

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EVALUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y PRONÓSTICO DE TALLA FINAL EN LOS
PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA LA:
DRA. ERICKA FLORES VICARIO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA



MÉXICO D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EVALUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y PRONÓSTICO DE TALLA FINAL EN LOS
PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. CARLOS ROBLES VALDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

DR. RAÚL CALZADA LEÓN

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
TUTOR DE TESIS

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	12
OBJETIVOS	14
HIPOTESIS	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	22
ANALISIS ESTADISTICO	25
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	30
TABLAS	31
FIGURAS	43
HOJA DE CAPTURA	55
BIBLIOGRAFIA	57

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito (HTC) es una alteración sistémica secundaria a la producción insuficiente de hormonas tiroideas por atiroxis, nódulo sublingual o disormonogénesis, la prevalencia es 1: 2,500 RNV con predominio en el sexo femenino 2:1, sus complicaciones son retraso mental y talla baja entre otros El método de Bayle Pinneau es el más utilizado para el cálculo del pronóstico de talla final (PxTF).

METODOLOGIA Se seleccionaron los pacientes de los niños con diagnóstico HTC, se recolectaron los datos necesarios para el análisis de frecuencia y relacionar el pronóstico de talla final con el patrón de crecimiento y talla epigenética.

ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS Se analizaron 36 casos. Se analizaron de acuerdo con el control metabólico, TSH y T4 total (>70%). Los puntos de cohorte fueron a los 6 meses, 1 año, 2 años y al momento de PxTF. Se analizaron los datos por prueba de T pareada para las variables paramétricas y prueba de U de Mannwitney para las no paramétricas (IC=95%). Se correlacionaron los grupos por regresión logística y análisis multivariado por el programa SPSS

RESULTADOS Se analizaron 36 casos; el 83.4% fueron mujeres (4:1) La variante más frecuente fue NSL (55.6%); el 47.2% se diagnosticaron entre el 1° y 2°mes; 50% presentaron talla baja (88.8% con TSH >100 mUI/mL); 36.1% presentaron HTC intrauterino y AT. Se ubicaron 24 casos en el grupo de apego (66.6%) y 12 en el de mal apego (33.4%); no hubo diferencia significativa entre la talla y edad de diagnóstico ($p=0.89$ vs. $p=0.16$). 44% presentaron talla baja a los 6 meses, 16.7% no alcanzaron la talla familiar al momento del cálculo del PxTF. Al año 69.4% tuvo patrón de intrínseco; 13.9% retardado; 5.6% atenuado y 11.1% adelantado. A los 2 años el 80.5% presentó apego al tratamiento, 5.5% talla baja, 33 alcanzaron la centila de TBF ($p=0.48$). De acuerdo al control general hubo diferencia significativa en el género ($p=0.01$) distribución en ambos grupos ($p=0.0001$) y tipo de diagnóstico, NSL 55.5% vs 44.5% atiroxis. Los casos de NSL presentaron tuvieron buen control general con una diferencia significativa. (75%) ($p=0.004$). 30.5% presentaron un patrón intrínseco (45% del grupo de buen control y 55% de mal control) ($p=0.57$). La mayoría presentaron patrón acelerado ($p=0.006$), 13.8% retardado y 2.8% atenuado. De los casos con patrón intrínseco 64% tuvieron HTC extrauterino sin diferencia significativa entre AT y NSL ($p=0.45$). El 13.9% con patrón de crecimiento retardado sin diferencia entre tipo de HTC ($p=0.51$), la mayoría de los pacientes presentaron patrón de crecimiento acelerado ($p=0.13$).

CONCLUSIONES Los pacientes con HTC y mal apego presentan crecimiento intrínseco y acelerado. No hay diferencia con el grupo de apego al tratamiento para lograr la talla epigenética. Los pacientes con HCT y apego al tratamiento mantienen VC normales o incrementada para su edad con un patrón de crecimiento intrínseco o acelerado, alterar la estatura final y pronóstico epigenético. Los pacientes con HTC que inician tratamiento con levotiroxina presentan crecimiento de recuperación durante el primer año de vida.

ANTECEDENTES

En el embrión, la glándula tiroides es el primer órgano endocrino en desarrollarse. Se deriva del piso de la faringe alrededor de los 24 días, migrando hacia la parte anterior de la tráquea a medida que el feto va creciendo, e inicia su función con el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides hacia la mitad de la gestación, motivo por el que un adecuado aporte de hormonas tiroideas por parte de la madre es fundamental en el desarrollo fetal, principalmente en etapas tempranas de crecimiento intrauterino, de forma que en el primer trimestre, el feto depende al 100% de las hormonas tiroideas maternas, disminuyendo su requerimiento paulatinamente de tal manera que hacia el último trimestre de la gestación, el aporte materno – fetal representa solo un 20-30% de la concentración total de hormonas tiroideas circulantes en el producto. ^{1 2}

El hipotiroidismo congénito (HTC) se define como una alteración sistémica debida a la producción insuficiente de hormonas tiroideas por disgenesia (agenesia o ectopia) o disormonogénesis. Los mecanismos moleculares involucrados con la alteración en el desarrollo de la tiroides no se conocen con exactitud, no obstante se han descrito mutaciones a nivel de los diferentes genes involucrados en el desarrollo y crecimiento tiroideo, como TTF1, TTF2, PAX8 y TSHR, entre otros. La prevalencia mundial de HTC es de 2-3 casos por cada 10,000 RN, con grandes variaciones de frecuencia geográfica y poblacional, la causa no se conoce con precisión, aunque parece estar relacionado con trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo. Actualmente en nuestro país la frecuencia es de 1:2,500 RN vivos predominando en el sexo femenino 2:1 con respecto al masculino, probablemente porque los fetos femeninos son más susceptibles al hipotiroidismo congénito o bien tienen mayor índice de sobrevivencia. ^{3 4 5-8}

La presencia o no de los síntomas clásicos de HTC al nacimiento depende de la deficiencia de hormonas tiroideas in útero, de tal forma que la hipotiroxinemia transgestacional genera hipotiroidismo fetal o intrauterino y los datos clínicos de HTC se presentan desde el nacimiento con altas posibilidades de daño neurológico y psicomotor severo. Cuando la deficiencia hormonal se presenta solo en la etapa final del embarazo (eutiroxinemia transgestacional con hipotiroidismo fetal mínimo); los datos clínicos habitualmente están ausentes en al nacimiento (hipotiroidismo extrauterino), y el riesgo de daño neurológico es menor con respecto al hipotiroidismo intrauterino, siempre y cuando el tratamiento se inicie oportunamente. ^{1,2}

Los principales signos y síntomas de HTC son piel seca; fontanela anterior amplia y posterior abierta; edema generalizado; macroglosia, ictericia, hernia umbilical; diástasis de rectos abdominales; hipotonía, llanto ronco; hipoactividad, estreñimiento, succión débil, entre otros, si bien es importante enfatizar en que ningún dato clínico es patognomónico de la enfermedad, por lo que el diagnóstico temprano se realiza a través del tamizaje neonatal.

TAMIZ NEONATAL

En 1974 en la ciudad de Quebec dio inicio el programa de tamizaje neonatal. En nuestro país se inicio formalmente en 1988 a través de la Norma Técnica 321. Actualmente este estudio es de carácter obligatorio en todos los centros de atención materno-infantil (según la NOM-007-SSA 21993). Idealmente la muestra se debe recolectar entre las 48 hrs. y los 7 días de vida (muestra de talón) no siendo útiles las muestras de cordón.^{6, 15,16,17} La muestra se recolecta en el papel filtro de Goutri y la hormona que se detecta es la TSH. El punto de cohorte es 10 mUI/ml. Todos los pacientes con diagnóstico 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 donde por alguna razón no se pueda confirmar el diagnóstico, lo ideal es iniciar tratamiento con hormonal sustitutivo hasta que el niño tenga 2 años de edad neurológica, momento en el que se suspenderá el mismo para confirmar el diagnóstico.^{6,17}

TRATAMIENTO CON HORMONAS TIROIDEAS

Los pacientes con hipotiroidismo congénito deben recibir tratamiento oportunamente y el sistema de tamizaje neonatal ha sido de gran ayuda para este objetivo, ya que idealmente se debe iniciar el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas dentro de las primeras 3 semanas de vida extrauterina, con la finalidad de evitar alteraciones y secuelas principalmente neurológicas y psicomotoras. Ridaura y cols. estudiaron las causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con hipotiroidismo congénito en Instituto Nacional de Pediatría, demostrando que estos tienen un mayor riesgo de muerte súbita, ya que existen trastornos orgánicos y sistémicos (principalmente a nivel cardiopulmonar) que, asociados al daño neurológico y alteración en el mecanismo de la deglución pueden provocar la muerte. El riesgo de fallecer es 1.9 veces mayor que en los RN sanos^{2,4,5-6,9,13,}

Anteriormente se utilizaba el tratamiento combinado de hormonas tiroideas (triyodotironina y tiroxina), pero en la actualidad existen estudios que demuestran diferencias significativas en la supresión de los niveles séricos de TSH a dos semanas de tratamiento- Esto es importante para restaurar el estado de eutiroidismo del cuerpo ya que se ha observado una relación inversa entre las concentraciones de TSH y los niveles de T4, con repercusión directa en el desarrollo neurológico y psicomotor del paciente. En el hipotiroidismo congénito, la actividad de la desyionidasa tipo 1 a nivel sistémico se encuentra disminuida, manteniendo así concentraciones normales de T4 aún a expensas de tener menor nivel de T3. En el sistema nervioso ocurre lo contrario en relación a la desyionidasa tipo 2, ya que su actividad se encuentra incrementada, con el objetivo de mantener la concentración de T3 en niveles normales, a expensas de la T4 (ya que es la única que penetra la barrera hematoencefálica, y tiene la capacidad de suprimir los niveles de TSH), lo cual es importante para el desarrollo del sistema nervioso central principalmente en la formación de glia y la mielinización de los axones neuronales. ^{2,7,8,10}

Actualmente el tratamiento de elección es la monoterapia con levotiroxina (T4 sintética) a dosis inicial de 12-15 µg/ kg /día (para mantener un buen desarrollo psicomotor y mental) disminuyendo gradualmente a 10 µg/ kg /día a los 4 meses, 8 µg/ kg /día a los 8 meses y 7 µg/ kg /día a los 18 meses; tomando en cuenta que los cambios en la dosis dependen de la evolución y el perfil hormonal del paciente, más que de la edad cronológica; asumiendo que las dosis supra fisiológicas en los primeros meses de vida, habitualmente no provocan problemas somáticos de maduración, ya que el cerebro utiliza lo que necesita e inactiva el exceso de T4 a nivel intracelular (por actividad de la enzima T3 reversa). Solo en una proporción mínima de casos, se puede observar crecimiento acelerado con cierre temprano de fontanelas, craneosinostosis y microcefalia secundaria; en relación a la maduración esquelética se puede presentar un patrón adelantado de crecimiento, con talla final debajo de lo esperado para las características familiares.

^{1,2,9,10- 14}

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. ¹⁵

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 cartílago 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, considerando 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 cartílagos 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. ^{14, 18-20}

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).^{2 15 18 21}

MÉTODOS DE PREDICCIÓN DE TALLA FINAL

Los métodos para determinación de talla final permiten estimar cual será la estatura alcanzada por un individuo, dependiendo del genotipo y epigenotipo del mismo. Para poder considerar que un método de predicción es bueno, debe tener una precisión razonable en el amplio rango de edades, un error de predicción pequeño y si fuera posible una validez no solamente para los casos de crecimiento normal, sino también en las diferentes patologías. En la actualidad los métodos para el pronóstico de talla final se basan en el coeficiente de correlación de 0.75 entre la talla del niño y la de los padres; la ubicación del niño hacia los 18 meses de vida en el carril de crecimiento heredado y en la maduración ósea (que es más precisa para conocer el porcentaje de talla final alcanzado en un momento determinado).^{15,18}

Los tres métodos más utilizados para el pronóstico de talla final son Bayle-Pinneau (BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) y Tanner-Whitehouse (TW). 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 de una radiografía para determinar la edad ósea mediante el atlas de Greulich y Pyle y posteriormente el resultado se correlaciona con tres tablas, una para niños normales, otra para los que tienen una edad ósea retrasada para su edad cronológica y otra para quienes esta adelantada. Actualmente este es el método más utilizado, aunque cabe mencionar que solo puede aplicarse cuando la edad ósea es mayor de siete años en niños y de seis años en niñas y que el error observado utilizando esta metodología es de más o menos 5 y 7cm. respectivamente. Roche-Wainer-Thissen (RWT) es el método que utiliza una serie de variables predictivas, se utiliza la longitud, peso talla media de los padres, y edad ósea según el método de Greulich-Pyle. En los casos en que no se disponga de la talla de los padres se puede utilizar la de la población adulta general sin que signifique pérdida de precisión. Asimismo consideran que se puede prescindir de la edad ósea o de la talla paterna sin que se afecte a la precisión del método, Tanner-Whitehouse (TW-Mark I y II) se basa también en ecuaciones de regresión.^{11, 15, 18, 20}

Roche, Wainer y Thiesen (RWT) y Tanner y Whitehouse (TW2), 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.

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 menor, la talla materna y paterna son similares y cuando el pronóstico de talla se realiza en mayores de 6 años de edad.

