

104  
2ej

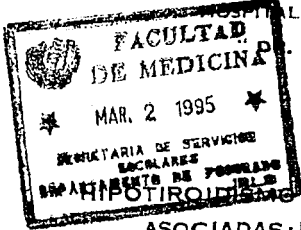
11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GOMEZ"



HIPOTIROIDISMO CONGENITO Y ALTERACIONES ASOCIADAS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS

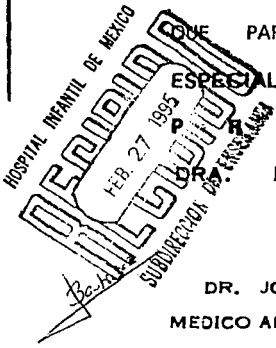
TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:  
MARGARITA NAVA FRIAS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE JESUS BAUTISTA ROJAS  
MEDICO ADSCRITO A LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINAS



MEXICO, D.F.

1991

FALLA DE ORIGEN

1995



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
EMBRIOLOGIA	3
ANATOMIA	5
HIPOTIROIDISMO CONGENITO	18
MATERIAL Y METODOS	30
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	30
DEFINICION DE VARIABLES	30
RESULTADOS	33
CONCLUSIONES	36
CUADROS Y FIGURAS	38
BIBLIOGRAFIA	50

## **A G R A D E C I M I E N T O S**

### **A ROBERTO:**

Por dejarme ser yo misma, y su apoyo incondicional en los momentos más difíciles de mi vida.

### **A MIS HERMANOS Y A MIS PADRES**

Por su gran amor

### **AL DR. JOSE JESUS BAUTISTA ROJAS**

Por su gran paciencia y ayuda en la elaboración de este trabajo.

### **A MI GRAN AMIGA DULCE**

Por que siempre conté con su compañía y palabras de aliento.  
; por ser mi mejor amiga !

**ESPECIALMENTE A TODOS LOS NIÑOS DE MEXICO**

## INTRODUCCION

El hipotiroidismo congénito es un trastorno frecuente en la edad pediátrica. Se calcula que aproximadamente nace un niño con hipotiroidismo congénito por cada 3000 a 4000 recién nacidos vivos (1-6). Presenta una notable predilección por el sexo femenino con una relación de 3:1. Se sabe que las hormonas tiroideas regulan el metabolismo corporal y son indispensables para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, principalmente durante los primeros meses de la vida, de tal forma que es una verdadera urgencia identificar las manifestaciones clínicas en edades tempranas, principalmente durante los primeros 3 meses de vida, para así evitar el daño neurológico irreversible, que tiene relación directa con la edad en que se inicia el tratamiento sustitutivo (4-6).

Los datos clínicos de los pacientes afectados son sutiles, de tal forma que el diagnóstico temprano se retrasa especialmente en el periodo de recién nacido. Conforme se retrasa el diagnóstico y el paciente no recibe tratamiento, es posible observar una detención de casi todos los procesos de crecimiento y desarrollo, y dependiendo de la cantidad de tejido tiroideo funcionando serán evidentes los estigmas del hipotiroidismo.

Dado que la glándula tiroides se desarrolla simultáneamente con otros órganos, y que las hormonas tiroideas afectan el metabolismo celular, se considera que los niños con hipotiroidismo congénito tienen un riesgo

elevado de presentar malformaciones extratiroides.

Existen algunos reportes de la literatura donde se menciona que éstos pacientes presentan algún tipo de alteración extratiroides concurrente con una frecuencia variable.

#### **OBJETIVOS**

Conocer la frecuencia y tipo de alteraciones asociadas a hipotiroidismo congénito en pacientes pediátricos ingresados al Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" durante el período comprendido de enero de 1979 a enero de 1989.

#### **TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio de revisión de casos que por la forma de recolectar los datos es de naturaleza retrospectiva y transversal.

## ANTECEDENTES

### EMBRIOLOGIA DE LA GLANDULA TIROIDES

El tiroides fetal se inicia como un engrosamiento del epitelio de la base de la lengua, mediante proliferación e invaginación del endodermo medial del intestino anterior a nivel de la primera y segunda bolsas faríngeas, apareciendo como un divertículo en forma de saco situado en la línea media de la superficie ventral de la faringe. El esbozo tiroideo lateral surge de la cuarta bolsa y queda incorporado en el esbozo medial(1,2). Al final de la cuarta semana, queda casi de inmediato bilobulado contrayéndose la región faríngea hasta convertirse en un tallo estrecho y hueco quedando ambos lóbulos conectados, este tallo recibe el nombre de conducto tirogloso. El conducto tirogloso forma un tallo sólido que empieza a atrofiarse hacia la sexta semana. A partir de la retención y crecimiento del extremo inferior del conducto tirogloso puede formarse el lóbulo piramidal del tiroides. El lóbulo piramidal suele experimentar una atrofia gradual. Hacia el final de la séptima semana el tiroides se traslada a una posición situada a nivel de la tráquea en desarrollo. Durante la octava semana de desarrollo comienza la formación de los folicúlos tiroidales. Dichos folicúlos adquieren coloide hacia el tercer mes y al llegar al final del cuarto mes los nuevos folicúlos se originan sólo a través de gemación y subdivisión de todos aquellos que ya están presentes (1,2).

gemación y subdivisión de todos aquellos que ya están presentes (1,2). El mesénquima que rodea el primordio tiroideo se diferencia en estroma de la glándula y en su delgada capa fibroelástica propia (1-3).

Las glándulas paratiroides derivan de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. El cuerpo ultimobranquial deriva de una porción de la cuarta bolsa faríngea, éste migra al tiroides donde da origen a las células "C" de la glándula tiroides. La evidencia disponible indica que estas células C son el origen de la calcitonina(1).

Las variaciones que implican el desarrollo del tiroides son de dos tipos:

1. Falta de desarrollo de la glándula tiroides, que da origen a un hipotiroidismo congénito.
2. Diferenciación en localizaciones anormales, incluyendo persistencia de un conducto o tracto tirogloso. Lo que representa un paro en el descenso habitual como parte o totalidad del tiroides hasta la localización habitual.

El conducto tirogloso suele atrofiarse por completo, cuando no lo hace, puede formarse una masa quística en la línea media del cuello, localizada entre la base de la lengua y el hueso hioides. De tal manera que si un paciente presenta una masa quística que aumente de tamaño localizada en la línea medial del cuello sugiere la presencia de un quiste tirogloso. Estos quistes pueden contener tejido tiroideo capaz de concentrar radioisótopos. Tales quistes deben ser extirpados quirúrgicamente (1).



## ANATOMIA

La glándula tiroides es bilobulada y los lóbulos están conectados mediante un istmo. El istmo suele estar situado sobre la región del segundo a cuarto cartilagos traqueales. El lóbulo derecho del tiroides es a menudo el mayor de los dos lóbulos en los niños. El lóbulo derecho también tiende a agrandarse más que el lóbulo izquierdo en trastornos asociados con un aumento difuso en el tamaño (1,3).

El peso de la glándula tiroides "normal" en niños varía de una región del mundo a otra y parece ser mayor en zonas de relativa deficiencia de yodo. Dentro de los Estados Unidos, se encuentran variaciones regionales. Puesto que el peso constituye un importante criterio en el diagnóstico patológico del bocio, estas variaciones regionales, así como las variaciones asociadas con la edad deben ser reconocidas (1,3).

## SINTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

El sustrato para la síntesis de hormonas tiroideas T4 y T3 son el yodo y los aminoácidos. Durante la biosíntesis de las hormonas tiroideas se presentan las siguientes etapas: 1) síntesis de tiroglobulina, 2) captación de yoduros, 3) oxidación de yoduros, 4) organificación del yoduro, 5) acoplamiento de las yodotirosinas 6) almacenamiento de la tiroglobulina, 7) liberación de las hormonas tiroideas, 8) desyodinación de las yodotirosinas (2,3,4).

