



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DEL MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DEL PEDIATRÍA
“EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS CON
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CONTROLADOS, EN
SEGUIMIENTO ENDOCRINOLÓGICO Y DEL
NEURODESARROLLO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. FRANCISCO RÍOS RINCÓN
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTOR DE TESIS
DR. ROLANDO RIVERA GONZALEZ



**"EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO CONTROLADOS, EN SEGUIMIENTO ENDOCRINOLÓGICO Y
DEL NEURODESARROLLO"**


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. ROLANDO RIVERA GONZALEZ

TUTOR DE TESIS



MATEO 19:14

**PERO JESÚS DIJO: DEJAD A LOS NIÑOS VENID A MÍ, Y NO SE LO IMPIDÁIS;
PORQUE DE LOS TALES ES EL REINO DE LOS CIELOS.**

Hipotiroidismo Congénito

ANTECEDENTES.

Se define el hipotiroidismo como la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por una producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo.

El hipotiroidismo puede ser debido a causas prenatales (congénito) o postnatales (adquirido), sin embargo desde un punto de vista operacional e independiente de la etiología, se puede considerar que el Hipotiroidismo Congénito, es el fallo tiroideo detectado en el cribado neonatal, y el adquirido aquel que no se detecta en el mismo.

Las yodotironinas u hormonas tiroideas (HT) controlan de manera directa; o bien, coparticipan en la operación de prácticamente todos los procesos fisiológicos del organismo.

A pesar de las medidas adoptadas para su erradicación, los trastornos secundarios a deficiencia de yodo continúan siendo un grave problema de salud pública mundial. Por otra parte, y no obstante su menor incidencia, también es importante reconocer y diagnosticar oportunamente los trastornos glandulares y metabólicos que conducen al Hipotiroidismo Neonatal. Las pruebas bioquímicas de tamizaje neonatal y las técnicas modernas de imagen en medicina nuclear, han facilitado la detección temprana del Hipotiroidismo Neonatal. Sin embargo, estas pruebas requieren complementarse con la identificación etiológica y/o genética del padecimiento. Esta precisión diagnóstica es fundamental tanto para el tratamiento adecuado del probando como para el consejo genético de su familia.^{1, 2, 3, 4.}

FISIOPATOGENIA.

La glándula tiroides es el primer tejido endocrino glandular que aparece en el desarrollo embrionario del ser humano.

La glándula se origina a partir de un primordio celular endodérmico localizado en la línea media en el piso de la faringe primitiva, entre el primero y segundo arcos

branquiales. Este primordio se invagina y da lugar al divertículo tiroideo el cual, conforme el embrión y la lengua crecen, desciende a través del cuello. A medida que el divertículo desciende se mantiene comunicado con la base de la lengua mediante un tubo estrecho, el conducto tirogloso, cuya abertura lingual se denomina agujero ciego. Posteriormente el divertículo tiroideo se fusiona con el cuerpo branquial (derivado de la cuarta y quinta bolsas faríngeas), estructura que aporta los precursores de las células parafoliculares, también conocidas como células tipo C, productoras de calcitonina. A las siete semanas de gestación (7G), la glándula tiroidea alcanza su ubicación definitiva en la parte anterior del cuello. Este desplazamiento caudal se acompaña por una rápida elongación del conducto tirogloso, el cual eventualmente se fragmenta y degenera. El rudimento tiroideo comienza después a expandirse de forma lateral, lo cual conduce a la formación de su característica estructura bilobulada. La captación de yodo y las primeras evidencias de síntesis de T_4 ocurren entre la semana 10–12G. Por otra parte, la hormona estimulante de la tiroidea (TSH) fetal solamente es detectable a partir de la semana 12G, aumentando progresivamente durante los meses restantes de la gestación, a la vez que ocurre un incremento en la síntesis y secreción de HT. ^{5, 6, 7.}

Biosíntesis de las hormonas tiroideas

La vía metabólica del yodo que conduce a la biosíntesis de las HT comprende tres pasos secuenciales:

1. El transporte activo (captura) del yoduro al interior de los tirocitos.
2. La oxidación del yoduro.
3. La organificación específica en residuos tirosilo "hormonogénicos" presentes en la molécula de tiroglobulina.

En este proceso de hormonogénesis participan al menos siete diferentes tipos de proteínas:

1. El transportador de yodo (simportador Na/I o NIS).
2. La pendrina (antiportador Cl/I o PDS).
3. La tiroglobulina (Tg).
4. Diferentes chaperonas moleculares (calnexina, BiP).
5. La tiroperoxidasa (TPO).
6. La oxidasa tiroidea de NADPH (THOX).
7. La deshalogenasa tiroidea (tDh).

CLASIFICACIÓN.

En la práctica clínica, y tomando en cuenta el sitio anatómico en el cual reside el déficit funcional, tradicionalmente el síndrome de hipotiroidismo se ha clasificado como: primario (déficit tiroideo); secundario (déficit hipofisiario); terciario o central (déficit hipotalámico), y resistencia periférica a la acción de las HT. En años recientes diferentes estudios tanto clínicos como experimentales han revelado que el desarrollo de la glándula tiroides, así como la síntesis, almacenamiento y secreción de las HT, dependen de una secuencia precisa y ordenada de eventos bioquímicos y factores de transcripción puntualmente regulados. Así, en la actualidad se considera que la alteración de cualquiera de estos factores o de sus reacciones y procesos intermediarios, brinda las bases para establecer una clasificación etiológica y fisiopatogénica del Hipotiroidismo Neonatal. Esta clasificación incluye tres grandes grupos:

Clasificación etiopatogenica del hipotiroidismo neonatal.

Hipotiroidismo endémico.

1. Deficiencia nutricional de yodo.

Hipotiroidismo transitorio.

1. Anticuerpos maternos antirreceptor TSH.
2. Latrogenico
 - a. Terapia materna con fármacos antitiroideos
 - b. Exposición materna o neonatal a yodo.

Hipotiroidismo esporádico.

1. Defecto hipotálamo – hipofisarios:
 - a. Disgenesias
 - b. Alteraciones de la subunidad B de la TSH.
 - c. Defectos en el receptor de TRH.
2. Disgenesia tiroidea:
 - a. Tiroides ectópica
 - b. Agenesia
 - c. Hipoplasia
3. Disminución en la acción de la TH.
 - a. Defectos en le receptor a TH.
 - b. Disponibilidad intracelular disminuida de TH.
4. Dishormogenesis tiroideas.
 - a. Resistencia a TSH
 - b. Defectos en el transporte de yodo
 - c. Defectos en la síntesis/degradación de Tg
 - d. Alteraciones en la yodación
 - e. Deficiencia en el reciclaje de yodo.

Hipotiroidismo endémico

Además de la presencia de una glándula tiroidea anatómica y funcionalmente normal, la síntesis de HT depende de manera absoluta del aporte de yodo en la dieta. La carencia de este halógeno provoca los llamados trastornos secundarios a la deficiencia de yodo o IDD. Las repercusiones orgánicas y funcionales de esta insuficiencia varían según el estadio ontogenético del individuo. A la fecha, se reconoce que los IDD son la causa más frecuente de daño cerebral y retardo mental prevenible en el mundo. Las evaluaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud indican que aproximadamente 2.2 billones de personas (38% de la población mundial) viven en áreas de bocio endémico; además, se estima que 740 millones padecen IDD, y que de éstos 11.2 millones presentan retraso psicomotor irreversible (cretinismo). La causa más frecuente de esta deficiencia mental es el hipotiroidismo neonatal. En países desarrollados en donde el aporte dietético de yodo es suficiente, la prevalencia del Hipotiroidismo Neonatal oscila entre 1/3,000 a 1/ 4,000 recién nacidos vivos. En los países en vías de desarrollo estas cifras son sensiblemente mayores. En México, en la población que nace en unidades asistenciales de la Secretaría de Salud de todo el país, la prevalencia de Hipotiroidismo Neonatal oscila entre 1/1,338 a 1/2.572. Aunado a las bajas concentraciones de yodo presentes en áreas bociógenas endémicas, la presencia de agentes bociógenos naturales y la deficiencia de selenio parecen agravar las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo. En nuestro país la información al respecto es escasa y fragmentada.^{8, 9, 10, 11.}

Hipotiroidismo transitorio

El Hipotiroidismo Transitorio se define como aquel detectado al tiempo del tamizaje neonatal que desaparece de manera espontánea y completa con el paso del tiempo. Este tipo de hipotiroidismo es más frecuente en neonatos prematuros y tiene una relación directa y creciente con el grado de prematuridad. Dos por ciento de todos los casos de Hipotiroidismo Neonatal corresponde a neonatos hijos de madres con tiroiditis autoinmune crónica. En estos casos el Hipotiroidismo Transitorio es causado por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos

que bloquean el receptor a TSH. Estos anticuerpos maternos gradualmente desaparecen, al igual que el estado de hipotiroidismo. Otra causa de Hipotiroidismo Transitorio es la exposición de un feto o neonato a preparaciones con yodo orgánico e inorgánico que son comúnmente utilizadas en forma de antisépticos.

En ocasiones el diagnóstico diferencial de Hipotiroidismo Transitorio puede ser difícil de realizar, e incluso algunos de estos neonatos pueden cursar con niveles elevados de TSH por varios meses. Estos niños deben tratarse al igual que los otros tipos de Hipotiroidismo Neonatal, hasta que sea evidente que no se requiere reajustar el tratamiento para mantener la tasa de crecimiento, o bien hasta que el niño cumpla cuatro años de edad. Se considera que en este momento se puede optar por suspender el tratamiento por varias semanas para evaluar la función tiroidea y determinar si el infante continúa siendo hipotiroideo. Más recientemente, se ha propuesto el uso de TSH recombinante humana, ecosonografía y gammagrafía para distinguir entre las formas transitorias y las permanentes del Hipotiroidismo Neonatal, evitando así interrumpir el tratamiento del paciente.^{8,9}

Hipotiroidismo esporádico

La información actual permite establecer una correlación entre las entidades causales del hipotiroidismo esporádico con el defecto molecular que las origina. De esta forma, se distinguen los siguientes cuatro tipos de hipotiroidismo esporádico:

Defectos hipotálamo-hipofisarios

Por definición, este tipo de Hipotiroidismo Neonatal implica la falta de estimulación de la glándula tiroidea por parte de la TSH. A su vez, esta falla puede deberse a la

disfunción en uno o en ambos elementos de la unidad hipotálamo–hipofisiaria. Este tipo de Hipotiroidismo Neonatal es raro y ocurre en aproximadamente uno de cada 20,000 neonatos. La deficiencia puede obedecer al desarrollo anormal de los componentes del sistema neuroendocrino implicados en regular la función de la glándula tiroides; o bien, a una alteración en la estructura química de la TSH o en los genes reguladores de esta hormona. Actualmente se conoce que en la ontogenia de los tirotrópos (células secretoras de TSH) participan al menos cuatro factores de transcripción: HESX1, LHX3, POU1F1 y PROP1. Entre estos defectos las mutaciones reportadas en PROP1 han sido por mucho las más comunes.