21,22

PAPEL DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL CRECIMIENTO

Desde hace más de un siglo se demostró que las hormonas tiroideas eran imprescindibles para lograr un crecimiento somático normal ya que influyen en el metabolismo oxidativo de las células de toda la economía, actuando como un factor anabólico que estimula la síntesis de RNA a nivel ribosomal y por lo tanto, de la formación de proteínas; también promueven la fosforilación oxidativa en las mitocondrias en la mayoría de las células y en el tejido óseo, tienen una acción permisiva con IGF-1 sobre los condrocitos. La falta de hormonas tiroideas, impide la acción biológica de la hormona de crecimiento y del IGF-1 a través del bloqueo de los mecanismos previamente comentados, lo que da como consecuencia la detención tanto del crecimiento longitudinal como de la maduración esquelética. ¹¹

A pesar de que los pacientes con HTC presentan un retraso en la maduración ósea, la talla al nacimiento habitualmente es normal, ya que las hormonas tiroideas juegan su papel en el crecimiento principalmente en la etapa postnatal. La falta de hormonas tiroideas al nacimiento ocasiona disminución de la velocidad de crecimiento en los primeros meses después del nacimiento y cuando se inicia el tratamiento tardíamente la afectación en el crecimiento es considerable. Cuando se inicia el tratamiento sustitutivo después del primer año de vida, el crecimiento se ve seriamente comprometido y en la mayoría de los casos el daño sobre la talla es irreversible. ^{12 13, 23}

Cuando se inicia la sustitución hormonal hay un crecimiento de recuperación (conocido como catch-up growth) que es más evidente sobre todo en los primeros seis meses de vida, situando al paciente en la mayoría de los casos, dentro del carril centilar heredado, sin una variación significativa en relación con los niños sanos (más, menos, 1 SD), alcanzando su pronóstico de talla final hasta en un 70% en relación directa con un control hormonal adecuado. Si el tratamiento se inicia antes de los tres meses, el crecimiento generalmente es normal. Cabe mencionarse que el crecimiento de recuperación está directamente relacionado con la edad de inicio del tratamiento; cuando este se inicia después del año de edad, el crecimiento de recuperación es sumamente tardío y, en la mayoría de los casos, no se alcanza la talla heredada ocasionando talla baja con patrón retardado de crecimiento agregado a retraso en el desarrollo psicomotor. En todos los pacientes con hipotiroidismo congénito que reciben sustitución hormonal, es importante vigilar la velocidad de crecimiento, maduración biológica y somática. ^{3, 12, 15, 17, 20, 23.}

JUSTIFICACION

Los pacientes con hipotiroidismo congénito requieren de tener buen control hormonal para lograr un crecimiento óptimo en relación a sus características epigenéticas. Actualmente el método de tamiz neonatal ha permitido el diagnóstico temprano e inicio de tratamiento antes de las cuatro semanas de vida en la mayoría de los casos. ¹⁵

Aunque a nivel mundial existen estudios en los que se ha valorado la velocidad de crecimiento, talla y pronóstico final de estatura en los pacientes con hipotiroidismo congénito, en la actualidad no hay estudios realizados en nuestra población y, tomando en cuenta que las características epigenéticas son diferentes en cada población, el pronóstico de talla final en la mexicana con hipotiroidismo congénito, difiere de la reportada en la literatura. Cabe mencionarse que todos los estudios en los que se valora la velocidad de crecimiento en los pacientes con hipotiroidismo congénito y diagnóstico temprano, proporcionan solo pronóstico de talla final; ya que el programa de tamiz neonatal (y el diagnóstico temprano del hipotiroidismo congénito) es relativamente reciente ¹⁴

La justificación para realizar el presente trabajo de investigación es que no existen estudios en la población pediátrica mexicana con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, que evidencien el crecimiento y pronóstico de talla final, relacionando las variables que pueden llegar a influir en la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo congénito es una enfermedad que si no se diagnostica oportunamente puede tener consecuencias múltiples, dentro de las más graves esta el retraso mental y las alteraciones en la maduración biológica, que implica un patrón de crecimiento retardado o atenuado y disminución en la estatura final.

En el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con la clínica de Tiroides en donde se da seguimiento a los niños con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo congénito y se ajusta la dosis de levotiroxina de acuerdo a los valores bioquímicos de concentraciones de hormonas tiroideas reportados, registrándose en cada consulta el peso, la talla y la velocidad de crecimiento del niño. Hasta el momento no contamos con un análisis estadístico de los casos y repercusiones en el crecimiento que implica el tener un descontrol metabólico persistente.

¿El tener alteración en las concentraciones de TSH y T4 total tiene una implicación maduración biológica, velocidad y patrón de crecimiento de los niños con hipotiroidismo congénito y esto a su vez será un factor que contribuya para que estos niños no logren el pronóstico de estatura heredado?

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Analizar la estatura esperada, velocidad y patrón de crecimiento así como el pronóstico de talla final por el método de Bayle-Pinneau y su relación con la talla epigenética y control metabólico en los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticado por tamiz en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995 hasta 1998 y que actualmente se encuentren en tratamiento con levotiroxina sódica.

ESPECIFICOS:

1. Comparar la velocidad y patrón de crecimiento en los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito que se encuentren metabólicamente controlados y descontrolados.
2. Analizar si control bioquímico influye en la talla esperada de los pacientes con Hipotiroidismo Congénito a los 2 años de edad y al momento del cálculo del pronóstico de talla final mediante el método de Bayle Pineau.
3. Determinar si la edad de inicio de tratamiento, influye en el crecimiento de recuperación en los pacientes con hipotiroidismo congénito y a su vez si esto influye en su pronóstico de talla final.
4. Analizar si la regularidad y apego al tratamiento influye en la talla lograda o pronostico de talla final en los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticado por tamiz.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con hipotiroidismo congénito y descontrol hormonal, tendrán un patrón de crecimiento retardado o atenuado y un pronóstico de talla final inferior al esperado en relación a la talla blanco familiar.
2. Los pacientes con hipotiroidismo congénito que se encuentren con buen control bioquímico, mantendrán velocidades de crecimiento normales para la edad cronológica y biológica.
3. Los pacientes con talla baja al nacimiento y diagnóstico temprano que presenten buen control tendrán crecimiento de recuperación adecuado y posteriormente un patrón de crecimiento normal, siguiendo el carril centilar esperado según la talla blanco familiar a partir de los dos años de edad.
4. Los pacientes con buen control tendrán un pronóstico de talla final mayor en comparación con los casos descontrolados.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de casos (retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo).

POBLACIÓN OBJETIVO

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito diagnosticado por tamiz neonatal del 1° de Enero de 1995 al 31 de Diciembre 1998 que hayan sido sometidos a estudio confirmatorio con perfil hormonal, gamagrama tiroideo y edad ósea; que estén en seguimiento en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados a través de tamiz neonatal en el periodo comprendido entre Enero de 1995 y Diciembre de 1998 y que se encuentren actualmente en control en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por tamiz, que inicien tratamiento después de los 4 meses de vida.
- Pacientes que no cuenten con perfil tiroideo confirmatorio, gamagrama tiroideo inicial o edad ósea al diagnóstico, o que por algún motivo no se les pueda realizar la talla blanco familiar.
- Pacientes con otra patología asociada al nacimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Se eliminaron aquellos expedientes con un mínimo de 80% de las variables requeridas.
- Control irregular, por inasistencia.
- Pacientes a los que se les diagnosticó durante su seguimiento alguna enfermedad crónica asociada que afecta el crecimiento y la talla final.

Se consideraron las siguientes variables:

Dependientes:

- Velocidad de crecimiento.
- Pronóstico de talla final.

Independientes

- Diagnóstico.
- Edad de inicio del tratamiento.
- Tipo de hipotiroidismo.
- Fecha de inicio de tratamiento.
- Niveles séricos de TSH, T4 total y T4 libre.
- Estatura al diagnóstico, 6 meses, 1 año, 2 años y al momento del cálculo del pronóstico de talla final.
- Centila y puntuación en la que se ubica el crecimiento (por medio del programa OMS WHO ANTHRO 2005 hasta los 5 años de edad y posteriormente el programa BP STAT Growth BP versión 2.52).
- Edad ósea.
- Talla blanco familiar.
- Centila de la talla blanco familiar (a partir de los dos años).

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se seleccionaron los registros de todos los pacientes con Hipotiroidismo Congénito (atirosis o nódulo sublingual) diagnosticado desde 1° de Enero de 1995 al 31 de Diciembre de 1998. Se revisaron los expedientes registrando el diagnóstico etiológico, edad de diagnóstico niveles de TSH y T4 libre al diagnóstico y durante su seguimiento, estatura en cada consulta y edad ósea para poder calcular la velocidad y patrón de crecimiento. Se percentiló la estatura de cada caso a los 6 meses, al año y dos años.

A los 6 meses y al año se valoró si los pacientes con talla baja al nacimiento presentaron crecimiento de recuperación y se ubicaron en centilas normales para la edad. De acuerdo al control metabólico se analizó el pronóstico de talla final y su relación con la talla blanco familiar.

Se registraron los datos hasta el 31 de diciembre de 2005 (momento en el que el paciente con edad biológica menor tuviera 7 años para poder calcular el pronóstico de talla final). Se dividió el total de casos en dos grupos según el control metabólico, considerando buen control cuando los niveles hormonales se encontraron normales en más del 70% de todas de las consultas otorgadas (TSH < 5 mUI/ml durante el primer año y < 4 mUI/ml posteriormente y T4 total > 16 ng/ml durante el primer año y 12 ng/ml posteriormente). Se calculó el pronóstico de talla final por medio del método de Bayle Pinneau, previa toma de una radiografía antero posterior de la mano no dominante y análisis de la misma por el método de Greulich y Pyle por una sola persona para eliminar errores de percepción, y posteriormente se calculó el pronóstico de talla final y se comparó con la talla blanco familiar en ambos grupos. Se analizó el patrón de crecimiento y velocidad de crecimiento en cada uno de los grupos.

METODOLOGIA

Se utilizó como fuente de información el sistema de registro del servicio de Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Se seleccionaron los pacientes de los niños con diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito que cubrieron los requisitos planteados anteriormente.

Se realizó una revisión sistemática de la información.

Se recolectaron las variables a considerar.

Los datos recolectados se capturaron en una base de datos electrónica para su procesamiento estadístico.

ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS

Se realizó el análisis de frecuencia y de acuerdo con la distribución de datos se determinaron las medidas de tendencia central. Se dividieron los pacientes en grupos de acuerdo con el control metabólico, determinado por el valor de TSH y T4 total reportado en cada consulta, ubicándose en el grupo de control si presentaron el 70% o más de consultas con valores normales de hormonas tiroideas circulantes (T4 total mayor de 16 ng/ml y TSH menor de 5 mUI/ml durante el primer año de vida y de 12 ng/ml y menor de 4 mUI/ml respectivamente después de los años) en caso contrario, se ubicaron en el grupo de descontrol, analizando velocidad y patrón de crecimiento; diferencias en edad al diagnóstico, sexo, etiología, velocidad de crecimiento talla blanco familiar y su relación con el pronóstico de estatura calculado entre los 7 y 8 años de edad; se analizaron los datos por prueba de T pareada para las variables paramétricas y prueba de U de Mannwitney para las variables no paramétricas.

Se realizó el análisis de frecuencia y de acuerdo con la distribución de datos se determinaron las medidas de tendencia central al momento de diagnóstico, a los 6 meses, 1 año, 2 años y a los 8 años de edad, así como el análisis estadístico de medidas de tendencia central y 6 meses y al año de edad para valorar el crecimiento de recuperación posterior al tratamiento con levotiroxina. A los dos años de edad se analizó la estatura lograda ubicándola en la centila para la edad, y posteriormente se comparó con la centila esperada para la talla blanco familiar, a su vez se analizó si hubo alguna relación con el control hormonal.

Entre los 7 y 8 años de edad se determinó la edad biológica de cada uno de los casos por el método de Greulich y Pyle y esta se utilizó para el cálculo del pronóstico de estatura final de acuerdo al patrón de crecimiento presentado al momento del análisis. El resultado obtenido se ubicó en la centila para la talla a los 20 años de edad y se comparó con la centila de la talla blanco familiar. Se analizaron los resultados obtenidos por grupo de control y descontrol metabólico. Se analizó la velocidad de crecimiento, patrón de crecimiento y niveles hormonales y pronóstico de talla final en los pacientes del grupo de control y descontrol metabólico.

Se calculó el riesgo relativo con un coeficiente de confianza de un 95%; Comparando las variables dependientes para identificar los factores asociados con la talla presentada al momento así como su relación con el pronóstico de talla final.

Se realizó un análisis multivariado para identificar el factor de mayor peso para que los niños con hipotiroidismo congénito no alcancen su pronóstico de talla final con el programa de cómputo SPSS. Consideraremos un valor estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Atirosis o agenesia tiroidea: Ausencia de formación de la glándula tiroidea.

Disormonogénesis: 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 tiroglobulina o tiroperoxidasa de origen materno, por ingesta de fármacos, exposición a medios de

contraste yodados durante la gestación (hipotiroidismo transitorio) o a alteraciones enzimáticas en la síntesis hormonal.