El yodo penetra en el organismo a través del intestino y entra a formar parte de las reservas de yodo del organismo. A partir de estas reservas, el yodo es eliminado mediante atrapamiento en las células foliculares de la glándula tiroidea o es excretado por la orina. Inmediatamente después de la entrada de yodo en el tiroides, tiene lugar la desyodación de compuestos orgánicos. Esto depende de la oxidación del yoduro en yodo. La yodación secuencial de moléculas de tirosina contenidas en la tiroglobulina, primero en la posición tres y luego en la posición cinco, no tarda en producirse para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Estas tirosinas yodadas, que son partes componentes de la tiroglobulina se unen con la liberación de alanina y la formación de T4 y T3 (2-4).

Las proteasas y peptidasas digieren la tiroglobulina liberando yodotirosina y yodotironinas. Una enzima deshalogenada actúa sobre la MIT y la DIT "libres" liberando yodo y tirosina, los cuales son incorporados en la síntesis de la hormona tiroidea (1,2).

La tiroglobulina, que es el sustrato de la reacción de yodación, es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 650,000 y consta de aminoácidos conectados en enlaces peptídicos. Dentro de la tiroglobulina, la relación habitual entre DIT:MIT es de aproximadamente 2:1 y la de T4:T3 es de aproximadamente 3:1. Los aminoácidos yodados en la tiroglobulina son almacenados en los coloides durante un período variable de tiempo, dependiendo del nivel

de la actividad de la glándula tiroides. Este período de almacenamiento puede prolongarse de 2 a 3 meses en seres humanos normales (1,2).

#### FUNCION DE LA GLANDULA TIROIDES

La principal función de la glándula tiroides es la de concentrar yoduros, combinarlos con tirosina para la síntesis de hormonas tiroideas y almacenarlas para posteriormente ser liberadas según las necesidades del organismo.

La función tiroidea es evidente alrededor de las 12 a 14 semanas de gestación, demostrada por la presencia de TSH (hormona estimulante del tiroides) así como por la capacidad para acumular y concentrar yodo. La organificación del yodo con síntesis de tiroxina y triyodotironina se inicia alrededor de las 14 semanas de gestación (1,2). Los mecanismos fetales de retroalimentación hipotalámica-hipofisaria actúan en la última mitad del embarazo y la tiroides fetal responde a la tirotrófina (TSH). El eje hipotálamico-hipofisario-tiroides fetal empieza a desarrollarse hacia finales del primer trimestre y la maduración continúa en el segundo trimestre. La concentración de TSH en la glándula hipofisaria fetal y en el suero es muy baja antes de las 18 semanas y aumenta entre las 18 a las 24 semanas. La activación del eje hipofisario-tiroideo fetal en esta época es presumiblemente mediatizada por la TRH. La glándula se desarrollará y almacenará coloide

a la vez que sintetizará pequeñas cantidades de hormonas en ausencia de glándula hipofisaria. El tiroides fetal es capaz de fijar yodo y concentrar yodo radiactivo hacia las 10 semanas de gestación. Esto es importante por que la administración materna de cantidades terapéuticas de yodo radiactivo a partir de la decima semana de gestación puede dar origen a una radiotiroidectomía fetal y grave hipotiroidismo congénito (1,2).

El T4 sérico fetal puede medirse en bajas concentraciones hacia la undécima a duodécima semana de gestación, lo que sugiere que aparece en la circulación aproximadamente una semana después de la iniciación de la síntesis hormonal intratiroidea. A partir de las 18 a 20 semanas de gestación, el T4 sérico aumenta progresivamente hasta el término de la gestación, en cuyo momento el nivel medio de T4 es de  $11,2 \pm 0,43 \mu\text{g/dL}$ . La tiroxina libre sérica fetal (T4F) aumenta a medida que aumenta la edad gestacional, siendo la T4F media de  $2,9 \pm 0,1 \text{ ng/dL}$ . Los niveles séricos de T3 en el feto de menos de 24 semanas de edad se encuentran por debajo de los límites detectables de radioinmunoensayo ( $<15 \text{ ng/mL}$ ), pero gradualmente aumentan hasta los niveles de término de  $50 \text{ ng/dL}$ . Esto constituye un estado de deficiencia relativa de T3 (1).

Recientes estudios han demostrado que la 3,3',5' triyodotironina (T3 inversa, RT3) es un componente normal del suero humano y que el metabolismo extratiroideo de T4 es una importante fuente de RT3 en seres humanos. La glándula

tiroides fetal contiene sólo pequeñas cantidades de RT3 y parece que la mayor parte de RT3 procede de la monodesyodación de T4 en tejidos periféricos. La RT3 posee una actividad metabólica mínima en comparación con T4 y T3 (1,2). El metabolismo de T4 fetal difiere notablemente del observado durante la vida extrauterina en el sentido de que T4 es metabolizado predominantemente en RT3 en vez de en T3 como en la vida postnatal. Las concentraciones de RT3 en sangre fetal y las tasas de producción de RT3 son altas, mientras que las tasas de producción de T3 y T4 en sangre fetal son bajas. Las concentraciones de T4, T3 y de TSH en el líquido amniótico no guardan una adecuada correlación con el estado tiroideo fetal. Como contraste, los niveles de RT3 en el líquido amniótico son relativamente altos hacia las 15 semanas de gestación y parecen ser de origen fetal. Los datos obtenidos de estudio efectuados durante el embarazo sugieren que la placenta es relativamente impermeable a las hormonas tiroideas y a la TSH. Las concentraciones de TSH, T4, FT4; y T3 y FT en la sangre fetal no guardan correlación con los valores normonales maternos obtenidos al mismo tiempo en cualquier época del embarazo (1,2).

La secreción de las hormonas tiroideas se encuentra bajo control hipotalámico-hipofisario. El hipotálamo segrega un tripéptido, la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) que es una piroglutamil-histidil-prolinamida, que provoca liberación de TSH por la hipófisis. La TRH es producida por varios núcleos hipotalámicos y es segregada en el sistema

portal hipofisiario y transportada al lóbulo anterior de la hipófisis. Aquí la TRH interactúa con receptores de la membrana celular en el tirotrofo, dando origen de forma secuencial a la activación de la adenilciclase, a un aumento de la producción de AMP cíclico y a un aumento en la secreción de TSH (1-3).

Existen dos tipos de patrones de liberación de la TSH: el primero es el de una breve liberación episódica a intervalos de 1 a 3 horas; el segundo patrón de liberación es el de variaciones circadianas en las que se producen picos máximos nictemerales que son de mayor duración y amplitud que los picos de secreción brevemente episódica. La TSH ejerce su efecto al combinarse con receptores específicos situados en la membrana de las células tiroideas, esto activa la adenilciclase que convierte el ATP intracelular en AMP cíclico lo cual da origen a la estimulación de la producción de T3 y T4 (1-3).

A nivel de hipófisis, bajos niveles de hormonas tiroideas circulantes originan un aumento en la secreción de TSH, mientras que niveles elevados de hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH. Cada paso de la biosíntesis de hormonas tiroideas y su liberación, desde la acumulación de yodo hasta la proteólisis de la tiroglobulina, se encuentra bajo la influencia de la TSH. A su vez las hormonas tiroideas ejercen un control de retroalimentación negativa de la respuesta de la TSH y ésta sobre la TRH a nivel hipotalámico (1-3).

#### TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

T4 y T3 son transportados en gran parte en el plasma combinadas con 3 proteínas plasmáticas de transporte. Aproximadamente el 75% del T4 sérico se une a una interalfa globulina (globulina transportadora de tiroxina o TBG); el 20% está unida a la albúmina y el 5% a una prealbúmina, prealbúmina transportadora de tiroxina (TBPA). Además, una pequeña cantidad de T4 se encuentra laxamente adherida a glóbulos rojos. Se calcula que aunque T4 libre y combinada se encuentran en equilibrio, una pequeña fracción que varía de 0,016 a 0,064% de la T4 circulante total no se encuentra combinada; y esta diminuta fracción es conocida como "tiroxina libre" (FT4). Aunque cuantitativamente insignificante, la concentración de hormona libre indica más exactamente el estado metabólico del individuo, ya que sólo en esta forma puede atravesar las membranas celulares y ejercer su función (1-3).

#### EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE LOS PROCESOS METABOLICOS

Las hormonas tiroideas actúan sobre el crecimiento, desarrollo y múltiples procesos metabólicos, influyen en la concentración y actividad de numerosas enzimas; metabolismo de los sustratos; vitaminas y minerales; regulan la secreción y degradación de casi todas las hormonas y la respuesta de los tejidos blanco.

