



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIO DE
POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**



**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA
"DR. SILVESTRE FRENK FREUND"**

Tesis para Obtener el grado de Especialidad en Pediatría:

**"FRECUENCIA DE CRECIMIENTO ALTERADO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGENITO DURANTE LOS PRIMEROS 5 AÑOS DE VIDA"**

PRESENTA:

DRA. LEONOR SARAI ZAMORA REA
leonorzamora@Outlook.com
Residente de tercer año de Pediatría

TUTOR:

DRA. ALEIDA DE JESUS RIVERA HERNÁNDEZ
Especialista endocrinólogo y médico adscrito al servicio de endocrinología
pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría "DR. Silvestre Frenk Freund" C.M.N.
Siglo XXI

REGISTRO R-2019-3603-090

Ciudad de México, noviembre 2020



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
"DR. SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**"FRECUENCIA DE CRECIMIENTO ALTERADO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGENITO DURANTE LOS PRIMEROS 5 AÑOS DE VIDA"**

Esta investigación fue realizada con autorización del Comité Nacional de
Investigación y Ética en salud, con el número de registro
REGISTRO R-2019-3603-090

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano
Presidente

Dra. Abigail Hernández Cabeza
Secretaria

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever
Vocal

Dra. Alejida de Jesús Rivera Hernández
Tutor de Tesis

INDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACION.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
HIPOTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	20
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	22
ANALISIS ESTADISTICO.....	25
ASPECTOS ETICOS.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	38
CONCLUSIONES.....	43
RECOMENDACIONES.....	43
BIBLIOGRAFIA	44
ANEXOS.....	46

I. RESUMEN

Antecedentes: El hipotiroidismo congénito primario es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la población pediátrica. El crecimiento lineal y desarrollo en los niños con Hipotiroidismo congénito está relacionado con la edad de inicio del tratamiento sustitutivo y un adecuado control hormonal durante la edad pediátrica.

Objetivos: Identificar cual es la frecuencia de crecimiento alterado en los pacientes pediátricos con diagnóstico de hipotiroidismo congénito durante los primeros 5 años de vida, que asisten a la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Lugar donde se realizó el estudio: Consulta externa del servicio de Endocrinología, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Diseño del estudio:**

Estudio retrospectivo. **Población de estudio:** pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo congénito. **Criterios de selección:** Pacientes con diagnóstico de HCP entre 1-5 años de edad cronológica, que tengan por lo menos un año de seguimiento en la consulta externa de endocrinología pediátrica **Criterios de exclusión:** Casos de hipotiroidismo congénito central o alguna otra enfermedad crónica **Criterios de eliminación** Perdida del seguimiento del paciente por más de un año y aquellos con expediente clínico incompleto. Pacientes con otras enfermedades crónicas.

Metodología:

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

Descripción general del estudio: Se identificaron a los pacientes diagnosticados con HC, se revisaron los expedientes y se recabaron las variables antropométricas e índices bioquímicos con la hoja de recolección de datos implementada para el estudio. Se identificaron los casos con HPC con alteración del crecimiento lineal manifestado por talla baja mediante un Z-score menor a -2.0 DE.

Análisis estadístico: Se generó una base de datos en Microsoft Excel Profesional Plus 2016. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19.0. Para el análisis descriptivo las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes y para las cuantitativas con distribución paramétrica media y desviación estándar, para las no paramétricas mediana y rangos intercuartiles.

Resultados: Se incluyeron 89 casos con HPC menores de 5 años de vida. Se encontró una relación M:H de 2:1, con una mediana de edad al inicio del tratamiento de 30 días de vida (RIQ 15,60). El 11.2% de los pacientes presentaron alteración del crecimiento con un ZS de talla menor a -2.0 durante el primer año de vida y solo 44 casos concluyeron su seguimiento hasta los 5 años de edad, de los cuales el 7.5% se identificó manifestó talla baja, acompañada una velocidad de crecimiento disminuida, menor al percentil 25. En cuanto al control hormonal, el 91.8% de los pacientes con talla normal tuvieron un adecuado control hormonal, a diferencia del 66.6% de los niños con talla baja.

Conclusiones: La frecuencia de alteración en la talla de los pacientes con HC menores de 5 años disminuyó durante su seguimiento del 11.2% en el primer año de vida hasta el 7.5% en el quinto año de vida, porcentaje similar al reportado en la literatura en la población sin hipotiroidismo congénito.

II. ANTECEDENTES

El *crecimiento* implica fundamentalmente un incremento de las dimensiones corporales originando por el aumento del número y tamaño celular, es decir, un proceso de hiperplasia e hipertrofia celular; mientras que el *desarrollo* es un proceso fisiológico que, a partir de una célula pluripotencial e indiferenciada, hace posible la diferenciación, maduración, organización y función de tejidos, órganos y aparatos que forman en su conjunto el organismo humano (1). Crecer no es tan simple como parece, es un fenómeno complejo que se extiende desde la vida intrauterina hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual, involucra un sin número de factores de tipo genético, biológico, nutricional, psicosocial y afectivo. (2)

Existen periodos críticos de máxima velocidad de crecimiento, como son la semana 20 a 24 de la vida intrauterina, los primeros dos años de vida extrauterina y la pubertad (2). La velocidad de crecimiento normal se describe en la tabla 1.

