

Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotropina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos

A. Cortés-Blanco, E. Mayayo Dehesa*, A. Ferrández Longás*, J.I. Labarta Aizpún*, R. Martínez-Lázaro**

Resumen. Objetivo: Estimar los valores de referencia de las concentraciones séricas basales de T3 total (T3), T4 total (T4), T4 libre (FT4), tirotropina (TSH) y tiroglobulina (Tg) en niños sanos zaragozanos.

Métodos: Los niños sanos de 0-14 años, con peso y talla normales, residentes en el área urbana de Zaragoza han sido la población de referencia de este estudio transversal. Se han determinado las concentraciones séricas basales de T3, T4 y FT4 por radioinmunoensayo, y de TSH y Tg por ensayo inmunoradiométrico. Los valores e intervalos de referencia se han estimado siguiendo las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica.

Resultados: Los valores de referencia se han expresado según edad, sexo y estadio puberal. Existen diferencias en las concentraciones prepuberales de T3, T4, FT4, TSH y Tg en relación a la edad, pero no al sexo, y entre prepubertad y pubertad. El sexo y el estadio Tanner influyen en las concentraciones puberales de T3 y T4.

Conclusiones: Dado que existen diferencias en los valores de referencia de T3, T4, FT4, TSH y Tg según edad, sexo, estadio puberal e inmunoensayos, es necesario establecer valores propios para cada población y laboratorio en función de dichos parámetros.

An Esp Pediatr 1999;51:361-368.

Palabras clave: Hormonas tiroideas. Tirotropina. Tiroglobulina. Infancia. Pubertad. Valores de referencia.

REFERENCE VALUES FOR THYROID HORMONES, THYROTROPIN AND THYROGLOBULIN IN HEALTHY CHILDREN OF ZARAGOZA

Abstract. Objective: The purpose of this study was to estimate the basal serum concentration reference values for total T3 (T3), total T4 (T4), free T4 (FT4), thyrotropin (TSH) and thyroglobulin (Tg) in healthy children of Zaragoza.

Patients and methods: Healthy children aged 0 to 14, with normal weight and height, living in the metropolitan area of Zaragoza (Spain) were the reference population of this transversal study. Basal serum concentrations of T3, T4 and FT4 were measured by radioimmunoassay and of TSH and Tg by immunoradiometric assay. Reference values and ranges were estimated according to the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry.

Results: Reference values have been classified according to age, sex and pubertal stage. There are differences in T3, T4, FT4 TSH and Tg concentrations during the prepubertal period according to age, but not to

sex, and between the prepubertal period and puberty. Sex and Tanner stage influence T3 and T4 concentrations during puberty.

Conclusions: Since there are differences in T3, T4, FT4, TSH and Tg reference values according to age, sex, pubertal stage and immunoassays, it is necessary to establish reference values for every population and laboratory in accordance with these parameters.

Key words: Thyroid hormones. Thyrotropin. Thyroglobulin. Child. Puberty. Reference values.

Introducción

Las hormonas tiroideas son decisivas para la diferenciación y maduración del sistema nervioso central fetal y neonatal, y necesarias para el crecimiento somático y la maduración esquelética⁽¹⁾. La carencia de hormonas tiroideas en la primera época de la vida deja, como secuela retraso mental permanente y, así, el hipotiroidismo neonatal se ha incluido en los programas de *screening* endocrino-metabólico neonatales⁽²⁾.

La patología tiroidea es frecuente durante la infancia y presenta peculiaridades fisiopatológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. Los ajustes terapéuticos, basados principalmente en la evolución clínica, maduración ósea y monitorización analítica, han de ser muy precisos. Así, es importante disponer de valores de referencia de la función tiroidea, propios de cada población pediátrica y cada laboratorio.

Dada esta necesidad, nuestro propósito ha sido estimar los valores de referencia séricos basales de T3 total (T3), T4 total (T4), T4 libre (FT4), tirotropina (TSH) y tiroglobulina (Tg), en la población sana de 0-14 años, mediante los inmunoensayos utilizados habitualmente en este medio. Estos valores de referencia y sus variaciones en relación a la edad, sexo y estadio puberal permitirán interpretar con más exactitud los resultados de las determinaciones hormonales practicadas en las distintas edades pediátricas.

Material y métodos

Población y muestra de referencia

La población de referencia la constituían niños presuntamente sanos de 0-14 años y ambos sexos, residentes en el área urbana de Zaragoza, con peso y talla normales para su edad cronológica y sexo -según estándares longitudinales aragoneses de 0-12 años⁽³⁾, y estándares de Tanner y Whitehouse de 12-14 años⁽⁴⁾-. La población accesible ha sido la población de referencia de 0-30 días nacida en el Hospital Miguel Servet, de 1 mes-

Especialista en Medicina Nuclear. *Unidad de Endocrinología Pediátrica.

**Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia: Anabel Cortés Blanco. Domingo Ram, 32, 3F. 50017 Zaragoza.

Recibido: Enero 1999

Aceptado: Marzo 1999

Tabla I Edad de la muestra real tras eliminar los valores aberrantes

Grupo	M+F		M		F	
	X	DE	X	DE	X	DE
TANNER I						
Cordón						
3 días						
4-30 días	17,0	6,5	17,7	7,3	16,3	6,0
1-6 meses	2,8	1,3	3,3	1,5	2,2	0,7
6 m-4 años	2,0	1,0	2,1	1,0	2,0	1,1
4-7 años	5,6	0,8	5,5	0,8	5,7	0,8
7-10 años	8,3	0,9	8,2	0,9	8,3	0,9
10-14 años	11,5	1,2	11,6	1,2	10,7	0,6
TANNER II	11,9	1,2	12,4	0,8	11,2	1,3
TANNER III	12,2	0,8	12,8	0,2	11,9	0,8
TANNER IV-V	13,3	1,0	13,4	0,4	13,3	1,1

M = masculino; F = femenino

14 años que consultó a los pediatras de Atención Primaria del Insalud en el área urbana de Zaragoza, y los varones cursando 2º de Enseñanza Secundaria Obligatoria de un colegio de la ciudad (Obra Diocesana Santo Domingo de Silos).

Se han excluido aquellos niños que padecían endocrinopatías, alteraciones del metabolismo o enfermedades sistémicas (fallo renal, cardiopatía, hipertensión arterial, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades hepáticas, síndromes de malabsorción y anemias nutricionales). También quienes recibían tratamiento farmacológico o sustitutivo, quienes habían ingerido alimentos antes de la recogida de sangre o seguían una dieta. Para las muestras de cordón y neonatos, se han excluido aquellos nacidos tras un embarazo con complicaciones, por parto prematuro o prolongado, con puntuación del test de Apgar inferior a 7, y con antecedentes maternos o paternos de endocrinopatía.

El estudio ha sido transversal con muestreo prospectivo de casos consecutivos realizado, desde el 1 de noviembre de 1995, en la población accesible. El tamaño de la muestra exigido, para la estimación de medias con un margen de error del 6% y un 95% de nivel de confianza, ha sido de 278⁽⁵⁾. Para evitar un error aleatorio en la elección de la muestra y así elevar la precisión de la estimación⁽⁶⁾, se ha reclutado una muestra de tamaño un 10% mayor.

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Miguel Servet. En cada participante se registró la talla o longitud, peso y maduración puberal, determinada según los estadios de Tanner para telarquía en niñas⁽⁷⁾, y de pubarquía en niños⁽⁴⁾, junto con el volumen testicular en cc, medido con el orquidómetro de Prader. Tras consentimiento informado de los padres se extrajo una muestra de sangre a cada participante por punción venosa antecubital, de 8:00-10:30 horas y tras ayuno de 10-12 horas. En cordón se obtuvo sangre mezclada inmediatamente tras el clampaje. Las muestras, tras centrifugación, se conservaron a -20°C en varias alícuotas hasta la reali-

zación de los inmunoensayos, que se efectuaron sin incluir los especímenes de la práctica hospitalaria diaria.

Variables

Concentraciones séricas basales de T3 determinadas por radioinmunoensayo (RIA) Coat-A-Count Total T3 (DPC, Los Angeles, CA, USA), T4 por RIA Coat-A-Count Total T4 (DPC, Los Angeles, CA, USA), FT4 por RIA Coat-A-Count Free T4 (DPC, Los Angeles, CA, USA), TSH por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) de anticuerpo monoclonal (Biocode, Sclessin, Belgium) y Tg obtenidas por IRMA de anticuerpo policlonal (Sorin, Saluggia, Italy). El intervalo normal del adulto es de 86-187 ng/100 ml para T3, de 4,5-12,5 µg/100 ml para T4, de 8-20 pg/ml para FT4, < 0,4-4,5 µUI/ml para TSH e inferior a 48 ng/ml para Tg.

Análisis de los datos

Los valores de concentración de los parámetros se han analizado estadísticamente mediante el programa SPSS 6.1.2.

Para la estimación de valores e intervalos de referencia se han seguido las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica⁽⁸⁻¹³⁾. Se ha estudiado estadísticamente la conveniencia de estratificar la muestra según edad, sexo y estadio puberal⁽¹⁴⁾. Los valores aberrantes se han detectado aplicando la modificación del método de Dixon⁽¹⁵⁾, y se ha comprobado la existencia de posibles errores de transcripción en la base de datos, en cuyo caso han sido modificados. Si no se ha detectado la causa que justificara que estos valores fuesen extremos, la decisión sobre su inclusión o eliminación se ha realizado según dichas recomendaciones⁽¹³⁾.

Los valores de referencia se han expresado como media aritmética (X) y mediana. Se calcularon los intervalos de referencia que incluían al 95% central de la distribución de referencia mediante valoración intuitiva, según las mencionadas recomendaciones para muestras pequeñas⁽¹³⁾, utilizando el método paramétrico ($X \pm 1,96DE$) o el método basado en el rango, según indicado. La bondad de ajuste a la distribución normal se ha determinado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los cambios de concentración de T3, T4, FT4, TSH y Tg en relación con la edad, sexo y estadio puberal se han analizado mediante pruebas de comparación de medias de contraste bilateral -t de Student y U de Mann-Whitney-, y el patrón global de cambio se ha descrito a partir de las concentraciones medias de los grupos. La homogeneidad de varianzas entre grupos se ha valorado mediante la prueba de Levene. El nivel de significación estadística establecido es $p < 0,05$.