Control bioquímico adecuado: Se trata de que con la dosis terapéutica utilizada, el paciente mantiene cifras de hormonas tiroideas normales. Durante el primer año de vida, para hablar de control bioquímico adecuado se requiere de tener durante el primer año de vida concentraciones de T4 total arriba de 16 ng/ml y TSH menor de 5.0 mUI/ml; a partir de esta edad las concentraciones de T4 Total se deberán mantener alrededor de 12 ng/ml y de TSH menor de 4 mUI/ml.

Edad ósea: Se trata de la maduración biológica del organismo, que se manifiesta por la formación y maduración de los núcleos de crecimiento, y 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 de ser por lo menos 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.

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.

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 de error es de 5 y 7cm. respectivamente

Talla epigenética o talla blanco familiar: Se trata de la talla heredada por los 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 6.5cm. 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 medico adscrito al servicio de endocrinología del INP-.
- 1 residente

Recursos financieros.

Por ser un estudio retrospectivo no implica costos directos

Recursos materiales.

Expedientes clínicos del INP

Hoja de captura

CONSIDERACIONES ETICAS

Por ser un estudio retrospectivo es totalmente ético.

RESULTADOS

Se realizó la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 1998, registrando la información de las valoraciones médicas hasta el 31 de diciembre de 2005. Se obtuvieron 38 casos de los cuales 2 se eliminaron porque durante su evolución presentaron enfermedades que afectan el crecimiento. De los 36 casos analizados, el 83.4% fueron mujeres y el 16.6% hombres, con una relación de 4:1. La variante diagnóstica más frecuente fue Nódulo sublingual (55.6%) (Tabla No. 1).

En relación a la edad de diagnóstico 4 casos (11,1%) fueron diagnosticados durante los primeros 30 días de vida; 17 entre el primero y segundo mes de vida (47.2%); 8 durante el segundo y tercer mes de vida (22.2%) y 7 después del tercer mes (19.4%) (Tabla No.2). Los datos obtenidos de la evaluación inicial se muestran en la Tabla No. 3.

Los casos con atiroxis presentaron TSH promedio de 101.13 ± 50.8 mUI/mL (50-151 mU/mL) y los de NSL de 97.53 ± 55.8 (20-151 mUI/mL). La T4 total inicial en los pacientes con atiroxis fue de $1.93 \pm .86$ ng/mL (9-0 ng/mL) y NSL 2.39 ng/mL ± 3.2 (0.3-11.6 ng/mL).

En 18 casos (50%) la talla al diagnóstico se ubicó dentro de las centilas 3 a 97 para la edad y género; el resto presentó talla baja; de los cuales 16 (88.8%) tuvieron una determinación de TSH mayor de 100 mUI/ml (Tabla No. 3) En 13 casos (36.1%) se encontró retraso en la maduración ósea correspondiendo en su mayoría a pacientes con atiroxis (69.2%). El resto presentó maduración ósea normal (63.9%). La mayoría de los pacientes con maduración retrasada presentaban TSH al diagnóstico mayor a 100 mUI/ml (Tabla No.4).

Posterior al análisis de control metabólico se asignaron 24 casos al grupo de buen control (66.6%) y 12 al de mal control (33.4%); la media de edad al diagnóstico fue de 55.37 ± 18.31 días para el primer grupo y de 59.58 ± 29.53 para el segundo. La talla al nacimiento fue de 52.98 ± 3.43 cm para el grupo de buen control y de 55.75 ± 4.42 cm para el de mal control. No se encontró diferencia significativa en ninguno de los valores previos ($p=0.89$ y $p=0.16$ respectivamente). En relación al valor de T4 total y TSH al diagnóstico, no hubo

diferencia significativa en ambos grupos (T4 total $1.88 \pm 2.92 \text{ ng/mL}$ vs. $2.80 \pm 3.97 \text{ ng/mL}$ $p=0.42$. TSH $106.62 \pm 54.05 \text{ mUI/mL}$ vs. $84.16 \pm 29.53 \text{ mUI/mL}$ $p=0.22$). Tabla No. 5.

A los 6 meses se analizaron 35 casos (uno no acudió). La talla media fue de 63.5cm. (± 3.4); 34 casos (94.4%) presentaron buen control; y 1 descontrol (2.8%) no hubo diferencia significativa entre ambos (63.6 vs. 62.4); 16 casos (45%) presentaron talla baja, de los cuales 13 (37%) tenían talla baja desde el momento del diagnóstico y 3 casos (8.5%) nacieron con talla normal y presentaron talla baja posteriormente (Tablas No. 6 y 7). No encontramos diferencia estadística significativa en estas variables ($p=0.94$).

De los 16 casos (44%) que a los 6 meses presentaron talla baja, 6 (16.7%) no alcanzaron la talla familiar al momento del cálculo del pronóstico de talla final, que corresponden al 66% del total de casos que no alcanzaron su centila familiar (Tabla No.8)

Al año la talla media fue de $74.1 \pm 3.26 \text{ cm}$, (68.2-75.9); la velocidad de crecimiento fue $20.5 \pm 3.7 \text{ cm}$ (14.2-28.8). Se observó que 25 (69.4%) casos presentaron patrón de crecimiento intrínseco; 5 (13.9%) retardado; 2 (5.6% atenuado) y 4 (11.1%) adelantado. Las variables de acuerdo al apego al tratamiento se reportan en la tabla No. 9.

La estatura a los 2 años de edad fue de $86.03 \pm 3.76 \text{ cm}$ (76.5 - 92.8), en el grupo de buen control se encontraron 29 casos (80.5%) la estatura fue $86.42 \pm 3.59 \text{ cm}$ (76.5cm – 92.8cm) y 7 en el grupo de mal control (9.5%) $78.4 \pm 4.4 \text{ cm}$ (78.4cm - 84.6cm). Del total 2 (5.5%) presentaron talla debajo de la centila 3 para edad y género, distribuidos uno en el grupo de buen control y otro mal control. Hubo 22 pacientes (61.3%) que se ubicaron entre la centila 10 y 75. Del grupo con buen control 25 casos (86.2%) se ubicaron arriba de la centila 50 y del grupo de mal control todos se ubicaron debajo de la centila 50 para edad y género. No hubo diferencia significativa en ambos grupos Tabla No. 10.

A los 2 años 33 casos alcanzaron la centila de la estatura de la Talla Blanco Familiar, 22 casos con buen control y 11 mal control no se observó diferencia significativa entre ambos grupos (66% vs. 33% $p=0.48$). De acuerdo al pronóstico de talla final calculado por Bayle Pinneau 27 casos (75%) alcanzaron la estatura heredada; de los cuales 17 (63%) pertenecen al grupo de buen control y 10 (37%) al de mal control. No se mostró diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.14$).

Al dividir los grupos por control general, observó diferencia significativa en el género predominando las mujeres ($p=0.01$). De los 6 casos masculinos 5 se encontraron en el grupo de mal control ($p=0.0001$). Se observó también diferencia significativa en el tipo de diagnóstico, predominando el NSL (55.5% vs 44.5% atirosis). De los casos con atirosis el 44% presentó mal control. En los casos de NSL el 75% tuvieron buen control general con una diferencia significativa. (15 (75%) vs. 5 (25%) casos $p=0.004$). El 77% de los pacientes con talla baja al nacimiento presentaron buen apego al tratamiento durante el seguimiento presentando una diferencia significativa en relación a los niños con talla baja y mal control ($n=14$ vs. $n=4$ $p=0.002$). Tabla No. 11

Encontró que 11 casos (30.5%) siguieron un patrón intrínseco 5 (45%) dentro del grupo de buen control y 6 (55%) en el de mal control ($p=0.57$); la mayoría de los casos presentaron patrón acelerado, mostrando diferencia significativa entre ambos grupos (14 (80%) vs. 5 (26%) $p=0.006$); 5 casos (13.8%) con patrón de crecimiento retardado; 4 en el grupo de buen control y 1 en el de mal control (4 (80%) vs. 1 (20%) $p=0.000$); solo 1 caso del grupo de pacientes controlados presentó patrón atenuado (Tabla No. 11).

Se realizó el análisis del patrón de crecimiento en base al diagnóstico (NSL/AT) y tipo de hipotiroidismo (intrauterino / extrauterino) observando que de los 11 casos con patrón de **crecimiento intrínseco** 4 (36%) tuvieron hipotiroidismo intrauterino y 7 (64%) extrauterino. Del grupo de hipotiroidismo intrauterino, 2 (50%) son NSL y 2 atirosis y de los 7 casos con HTC extrauterino 2 (28.5%) fueron atiróticos y 5 (71.5%) NSL. No hubo diferencia significativa ($p=0.45$). De los 5 casos (13.9%) con **patrón retardado** 4 (80%) tuvieron hipotiroidismo intrauterino y atirosis y 1 (20%) extrauterino y NSL. No se encontró diferencia significativa. Se encontraron 19 (52.8%) casos con **patrón acelerado** de los cuales 4 (21%) presentaron hipotiroidismo intrauterino y 15 (79%) extrauterino. De los casos intrauterinos 2 (50%) tienen diagnóstico de atirosis y 2 NSL (50%); de los casos extrauterinos 5 (26%) presentan atirosis y 10 (52.6%) NSL. No hubo diferencia significativa para los casos de atirosis ($p=0.51$) ni NSL ($p=0.13$). El único caso con patrón **atenuado** de crecimiento tiene el diagnóstico de atirosis de tipo intrauterino. (Tablas 12-14)

ANALISIS ESTADISTICO

Se analizo si el control bioquímico influye en el pronóstico de talla final a través de un modelo de regresión logística, en el que no se observo significancia estadística. Mediante el mismo modelo tampoco se encontró significancia estadística en cuanto a la edad a la que se realizo el diagnostico, talla baja al nacer, talla a los 6 meses, al año ni a los 2 años de edad. Tabla No. 15

Analizando el incremento de la talla del los pacientes de acuerdo al apego al tratamiento se obtuvieron los siguientes resultados (Gráfico No.9):

- a) Grupo 0 (buen control): Se observa que el perfil promedio de talla no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(9,5) = 801.5174$ $p = 0.0000$
- b) Grupo 1 (mal control): Se observa que el perfil promedio de talla no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(9,1) = 9752.2307$ $p = 0.0079$
- c) Los perfiles promedio de las tallas de los 2 grupos son iguales. $F(10,13) = 1.4523$ $p = 0.2601$
- d) Los perfiles promedios de las tallas de los 2 grupos son paralelos. $F(9,14) = 1.6775$ $p = 0.186$

Analizando la velocidad de crecimiento del los pacientes de acuerdo al grupo de apego (Gráfico No.10):

- a) Grupo 0 Se observa que el perfil promedio de velocidad de crecimiento no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(7,8) = 178.2940$ $p = 0.0000$
- b) Grupo 1 Se observa que el perfil promedio de velocidad de crecimiento no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(7,3) = 8.5974$ $p = 0.0056$
- c) Los perfiles promedio de velocidad de crecimiento de los 2 grupos son iguales. $F(8,16) = 1.1652$ $p = 0.3764$
- d) Los perfiles promedios de las tallas de los 2 grupos son paralelos. $F(7,17) = 1.1446$ $p = 0.3825$

Analizando la concentración de T4T del los pacientes de acuerdo al grupo de apego (Gráfico No. 11):

- a) Grupo 0 Se observa que el perfil promedio de concentración de T4T no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(9,5) = 33.7733$ $p = 0.0006$

- b) Grupo 1 Se observa que el perfil promedio de concentración de T4T no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(9,1) = 337.7213$ $p = 0.004$
- c) Los perfiles promedio de concentración de T4T de los 2 grupos son iguales. $F(10,13) = 2.22$ $p = 0.0887$
- d) Los perfiles promedios concentración de T4T de los 2 grupos no son paralelos. $F(9,14) = 2.5698$ $p = 0.0551$

Analizando la concentración de T4L del los pacientes de acuerdo al grupo de apego (Gráfico No. 12):

- a) Grupo 0 Se observa que el perfil promedio de concentración de T4L no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(7,8) = 3.3010$ $p = 0.058$
- b) Grupo 1 Se observa que el perfil promedio de concentración de T4L se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(7,3) = 1.7883$ $p = 0.3414$
- c) Los perfiles promedio de concentración de T4L de los 2 grupos son iguales. $F(8,16) = 1.7574$ $p = 0.1604$
- d) Los perfiles promedios concentración de T4L de los 2 grupos no son paralelos. $F(7,17) = 1.9648$ $p = 0.1210$

Analizando la concentración de TSH del los pacientes de acuerdo al grupo de apego (Grafico No. 13):

- a) Grupo 0 Se observa que el perfil promedio de concentración de TSH no se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(9,5) = 10.2681$ $p = 0.0098$
- b) Grupo 1 Se observa que el perfil promedio de concentración de TSH se mantiene constante conforme transcurre el tiempo en los 8 años. $F(9,1) = 5.6653$ $p = 0.3158$
- c) Los perfiles promedio de concentración de TSH de los 2 grupos son iguales. $F(10,13) = 1.0242$ $p = 0.4739$
- d) Los perfiles promedios concentración de TSH de los 2 grupos no son paralelos. $F(9,14) = 0.8966$ $p = 0.55$.