Como consecuencia, se puede afirmar que ningún tejido u órgano escapa del efecto de la carencia o exceso de las hormonas tiroideas. El mecanismo de estimulación no está claro; pero las hormonas parecen actuar sobre el proceso de transferencia de electrónes, que producen energía en los sistemas enzimáticos respiratorios de las mitocondrias. Las hormonas tiroideas están implicadas en la transcripción del RNA mensajero, probablemente a través del AMP cíclico. No existe un sitio único de acción, lo que explica la variedad de cambios fisiológicos que provocan las hormonas tiroideas (1).

**1) Efectos sobre la calorificación:**

Una clásica acción de las hormonas tiroideas es su efecto estimulador de la calorificación, que se refleja en un aumento en el consumo de oxígeno.

**2) Efectos sobre el metabolismo proteico:**

Los efectos sobre la síntesis proteica son parcialmente responsable de la respuesta calorífica y la síntesis potenciada de enzimas específicas.

**3) Efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos:**

Las hormonas tiroideas regulan la magnitud de las acciones glucogenolíticas e hipergluceantes de la epinefrina, al potenciar la respuesta del sistema adenilato-ciclasa/AMPC, y regular los efectos de la insulina sobre la glucogénesis y la utilización de la glucosa.

**4) Efectos sobre el metabolismo lipídico:**



Las hormonas tiroideas estimulan todos los aspectos del metabolismo de los lípidos: su síntesis, movilización y degradación, por lo cual, el efecto más notable del déficit hormonal es un aumento de los depósitos de grasas y de su disminución en el plasma. Esto es verdad con los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol.

**5) Efectos sobre el metabolismo de las vitaminas:**

Por sus efectos estimuladores de los procesos metabólicos, las hormonas tiroideas aumentan la demanda de coenzimas y vitaminas.

**6) Interacciones con el sistema nervioso simpático:**

Cabe la posibilidad de que las hormonas tiroideas potencien la sensibilidad tisular a las catecolaminas, al aumentar la magnitud de la respuesta de estimulación de la adenilato-ciclase (1).

**CAMBIOS FISIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS TIROIDAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO PARA MEDIRLOS**

**1) HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES**

La determinación de las concentraciones séricas de TSH pueden realizarse mediante radioinmunoensayo. En el niño recién nacido los niveles de TSH en sangre del cordón umbilical son más elevados que los encontrados en sangre materna. Los niveles de TSH en sueros del cordón oscilan entre 1,0 a 20,0  $\mu\text{U/mL}$ . Después del período neonatal, los valores normales de TSH sérico son inferiores a 10,0  $\mu\text{U/mL}$  (1-4).

## 2) PRUEBA DE TRH

La administración de TRH produce liberación de TSH a partir de las glándulas hipofisarias anteriores en niños normales, alcanzan su pico máximo de los 20 a 45 minutos, y luego disminuyen a sus niveles basales hacia las 2 horas. La prueba de TRH permite: a) Distinguir la deficiencia de TRH hipotalámica de la deficiencia de TSH hipofisaria como causa de hipotiroidismo, b) Valora la reserva hipofisaria de TSH, y c) Ofrece una prueba confirmatoria para el diagnóstico del hipertiroidismo.

## 3) PROTEINAS TRANSPORTADORAS DE TIROXINA

La capacidad transportadora de la TBG en el recién nacido es aproximadamente 1,5 veces mayor al nivel del adulto normal; en la madre es 2 veces y media mayor al nivel del adulto normal. El aumento de TBG en el recién nacido es resultado del paso transplacentario de estrógenos. El nivel de TBG es relativamente alto en niños y disminuye durante la adolescencia, alcanza los valores normales para adulto, hacia los 20 años de edad (1-3).

Los valores de la TBPA en niños recién nacidos disminuye a los 2 días y van seguidos de un ascenso hacia los 10 días de edad. Entre los 4 a 12 años de edad, la capacidad de combinación es por término medio de 59  $\mu\text{g/dL}$  de sangre. En varones adolescentes de 13 a 16 años de edad los

valores medios son alrededor de 89  $\mu\text{g/dL}$ ; éstos niveles ascienden a 115  $\mu\text{g/dL}$  a los 17 años de edad. A medida que la maduración sexual se completada en el adolescente, los valores se aproximan a los del adulto normal (1-3).

#### 4) YODO PROTEICO

El PBI es una medida de la cantidad de yodo unido a las proteínas circulantes. El PBI es normalmente de 1,0 a 1,5  $\mu\text{g/dL}$  más elevado que el yodo de la T4. Su utilidad clínica es anulada por la administración de compuestos orgánicos o inorgánicos. El PBI no debe ser empleado como prueba funcional tiroidea rutinaria (1-3).

#### 5) TIROXINA

La T4 sérico medido mediante métodos de desplazamiento (T4(D)), tales como la combinación proteica competitiva (CPB) o el radioinmunoensayo (RIA) son determinantes más específicos y exactos del nivel de T4 circulante que el PBI. Los niveles de T4 CPB en sangre del cordón umbilical oscilan entre 7,3 y 15,3  $\mu\text{g/dL}$  y son más altos que en los adultos normales. Las concentraciones séricas en prematuros son menores que las de los lactantes a término.

#### 6) TIROXINA LIBRE

Los valores de T4 libre (FT4) varían de acuerdo a la técnica que se utilice. La concentración de FT4 aumenta durante los primeros 3 días de vida, como consecuencia de la elevación de las concentraciones séricas de TSH. Los niveles en sangre del cordón umbilical varían de 2.4 a 8.4  $\mu\text{g/dL}$ . Posteriormente se mantienen en una concentración media de

4.7  $\mu\text{g/dL}$ , hasta aproximadamente los 12 años de edad. Durante la pubertad se produce una disminución para alcanzar los niveles del adulto (1-3).

#### 7) TRIYODOTIRONINA

Sus valores varían dependiendo de la técnica empleada, el nivel medio en cordón umbilical es de 49 ng; posteriormente se presenta un incremento hasta alcanzar los valores del adulto.

#### 8) CAPTACION TIROIDEA DE YODO RADIOACTIVO

La captación media en 24 horas de yodo radiactivo por la glándula tiroidea, durante los primeros 2 a 3 días de vida es de 62%. Hacia el 5o. día ésta se eleva y posteriormente retorna al valor normal del 10% al 40%. La captación tiroidea del yodo radiactivo varía según el sexo y la edad; se observa más aumentada desde la infancia hasta la adolescencia en las mujeres. Existen variaciones geográficas dependientes del contenido dietético de yodo.

#### 9) CAPTACION DE RESINAS DE 1-TRİYODOTIRONINA RADIOACTIVA

Las pruebas de captación de T3 proporcionan información acerca de los sitios de combinación existentes en la TBG (globulina transportadora de tiroxina). Evalúa la participación de T3 radiactivo entre TBG sérico y un segundo fijador, bajo condiciones de temperatura y tiempos controlados. Los resultados reportan el porcentaje captado de T3 marcada, en relación a un estándar o un control normal. Los valores normales varían según la técnica empleada y la edad (1).

#### 10) Gammagrafía tiroidea

La glándula tiroidea varía de forma, tamaño y en la distribución de su tejido funcionante según la edad, sexo y el yodo disponible. La gammagrafía puede ser realizada mediante yodo 131 o tecnecio radioactivo. La interpretación deberá hacerse al correlacionar las variaciones normales con los estados patológicos (1).

#### 11) Defectos congénitos de la globulina transportadora de tiroxina

Las alteraciones en las proteínas transportadoras de tiroxina (T4) pueden ocasionar cambios en los resultados de las pruebas funcionales tiroideas. Se han encontrado niveles bajos de T4, sugestivos de deficiencia de hormona tiroidea, y ésto no siempre correlaciona con la función tiroidea del paciente; lo cual se puede explicar por una deficiencia de TBG. Este defecto se ha identificado que es de tipo dominante ligado a X, por lo que los varones lo presentan. El diagnóstico se realiza al medir TBG sérico, RT3U o FT4-RT3U los cuales marcan los puntos de fijación de T4 disponibles en el suero. Un nivel elevado de RT3U indica que existen pocos sitios de fijación. En los pacientes con hipertiroidismo indicará que la mayoría de éstos receptores están ocupados.