Resultados

Valores e intervalos de referencia

La muestra real de referencia la constituyen 312 voluntarios (174 niños y 138 niñas) que cumplen los criterios de inclusión del estudio. Se han obtenido 307 valores de concentración de T3, 307 de T4, 305 de FT4, 300 de TSH y 312 de Tg. Los valores de referencia de T3, T4, FT4, TSH y Tg se han clasifica-

Tabla II Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de T3 en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	M+F					T3 (ng/100ml)					F				
	X	DE	Med.	Intervalo	n	M					F				
						X	DE	Med.	Intervalo	n	X	DE	Med.	Intervalo	n
TANNER I															
Cordón	67	13	63	42 - 92	19	64	14	62	37 - 91	10	70	12	69	46 - 94	9
3 días	127	34	114	60 - 194	19	117	29	140	60 - 174	10	138	36	113	67 - 209	9
4-30 días	147	33	148	82 - 212	35	154	36	155	83 - 225	16	140	29	142	83 - 197	19
1-6 meses	173	31	168	112 - 234	18	178	38	175	104 - 252	11	165	12	167	141 - 189	7
6 m-4 años	140	33	140	75 - 205	31	143	27	138	90 - 196	18	137	40	140	59 - 215	13
4-7 años	139	20	142	100 - 178	42	135	22	140	92 - 178	21	144	19	142	107 - 181	21
7-10 años	133	25	131	84 - 182	42	131	27	128	78 - 184	26	136	20	139	97 - 175	16
10-14 años	133	22	132	90 - 176	34	133	23	132	88 - 178	30	135	20	132	96 - 174	4
TANNER II	146	31	143	85 - 207	33	145	29	140	88 - 202	18	148	35	145	79 - 217	15
TANNER III	132	26	133	81 - 183	19	147	12	146	123 - 171	8	121	29	115	64 - 178	11
TANNER IV-V	130	21	127	89 - 171	15	148	23	148	103 - 193	4	124	16	115	93 - 155	11
TOTALES					307					172					135

M = masculino; F = femenino
X = media aritmética; DE = desviación estándar; med = mediana; intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96DE$); n = tamaño muestral

do por estadios puberales y edad, en once grupos para cada sexo: Tanner I (cordón, 3 días, 4-30 días, 1-6 meses, 6 meses-4 años, 4-7 años, 7-10 años, 10-14 años), Tanner II, Tanner III y Tanner IV-V. Se han eliminado dos valores aberrantes de concentración de Tg y ninguno de T3, T4, FT4 y TSH. La edad media de la muestra se refleja en la tabla I.

La evolución de las concentraciones de T3, T4, FT4, TSH y Tg en relación a edad, sexo y estadio puberal en la población de referencia se refleja en las tablas II-VI. Los intervalos de referencia de estos cinco parámetros se han expresado como $X \pm 1,96DE$, ya que las concentraciones se distribuyen de forma gaussiana en todos los grupos. El límite inferior del intervalo de referencia de TSH y Tg se ha omitido en algunos grupos (**), por ser un valor nulo o negativo como resultado del cálculo $X - 1,96DE$, y se detalla el valor mínimo de concentración.

Cambios con relación al sexo

No existen diferencias significativas entre sexos de las concentraciones prepuberales de T3, T4, FT4, TSH y Tg. Los niveles de T3 en los estadios III y IV-V son superiores los niños ($p=0,028$ y $p=0,003$, respectivamente), y la concentración de T4 en los estadios IV-V es superior en las niñas ($p=0,023$).

Cambios con relación a la edad y estadio puberal

La concentración de T3 aumenta progresivamente durante los seis primeros meses de vida postnatal ($p=0,001-0,040$), disminuye a partir del sexto mes y permanece estable en la prepubertad con diferencias puntuales respecto a la pubertad. Tras el inicio de la pubertad se observa un patrón de cambio diferente

en ambos sexos: en los niños permanecen estables durante toda la pubertad, mientras que en las niñas disminuyen en los estadios III y IV-V en relación al estadio II ($p=0,028$ y $p=0,037$, respectivamente).

El nivel de T4 en sangre de cordón se halla en el intervalo normal del adulto. Las mayores concentraciones se observan durante los seis primeros meses de vida postnatal (la máxima concentración se detecta al tercer día y disminuye progresivamente ($p=0,001$) hasta el período 1-6 meses). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad desde el sexto mes hasta la pubertad, y se detectan ciertas diferencias puntuales entre prepubertad y pubertad. En la pubertad, la concentración sérica de T4 se mantiene estable en las niñas y en los varones disminuye ligeramente en los estadios IV-V ($p=0,023$).

La concentración de FT4 en cordón se halla en el intervalo normal del adulto. Las máximas concentraciones de FT4 se observan durante los seis primeros meses de vida postnatal –al tercer día es superior a la del grupo 4-30 días ($p=0,001$)-. A partir del sexto mes hay escasas diferencias entre edades prepuberales y numerosas entre prepúberes y púberes. En pubertad no existen diferencias entre estadios.

Los niveles máximos de TSH se observan en cordón y al tercer día, sin diferencia significativa entre ambos. A partir del cuarto día disminuyen y existen diferencias puntuales entre edades prepuberales, entre prepúberes y púberes, y entre estadios de la pubertad.