DISCUSION

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. En relación a la población de este estudio se confirmó la prevalencia del sexo femenino; siendo esta mayor a la reportada en la literatura (4:1 vs 2:1). También se encontró que la variante diagnóstica más frecuente es el Nódulo Sublingual (55.6%), no encontramos diferencia estadísticamente significativa al respecto. ^{15 4 5- 8}

La edad de diagnóstico más frecuente fue entre el primero y segundo mes de vida (47.2%). Los pacientes con diagnóstico tardío correspondieron al 19.4% del total de la población de estudio. Los valores hormonales iniciales corresponden a la alteración tiroidea propia de la enfermedad. Tanto en el grupo de atiroisis como en el de NSL se encontró la TSH promedio arriba de 90 mUI/mL estando discretamente más elevada en los pacientes con atiroisis, sin haber diferencia estadísticamente significativa.

En la literatura se reporta que más del 80% de los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan talla normal nacimiento; debido al aporte de hormonas tiroideas maternas y a que el papel principal de T4 en el cartílago de crecimiento se ubica en la etapa posnatal; la mitad de la población de este estudio presentó talla baja al momento del diagnóstico; probablemente asociado a la edad de diagnóstico que en la mayoría de los casos fue después de los 30 días de vida.

Del grupo de pacientes con talla baja al diagnóstico, más del 80% tuvieron niveles de TSH arriba de 100 mUI/mL y diagnóstico de atiroisis (69.2%), hallazgo que apoya que los pacientes con HTC y agenesia tiroidea tiene un mayor riesgo de presentar talla baja y alteraciones somáticas intrauterinas. También se observó que los casos de hipotiroidismo intrauterino se asocian con mayor frecuencia al diagnóstico de atiroisis. Esto se encuentra descrito 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 atiroisis que los que tienen nódulo sublingual, con una diferencia estadísticamente significativa. ^{1 2, 21}

En la valoración de los 6 meses de vida se observó prácticamente todos los pacientes tuvieron apego al tratamiento, manteniendo valores hormonales normales independientemente de la edad de inicio de

tratamiento. El 45% de los casos presentaron talla debajo de la centila 3 para edad y género; de los cuales 81.2% ya tenían talla baja desde el nacimiento, lo que sugiere que a pesar del control metabólico el catch-up growth o crecimiento de recuperación se presenta dentro del primer año de vida pero en etapas posteriores ya que al año de vida solo se encontró 1 caso con debajo de la centila 3; y el resto ya se ubican dentro de las centilas normales. 5 casos se ubican entre la centila 3 y 10 para edad y género.

Durante el primer año de vida la mayoría de los pacientes presentó un patrón intrínseco (69.4%), 5 patrón retardado (13.9%), 4 adelantado (11.1%) y 2 atenuado (5.6%); los pacientes con mal apego al tratamiento (13.9%) tienen patrones de crecimiento intrínseco y retardado y dentro del grupo de buen control se encuentran los dos pacientes con patrón atenuado de crecimiento, probablemente asociado a enfermedades concomitantes u otros factores que no se tomaron en cuenta en este estudio que afectaron su crecimiento durante esta etapa.

El 66% (6 pacientes) de los casos que no alcanzaron la centila heredada para la talla blanco familiar al momento de cálculo del pronóstico de estatura final, corresponden a aquellos que presentaron talla baja a los 6 meses de vida, lo que sugiere que los pacientes con HTC que tienen talla baja antes del primer año de vida sin recuperación de la misma, tienen mayor riesgo de no alcanzar su talla epigenética en etapas posteriores.

A los 2 años el 5.5% de los casos presentaron talla baja, el resto, independientemente del control metabólico, presentó talla normal. La mayoría de los casos con buen apego al tratamiento ubicaron su crecimiento por arriba de la centila 50 (77%), y los pacientes con descontrol hormonal si bien presentaron talla normal, el 100% se encontraron debajo de la centila 50 para edad y género, esto probablemente se encuentra asociado a la falta de aporte de hormonas tiroideas en el organismo. Solo un caso con mal apego a los 2 años de edad no alcanzó la talla epigenética de acuerdo al pronóstico de talla familiar.

Llama la atención que independientemente del control metabólico 33 casos (91.6%) alcanzaron la centila correspondiente a la talla blanco familiar y de acuerdo al pronóstico de talla final por Bayle Pinneau el 75% alcanzaron su estatura heredada probablemente debido a los factores ambientales y el patrón secular de crecimiento.

Cabe comentar que los pacientes que no alcanzaron su carril centilar por un pronóstico de estatura final calculado fue inferior al heredado, presentaban talla baja a los en los 2 primeros años de vida, lo que sugiere la importancia de lograr el crecimiento de recuperación durante los primeros 2 años de vida; de lo contrario la afectación en la estatura puede ser permanente. Esto apoya lo ya reportado en la literatura.

Al evaluar el control metabólico general encontramos que la mayoría de los pacientes presentaron buen apego al tratamiento (66.6%). No encontramos diferencia estadísticamente significativa en la edad de diagnóstico, talla al nacimiento y valores hormonales iniciales. De los 6 casos masculinos 5 se encontraron en el grupo de mal apego al tratamiento ($p=0.0001$). El 75% de los pacientes con NSL presentaron buen control ($p=0.004$), probablemente secundario a la producción parcial de hormonas por el nódulo, ya se ha referido en la literatura que los pacientes con diagnóstico de NSL requieren de dosis menores de hormonas tiroideas para lograr un buen control metabólico.

Se observó que la mayoría de los pacientes con buen control metabólico presentaron un patrón de crecimiento acelerado ($p=0.006$) el 63.1% tienen diagnóstico de NSL e hipotiroidismo extrauterino (52.6%). Lo anterior apoya que los pacientes con hipotiroidismo extrauterino y NSL tienen mayor posibilidad de presentar buen control metabólico. EL 50% de los casos con mal apego al tratamiento, presentaron patrón intrínseco de crecimiento; el 41.6% acelerado y el 20% restante presentó patrón retardado de crecimiento. Lo anterior apoya lo reportado en la literatura en relación a los pacientes con aporte de hormonas tiroideas que muestran un patrón de crecimiento acelerado, pero sin que se presente afectación en la estatura final ya que la progresión de los cambios puberales no se ve afectada. Si bien en los pacientes con mal control no se observó alteración en el patrón de crecimiento.

CONCLUSIONES

1. En nuestro grupo de pacientes el hipotiroidismo congénito es más frecuente en mujeres con una relación mayor a la reportada en la literatura (1: 4).
2. En este estudio el 50% de los pacientes con hipotiroidismo congénito y mal apego al tratamiento presentaron un patrón de crecimiento intrínseco, el 41.6% acelerado y el 8,4% intrínseco. No hubo afectación en la talla, por el pronóstico de estatura final calculado por Bayle y Pinneau en relación a la talla epigenética.
3. Los resultados en relación al patrón de crecimiento y apego al tratamiento no fueron significativos, debido al tamaño de muestra que fue pequeña por lo que ahora que el número de pacientes con tratamiento hipotiroidismo congénito bajo tratamiento con levotiroxina sódica es mayor este estudio podría ampliarse para dar mayor valor a la información proporcionado.
4. Los pacientes con hipotiroidismo congénito y apego al tratamiento, mantienen velocidades de crecimiento normales o incrementadas para su edad con un patrón de crecimiento intrínseco o acelerado, sin tener afectación en la estatura final y alcanzando el pronóstico de estatura epigenético; manteniendo su crecimiento en centilas normales para edad y genero.
5. Los pacientes hipotiroidismo congénito que inician tratamiento con levotiroxina presentan crecimiento de recuperación durante el primer año de vida.
6. A los 6 meses de vida los pacientes con hipotiroidismo y talla baja al momento del diagnóstico, pueden continuar con estatura por debajo de la centila 3, y presentar catch-up growth antes de los 12 meses de vida.
7. Los pacientes con talla baja al nacimiento y diagnóstico temprano que presenten buen control tendrán crecimiento de recuperación y posteriormente un patrón de crecimiento intrínseco o acelerado, ubicándose en el carril centilar esperado según la talla blanco familiar a partir de los dos años de edad.
8. En este estudio los pacientes con buen apego al tratamiento presentaron pronóstico de talla final por el método de Bayle Pinneau similar a los pacientes con mal apego al tratamiento, lo cual no es estadísticamente significativo por el tamaño pequeño de muestra y edad temprana para el calculo de pronóstico de talla final.

TABLAS

TABLA No.1

FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO SEGÚN GENERO

		DIAGNOSTICO		
GENERO	N (%)	NSL (%)	ATIROSIS (%)	TOTAL (%)
Femenino	30 (83.4)	19 (52.8)	11 (30.6)	30 (83.4)
Masculino	6 (16.6)	1 (2.8)	5 (13.8)	6 (16.6)
TOTAL	36 (100)	20 (55.6)	16 (44.4)	36 (100)

TABLA No. 2

FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO SEGÚN EDAD

EDAD DE DIAGNOSTICO	FRECUENCIA (%)
< 30 días	4 (11.1)
30-60 días	17 (47.2)
61-90 días	8 (22.2)
>90 días	7 (19.4)
TOTAL	36 (100)

TABLA No.3

EVALUACION INICIAL DE LOS CASOS DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO

N	36 (100%)
Género Femenino	30 (83.4%)
Género masculino	6 (16.6%)
Edad de diagnóstico en días	57.7 (19-105) \pm 22.7
Peso al diagnóstico (kg)	4.47 (2.4-7.2) \pm 1.06
Talla al diagnóstico (cm)	53.9 (45.2-64.8) \pm 3.95
Perímetro cefálico (cm)	37.55 (32-41.1) \pm 1.96
Segmento superior (cm)	32.8 (23.9-40) \pm 3.3
Segmento Inferior (cm)	21.03 (16.8-26.7) \pm 2.19
Segmento Superior/Segmento Inferior (cm)	1.57 (1.0-1.9) \pm 0.21
T4 libre al diagnóstico (mUI/ml)	0.36 (0.0-1.4) \pm 0.47
T4 total al diagnóstico (ng/ml)	1.24 (0.0-6.1) \pm 1.69
TSH basal (mUI/ml)	176.08 (9-999) \pm 189.3
Dosis inicial (mcg/kg/día)	12.35 (7-16.1) \pm 2.01

TABLA No. 4

MADURACION BIOLOGICA VS. VALOR DE TSH AL DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO

VARIABLE		MADURACION BIOLOGICA	
DX. ETIOLOGICO	< RN (%)	RN (%)	TOTAL (%)
Atirosis	9 (25)	7 (19.4)	16 (44.4)
Nódulo Sublingual	4 (11.2)	16 /44.4)	20 (55.6)
TOTAL	13 (36.2)	23 (63.8)	36 (100)
TH AL Dx. (mUI/ml)			
< 20	0	1 (2.8)	1 (2.8)
21-50	0	2 (5.6)	2 (5.6)
51-100	1 (2.8)	3 (8.3)	4 (11.1)
>100	12 (33.3)	12.87 (47.2)	29 (80.5)
TOTAL	13 (36.1)	23 (63.9)	36 (100)

TABLA No. 5

**EVALUACION INICIAL EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO
CONGENITO SEGÚN CONTROL METABOLICO GENERAL**

Variable	Grupo 0		Grupo 1		P
	(Bueno)	DE	(Malo)	DE	
	Media (n=24)		Media (n=12)		
Edad (meses)	97	11.69	102	16.58	0.42
Edad al dx. (días)	55.37	18.31	59.58	29.53	0.89
Talla al nacer (cm)	52.98	3.43	55.75	4.42	0.16
T4T nacer (ng/ml)	1.88	2.92	2.80	3.97	0.42
TSH nacer (mUI/ml)	106.62	54.06	84.16	29.53	0.22

Prueba estadística = U de Mann Whitney

Grupo 0 = buen apego

* p < 0.05

Grupo 1 = buen apego

TABLA No. 6

FRECUECIAS SEGÚN CONTROL METABOLICO LOGRADO A LOS 6 MESES DE EDAD

VARIABLE	GRUPO DE APEGO	%	GRUPO DE MAL APEGO	%
	N=34		N=1	
Atirosis	15	0.42	1	0.028
Nódulo Sublingual	19	0.54	0	0
DIAGNOSTICO (días)				
<30	4	0.114	0	0
30-60	17	0.485	1	0.028
61-90	7	0.20	0	0
≥90	6	0.173	0	0
TSH inicial (mUI/mL)				
<20	0	0	0	0
20-49.9	2	0.057	0	0
50-99.9	4	0.114	0	0
≥100	28	0.80	1	0.028

¹ TSH < 4 mUI/ml y T4 libre >0.8

² TSH > 4 mUI/ml y T4 libre <0.8

*el caso con concentración de TSH menor de 20 mUI/ml dx. no acudió a consulta a los 6 meses de vida.

TABLA NO. 7

**FRECUENCIA DE TALLA BAJA AL DIAGNOSTICO Y CRECIMIENTO DE
RECUPERACION A LOS 6 MESES DE VIDA**

VARIABLE N=35	TALLA BAJA 6M						
	TALLA BAJA (DX)	SI	%	NO	%	TOTAL	%
SI		13	0.37	5	0.142	18	0.515
NO		3	0.085	14	0.40	17	0.485
TOTAL		16	0.455	19	0.542	35	1

TABLA NO. 8

FRECUENCIA DE CENTILA DE TALLA A LOS 6 MESES DE EDAD Y SU RELACION CON LA ESTATURA LOGRADA* Y PRONÓSTICO DE TALLA FAMILAR

Logró alcanzar TBF según el pronóstico de estatura						
Centila de talla	SI	%	NO	%	TOTAL	%
0-2.9	10	0.27	6	0.167	16	0.444
3-9.9	1	0.027	1	0.027	2	0.054
10-24.9	5	0.138	0	0	5	0.138
25-49.9	2	0.058	2	0.058	4	0.116
50-74.9	3	0.083	0	0	3	0.083
75-94.9	5	0.138	0	0	5	0.138
No acudió	1	0.027	0	0	1	0.027
TOTAL	27	0.748	9	0.252	36	1

*AL MOMENTO DEL CALCULO DEL PRONOSTICO DE TALLA FINAL POR EL METODO DE BAYLE PINNEAU

TABLA No. 9

EVOLUCION DE TALLA Y PATRON DE CRECIMIENTO

SEGÚN CONTROL LOGRADO AL AÑO DE VIDA.