Período	Crecimiento en cm por año	cm por mes
Primer año de vida	24 a 25 cm	2
Segundo año de vida	12 a 13 cm	1
Tercer año de vida	7 a 9 cm	0.7
4 a 10 años	5 a 6 cm	0.5
Prepuberal	3 a 4 cm	0.3
Pubertad Niñas: 25 cm Niños: 28 cm	7 a 12 cm	0.7 a 1

El crecimiento durante la vida intrauterina depende fundamentalmente de factores genéticos, placentarios (lactógeno placentario humano) y ambientales (nutrición materna) (2). Los reguladores endocrinos del crecimiento incluyen la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés), las hormonas tiroideas (HT), la hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), así como algunos factores de crecimiento y citocinas, tales como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1, por sus siglas en inglés) y factores de crecimiento fibroblástico (3).

Aunque los factores de crecimiento similar a la insulina (IGFs, por sus siglas en inglés) y la insulina son críticos en la etapa prenatal, no ocurre lo mismo con las hormonas tiroideas y la hormona del crecimiento, pues influyen mayormente en la etapa postnatal (2,4).

Kalberg et al. dividieron la curva de crecimiento normal en tres fases aditivas parcialmente superpuestas: fase de lactancia, fase de infancia y una fase de pubertad que comprende el brote de crecimiento en la adolescencia (5). La lactancia puede considerarse como un periodo durante el cual el ritmo de crecimiento cambia rápidamente. Después del nacimiento, el lactante cambia de una velocidad de crecimiento determinada fundamentalmente por factores maternos a una velocidad ajustada por la dotación genética. La velocidad de crecimiento durante el primer año de vida declina en promedio de 20 cm/año en los primeros meses hasta 10 a 12 cm/año, periodo en que la longitud se ha incrementado un 50% y el peso se ha triplicado. En el segundo año de vida, la velocidad de crecimiento promedio es de 13 cm/año y, el tercer año 7.5 a 10 cm/año. A partir de los tres años hasta la pubertad, el crecimiento se estabiliza, puede producirse un pequeño retraso de hasta 2 cm/año por un tiempo antes del brote de crecimiento de la adolescencia. (4)

El brote de crecimiento puberal da razón de más del 20% de la estatura del adulto y el 50% de la acumulación de masa ósea. Durante la pubertad la producción de hormonas sexuales (estrógenos y testosterona) de manera directa e indirectamente al estimular la producción de hormona de crecimiento (GH). Las niñas alcanzan un pico de velocidad de crecimiento promedio de 8.26 cm/año aproximadamente en el estadio 3 de Tanner, un año antes del inicio de la menarca; en el caso de los niños, el pico de velocidad de crecimiento (VC) promedio es de 9.5 cm/año durante el estadio de Tanner genital 3 - 4 (4,6).

Las hormonas tiroideas (HT) son absolutamente esenciales para el crecimiento postnatal, participan en el desarrollo esquelético y el mantenimiento de la masa ósea. Las HT regulan de manera indirecta el crecimiento debido a que favorecen la activación del sistema GH/IGF1 a través de su acción en el cartílago de crecimiento estimulando la síntesis de enzimas relacionadas con la mineralización y remodelación ósea (7). Las HT también juegan un papel esencial en el neurodesarrollo durante los primeros 2-3 años de vida por lo que su déficit condicionaría la presencia de secuelas neurológicas.

El hipotiroidismo congénito (HC) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en Pediatría y a su vez es la primera causa de retardo mental prevenible. El HC se define como una insuficiencia tiroidea presente desde el nacimiento. Si se desarrolla hipotiroidismo desde la etapa fetal se afecta principalmente el desarrollo del sistema nervioso central y esquelético. Aun así, la mayoría de los recién nacidos afectados parecen normales debido a la protección relativa y transitoria otorgada por el paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas (8). El HC se clasifica en dos tipos principales: transitorio y permanente. El HC permanente requiere de un tratamiento y monitorización de por vida, mientras que el HC transitorio muestra una producción normal de hormonas tiroideas después de los primeros meses de vida y puede ser secundario a medicamentos antitiroideos maternos o deficiencia endémica de yodo (9).

El HC permanente puede ser causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula tiroidea (disgenesia), en la síntesis de HT (dishormonogénesis), o en la acción de las hormonas tiroideas (resistencia a hormonas tiroideas). En cuanto a la localización anatómica se clasifica en:

1) Hipotiroidismo congénito primario (HCP), cuando el déficit funcional radica en la glándula tiroidea. Hay alteraciones en la organogénesis de la tiroidea o en su capacidad para sintetizar hormonas tiroideas (10).

2) Hipotiroidismo congénito central (HCC), cuando el déficit funcional radica a nivel hipofisario o hipotalámico denominado secundario o terciario respectivamente. El HCC puede ser aislado o combinado, debido a la deficiencia de otras hormonas sintetizadas en la adenohipófisis. El HCC aislado se debe a mutaciones que afectan la síntesis, secreción o bioactividad de la subunidad β de la hormona estimulante de la tiroidea (TSH, siglas en inglés), mutaciones del receptor de la hormona liberadora de TSH (TRH, por sus siglas en inglés), del miembro 1 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF-1, siglas en inglés), o bien, por mutaciones en genes relacionados con el desarrollo embrionario de la hipófisis como el PROP1 (Profeta de Pit) y POU1F1 implicados en la diferenciación del eje tirotrópico, lactotrópico y somatotrópico (10).