La concentración máxima de Tg se observa al tercer día, disminuye progresivamente hasta los 7 años ($p=0,001-0,035$) y se estabiliza durante la prepubertad y pubertad, en niveles inferior

Tabla III Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de T4 en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	T4 ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)														
	M+F					M					F				
	X	DE	Med.	Intervalo	n	X	DE	Med.	Intervalo	n	X	DE	Med.	Intervalo	n
TANNER I															
Cordón	8,1	1,9	7,6	4,4 - 11,8	19	8,1	2,4	6,8	3,4 - 12,8	10	8,0	1,3	7,9	5,5 - 10,5	9
3 días	14,9	2,5	14,9	10,0 - 19,8	19	15,4	2,3	15,1	10,9 - 19,9	10	14,2	2,8	13,9	8,7 - 19,7	9
4-30 días	10,9	1,8	10,5	7,4 - 14,4	35	11,5	1,6	11,3	8,4 - 14,6	16	10,5	1,9	10,4	6,8 - 14,2	19
1-6 meses	9,8	2,5	9,6	4,9 - 14,7	18	10,0	2,7	9,9	4,7 - 15,3	11	9,3	2,2	8,6	5,0 - 13,6	7
6 m-4 años	7,5	1,4	7,5	4,8 - 10,2	31	7,6	1,6	7,9	4,5 - 10,7	18	7,3	1,1	7,2	5,1 - 9,5	13
4-7 años	7,9	1,4	7,8	5,2 - 10,6	42	7,6	1,5	7,2	4,7 - 10,5	21	8,2	1,1	8,0	6,0 - 10,4	21
7-10 años	7,2	1,3	7,1	4,7 - 9,7	42	6,9	1,3	7,0	4,4 - 9,4	26	7,5	1,3	7,6	5,0 - 10,0	16
10-14 años	7,1	1,3	7,1	4,6 - 9,6	34	7,2	1,3	7,2	4,7 - 9,7	30	6,6	0,7	6,7	5,2 - 8,0	4
TANNER II	7,0	1,3	6,9	4,5 - 9,5	33	7,1	1,2	7,2	4,7 - 9,5	18	6,8	1,5	6,2	3,9 - 9,7	15
TANNER III	6,4	1,3	6,0	3,9 - 8,9	19	6,5	1,4	6,5	3,8 - 9,2	8	6,3	1,3	6,0	3,8 - 8,8	11
TANNER IV-V	6,4	0,9	6,0	4,6 - 8,2	15	5,5	0,5	5,6	4,5 - 6,5	4	6,7	0,8	6,6	5,1 - 8,3	11
TOTALES					307					172					135

M = masculino; F = femenino
X = media aritmética; DE = desviación estándar; med = mediana; intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96\text{DE}$); n = tamaño muestral

Tabla IV Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de FT4 en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	FT4 (pg/ml)														
	M+F					M					F				
	X	DE	Med.	Intervalo	n	X	DE	Med.	Intervalo	n	X	DE	Med.	Intervalo	n
TANNER I															
Cordón	13,0	2,7	12,6	7,7 - 18,3	19	13,1	2,9	12,5	7,4 - 18,8	19	12,8	2,6	12,6	7,7 - 17,9	9
3 días	28,9	6,1	28,7	16,9 - 40,9	19	28,4	3,9	28,0	20,8 - 36,0	10	29,5	8,2	29,0	13,4 - 45,6	9
4-30 días	18,3	3,4	18,3	11,6 - 25,0	35	18,3	3,2	18,4	12,0 - 24,6	16	18,4	3,6	18,2	11,3 - 25,5	19
1-6 meses	15,4	4,7	14,5	6,2 - 24,6	17	16,9	5,4	15,3	6,3 - 27,5	10	13,3	2,7	14,0	8,0 - 18,6	7
6 m-4 años	13,8	2,5	13,1	8,9 - 18,7	31	14,1	2,3	13,5	9,6 - 18,6	18	13,5	2,8	12,6	8,0 - 19,0	13
4-7 años	14,1	2,3	14,0	9,6 - 18,6	42	13,5	2,5	12,8	8,6 - 18,4	21	14,7	2,0	14,8	10,8 - 18,6	21
7-10 años	12,9	2,4	13,4	8,2 - 17,6	42	12,4	2,6	13,1	7,3 - 17,5	26	13,7	1,8	13,4	10,2 - 17,2	16
10-14 años	13,0	2,8	12,8	7,5 - 18,5	33	13,0	2,9	12,6	7,3 - 18,7	29	13,5	0,7	13,5	12,1 - 14,9	4
TANNER II	12,3	2,4	12,5	7,6 - 17,0	33	12,3	2,2	12,6	8,0 - 16,6	18	12,3	2,6	11,9	7,2 - 17,4	15
TANNER III	11,3	2,4	11,6	6,6 - 16,0	19	11,7	3,0	11,9	5,8 - 17,6	8	11,0	2,0	10,9	7,1 - 14,9	11
TANNER IV-V	11,4	1,8	11,7	7,9 - 14,9	15	10,6	1,7	11,1	7,3 - 13,9	4	11,7	1,9	11,9	8,0 - 15,4	11
TOTALES					305					170					135

M = masculino; F = femenino
X = media aritmética; DE = desviación estándar; med = mediana; intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96\text{DE}$); n = tamaño muestral

res a la infancia y niñez.

No se ha juzgado conveniente estudiar de forma individualizada los períodos 4-15 días y 16-30 días englobados en el grupo de edad 4-30 días debido al escaso tamaño muestral de

los mismos, si bien no existen diferencias significativas en las concentraciones de T3, T4, FT4, TSH y Tg entre ambos períodos.