Es frecuente que el Hipotiroidismo Neonatal secundario a DHH se asocie a otras deficiencias hormonales hipofisiarias, así como a malformaciones de algunas estructuras cerebrales, tales como el nervio óptico y la médula espinal cervical. Las deficiencias hormonales asociadas, especialmente la deficiencia de cortisol, pueden explicar la alta morbimortalidad que caracteriza a este tipo de Hipotiroidismo Neonatal. El DHH que no implica disgenesias está relacionado con defectos tanto en el gen de la subunidad beta de la TSH como en el del receptor a TRH. A la fecha se han descrito siete y tres mutaciones distintas, para uno y otro de estos genes.^{8,9}

Disgenesia tiroidea

A la fecha, se considera que entre 80–90% de los casos de Hipotiroidismo Neonatal son consecuencia de alteraciones en la organogénesis de la glándula tiroides. Estas alteraciones son debidas a mutaciones en los genes involucrados en la diferenciación de los tirocitos; sin embargo, en muchos casos la alteración genética causal no se conoce. Las Disgenesia Tiroidea son primordialmente esporádicas, aunque se han catalogado como una alteración familiar en aproximadamente 2% de los pacientes. Por razones desconocidas, la frecuencia

adulto este factor controla la expresión de Tg, NIS y TPO en respuesta a la estimulación por TSH. Tomando en cuenta el tipo de transmisión y la tasa de frecuencia de mutaciones reportadas a la fecha, la probabilidad de que los pacientes con alteraciones en el gen de PAX8 transmitan la enfermedad al 50% de sus hijos es de 0.01. Se han reportado a la fecha ocho diferentes mutaciones de PAX8 en humanos.^{3, 8,9, 12.}

Disminución en la acción de las Hormonas Tiroideas

Las acciones de las Hormonas Tiroideas están mediadas por varios receptores nucleares generados por edición (*splicing*) alternativa de los genes que los codifican: α (RHT- α) y β (RHT- β). La DAHT implica una situación de hipotiroidismo celular intrínseco, algunas veces asociada con eutiroidismo bioquímico o incluso con hipertiroidismo leve. La DAHT siempre es de carácter parcial y se han descrito más de 600 casos, lográndose identificar alteraciones en el gen del RHT- β en cerca del 90%, con 86 mutaciones distintas reportadas hasta la fecha. En la práctica clínica estos neonatos pueden identificarse por la persistente elevación de tironinas circulantes y una concentración de TSH paradójicamente normal o incluso elevada. El espectro clínico de la DAHT puede variar desde anomalías bioquímicas aisladas hasta una constelación de hallazgos que incluyen bocio, datos de hiper e hipotiroidismo, estatura corta, maduración ósea retardada y alteraciones conductuales. De esta forma, mientras que los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento, en un subgrupo de ellos será necesario instaurarlo para aminorar las manifestaciones de hiper o hipotiroidismo.

Para que las HT ejerzan su acción se requiere que sean transportadas al interior de la célula y que sean desyodadas. El transporte es mediado por un grupo de proteínas transmembranales identificadas recientemente, siendo las más específicas la OATP1C1 y la MCT8. La OATP1C1 parece ser responsable del transporte de T₄ a través de la barrera hematoencefálica, mientras que a la MCT8

se le atribuye el transporte de T_g al interior de las neuronas. A pesar de que no se han identificado alteraciones relacionadas con la OATP1C1, la asociación de niveles circulantes elevados de HT y retraso mental en pacientes con mutaciones en el gen que codifica para la MCT8 sugiere la importancia fisiológica de estos transportadores y su relación con la DAHT.

El diagnóstico diferencial de la DAHT debe hacerse tomando en cuenta aquellas alteraciones en la afinidad de las HT a sus proteínas transportadoras séricas. En este último tipo de alteraciones los niveles totales de HT circulantes generalmente se encuentran elevados, mientras que la TSH está normal; sin embargo, los niveles circulantes de HT libre se mantienen normales. La α -globulina transportadora de tiroxina (TBG), principal proteína transportadora de las HT, es responsable de la mayor parte de estas alteraciones, presentando una forma de transmisión ligada al cromosoma X. Característicamente, los defectos en el transporte sérico de HT no cursan con manifestaciones clínicas; sin embargo, el no reconocer esta alteración oportunamente puede conducir a un tratamiento inapropiado.^{8, 10, 13, 14.}

Dishormonogénesis

1. *Deficiencia en la respuesta a TSH.* Las alteraciones que conducen a una deficiencia en la respuesta a TSH pueden ser secundarias tanto a mutaciones en el receptor a esta hormona (RTSH), como por alteraciones en su vía de señalización. El RTSH se localiza en la membrana plasmática del tirocito y es una glucoproteína de 744 aminoácidos acoplada a proteínas G con siete dominios transmembranales. Es importante hacer notar que las mutaciones en el RTSH pueden producir fenotipos variables, incluso dentro de una misma familia. Lo anterior sugiere que, tanto el genotipo como influencias ambientales, pueden estar modificando el fenotipo de estos pacientes. A la fecha se han descrito 43 mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas para este receptor. Tomando en cuenta el grado de respuesta funcional, las mutaciones en el RTSH

de estas alteraciones es sensiblemente mayor en mujeres que en hombres (2-3:1). Las Disgenesias Tiroideas pueden subdividirse en tres grandes grupos:

- a) Tiroides ectópica, usualmente pequeña y sublingual (30–45%).
- b) Agenesia (35–40%).
- c) Hipoplasia (5% de los casos).

Los fenotipos observados en las Disgenesias Tiroideas indican que el mecanismo patogénico puede explicarse por alteraciones en la organogénesis. Hasta el momento se han identificado tres factores de transcripción importantes relacionados con la Disgenesia Tiroidea, los cuales se expresan desde etapas tempranas de la morfogénesis hasta la etapa adulta:

1. TTF1 (también conocido como NKX2.1). Este factor de transcripción se expresa en tiroides, pulmón y cerebro anterior; en modelos animales la ausencia de TTF-1 causa agenesia tiroidea y alteraciones cerebrales y pulmonares. En la glándula tiroidea adulta este factor controla la síntesis basal de la Tg, TPO, NIS y el receptor a TSH. A la fecha se han descrito ocho mutaciones distintas en humanos para este factor.

2. TTF2 (también conocido como FOXE1, FKHL15 y TITF2). Las mutaciones homocigotas de TTF-2 en animales producen la muerte dentro de las primeras 48 horas de vida. Las mutaciones en humanos se relacionan con agenesia tiroidea, paladar hendido y atresia de las coanas (síndrome de Bamforth-Lazarus). En la glándula adulta este factor interviene en la expresión de Tg y TPO. A la fecha se han descrito dos mutaciones diferentes en humanos.

3. PAX8. Las mutaciones en este factor se relacionan con ectopia o hipoplasia tiroidea. Por el momento se desconoce por qué una mutación heterocigota es suficiente para causar hipotiroidismo en humanos, mientras que en ratones este tipo de mutación no presenta fenotipo anormal. Se ha propuesto la penetrancia incompleta como mecanismo para explicar el heteromorfismo de estos fenotipos; aunque no puede descartarse una modulación por genes modificadores. En el

pueden ser clasificadas como parciales o completas. En la resistencia parcial los niveles circulantes de TSH se encuentran elevados, pero con niveles circulantes normales de HT; este cuadro es conocido como hipertirotropinemia eutiroidea. En estos pacientes el tamaño de la glándula tiroidea puede ser normal o estar aumentado. Por otra parte, las resistencias completas cursan con hipotiroidismo franco e hipoplasia tiroidea. Debido a la ausencia de captación del trazador en los estudios de gammagrafía, inicialmente algunos de estos pacientes pueden erróneamente diagnosticarse como agenesia tiroidea; sin embargo, una ecosonografía cuidadosa puede revelar la presencia del tejido tiroideo hipoplásico.

Los defectos en las proteínas G involucradas en la señal de transducción del RTSH han sido reconocidos como causa de pseudohipoparatiroidismo (PHP). Específicamente, el PHP1a cursa no sólo con resistencia a la paratohormona, sino con resistencia a la TSH, LH y FSH.^{8,10, 13,14}

2. *Defectos en el transporte del yodo.* Durante la síntesis de las HT, el yoduro es transportado activamente en los dos polos funcionales del tirocito: la membrana basolateral y la apical. El transporte en la membrana basolateral facilita el paso del I^- de la circulación al interior del tirocito; este paso está mediado por el transportador Na^+/I^- (NIS). El NIS es una proteína de 643 aminoácidos con 13 dominios transmembranales que actúa como importador, internalizando Na^+ y I^- hacia el tirocito. Hasta el momento se han descrito 10 mutaciones homocigotas o heterocigotas diferentes para el NIS. Los neonatos con defectos en el NIS presentan hipotiroidismo asociado a disminución en la captación glandular de radio-yodo. Estos pacientes pueden presentar bocio difuso o nodular, aunque en la mayoría de los casos la glándula es de tamaño normal y el bocio aparece más tarde. Algunos pacientes con mutaciones inactivantes bialélicas presentan solamente una alteración parcial en el transporte del yoduro, manifestándose clínicamente como bocio eutiroideo. Lo anterior sugiere la presencia de transportadores adicionales no identificados, o bien la entrada del yoduro plasmático hacia la tiroidea por difusión.

