Por comparación: Concurrente
- g. Por tipo de muestra: Heterodémica
- h. Por muestreo: NO aplica
- i. Por asignación: NO aplica
- j. Por observación: NO aplica

6.2 POBLACIÓN

A. Población Objetivo

Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de tiroiditis crónica autoinmune

B. Población Elegible

Expedientes de pacientes con tiroiditis de Hashimoto que hayan sido atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018 con seguimiento por el servicio durante al menos 1 año.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de Inclusión

Expedientes de pacientes atendidos durante el periodo del 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018 en el servicio de Endocrinología del INP que tengan

diagnóstico confirmado de TCA. Se tomarán en cuenta expedientes clínicos activos y completos que cuenten con: edad, género, somatometría (peso, y talla), exploración física y laboratorios que indiquen función tiroidea (al menos TSH y T4L) y presencia de anticuerpos anti-tiroideos (anti-Tg y anti-TPO). Se deberá contar con seguimiento durante al menos 1 año.

Los pacientes podrán ser de cualquier género, pero deberán tener una edad cronológica entre 2 y 18 años.

B. Criterios de Exclusión

Se excluirán expedientes de pacientes que tengan diagnóstico de patologías autoinmunes con afección sistémica (Lupus eritematoso sistémico, síndrome poliglandular autoinmune, artritis idiopática juvenil), síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, diabetes mellitus tipo 1, y enfermedad celiaca, así como aquellos con antecedente de radiación a cuello y tratamiento con medicamentos asociados a tiroiditis autoinmune (inhibidores de tirosin-cinasa, litio, amiodarona, interferón alfa y alemtuzumab) y aquellos que modifican el peso corporal (esteroides).

6.4 VARIABLES

Las variables que se incluirán en el estudio se menciona en la tabla 5

Tabla 5 - Variables ⁽³⁹⁾				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Medición de Variable
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas.	Se definirá según los genitales externos del paciente y/o cariotipo	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad Cronológica	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Se calculará según la fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Meses
Masa ó Peso	Medida de la cantidad de materia que posee un cuerpo. Comúnmente confundida con peso que es la medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. En este trabajo se usaran como sinónimos.	Determinado por báscula.	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Percentil de Masa o Peso	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el peso del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Masa o Peso	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al peso del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número

Talla	Estatura, altura.	Determinado por estadímetro.	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Percentil de Talla	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando la talla del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Talla	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando a la talla del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Se calculará dividiendo el peso entre la talla ²	Cuantitativa Continua	Kilogramos/Metro ² (kg/m ²).
Percentil de IMC	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el IMC del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de IMC	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al IMC del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Tratamiento de la Tiroiditis Crónica Autoinmune	Es el conjunto de medios farmacológicos cuya finalidad es el alivio del cuadro clínico provocado por la tiroiditis crónica autoinmune	Se obtendrá del expediente	Cualitativa Nominal	Nombre del (los) Medicamento (s)
Dosis del Tratamiento de Tiroiditis Crónica Autoinmune	Cantidad de levotiroxina utilizado para el manejo de la tiroiditis crónica autoinmune	Se obtendrá del expediente	Cuantitativa Continua	Microgramos/ Kilogramo/Día (mcg/kg/día)

Control de la Tiroiditis Autoinmune	Es la normalización de las pruebas de función tiroidea que conlleva reducción de morbilidad y mortalidad producida por la tiroiditis crónica autoinmune, la supresión es el resultado del sobretatamiento con levotiroxina lo cual causa niveles de TSH por debajo de los límites normales.	Determinado según los niveles de TSH y T4L	Cualitativa Nominal	Suprimido Controlado No Controlado
Hormona Estimulante de Tiroides (TSH)	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0.4-4.0mUI/l)	Cuantitativa Continua	Miliunidades Internacionales/Litro (mUI/l)
Tiroxina Total (T4T)	Principal hormona producida por la glándula tiroides. T4 unida a proteínas transportadoras, lo que previene que entre en los tejidos. Es considerada la pro-hormona de la T3.	Determinada por laboratorio (4.5-12.5mcg/dl)	Cuantitativa Continua	Microgramos/Decilitro (mcg/dl)
Tiroxina Libre (T4L)	Forma activa de la tiroxina. T4 no unida a proteínas, lo que ocasiona que entre a los tejidos para ejercer sus funciones. Los niveles de T4L reflejan la calidad de la función tiroidea.	Determinada por laboratorio (0.8-1.9ng/dl)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)
Tiyodotironina Total (T3T)	Hormona tiroidea que es varias veces más potente que la T4. T3 unida a proteínas.	Determinada por laboratorio (70-180ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)
Tiyodotironina Libre (T3L)	Forma activa del triyodotironina. T3 no unida a proteínas. Aumenta la termogénesis, el metabolismo, el crecimiento y es permisiva para	Determinada por laboratorio (1.8-6pg/ml)	Cuantitativa Continua	Pìcogramos/Mililitro (pg./ml)

	la producción de otras hormonas. Es la que, en definitiva, ejerce la función biológica.			
Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (AcTg)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la proteína tiroglobulina, molécula precursora de las hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-40UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Anticuerpos Anti-Peroxidasa (AcTPO)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la peroxidasa tiroidea, enzima que cataliza la reacción de oxidación del ion yoduro a yodo necesario para la síntesis de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-35UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Bocio	Aumento de tamaño de la glándula tiroides. Se traduce externamente por una tumoración en la parte antero-inferior del cuello justo debajo de la laringe.	Se obtendrá del expediente	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia

6.5 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Con ayuda del servicio de Archivo Clínico, se identificarán los expedientes de los pacientes con tiroiditis crónica autoinmune que hayan sido atendidos en el servicio de Endocrinología INP del 01 enero del 2016 al 31 diciembre 2018.

Se realizará revisión de los expedientes. De la notas del servicio de Endocrinología del y diagnóstico y seguimiento de TCA se recabarán datos como género, edad, peso, talla, tratamiento y dosis. Según se refería en el expediente o por medio del sistema electrónico de reporte de laboratorios Winlab se valorarán la función tiroidea y el estado de anticuerpos.

Con el peso y la talla obtenidos, se calculará el índice de masa corporal (IMC), y se percentilará y obtendrán puntuaciones z de estos datos de acuerdo a la edad y sexo. Los distintos percentiles de IMC se clasificarán en bajo peso (percentil<5), normopeso (percentil 6-84), sobrepeso (percentil 85-94) y obesidad (percentil>95).

7. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos de toda la información en Microsoft Office Excel, misma que posteriormente se exportará a SPSS v.21. En dicho programa se realizará el análisis descriptivo de las variables (según el tipo de variable: nominal, continua o de intervalo), para poder presentarlas en cuadros y gráficos.

Se reportaran frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

8. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de expedientes con diagnóstico de tiroiditis (Código EO6.9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión) atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2018 en archivo clínico y agendas de consulta externa identificándose 423 expedientes, de los cuales se incluyeron 75 pacientes que tenían diagnóstico confirmado de tiroiditis crónica autoinmune y cumplían con los criterios de inclusión. De los 75 pacientes incluidos en el estudio contamos con seguimiento de 66 pacientes al año del diagnóstico.

Características clínicas y demográficas de la población en estudio

De los 75 pacientes incluidos en el estudio el 90.7% (N= 68) eran de sexo femenino y 9.3% (N=7) de sexo masculino, con una relación de 9.7:1 entre ambos géneros.

La media de edad al momento del diagnóstico de la población estudiada fue de 128.26 ± 35.7 meses (10 años 8 meses), con una edad mínima de 40 meses (3 años 4 meses) y máxima de 205 meses (17 años 1 mes). El 54% de los pacientes (N=41) tenían datos clínicos de inicio de pubertad al momento de la presentación.

El 24% de los pacientes incluidos tenían historia familiar de patología tiroidea, siendo la madre (31.6%) y tíos maternos (31.6%) los familiares afectados con mayor frecuencia. No se encontró diferencia en la edad de presentación según el antecedente de historia familiar de patología tiroidea ($p 0.551$). La frecuencia de historia familiar de patología tiroidea fue similar en ambos sexos ($p 0.801$)

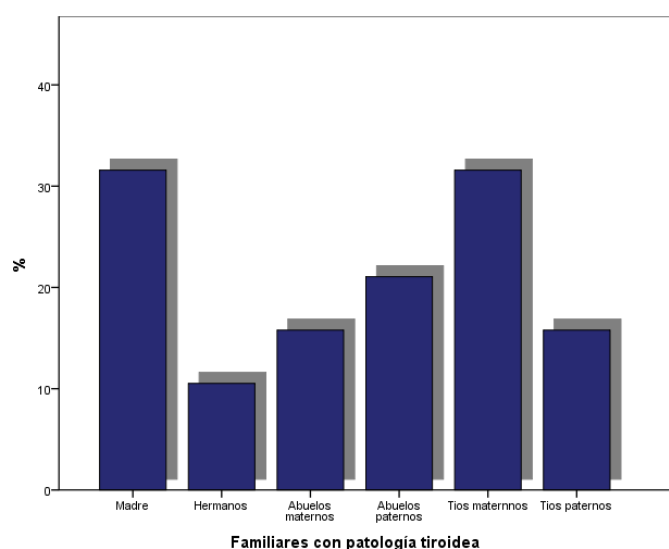


Gráfico 1. Familiares con patología tiroidea

De los pacientes estudiados el 49.3% tenía una patología asociada (entre aquellas no contempladas en los criterios de exclusión), de las cuales, las alérgicas como asma y rinitis alérgica fueron las más frecuentes (40.5%).

El motivo de consulta más común entre nuestra población fue la presencia de bocio (46.7%), seguido de síntomas de hipotiroidismo (40%), o hipertiroidismo (13%), abordaje de obesidad o sobrepeso (12%) y talla baja o detención del crecimiento (10.7%).

Al momento de la exploración física inicial, se documentó la presencia de bocio en el 76% de los pacientes.

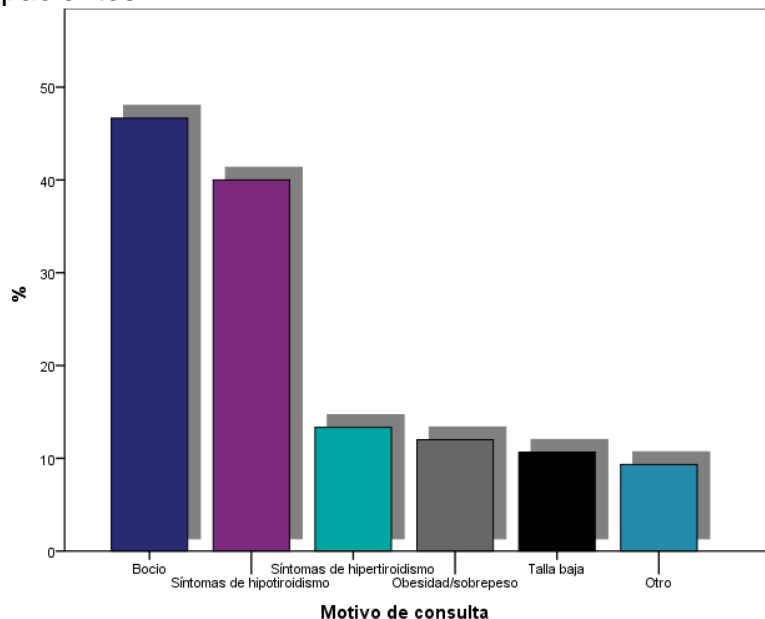


Gráfico 2. Motivo de consulta

Características bioquímicas de la población en estudio

En cuanto a la función tiroidea al momento del diagnóstico, el 46.6% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban hipotiroidismo franco, definido para fines del estudio como una T4L por debajo de los límites de la normalidad y/o una TSH mayor de 20MuL/L. El 21.3 % presentaba hipotiroidismo subclínico, es decir una TSH entre 4 y 20 MuL/L con T4L dentro de rangos normales. El 21.33% se encontraba eutiroideo, mientras que la frecuencia de hipertiroidismo subclínico e hipertiroidismo fue de 5.3% para ambos grupos. Los parámetros bioquímicos al diagnóstico se encuentran resumidos en la **tabla 1**. Se realizó una prueba de Kruskal Walis para comparar los niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-tiroperoxidasa tiroidea según la función tiroidea inicial sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa

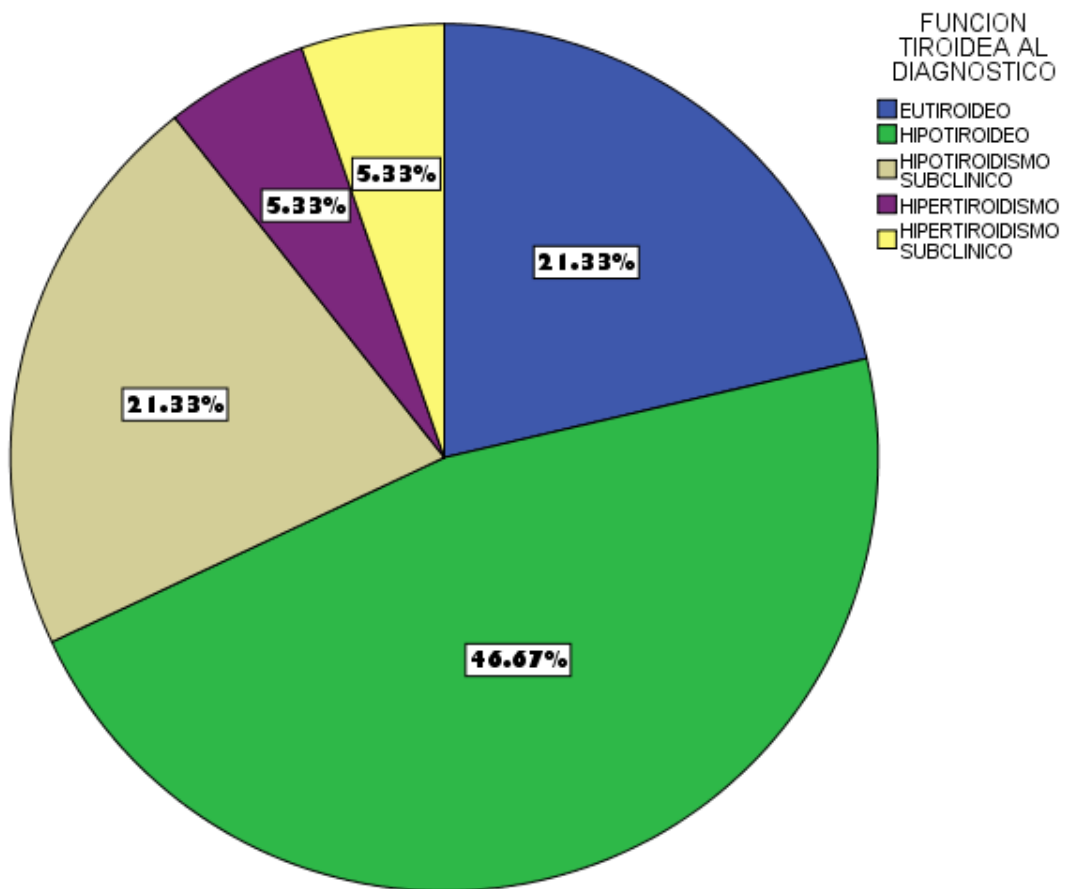


Gráfico 3. Función tiroidea al diagnóstico

	EUTIROIDEO (N=16)	HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (N=16)	HIPOTIROIDISMO (N=35)	HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO (N=4)	HIPERTIROIDISMO (N=4)	P
Edad	11.3±2.9	11.2 ± 2.07	9.7 ± 3.01	13.2 ± 2.9	11.4 ± 4.2	0.303
IMC	19 (17-25)	18 (16.2-19)	18 (16-22)	21.5 (18-24.2)	22.5 (16-23.7)	0.387
Pc IMC	73.5 (52.5-92.5)	45.5 (33.5-64.7)	74 (40-95)	86.5 (30.8-89.7)	82.5 (38.2-91.5)	0.184
TSH (mUI/L)	2.7 (2.14-3.57)	10.75 (4.84-13.72)	75 (40.8-75)	0.05 (0.015-0.125)	0.007 (0.004-0.47)	0.000
T4L (ng/dl)	1.2 (1.1-1.32)	1 (0.9-1.15)	0.5 (0.3-0.8)	1.25 (0.92-1.5)	2.2 (2-2.42)	0.000
T4T (mcg/dl)	7.5 (7-8.15)	7.2 (6.15-8.45)	2.9 (1-5.65)	7 (5.7-7.65)	15.23 (10.15-19.63)	0.000
T3L (pg/ml)	4.7 (4.35-5)	4.8 (4.25-5.05)	3.65 (2.11-4.87)	4.4 (4.05-4.7)	7.8 (6.38-9.51)	0.025
AC TPO (UI/ml)	363 (73.75-1000)	1000 (35.26-1000)	1000 (450-1000)	1000 (909.5-1000)	49.9 (24.9-74.9)	0.735
AC TG (UI/ml)	213 (45.05-1007.75)	79.5 (31.8-473)	136 (24.5-1024.25)	58.1 (39.05-162.55)	62 (20-104)	0.08

Tabla 1. Comparación de características clínicas y bioquímicas según la función tiroidea al diagnóstico

Prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con TCA

Se encontró una prevalencia de sobrepeso de 14.67% y de obesidad de 18.67% entre la población estudiada.

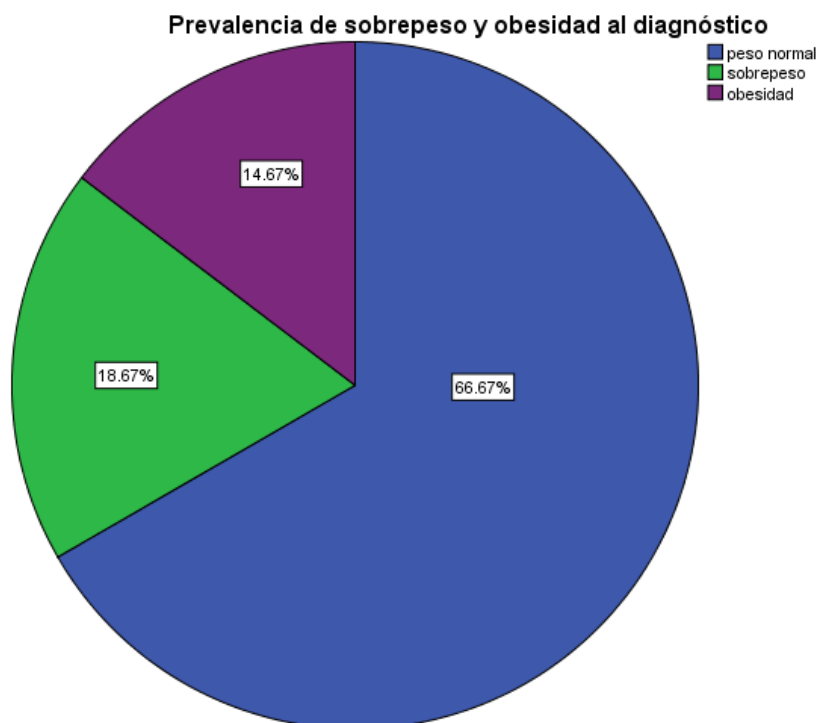


Gráfico 4. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con tiroiditis crónica autoinmune