3) Hipotiroidismo Congénito Periférico; es causado por defectos en el transporte intracelular de las HT, alteración estructural de los receptores de HT, o defectos en el metabolismo de las HT, por la baja actividad de las desyodinasas (10).

Otra clasificación del HC lo subdivide en esporádico y hereditario desde el punto de vista genético. La mayoría de los casos de HCP permanente son esporádicos ≈98%, este tipo de hipotiroidismo implica anomalías en el desarrollo o migración de la glándula tiroides (disgenesia tiroidea), estos representan entre el 85 y 80% de los casos de casos de HCP. La causa más frecuente es la disgenesia manifestada por ectopia (65%), con localización en la base de la lengua, seguida de atiroxis (ausencia de la glándula tiroides) observada en el 30% de los casos (11).

El HC hereditario es menos frecuente, las disgenesias familiares representan ≈2%, las cuales causan alteración en la organogénesis de la glándula tiroides (GT), que puede ser aislada o asociada a defectos anatómicos extratiroideos a nivel renal o del tracto urinario como las mutaciones germinales en la homeosecuencia emparejada-8 (PAX-8). Otras causas descritas dentro del hipotiroidismo congénito hereditario son las dishormonogénesis debidas a defectos genéticos en la síntesis de hormonas tiroideas las cuales representan entre 15 y 20% de los casos de HC. Las mutaciones más comunes se localizan en genes como el de la tiroglobulina (Tg), tiroperoxidasa (TPO), gen de la pendrina que causa el síndrome de Pendred, caracterizado por sordera neurosensorial bilateral, bocio e hipotiroidismo (11).

En los últimos años la incidencia del HC se ha incrementado casi al doble, lo cual se atribuye al número de nacimientos prematuros, a cambios en el diseño de los programas de tamizaje neonatal y a la mejora en las técnicas de laboratorio disponibles, lo que ha permitido la detección de las formas sutiles de la enfermedad (12). Antes de la implementación de los programas de tamiz neonatal en el mundo, la frecuencia de hipotiroidismo congénito era cerca de 1 en 7,000 nacidos vivos (13).

En nuestro país, el Tamiz Neonatal (TN) se inició formalmente en 1988 con la expedición de la Norma Técnica 321, actualmente su realización es una acción obligatoria para todos los centros que brindan atención materno infantil según lo establece la Norma Oficial Mexicana-007-SSA2-1993 (14).

El estudio realizado por la Dra. Vela en las unidades de la secretaria de salud (año 2004) encontró una incidencia de 4.12/10,000 recién nacidos. Posteriormente el estudio realizado por el Dr. Rendón, et al. en el Instituto Mexicano del Seguro Social (año 2008), se concluyó una incidencia de 4.3/10,000 recién nacidos [IC 95%], la prevalencia en nuestro país está dentro de las más altas del mundo, observando una tasa de 1:2313 (8).

Entre el año 2017-2018 se realizó un estudio retrospectivo con el objetivo de presentar información actualizada de la prevalencia del HC mediante el programa de tamiz neonatal de la secretaria de salud y se comparó con la reportada previamente en México. Durante este periodo de estudio se tamizaron a 1,273,727 recién nacidos, de los cuales 1,267,122 muestras (99.5%) fueron adecuadas para el procesamiento bioquímico. Se encontraron 3,337 muestras cuya concentración sanguínea de TSH fue mayor de 10 μ U/ml y fueron notificadas de manera inmediata. Se confirmaron 923 casos, de los cuales 564 (61.1%) fueron niñas. En relación con la edad gestacional, 62 (6.7%) fueron prematuros. Se encontró una prevalencia al nacimiento de 7.3/10,000 recién nacidos vivos tamizados (1:1,373 recién nacidos vivos), por lo que el hipotiroidismo congénito ha aumentado 1.8 veces en los últimos 14 años (13).

Se ha observado un ligero predominio en el sexo femenino, característica en particular interesante desde el punto de vista epidemiológico, ya que no se sabe si las mujeres son más susceptibles de desarrollar esta patología o si los fetos femeninos con HTC tienen mayor sobrevivencia uterina comparada con los masculinos. (14)

La mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito no presentan sintomatología clínica típica de deficiencia alguna, por lo cual el tamiz neonatal es una forma de detección temprana. Al inicio del cuadro clínico se encuentra asintomático alrededor del 95% de los casos y con un coeficiente Intelectual (IQ) normal. Las manifestaciones clínicas se van modificando con la edad. Al nacimiento pueden presentar peso sobre el percentil 90, letargia, hipotermia, piel marmórea y fría, fontanela posterior amplia (mayor 5 mm) y en algunos casos bocio (si la causa es dishormonogénesis), y la tiroides no palpable en caso de disgenesia, retraso en la evacuación del meconio y bradicardia. Sin tratamiento sustitutivo las manifestaciones clínicas típicas de HC comienzan a aparecer a partir del primer mes, facies tosca, nariz corta con base deprimida, lengua gruesa que sobresale de los labios, hipoactividad, dificultad para la alimentación, pobre incremento ponderal, distensión abdominal, constipación e ictericia prolongada (mayor a dos semanas), así como el desarrollo de retraso mental irreversible.

