



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INF
CENTRO DE INFORMACIÓN
y DOCUMENTACIÓN

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES SECUNDARIAS A
HIPERTIROXINEMIA EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
Dra. Miriam Mercedes Padrón Martínez**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO PEDIÁTRICOS**



México, D.F.

2001

CSO, Marzo 16, 2001

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES SECUNDARIAS A
HIPERTIROXINEMIA EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA

Dra. Miriam Mercedes Padrón Martínez

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO PEDIATRICOS**

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES SECUNDARIAS A
HIPERTIROXINEMIA EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO**




Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director General de
Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe de Enseñanza de Pre y
Posgrado



Dr. Carlos Robles Valdés
Profesor Titular del Curso Endocrinología



Dr. Raúl Calzada León
Tutor de tesis



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Asesor de estadística

AGRADECIMIENTOS:

***A Dios:
Por permitirme concluir
una etapa más en mi
formación médica.***

***A mi familia:
Por su apoyo permanente
y la confianza depositada
en mí.***

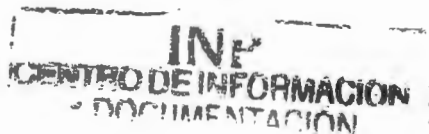
***A Kenzo:
Por todo el sentimiento
que nos une y su apoyo
constante para concluir
esta tesis.***

***A los niños del INP :
Con profundo respeto por haber
depositado su esperanza en mí,
espero haber podido ayudarlos.***

***Al Servicio de Endocrinología:
En especial a los que participaron
activamente en mi formación.***

***Al Dr. Martín Garrido
Por su activa colaboración
para poder llevar a cabo
este trabajo.***

ÍNDICE



I-	Resumen	1
II-	Antecedentes	3
III-	Justificación	6
IV-	Objetivos	7
V-	Hipótesis	7
VI-	Material y Métodos	8
	VI-1. Población objetivo	8
	VI-2. Criterios de Inclusión	8
	VI-3. Criterios de exclusión	8
	VI-4. Descripción del método y variables de impacto	8
	VI-5. Cálculo de tamaño muestral	10
	VI-6. Definiciones operacionales	10
	VI-7. Análisis estadístico	12
	VI-8. Consideraciones éticas	12
VII-	Resultados	13
VIII-	Discusión	19
IX-	Conclusiones	20
X-	Bibliografía	21

Alteraciones Cardiovasculares secundarias a hipertiroxinemia en niños con hipotiroidismo congénito.

Miriam Padrón Martínez *, Raúl Calzada León *, Maritza García Flores *, Martín Garrido García **, Pedro Gutiérrez Castellón *.**

*** Servicio de Endocrinología, ** Servicio de Cardiología, ** Departamento de Metodología Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México.**

I- RESUMEN

Justificación: Existen numerosos reportes en adultos acerca del efecto deletéreo cardiovascular del uso de hormonas tiroideas, pero no hay reportes de estudios en niños. Estos estudios están elaborados con pacientes con tratamiento a largo plazo con levotiroxina a dosis que suprimen la TSH y produce hipertiroxinemia. En el Instituto Nacional de Pediatría se tiene un grupo de niños hipotiroideos bajo tratamiento, sin que se hallan reportados los efectos cardiovasculares a largo plazo.

Objetivos: 1) Conocer los efectos cardiovasculares del tratamiento a largo plazo en niños con hipotiroidismo congénito con hipertiroxinemia. 2) Detectar adelanto en la edad ósea posterior a dos años de tratamiento continuo e hipertiroxinemia en los grupos de estudio.

Material y Métodos: Se incluyeron 40 niños con hipotiroidismo congénito detectados por tamiz metabólico (20 con atrosis, 17 pacientes con nódulo y 3 no clasificados) y tratados con levotiroxina desde antes del tercer mes de vida y que habían continuado el tratamiento en forma ininterrumpida durante dos años. Se excluyeron niños con cualquier tipo de cardiopatía congénita al inicio del tratamiento, síndromes dismorfológicos, cromosomopatías, prematurez, bajo peso al nacimiento y dishormonogénesis. Se evaluó la frecuencia cardiaca, eje QRS, ritmo cardiaco, arritmias supraventriculares, QTc, amplitud de R y S. Se efectuó ecocardiograma Doppler para evaluar incremento en el tamaño de las paredes del corazón, fracción de eyección, fracción de acortamiento, intervalos sistólicos, hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la reserva cardiaca. Se determinó

T4, T3, T4I, T3I por Radioinmunoensayo (RIA), TSH por ensayo radioinmunométrico (IRMA), posteriores a la dosis previa de levotiroxina y edad ósea (Método de Greulich y Payle).