VARIABLE	GRUPO CONTROL	%	GRUPO DESCONTROL	%	P
	N=31		N=5		
Estatura (cm)	31	0.861	5	0.139	
Vel. Crecimiento (cm)	20.4 \pm 3.41		75.4 \pm 2.2		
TSH (mUI/mL)	0.77 \pm 0.96		12.8 \pm 11.78		
T4 libre (ng/dL)	2.5 \pm 0.77		2.4 \pm 1.83		
Crec. Intrínseco	21	0.678	4	0.8	
Crec. Retardado	4	0.129	1	0.20	
Crec. Adelantado	4	0.129	0	0	
Crec. Atenuado	2	0.064	0	0	

TABLA No.10

**CENTILA DE TALLA ALCANZADA A LOS 2 AÑOS DE EDAD
DE ACUERDO AL CONTROL METABOLICO**

Centila para edad y genero	N 36	%	Grupo 0 (bueno)		Grupo 1 (malo)	
			Frecuencia (n =31)	%	Frecuencia (n = 5)	%
0-2.9	2	0.055	1	0.032	1	0.032
3-9.9	2	0.055	1	0.032	1	0.032
10-24.9	6	0.16	4	0.11	2	0.055
25-49.9	8	0.25	7	0.19	1	0.027
50-74.9	9	0.25	9	0.25	0	0
75-94.9	9	0.27	9	0.25	0	0
≥95	0	0	0	0	0	0

TABLA No.11

FRECUENCIA DE GENERO, DIAGNOSTICO Y ESTATURA AL NACIMIENTO Y PRONOSTICO DE TALLA FINAL DE ACUERDO A CONTROL METABOLICO

Variable	Grupo 0 (bueno)		Grupo 1 (malo)		P	P
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Inter	
	(n = 24)		(n = 12)			
Hombres	1	0.16	5	0.84	0.0001*	
Mujeres	23	0.76	7	0.24	0.002*	0.01*
Diagnostico :						
Nódulo sublingual	15	0.75	5	0.25	0.004*	0.20
Atirosis	9	0.56	7	0.44	0.49	
Talla baja al nacer	14	0.77	4	0.23	0.002*	
Alcanzo talla blanco familiar a los 2 años	22	0.66	11	0.34	0.068	0.48
Alcanzo talla blanco	17	0.63	10	0.37	0.14	
Pronostico estatura final						
Patrón						
Intrínseco	5	0.45	6	0.55	0.57	
Acelerado	14	0.74	5	0.26	0.006*	0.37
Retardado	4	0.80	1	0.20	0.000*	
Atenuado	1	0.50	0	0.50	1.00	

Prueba estadística = chi2

* p < 0.05

TABLA NO. 12.

VARIANTE DIAGNOSTICA Y TIPO DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON PATRON DE CRECIMIENTO INTRINSECO

VARIABLE	PATRON INTRINSECO						
	N= 11 (30.6%)						
	Intrauterino	%	Extrauterino	%	Total	%	P
Atirosis	2	0.18	2	0.18	4	0.36	1.0
Nódulo Sublingual	2	0.18	5	0.46	7	0.64	0.35
TOTAL	4	0.36	7	0.64	11	1	0.47

Prueba estadística = chi2

* p < 0.05

TABLA NO. 13

VARIANTE DIAGNOSTICA Y TIPO DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON PATRON DE CRECIMIENTO RETARDADO

VARIABLE	PATRON RETARDADO					
	N= 5 (13.9%)					
	Intrauterino	%	Extrauterino	%	Total	%
Atirosis	4	0.80	0	0	4	0.80
Nódulo Sublingual	0	0	1	0.20	1	0.20
TOTAL	4	0.80	1	0.20	5	1

TABLA NO. 14.

**VARIANTE DIAGNOSTICA Y TIPO DE HIPOTIROIDISMO
EN PACIENTES CON PATRON DE CRECIMIENTO ACELERADO**

VARIABLE	PATRON ACELERADO						
	N= 19 (52.8%)						
	Intrauterino	%	Extrauterino	%	Total	%	P
Atirosis	2	0.105	5	0.264	7	0.369	0.51
Nódulo Sublingual	2	0.105	10	0.526	12	0.631	0.13
TOTAL	4	0.21	15	0.79	19	1	0.47

Prueba estadística = chi2

* p < 0.05

TABLA No.15

_REGRESION LOGISTICA PARA RELACIONAR PRONÓSTICO DE TALLA FINAL

Pronostico	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P> z	95% Conf. Interval]	
Edad	.9838094	.0314717	-0.51	0.610	.92402	1.047
Talla baja al nacer	.4863512	.5151832	-0.68	0.496	.060	3.878
Talla a los 6 meses	1.197092	.1761507	1.22	0.222	.8971	1.59
Talla al año	.890379	.1605572	-0.64	0.520	.6252	1.267
Talla a los 2 años	1.057465	.144856	0.41	0.683	.8084	1.383

Number of obs = 35

LR chi2(5) = 3.72

Prob > chi2 = 0.5910

Log likelihood = -18.093572

Pseudo R2 = 0.0931

GRAFICO No. 1

COMPARACION DE MEDIAS DE EDAD AL MOMENTO DE LA RECOLECCION DE DATOS EN LOS GRUPOS DE ACUERDO AL CONTROL METABOLICO

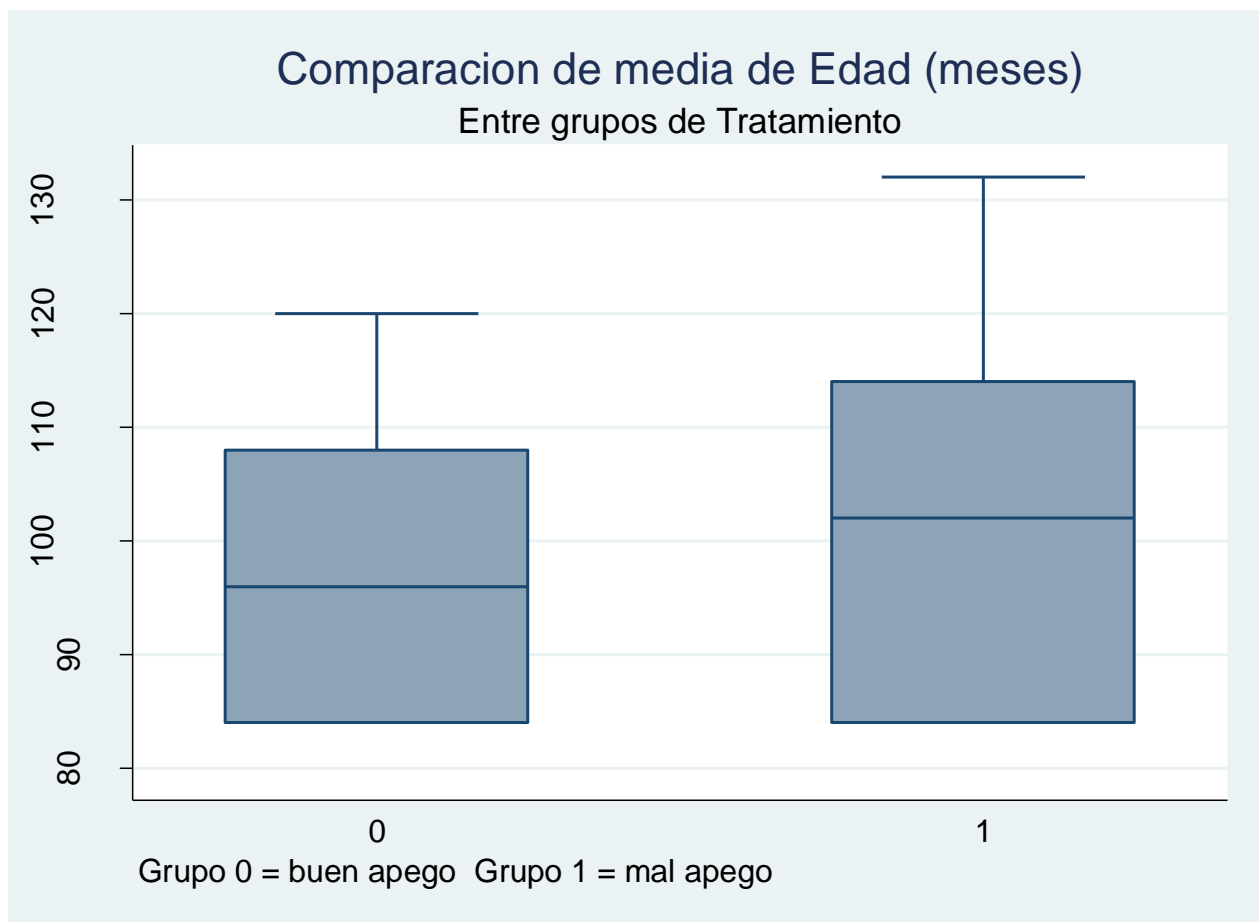


GRAFICO No2

COMPARACION DE MEDIAS DE EDAD AL DIAGNOSTICO EN LOS GRUPOS DE
ACUERDO A CONTROL METABOLICO.