Si el HC no es detectado mediante el tamiz durante los tres primeros meses de vida aparecen manifestaciones tardías: Hernia umbilical, macroglosia, mixedema, llanto ronco, retraso del desarrollo psicomotor, talla baja e hipotonía. En el año de 1980, Letarte et al. implementó una escala con signos y síntomas clínicos en pacientes con HC, en el cual, un puntaje mayor a 4 puntos es sugestivo de HC (8,15,16).

La prueba de tamizaje más sensible se realiza mediante la medición inicial de TSH, la muestra es usualmente colectada a través de sangre del talón, posteriormente se utiliza un papel filtro (tarjeta de Guthrie) entre el 2° y 5° día de vida extrauterina. La medición de TSH se obtiene a través de un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o por fluoroinmunoensayo (DELFIÁ), en ambos se considera positivo si es mayor o igual a 10 μ U/mL. Cuando los valores de TSH exceden el punto de cohorte establecido, los niveles totales de tiroxina (T4) también deben ser medidos. (11,14,15)

La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) recomienda el inicio de tratamiento inmediato en aquellos neonatos con TSH en sangre total en Papel filtro (PF) mayor o igual a 40 mU/L. Cuando la TSH en sangre total es <40 mU/L se recomienda esperar los resultados del perfil tiroideo en suero para normar conducta siempre y cuando su resultado esté disponible en menos de 48 horas. Con base en los resultados del perfil tiroideo se confirma el diagnóstico de HC y se propone el inicio de tratamiento inmediato si la TSH en suero es \geq 20 mU/L o la T4L se encuentra por debajo de los límites normales para la edad. En aquellos neonatos con concentraciones de TSH entre 6 y 20 mU/L con T4L normal se recomienda 1) Realizar estudios de imagen para buscar la etiología del HC (gammagrafía o ultrasonido tiroideo) y con base en su etiología decidir inicio del tratamiento; 2) Discutir con la familia el inicio de levotiroxina (LT4) y reevaluar el retiro del tratamiento en una etapa posterior, en general después de los 3 años de vida, 3) No iniciar tratamiento y repetir el perfil tiroideo en 2 semanas (12).

En México, de acuerdo con las guías de práctica clínica (CENETEC), para la prevención, detección y diagnóstico del HC, una TSH en sangre total en PF <10 mU/L se considera tamizaje negativo. Una TSH entre 10-20 mU/L se considera un tamizaje dudoso y se recomienda repetir TSH en PF; Si la TSH persiste >10 mU/L, se recomienda realizar perfil tiroideo. Si la TSH en sangre total en PF es > 40 mU/L o > 20 mU/L con T4 baja, se recomienda inicio de tratamiento inmediato sin necesidad de esperar el resultado del perfil tiroideo.

Una TSH entre 20-40 mU/L se considera un tamizaje positivo y se deberá realizar perfil tiroideo lo antes posible para confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento. De acuerdo con el perfil tiroideo el diagnóstico de HC se confirma en aquellos con TSH >4 mU/L, T4L < 0.8 ng/dl y T4T <4 μ g/dl (12). El Algoritmo diagnóstico se muestra en el anexo 1.

La guía CENETEC en México, recomienda utilizar valores de referencia ajustados por edades para todos los análisis y sugiere que el punto de corte se establezca como el percentil 97 para cada grupo de edad debido a que cuando se utilizan puntos de corte ajustados para la edad se produce una reducción del 50% en el número de valores anormales. (15)

Se recomienda realizar un segundo tamizaje en ciertos casos: 1) Neonatos enfermos en quienes se observa una supresión de TSH debido al efecto de fármacos como los glucocorticoides, la dopamina y sustancias asépticas con yodo. 2) Embarazos múltiples en los que hay mezcla de sangre fetal, 3) En los recién nacidos prematuros <37 semanas de gestación o con bajo peso al nacimiento. La ESPE recomienda la toma de un segundo tamizaje a las dos semanas de vida extrauterina o 2 semanas después de haber tomado el primer tamiz; esto se debe a que pueden presentar un retraso en la elevación de la TSH por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. (9)

Es importante enfatizar que el tamizaje neonatal no es un procedimiento para el diagnóstico de HC, por lo tanto, aquellos pacientes con un resultado positivo en el tamizaje neonatal requieren de una evaluación adicional, así como la interpretación de clínicos especializados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad con el propósito de iniciar prontamente el tratamiento en caso necesario.

La levotiroxina sódica (LT4) vía oral es el tratamiento de elección en el HC y se administra 30 minutos antes de ser alimentado, una vez al día cada 24 horas y el grado de secuelas neurológicas es directamente asociado con el tiempo de retraso entre el diagnóstico e inicio del tratamiento (15). Durante los últimos 30 años se han realizado estudios en los que se trata de establecer la dosis inicial óptima de levotiroxina.