Resultados: El grupo predominante correspondió a atiroxis 50%, nódulos 42.5% y no clasificados 7.5%. 75% de los pacientes fueron femeninos. Todos iniciaron tratamiento antes de los 2 meses de edad y al momento del estudio tienen entre 25 y 120 meses (mediana 48 meses), los niveles séricos de T4T en atiroxis y nódulo fueron de 12.5 ± 2.9 ng/dl y 13.0 ± 2.1 ng/dl respectivamente; de T4L fueron de 2.5 ± 1.21 ng/dl y 3 ± 0.72 ng/dl, de T3T 176 ± 34.7 y 179 ± 37.8 mcg/dl, de T3L 4 ± 1.29 ng/dl y 3 ± 1.0 ng/dl, TSH de 0.2 ± 0.9 UI/ml 0.2 ± 1.2 mcU/ml. Los pacientes que presentaron hipertiroxinemia fueron 34 (85%) de los pacientes, 17.6% masculinos, 82.4% femeninos, su diagnóstico por gammagrama fueron 19 (55.9%) atiroxis. 13 (38.2%) nódulo y 2 (5.9%) no clasificados. Con 52.56 ± 27.1 meses de tratamiento con una dosis actual de levotiroxina de 4.9 mcg/kg/día en quienes los niveles de T4T tenían una media de 13.52 DS ± 2.5 ng/dl, T4L 2.71 DS ± 1 ng/dl, T3T 177 DS ± 34 mcg/dl, T3L 3.88 DS ± 1.56 pg/dl y TSH 0.72 ± 1.13 UI/ml. Los resultados de la masa del ventrículo izquierdo de acuerdo a edad, género y peso de los pacientes están dentro de parámetros normales. En cuanto al adelanto de la edad ósea no se observa alteraciones estadísticamente significativas a pesar de hipertiroxinemia bioquímica en comparación por géneros ni por diagnóstico gammagráfico.

Conclusiones: Se observa marcada hipertiroxinemia bioquímica pero no clínica, con niveles de T3L normales que representan la hormona biológicamente activa, lo cual podría significar que la hipertiroxinemia es necesaria para lograr niveles de T3L normales y que a nivel intracelular existe un mecanismo que evita el desarrollo de hipertiroxicosis tisular en los pacientes con HC bajo tratamiento sustitutivo lo cual no condiciona alteraciones cardiovasculares semejantes a las reportadas en el adulto. La hipertiroxinemia inducida por el tratamiento sustitutivo para asegurar un desarrollo neurológico adecuado no condiciona alteraciones cardiovasculares importantes en el niño ni adelanto estadísticamente significativo en la maduración ósea.

II- ANTECEDENTES

Basándose en estudios con población adulta, se sabe que las hormonas tiroideas actúan favoreciendo el crecimiento tanto general como de órganos y sistemas, entre estos se encuentra incluido el crecimiento miocárdico, teniendo por lo tanto influencia directa en la función sistólica y diastólica, aumentando la contractilidad y la relajación. Sin embargo, el tratamiento sustitutivo con hormonas exógenas, específicamente Levotiroxina (LT4) incrementa la frecuencia cardíaca y favorece la aparición de arritmias atriales y el incremento en el grosor de la pared ventricular, contribuyendo a disminuir la reserva cardíaca durante el ejercicio debido a una menor capacidad de llenado diastólico. Es importante hacer notar que esto sucede con un exceso marcado de hormonas tiroideas en suero ya acorto plazo, sin embargo la elevación leve de los niveles de T4 no produce esta alteración. Algunos estudios que muestran hipertiroidismo subclínico mediante la observación de niveles de TSH por el método de ensayo inmunoradiométrico menores a 0.05UI/ml traducen una sobreactividad adrenérgica ocasionando un incremento en la actividad de la ATPasa de calcio del retículo endoplásmico de la fibra miocárdica (1). Otros datos clínicos de laboratorio sugieren que los cambios cardiovasculares son resultado del efecto directo de las hormonas en el corazón que alteran la función cardíaca y que ocasionan un estado hiperadrenérgico que cursa con catecolaminas normales. Ojama K. y Klein I. en estudios no publicados han identificado varios receptores a hormonas tiroideas y la expresión de algunas proteínas cardíacas que son el pivote de la estructura y función normales del corazón y que son reguladas por T3. De tal manera que ha sido posible disociar los efectos directos (expresión genética) de los indirectos (iatrógenos). Los efectos directos constituyen un aumento en la contractilidad de la fibra miocárdica y una disminución en la resistencia periférica de tal manera que una presión arterial diferencial amplia estaría sugiriendo éste tipo de alteración.

Los efectos indirectos encontrados por el efecto de un hipertiroidismo subclínico como consecuencia del tratamiento a largo plazo con hormonas tiroideas, manteniendo niveles séricos elevados son: incremento de la actividad

adrenérgica y aumento del trabajo cardíaco por hipertrofia de la fibra miocárdica (2).

Jennings PE y cols midieron los intervalos sistólicos del ciclo cardíaco como indicadores de la contractilidad ventricular y esto fue interpretado como un reflejo preciso de la actividad tiroidea en una población adulta. Los intervalos sistólicos se encontraron disminuidos y disminuyeron más cuando se encontró hipertiroxinemia, es decir que encontraron una relación inversa del intervalo sistólico con los niveles de T4. Estos autores concluyen su estudio mencionado que los pacientes adultos con hipotiroidismo primario que reciben tratamiento sustitutivo con LT4, la hipertiroxinemia que ocasiona alteraciones celulares en el corazón es un indicador de tirotoxicosis tisular que obliga a disminuir la dosis ó en su defecto a utilizar beta bloqueadores (3).

Sacca L. y cols. teniendo una población adulta de las mismas características encontraron como efectos de la tiroxicosis, aumento del índice de masa ventricular izquierda, fracción de acortamiento mayor y mediante un Holter el 100% de los pacientes taquicardia sinusal contra un 6% de contracciones prematuras(4).