Otra variedad es la elevación de TBG familiar congénita; las personas afectadas presentan altas concentraciones de T4,

pero son eutiroides. El TBG sérico está elevado, mientras el RT3U es bajo y FT4 es normal (1-3).

### HIPOTIROIDISMO CONGENITO

#### ETIOLOGIA

Las causas del hipotiroidismo congénito son numerosas e incluyen embriogénesis desorganizada, trastornos genéticos, errores en la biosíntesis de tiroxina y factores ambientales, todo lo cual puede ocasionar que la glándula tiroidea falte por completo (agenesia), esté reducida de tamaño (hipoplasia), o tenga un tamaño y forma alterada (disgenesia).

La disgenesia tiroidea es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito, en un 80% a 90% de todos los casos (1-9).

El descenso defectuoso de la glándula tiroidea se considera que es idiopático. La cantidad de tejido tiroideo ectópico presente suele ser insuficiente para prevenir el hipotiroidismo. Este tejido puede responder a la estimulación con TSH mediante un aumento de tamaño. Su localización se demuestra por medio de escintigrafía. Todos los niños con tiroidea ectópicas deberán recibir tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas antes de pensar en su extirpación quirúrgica. Esta deberá reservarse únicamente para aquellos niños en los que existe disfagia, disfonía, ulceración o hemorragia debidas a una glándula tiroidea

lingual, o sí no disminuye de tamaño tras una serie de tratamiento con hormonas tiroideas. En un gran porcentaje de madres de niños con hipotiroidismo congénito, se encuentran anticuerpos antitiroideos circulantes, éstos pueden cruzar la placenta. Su verdadera participación sobre el desarrollo de hipotiroidismo aún no se ha identificado (4-8).

El hipotiroidismo secundario a deficiencia enzimática hereditaria, que impide la síntesis de T4 y T3, puede manifestarse como bocio eutiroidico o hipotiroidismo con bocio (1-3).

El síndrome de Pendred consiste en un bocio debido a defecto en la peroxidasa con eutiroidismo o hipotiroidismo leve con sordera nerviosa (1-2).

#### TIPOS DE HIPOTIROIDISMO

Es útil clasificar al hipotiroidismo en los siguientes subgrupos (1-3):

##### CONGENITO

- 1.-Agnesia de la glándula tiroides (cretinismo atiroideo) o disgenesia de la misma (hipoplasia tiroidea, ectopia tiroidea).
- 2.-Hipotiroidismo bocioso endémico.
- 3.-Errores innatos de la síntesis de tiroxina (cretinismo bocioso familiar).
- 4.-Insensibilidad del órgano terminal a las hormonas tiroidea.
- 5.-Insensibilidad tiroidea a la tirotrófina.
- 6.-Deficiencia de TRH.

7.-Deficiencia de TSH.

8.-Paso transplacentario de fármacos, sustancias químicas o agentes antitiroideos (I-131, metimazol, propil tiouracilo).

9.-Defectos enzimáticos.

#### ADQUIRIDO

1.-Hipotiroidismo inducido por drogas.

2.-Extirpación quirúrgica.

3.-Secundario a la administración de I-131.

4.-Inducido por bociógenos: exceso de yodo, propil tiouracilo, metimazol, cobalto, PAS.

5.-Autoinmunidad: tiroiditis linfocitaria crónica

#### EPIDEMIOLOGIA

El hipotiroidismo congénito se considera como la alteración endocrinológica más frecuente vista en la edad pediátrica. Se ha estimado que aproximadamente, nace un niño con hipotiroidismo congénito por cada 3000 a 5000 recién nacidos vivos (1-10). En el Hospital Infantil de México Federico Gómez ocupa alrededor del 25% de la consulta de endocrinología (11). Hay predilección por el sexo femenino con una relación de 2 a 3:1 varón, sin que se pueda explicar éste hecho.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS

Los recién nacidos presentan pocos signos y síntomas de la carencia de hormonas tiroideas, por lo que el diagnóstico clínico se suele retrasar (4-13). Los pacientes pediátricos con hipotiroidismo difieren en su aspecto de acuerdo a la edad y duración de la deficiencia, antes de



instituir el tratamiento. En el paciente con cretinismo atirético completo, los síntomas pueden estar presentes al nacimiento, pero más frecuentemente se detectan durante los primeros dos meses de vida. De acuerdo a la cantidad de tejido tiroideo funcionante, serán más o menos evidentes los estigmas de hipotiroidismo, una deficiencia severa mostrará el típico cuadro del cretino con deficiencia mental profunda (7-13). Las alteraciones sugestivas de hipotiroidismo que con más frecuencia se suelen encontrar en los primeros meses son: fontanela posterior amplia, dificultad respiratoria, hipotermia, cianosis periférica, somnolencia, hipoactividad, dificultad en la alimentación, constipación, distensión abdominal con vómitos, ictericia prolongada, edema y llanto ronco (10).

La dificultad respiratoria, el llanto ronco y la cianosis son producidos por el mixedema de la lengua, de la epiglotis, faringe y laringe. La macroglosia produce dificultad en la deglución y vómitos. La ictericia prolongada puede ser el único síntoma evidente en el neonato y persistir hasta por 7 semanas (11,12). La piel es pálida, seca, fría y suele observarse la presencia de moteado circulatorio. Con frecuencia se detectan soplos cardiacos que hacen sospechar en una cardiopatía congénita (9-13).

A medida que el niño crece y si no es tratado el cuadro clínico se hace característico y no ofrece dificultad diagnóstica. Los rasgos faciales se vuelven toscos; la nariz se ensancha y aplanada, y el crecimiento lineal se hace lento

en el primer mes de vida. Se produce retraso mental cuando no se efectúa el diagnóstico en forma temprana (4-13). La hipoactividad, hace que el niño deba ser despertado para las tomas de alimento. El abdomen puede observarse protuberante con hernia umbilical. Cuando el lactante no recibe tratamiento, se acentúan los síntomas; aparece edema alrededor de los ojos y en la región supraclavicular; y el cabello se vuelve seco y quebradizo (4-13).

Los pacientes que desarrollan hipotiroidismo en los primeros meses de la infancia difieren de los cretinos en cuanto a que las manifestaciones clínicas se desarrollan en forma gradual. Presentan retraso en el desarrollo lineal y en la erupción dental; piel seca, intolerancia al frío, constipación, debilidad muscular, retraso en la maduración sexual y lentitud mental. No se produce retraso mental si el hipotiroidismo se desarrolla a partir del segundo año de vida (1,4).

Algunos niños con hipotiroidismo pueden presentar el síndrome de Kocher-Debre-Semelaigne que consiste en hipertrofia muscular generalizada que dá al niño un aspecto de "Hercules". Este desaparece con el tratamiento tiroideo. La patogénesis de la hipertrofia muscular se desconoce(1,3).

#### **ALTERACIONES ASOCIADAS**

Dado que la glándula tiroidea se desarrolla simultáneamente con otros órganos y que las hormonas tiroideas afectan el metabolismo celular, se ha sugerido que

los niños con hipotiroidismo congénito tienen alto riesgo de malformaciones congénitas.

En un reporte del Programa de Rastreo de Hipotiroidismo "Welsh", los resultados mostraron anomalías extratiroides en el 20% de los niños con hipotiroidismo congénito, con una frecuencia de enfermedad cardíaca 14 veces mayor de lo esperado en la población general, y destacó una alta frecuencia de persistencia del conducto arterioso (PCA), comunicación interauricular (CIA) e interventricular (CIV) (14).

En otra revisión se reporta un 32% de anomalías extratiroides asociadas a hipotiroidismo congénito, de las cuales 13% de los casos fueron problemas cardíacos y 10% extracardíacos; entre los que se mencionan: ano imperforado, estenosis pilórica, fístula traqueoesofágica, páncreas anular, trisomía 21, válvulas uretrales, osteogénesis imperfecta, y reportan una mortalidad del 8%. Los autores sugieren que existan dos mecanismos que pudieran explicar esta mayor incidencia de malformaciones: 1) Un insulto embrionario común que interrumpa el desarrollo de la glándula tiroides y de otros sistemas orgánicos; 2) La deficiencia de hormonas tiroideas fetales o neonatales, que son necesarias para la maduración final de otros órganos (15).