En la revisión sistemática realizada por Rahmani et al en el 2016 se incluyeron estudios en los que se reporta una variabilidad en cuanto a la dosis inicial de levotiroxina; de éstos estudios se menciona el realizado por Boileau et al. durante el 2004 quien demostró que los niños con HC tratados con dosis de LT4 ≥ 6 mcg/kg/día tienen un mayor coeficiente intelectual (IQ) en comparación con aquellos con dosis ≤ 6 mcg/kg/día (117.3 +/- 1.8 Vs. 112.8 +/- 1.2), posteriormente demostró que los pacientes que iniciaron tratamiento antes de las 3 semanas de vida tuvieron mejor IQ (117 +/- 1.2) que aquellos en los que se instauró el tratamiento después de ese tiempo (107.7 +/- 2.4); concluyeron que la edad de

inicio es el factor determinante para mejorar el desarrollo intelectual en los niños con HC. En otro estudio realizado por Dimitropoulos y colaboradores concluyeron que una dosis inicial de 14.7 mcg/kg/día permite significativamente un IQ más alto en comparación con el grupo control (111.4 vs 101.7; $p < 0.0001$). Con respecto al control bioquímico de los pacientes, Selva et al. demostró que las concentraciones de T4 y T4L incrementaron y alcanzaron la meta terapéutica al tercer día de tratamiento en los pacientes en quienes se les inicio una dosis alta de 50 mcg/día, en aquellos pacientes a quienes se les inició dosis de 37.5 a 62.5 mcg/día alcanzaron la meta terapéutica en una semana, también comprobaron que la normalización de la TSH se alcanzó a las 2 semanas de tratamiento con una dosis de 50 mcg/día (promedio de 14.5 mcg/kg/día), concluyeron que además del tiempo de inicio del tratamiento no se encontraron evidencias lo suficientemente significativas para determinar la dosis optima inicial de levotiroxina (LT4), sin embargo la mayoría de los estudios recomiendan el uso de una dosis inicial alta, la mayoría de los estudios no solo demuestran la falta de efectos adversos al usar dosis altas de LT4, sino que también se observan mejores resultados en cuanto al crecimiento y neurodesarrollo en los niños con HC. (18)

Actualmente la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) recomiendan una dosis inicial de 10 a 15 mcg/kg/día, la dosis se individualiza dependiendo de la causa etiológica. Las metas del tratamiento consisten en: 1) Alcanzar los niveles de T4 libre o T4 total por arriba de la mitad superior después de 2 semanas de haber iniciado el tratamiento 2) Normalizar los niveles de TSH en un mes posterior al inicio de tratamiento. La evaluación clínica y hormonal (T4 o T4 libre y TSH) debe realizarse en forma estrecha durante los primeros tres años de vida. Cabe mencionar que cerca del 10% de RN pueden persistir con TSH elevada (10-20 $\mu\text{U/L}$) a pesar de un adecuado tratamiento con sustitución hormonal. (14, 16)

La dosis de LT4 se disminuye de manera gradual hasta llegar a los 10 mcg/kg/día a los 4 meses de edad, 8 mcg/kg/día a los 8 meses y 7 mcg/kg/día a los 18 meses, los cambios de las dosis se realizan en función de la evolución y al perfil hormonal del paciente más que a la edad cronológica; las dosis Suprafisiológicas en los primeros meses de vida no crean problemas de maduración somática, pero hay duda si causan hiperactividad cerebral, pues se considera que el sistema nervioso central puede inactivar el exceso de

T4 a nivel intracelular (por la T3 reversa, que es inactiva) (19). La dosis ponderal recomendada de levotiroxina se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Dosis recomendada de Levotiroxina	
Edad	Dosis Ponderal (mcg/Kg/día)
De 0 a 3 meses	10-15
De 3 A 6 meses	7-10
De 6 A 10 meses	6-8
De 1 a 5 años	4-6
De 6 a 12 años	3-5
>12 años	3-4

La periodicidad con la que se efectúan las consultas médicas de seguimiento óptimo para los niños con diagnóstico de HC de acuerdo con lo establecido por la Guía de práctica clínica en nuestro país, se recomienda una segunda visita a los 15 días del diagnóstico con el fin de medir niveles séricos de T4 y TSH, posteriormente se recomienda de manera mensual hasta los 6 meses de edad, entre los 6 a 12 meses bimensual, de 1 a 2 años trimestral, de 2 a 6 años semestral y a partir de los 7 años de manera anual. (15,20)

Después de los 3 años de vida extrauterina, cuando se completa el desarrollo neurológico, los efectos de la deficiencia hormonal son más evidentes sobre el crecimiento, funciones metabólicas y maduración ósea, por lo que el hipotiroidismo no tratado en la infancia se asocia con retraso del crecimiento y talla baja, definida como una talla menor a 2 Desviaciones Estándar (DE). El HC es el mejor modelo humano de recuperación del crecimiento dentro del contexto de una enfermedad crónica; el término <<recuperación del crecimiento>> se ha utilizado para describir el periodo de crecimiento rápido después de haber pasado por un periodo de crecimiento lento. (21)

Diferentes estudios han reportado hallazgos controversiales acerca del crecimiento en neonatos con HC, la mayoría indican que el tratamiento oportuno resulta en un crecimiento y desarrollo, mientras que otros no se han observado lo mismo. Además, se ha visto que la recuperación del crecimiento en pacientes con HC depende de muchos factores como la edad al inicio del tratamiento, dosis inicial de levotiroxina, la etiología, la severidad de la enfermedad, así como los niveles de TSH y T4 al momento del diagnóstico, por lo tanto, no se conoce de manera certera si estos factores afectan el crecimiento lineal (22).

Se han realizado investigaciones que comparan el crecimiento de los niños con HC vs niños sanos, Grant et al. describe en su estudio que a la edad de 3-4 años la estatura se encuentra normal en pacientes con HC en quienes se inicia tratamiento oportuno (23).