Aunque recientemente se ha propuesto la participación de otros transportadores en la membrana apical del tirocito, la transferencia del yoduro en este polo funcional del tirocito está mediada al menos parcialmente por el transportador I^-/Cl^- también conocido como pendrina o PDS. La PDS es una proteína de 780 aminoácidos con 12 dominios transmembranales que actúa como un antiportador, transportando I^- fuera del tirocito hacia el coloide a la vez que internaliza Cl^- . La entidad clínica relacionada con mutaciones en el gen de la PDS se conoce como síndrome de Pendred. Este síndrome fue inicialmente descrito en 1896 y el cuadro clínico se caracteriza por sordera congénita y bocio; asimismo, estos pacientes pueden presentar una prueba positiva de descarga de yodo ante la administración de perclorato. La prueba del perclorato se utiliza para detectar defectos en la organificación intratiroidea del yodo (*vide infra*), y su empleo en el diagnóstico del síndrome de Pendred ilustra claramente el papel fisiológico de la PDS. Esta prueba se basa en los siguientes dos principios: ^{8, 10, 13}

- Ante el cese en el transporte activo de yodo del vaso sanguíneo hacia el interior del tirocito (inhibición del NIS producida con el perclorato), se produce un flujo de yodo en sentido contrario, siendo esto favorecido por un gradiente de concentración y eléctrico.
- El yodo intratiroideo no organificado (yodo libre) es rápidamente unido a la Tg, de esta forma, el yodo que abandona el tirocito ante la estimulación con perclorato es únicamente el yodo libre. Con base en lo anterior, una disminución significativa en la concentración de radioyodo intratiroideo que sigue a la administración del perclorato, podría indicar la presencia de un defecto en la organificación del yodo.

En una prueba estándar primeramente se administra el radioyodo, cuantificándose dos horas después la radiactividad presente en la glándula tiroidea (detección epitiroidea). A continuación se administra el perclorato y se cuantifica nuevamente a las dos horas la radiactividad remanente en la glándula. Una disminución en la radiactividad remanente $\geq 5\%$ sugiere un defecto en el transporte apical del yodo o en su organificación. Frecuentemente los pacientes afectados con el síndrome de Pendred pueden desarrollar un bocio moderado, son usualmente eutiroides (a

menos de que la ingesta de yodo sea baja) y muestran sólo una descarga parcial de yoduro ante la administración de perclorato. El síndrome de Pendred es probablemente la causa más común de sordera asociada a un síndrome, ya que se ha identificado en 10% de los pacientes con sordera hereditaria; sin embargo, la sordera puede no estar presente en todos los casos, y es causada por una alteración en el desarrollo de la cóclea llamada cóclea de Mondini. A la fecha se han descrito 108 mutaciones distintas para el gen de la PDS.^{8, 10, 13}

3. *Defectos en la síntesis/degradación de Tg.* La Tg es una glucoproteína homodimérica de 2,749 aminoácidos que es producida por el tirocito y secretada hacia el coloide. Además de su función como soporte o matriz para la síntesis de HT, la Tg es el principal almacén de yodo y HT del organismo, lo cual puede ser muy importante durante situaciones de escaso aporte/consumo dietético del halógeno. Una vez sintetizadas, las cadenas nascentes del péptido de Tg inicialmente se agregan, para separarse posteriormente en monómeros que se pliegan y forman dímeros estables. Este proceso es auxiliado por al menos siete proteínas o chaperonas que escoltan a la Tg hacia el Golgi para su posterior glicosilación, sulfatación y fosforilación. Estas modificaciones postraduccionales parecen jugar un papel clave para las señales que le permitirán a la Tg ser transportada a la membrana apical, ser yodada y, posteriormente, endocitada para liberar a las HT de su estructura. La molécula de Tg contiene 66 tirosinas, pero solamente un pequeño número de éstas son yodadas. Esta yodación ocurre en los llamados sitios hormonogénicos localizados en los extremos amino y carboxilo de la proteína. De estos sitios hormonogénicos depende la correcta estructura terciaria del péptido.^{8, 10, 13, 14}

Además de las funciones ya descritas, recientemente se ha propuesto que la Tg regula otros procesos de la hormonogénesis tiroidea. La administración de Tg en concentraciones fisiológicas a células en cultivo, aumenta la proteína y el ARNm de la PDS y, simultáneamente, disminuyen (proteína y ARNm) la propia Tg, la TPO, el NIS y el RTSH. Igualmente interesante es la propuesta de que la proteólisis de la Tg y la subsiguiente liberación de las HT contenidas en su

estructura, inicia en la cavidad folicular, aun antes de la endocitosis, continuando en el interior de los fagolisosomas. Se han relacionado diversas cisteinproteasas lisosomales (*i.e.*, catepsinas B, K y L) para esta proteólisis extracelular. La importancia fisiológica de este proceso se constata en la reducción de HT circulantes que exhiben los ratones deficientes de estas cisteinproteasas.

Los defectos en la síntesis/degradación de la Tg implican tanto problemas de cantidad como de calidad en su síntesis. Se ha corroborado que el acoplamiento de MIT y DIT puede estar disminuido de forma importante en individuos con anomalías estructurales de la Tg. El cuadro clínico es variable y refleja el grado de severidad del defecto; frecuentemente se presenta bocio de dimensiones considerables, pudiéndose encontrar síntomas causados por compresión de estructuras adyacentes en el cuello. Los pacientes pueden cursar con hipotiroidismo subclínico o florido, o incluso ser eutiroides, presentando en todos los casos una captación de radioyodo elevada. Se han reportado 13 mutaciones diferentes para la Tg en humanos.^{8, 10, 13,14}

4. Alteraciones en la yodación. Las alteraciones en la yodación de la Tg pueden ser resultado tanto de defectos en la TPO como en el sistema generador de H₂O₂. En este tipo de defectos la producción de HT está disminuida, mientras que la síntesis de Tg y la captación del I⁻ están fuertemente estimuladas por la TSH. El incremento en la síntesis de la Tg puede reflejarse en elevadas concentraciones circulantes de esta proteína. En estos pacientes la captación de radioyodo por la tiroides es alta; sin embargo, el bloqueo en la yodación produce un incremento en la concentración intracelular de yoduro libre. Esto puede verse reflejado en la cantidad de radioyodo liberado por la glándula después de la administración de perclorato (*véase sección de defectos en el transporte del yodo*). De esta forma los defectos en la yodación pueden ser totales o parciales; los primeros se caracterizan por una descarga de radioyodo \geq al 90%, mientras que los segundos lo hacen por una descarga \geq al 10–20% del radioisótopo acumulado. Se considera que los defectos totales en la organificación ocurren aproximadamente en uno de cada 66,000 neonatos, y que la mayoría de éstos presentan un defecto en el gen

que codifica para la TPO.^{20, 23,24} La TPO es una hemoproteína glicosilada que está ligada a la membrana apical del tirocito con su sitio catalítico expuesto a la cavidad folicular. Las alteraciones en esta proteína se encuentran entre las causas más frecuentes de HNe debidas a dishormonogénesis, reportándose a la fecha 40 diferentes mutaciones para este gen. Las reacciones catalizadas por la TPO dependen del H₂O₂ como cofactor esencial, por lo que, la generación de H₂O₂ es un punto de control clave en la hormonogénesis. Se han identificado dos oxidasas denominadas THOX1 y THOX2, las cuales presentan siete dominios transmembranales y sitios de unión para NADPH, FAD y Ca²⁺. Ambas oxidasas se expresan en la membrana apical del tirocito y colocalizan con la TPO. Sin embargo, solamente la THOX2 se ha identificado como factor causal de alteraciones en la yodación en algunos pacientes, reportándose cuatro mutaciones distintas.^{3, 4, 10,14}

5. *Deficiencia en el reciclaje del yodo.* Una vez que la Tg madura sufre proteólisis, se liberan de su estructura dos clases de compuestos yodados: las HT y las yodotirosinas que no fueron acopladas (que comprenden 60% del I⁻ contenido en la Tg). Las yodotirosinas son desyodadas por la deshalogenasa tiroidea, enzima también conocida como tDh, lo cual permite que el I⁻ liberado pueda ser reutilizado para un nuevo ciclo de síntesis hormonal. La tDh es una flavoproteína que cataliza la deshalogenación reductiva de MIT y DIT, empleando NADPH como cofactor. Clínicamente, los pacientes con alteraciones en la tDh pueden presentar hipotiroidismo severo, retraso mental, bocio y concentraciones circulantes elevadas de TSH y yodotirosinas, con la aparición de estas últimas en orina. Puesto que el defecto se encuentra en el reciclaje intratiroideo del I⁻, la administración de éste en cantidades suficientes puede compensar su pérdida y establecer así un estado eutiroideo. Recientemente se clonó el gen que codifica para la tDh en humanos, identificándose la proteína en la membrana apical del tirocito.

La bioactividad de las HT depende de su desyodación periférica a nivel de los órganos blanco. La remoción de los átomos de yodo de la molécula de HT es

secuencial y está catalizada por selenoenzimas denominadas genéricamente desyodasas de yodotironinas o IDs. Esta desyodación es órgano-específica, y dependiendo del anillo desyodado, se reconoce la vía de activación que produce las formas activas (T_3 y $3,5-T_2$) y la vía de inactivación que produce las formas inactivas (rT_3 y $3,3'-T_2$) de las HT. Con base en sus características bioquímicas y operacionales se distinguen tres isotipos de esta familia enzimática: ID1, ID2 e ID3. La ID1 cataliza tanto la vía de activación como la de inactivación, la ID2 la vía de activación y la ID3 exclusivamente la vía de inactivación. En este contexto y en relación con el tema específico de esta revisión, recientemente se ha descrito un cuadro de hipotiroidismo de tipo consuntivo en infantes con hemangioma hepático, donde la sobreexpresión de la ID3 produce depleción de la poza hormonal circulante de HT. En estos pacientes, y a pesar de la hiperestimulación por parte de la TSH endógena, la inactivación hormonal sobrepasa a la producción tiroidea de HT. El manejo de estos pacientes requiere la inmediata administración de grandes dosis de HT y un seguimiento cuidadoso de los niveles circulantes de yodotironinas y TSH. Este tipo de hemangiomas generalmente se presenta dentro del primer año de vida, aunque se ha reportado un caso en adultos.^{3, 4, 10, 14}

TAMIZ NEONATAL.

Este se inicio en Quebec en el año de 1974. En nuestro país se inicio en 1988 esto fue a través de la Norma técnica 321. En nuestros días es de carácter obligatorio en todos los centros de atención materno-infantil (según la NOM-007-SSA 21993) la forma ideal de tomar al muestra es en las primeras 48 horas hasta los 7 días de vida y no es útil la muestra del cordón umbilical y se debe de toamr del talón.^{6, 15, 16, 17.}

La muestra se recolecta en un papel filtro de Goutri y la hormona que se detecta es la TSH, con un punto de cohorte de 10 mUI/ml y todos los pacientes con diagnostico sugestivo de hipotiroidismo congénito deben ser sometidos a estudios confirmatorios (perfil tiroideo completo y gamagrama con tecnecio 99), para iniciar el tratamiento. En los casos sospechosos en donde no se pueda confirmar el diagnostico por alguna razón, se debe iniciar tratamiento sustitutivo hasta que el

niño tenga 2 años de edad neurológica, en este momento se debe suspender el tratamiento y confirmar el diagnóstico^{5,6}.