El reporte del grupo de Nueva Inglaterra muestra una incidencia de 7.4% de anomalías extratiroides asociadas a hipotiroidismo congénito, con un 2.4% de afectación cardíaca

y 2% de trisomías, al compararlas con otros grupos de estudio y concluyen que la frecuencia varía según la población y el período de tiempo estudiado (16).

Diversos autores consideran que la frecuencia elevada de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down, puede explicarse por la resistencia a la tirotropina debida a un defecto a nivel de la adenilato-ciclasa, o por la alta incidencia de tiroiditis autoinmune (16,17).

Siebner R. y colaboradores reportan un 15.6% de anomalías asociadas a hipotiroidismo congénito en la población estudiada por ellos, 5.8% de los casos tuvieron alteraciones cardíacas principalmente defectos de septum auricular y ventricular, 3.3% dislocación de cadera con una relación hombre:mujer de 3:5, y consideran que esto se puede explicar por la afectación teratogénica durante la organogénesis, que afecta a muchos órganos, incluido el desarrollo del tiroides (18).

En los reportes encontrados en la literatura se menciona una amplia gama de alteraciones extratiroides en pacientes con hipotiroidismo congénito, entre las que se encuentran: el síndrome de Beckwith-Wiedemann (19), síndrome de Down (16,17,20), pseudoxantoma elasticum (21), síndrome de Laurence-Moon-Biedl (22), "síndromes desconocidos" que se caracterizan por hipotiroidismo congénito, blefarofimosis, nariz globosa, labio superior delgado y micrognatia (3 casos reportados) (23) y asociación CHARGE caracterizada por coloboma papilar bilateral, enfermedad cardíaca congénita,

pabellones auriculares dismórficos, sordera neurosensorial, retardo psicomotor, criptorquidia, parálisis facial y reflujo vesicoureteral (24).

#### DIAGNÓSTICO

Resulta importante mencionar que algunos autores han encontrado, que hasta el 90% de los niños con hipotiroidismo congénito presentan alguna alteración detectable por los padres durante el primer año de vida, por lo que es necesario sospechar su diagnóstico con base en las manifestaciones clínicas (10-12).

Se requiere establecer el diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento lo más pronto posible, ya que el riesgo de lesiones cerebrales aumenta conforme se retrasa éste. El diagnóstico se sospecha por la identificación de datos clínicos, por lo cual Dorantes-Alvarez, Blanco-López y cols., han propuesto un índice clínico modificado basado en sus observaciones. Ellos observaron que aproximadamente el 85% de los hipotiroideos, desde las 5 semanas de vida presentan valores superiores a 4 puntos y los niños normales en un 90% de los casos tienen un valor menor a 2 puntos. Consideran 4 puntos como sospecha de hipotiroidismo y 7 puntos como diagnóstico (11) (cuadro 1). Agregan que los datos clínicos deben ser confirmados con los exámenes complementarios.

El diagnóstico definitivo del hipotiroidismo congénito se confirma con los niveles sérico de T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, RT<sub>3</sub>U bajos y TSH elevados. En el hipotiroidismo primario los niveles de

tirotrófina (TSH) están elevados, mientras que en el hipotiroidismo secundario los niveles de TSH son indetectables (1,4).

Una ausencia o disminución en la captación tiroidea de yodo radiactivo ayuda a detectar el tejido tiroideo residual o ectópico (1-6,10).

El estudio radiográfico de la edad ósea con frecuencia es útil, porque la mitad de los niños con hipotiroidismo congénito no tienen los centros de osificación observados en condiciones normales al nacimiento. Puede observarse la presencia de disgenesia epifisiaria o de desnudamiento de las epífisis (4,7,10).

#### TRATAMIENTO

El tratamiento de sustitución con hormonas tiroideas es barato y efectivo para todos los trastornos que producen hipotiroidismo congénito. El objetivo del tratamiento consiste en establecer el eutiroidismo lo más tempranamente posible. Los preparados de hormona tiroidea disponibles son de dos tipos: de origen animal y sintéticos. Son preferibles las hormonas tiroideas sintéticas a los preparados desecados (tiroides desecado y tiroglobulina porcina purificada) (1-3). Los extractos tiroideos comerciales suelen ser preparados a partir de glándulas de vaca y de cerdo. Los preparados hormonales sintéticos disponibles se encuentran en forma de sal sódica de L-T4 (levotiroxina), L-T3 (liotironina) o una mezcla de éstos, en una proporción de 4 a 1 (liotrix). Las principales diferencias entre las dos

hormonas sintéticas radican en su potencia relativa, rapidez de inicio de acción y vida media biológica. L-T3 es aproximadamente 3 veces más potente que L-T4, su administración por vía oral es mejor absorbida, se metaboliza rápidamente por lo que sus efectos desaparecen pronto (1).

La dosis de hormonas tiroideas indicada debe ser adecuada a la edad y peso del paciente, de preferencia en toma única, aumentarse con rapidez para asegurar niveles eutiroides elevados de T4 en suero. Se recomienda precaución en el tratamiento de neonatos y lactantes severamente hipotiroideos debido a la posible presencia de un miocardio mixodematoso. Un tratamiento vigoroso puede ocasionar insuficiencia cardíaca o serias arritmias (10-13).

Cuantificar los niveles séricos de T4, es la mejor guía para ajustar la dosis. El tratamiento debe lograr que los niveles de T4 en plasma se encuentren en límite alto de la normalidad, para la edad del niño. Alrededor de 12-15  $\mu\text{g}/\text{dL}$  el primer año y de 8-12  $\mu\text{g}/\text{dL}$  después del primer año. Los niveles séricos de TSH tienden a mantenerse elevados durante varias semanas, a pesar de las concentraciones séricas adecuadas de T4. No obstante, si la TSH se mantiene elevada o aumenta después de 4 a 6 semanas de tratamiento deberá incrementarse la dosis de L-tiroxina (1-3,10-13).

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el tratamiento se aplica según el siguiente esquema: la dosis

se calcula con base en la L-tiorina sódica según la edad y peso del niño.

De RN al año = 8 a 10  $\mu\text{g}/\text{kilógramo}/\text{por día}$ ,

1 a 2 años = 6 a 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{por día}$

2 a 5 años = 4 a 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{por día}$

6 a 10 años = 2 a 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{por día}$

> 10 años = 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{por día}$ .

Los indicadores de sobredosis de hormonas tiroideas son: nerviosismo, excitabilidad, temblores, taquicardia e hipertensión. Aquellos pacientes con cardiomegalia o derrame pericárdico deben manejarse con dosis muy baja de L-tiroxina 3.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso, y mantener la monitorización intrahospitalaria durante la primera semana de tratamiento (11). Al recuperar el estado eutirodeo el niño con hipotiroidismo se vuelve más activo, así mismo debe evaluarse la curva de crecimiento, niveles séricos de T4 y TSH y edad ósea (11,12).

#### PRONOSTICO

Se conoce que en términos generales, las hormonas tiroideas regulan el metabolismo corporal y son indispensables para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, principalmente durante los primeros meses de vida, de tal forma que resulta una verdadera urgencia el identificar las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo congénito a edades tempranas, para así evitar el daño neurológico irreversible, que además, tiene relación directa con la edad en que se inicia el tratamiento sustitutivo



(10,11). El pronóstico en cuanto al desarrollo mental es menos favorable y depende de: a) edad de inicio de la deficiencia, b) duración de la deficiencia y temprana administración del tratamiento, c) gravedad de la deficiencia (1-3,7-10).

Se ha estimado que apartir del sexto mes de vida, todos los niños con hipotiroidismo tendrán coeficiente intelectual (CI) inferiores a lo normal. Transcurrido más tiempo, será posible observar una detención de casi el total de los procesos de crecimiento y desarrollo (4,5,11,12). Se ha demostrado que cuando los niños con hipotiroidismo son tratados antes de los 3 meses de edad, el 85% poseen un CI superior a 85; mientras que cuando el tratamiento se retrasa después de los 3 a 7 meses, el 85% presentan un retraso mental evidente (9-11).