La proporción de obesidad entre pacientes con hipotiroidismo al diagnóstico fue mayor que en aquellos con función tiroidea normal e hipotiroidismo subclínico, sin embargo la proporción de sobrepeso fue mayor en los pacientes con función tiroidea normal al diagnóstico (p 0.030). Ver **Tabla 2**.

		IMC normal	Sobrepeso	Obesidad
Función tiroidea al diagnóstico	Eutiroideo	9 (56%)	5 (31%)	2 (12.5%)
	Hipotiroidismo	22 (62.8%)	4 (11.4%)	9 (25.7%)
	Hipotiroidismo subclínico	15 (93.7%)	1 (6.2%)	0 (0%)

Tabla 2. Obesidad y sobrepeso según fase al diagnóstico (Prueba exacta de Fisher 9.68 P 0.030)

Al comparar el IMC y PIMC según la función tiroidea al diagnóstico, el grupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico presentó un IMC menor que el resto de los grupos, sin alcanzar significancia estadística (p 0.184)

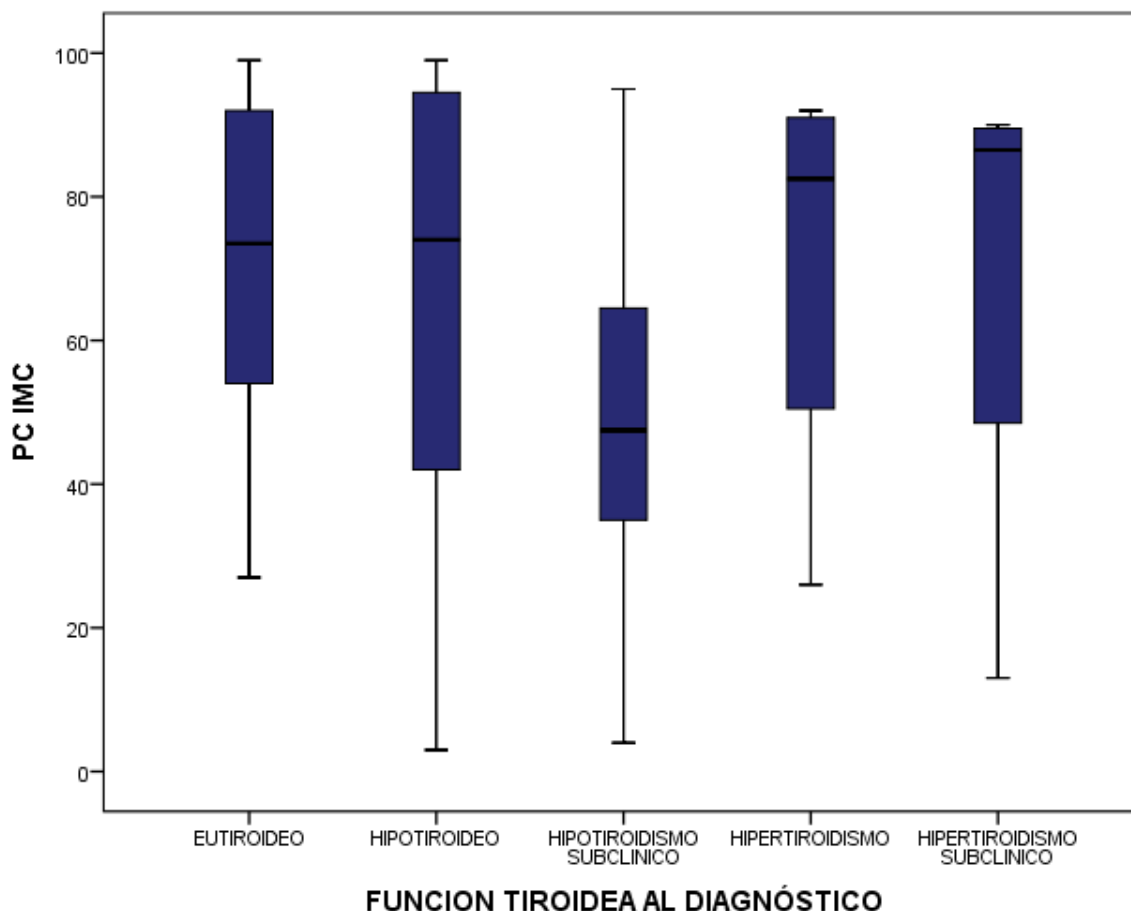


Gráfico 5. pIMC según la función tiroidea al diagnóstico

Marcadores de inmunidad y su relación con el IMC en pacientes con TCA

Se encontró una correlación negativa con significancia estadística entre los niveles de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y la percentila del IMC ($r_p = -0.257$ p 0.038). Se observó la misma tendencia con los anticuerpos anti-tiroglobulina sin alcanzar significancia estadística ($r_p = -0.248$ p 0.052)