TRATAMIENTO CON HORMONAS TIROIDEAS.

Los pacientes con hipotiroidismo congénito deben ser tratados oportunamente esto ya que lo ideal es que se inicie tratamiento en sustitución de las hormonas tiroideas deficientes en las tres primeras semanas de vida, para evitar secuelas y alteraciones predominantemente neurológicas y psicomotoras. Se ha observado que estos pacientes tienen un riesgo de fallecer hasta 1.9 veces mayor que los que son sanos.^{1, 2,5, 8,12, 15.}

Hoy en día el tratamiento de elección es a base levotiroxina (T4 sintética) con una dosis inicial de 12 – 15 µg (con el objetivo de mantener un adecuado desarrollo mental y psicomotor) y se va disminuyendo de manera gradual hasta llegar a los 10 µg/kg/día a los 4 meses, 8 µg/kg/día a los 8 meses y 7µg/kg/día a los 18 meses; con base en que los cambios de las dosis van acorde a la evolución y al perfil hormonal de paciente, más que a la edad cronológica; sabiendo que las dosis supra fisiológicas en los primeros meses de vida, habitualmente no crean problemas de maduración somática, esto debido a que el cerebro utiliza sólo lo necesario e inactiva el exceso de T4 a nivel intracelular (se inactiva por la T3 reversa). Se espera que en una mínima proporción de casos se observe crecimiento acelerado con cierre temprano de las fontanelas, craneosinostosis y microcefalia secundaria; con respecto a la maduración esquelética se puede presentar un patrón de crecimiento acelerado o adelantado que repercute con talla final debajo de la esperada a las características familiares.^{1, 10, 13, 15,16, 20.}

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO.

Se define como crecimiento al aumento de tamaño secundario a una multiplicación e hiperplasia celular. Este proceso no solo comprende un incremento estructural sino también un proceso de maduración ósea que modifica las proporciones corporales. El crecimiento se considera un fenómeno complejo en el cual interactúan factores genéticos, nutricios, hormonales entre otros; dentro de este último se encuentran la hormona de crecimiento, somatomedinas, hormonas tiroideas y, en la pubertad también están relacionadas las hormonas sexuales.²¹

El patrón de crecimiento deriva de la interacción de factores genéticos (genotipo), modificado por los factores ambientales que rodean al niño (epigenotipo), siendo estos últimos, los más importantes en el momento de mayor crecimiento (los primeros dos años de vida y la pubertad). En estos periodos, la deficiencia de las hormonas involucradas directamente en el crecimiento dará lugar a la pérdida de centímetros y de talla final. Las hormonas son "ejecutantes" del programa genético y juegan un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo físico, especialmente a través de su acción en hueso y cartilago de crecimiento. En el estudio sistemático del crecimiento, es imprescindible la vigilancia de la velocidad de crecimiento y la edad biológica ó edad ósea; la primera varía según la edad, sexo y estaciones del año, un crecimiento acelerado en los primeros cuatro meses de vida, disminución progresiva posteriormente, llegando a 25cm. el primer año de vida, 10-12cm. el segundo; 8-10cm. el tercero y cuarto año, posteriormente, se considera un crecimiento prácticamente constante desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad de 5-7cm. año; en la pubertad nuevamente se presenta una fase de crecimiento rápido con un ritmo de crecimiento de 9 y 12cm. por año. La edad biológica se determina a través del análisis de los núcleos de osificación en diferentes estructuras óseas. Los métodos de estudio dependen de la etapa de desarrollo; La maduración prenatal se estudia mediante el método de Pyle (analiza la osificación de los cartilagos diafisarios y núcleos epifisarios del fémur, tibia, cabeza del húmero y cuboides) y la postnatal en la mayoría de los casos por el

método de Greulich y Pyle (considera los huesos del carpo, metacarpo y falanges de la mano no dominante), bajo una estandarización en base a la edad y sexo; inicialmente con la aparición de los núcleos de crecimiento y posteriormente, en la pubertad, con la osificación de los mismos. En todas las técnicas para el análisis de la edad biológica, existe un rango de normalidad que es + 3 meses durante el primer año de vida y posteriormente + 6 meses de la edad cronológica del niño. ^{7, 20,22.}

En los niños con HTC hay un retraso en la edad biológica hasta en un 60% de los casos en general. En el HTC intrauterino se observa retraso en la maduración al nacimiento en el 100% de los casos, caracterizándose este tipo de HTC por falta de los núcleos de osificación en las epífisis del fémur, en ausencia de retraso en el crecimiento intrauterino y prematuridad. En el estudio de J. Leger, P. Czernichow se observó que la edad ósea retrasada de inicio intrauterino es más frecuente en los pacientes que presentan atirois que los que tienen nódulo sublingual, con una diferencia estadísticamente significativa. Conforme el diagnóstico de hipotiroidismo se haga más tardíamente, el porcentaje de retraso en la edad biológica incrementa, llegando hasta un 100% cuando el diagnóstico se realiza después de los 6 meses de vida, independientemente de la variedad de hipotiroidismo que presenten (agenesia, ectopia o disormonogénesis) ^{7, 20,22.}

Valorar el tratamiento y el crecimiento también es muy importante, ya que si el paciente se sobredosifica, es frecuente observar una de las siguientes alteraciones

- a) crecimiento acelerado con terminación temprana del desarrollo neuronal, que ocasiona daño cortical (retraso mental) y del cerebelo (alteraciones del equilibrio)
- b) Cierre prematuro de la fontanela con microcefalia secundaria y daño psicomotriz de intensidad variable

c) Adelanto en la maduración esquelética, con patrón adelantado de crecimiento, pero con talla final por debajo de lo esperado para las características familiares.

La deficiencia de hormona tiroidea tiene diferentes efectos en el cartílago fetal y en el crecimiento esquelético. La maduración del hueso está afectada en niños con hipotiroidismo congénito, sin embargo el tamaño al nacimiento es normal. Esto es más marcado en niños con atirosis en quienes la maduración ósea es marcadamente más retardada. Esta discrepancia entre crecimiento fetal normal maduración ósea anormal sugieren que la hormona tiroidea tiene diferentes acciones en el cartílago de crecimiento durante la etapa fetal y posnatal .^{1, 21, 22, 25.}

LOS METODOS PARA EVALUAR EL CRECIMIENTO.

Los tres métodos que con más frecuencia se utilizan para realizar el pronóstico de talla final son Bayle-Pinneau (BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) y Tanner-Whitehouse (TW), los describimos brevemente. El método de Bayle-Pinneau fue descrito en 1952 por estos autores y se basa en la correlación directa entre la maduración ósea y el porcentaje de talla final alcanzado. Para su valoración se necesita una radiografía para ver la edad ósea por medio del atlas de Greulich y Pyle, y se correlacionan con las tablas, una para niños normales, otro para los que tienen edad ósea atrasada y otros para edad ósea adelantada, éste es el método más utilizado aunque sólo se aplica cuando la edad ósea es mayor de 7 años en niños y 6 años en niñas y se observa un error metodológico de 5 a 7 centímetros respectivamente. Roche – Wainer –Thissen (RWT), usa unas variables predictivas, que son: longitud, edad ósea (según Greulich – Pyle) y peso talla media de los padres, si no se dispone de ésta última se puede utilizar la de la población adulta general y no se pierde precisión, se puede prescindir de la edad ósea o de la talla paterna sin que afecte la precisión, éste método se basa también en ecuación de regresión.^{7, 19,21, 22.}

Roche, Wainer y Thiesen (RWT) Tanner y Whitehouse (TW), tienen mayor utilidad en los pacientes con patrones anormales de crecimiento, o bien, que reciben

tratamiento para talla baja, ya que son los únicos que cuentan con tablas aplicables a niños con edades óseas retrasadas o adelantadas, por lo que se recomiendan en la predicción de talla adulta en casos patológicos, sin embargo este método de predicción solo es aplicable a partir de los ocho años, por lo que no puede aplicarse en los pacientes con hipotiroidismo congénito en edades tempranas. Solo lo mencionamos sin embargo no se aplica en este trabajo.

La fiabilidad del pronóstico de talla final depende de la obtención correcta de los datos, los cuales de preferencia deben ser proporcionados siempre por el mismo explorador y la determinación exacta de la edad biológica debe realizarse a través de método más adecuado según las características del paciente. El error de predicción es menor cuando la diferencia entre la edad ósea y cronológica es menos, la talla materna y paterna son similares y cuando el pronóstico de talla se realiza en mayores de 6 años de edad.^{11, 25.}

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP), siempre se realiza con personal capacitado.

JUSTIFICACIÓN

En la literatura se han reportando resultados diversos con relación a la evaluación del crecimiento de los niños con hipotiroidismo congénito siendo estos resultados dependientes de múltiples factores entre los que se destacan el tipo y severidad del hipotiroidismo y la adherencia al tratamiento.

La evidencia disponible es escasa por lo que tener nuevos referentes sobre el crecimiento y los factores asociados con el padecimiento permitirá una mejor vigilancia del crecimiento y la nutrición.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Que características tiene el crecimiento del niño con hipotiroidismo congénito de 0 a 7 años de edad con seguimiento en el laboratorio de neurodesarrollo y qué relación guarda con la adherencia al tratamiento.

OBJETIVOS:

GENERAL

Describir el crecimiento de niños hipotiroideos bajo tratamiento hormonal sustitutivo y seguimiento del neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

ESPECIFICOS.

Evaluar el peso y talla, de los niños en cada una de sus consultas de control.

Transformar a puntaje Z los datos de peso y talla para la edad y peso para la talla.

Identificar la frecuencia de niños con bajo peso.

Identificar a frecuencia de niños con talla baja.

Evaluar la frecuencia de bajo peso y talla según el tipo de hipotiroidismo edad de inicio de tratamiento y los niveles hormonales (normales o bajos).

HIPOTESIS.

El crecimiento del niño con hipotiroidismo congénito es más adecuado, si cuenta con un buen control hormonal durante su seguimiento.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio de casos (retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo)

POBLACION:

Pacientes con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito por tamiz neonatal, nacidos de octubre del 2004 a febrero del 2006, con estudio confirmatorio de perfil hormonal, además de gama grama tiroideo y edad ósea, con seguimiento con el servicio de endocrinología y con o sin seguimiento el servicio de neurodesarrollo

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo con inicio de tratamiento anterior a los (90 días), que cuenten, al menos con 7 valoraciones durante su seguimiento endocrinológico los 6 primeros años de vida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Presencia de otra patología, con repercusiones en el crecimiento, asociada al nacimiento.
- Registro somato métrico incompleto.
- Que no se reciba medicación que afecte el crecimiento en edades tempranas.