Con un tratamiento temprano y apropiado, es de esperar un crecimiento y desarrollo normal y la desaparición de todos los estigmas. No es posible efectuar un pronóstico definitivo en ningún paciente a pesar de disponer de las estadísticas citadas.

**MATERIAL Y METODOS**

El presente trabajo comprende un estudio retrospectivo realizado en el Archivo Clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de todos los pacientes con hipotiroidismo congénito ingresados durante el periodo de enero de 1979 a enero de 1989.

La información clínica se obtuvo por revisión de expedientes. En todos los pacientes se revisó edad al diagnóstico, índice clínico para diagnóstico de hipotiroidismo congénito, edad ósea, gammagrafía, perfil tiroideo y anomalías asociadas.

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

Pacientes de ambos sexos, con edades de recién nacidos a 18 años en los cuales se halla corroborado el diagnóstico de hipotiroidismo congénito por índice clínico y pruebas de laboratorio para hormonas T3, T4, TSH y presenten alguna alteración extratiroidea documentada en expediente clínico.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Pacientes en los que se halla descartado hipotiroidismo congénito por exámenes de laboratorio y aquellos con hipotiroidismo congénito en los que no se halla documentado en el expediente clínico alguna alteración congénita extratiroidea asociada.

**DEFINICION DE LAS VARIABLES A ESTUDIAR:****HIPOTIROIDISMO CONGENITO:**

Cuando existe deficiencia tiroidea antes del nacimiento o en el momento de éste.

**HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO O JUVENIL:**

Quando un lactante, niño o adolescente previamente normal desarrolla subsiguientemente una deficiencia tiroidea.

**DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO:**

La determinación de hormonas tiroideas se realizó en todos los pacientes, considerandose como diagnósticas de hipotiroidismo congénito cifras de:

T3 < 70 ug/dl (normal 70 a 210ug/dl)  
 T4 < 6 ug/dl (normal 7 a 11ug/dl)  
 TSH > 5 mU/ml (normal 0 a 5.5 mU/ml).

**INDICE CLINICO TIROIDEO**

SIGNOS Y SINTOMAS.	PUNTOS
Problemas de alimentación	1
Piel seca	1
Hipotonía	1
Fontanelas amplias	1
Constipación	1
Ictericia	1
Macroglosia	3
Inactividad	3
Piel moteada	3
Facies características	3
Hernia umbilical	3
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>

**NIVELES SERICOS DE T3 Y DE T4 NORMALES:**

T3	normal	70 a 210ug/dl
T4	normal	7 a 11ug/dl
TSH	normal	0 a 5.5 mU/ml.

**ALTERACIONES ASOCIADAS:****EDAD OSEA:**

Retardada cuando los núcleos de crecimiento encontrados en la radiografía no correspondan a la edad cronológica del paciente.

**GAMMAGRAMA:**

**Agnesia de tiroides:** ausencia de tejido tiroideo

**Tejido tiroideo ectópico:** ubicación fuera del sitio normal

**Disgnesia:** tejido tiroideo de tamaño y forma alterada

**RESULTADOS.**

Se revisaron 186 expedientes de pacientes con diagnóstico corroborado de hipotiroidismo congénito, durante un lapso de 10 años. De estos 61 pacientes (32.8%) presentaron alguna anomalía asociada (cuadro 2).

Hubo predominio del sexo femenino con una relación hombre:mujer de 1:3.35 (cuadro 3).

La edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue, en el 78.68% de los casos, después de los 3 meses. Sólo un 4.91% se diagnosticó en el primer mes de vida y 16.39% antes de los 3 meses (cuadro 4).

El índice clínico para diagnóstico de hipotiroidismo se cumplió en todos los pacientes con 7 o más puntos, sólo dos pacientes tuvieron 5 y 6 puntos respectivamente colocándolos como sospecha diagnóstica, que posteriormente se confirmó por exámenes de laboratorio. Los signos y síntomas registrados en la historia clínica a su ingreso al hospital son presentados en el cuadro 5.

En todos los pacientes se realizó determinación de la edad ósea la cual fue menor a la cronológica en el 100% de los casos.

Los resultados del gammagrama tiroideo se obtuvieron de 31 pacientes. De éstos, 19 (61.29%) presentaron agenesia del tiroides; 9 (29.0%) tuvieron tejido tiroideo ectópico, y 3 (9.67%) presentaron dishormonogénesis (cuadro 6).

Se realizó electroencefalografía en 21 de estos pacientes mostrando el 100% ritmo alterado con ondas lentas

de alto o bajo voltaje, lo que traduce lesión orgánica cerebral.

Los 61 niños (32.8%) con hipotiroidismo congénito persistente tuvieron algún tipo de anomalía extratiroidea asociada (cuadro 2 y 7):

En 31 pacientes se detectó la presencia de soplo cardíaco. La evaluación cardiológica por medio de electrocardiograma, ecografía y telerradiografía de tórax confirmó la presencia de derrame pericárdico en 9 de éstos pacientes y en 19 pacientes, defectos anatómicos aislados o combinados.

Las anomalías cardíacas representaron el 21.65% de todas las alteraciones extratiroideas encontradas. Las anomalías fueron de 5 tipos: persistencia de conducto arterioso (PCA), comunicación interventricular (CIV), comunicación interauricular (CIA), coartación de la aorta y prolapso de la válvula mitral. Predominó la PCA con un 61.90% dentro de todo el grupo de cardiopatías encontradas, seguida en segundo lugar por la CIV con un 19.4%. 11 niños tuvieron PCA aislada, 1 CIA aislada, otro con CIA asociada a prolapso de la válvula mitral y otro a CIV, 3 tuvieron CIV aislada, 1 coartación de la aorta y 1 sólo miocarditis.

Nosotros encontramos una frecuencia elevada de alteraciones oculares (29.90%), en primer lugar el estrabismo con un 62.08%, de los cuales 7 pacientes ameritaron tratamiento quirúrgico.

Tres pacientes presentaron síndrome de Beckwith-Wiedemann, 2 trisomía 21 y una niña con anomalía cromosómica 47 XXX. Sólo 2 de los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann contaban con resultados de las gammagrafías que mostrarían criptotiroidismo. El índice tiroideo osciló de 10 a 21 puntos en estos 6 pacientes. De los pacientes con síndrome de Down 1 presentó PCA y otro coartación de la aorta, la paciente con la cromosopatía 47 XXX presentó PCA.

Encontramos una alta frecuencia de hernias a nivel inguinal y umbilicales (éstas últimas mayores de 0.5 cm) con 9 y 6 casos respectivamente (15.47%), sólo recibieron tratamiento quirúrgico una tercera parte de los pacientes.

Dentro de las alteraciones encontradas en extremidades están; pie equino varo 2 casos, coxa vara 2 casos, geno valgo 1 caso, geno varo 3 casos y espina bífida 1 (9.27%).

Otras alteraciones encontradas con menor frecuencia se muestran en cuadro 2.

Hubo tres defunciones (4.91%) siendo la causa de la muerte bronconeumonía y sepsis, dos de los pacientes tenían persistencia del conducto arterioso.

**CONCLUSIONES:**

1.-Las alteraciones congénitas asociadas a hipotiroidismo primario encontradas en la serie de casos revisada, mostró una incidencia de 32.79% que es similar a lo reportado por otros autores (14,15).

2.-Las malformaciones cardíacas encontradas ocuparon el primer lugar, con una frecuencia del 21.65%, que es superior a lo reportado en otras series (16). La persistencia del conducto arterioso fue el defecto más frecuentemente encontrado, seguida por los defectos septales.

3.-Detectamos un número elevado de pacientes con problemas oculares, siendo el estrabismo la principal alteración. Ameritaron corrección quirúrgica 7 pacientes. Las alteraciones a nivel oftalmológico no se encontraron mencionadas en otras series.

4.-La mayoría de nuestros pacientes con hipotiroidismo congénito presento agenesia de tejido tiroideo en el 61.29% de los casos, seguido en segundo lugar por el criptotiroidismo..

5.-En el 78.68% de los pacientes el diagnóstico se realizó después de los 3 meses de edad lo que indica que la mayoría de ellos ya presentaban grados variables de afectación del desarrollo psicomotor.