Síntomas y signos como taquicardia, hipertensión arterial sistólica, choque de punta hiperdinámico, vasodilatación cutánea evidenciada por diaforesis y llenado capilar inmediato, taquiarritmias supraventriculares como taquicardia paroxística atrial, contracciones atriales prematuras así como flutter auricular y tromboembolismos secundarios, han sido descritos en pacientes tirotóxicos. El 15% de los pacientes con fibrilación auricular son tirotóxicos y la fibrilación auricular se complica con el tromboembolismo en el 15% de los pacientes (5). También es importante mencionar que existen reportes donde una sobresustitución con hormonas tiroideas puede incrementar la velocidad de maduración ósea y esta es posible evaluarla mediante una radiografía de la mano no dominante (15,16,17).

Recientemente en un estudio realizado por Shapiro y cols. se describieron los efectos cardíacos en pacientes adultos atiróticos asintomáticos (terapia ablativa tiroidea por carcinoma de tiroides) tratados crónicamente con dosis

supresoras de levotiroxina refiriendo mínima sintomatología cardíaca y mediante evaluación ecocardiográfica se calculó el índice de masa del ventrículo izquierdo el cual fue normal al ser comparado con un grupo control (21). Todos los anteriores estudios son en población adulta y no hay referencias sobre las posibles repercusiones cardíacas de la hipertiroxinemia en población pediátrica.

III- JUSTIFICACION

El Hipotiroidismo congénito es la endocrinopatía más frecuente en la etapa neonatal, la incidencia en México determinada mediante estudios de Tamiz neonatal es de 1 caso por cada 2200 nacidos vivos y constituye una de las causas más frecuentes de retraso mental por lo que un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado requiere de nuevas investigaciones orientadas a mejorar las terapéuticas empleadas.

En el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, se atiende a una población de niños con el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito detectados mediante Tamiz neonatal y proporcionándoles apoyo integral y seguimiento adecuado mediante consultas periódicas para ajuste de dosis de las hormonas tiroideas de acuerdo a evolución, perfiles hormonales tiroideos y al incremento ponderal además con la finalidad de detectar complicaciones secundarias a sobresustitución hormonal a diferentes sistemas siendo uno de los más sensibles el cardiovascular en adultos, por esto se diseña el presente estudio ya que al momento no hay reportes de los efectos del hipertiroidismo subclínico en el sistema cardiovascular en edad pediátrica, pero esta alteración descrita en adultos puede inclusive requerir disminución de la dosis de hormonas tiroideas e inclusive tratamiento coadyuvante con betabloqueadores; medidas que en niños pueden comprometer el neurodesarrollo (7). De igual manera debido a la influencia de las hormonas sobre el metabolismo óseo la hipertiroxinemia puede causar aceleración de la maduración ósea, más de acuerdo a un estudio previo realizado en nuestro Servicio de Endocrinología al comparar la edad ósea vs edad cronológica en niños con Hipotiroidismo Congénito detectados por Tamiz y tratados antes de los 2 meses de edad con dosis de levotiroxina de 10-15mcgkd (promedio 12.5mcgkd) no se encontró diferencia significativa a las edades estudiadas, ni entre los diferentes grupos, sin embargo particularmente en un grupo de pacientes se encontró una tendencia a adelantar la edad ósea >1.5 años a partir de los 2 años de edad (15). Este efecto de aparente sobresustitución hormonal en un número reducido de pacientes creo la inquietud de investigar si a largo plazo la hipertiroxinemia se perpetua y se hace evidente a nivel

evidente a nivel cardiovascular dado los reportes existentes en la edad adulta o si tiene algún efecto adverso sobre la maduración ósea.

Por la importancia de favorecer un óptimo desarrollo neurológico antes de modificar las dosis de hormonas tiroideas conviene saber si existen estas alteraciones en la edad pediátrica.

IV- OBJETIVOS

1. Conocer los efectos cardiovasculares del tratamiento a largo plazo en niños con Hipotiroidismo Congénito e hipertiroxinemia.
2. Detectar adelanto en la edad ósea posterior a los 2 años de tratamiento continuo con hipertiroxinemia entre los grupos de estudio.

V- HIPOTESIS

1. Existe un efecto cardiovascular deletéreo, clínica y estadísticamente significativo secundario al tratamiento con levotiroxina en niños con hipotiroidismo congénito que podría correlacionar a los niveles séricos de TSH y T4L.
2. No hay diferencias en la función cardiovascular entre los grupos de niños con hipotiroidismo congénito, de acuerdo a la causa del hipotiroidismo.
3. No hay diferencia en la edad ósea respecto a la cronológica entre los grupos de pacientes con hipotiroidismo congénito tratados con levotiroxina.

VI- MATERIAL Y METODOS

VI-1. Población Objetivo

Se incluyeron en el estudio niños mexicanos de cualquier género con diagnóstico de hipotiroidismo congénito que acudían a control al Servicio de Endocrinología del INP entre Julio 1997 a Julio 1999.