VARIABLES

DEPENDIENTES:

- Puntuación Z del peso para la talla
- Puntuación Z del peso para la edad
- Puntuación Z de la talla para la edad
- Alteración en el peso para la edad
- Alteraciones en la talla para la edad
- Alteraciones en el peso para la talla

INDEPENDIENTES.

- Diagnostico del tipo de Hipotiroidismo Congénito
- Edad de inicio del tratamiento
- Niveles hormonales en cada valoración de TSH, T4L, T4T, T3T, y T3L.
- Asistencia al programa de laboratorio de seguimiento del neurodesarrollo
- Adherencia al tratamiento hormonal sustitutivo

METODOLOGIA.

Se seleccionaran los expedientes de pacientes con diagnostico de hipotiroidismo congénito que cumplieron los criterios propuestos. Identificado el diagnóstico de HC. Se registró el tipo de hipotiroidismo, la fecha y edad de inicio de tratamiento, los valores somatométricos registrados en la hoja de resumen del servicio de endocrinología o en su defecto de la nota de evolución de la consulta. También se registró los niveles hormonales del perfil tiroideo correspondiente a esa consulta. Parte de los niños tuvieron seguimiento del neurodesarrollo, se registró igualmente si contaban o no con ese seguimiento

Se realizó una revisión sistemática de la información. La fuente de la información fueron los expedientes de los niños revisados en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría

DEFINICIONES:

Atirosis:

Ausencia de formación de la glándula tiroides.

Nódulo sublingual:

Se trata de una disgenesia con alteración a nivel de la migración del esbozo tiroideo. Hay deficiencia en la producción de hormonas tiroideas en diferentes grados.

Disormogénesis:

Alteración en la síntesis de las hormonas tiroideas que da como resultado la deficiencia de las mismas. Puede ser transitoria o permanente, y se debe a la presencia de anticuerpos contra la tiroglobulina o tiroperoxidasa de origen materno, por ingesta de fármacos, exposición a medios de contraste yodados durante la gestación (hipotiroidismo transitorio) o alteraciones enzimáticas en la síntesis hormonal.

Edad ósea:

Se trata de la maduración biológica del organismo, que se manifiesta por la formación de maduración de los núcleos de crecimiento, posteriormente con la osificación de los cartílagos de crecimiento.

Edad ósea acorde a edad cronológica:

La maduración de los cartílagos y núcleos de crecimiento en el sistema esquelético es acorde a la edad que tiene el niño; con un rango de normalidad de ± 3 meses durante el primer año de vida y ± 6 meses posteriormente.

Edad ósea retrasada:

La maduración de los cartílagos y núcleos de crecimiento en el sistema esquelético es menor a la esperada para la edad que tiene el niño. Para hablar de edad ósea retrasada la diferencia entre la edad biológica y cronológica debe ser por lo menos de 1 año.

Hipotiroidismo extrauterino:

Hipotiroidismo en el que la deficiencia hormonal se presenta a partir del nacimiento, ya que el aporte de hormonas in útero, por la madre es suficiente hasta el nacimiento. La edad ósea al momento del diagnóstico es igual a la cronológica.

Hipotiroidismo intrauterino:

En este tipo de hipotiroidismo la deficiencia hormonal se presenta in útero, por un aporte deficiente de hormonas tiroideas por parte de la madre, hacia el embrión, la edad ósea al momento del diagnóstico es menor a la cronológica.

Pronóstico de talla final:

Se refiere a la predicción de la estatura final que logrará el paciente, calculada en base a la maduración biológica y la talla blanco familiar. El pronóstico de talla final puede calcularse en base a tres métodos: Bayle-pinneau (BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) y Tanner-Whitehouse (TW). El primero, es el más utilizado; e idealmente debe aplicarse cuando la edad ósea es mayor de 7 años en niños y de 6 años en niñas. El margen es de 5 y 7 cm respectivamente.

Talla epigenética o Talla blanco familiar.

Se trata de la talla heredada por los dos padres. Se calcula con el promedio de talla de ambos padres, más o menos una cifra constante de 6.5 cm (si se trata de niño se suma 6.5 cm y en el caso de las mujeres se resta la misma cifra).

Velocidad de crecimiento:

Es el incremento de talla en un año. Se puede calcular mediante la diferencia de estatura entre dos tiempos determinados (idealmente no menos de 4 meses), llevada a 365 días.

FACTIBILIDAD.

Recursos humanos

- 1 Médico adscrito al servicio de Neurodesarrollo.
- 1 residente

Recursos financieros

No hay gastos por ser un estudio retrospectivo

Recursos materiales

Expedientes clínicos de Instituto Nacional de Pediatría.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Es un retrospectivo lo que lo hace completamente ético.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Se determino una muestra por conveniencia considerando a todos los niños diagnosticados con hipotiroidismo congénito en el servicio de endocrinología del INP durante el periodo, de enero del 2004 a febrero del 2006 (aproximadamente 121). Dividido en dos grupos: uno con asistencia al laboratorio de seguimiento del neurodesarrollo y al servicio de endocrinología (n- 72) y el otro con asistencia solo al servicio de endocrinología (n-49).

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizara análisis de frecuencia para la descripción de variables categóricas y medidas de tendencia central para las variables numéricas continuas. La relación entre el hipotiroidismo, su severidad e inicio de tratamiento con los resultados somatométricos, se analizara, con análisis univariado con pruebas de T de student o de tukey kramer según correspondan dos o tres categorías. También se agruparan los resultados somato métricos en variables ordinales y analizara su relación con las variables generales y las relacionadas al hipotiroidismo mediante de Chi cuadrada de Pearson para tabla de contingencia.

RESULTADOS.

Se realizó la revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito de enero del 2004 a marzo del 2006, registrando las valoraciones médicas. Comparando los pacientes con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito y con seguimiento con el servicio de endocrinología y pacientes con el mismo diagnóstico en seguimiento con el servicio de LSND diagnosticados de enero del 2003 a octubre del 2004.

De los casos analizados en el servicio de endocrinología son un total de 49 casos el 77.55 % fueron mujeres y el 22.45 % hombres con una relación de 3:1. Por el servicio de LSND de 72 casos el 79.17 % fueron mujeres y el 20.83 % hombres con una relación de 3:1. De manera global el 78% de los casos fueron del sexo Femenino. (Cuadro 1)

En relación a la edad de inicio de tratamiento, de un total de 121 casos en el grupo de endocrinología 17 casos (34.69%), se inició durante los primeros 30 días de vida; 28 casos (57.14%) durante el primer y segundo mes de vida y después del tercer mes 4 (8.16%). En el grupo de LSND 15 casos (20.83%), se inició durante los primeros 30 días de vida; 46 casos (63.89%) durante el primer y segundo mes de vida y 11 casos (15.28%) después del tercer mes. (Cuadro 2)

La variante diagnóstica más frecuente en los 121 casos fue el nódulo sublingual con 66 casos (54.54%), seguido por el diagnóstico de atirois con 51 casos (42.14) y el de dishormogénesis con 4 casos (3.3%). (Cuadro 3)

En el reporte del tipo de hipotiroidismo y su inicio de tratamiento por edad encontramos que de los 121 casos, 32 iniciaron el tratamiento en el primer mes de vida, predominó el diagnóstico de Atirois con 16 casos (13.2%), seguido por nódulo sublingual con 15 casos (12.3%) y con 1 caso (0.82%) de

dishormogenesis, del primer mes hasta el segundo mes de vida el diagnóstico que más predominó fue el de nódulo sublingual con 44 casos (36.3%), seguido de atirosis con 27 casos (22.3%) y por último dishormogenesis con 3 casos (2.4%), del segundo al tercer mes predominó atirosis con 8 casos (6.6%), nódulo sublingual con 7 casos (5.7%), en este periodo de edad no se reportó dishormogenesis. (Cuadro 4)

Al reportar por grupos en inicio de tratamiento se encontró que en el grupo del servicio de endocrinología de 49 casos se encontró que en el primer mes de vida el más frecuente fue el nódulo sublingual con 9 casos (18.3%), y atirosis con 8 casos (16.3%), del primer al segundo mes se reportó 18 casos de nódulo sublingual de (36.7%), y 10 casos de atirosis (20.4%), del segundo al tercer mes se reportó 2 casos de atirosis (4%) y dos casos de nódulo sublingual (4%). (Cuadro 5)

En el reporte de inicio de tratamiento por parte del servicio de LSND se reportó con 72 casos, en el primer mes de vida se reportó 8 casos de atirosis (11.1%), 6 casos de nódulo sublingual (8.3%) y solo un caso de dishormogenesis (1.3%), del primer al segundo mes de vida los resultados fueron 17 casos para atirosis (23.6%), 26 para nódulo sublingual (36.1%) y 3 para dishormogenesis (4.1%), de los dos a los tres meses, se encontró, 6 casos para atirosis (8.3%) y solo 5 casos para nódulo sublingual (6.9%), a esta edad no se reportó, ningún caso de dishormogenesis. (Cuadro 6)

A partir de los análisis anteriores aunque no se encontraron diferencias estadísticas, quedó establecido que los niños del grupo endocrino tenían mayor proporción de casos con inicio de tratamiento temprano 34.69% vs 20.83% (inicio antes del mes de edad)

En la valoración del peso para la talla se encontró en buen estado de nutrición con 95% de las valoraciones, con sólo un 1.6% para peso inferior y 2.3 % para peso mayor al esperado.(Figura 1 y 1.1)

En el peso para la edad se encontró en el 94.5% de las valoraciones el adecuado, en un 5% se encontró un peso bajo y con sólo 0.5 con un peso mayor. (Figura 2 y 2.1)

En la talla para la edad podemos observar que la frecuencia del 89.3% está dentro de lo normal y en el 10% de los casos por debajo, mientras tanto que sólo el 0.7% con una talla mayor. (Figura 3 Y 3.1)

La frecuencia de alteraciones en el peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla fue distinto respecto a la edad de los niños, las alteraciones encontradas fueron disminuyendo conforme la edad del niño y respecto al indicador talla para la edad que fue el que más se altero se observó que en el primer año disminuía progresivamente la proporción de niños con baja talla para la edad, en las dos siguientes graficas y sus respectivas tablas se aprecia la tendencia a disminuir la frecuencia de alteración en esos dos indicadores según incrementa el rango de la edad. (Figura 4 y 4.1)