Discusión

Tabla V Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de TSH en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	TSH ($\mu\text{UI/ml}$)																	
	M+F						M						F					
	X	DE	Med.	Intervalo	Mín.	n	X	DE	Med.	Intervalo	Mín.	n	X	DE	Med.	Intervalo	Mín.	n
TANNER I																		
Cordón	8,70	4,33	7,23	0,21 - 17,19		19	9,92	5,04	9,35	** - 19,80	4,92	10	7,34	3,11	6,68	1,24 - 13,44		9
3 días	6,54	2,48	6,96	1,68 - 11,40		19	6,82	2,64	7,11	1,65 - 11,99		10	6,22	2,41	5,93	1,50 - 10,94		9
4-30 días	1,72	0,90	1,72	** - 3,48	0,45	34	1,71	0,94	1,72	** - 3,55	0,45	16	1,73	0,89	1,67	** - 3,47	0,49	18
1-6 meses	3,53	2,69	2,55	** - 8,80	0,83	18	3,11	2,73	2,11	** - 8,46	0,91	11	4,19	2,69	3,38	** - 9,46	0,83	7
6 m-4 años	2,36	1,60	2,09	** - 5,50	0,14	30	2,46	1,90	2,15	** - 6,18	0,14	17	2,23	1,17	1,99	** - 4,52	0,80	13
4-7 años	2,35	0,91	2,39	0,57 - 4,13		39	2,47	0,77	2,60	0,96 - 3,98		19	2,24	1,04	2,33	0,20 - 4,28		20
7-10 años	2,04	0,83	1,90	0,41 - 3,67		42	2,08	0,91	1,89	0,30 - 3,86		26	1,97	0,70	1,99	0,60 - 3,34		16
10-14 años	2,04	1,26	1,68	** - 4,51	0,05	34	2,11	1,32	1,89	** - 4,70	0,05	30	1,48	0,23	1,52	1,03 - 1,93		4
TANNER II	2,12	1,01	1,94	0,14 - 4,10		33	2,34	1,17	2,03	** - 4,63		18	1,85	0,74	1,94	0,40 - 3,30		15
TANNER III	1,69	0,94	1,40	** - 3,53	0,46	18	1,90	1,28	1,84	** - 4,41	0,46	8	1,52	0,57	1,40	0,40 - 2,64		10
TANNER IV-V	1,97	1,43	1,71	** - 4,77	0,78	14	1,64	0,66	2,01	0,35 - 2,93		3	2,06	1,59	1,48	** - 5,18	0,78	11
TOTALES						300						168						132

M = masculino; F = femenino
X = media aritmética; DE = desviación estándar; med = mediana; intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96DE$);
**Límite inferior omitido; mín = valor mínimo; n = tamaño muestral

Tabla VI Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de Tg en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	Tg (ng/ml)																	
	M+F						M						F					
	X	DE	Med.	Intervalo	Mín.	n	X	DE	Med.	Intervalo	Mín.	n	X	DE	Med.	Intervalo	Mín.	n
TANNER I																		
Cordón	53,6	28,0	55,0	** - 108,5	5,6	18	58,3	33,8	60,0	** - 124,5	5,6	10	47,7	19,1	44,5	10,3 - 85,1		8
3 días	120,7	52,5	117,0	17,8 - 223,6		19	115,7	39,2	115,5	38,9 - 192,5		10	126,2	66,4	133,0	0,0 - 256,3	41,6	9
4-30 días	55,8	29,1	52,0	** - 112,8	0,2	35	54,0	31,1	49,5	** - 115,0	0,2	16	57,2	28,1	52,1	2,1 - 112,3		19
1-6 meses	37,1	30,0	27,0	** - 95,9	6,2	17	39,4	37,0	18,5	** - 111,9	6,2	10	33,8	17,9	30,0	** - 68,9	13,3	7
6 m-4 años	22,9	13,0	21,1	** - 48,4	5,0	32	23,9	15,3	21,6	** - 53,9	5,0	19	21,5	9,0	18,9	3,9 - 39,1		13
4-7 años	19,7	8,1	19,0	3,8 - 35,6		43	18,3	5,0	18,2	8,5 - 28,1		21	21,0	10,2	21,1	1,0 - 41,0		22
7-10 años	15,2	8,8	12,9	** - 32,4	4,5	44	15,5	10,1	11,0	** - 35,3	5,9	27	14,7	6,5	13,3	2,0 - 27,4		17
10-14 años	12,5	7,3	11,0	** - 26,8	0,3	35	12,7	7,6	11,4	** - 27,6	0,3	30	11,8	6,2	10,2	** - 24,0	5,5	5
TANNER II	11,5	7,4	9,3	** - 26,0	1,2	33	11,1	7,1	7,6	** - 25,0	4,8	19	12,0	8,0	9,4	** - 27,7	1,2	14
TANNER III	12,0	6,5	10,9	** - 24,7	0,7	19	10,7	6,0	10,0	** - 22,5	0,7	7	12,7	7,0	11,0	** - 26,4	5,3	12
TANNER IV-V	9,1	6,8	9,0	** - 22,4	1,2	15	9,2	11,7	4,6	** - 32,1	1,2	4	9,1	4,8	9,1	** - 18,5	1,9	11
TOTALES						310						173						137