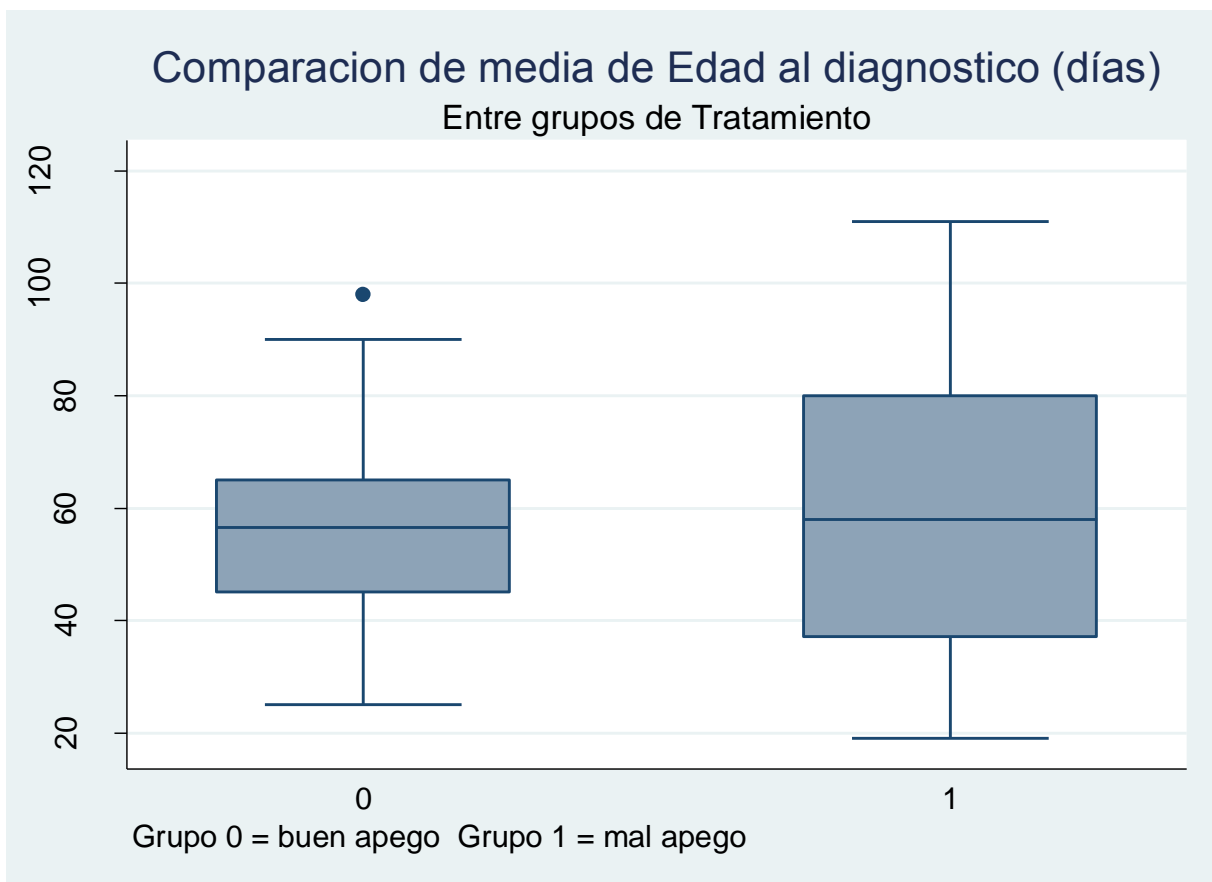


GRAFICO No. 3

**MEDIA DE ESTATURAS AL NACIMIENTO DE ACUERDO AL APEGO EN EL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO**

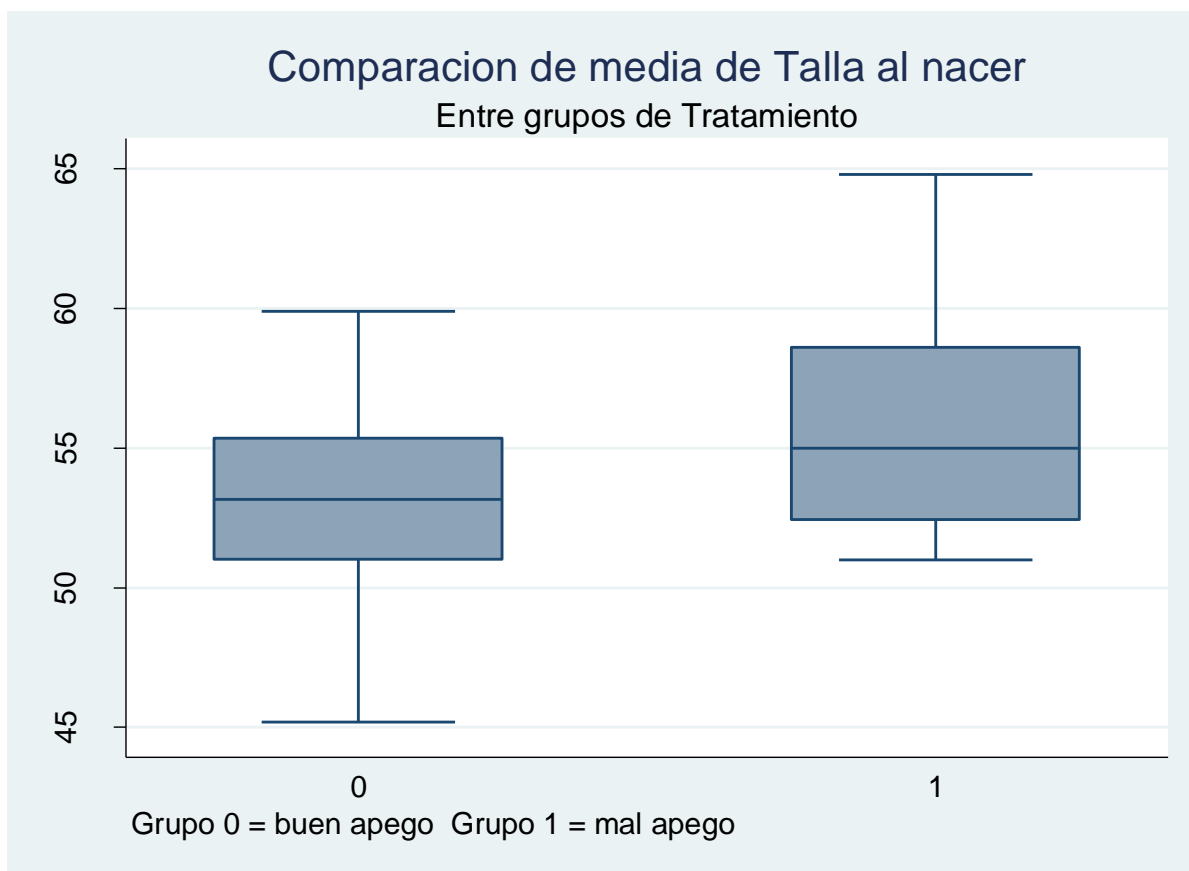


GRAFICO No. 4

MEDIA DE CONCENTRACION DE T4 TOTAL AL NACIMIENTO DE ACUERDO AL APEGO EN EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO

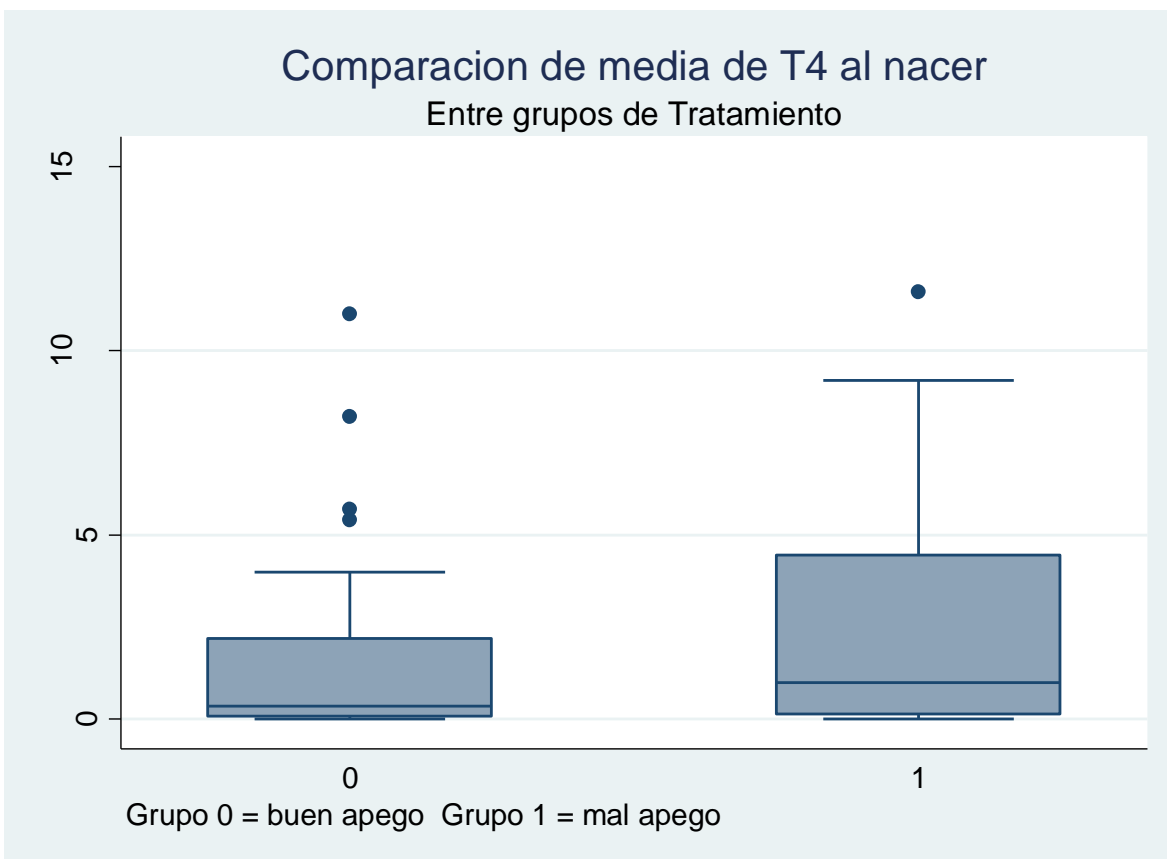


GRAFICO No. 5

**MEDIA DE CONCENTRACION DE TSH AL NACIMIENTO DE ACUERDO AL APEGO EN
EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO**

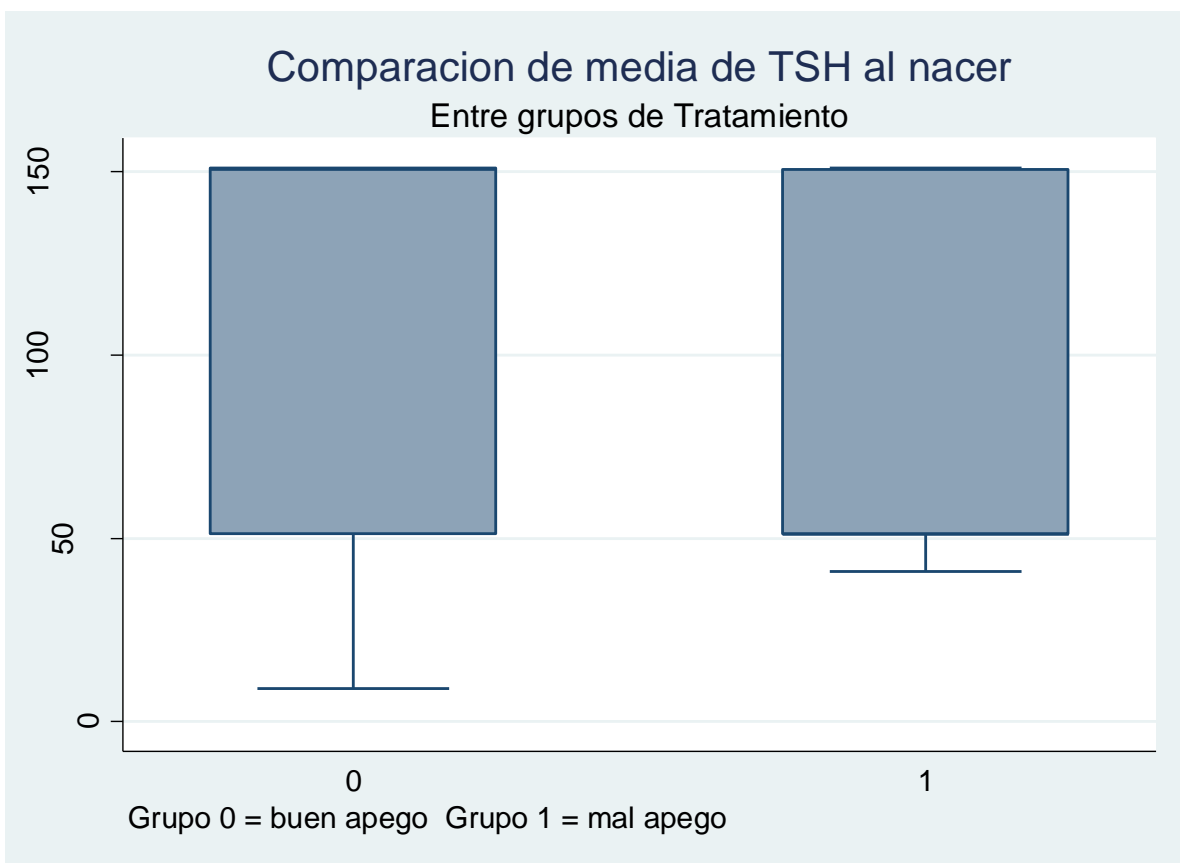
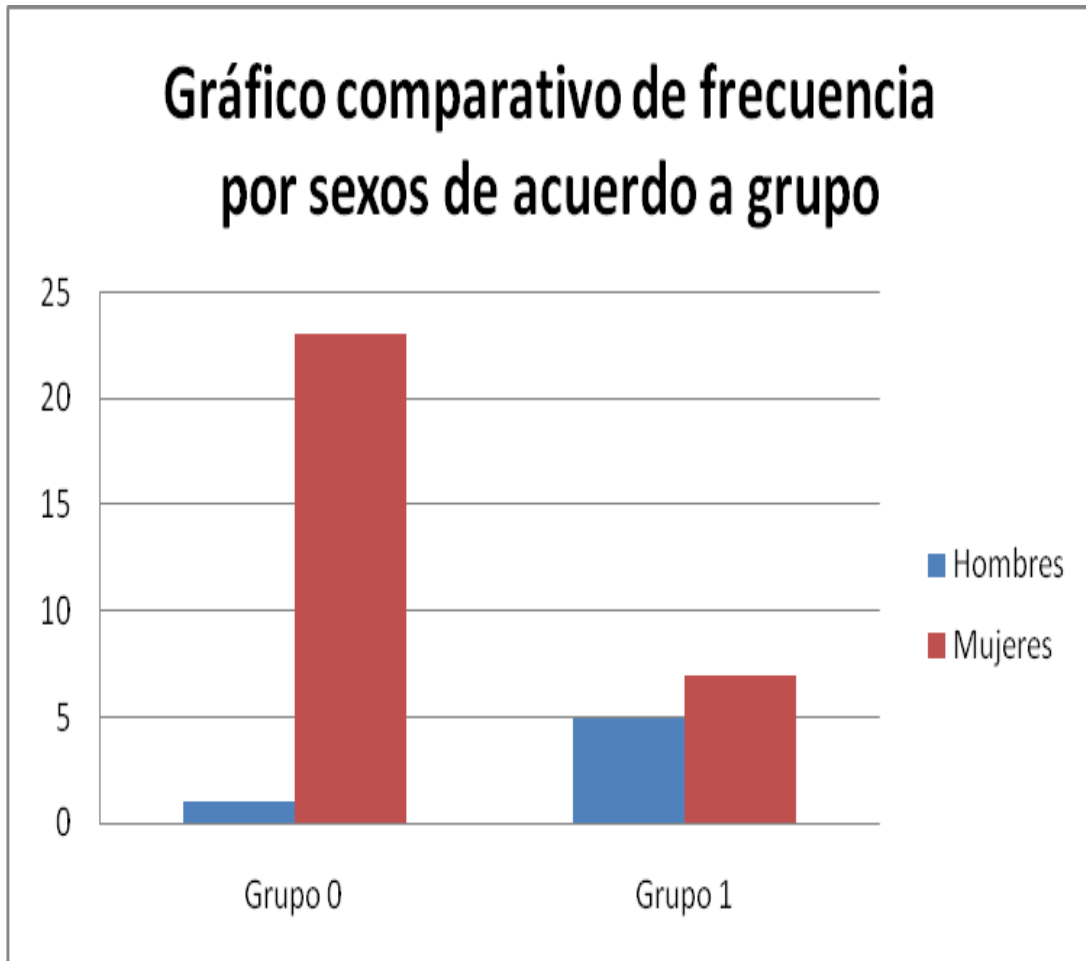