VI-2. Criterios de Inclusión

1. Edad de 0 a 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnóstico de hipotiroidismo (Ver definiciones operacionales)
4. Tratamiento con levotiroxina antes de los 2 meses de edad y al menos por dos años en forma ininterrumpida.
5. Asistencia periódica al Servicio de Endocrinología
6. Firma de carta de consentimiento informado por parte de los padres o tutores

VI-3. Criterios de exclusión

1. Síndrome dismorfológico
2. Cromosomopatías
3. Historia de prematuridad (Edad gestacional al nacimiento < 37 semanas)
4. Peso bajo al nacimiento (Peso al nacimiento < 2,500 grs)
5. Dishormogénesis
6. Presencia de patología cardíaca o estructural previa al inicio del tratamiento

VI-4. Descripción del Método y Variables de impacto

Se incluyeron al estudio 40 pacientes detectados por tamiz neonatal antes de los 2 meses de edad, todos los pacientes contaban con perfil tiroideo inicial completo para confirmar el diagnóstico bioquímico, gammagrama con Tecnecio 99 para confirmar el defecto anatómico determinándose Agenesia tiroidea (A) cuando hubo ausencia de glándula tiroidea en presencia de captación del radiofármaco al nivel de ambas parótidas y disgenesia o nódulo (N) cuando se evidenció presencia de tejido tiroideo hipoplásico a nivel del trayecto de migración normal de

la glándula desde la base de la lengua al cuello, también contaban con edad ósea determinada al diagnóstico mediante el método de Pyle valorada con una radiografía de rodilla para determinar si el hipotiroidismo era de origen intrauterino o extrauterino (EU e IU), esto basándose en el aporte de hormonas tiroideas recibido durante la gestación que puede comprometer ó favorecer el desarrollo adecuado de los núcleos de crecimiento en rodilla), siendo extrauterino el que tiene los 2 ó 1 núcleos de crecimiento e intrauterino el que tiene ausencia de ambos núcleos de crecimiento, estos pacientes contaban con edad ósea determinada con el método de Greulich y Pyle anual a partir de los 2 años de tratamiento con una radiografía de la mano no dominante. Previo a su valoración en la consulta se había tomado perfil tiroideo tomando 4 ml de sangre total para la determinación de TSH con el método de IRMA (Radioinmunométrico) y T4, T3, T4I, T3I con RIA (Radioinmunoensayo), la muestra fue tomada entre 7:00 y 8:00 de la mañana, 24 hrs. posteriores a la dosis previa de levotiroxina, esto con la finalidad de valorar bioquímicamente si había evidencia de dosis subterapéuticas ó sobresustitución.

A estos pacientes en la consulta se les evaluó la frecuencia cardiaca, tensión arterial con el brazalete adecuado para su edad y datos clínicos de sobresustitución como diaforesis, temblor fino en extremidades, hiperreflexia (en fase de relajación), se documentó también la dosis de levotiroxina que recibían de acuerdo a su peso actual, y si por su estado clínico y bioquímico requerían ajuste en sus dosis. Posteriormente se citaron para valoración cardiológica en el Servicio de cardiología donde se realizó electrocardiograma con un electrocardiógrafo Hewlett Packard Page Writer Xli M 170 OA con el que se evaluó frecuencia cardiaca, eje QRS, presencia de Hipertrófia ventricular o arritmias. El Ecocardiograma fue realizado y evaluado por uno de los Cardiólogos pediatras con el Ecocardiógrafo ALOKA'850 con el se determinó Diámetro de la aorta, Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, Pared anterior del ventrículo izquierdo, Diámetro del ventrículo derecho, Septum interventricular, Pared posterior del ventrículo izquierdo, Diámetro del ventrículo izquierdo, Fracción de eyección, Fracción de acortamiento, Velocidad del flujo en arteria pulmonar, Velocidad del

flujo en aorta, Periodo preexpulsivo, Tiempo de aceleración, Frecuencia Ventricular Media y se calculó el índice de masa ventricular izquierda mediante la fórmula: $\text{masa ventricular(g)} = 0.80 (1.04 \times (\text{septum interventricular} + \text{diámetro interno del ventrículo izquierdo} + \text{grosor de pared posterior})^3 - (\text{diámetro interno del ventrículo izquierdo})^3) + 0.6$ descrito por Deveraux et al (22). Los resultados de masa ventricular izquierda se compararon según las tablas de valores promedio y percentilas en pacientes pediátricos de acuerdo al género. (22)

VI-5 Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó basándose en la experiencia previa sobre el número de pacientes captados hasta ese momento que por la fecha corresponde a niños que ya cumplieron 2 años de tratamiento continuo. El número total de pacientes captados en el estudio realizado en 1996 incluyó a 103 niños con hipotiroidismo congénito detectados por tamiz de los cuales 53 cumplieron con los criterios diagnósticos completos, por lo tanto estimamos que sean esos 53 niños los que entrarán eventualmente en el presente estudio.

VI-6 Definiciones operacionales

1. Hipotiroidismo: Diagnóstico mediante tamiz neonatal y con confirmación con niveles de TSH mayores a 10 UI/ml, T4t <70ng/dl y T4I <2.0 ng/dl, con defecto anatómico tiroideo determinado con gamagrama Tc99.
2. Taquicardia clínica: cifras de frecuencia cardiaca que sobrepasen el límite de los valores descritos como normales de acuerdo para la edad y género, según las tablas de centila 98 normales.
3. Hipertensión arterial: cifras de tensión arterial sistólica ó diastólica que sobrepasen la centila 90 de acuerdo a la edad y género, según las gráficas tomadas como patrón de referencia.
4. Contracción auricular prematura: latido prematuro con onda p anormal, complejos qrs normales que no suelen seguirse de una pausa compensadora.
5. Taquicardia supraventricular: complejos qrs normales a una velocidad mayor con o sin ondas p discernibles. Después de los primeros 10-20 latidos el qrs de

la taquicardia supraventricular tienen casi siempre la misma morfología que el ritmo sinusal.