M = masculino; F = femenino
X = media aritmética; DE = desviación estándar; med = mediana; intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96DE$);
**Límite inferior omitido; mín = valor mínimo; n = tamaño muestral

Se han estimado los valores séricos de referencia de T3, T4, FT4, TSH y Tg en la población pediátrica argentina⁽¹⁶⁾, alemana⁽¹⁷⁻²⁰⁾, norteamericana⁽²¹⁻²⁷⁾, inglesa⁽²⁸⁾ y finlandesa⁽²⁹⁾, entre

otras. El yodo es un elemento traza esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas⁽³⁰⁾ y su ingesta diaria varía con la localización geográfica de residencia. Así, es importante que cada po-

blación disponga de sus propios valores de referencia de dichos parámetros.

Los valores de referencia de estudios distintos no siempre son comparables, bien porque los grupos establecidos no coinciden en el rango de edad o estadio puberal, o por emplear diferente metodología. Por tanto, cada laboratorio debe determinar los valores de referencia para su población en cada tipo de inmunoensayo. Hasta ahora, sólo existen dos estudios de estimación que emplean los inmunoensayos utilizados en este trabajo: Prieto et al.⁽¹⁶⁾ para determinar T3, T4 y FT4, y Soldin et al.⁽²⁵⁾ para T3.

Los valores e intervalos de referencia de T3 difieren significativamente de otros publicados^(16,18,21,22,26,31-35). Sin embargo, la concentración media en cordón y en los grupos 4-7 años y 7-10 años coincide con otros trabajos^(18,29,36), en el grupo 4-30 días es similar a la del grupo 15-30 días de Prieto et al.⁽¹⁶⁾ y a la del período 3-30 días de Liappis et al.⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Ciertos intervalos de referencia de T4 y FT4 difieren de otros estudios^(16,18,21,22,26,27,29,31-36). Sin embargo, los intervalos de FT4 en los grupos 1-6 meses y 4-7 años coinciden con los aportados por Nelson et al.⁽²⁴⁾ para 2-20 semanas y 2-7 años, respectivamente, y el del grupo 7-10 años coincide con el período 6-10 años de otros trabajos^(21,22). Dunger et al.⁽²⁸⁾ establecieron intervalos normales en estadio puberal IV para FT4 en varones y T4 en niñas similares a los de nuestro trabajo, si bien la concentración media de FT4 en niñas fue un 12% superior para estos autores.

Ciertos intervalos de referencia de TSH difieren de otros estudios^(16,18,21,22,27,29,31,35). La concentración media coincide con la documentada en cordón^(32,36) y 7-10 años⁽³¹⁾, en el grupo 4-30 días es semejante a la del período 1 semana-1 mes de Struckmeyer y Haid⁽³¹⁾, y en 1-6 meses similar a la aportada por Nelson et al.⁽²⁴⁾ para 2-20 semanas. Los intervalos de referencia de Tg en ciertas edades son diferentes a los definidos por otros autores^(16,27) y la concentración en cordón coincide con los datos de Osotimehin et al.⁽³⁷⁾.

Se han detectado cambios en las concentraciones séricas basales de T3, T4, FT4, TSH y Tg con relación a la edad y estadio puberal, como ya se había descrito^(17-22,28,38-40), y no existen diferencias prepuberales entre sexos para los cinco parámetros^(24,38) ni en pubertad para FT4, TSH y Tg⁽²⁴⁾. Los niveles prepuberales de T3 no difieren entre sexos, y en los estadios Tanner III y IV-V son superiores en los niños, porque en la pubertad disminuyen en las niñas, pero en los niños se mantienen estables. Corcoran et al.⁽⁴¹⁾ describieron que los niveles de T3 disminuían durante la pubertad, concretamente dos años más tarde en el sexo masculino. Si hubiéramos incluido en el estudio niños mayores de 14 años como dichos autores, posiblemente se hubiera constatado la disminución puberal en los niños. Los niveles de T4 en estadio IV-V son mayores en las niñas. Dunger et al.⁽²⁸⁾ detectaron un cambio de la concentración sérica de T4 en relación al estadio puberal, similar en ambos sexos, pero desfasado temporalmente.

El patrón de cambio de los niveles de T3 coincide con otros

trabajos^(16,17,21,22,33,34,36,38,42). Ciertos autores observaron que disminuían con la edad durante la prepubertad⁽¹⁸⁾, cambios que no se constataron en este estudio ni otros previos^(39,41). Av-Ruskin et al.⁽³⁹⁾ no pudieron demostrar cambios puberales en T3, mientras que otros trabajos han mostrado una caída durante la fase tardía de la pubertad^(40,43), que este estudio sólo detectó en las niñas.

A diferencia de hallazgos previos^(17,32-34), las concentraciones séricas de T4 y FT4 en sangre de cordón son similares a los niveles adultos. Al igual que otros estudios hemos observado que los niveles de ambos parámetros aumentan hasta alcanzar el máximo al tercer día⁽²⁴⁾, descienden lentamente en las primeras semanas de vida^(24,33,42,44), hasta el final del primer semestre para T4 y del primer mes para FT4^(16,44), y se estabilizan en la prepubertad en niveles superiores a los puberales^(21,22,41,42). En pubertad existen algunas diferencias entre estadios para T4 en los niños, y ninguna para FT4 –aun cuando sí las detectaron otros estudios^(24,28).