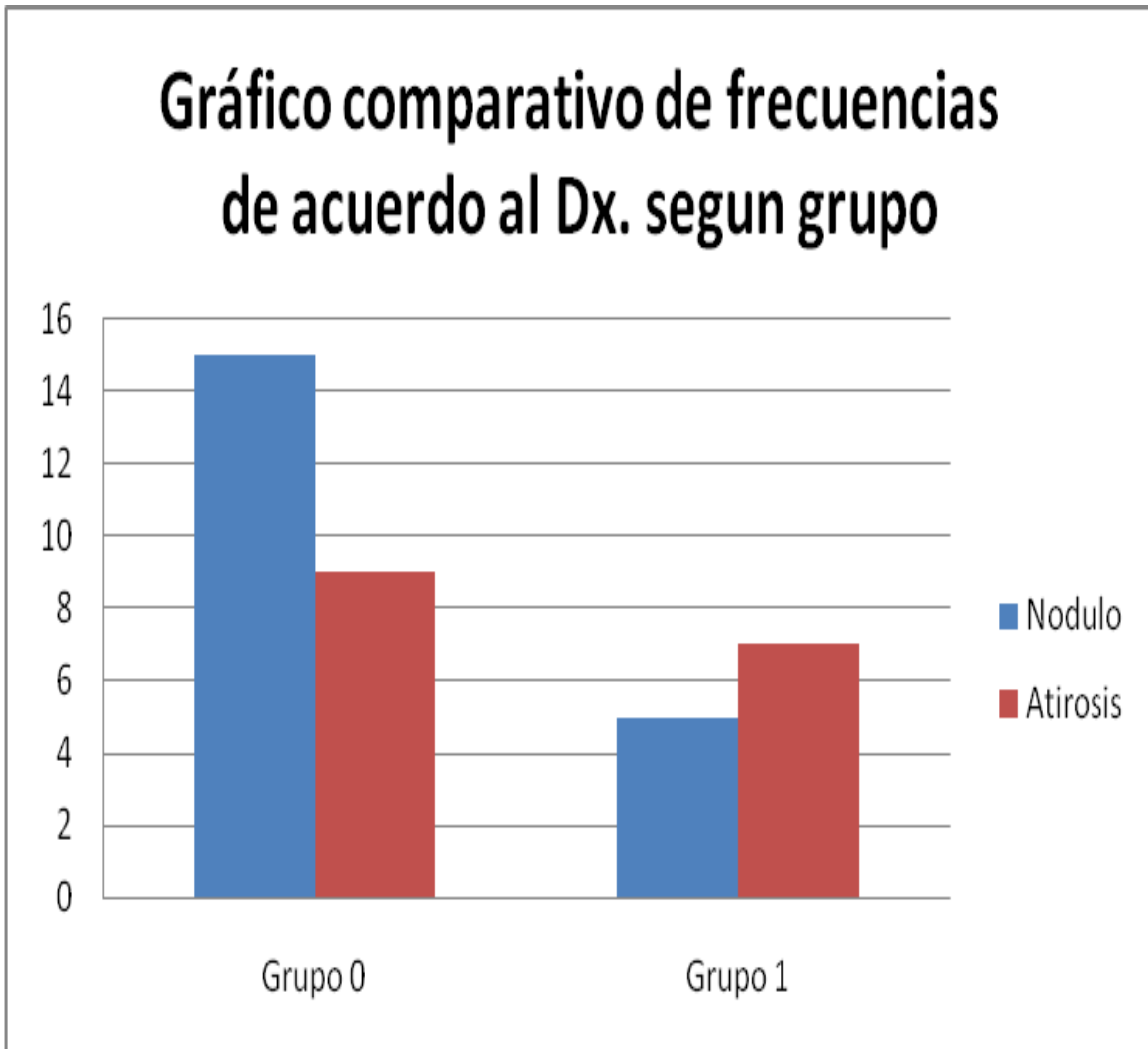
GRAFICO No 6



GRUPO 0= Buen apego al tratamiento.

GRUPO 1= Mal apego al tratamiento.

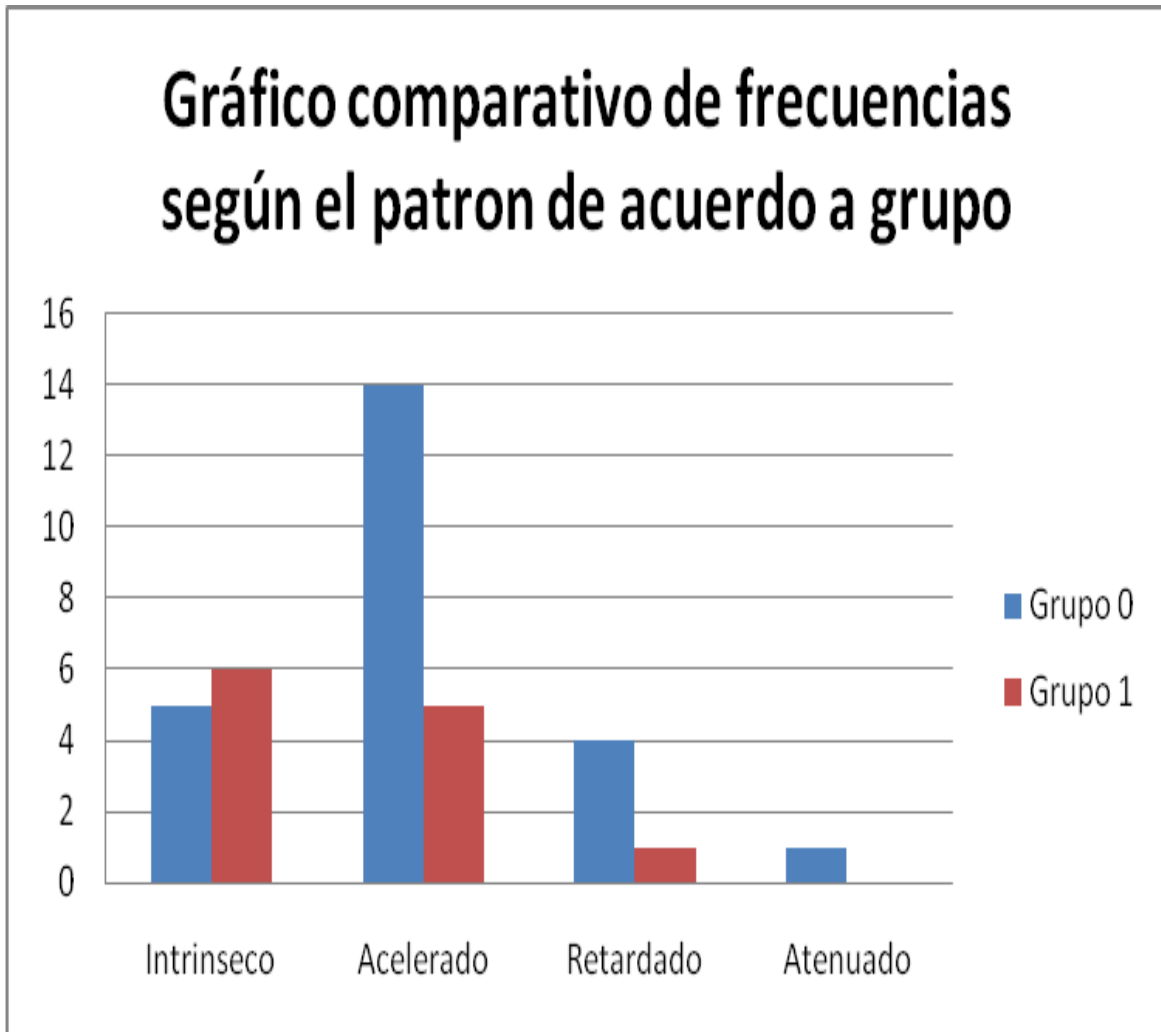
GRAFICO No 7



GRUPO 0= Buen apego al tratamiento.

GRUPO 1= Mal apego al tratamiento.

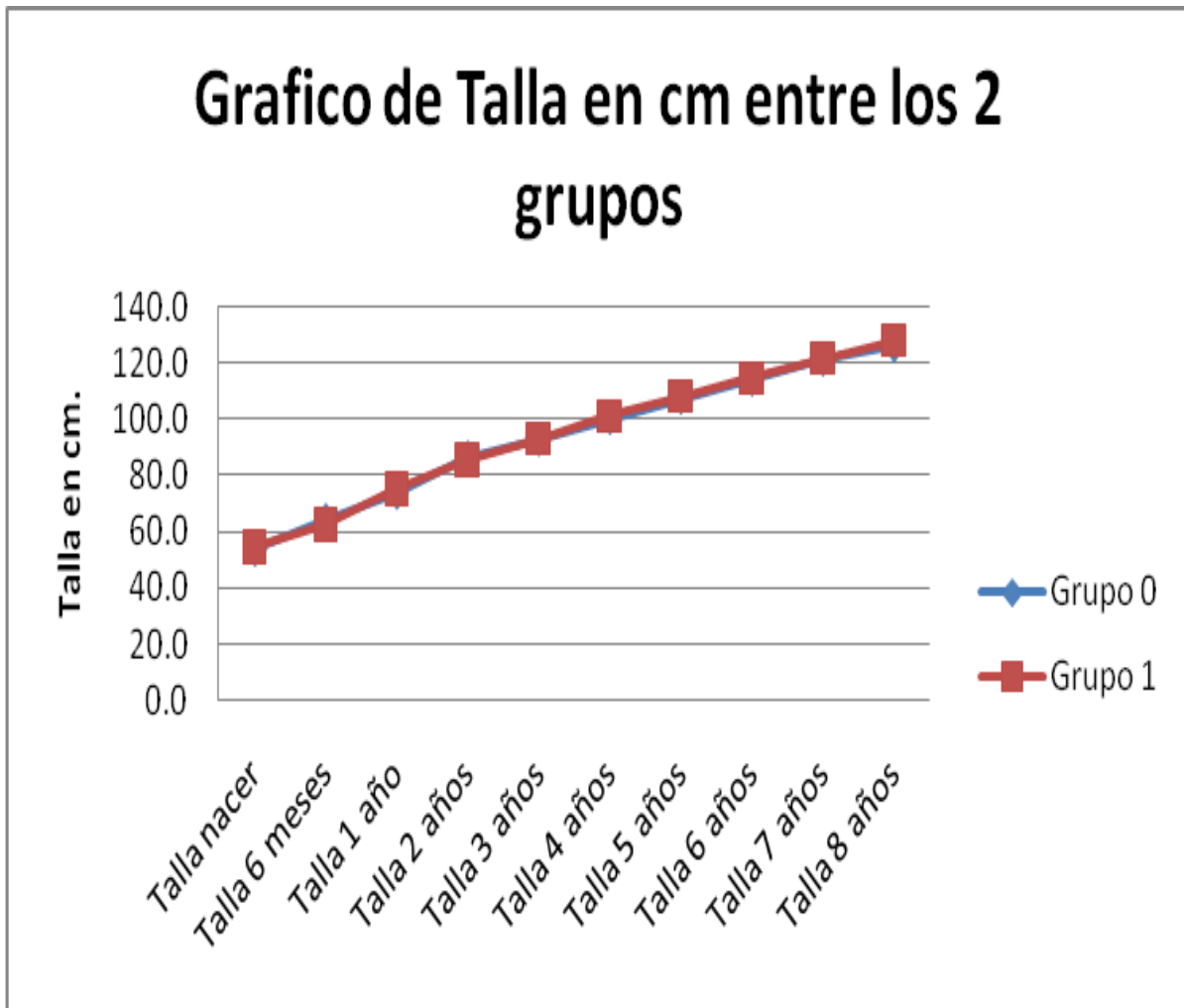
GRAFICO No. 8



GRUPO 0= Buen apego al tratamiento.

GRUPO 1= Mal apego al tratamiento.