En el 2011, Hashemipour et. al, observaron que el percentil de cada variable (talla, peso e IMC) fueron diferentes entre los niños con HC en comparación con los niños sanos, con una frecuencia de talla baja entre el 3-5 %, ésta diferencia disminuyó con la edad y finalmente alcanzaron su talla final estimada (20).

Chiesa y colaboradores, en su estudio sobre el crecimiento en 100 niños con HP durante los primeros 5 años de seguimiento demostró que el tratamiento sustitutivo con LT4 en los primeros 24 meses de vida corrige la talla baja y retraso en la edad ósea cuando cumplen los 5 años de edad. Por otro lado, Sato et al, reportó que solo los pacientes con complicaciones tenían retraso en el crecimiento (24).

Mey et al. evaluaron el crecimiento lineal y perímetro cefálico (PC) durante los primeros 3 años de vida en niños con HC en relación con la etiología y severidad bioquímica de la función tiroidea. Se estudiaron a 125 pacientes tratados con una dosis inicial de 25 mcg/día de levotiroxina; la distribución de los pacientes se realizó basados en la etiología, 73 pacientes (58.4%) se diagnosticaron con ectopia, 34 pacientes con atireosis y solo 18 con dishormonogénesis; no se observó diferencia estadísticamente significativa en el crecimiento lineal, la talla promedio fue de +1 desviación estándar (DE) entre los 3 grupos al momento del diagnóstico y al finalizar los 3 años. El perímetro cefálico fue similar al momento del diagnóstico, los niños con atireosis mostraron un PC significativamente mayor comparado con los grupos de ectopia y dishormonogenesis durante el 1^o a 3^o año de vida (1.26 ± 0.82 DE Vs 0.68 ± 0.77 DE, 0.43 ± 0.70), la correlación de Spearman para el PC a la edad de tres años mostró una correlación negativa con los niveles plasmáticos de T4 inicial ($r = -0.35$, $p = 0.01$), el análisis multivariado para el PC a los 3 años mostró al índice de T4 como el único factor de riesgo independiente (22).

Un estudio realizado en México Ríos y Rivera encontraron que la alteración de los indicadores peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E) y peso para la talla (P/T) fue distinto con respecto a la edad de los niños; la frecuencia de la alteración en los índices somatométricos fue disminuyendo durante los primeros años de seguimiento; el indicador de T/E fue el que más se alteró, se observó que durante el primer año de vida disminuyó progresivamente la proporción de niños con talla alterada. Se concluyó que el indicador de control hormonal que más se asoció a un crecimiento adecuado fue la edad de inicio de tratamiento con levotiroxina en los niños con HC, esto traduce que estos niños tuvieron un adecuado periodo de recuperación del crecimiento en el primer año de vida. También se analizó la relación entre los índices hormonales y la frecuencia de alteración de los indicadores somatométricos, de manera general se reportó una mayor frecuencia de alteración en el P/T cuando los niveles de T4T, T4L, T3 y T3L se acompañaban de una TSH alta para la edad (19).

Delvecchio et al. evaluaron el crecimiento y la talla final en 215 pacientes con hipotiroidismo congénito detectados por tamizaje neonatal, su objetivo fue valorar si la talla final mejoró durante los últimos 20 años de seguimiento. La talla final $(-0.1 \pm 1.0$ DE) fue mayor que la talla blanco familiar $(-0.8 \pm 1.0$ DE, $p < 0.0001$), se correlacionó la talla final con la talla blanco ($r^2 = 0.564$, $p < 0.001$) y la talla al inicio de la pubertad ($r^2 = 0.685$, $p < 0.0001$), por el contrario, no hubo correlación con la edad al diagnóstico o con la dosis inicial de Levotiroxina (25).

El hipotiroidismo primario adquirido, usualmente debido a tiroiditis autoinmune, ocurre principalmente en niños mayores y adolescentes, por lo que la recuperación del crecimiento usualmente coincide con el estirón puberal. Soliman et al. reportaron que el tratamiento sustitutivo en los niños con hipotiroidismo adquirido aceleró su maduración ósea en el primer año de tratamiento (el retraso de la edad ósea cambió de 4.7 ± 1 año a 3.1 ± 0.9 después de un año de terapia) por lo que el crecimiento de recuperación puede verse especialmente comprometido si el tratamiento se establece cerca del inicio de la pubertad (3). Por lo tanto, la presencia de una enfermedad crónica durante los periodos de máximo crecimiento, tanto en la etapa de lactancia como en la pubertad se relaciona con alteración del crecimiento y retraso en la maduración ósea, así como talla baja relacionada con el inicio tardío de tratamiento sustitutivo en pacientes con hipotiroidismo congénito.

II. JUSTIFICACIÓN

El hipotiroidismo es una patología que resulta de la disminución en la concentración y/o actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, estas son importante para el desarrollo neurológico; y a partir de los dos años de vida para el crecimiento lineal en la población pediátrica. Además, coparticipan en la operación de numerosos procesos fisiológicos del organismo, por lo tanto, las HT son esenciales para el apropiado crecimiento y desarrollo durante la vida fetal, periodo neonatal, de lactantes y preescolares. Debido a que el HC es la enfermedad neonatal endocrina más común, y es considerada como una causa prevenible de retraso mental y del crecimiento. Desde el año de 1988 en nuestro país, el Tamiz Neonatal (TN) es considerado una acción obligatoria para todos los centros que brindan atención materno infantil con el fin de asegurar un tratamiento oportuno; sin embargo, se han reportado problemas en cuanto al desarrollo neurológico y crecimiento longitudinal en países subdesarrollados, tal vez debido a un diagnóstico y tratamiento tardío.