El patrón de cambio con la edad y estadio puberal de las concentraciones de TSH coincide con otros estudios^(17,24,29,36,38,42). Sin embargo, los niveles se mantienen altos al tercer día, a diferencia de los valores normales del adulto detectados por otros autores^(35,38,43,44), y a partir del 4º día se estabilizan hasta completar la pubertad, sin observar el descenso en relación con la edad previamente documentado^(40,45). Los niveles de Tg muestran la tendencia descrita en otros estudios^(37,38,45).

En este trabajo se detectan variaciones en los niveles séricos de hormonas tiroideas en la fase tardía de la pubertad. Por tanto, si los valores de referencia puberales no se detallan según estadios, estas variaciones quedan enmascaradas: hay pocos estudios que determinan los valores de la adolescencia en relación al estadio puberal y los datos han sido analizados preferiblemente según la edad cronológica^(16,18,21,22,41) o presentados gráficamente⁽⁴⁰⁾.

Este estudio aporta intervalos de referencia hormonales hasta ahora inexistentes en la población pediátrica sana de Zaragoza. Sin embargo, el rango de edad es muy amplio en ciertos grupos (especialmente durante el primer año de vida), y ello limita la detección de cambios puntuales de concentración. La muestra de niñas prepúberes de 10-14 años y niños en estadio puberal IV-V es poco numerosa, al igual que en la población menor de 15 años de la región (datos no publicados). La participación de niños menores de 6 meses fue escasa porque la tasa de respuesta de los padres a consentir su participación fue baja.

En conclusión, dado que existen diferencias en los valores de referencia de T3, T4, FT4, TSH y Tg en relación a la edad, sexo y estadio puberal, así como entre los valores estimados en poblaciones distintas y mediante inmunoensayos diferentes, es necesario establecer valores propios para cada población y laboratorio en función de dichos parámetros. Se constatan diferencias en las concentraciones prepuberales de T3, T4, FT4, TSH y Tg en relación a la edad, pero no al sexo, especialmente hasta el período (1-6 meses), y entre prepubertad y pubertad. El sexo y estadio Tanner influyen en los niveles de T3 y T4 en

la pubertad.

Agradecimientos

Este agradecimiento va dirigido a los niños y padres participantes, y al Grupo Colaborativo por su contribución en la captación de niños, en la realización de las extracciones sanguíneas y en la ejecución de los inmunoanálisis. Una mención de gratitud para Rosario M^a Gorostiza González por su ayuda técnica, al Dr. José Velilla Marco por su consejo estadístico y a M^a Purificación Blanco Cortés por su colaboración en la recopilación de los datos.

Abreviaturas

DE: desviación estándar

FT4: T4 libre

IRMA: Ensayo inmunoradiométrico

RIA: Radioinmunoensayo

T3: T3 total

T4: T4 total

Tg: Tiroglobulina

TSH: Tirotropina

X: Media aritmética

Bibliografía

- Morreale G, Rodríguez F. Glándula tiroidea. In: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Madrid: EDIMSA; 1995. pp. 455-478.
- Mayayo E, Ramos M, Puga B, Ferrández A. Detección precoz del hipotiroidismo congénito. Datos del programa de Aragón desde marzo de 1979. *An Esp Pediatr* 1987; **27**:82-84.
- Ferrández A, Labena C, Mayayo E, Rueda C, Ruiz-Echarri M, Puga B. Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo (datos de 0 a 12 años). Zaragoza: Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo del Gobierno de Aragón; 1996.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Childh* 1976; **51**:170-179.
- "Tables for Statisticians" transcrita del libro de Guglielmo Tagliacarne, "Técnica y Práctica de las Investigaciones de Mercado", Editorial Ariel, 1960.
- Elveback LR, Taylor WF. Statistical methods of estimating percentiles. *Ann NY Acad Sci* 1969; **161**:538-548.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Childh* 1969; **44**:291-303.
- Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values, and International Committee for standardization in Haematology, Standing Committee on reference values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:337-342.
- Dybkaer R, Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values, and International Committee for standardization in Haematology, Standing Committee on reference values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:657-662.
- PetitClerc C, Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:639-644.
- Solberg HE, PetitClerc C. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; **26**:593-598.
- Solberg HE, Stamm D. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values. IFCC recommendation: the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *J Aut Chem* 1991; **13**:231-234.
- Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values, and International Committee for standardization in Haematology, Standing Committee on reference values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:645-656.
- Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990; **36**:265-70.
- Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem* 1971; **17**:275-284.
- Prieto L, Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bernal L, Bergadà C. Valores de referencia de hormonas tiroideas. *Acta Pediatrica Española* 1997; **55**:199-203.
- Liappis N, Schlebusch H, Knapp M. Referenzwerte für die konzentration von freiem Trijodthyronin (FT3), Trijodthyronin (TT3), freiem Thyroxin (FT4), Thyroxin (TT4), Thyreotropin (TSH) und Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) im nabelschnurblutserum. *Klin Pädiatr* 1992; **204**:34-36.
- Liappis N, Schelebusch H. Referenzwerte für die konzentration von Trijodthyronin, Thyroxin und Thyreotropin im blutserum euthyreoter kinder. Methode: Lumineszenz-verstärkter enzymimmunoassay. *Klin Pädiatr* 1988; **200**:410-413.
- Liappis N, Starke A. Referenzwerte für die konzentration von freiem Thyroxin und freiem Tijodthyronin im serum euthyreoter kinder. *Klin Pädiatr* 1987; **199**:366-369.
- Liappis N, Schelebusch H, von Perjés M, Berg I. Referenzwerte für die konzentration des freien Thyroxins, des freien Trijodthyronins und des Thyroxin-bindenden Globulins im blutserum euthyreoter kinder. Methode: Lumineszenz-verstärkter Enzymimmunoassay. *Klin Pädiatr* 1991; **203**:113-115.
- Murthy JN, Hicks JM, Soldin SJ. Evaluation of the Technicon Immuno I® random access immunoassay analyzer and calculation of pediatric reference ranges for endocrine tests, T-uptake and ferritin. *Clin Biochem* 1995; **28**:181-185.
- Soldin SJ, Morales A, Albalos F, Lenherr S, Rifai N. Pediatric reference ranges on the Abbott Imx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, freeT4, freeT3, T-uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem* 1995; **28**:603-606.
- Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; **31**:277-288.