6.-El diagnóstico de certeza del hipotiroidismo congénito continúa siendo con la determinación de hormonas tiroideo y la edad ósea, sin embargo la aplicación del índice clínico



permite hacer un diagnóstico de sospecha temprano y por lo tanto un tratamiento oportuno mientras se esperan resultados confirmatorios de laboratorio.

En base a los hallazgos encontrados en este estudio de una alta frecuencia de anomalías extratiroides asociadas a hipotiroidismo congénito entre las que se encuentran los defectos cardíacos, oculares, de extremidades, pared abdominal y genopatías concluimos que todo paciente con hipotiroidismo congénito debe ser evaluado en forma integral dirigiendo nuestra atención a la detección temprana y manejo apropiado no sólo del hipotiroidismo sino también de las alteraciones asociadas.

Cuadro 1

INDICE CLINICO PARA DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO	
SIGNOS Y SINTOMAS.	PUNTOS
Problemas para la alimentación	1
Piel seca	1
Hipotonía	1
Fantanelas amplias	1
Constipación	1
Ictericia	1
Macroglosia	3
Inactividad	3
Piel moteada	3
Facies característica	3
Hernia umbilical	3
TOTAL	21

Considerandose 4 puntos sospecha, 7 puntos diagnóstico.

ref. 10

## Cuadro 2.

## PRINCIPALES ALTERACIONES CONGENITAS EN 61 NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO:

ALTERACIONES CARDIACAS:	
Persistencia de conducto arterioso	13
Comunicación interventricular	4
Comunicación interauricular	2
Coartación de la aorta	1
Prolapso de la válvula mitral	1

ALTERACIONES OCULARES:	
Estrabismo	18
Catarata congénita	1
Microftalmia	1
Ametropía	8
Glaucoma	1

SÍNDROMES:	
Síndrome 47 XXX	1
Trisomía 21	2
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	3

MISCELÁNEAS:	
Microtia	1
Hipoacusia	2
Fisura labial	1
Ausencia de úvula	1
Nódulo laríngeo	1
Banda laríngea	1
Mucocele	2
Fibroma frontal	1
Lipoma axilar	1
Meningocele cervical	1
Tórax en quilla	1
Hipertrofia congénita de píloro	1
Hipoplasia de vías biliares	1
Malrotación intestinal	1
Hernia inguinal	9
Hernia umbilical >0.5cm	6
Criptorquidia	1

\* De los pacientes con síndrome de Down uno tuvo PCA y el otro coartación de la aorta, el paciente con cromosomopatía 47 XXX tuvo PCA.

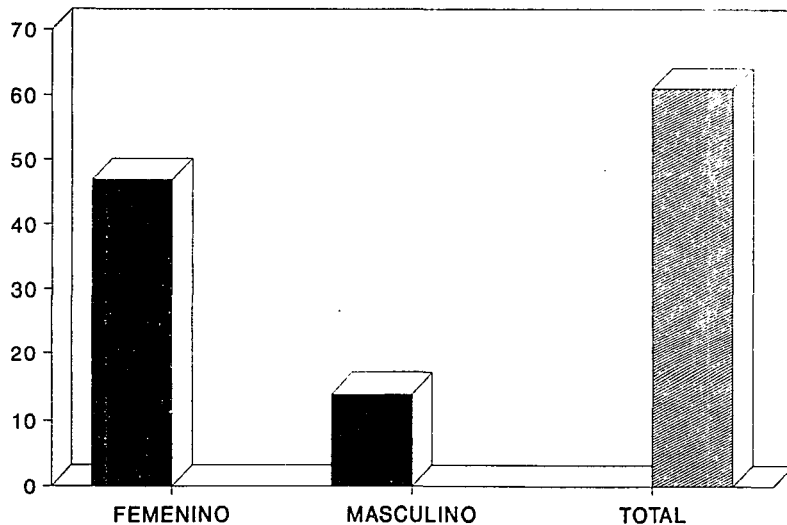
Cuadro 3.

## FRECUENCIA DE DISTRIBUCION POR SEXO

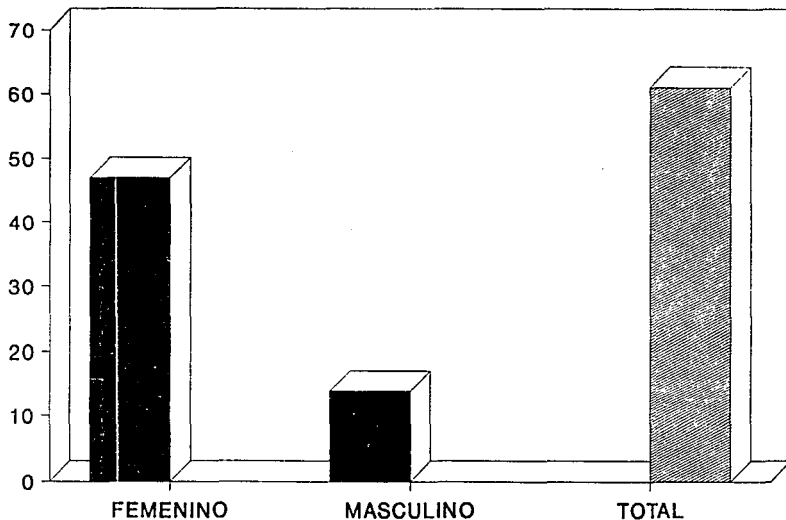
SEXO	NUMERO
Femenino	47
Masculino	14
TOTAL	61

Relación hombre:mujer 1:3.5

## PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO DISTRIBUCION POR SEXO



## PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO DISTRIBUCION POR SEXO

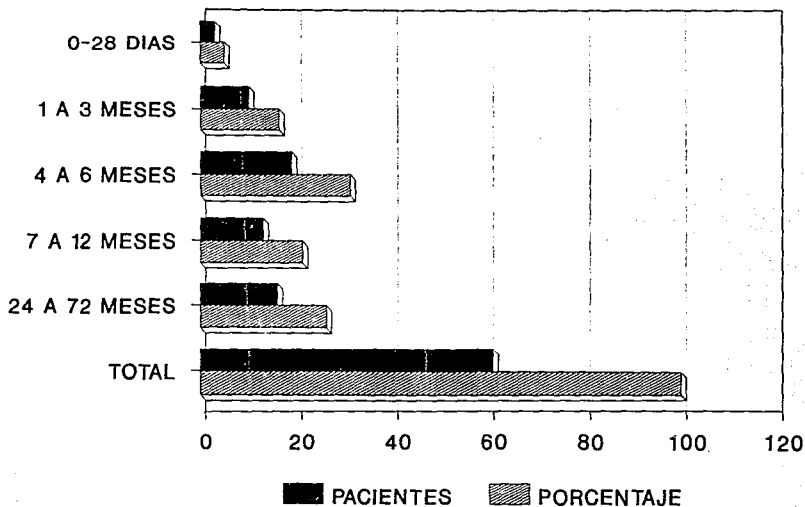


Cuadro 4.

**EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN 61 PACIENTES CON  
HIPOTIROIDISMO CONGENITO Y ALTERACIONES ASOCIADAS**

<b>GRUPO DE EDAD</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>(%)</b>
De 0 a 28 días	3	4.91
1 a 3 meses	10	16.39
4 a 6 meses	19	31.15
7 a 12 meses	13	21.31
24 a 72 meses	16	26.23
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>99.99</b>

## PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO EDAD AL DIAGNOSTICO



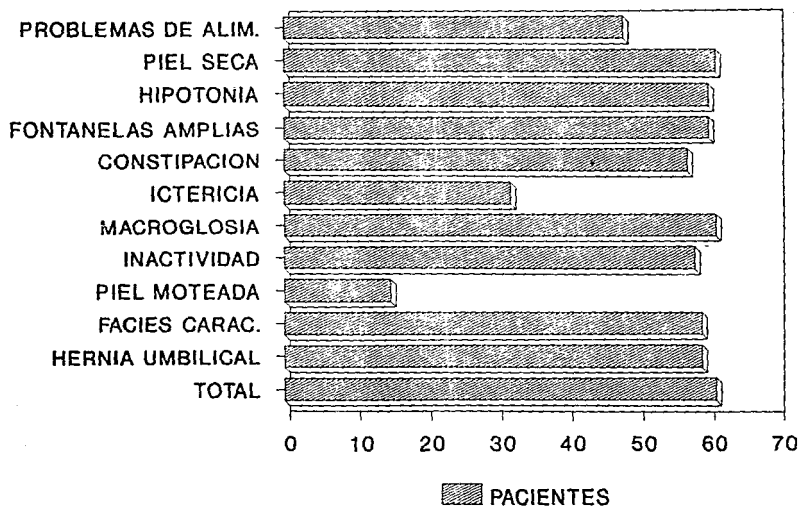


Cuadro 5.