La T3 Total nos arroja los siguientes resultados, el 54.8% de la muestra de la población estudiada está entre los parámetros normales (72 - 170), mientras que el 40.2% se encuentra en medidas elevadas, y con tan sólo un 4.8% está por debajo del promedio. (Figura 5)

Continuando con el análisis de los resultados arrojados por medio de las estadísticas, encontramos también que con lo que respecta con T3 Libre, encontramos que el 74.7% de la población de estudio se mantiene dentro de un parámetro normal (1.8 -6), el 20.9% está elevado y únicamente el 4.3% de la muestra es bajo. (Figura 6)

Con respecto a la T4 Total, se puede observar que en el 45.2% de la población es normal (4.5 -12.5), y en el 48.8% se encuentra elevado, en cambio en el 5.9% de la muestra se valoró como bajo. (Figura 7)

Ahora bien, con respecto a el análisis T4 Libre arroja unos resultados donde podemos ver que el parámetro normal (0.8 – 1.9) tiene el 40.1% del total, en cambio la frecuencia de los niveles altos cuenta con un 53.8% de los resultados y con tan solo un 5.9% los que están por debajo del estándar. (Figura 8)

Finalmente con base en los análisis de las estadísticas de la muestra de la población, se reporta que en el TSH los parámetros normales (0.400 – 4.0) son el 24%, los que están arriba de lo normal tiene una frecuencia de 18.3% y el 57% está por debajo del estándar esperado. (Figura 9)

También se analizó la relación entre los rangos hormonales y la frecuencia de alteraciones en los indicadores somatométricos observándose de manera general mayor frecuencia de alteraciones somatométricas en el peso para la edad y talla para la edad cuando los niveles alcanzados de las hormonas T3T, T3L, T4T y T4L, eran bajos y correspondientemente si la TSH era altos.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de hipotiroidismo congénito y su crecimiento ha sido evaluado mediante los estándares de altura, peso, índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cabeza, se ha encontrado que las estatura media en los niños de 1 a 2 años fueron menores a los de los niños sanos, pero un factor importante en esta edad son los métodos usados en la medición, siguiendo con la medición por edad se ha observado que en los niños de 3 a 4 años la estatura era igual o incluso mayor, que en los niños sanos, con esto se concluye que el crecimiento en esta edad es esencialmente normal.^{2, 8, 18}

En nuestros casos vimos de manera general que los indicadores somatométricos durante las valoraciones de los niños se comportaron con indicadores somatométricos que se encontraron predominantemente dentro de la normalidad la proporción de valoraciones con puntaje Z fuera del rango de 2DS de manera general fue mayor en el indicador talla para la edad, seguido del indicador peso para la edad, en cambio la frecuencia de valoraciones fuera de rango para el indicador peso para la talla fue mucho menor. Este hallazgo nos indica que la influencia del problema hormonal puede explicar estas alteraciones ya que lo común es ver que primero se afecta el peso y luego la talla para la edad cuando los mecanismos que median son principalmente hormonales, pero en este caso estimamos que los mecanismos al ser principalmente hormonales con acción en el desarrollo musculoesquelético explican una mayor frecuencia de alteración del indicador talla para la edad. Como se ha descrito ante una alteración de este tipo el indicador peso para la talla conserva la posibilidad de identificar, pese a problemas de talla baja aunque sea transitorio, problemas de bajo peso.^{2, 8}

Siguiendo con la observación de los patrones de crecimiento el desarrollo puberal en niños y niñas con hipotiroidismo ocurre en promedio a los 11 años, y que el inicio de la pubertad eran independientes de la etiología de base incluso la

gravidad de la misma, solo se relaciono que a dosis de 8mcg/kgd se inicio de manera más temprana la pubertad en comparación con los que se dio dosis más bajas. Sin embargo en ambos casos se alcanzo, la altura media final dentro de la gama normal para la población y por encima de la altura esperada, y en ningún caso se ha reportado con respecto al tipo de hipotiroidismo de base y que el manejo sustitutivo conduce a un desarrollo sexual normal y de estatura y que el factor principal que determina la estatura es el genético, Todos los pacientes en el estudio alcanzado una altura media final (0,1 + / -1,1 SDS) dentro de la gama normal para la población de referencia y por encima de la altura del objetivo (-0,9 + / -0,9 SDS, P <0,0001). No se encontró relación significativa entre la talla final y la gravedad de CH en el diagnóstico inicial de L-T4 dosis o etiología del defecto. Los pacientes con glándula ectópica, aplasia tiroidea o en glándula situ alcanzado una similar altura media final (0,1 + / -1,1 SDS, 0,5 + / -1,0 y -0,5 SDS + / -1,0 SDS, respectivamente), que era en todos los casos mayor que altura del objetivo (-1,0 + / -0,9, -0,6 + / -0,8, -0,9 + / -0,8 respectivamente, p <0,05).^{2, 8}

El hipotiroidismo congénito es un padecimiento que presenta una gran variedad de secuelas sistémicas, si no se detecta y se trata oportunamente. El descontrol en los niveles de hormonas tiroideas es uno de los factores que pueden llegar a alterar la talla epigenética de los niños con este padecimiento.^{2, 23}

Le edad de diagnostico más frecuente es entre el primer y segundo mes de vida, los pacientes con diagnostico tardío son los menos reportados.^{2, 23}

La literatura reporta que más del 80% de los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan talla normal al nacimiento; debido al aporte de hormonas tiroideas maternas y a que el papel principal de la T4 en el cartílago de crecimiento se ubica en etapa posnatal. Para estudiar los efectos de la dosis de T 4L en los niveles de hormonas tiroideas en suero, un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo fue diseñado, incluyendo 56 niños eutróficos de 1 a 89 días de edad, los bebés con Hipotiroidismo Congénito (HC), detectados por screening neonatal,

y aunque las puntuaciones medias de la edad ósea fueron ligeramente superiores, las predicciones de la estatura no difirió significativamente de la altura media parental (media aritmética de la suma de la altura de los padres) y los medios de la población. ^{1, 9, 17}

En el caso de ambos grupos se observó al igual que en los reportes referidos que las alteraciones en los indicadores somatométricos se dieron en edades tempranas, y con mayor frecuencia en los niños con Atirosis respecto a los que presentan nódulo sublingual, al igual los casos que iniciaron el tratamiento después del primer mes presentaron más frecuencia de alteraciones en los registros antropométricos. La frecuencia de mayor número de niños con inicio de tratamiento después del mes de edad en el grupo LSND puede explicar parte de la mayor frecuencia de alteraciones en ese grupo.

Los pacientes los cuales tienen tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas y con seguimiento de las mismas y se reportan dentro de sus límites reportaron una edad ósea acelerada en los primeros dos años de vida y con tratamiento, pero que no repercute en la talla final que el factor importante para determinar la altura en estos niños es familiar potencial genético de crecimiento.

Se ha reportado que los pacientes con hipotiroidismo congénito primario los cuales tienen tratamiento durante su primer año de vida llegan alcanzar su talla epigenética probablemente con la recuperación de la maduración ósea, y que los mejores métodos de predicción son los de Bayley-Pinneaud y Tanner – Whitehouse, que son los más fiables para el pronóstico de talla final. ^{1, 9, 17}

CONCLUSIONES.

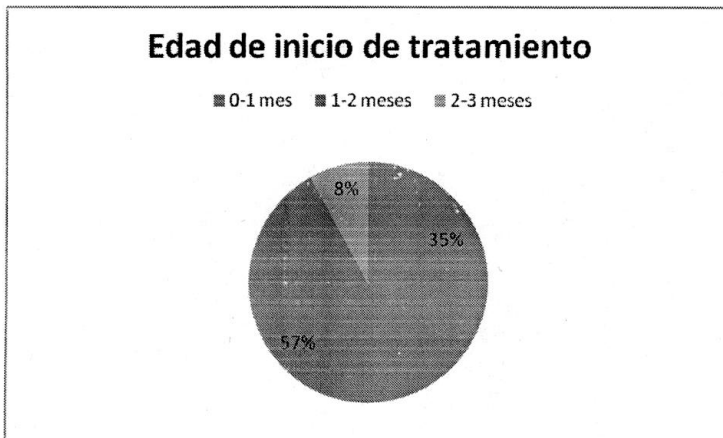
1. La frecuencia de alteraciones fue más frecuente en los indicadores talla para la edad, seguido del peso para la edad y finalmente el peso para la talla en menor proporción.
2. Las alteraciones se relacionaron principalmente con la edad de los niños, siendo más frecuentes antes del primer año de vida y después del primer año no superaron las frecuencias nacionales ni las urbanas.
3. El indicador de control hormonal que más se asoció con el crecimiento de los niños fue la edad de inicio de tratamiento y el tipo de hipotiroidismo siendo más frecuente indicadores por debajo de 2DS en aquellos que inician tratamiento más tardíamente y los casos con atirois.
4. Se observaron discretas diferencias en los indicadores de ambos grupos pero en parte se explican por una mayor proporción de niños con inicio de tratamiento hormonal sustitutivo después del 1er mes de vida en los niños con HC.
5. En el grupo de pacientes estudiado el hipotiroidismo congénito es más frecuente en mujeres con una relación mayor a la reportada en la literatura (1:3)
6. Los pacientes que tiene hipotiroidismo congénito y que son tratados con levotiroxina presentan crecimiento y con recuperación durante el primer año de vida
7. Los pacientes con el diagnostico de hipotiroidismo congénito y tienen apego al tratamiento, mantiene velocidades de crecimiento normales o incluso aumentadas para su edad, con un patrón de crecimiento intrínseco o acelerado, sin tener a la estatura final y alcanzando su talla; manteniendo su crecimiento dentro de las percentilas normales para edad.

TABLAS.