- 24 Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* 1993; **123**:899-905.
- 25 Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J, Cook JF, Beatey J. Pediatric reference ranges for triiodothyronine. *Clin Chem* 1997; **43**:S199.
- 26 Fisher DA, Sack J, Oddie TH, et al. Serum T4, TBG, T3 uptake, T3, reverse T3, and TSH concentrations in children 1 to 15 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; **45**:191-198.
- 27 Hicks JM, Goodwin ID, Beatey J, Bailey J, Cook JF, Soldin SJ. Pediatric reference ranges for highly sensitive TSH. *Clin Chem* 1992; **38**:960.
- 28 Dunger DB, Perkins JA, Jowett TP, et al. A longitudinal study of total and free thyroid hormones and thyroxinebinding globulin during normal puberty. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; **123**:305-310.
- 29 Simila S, Koivisto M, Ranta T, Leppaluoto J, Reinilä M, Haapalahti J. Serum tri-iodothyronine, thyroxine and thyrotropin concentrations in newborns during the first 2 days of life. *Arch Dis Child* 1975; **50**:565-567.
- 30 Rodríguez-Arno MD, Rodríguez-Arno J. Fisiología de la función tiroidea: aspectos pediátricos. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editores. Patología tiroidea. Barcelona: J&C; 1998. pp. 3-18.
- 31 Struckmeyer H, Haid H. Richtwerte für das kinderärztliche laboratorium. 1. Auflage marburg. Die Medizinische Verlagsgesellschaft 1986 (in Wiedeman G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; **31**:277-288.
- 32 Abuid J, Stinson DA, Larsen PR. Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and the acute increase in these hormones following delivery. *J Clin Invest* 1973; **52**:1195-1199.
- 33 Erenberg A, Phelps DL, Lam R, Fisher DA. Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period. *Pediatrics* 1974; **53**:211-216.
- 34 Montalvo JM, Wahner HW, Mayberry WE, Lum RK. Serum triiodothyronine, total thyroxine, and thyroxine to triiodothyronine ratios in paired maternal-cord sera and at one week and one month of age. *Pediatr Res* 1973; **7**:706-711.
- 35 Jacobsen BB, Andersen HJ, Peitersen B, Dige-Petersen H, Hummer L. Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in full-term, small-for-gestational age and preterm newborn babies. *Acta Paediatr Scand* 1977; **66**:681-687.
- 36 Franklin R, O'Grady C, Carpenter L. Neonatal thyroid function: comparison between breast-fed and bottle-fed infants. *J Pediatr* 1985; **106**:124-126.
- 37 Osotimehin B, Black EG, Hoffenberg R. Thyroglobulin concentration in neonatal blood: a possible test for neonatal hypothyroidism. *Br Med J* 1978; **2**:1467-1468.
- 38 Vanderschueren-Lodeweycks M. Pruebas de función tiroidea. En: Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. Ranke MB, editor. Madrid: Díaz de Santos; 1993. p. 43-69.
- 39 AvRuskin TW, Tang SC, Shenkman L, Mitsuma T, Hollander CS. Serum triiodothyronine concentrations in infancy, childhood, adolescence and pediatric thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; **37**:235-237.
- 40 Michaud P, Foradori A, Rodríguez-Portales JA, Arteaga E, López JM, Téllez R. A prepubertal surge of thyrotropin precedes an increase in thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**:976-981.
- 41 Corcoran JM, Eastman CJ, Carter JN, Lazarus L. Circulating thyroid hormone levels in children *Arch Dis Childh* 1977; **52**:716-720.
- 42 LaFranchi S. Newborn thyroid disorders and screening. En: Lavin N, editor. Manual of Endocrinology and Metabolism. Boston: Little Brown & Co; 1994. p. 393.
- 43 Sack J, Fisher DA, Wang CC. Serum thyrotropin, prolactin, and growth hormone levels during the early neonatal period in the human infant. *J Pediatr* 1976; **89**:298-300.
- 44 Tsai WY, Lee JS, Chou YH, Tsou Y KI. Thyroid function in normal neonates and infants. *Acta Paed Sin* 1994; **35**:261-265.
- 45 Penny R, Spencer CA, Frasier SD, Nicoloff JT. Thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **56**:177-180.