El HC es el mejor modelo humano de la recuperación del crecimiento en el contexto de una enfermedad crónica una vez que se inicia tratamiento; específicamente en aquellos pacientes que presentan niveles elevados de TSH, lo que refleja poco control de la enfermedad. Se ha reportado en la literatura que hasta el 10% de los pacientes con HC presentan niveles de TSH altos (entre 10-20 mU/L) a pesar del tratamiento con Levotiroxina; además el 3% de los pacientes con HC pueden presentar alteración del crecimiento lineal. Por la tanto, considerando que se desconoce la frecuencia de crecimiento alterado en los pacientes con HC que asisten a la consulta externa de endocrinología en nuestro hospital, se realizó un estudio en estos pacientes con el propósito de conocer la frecuencia de crecimiento alterado manifestado por talla baja, así como el control hormonal del hipotiroidismo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha documentado en algunos estudios que inadecuado control hormonal de los pacientes con HC ocasiona alteraciones en el crecimiento, sin embargo, desconocemos cual es el comportamiento del crecimiento en nuestra población que se atiende en el Hospital de Pediatría y cuales son específicamente los factores asociados a las alteraciones en el crecimiento de esta población. Por lo anterior, surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de crecimiento alterado en pacientes pediátricos con diagnóstico de hipotiroidismo congénito durante los primeros 5 años de vida?

IV. HIPOTESIS

1. Hipótesis General: La frecuencia de crecimiento alterado, manifestado por talla baja, en pacientes menores de 5 años con diagnóstico de hipotiroidismo congénito esperada en nuestro estudio será menor al 10%; similar a lo reportado según la literatura nacional por Ríos Rincón - Rivera et al.

V. OBJETIVO

1. Objetivo General: Identificar la frecuencia de crecimiento alterado manifestado por talla baja en pacientes menores de 5 años de vida con diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

VI. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se realizó el estudio: Consulta externa del servicio de Endocrinología, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño estudio del estudio:

-Observacional, retrospectivo y descriptivo

-Población: Pacientes menores de 5 años de edad diagnosticados con hipotiroidismo congénito que acudieron a la consulta externa de endocrinología entre mayo 2019 - mayo del 2020

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos con hipotiroidismo congénito diagnosticados en la etapa neonatal o preescolar
2. Pacientes entre 1 a 5 años de edad
3. Con seguimiento de por lo menos un año en la consulta externa de endocrinología pediátrica
4. Pacientes que cuenten con expediente clínico que incluya somatometría y perfil tiroideo de cada cita médica brindada durante su seguimiento en el servicio de endocrinología pediátrica

Criterios de exclusión

1. Pérdida del seguimiento por al menos 1 año
2. Pacientes con talla baja patológica debido a otras endocrinopatías o síndromes genéticos.
3. Hipotiroidismo congénito central
4. Pacientes con genopatías (síndrome de Down)

VII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron a los pacientes menores de 5 años de edad con diagnóstico de hipotiroidismo congénito independientemente de la edad al diagnóstico, contaron con mínimo un año de seguimiento en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Los siguientes datos que se recabaron del expediente clínico y electrónico fueron: 1) Sexo, 2) edad cronológica (años cumplidos), 3) edad al diagnóstico del Hipotiroidismo congénito, ésta se consideró como la edad a la que se inició en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. 4) Velocidad de crecimiento expresada en cm/mes y posteriormente anualizada, así como el percentil correspondiente a la velocidad de crecimiento anualizada. 5) Somatometría completa que incluyó peso, talla, P/T e IMC de cada consulta médica; tomando en cuenta el peso y talla de manera anual. Se obtuvieron percentiles y puntuación Z de todos los índices somatométricos, acorde a lo establecido por la OMS.

Para obtener la medición de talla en niños mayores de 2 años, se utilizó el estadiómetro portátil marca SECA-2013. En los pacientes menores de 2 años se midió la longitud en decúbito supino mediante un infantómetro. El peso de los pacientes se obtuvo mediante una balanza mecánica previamente calibrada en los lactantes menores de 10 kilos; para los niños mayores se utilizó una báscula digital marca KERN previamente calibrada obteniéndose el peso en kilogramos. Se obtuvo el Peso para la Talla (P/T) en niños menores de 2 años e Índice de Masa Corporal (IMC) en niños mayores de 2 años con el fin de valorar su estado nutricional.

Los índices Bioquímicos para valorar el control hormonal se recabaron de manera cuatrimestral de acuerdo con las consultas brindadas, posteriormente se promediaron los niveles de cada índice bioquímico de manera anual. EL valor de TSH se midió en mU/L, La T4 total (T4T) y T4 libre (T4L) se expresaron en μ /dl y ng/dl respectivamente.

Tanto los índices somatométricos como bioquímicos se recabaron del expediente clínico para observar la evolución del crecimiento y control hormonal de cada año evaluado con el fin de obtener la frecuencia de crecimiento alterado por año. Los datos recolectados se vaciaron a una base de datos en Microsoft Excel para posteriormente ser analizados por el paquete estadístico SPSS 19.0.