6. Aleteo auricular: complejos qrs normales ausencia de ondas p, "ondas de aleteo " entre los complejos qrs
7. Fibrilación auricular: complejos qrs normales ausencia de ondas p, intervalo r-r irregular.
8. Hipertrofia ventricular izquierda: mediciones que en el ecocardiograma sobrepasen los límites descritos como normales en las tablas por edades mostradas, se apoyará el diagnóstico además con los datos encontrados en el electrocardiograma en las ondas s y r en las derivaciones precordiales y con el cálculo de la masa ventricular izquierda según fórmula de Devereaux comparado con porcentilas normales en edad pediátrica de acuerdo a género.
9. Reserva cardiaca disminuida: fracción de eyección menor a 65%, fracción de acortamiento menor 35%.
10. Hipertiroidismo subclínico: TSH <0.05 UI/ml x método de IRMA con antecedente de no haber ingerido hormonas tiroideas en las 24 horas previas.
11. Edad ósea adelantada: Expresada en años mediante el método de Greulich y Pyle mayor a 0.5 años con respecto a la edad cronológica (se consideró adelanto de edad ósea hasta los 4 años si era ≥ 0.5 y en mayores de 4 años ≥ 1 año).
12. Edad ósea atrasada: Expresada en años mediante el método de Greulich y Pyle menor a 0.5 años con respecto de la cronológica.
13. Tirotoxicosis tisular: Evidencia de exceso de hormonas tiroideas con alteraciones en tejido cardiovascular y óseo.
14. Hipertiroxinemia- Niveles de tiroxina libre superiores a $T4T > 11$, $T4L > 2$, que puede causar disminución de TSH a niveles menores de 0.5 UI/ml.
15. AQRS: Eje que nos indica la dirección promedio de la onda de despolarización, que es positiva cuando la onda R es mayor que las ondas S y la despolarización se desplaza hacia esa derivación y es negativo cuando la onda S es mayor que la R y la onda de despolarización se aleja de la derivación.

VI-7. ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó análisis de la información a través de una computadora personal Pentium II, disco duro de 4 gigabytes, en el paquete estadístico SPSS versión 8.0 para Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medias de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana y/o mediante medianas (mínimo - máximo) para variables con distribución sesgada o categóricas. Se efectuó comparación de los grupos de acuerdo a la causa del hipotiroidismo y las alteraciones electrocardiográficas identificadas mediante análisis de Kruskal Wallis dado lo reducido de la muestra. Finalmente se efectuó análisis de correlación de rangos de Spearman considerando una p significativa < 0.05 .

VI-8. CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo forma parte de una evaluación continua del manejo de los niños con Hipotiroidismo Congénito detectado mediante Tamiz neonatal y tratado en forma integral en éste Instituto. Con éste estudio pretendemos evaluar los efectos del tratamiento con Levotiroxina en el sistema cardiovascular para lo cual se utilizarán 4 ml. de sangre total las cuales se recolectan eventualmente en cada visita de los niños para hacer ajustes en las dosis y se realizarán estudios de imagen no invasivos que no implican riesgos agregados al bienestar de el paciente, por el contrario aportarán conocimientos para brindar un mejor tratamiento sin favorecer complicaciones.

VII- RESULTADOS

Se evaluaron 40 pacientes de los cuales 31 son del sexo femenino (77.5%) y 9 son del sexo masculino (22.5%). De acuerdo a los grupos evaluados 20 pacientes eran atiróticos (50%), 17 pacientes tenían nódulo (42.5%) y tres fueron no clasificados (7.5%) al momento del diagnóstico no se contó con gammagrama, tienen Hipotiroidismo congénito de origen intrauterino 12 pacientes (30%) y 28 pacientes extrauterino (70%).

Estos pacientes tuvieron al momento del estudio edades entre 25 y 120 meses y todos empezaron tratamiento antes de cumplir 2 meses de vida, teniendo una media de tratamiento de 54.8 meses de tratamiento(DS \pm 28.42).

Tabla 1. Datos generales del grupo

Género	Edad ósea al dx	Gammagrama
Masculino	Intrauterino	Atirosis
9 (22.5%)	12 (30%)	20 (50%)
Femenino	Extrauterino	Nódulo
31 (77.5%)	28 (70%)	17 (42.5%)
		No clasificados
		3 (7.5%)

El promedio de dosis empleada en los pacientes fue de 4.8 ± 1.02 mcg/kg/día. Los niveles de hormonas del grupo en general tuvieron los siguientes valores; T4T de 13.05 ± 2.59 ng/dl, T4L 2.63 ± 0.98 ng/dl, T3T 173.9 ± 34.8 mcg/dl, T3L 3.95 ± 1.22 pg/dl, TSH 0.68 ± 1.05 UI/ml.

Tabla 2. Perfil hormonal de todo el grupo

Variable	$x \pm d.s.$	IC 95%	Valor referencia
T4T (ng/dl)	13.05 ± 2.59	12.22-13.88	4.5 a 11
T4L (ng/dl)	2.63 ± 0.98	2.31-2.94	0.8 a 2
T3T (mcg/dl)	173.98 ± 34.89	162.8-185.13	132 a 181
T3L (pg/dl)	3.95 ± 1.22	3.56-4.34	1.4 a 4.4
TSH (UI/ml)	0.68 ± 1.05	0.34-1.01	0.4 a 4.4

En los resultados de las variables cardiológicas la frecuencia cardiaca tuvo una media de 99.10 ± 12.94 latidos por minuto (80-140), la TA sistólica tuvo una media de 88.28 ± 10.82 mmHg (60-120), la TA diastólica tuvo una media de 58.9 ± 8.87 mmHg (40-85). Estos resultados son normales al evaluarlos por edad y por género, inclusive en los pacientes con hipertiroidismo bioquímico.