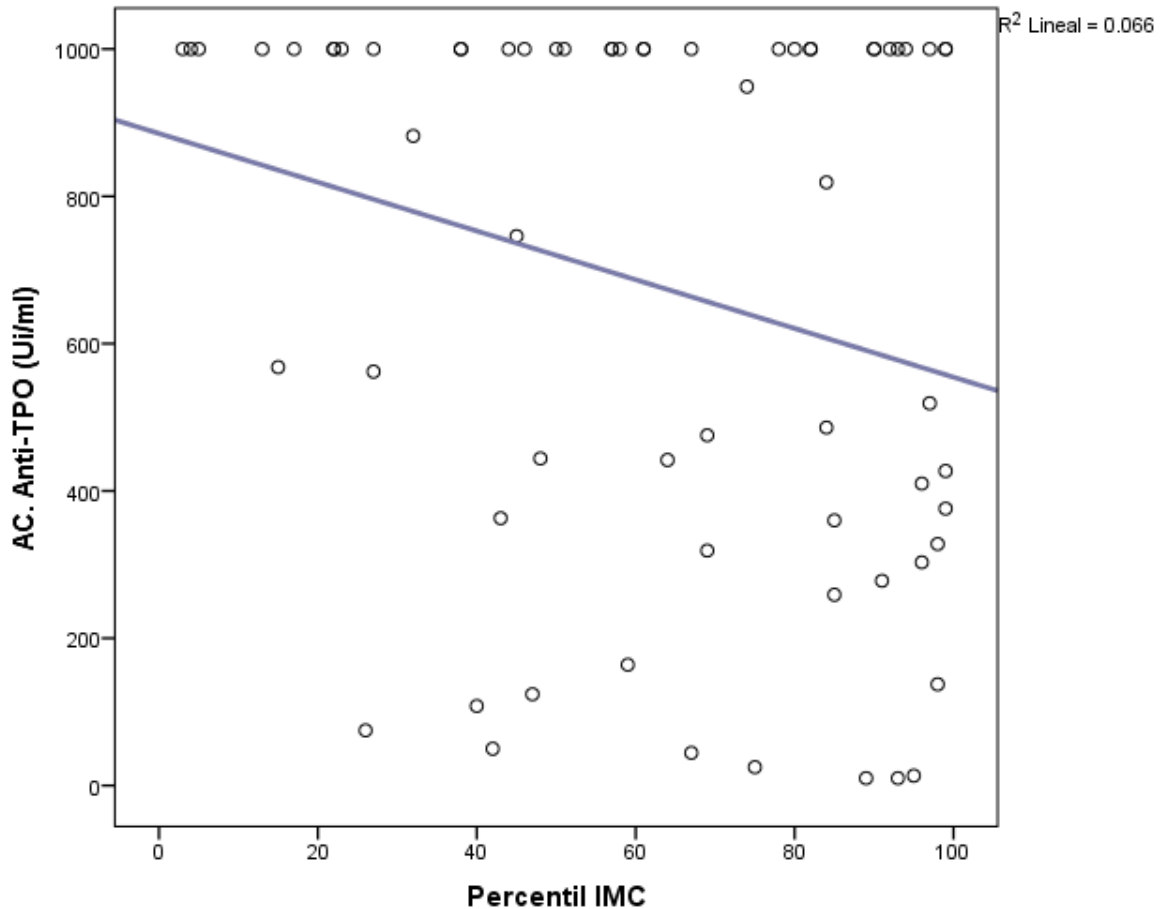


Gráfico 6. Correlación entre pIMC y anticuerpos anti tiroperoxidasa

Al clasificar a los pacientes según el pc del IMC como peso normal, sobrepeso y obesidad, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de anticuerpos anti tiroglobulina (p 0.590) o anti peroxidasa tiroidea (p 0.142)

Evolución clínica y bioquímica de los pacientes con TCA

Se inició tratamiento con levotiroxina en el 97% de los pacientes que presentaron hipotiroidismo al diagnóstico, 81% de aquellos con hipotiroidismo subclínico y 50% de los pacientes con función tiroidea normal a una dosis entre 0.95-5.1mcgkgdía. Se alcanzó control bioquímico a los 12 meses en el 66% de los pacientes tratados, el resto de los pacientes presentaban una TSH suprimida, indicando sobresustitución (20.7%) o sin alcanzar control bioquímico (13.2).

		No controlado	Controlado	TSH suprimida
Función tiroidea al diagnóstico	Eutiroideo	1 (7.6%)	1 (7.6%)	11 (84.6%)
	Hipotiroidismo	3 (11.1%)	9 (33.3%)	15 (55.5%)
	Hipotiroidismo subclínico	3 (23%)	1 (7.6%)	9 (69.2%)

Tabla 3. Control bioquímico a los 12 meses de tratamiento (Prueba exacta de Fisher 5.95 P 0.182)

Posterior al inicio del tratamiento se observó una disminución del percentil de IMC a los 6 meses, aunque con tendencia a elevación al año de tratamiento. La elevación en el IMC a los 12 meses no se observa en los pacientes con función tiroidea normal al diagnóstico. El mayor efecto del tratamiento se encontró en la disminución del IMC a los 6 meses de tratamiento en el grupo de pacientes con hipotiroidismo al diagnóstico. (**Gráfico 7 y 8**)

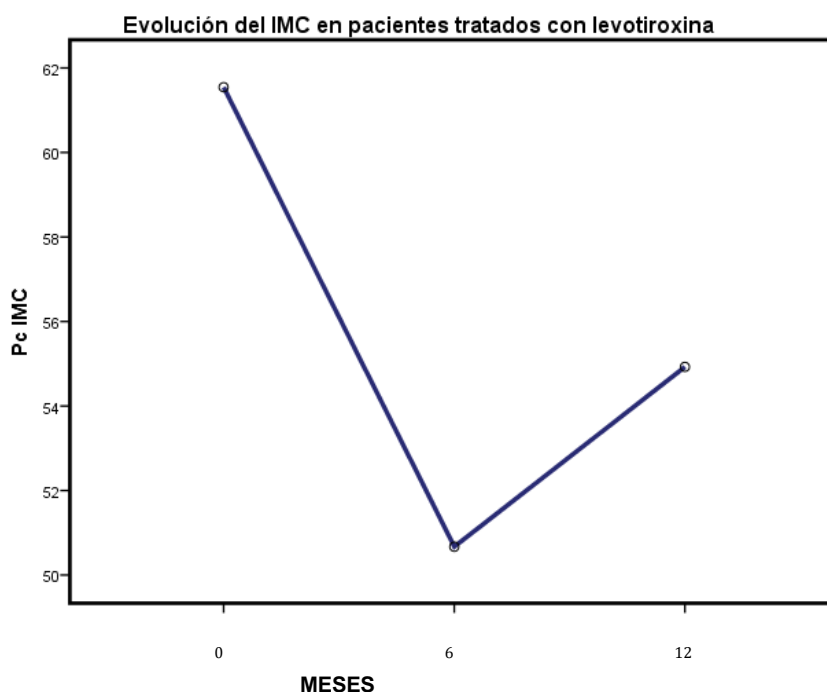


Gráfico 7. Pc del IMC al diagnóstico, 6 y 12 meses de tratamiento con levotiroxina