FRECUENCIA DE SIGNOS Y SINTOMAS REGISTRADOS EN LA HISTORIA CLINICA DE 61 PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO QUE PRESENTARON ALGUN TIPO DE ANOMALIA ASOCIADA:

SIGNOS Y SINTOMAS.	PUNTOS	No. DE PACIENTES	(%)
Problemas de alimentación	1	48	78.68
Piel seca	1	61	100.00
Hipotonia	1	60	98.36
Fontanelas amplias	1	60	98.36
Constipación	1	57	93.44
Ictericia	1	32	52.45
Macroglosia	3	61	100.00
Inactividad	3	58	95.08
Piel moteada	3	15	24.59
Facies características	3	59	96.72
Hernia umbilical	3	59	96.72
TOTAL	61		

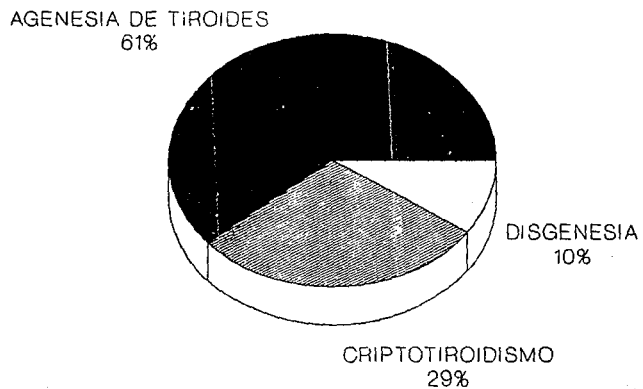
## PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO MANIFESTACIONES CLINICAS



Cuadro 6.

PACIENTES C/GAMMAGRAFIA	(%)	ALTERACION
19	61.29%	Agenesia de tiroides
9	29.03%	Tejido tiroideo ectópico
3	9.67%	Disgenesia
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>99.99%</b>

## PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO RESULTADOS DE GAMMAGRAFIAS

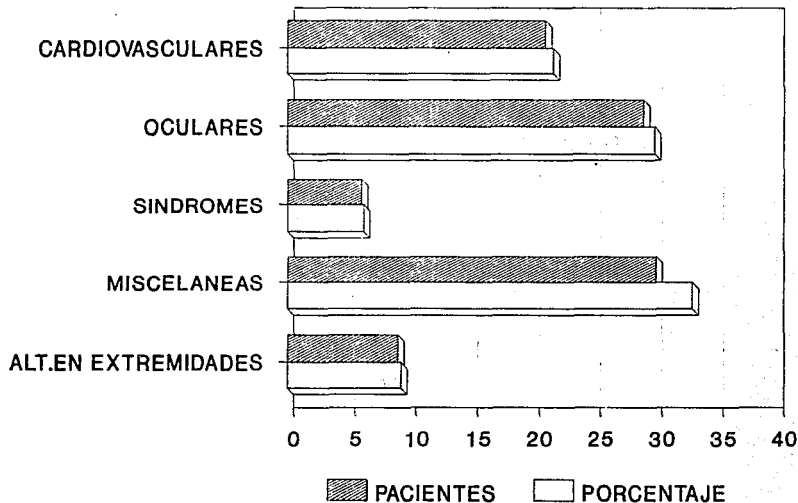


## Cuadro 7.

INCIDENCIA DE ALTERACIONES ASOCIADAS A HIPOTIROIDISMO  
CONGENITO

	(%)	No.
1. Cardiovasculares	21.65	21
2. Oculares	29.90	29
3. Síndromes asociados	6.18	6
4. Miscelaneas	32.99	30
5. Alteraciones en extremidades	9.27	9
TOTAL	99.99	95

## INCIDENCIA DE ALTERACIONES ASOCIADAS A HIPOTIROIDISMO CONGENITO



BIBLIOTECA  
DE INVESTIGACIONES  
EN SALUD  
PÚBLICA  
DE LA  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- W. Hung, G.P. August, A.M. Glasgow. Glándula Tiroides capítulo 6 En: Endocrinología Pediátrica. 1a. edición, Madrid, España: editorial Espax S.A., 1980; pp 135-189.
- 2.- Delber A. Fisher, Salomón A. Kaplan. The thyroid capítulo 3 en: Clinical pediatric endocrinology, 2a. edición, Philadelphia: editorial W.B. Saunders Company., 1990;87-126.
- 3.- Delange Francois, Czernichow Paul. Biochemistry and physiology, hypothyroidism capítulos 17,18 En: Pediatric endocrinology, physiology and pathophysiology and clinical aspects, Baltimore, Maryland: editorial Williams & Wilkins 1993;242-263.
- 4.- Molina Font J.A., Hierro F.R., capítulo 77 Patología tiroidea En: Tratado de pediatría; Manuel Cruz hernández, editorial Espaxs, 7a edición 1994, Barcelona vol. 1 pags. 982-1001.
- 5.- Muier Andrew, Daneman Denis. Thyroid scanning ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. Am J Dis Child 1988;142:214-216.
- 6.- Francis Gary, Riley William. Congenital familial transient hypothyroidism secondary to transplacental thyrotropin-blocking autoantibodies. Am J Dis Child 1987;141:1081-1083.
- 7.- Sobel E.H., Saenger P. Hypothyroidism in the newborn. Pediatrics Rev 1989;11:15-20.

- 8.- New England Congenital hypothyroidism collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *Journal of Pediatrics* 1984;104:539-544.
- 9.- Allen D.B., Hendricks A., Sieger J. Screening programs for congenital hypothyroidism *Am J Dis Child* 1988;142:232-236.
- 10.- Grant D.B., Fugle P.W., Tokar S., Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992;67:87-90.
- 11.- Blanco-López A., Amarilla T., Dorantes-Alvarez L.M., Evaluación clínica y de laboratorio en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1986;43:228-231.
- 12.- Dorantes-Alvarez L.M. hipotiroidismo congénito. Un problema de diagnóstico oportuno. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1984;41:513-514.
- 13.- Espinoza de los Monteros Mena A., González Pineda A. Manifestaciones neonatales del hipotiroidismo congénito. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1982;39:742-746.
- 14.- Bamforth J.S., Hughes J. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1986;61:608-609.
- 15.- Fernhoff P.M., Brown A. Congenital hypothyroidism: increased risk of neonatal morbidity results in delayed treatment. *Lancet* 1987;1:490-491.



- 16.- New England Congenital Hypothyroidism collaborative. Congenital concomitants of infantile hypothyroidism. *J Pediatr* 1988;112:244-247.
- 17.- Fort P., Lifshitz F., Bellisario R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984;104:545-549.
- 18.- Siebner R., Merlob P. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet* 1999;44:57-60.
- 19.- Chien CH., Lee J. Wiedemann-Beckwith syndrome with congenital central hypothyroidism in one monozygotic twins. *J Formos Med Assoc* 1990;89:132-6.
- 20.- Pozzan G.B., Rigon F. Thyroid function in patients with Down syndrome: preliminary results from non-institutionalized patients in the Veneto region. *Am J Med Genet suppl.* 1990;7:57-8.
- 21.- Rossi A., Uzzauto M.T. *G Ital-Dermatol-Venereol* 1990;125:595-599.
- 22.- Capellini Q., Barba G. Laurence-Moon-Biedl syndrome associated with tertiary hypothyroidism. A case report. *Minerva-Mmed* 1991;82:591-94.
- 23.- Cavalcanti D.P. Unknown syndrome: abnormal facies, hypothyroidism, postaxial polydactyly, and severe retardation: a third patient. *J Med Gen* 1989;26:785-789.
- 24.- Marin J.F., Garcia B. The CHARGE association and athyreosis. *J Med Genet* 1991;28:207-8.