Dentro de los hallazgos ecocardiográficos se encontró un diámetro de la aorta con una media de 15.85 ± 2.23 mm (11-21), el diámetro de la aurícula izquierda con una media de 16.08 ± 2.21 mm (11-21), el diámetro diastólico del ventrículo derecho con una media de 8.98 ± 2.55 mm (4-15), el septum interventricular con una media de 5.60 ± 1.06 mm (4-9), pared posterior con una media de 5.50 ± 1.06 mm (4-9), el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo con una media de 31.03 ± 3.92 mm (20-38), el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo con una media de 17.38 ± 4.9 mm (4-37), el porcentaje de la fracción de eyección con una media de 75.97 ± 9.19 % (31-87). La fracción de eyección se encontró por debajo de los límites normales en un solo paciente, ésta se relaciona al cambio en el volumen del ventrículo izquierdo con la contracción cardiaca, pero en este mismo paciente que también tenía disminuida la fracción de acortamiento no se encontraron alguna otra repercusión hemodinámica. La fracción de acortamiento con una media de 43.8 ± 6.51 (23-57) se encontró alterada en dos pacientes, la fracción de acortamiento traduce el diámetro final de sístole, indica confiable y reproduciblemente la función del ventrículo izquierdo para valorar si existe anormalidad del movimiento regional de la pared y una contractilidad concéntrica del ventrículo izquierdo, se observa disminuido en un ventrículo izquierdo pobremente compensado como en sobrecarga de volumen, presión, miocardiopatía primaria o cardiotoxicidad, ninguna de las cuales estaban presentes en estos pacientes.

Tabla 3. Variables cardiológicas del grupo

Variable	x ± d.s.	IC 95%	Valor de referencia
Frecuencia Cardíaca (lat./min.)	99.1 ± 12.9	94.9 a 103.2	130 a 151
PC 98			
Presión sistólica (mmHg)	88.3 ± 10.8	82.4 a 91.7	106 a 117
PC 90			
Presión diastólica (mmHg)	58.9 ± 8.8	56 a 61.7	68 a 95
PC 90			
Diámetro Aórtico (mm)	15.8 ± 2.2	15.1 a 16.7	13 a 27
Diámetro Aurícula Izquierda (mm)	16 ± 2.2	15.3 a 16.7	18 a 37
Grosor septum interventricular (mm)	5.6 ± 1	5.2 a 5.9	4.5 a 10
Pared Posterior ventrículo izquierdo (mm)	5.5 ± 1.1	5.1 a 5.8	4.5 a 9
Diámetro Sistólico del ventrículo izquierdo (mm)	17.3 ± 4.9	15.8 a 18.9	15 a 32
Diámetro Diastólico del ventrículo izquierdo (mm)	31 ± 3.9	29.7 a 32.2	25 a 47
Fracción eyección (%)	75.9 ± 9.1	73 a 78.9	> 65
Fracción acortamiento (%)	43.8 ± 6.5	41.7 a 45.8	> 35

*** Valores normales de acuerdo a peso (mínimo y máximo)**

Se observó presencia de hipertrofia en un paciente mediante la evaluación electrocardiográfica pero ésta no se corroboró al analizar el estudio ecocardiográfico. No se encontraron arritmias.

Para descartar completamente la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo se calculó el índice de masa cardiaca según fórmula descrita por Devereux (22) teniendo una media para género masculino de 67.03 ± 2.38 y para el género femenino 66.30 ± 1.92 . El índice de masa cardiaca de cada paciente fue comparado con los valores normales referidos (22) de acuerdo a género sin encontrar algún valor superior al percentila 95. Los valores ecocardiográficos fueron analizados de manera independiente según tablas de parámetros normales de acuerdo a peso. (23).

Tabla 4. Valores de masa ventricular izquierda

Variable	Masa ventricular Izquierda (gr) $x \pm d.s.$	Porcentila 10-95 (g)
Masculino	67.03 ± 2.38	PC 10=51.5 PC 95=184.9
Femenino	66.30 ± 1.92	PC 10=45.9 PC 95=130.2

En cuanto a las alteraciones en la maduración ósea 15 pacientes (37.5%) presentaban alguna alteración, 2 pacientes con retraso en la edad ósea (5%), 13 pacientes con adelanto en la edad ósea (32.5%). De estos pacientes por género los que tenían retraso eran femeninos y de los que tenían adelanto 12 femeninos y 1 masculino. De acuerdo al diagnóstico los dos que tenían retraso eran atiróticos, y de los que tenían adelanto 7 eran atiróticos (53.8%) y 5 tenían nódulo (38.4%) y un paciente de los no clasificados por diagnóstico (7.6%). En cuanto a las edades de estos pacientes para los que tenían retraso con una media de 32 ± 8.49 (26-38). Los que tenían adelanto una media de 55.3 ± 18.96 (26-100); las edades de los pacientes sin alteraciones con una media de 58.6 ± 32.6 (25-120).