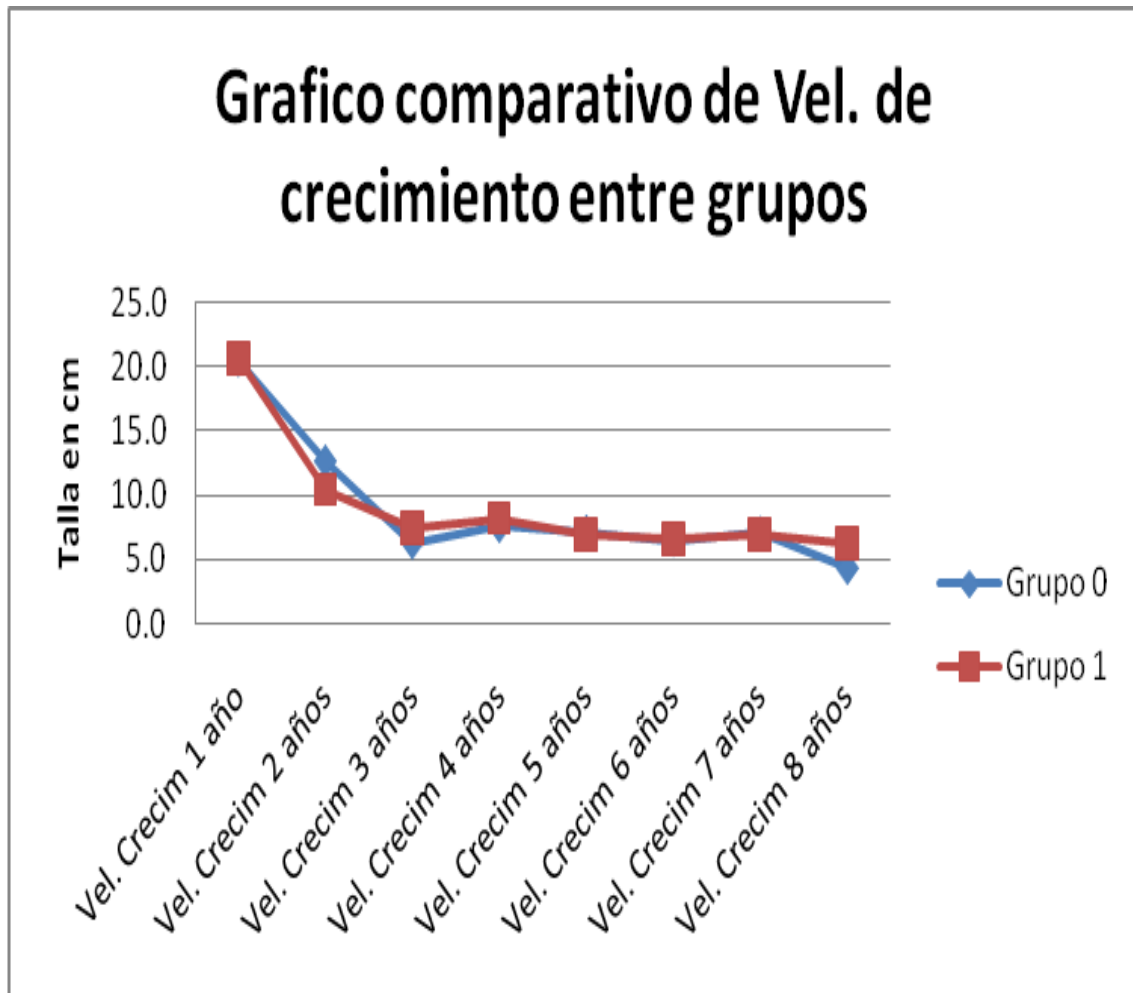
GRAFICO No. 9



GRUPO 0= Buen apego al tratamiento.

GRUPO 1= Mal apego al tratamiento.

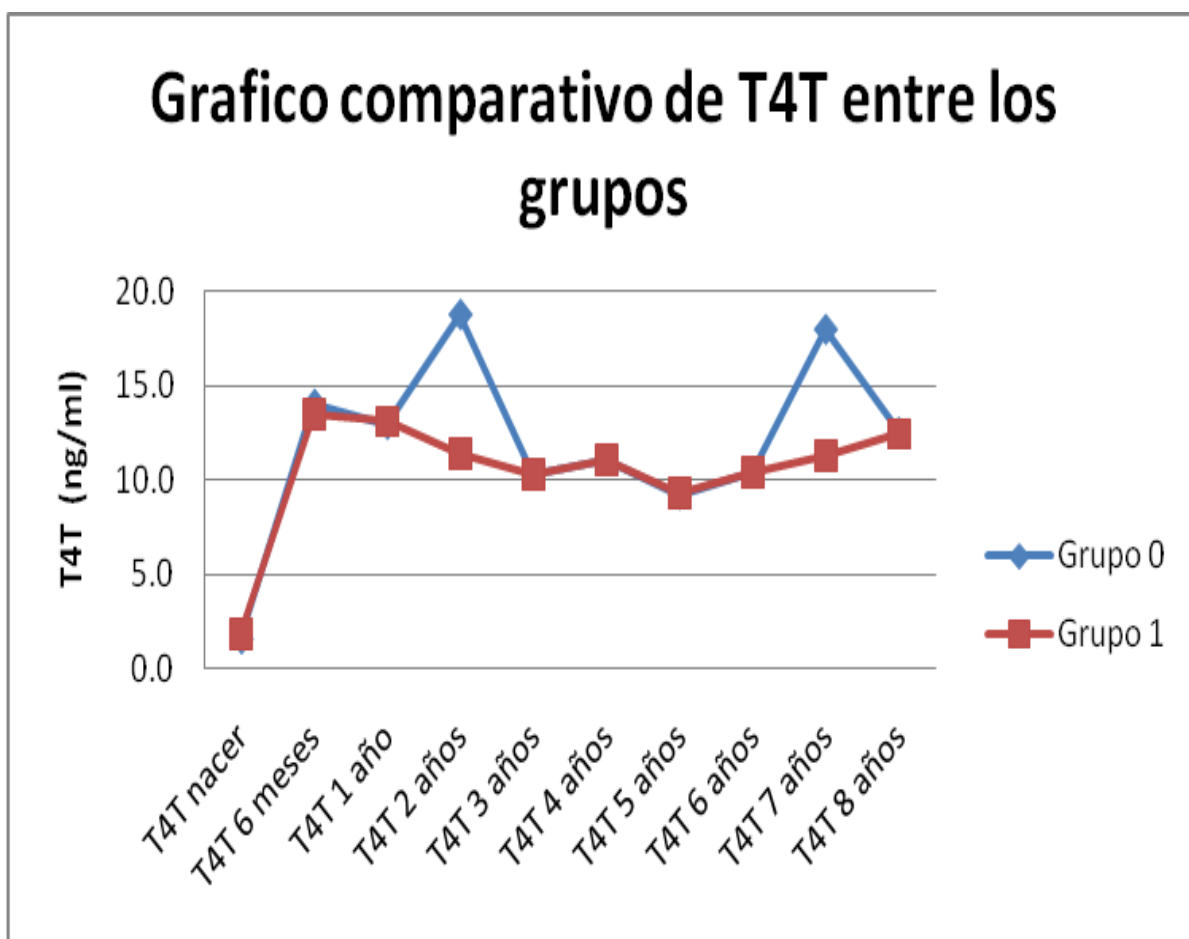
GRAFICO NO. 10



GRUPO 0= Buen apego al tratamiento.

GRUPO 1= Mal apego al tratamiento.

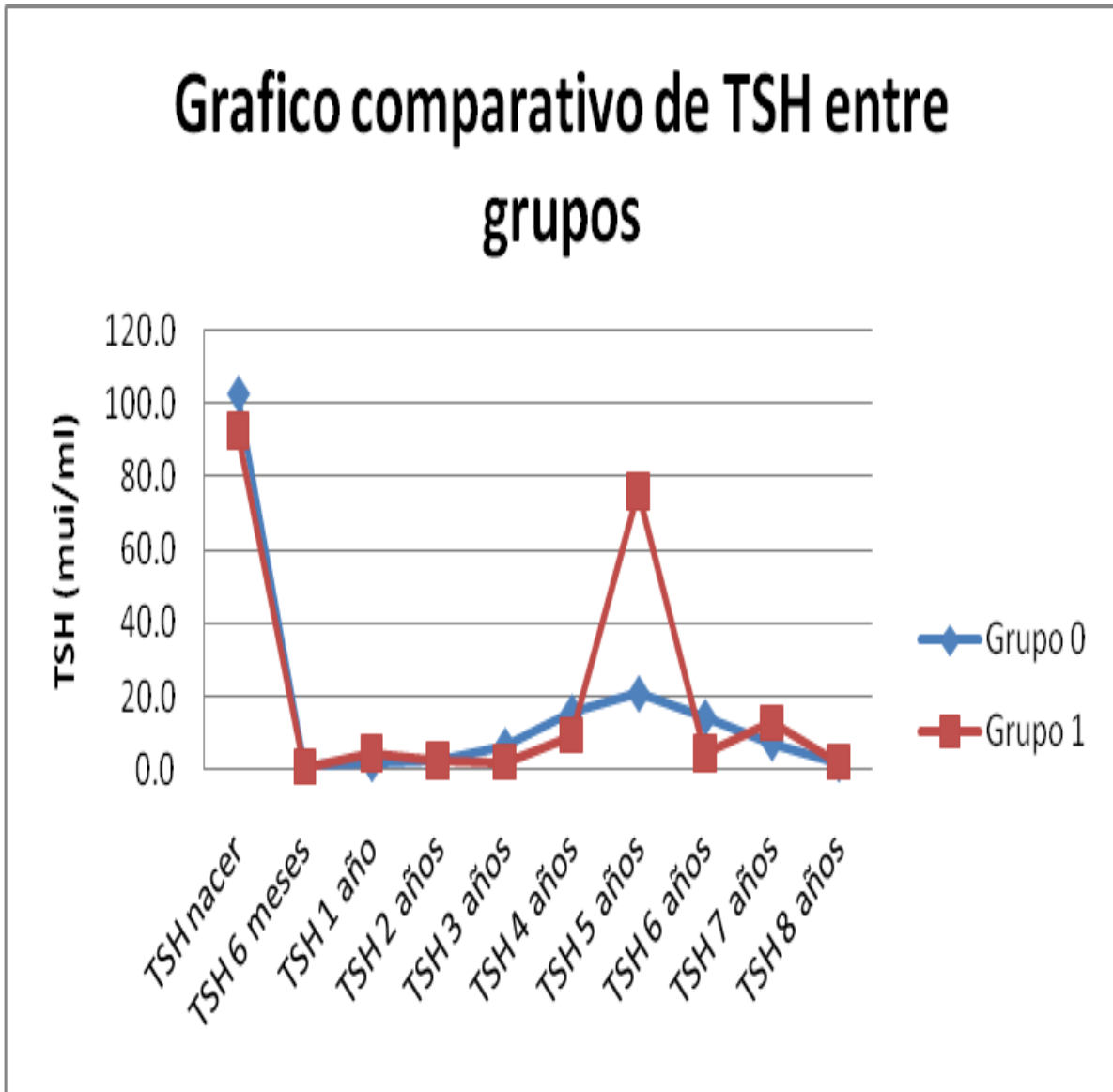
GRAFICO No. 11



GRUPO 0= Buen apego al tratamiento.

GRUPO 1= Mal apego al tratamiento.

GRAFICO No. 12



GRUPO 0= Buen apego al tratamiento.

GRUPO 1= Mal apego al tratamiento.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EVALUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y PRONOSTICO DE TALLA FINAL EN LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INICIALES: _____ REGISTRO: _____ SEXO:

EDAD AL DIAGNOSTICO: _____ FECHA DE CAPTACIÓN _____ EDAD
ACTUAL: _____

DIAGNOSTICO:

() Atirosis () Nódulo Sublingual () Disormonogénesis.

EDAD OSEA AL DIAGNOSTICO:

() Recién nacido () Menor de Recién nacido.

PESO AL DIAGNOSTICO: _____ TALLA _____ Pc _____
SI _____

PERÍMETRO CEFÁLICO _____

PERFIL HORMONAL INICIAL:

MEDICAMENTO: DOSIS DE INICIO _____

TALLA PAPA: _____ TALLA MAMA _____ - TBF _____
Pc _____

TALLA A LOS 2 AÑOS DE VIDA _____ Pc _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Moore Keith L. Embriología Clínica. 4ª edición 1988. Ed. Interamericana. pp. 203-204.
2. Calzada-L, 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.
3. Calzada-L, García Cruz. Hipotiroidismo Congénito. *Acta Pediátrica de México* 1998. 17; 6: 360-363.
4. 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.
5. M. Pombo. Tratado de endocrinología pediátrica. Mc Graw-Hill 3ª edición 2002. p533
6. Vela Amieva, Gamboa Cardiel, et al. Epidemiología del Hipotiroidismo Congénito en México. *Revista de Salud Pública de México* 2004.46; 2:141-147.
7. 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.
8. 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.
9. Calzada-L, 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.
10. Cassio A, Caonario E et al. Treatment for Congenital hypothyroidism Thyroxine alone or Thyroxine plus Triiodothyronine. *Pediatrics* 2003. 111; 5: 1055-1060.
11. Brook C. The Effect of Initial Dose of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism on Final Height. *Clinical Endocrinology* 1997. 47: 655-656.
12. Hopwood NJ. Treatment of the Infant with Congenital Hypothyroidism *The Journal of Pediatrics* 2002. 141; 6:752-754.
13. Selva KA, Mandel SH, Rien LR, BS et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism *The Journal of Pediatrics* 2002. 141;6:786-792.
14. Salerno MC, Micillo M, Salvatore DM 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.
15. Bongers JS, Koot HM 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.
16. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999. 84;12:4332-433.
17. Vela Amieva, 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.
18. 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.

19. Calzada-León R. Crecimiento del Niño. Fundamentos Fisiopatológicos. Mc.Graw-Hill 1º Edición 1998. pp.12
20. 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.
21. Leger J, Czernichow P. Congenital hypothyroidism: decreased growth velocity in the first weeks of life. Biology Neonate 1989. 55:218-223.
22. 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.
23. M. Pombo. Tratado de endocrinología pediátrica. Mc Graw-Hill 3ª edición 2002. p270.
24. 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.
25. Grant DB. Growth in early treated congenital hypothyroidism. Archives of Disease Childhood 1994. 70:464-468.
26. Zvidickerman. Prepubertal and pubertal 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.

3 _

4 **F**

5 _

6 **L 15 No**

7 **Cassio**

8 **C**

9 C

10

11 AN

12

13

14

15 _