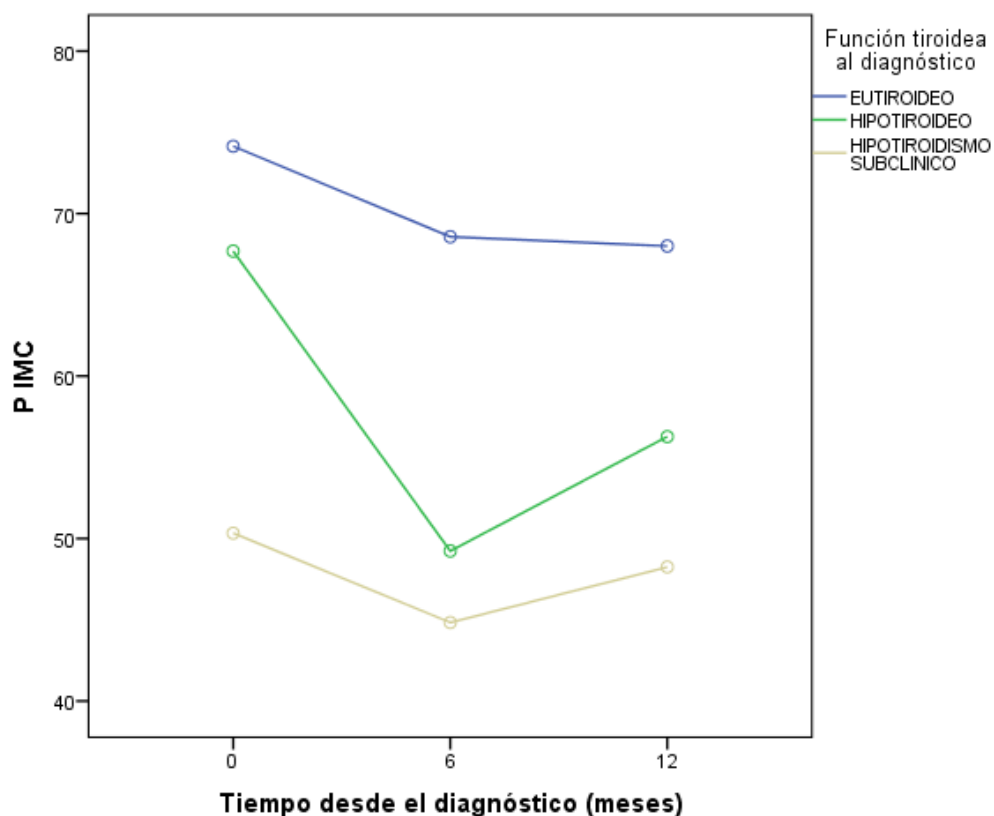


Gráfico 8. Pc del IMC al diagnóstico, 6 y 12 meses de tratamiento con levotiroxina según la función tiroidea al diagnóstico

La frecuencia de sobrepeso (8.9%) y obesidad (8.9%) al año de seguimiento fue menor que al diagnóstico.

		IMC normal	Sobrepeso	Obesidad
Función tiroidea al diagnóstico	Eutiroideo	10 (71.4%)	2 (14.2%)	2 (14.2%)
	Hipotiroidismo	25 (83.3%)	3 (10%)	2 (6.6%)
	Hipotiroidismo subclínico	11 (91.6%)	0 (0%)	1 (8.3%)

Tabla 4. Obesidad y sobrepeso según fase a los 12 meses (Prueba exacta de Fisher 2.6 P 0.646)

9. Discusión

La tiroiditis crónica autoinmune es la patología autoinmune más frecuente y la etiología más común de hipotiroidismo adquirido en la edad pediátrica y adulta. En este estudio, el cual se realizó de forma retrolectiva, se revisaron los expedientes de 75 pacientes con TCA que fueron atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2016 a diciembre de 2018. Además de recopilar las características demográficas, clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico de todos los pacientes incluidos en el estudio, contamos con el seguimiento a los 6 y 12 meses de 66 de ellos.

En pacientes pediátricos, la adolescencia es la edad de presentación más frecuente de TCA, con una media de edad reportada en distintas series entre los 10.5 y 12.3 años. Aunque puede presentarse en cualquier edad, el diagnóstico antes del año de vida es poco frecuente. En el caso de nuestra población la media de edad fue de 10 años 8 meses y la edad más temprana de presentación de 3 años 4 meses. El 54% de los pacientes tenían datos clínicos de inicio de pubertad al momento de la presentación. (14,15, 16, 17)

La TCA es más frecuente en el sexo femenino, sin embargo la proporción entre ambos sexos varía de una serie a otra. En un estudio de cohorte realizado en España, Gómez López y colaboradores reportaron que el 34.5% de los pacientes estudiados eran del sexo masculino mientras que en la serie italiana reportada por Demirbilek et al, la proporción de casos de pacientes de sexo masculino fue de 13.5%. En nuestra población el 90.7% de los pacientes incluidos fueron de sexo femenino y 9.3% de sexo masculino, con una relación de 9.7:1 entre ambos sexos. La relación encontrada en este estudio es similar a lo reportado en adultos. (16,39)

La causa más frecuente de referencia de los pacientes fue la presencia de bocio, al igual que lo reportado por otros autores. Otras causas frecuentes de consulta fueron la presencia de síntomas clínicos de disfunción tiroidea referidos por el paciente, abordaje de sobrepeso u obesidad y talla baja o detención del crecimiento.