Tabla 5. Características de pacientes con adelanto en edad ósea

Variable	Resultados
% Masculinos	7.6
Meses de tratamiento (x±d.s.)	53.92 ± 19.1
Edad (meses) x ± d.s.	55.3 ± 18.9
Nivel de T4 total (ng/dl) x ± d.s.	13.46 ± 3.7
T4L (ng/dl) x ± d.s.)	3.0 ± 1.3
T3T (µg/dl) x ± d.s.	168.5 ± 38.4
T3L (pg/dl) x ± d.s.	4.6 ± 1.1
TSH (mU/ml) x ± d.s.	0.45 ± 0.65
Dosis de T4 (µg/Kg/día) x ± d.s.	4.32 ± 0.32

Los pacientes con adelanto en la edad ósea recibían una dosis de levotiroxina de 5.55 ± 0.21 (5.40-5.70) mcg/kg/día. Los meses de tratamiento de estos pacientes eran de 53.9 ± 19.1 meses. Su edad de 55.3 ± 18.96 meses (26-100). Los niveles de hormonas de estos pacientes fueron de T4T 13.46 ± 3.7 ng/dl, T4L 3.08 ± 1.32 ng/dl, T3T 168.5 ± 38.4 mcg/dl, T3L 4.69 ± 1.1 pg/dl, TSH 0.45 ± 0.65 UI/ml. En cuanto a género de estos pacientes sólo uno era del género masculino (7.6%) y 12 eran del femenino (92.3%).

Los pacientes con hipertiroxinemia que suprimió TSH menor a 0.5 UI/ml fueron 21 (52.5%) con una media de 53.4 meses de tratamiento y edad promedio de 54.75 ± 28.6 meses (CI 95% 41.35-68.15). Los niveles de T4L de 2.7 ± 0.73 ng/dl y T3L 4.10 ± 1.12 pg/dl, T4T 13.2 ± 1.8 ng/dl y T3T 178.3 ± 38.5 mcg/dl, TSH 0.13 ± 0.11 UI/ml. De estos pacientes con hipertiroxinemia 9 (42.8%) presentaron alguna alteración en la maduración ósea descrita previamente.

Al evaluar de manera independiente los valores superiores descritos en nuestro laboratorio para cada hormona se encontraron 34 pacientes (85%) con T4T >11 ng/dl, T3T >181 mcg/dl 15 pacientes (37.5%), T4L >2 ng/dl 29 pacientes (72.5%), T3L >4.4 pg/dl 13 pacientes (32.5%) y TSH <0.5 UI/ml 23 pacientes (57.5%).

Los pacientes con hipertiroxinemia fueron 29 en total que representan el 72.5% de los pacientes estudiados, de estos pacientes 5 (17.2%) son masculinos y 24 (82.8%) son femeninos. En cuanto a su diagnóstico por gammagrama 15 (51.7%) tenían atirosis, 12 (41.4%) nódulo y 2 (6.9%) eran no clasificados. De acuerdo a la edad ósea al nacimiento 7 (24.1%) eran intrauterinos, 22 (75.9%) extrauterinos y 12 de estos pacientes presentaban adelanto en la edad ósea (41.4%). Los meses de tratamiento de estos pacientes eran de $57.1 \text{ DS} \pm 26.14$ y recibían una dosis actual de levotiroxina de $4.76 \text{ DS} \pm 1 \text{ mcg/kg/día}$. Se anexa tabla de perfil hormonal.

Tabla 6. Perfil hormonal de hipertiroxinémicos

Variable	$\bar{X} \pm \text{d.s.}$	IC 95%	Valor de referencia
T4T (ng/dl)	13.17 ± 2.8	12.1-14.2	4.5 a 11
T4L (ng/dl)	2.9 ± 0.9	2.5-3.3	0.8 a 2
T3T (ng/dl)	168 ± 35	154-181	132 a 181
T3L (ng/dl)	4.14 ± 1.2	3.69-4.59	1.4 a 4.4
TSH (UI/ml)	0.71 ± 1.1	0.2-1.1	0.4 a 4.4

VIII- DISCUSION

En nuestro estudio no contamos con grupo control pero no hubo diferencia con los parámetros estándar de comparación. Si bien no se encontró una tendencia estadísticamente significativa de aumento en el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, ni al calcular el índice de masa cardiaca tampoco se apreció una repercusión clínica ni funcional en las fracciones de eyección ni de acortamiento de la fibra miocárdica. Es importante hacer notar que la mayoría de nuestros pacientes presentan niveles superiores de hormonas T4T, T4L y T3T sin que se observara secundario a ésto alteraciones clínicas o a nivel del sistema cardiovascular. Es importante hacer notar que los niveles de T3L, la hormona biológicamente activa, se encuentra dentro de parámetros normales de acuerdo a los valores de referencia, lo cual podría significar que la hipertiroxinemia es necesaria para lograr niveles de T3L normales y que a nivel intracelular existe un mecanismo que evita el desarrollo de hipertiroxiosis tisular en los pacientes con HC bajo tratamiento sustitutivo que no condiciona alteraciones cardiovasculares semejantes a las reportadas en el adulto.

Esto pudiera también sugerir por un momento que este grupo específico de pacientes tiene una mayor función de las desyodinasas periféricas y una mayor avidez por la captación de la hormona más activa a estos niveles, en este caso la T3L, sin embargo no es posible arrojar conclusiones contundentes al respecto. A diferencia de lo encontrado por Biondi y cols. quien ha enfocado sus estudios a la población adulta no observamos acortamiento de los intervalos sistólicos por acortamiento del período preeyectivo ni disminución en la proporción del tiempo de eyección ventricular izquierdo y el período preeyectivo lo cual sugeriría que puede existir menor capacidad de contractilidad. En el electrocardiograma ellos han encontrado evidencia de hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de repolarización, caso contrario de nuestros pacientes ya que el único paciente con alteración electrocardiográfica no tuvo alteraciones en el ecocardiograma que apoyarán este hallazgo ó repercutieran en la función hemodinámica . También han encontrado en el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio contracciones atriales prematuras de diferentes grados de complejidad desde menos de 100