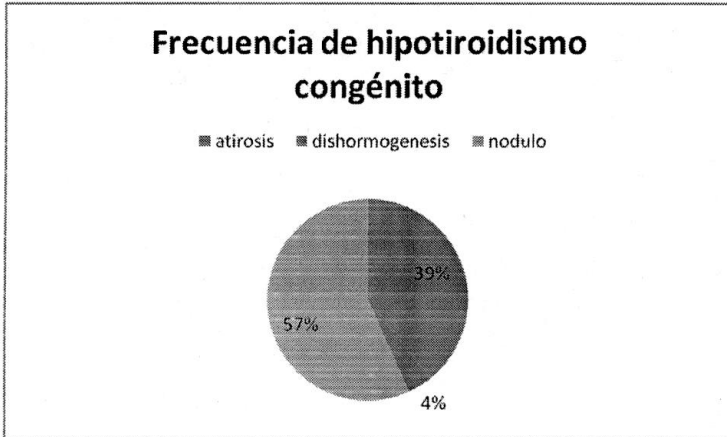
Cuadro 1 FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SEGUN SEXO



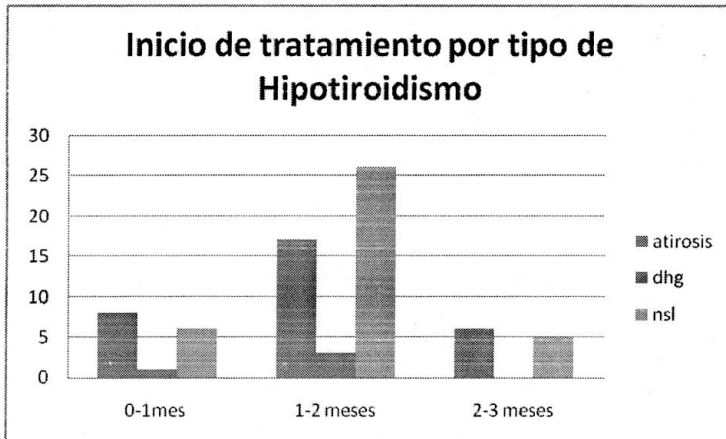
Cuadro 2 DISTRIBUCION DE LA EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO EN EL TOTAL DE NIÑOS.



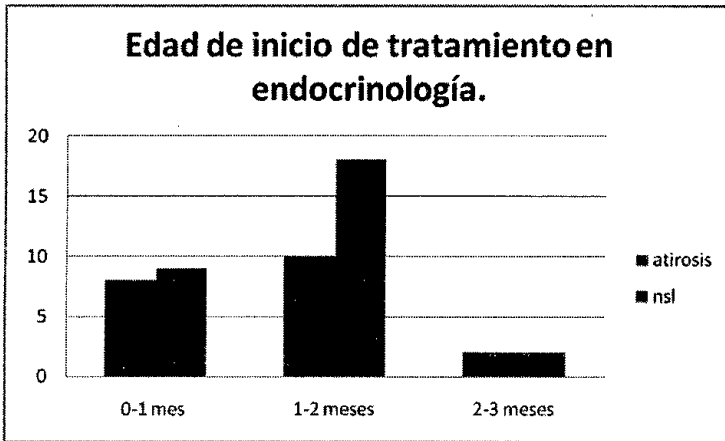
Cuadro 3 FRECUENCIA DE TIPO DE HIPOTIROIDISMO EN EL TOTAL DE LOS NIÑOS ESTUDIADOS.



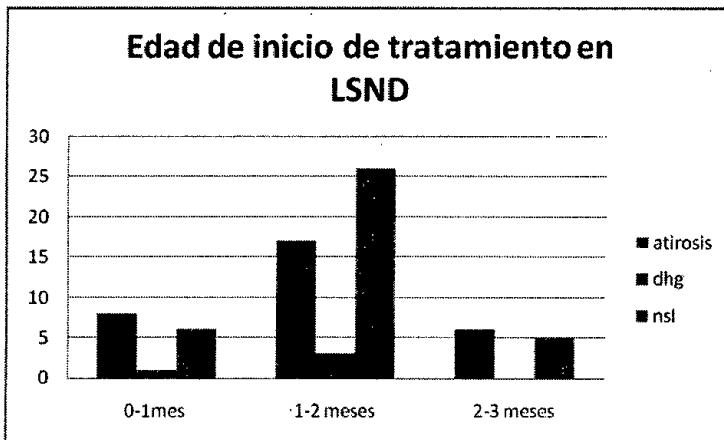
CUADRO 4 .



CUADRO 5 - Inicio de tratamiento en el Servicio de Endocrinología



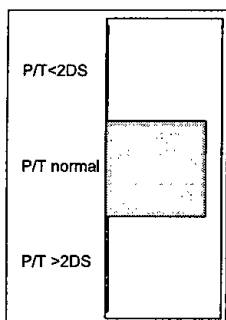
CUADRO 6.



FIGURAS.

FIGURA 1.

Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador *Peso/talla* en el total de valoraciones.

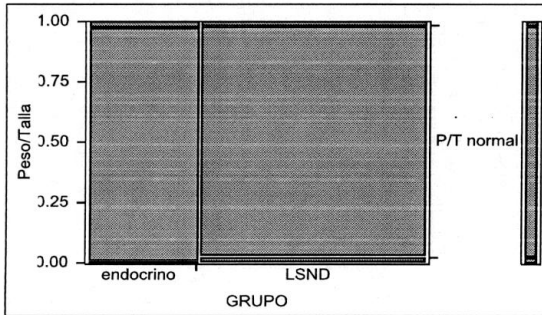


Frecuencia

Nivel	Número	Prob
PE < 2DS	105	0.05284
PE > 2DS	11	0.00554
PE Normal	1871	0.94162
Total	1987	1.00000

FIGURA 1.1.

Comparación de la frecuencia de alteración en los registro del peso para la talla estandarizados según grupo



GRUPO por Peso/Talla

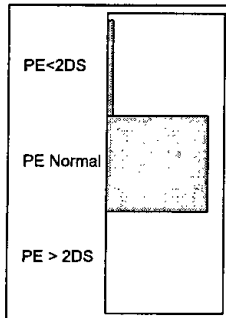
Servicio	P/T >2DS	P/T normal	P/T <2DS	
Endocrino	4	641	11	656
	0.61	97.71	1.68	
LSND	43	1266	22	1331
	3.23	95.12	1.65	
	47	1907	33	1987

N 1987 DF 2 -Loglike 8.1373147 Rcuadrada (U) 0.0209

Prueba	Chicuada	Prob>Chicuada
Likelihood Ratio	16.275	0.0003*
Pearson	13.071	0.0015*

FIGURA 2.

Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador Peso/edad en el total de valoraciones.



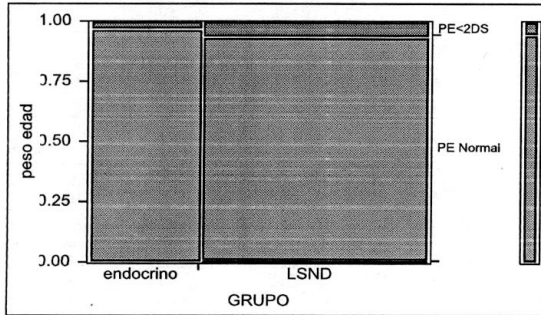
Frecuencias

Nivel	Número	Prob
PE > 2DS	11	0.00554
PE Normal	1871	0.94162
PE < 2DS	105	0.05284
Total	1987	1.00000

N Missing
788
3 Levels

FIGURA 2.1

Comparación de la frecuencia de alteración en los registro del peso para la edad estandarizados según grupo



GRUPO por peso/ edad

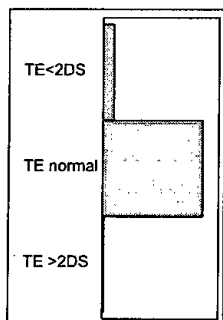
Servicio	PE > 2DS	PE Normal	PE < 2DS	
endocrino	0	637	19	656
	0.00	97.10	2.90	
LSND	11	1234	86	1331
	0.83	92.71	6.46	
	11	1871	105	1987

N	DF	-LogLike	RCuadrada (U)
1987	2	10.723667	0.0224

Prueba	Chicuada	Prob>Chicuada
Likelihood Ratio	21.447	<.0001*
Pearson	16.890	0.0002*

Figura 3.

Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador Talla/edad en el total de valoraciones.

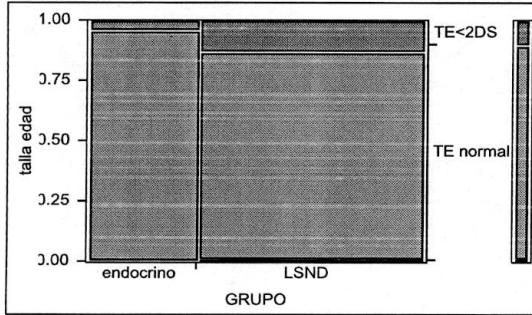


Frecuencias

Nivel	Número	Prob
TE >2DS	14	0.00705
TE normal	1772	0.89225
TE <2DS	200	0.10070
Total	1986	1.00000

FIGURA 3.1

Comparación de la frecuencia de alteración en los registro de talla para la edad estandarizados según grupo



GRUPO por talla/ edad

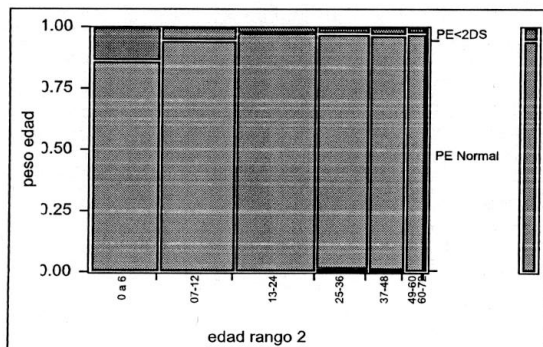
Servicio	TE >2DS	TE normal	TE <2DS	
endocrino	1	626	28	655
	0.15	95.57	4.27	
LSND	13	1146	172	1331
	0.98	86.10	12.92	
	14	1772	200	1986

N	DF	-LogLike	Rcuadrada (U)
1986	2	23.790130	0.0326

Prueba	Chicuada	Prob>Chicuada
Likelihood Ratio	47.580	<.0001*
Pearson	41.241	<.0001*

Figura 4.

Frecuencia de alteraciones en el indicador peso para la edad según el rango de edad de los niños.