La función tiroidea al momento del diagnóstico de TCA puede variar desde hipotiroidismo franco hasta una función tiroidea normal y con menor frecuencia hipertiroidismo franco o subclínico. Distintas series pediátricas han reportado que lo más frecuente es la presencia de una función tiroidea normal al diagnóstico, lo cual difiere con lo encontrado en este estudio, donde lo más frecuente fue la presencia de hipotiroidismo (46.6%), seguido de hipotiroidismo subclínico (22.6%) y una función tiroidea normal (21.3%). Esto puede deberse a que nuestro centro es un hospital de tercer nivel, lo cual hace que nuestra población no sea representativa de la población general, ya que los casos referidos suelen ser los más complejos y existe la posibilidad de que los pacientes con función tiroidea normal sean atendidos en primer o segundo nivel de atención. Por otro lado, la referencia de los pacientes realizada de forma tardía podría explicar también los

resultados encontrados, ya que en otras series pediátricas reportan que de los pacientes con hipotiroidismo subclínico al diagnóstico, el 37% evoluciona a hipotiroidismo franco, mientras que el 10.5% de los pacientes con función tiroidea normal desarrollan hipotiroidismo durante el seguimiento. Una de las fuentes de variabilidad entre las distintas series se debe a la falta de una definición clara de hipotiroidismo subclínico, si bien algunos autores lo definen como hormonas tiroideas normales en presencia de una TSH elevada sin importar el valor de esta última, otros sugieren que se trata de una elevación leve de la TSH, con valores máximos entre 10 y 20 mU/l acompañada de hormonas tiroideas dentro de rangos normales. Entre nuestra serie, llama la atención que algunos pacientes presentaban TSH mayor a 20 mU/l y mantenían hormonas tiroideas normales, por lo que se decidió definir hipotiroidismo subclínico para fines del análisis como una elevación de TSH leve, utilizando como punto de corte de 20 mU/l en presencia de T4L dentro de rangos normales. Algunas sociedades y autores han propuesto que el término de hipotiroidismo subclínico es poco preciso y no debería utilizarse y se han propuesto escalas para clasificar la elevación de TSH. Se ha planteado también que en realidad el hipotiroidismo subclínico es una forma leve de hipotiroidismo y se proponen clasificaciones del grado de hipotiroidismo que aún no se encuentran validadas. La principal implicación en cuanto a la clasificación es en realidad que pacientes deben ser tratados y cuales deberían ser observados. Utilizando la clasificación hasta ahora establecida, está indicada la sustitución con levotiroxina en paciente con hipotiroidismo franco, mientras que en aquellos con hipotiroidismo subclínico el tratamiento es controversial. Algunos autores proponen el seguimiento de estos pacientes e inicio de tratamiento en caso de presentar niveles de TSH persistentemente por arriba de 10 mU/L. Aún más debatido es el inicio de tratamiento en aquellos pacientes con elevación de TSH pero con un valor menor a 10 mU/L algunas indicaciones sugeridas en la literatura es el inicio de tratamiento en presencia de signos o síntomas sugestivos de hipotiroidismo, presencia de bocio y cuando se encuentra asociado a enfermedad celiaca o diabetes tipo I. En algunos estudios se propone como predictores para el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes con TCA y función tiroidea normal o hipotiroidismo subclínico al diagnóstico, la presencia de bocio, enfermedad celiaca, diabetes tipo I, así como el niveles basal de TSH, T4L, Anticuerpos anti-TPO y anti-Tg. Entre los pacientes con hipotiroidismo subclínico incluidos en nuestro estudio, se inició tratamiento con levotiroxina de forma inicial en el 81% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico, así como el 50% de los pacientes con función tiroidea normal. Aunque el seguimiento con el que contamos hasta ahora es a corto plazo (1 año), será interesante en un futuro evaluar la influencia del tratamiento establecido en este subgrupo en cuanto a composición corporal, talla final, salud ósea y riesgo cardiovascular. (14,16, 39,40,41)

El objetivo principal del estudio fue analizar la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los pacientes con TCA. Encontramos una prevalencia de sobrepeso de 14.67% y de obesidad de 18.67% entre la población estudiada, lo cual es similar a la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población general. En aquellos pacientes en quienes se inició tratamiento con levotiroxina se observó

una disminución del percentil de IMC a los 6 meses, aunque con tendencia a recuperar al año de tratamiento. Al realizar el análisis por subgrupos, el mayor efecto del tratamiento se encontró en la disminución del IMC y p IMC a los 6 meses de tratamiento en el grupo de pacientes con hipotiroidismo al diagnóstico y fue menor en aquellos con hipotiroidismo subclínico o eutiroideos. Por otro lado, solo los pacientes eutiroideos al diagnóstico parecen mantener esta disminución en el IMC. Al clasificar a los pacientes como peso normal, sobrepeso y obesidad en base a lo establecido por la Endocrine Society, podemos observar que al año de seguimiento disminuye la frecuencia de obesidad entre los pacientes con hipotiroidismo al diagnóstico así como la frecuencia de sobrepeso y obesidad en aquellos con hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico y función tiroidea normal al diagnóstico. En parte estos efectos pueden estar magnificados por el hecho de que el 20.7% de los pacientes se encontraban sobre sustituidos. Además del tratamiento con levotiroxina, los cambios del estilo de vida, actividad física y alimentación que se suelen recomendarse a los pacientes que acuden a la consulta de endocrinología en especial en presencia de sobrepeso u obesidad podrían participar en el efecto observado en el IMC, sin embargo por el diseño del estudio no podemos determinar cuál es la influencia que juegan.

Se ha planteado que la leptina, la cual se encuentra elevada en pacientes con obesidad, juega un papel importante en la regulación del sistema inmune y que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de tiroiditis autoinmune. Marzullo y colaboradores compararon los niveles de hormonas tiroideas, TSH, anticuerpos anti-Tg y anti-TPO y leptina en sujetos sanos y obesos, se encontró que los pacientes con obesidad presentaban niveles menores de T3 y T4 libres y mayores de anticuerpos anti-Tg y anti-TPO. Sin embargo llama la atención que en nuestro estudio la correlación entre el p del IMC y los niveles de anticuerpos fue negativa. Por otro lado, no encontramos una relación significativa entre los niveles de T4L o TSH al diagnóstico y la percentil del IMC. Al clasificar a los sujetos según su PC IMC en IMC normal, sobre peso y obesidad no encontramos diferencias en los niveles de anticuerpos entre los grupos. (2)

Las principales limitantes de este estudio son el tamaño de la muestra y su carácter retrolectivo. Por otra parte, al tratarse de un estudio realizado en un hospital de tercer nivel, no es posible transpolar los resultados a la población general.