contracciones en 24 hrs. hasta pacientes en los que se ha encontrado fibrilación auricular. Esto clínicamente se traduce en una mayor frecuencia de palpitations y taquicardia esto no se encontró alterado en los pacientes al ser evaluados de acuerdo a percentilas para edad y sexo En nuestro caso no se encontró hipertrofia ventricular ni una disminución en la capacidad contráctil del corazón. No observamos datos de arritmias atriales en el EKG aislado aunque no fue posible realizar el monitoreo electrocardiográfico continuo no se refirió mayor frecuencia de palpitations.(1) Jennings PE y cols concluyeron que el tratamiento de reemplazo del hipotiroidismo en adultos que incrementa la T4 a niveles por arriba de lo descrito como fisiológico, es indicativo de tirotoxicosis tisular manifestado en una menor reserva cardíaca y debe ser susceptible de reducción en la dosis.(2) Por otro lado aunque encontramos adelantos en la edad ósea no tienen significancia estadística que pueda comprometer el pronóstico de estatura final como lo descrito por Heyerdal et al. (9) y los pacientes con adelanto en la edad ósea en su mayoría presentan hipertiroxinemia.

IX- CONCLUSIONES

Los pacientes con hipotiroidismo congénito tienden a presentar niveles hormonales superiores a los descritos como normales sin evidencia clínica de hipertiroxinemia ni repercusión en la función cardiaca identificable por métodos electrocardiográficos y ecocardiográficos. Se observa adelanto de edad ósea en un 40% de los pacientes con hipertiroxinemia, sin embargo en el análisis estadístico no hay una significancia estadística.

Por lo tanto podemos asegurar que con las dosis empleadas en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, no existen datos de tirotoxicosis tisular secundaria a la hipertiroxinemia inducida (con el fin de lograr T3L dentro de valores normales) por el tratamiento sustitutivo que fuese demostrable por medio de la evaluación cardiológica realizada ni a nivel de la maduración ósea.

X- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Lombardi G, Sacca L. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with Levotiroxine: beneficial effect of beta blockade. *J Clin Endocrinol and Metab* 1995;80:2222-6.
2. Klein I, Editorial: Thyroid hormone and the Cardiovascular system: from theory to practice. *The Clin Endocrinol and Metab*. 1994;78:1026-7
3. Jennings P E, O'Malley B P, Griffing K E, Northover B, Rosenthal F D. Relevance of increased serum thyroxine concentrations associated with normal serum triiodothyronine values in hypothyroid patients receiving thyroxine: a case for "tissue thyrotoxicosis". *BMJ*. 1994;289:1645-6.
4. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli L, Sacca L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long term therapy with levothyroxine. *The Clin Endocrinol and Metab* 1993;77:334-8.
5. Surks M I, Ocampo E. Subclinical thyroid Disease. *The Am J of Med* 1995;100:217-23.
6. Mandel S J, Brent G A, Larsen R. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;492-502.
7. Rovet J, Ehrlich R M, Donner E. Long-term neurodevelopmental correlates of treatment adequacy in screened hypothyroid children. *Pediatr Res* 1993;33:591.
8. Gharib H. Subclinical hyperthyroidism. *JAMA* 1996;275:513.
9. Sawin C T, Geller A, Wolf P A, Belanter A J, Baker E, Bacharach B A, Wilson P, Benjamin E, D'Angostino R B. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
10. Biondi B, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastella A, Lombardi G, Sacca L. Control of adrenergic overactivity by beta blockade improves quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;78:1028-33.
11. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The Am J Med* 1990;88:631-7.

12. Klein I thyroxine –induced cardiac hipertrophy:time course development and inhibition by propranolol *Endocrinology* 1988;123:203-10.
13. Ross D Subclinical hiperthyroidism : possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1223-9.
14. Salmon D, Redell M, Williams J, Smith C, Ross D, Wa und J, Howard J E. Quemical hyperthyroidism *Arch Intern Med* 1982;142:571-73.
15. García FM, Calzada LR , Pérez CM. Congenital hypothyroidism: effect of the dose of levothyroxine on thyroid hormones serum levels and on bone age. *Horm Res.* 1997;48(suppl.2):161.
16. Heyerdhal S, Kase B, Stake G. Skeletal maturation during thyroxine treatment in children with congenital hypotiroidism. *Acta pediatr* 1994;83:618-622.
17. Kooh SW, Brnjac L, Ehrlich RM. Bone mass in children with congenital hypotiroidism treated with thyroxine since birth. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 1994; 124: 903-909.
18. Lee Blusted, Theodore E Keats, Atlas of Roentgenographic Measurement, 2nd edition 1967, Ed. Year Book Publisher. pp74-79
19. Kevin B Johnson, The Harriet Lane Handbook, Johns Hopkins Hospital, 13nd, 1995, Ed. Mosby-year book, Wolf Publishing. Pp504.
20. Hampton, John R. Electrocardiogramas, Trazos e Interpretación, 2^a Edición, Manual Moderno, México, 1995. Pp 10 - 17.
21. Shapiro LE, Sievert R, Ong L et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2592-5.
22. Daniels SR, Meyer R, Liang Y, et al. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:703-8.
23. Park M, *Pediatric cardiology for practitioners*, third edition, 1996, Mosby, apéndice B, pp 34-51.