Grupo por peso/ edad

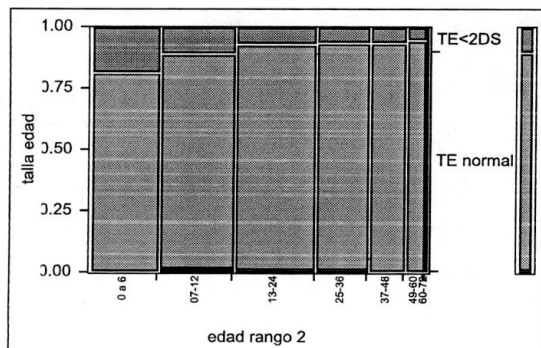
Edad	PE > 2DS	PE Normal	PE < 2DS	
0 a 6	1	352	56	409
	0.24	86.06	13.69	
07-12	2	419	23	444
	0.45	94.37	5.18	
13-24	2	477	9	488
	0.41	97.75	1.84	
25-36	4	299	7	310
	1.29	96.45	2.26	
37-48	2	203	7	212
	0.94	95.75	3.30	
49-60	0	113	3	116
	0.00	97.41	2.59	
60-72	0	8	0	8
	0.00	100.00	0.00	
73-84	0	0	0	0
	11	1871	105	1987

N 1987 DF 12 -LogLike 36.605402 Rcuadrada (U) 0.0765

Prueba	Chicadrada	Prob>Chicadrad
Likelihood Ratio	73.211	<.0001*
Pearson	83.805	<.0001*

Figura 4.1

Frecuencia de alteraciones en el indicador talla para la edad según el rango de edad de los niños.



Grupo por talla/ edad

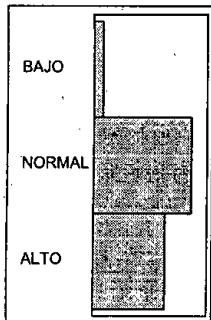
Count	TE >2DS	TE normal	TE <2DS	
0 a 6	1 0.24	332 81.17	76 18.58	409
07-12	6 1.35	389 87.61	49 11.04	444
13-24	5 1.03	447 91.79	35 7.19	487
25-36	2 0.65	288 92.90	20 6.45	310
37-48	0 0.00	198 93.40	14 6.60	212
49-60	0 0.00	110 94.83	6 5.17	116
60-72	0 0.00	8 100.00	0 0.00	8
73-84	0 .	0 .	0 .	0
	14	1772	200	1986

N 1986 DF 12 -LogLike 27.432839 RScuadrada (U) 0.0376

Prueba Chicuadrada Prob>Chicuadrad
Likelihood Ratio 54.866 <.0001*
Pearson 55.801 <.0001*

Figura 5.

Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador T3 Total

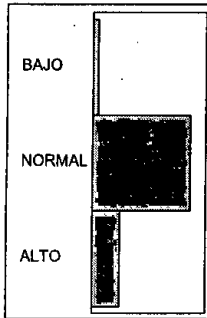


Frecuencias

Nivel	Número	Prob
ALTO	750	0.40236
NORMAL	1023	0.54882
BAJO	91	0.04882
Total	1864	1.00000

Figura 6.

Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador T3 Libre

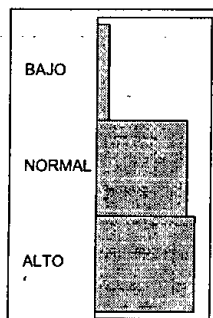


Frecuencias.

Nivel	Número	Prob
ALTO	390	0.20934
NORMAL	1392	0.74718
BAJO	81	0.04348
Total	1863	1.00000

Figura 7.

Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador T4 Total

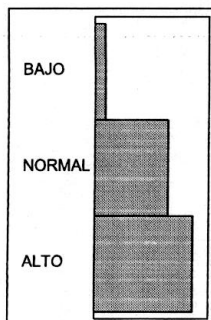


Frecuencias

Nivel	Número	Prob
ALTO	1025	0.48833
NORMAL	950	0.45260
BAJO	124	0.05908
Total	2099	1.00000

Figura 8.

Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador T4 Libre

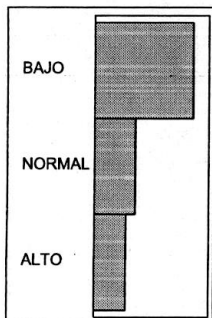


Frecuencias

Nivel	Número	Prob
ALTO	1142	0.53893
NORMAL	851	0.40160
BAJO	126	0.05946
Total	2119	1.00000

Figura 9.

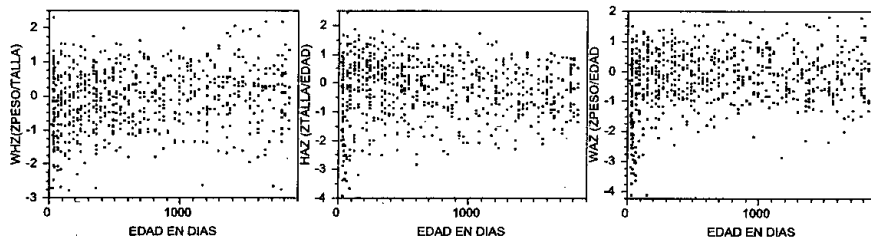
Distribución de frecuencias de valores normales y fuera de rango en el indicador TSH



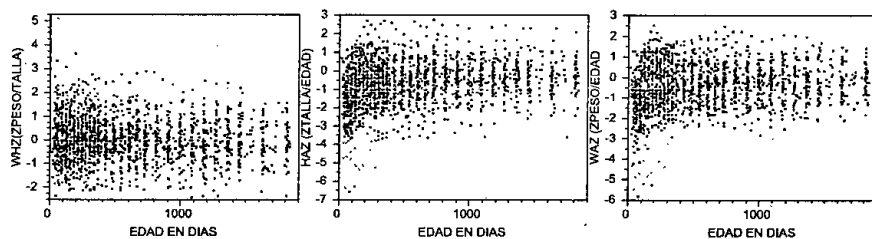
Frecuencias

Nivel	Número	Prob
ALTO	391	0.18305
NORMAL	514	0.24064
BAJO	1231	0.57631
Total	2136	1.00000

Matriz de correlación entre las puntuaciones Z obtenidas en cada uno de los registros somatométricos de los niños del grupo de Endocrino



Matriz de correlación entre las puntuaciones Z obtenidas en cada uno de los registros somatométricos de los niños del grupo del LSND



REFERENCIAS.

1. Calzada R, Pérez R, et al. Longitudinal assessment of L-T4 therapy for congenital hypothyroidism: differences between athyreosis vs. ectopia and delayed vs. normal bone age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000. 13; 1:63-69.
2. Pantiotou S, Stanhope R, Uruena M, et al. Growth prognosis and growth after menarche in primary hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood* 1991. 66: 838-840.
3. Grant D. Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Archives of Disease Childhood* 1994. 70:464-468.
4. Zvidickerman. Prepuberal and puberal growth timing and duration of puberty attained adult height in patients with congenital hypothyroidism detected by the neonatal screening programme- a longitudinal study. *Clinics Endocrinology* 1997. 40: 649-654.
5. Vela Amieva M, Gamboa S, et al. Epidemiología del Hipotiroidismo Congénito en México. *Revista de Salud Pública de México* 2004.46; 2:141-147.
6. Vela Amieva M, Gamboa S, Aguirre B, et al. Tamiz Neonatal del Hipotiroidismo Congénito en México. Frecuencia en los últimos 10 años. *Acta Pediátrica de México* 2000. 21: 110-112.
7. Bueno Lozano B, Ruiban F, Reverte B, et. Al. Fiabilidad de los métodos de predicción de la talla adulta en pacientes con Hipotiroidismo Congénito Primario. *Anales Españoles de Pediatría* 1997. 47; 6:595-600.
8. M. Pombo. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Mc Graw-Hill 3a edición 2002. p 533
9. Aronson R, Ehrlich R, Bailey J et al. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *The Journal Of Pediatrics* 1990. 116; 1: 33-37.
10. Cassio A, Caonario E et al. Treatment for Congenital hypothyroidism Thyroxine alone or Thyroxine plus Triiodothyronine. *Pediatrics* 2003. 111; 5: 1055-1060.

11. Van Vliet, G, Larroque B, Supernant K, et al. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *The Journal Clinical Endocrinology and metabolism* 2003. 88;5:2009-2013.
12. Selva K, Mandel S, Rien L, BS et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism *The Journal of Pediatrics* 2002. 141; 6:786-792.
13. Hopwood NJ. Treatment of the Infant with Congenital Hypothyroidism *The Journal of Pediatrics* 2002. 141; 6:752-754.
14. Chiesa A, Gruñeiro L, Keselman A, et al. Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment. *Journal of Pediatric endocrinology* 1994. 7;3:211-217.
15. Calzada R, García F, Pérez R, et al. Tratamiento del Hipotiroidismo congénito: efecto de las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas. *Acta Pediátrica de México* 1998. 19; 5:237- 238.
16. Moore Keith J. *Embriología Clínica*. 4ª edición 1988. Ed. Interamericana. pp. 203-204.
17. Calzada R, García Cruz. Hipotiroidismo Congénito. *Acta Pediátrica de México* 1998. 17; 6: 360-363.
18. Morin A, Guimarey L, Apezteguia M et al. Linear Growth In Children With Congenital Hypothyroidism detected by Neonatal Screening and Treated Early: a Longitudinal Study. *Journal Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002- 15; 7: 973-977.
19. Brook C. The Effect of Initial Dose of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism on Final Height. *Clinical Endocrinology* 1997. 47: 655-656.
20. Salerno M, Micillo M, Salvatorre D et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital Hypothyroidism detected by Neonatal Screening. *European Journal of Endocrinology* 2001. 145:377-383.
21. Bongers J, Koot H et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatrics* 2000. 136;3: 292-297.
22. Casado de Frias E, Rubial JL, Revderte F et al. Evolution of Height and Bone Age in Primary Congenital Hypothyroidism. *Clinics of Pediatrics* 1993. 32:426-432.

23. Dussault J. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999. 84;12:4332-433.
24. Calzada R. Crecimiento del Niño. Fundamentos Fisiopatológicos. Mc.Graw-Hill 1° Edición 1998. pp.12
25. Leger J, Czernichow P. Congenital hypothyroidism: decreased growth velocity in the first weeks of life. *Biology Neonate* 1989. 55:218-223.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

1. ELABORACION DEL PROTOCOLO	JUNIO DEL 2012
2. REVISION DE EXPEDIENTES PARA IDENTIFICAR CASOS QUE CUMPLAN CRITERIOS DE INCLUSION	JULIO DEL 2012 A SEPTIEMBRE DEL 2012
3. REGISTRO DE LOS DATOS SOMATOMETRICOS EN BASE DE DATOS.	JULIO DEL 2012 A SEPTIEMBRE DEL 2012
4. ANALISIS DE LA BASE DE DATOS	OCTUBRE DEL 2012 A NOVIEMBRE DEL 2012
5. REDACCION DE RESULTADOS.	ENERO DEL 2013 A MARZO DEL 2013
6. DISCUSIÓN.	ABRIL DEL 2013