Conclusiones

1. Se trata de un estudio realizado de forma retrolectiva en el Instituto Nacional de Pediatría en el que se analizaron los expedientes de 75 pacientes con TCA
2. La edad media de presentación fue de 10 años 8 meses, siendo más frecuente en el sexo femenino con una relación de 9.7:1. El motivo de consulta más común fue la presencia de bocio.
3. A diferencia de lo reporta en la literatura, entre los pacientes analizados lo más frecuente fue la presencia de hipotiroidismo al diagnóstico
4. La prevalencia de sobrepeso y obesidad al diagnóstico fue similar a lo observado en la población general
5. En aquellos pacientes en quienes se inició tratamiento con levotiroxina se observó una disminución del percentil de IMC durante el seguimiento a 1 año, el mayor efecto del tratamiento se encontró en la disminución del IMC y p IMC a los 6 meses de tratamiento en el grupo de pacientes con hipotiroidismo al diagnóstico. Los cambios en actividad física y alimentación instaurados al diagnóstico podrían jugar un papel que no podemos medir por las características del estudio.
6. Entre las limitantes del estudio se encuentran el tamaño de la muestra y la recolección de datos con carácter retrolectivo.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Valea A, Carsote M, Moldovan X, Georgescu C. Chronic autoimmune thyroiditis and obesity. *Arch Balk Med Union* 2018; 53 (1): 64-69
2. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri M.A, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3965-3972.
3. Reed LP, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Reed Larsen. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders 1998; 389-516.
4. Tamer G, Mert M, Tamer I, Mesci B, Kilic D, Arik S. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Polish Journal of Endocrinology* 2011; 62 (5): 421-428.
5. Volpe R. Autoimmune thyroiditis. Braverman LE, Utiger RD (ed). *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991; 921-941.
6. Radetti G, Kleon W, Buzi F, et al. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4749-4754.
7. Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, Pazos-Moura CC. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies. *J Endocrinol* 2003; 174: 121-125.
8. Sultan A, Strodthoff D, Robertson A-K et al. T cell-mediated inflammation in adipose tissue does not cause insulin resistance in hyperlipidemic mice. *Circ Res* 2009; 104: 961-968.
9. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 491-496.
10. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: History and future Outlook. *Hormones* 2013; 12 (1): 12-18
11. Mincer DL, Jialal I. *Hashimoto Thyroiditis*. StatPearls Publishing 2018.
12. Radetti G. Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Paediatric Thyroidology* 2014; 158-170. doi: 10.1159/000363162
13. Crisafulli, G, Gallizzi, R, Aversa, T, Salzano, G, Valenzise, M, Wasniewska M. et al. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Italian Journal Of Pediatrics* 2018; 44(1). doi: 10.1186/s13052-018-0461-5
14. Díaz A, Lipman EG. Hypothyroidism. *Pediatrics in Review* 2014; 35: 336
15. Brown R. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology* 2012; 4(4). doi: 10.4274/jcrpe.855
16. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc E, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clinical Endocrinology* 2009; 71 (3), 451-454. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03501.x

17. 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 hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clinical Endocrinology* 2012; 76 (3): 394-398. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04251.x
18. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012; 42 (2): 252-265.
19. Ajjan R, Weetman A. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Hormone And Metabolic Research*. 2015; 47 (10): 702-710. doi: 10.1055/s-0035-1548832
20. Huang SA. Hypothyroidism. En: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology. Vol 2 - Growth Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders*. 5ta edición. New York, Estados Unidos de América: Informa Healthcare; 2007: 405-437.
21. Şükran D, Ömer B, Damla Gökşen Ş, Samim Ö. Clinical Course of Hashimoto's Thyroiditis and Effects of Levothyroxine Therapy on the Clinical Course of the Disease in Children and Adolescents. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*. 2011; 3 (4): 192-197. doi: 10.4274/jcrpe.425
22. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (2):474-482
23. Perea-Martínez A, López-Portillo L, Bárcena-Sobrino E, Greenawalt-Rodríguez S, Caballero-Robles TS, Carbajal-Rodríguez L, Rodríguez-Herrera R, Zarco-Román J, Barrios-Fuentes R. Propuestas para la atención continua de niños y adolescentes obesos. *Acta Pediatr Mex*. 2009; 30 (1): 54-68.
24. Shneider MB, Brill SR. Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review*. 2005; 26 (5): 155-165
25. Organización Mundial de la Salud - Comisión para acabar con la obesidad infantil. Datos y cifras sobre obesidad infantil. Estados Unidos de América: Organización Mundial de la Salud. [última actualización 2014; citado 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/es/>
26. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. 1era Edición. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006: 132p.
27. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2da Edición. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013: 192p.
28. Hernández-Avila, Rivera-Dommarco J, Shamah-Lezy T, Cuevas-Nasu L, Gómez-Acosta LM, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de Resultados. 3ra Edición. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013: 64p.
29. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda E, Gómez-Acosta L, Morales-Rúan M, Hernández-Ávila M, Rivera-Dommarco J. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México: actualización de la Encuesta Nacional de

- Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Salud Pública De México. 2018; 60 (3): 244. doi: 10.21149/8815
30. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Sadaf Farooqi IS, Muard MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity - Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017; 102 (3): 709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573
 31. Rome ES. Obesity Prevention and Treatment. *Pediatrics in Review*. 2011; 22 (5): 363-379.
 32. Sidhu S, Parikh T, Burman KD. Endocrine Changes in Obesity. [Updated 2017 Oct 12]. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth, Estados Unidos de América: MDText.com Inc; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279053/>
 33. Matarese G, Leiter E, La Cava A. Leptin in autoimmunity: many questions, some answers. *Tissue Antigens*. 2007; 70 (2): 87-95. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00886.x
 34. De Rosa V, Procaccini C, Calì G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, et al. A Key Role of Leptin in the Control of Regulatory T Cell Proliferation. *Immunity*. 2007; 26 (2): 241-255. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.011
 35. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20 (4): 554-557.
 36. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1421–32.
 37. Danforth E, Jr, Horton ES, O'Connell M, Sims EA, Burger AG, Ingbar SH, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest*. 1979; 64: 1336–47.
 38. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. 2da ed. Madrid: Ergon; 2014.
 39. Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, et al. Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):56-59.
 40. Skarpa V, Kousta E, Tertipi A, et al. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones* 2011; 10(3): 207-214
 41. McDermott, M., Ridgway, E. (2001). Subclinical Hypothyroidism Is Mild Thyroid Failure and Should be Treated. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4585-4590. doi: 10.1210/jcem.86.10.7959

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 6 - Cronograma de Actividades														
Actividad	2018							2019						
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Búsqueda Bibliográfica	x	x	x											
Marco Teórico - Antecedentes			x	x	x	x								
Planteamiento del Problema							x							
Justificación								x						
Objetivos									x					
Material y Métodos										x				
Análisis Estadístico											x			
Revisión por Tutor												x	x	
Entrega de Protocolo														x