Se identificaron a los pacientes que presentaron crecimiento alterado en algún momento de su seguimiento clínico el cual se manifestó por talla baja; es decir aquellos que presentaron un ZS menor a -2.0 de la media poblacional acorde a las tablas de crecimiento de la OMS. Finalmente, aquellos pacientes que fueron evaluados hasta el quinto año de vida y que cumplieron con la definición de talla baja, se compararon con su talla blanco familiar.

Tamaño de muestra

De acuerdo con la bibliografía revisada, los pacientes pediátricos menores de 5 años de edad pueden presentar alteraciones en el crecimiento hasta en un 3% sin embargo en el grupo de niños con hipotiroidismo congénito, este porcentaje incrementa hasta el 10% en particular en los casos que tienen elevación de TSH a pesar de recibir sustitución hormonal, y esta condición puede mermar el crecimiento lineal en estos niños. Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula de estimación de razón de proporciones para una proporción del 10%, con un poder estadístico del 80% y un alfa del 95%, con un α de 0.05 ($Z_{\alpha} = 1.96$) y β de 0.80 ($Z_{1-\beta}=0.84$)

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\epsilon))^2}$$

Al aplicar la fórmula se obtiene un total de 71 pacientes para este estudio.

VIII. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variables de interés:

1. SEXO

Definición conceptual: Características fenotípicas que califican al sujeto como femenino o masculino

Definición operacional: Es el sexo fenotípico

Tipo de medición: cualitativa nominal

Unidad de medición: Hombre o mujer

2. CONTROL HORMONAL

Definición Conceptual: Niveles de TSH y Hormonas tiroideas totales dentro de rangos terapéuticos para evitar complicaciones a largo plazo en el crecimiento y neurodesarrollo de los niños con HC.

Definición operacional: Se calculó el promedio anual de TSH y T4 libre obtenido durante un año con los valores registrados en forma cuatrimestral de cada año de vida de cada paciente durante su seguimiento y se consideró:

- a) Controlado: en menores de un año de vida, si nivel de T4L ≥ 1.5 ng/dl y en mayores de 1 año si TSH ≤ 5 μ U/L de acuerdo a los valores de normalidad determinados en el inserto del ensayo de nuestro laboratorio.
- b) No controlado: si el nivel de T4L < 1.5 ng/dl en niños menores de 1 año y en mayores de 1 año si TSH > 5 μ U/L de acuerdo a los valores de normalidad determinados en el inserto del ensayo de nuestro laboratorio.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Controlado y No controlado

3. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

Definición conceptual: Incremento de la lineal o en estatura en una unidad de tiempo, en etapas iniciales de la vida se tiene su máxima aceleración y posteriormente disminuye gradualmente hasta estabilizarse en la vida adulta.

Definición operacional: Es la diferencia en centímetros de la talla previa y la talla actual entre el número de meses, multiplicado por 12 y se considerará en percentiles por año.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medición: centímetros en un mes (cm/mes)

4. CALIDAD DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

Definición conceptual: crecimiento evaluado en una unidad de tiempo

Definición Operacional: Valor y propiedad que se le confiere a la velocidad de crecimiento una vez que se compara con el sexo y edad del individuo considerada en percentiles.

- a) Normal: Velocidad de crecimiento entre el percentil 25-90 durante un año para la edad y sexo
- b) Acelerada: Velocidad de crecimiento mayor al percentil 90 durante un año para la edad y sexo
- c) Desacelerada: Velocidad de crecimiento por debajo de percentil 25 durante un año para la edad y sexo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal y politómica

Unidad de medición: Normal, acelerada y desacelerada

5. EDAD DE INICIO DEL TRATAMIENTO

Definición conceptual: Periodo de la vida en la que se inicia sustitución hormonal con levotiroxina.

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inicio del tratamiento hormonal con levotiroxina

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: días

6. ESTADO NUTRICIONAL

Definición conceptual: Resultado entre el aporte de nutrientes y sus demandas metabólicas para mantener reservas y compensar las pérdidas.

Definición operacional: cálculo del índice peso/talla en niños menores de 2 años e índice de masa corporal para los niños ≥ 2 años de edad expresados en ZS (puntuación z) acorde a las gráficas de la OMS.

Tipo de variable: Cuantitativa

Unidad de medición: ZS, puntuación Z

7. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN

Definición conceptual: valoración nutricional de un individuo mediante indicadores antropométricos como el peso/talla e índice de masa corporal (IMC) para niños menores de 2 años y mayores de 2 años respectivamente.

Definición Operacional: Se interpreta según el ZS correspondiente al peso/talla IMC para la edad y sexo

- a) Desnutrición leve: ZS -1.1 a -2.0
 - b) Desnutrición moderada: ZS de -2.1 a -3.0
 - c) Desnutrición grave: ZS < - 3.0
 - d) Normal: ZS -1 a 1
 - e) Sobrepeso: ZS 1.1 a 2
 - f) Obesidad: ZS mayor a 2
- Tipo de medición: Cualitativa Ordinal y Politómica

Unidad de medición: Desnutrición, Normal, sobrepeso y Obesidad

8. TALLA

Definición Conceptual: Medición del individuo desde el vértice de la cabeza hasta los talones en bipedestación en niños mayores de 2 años, se denomina longitud a la medición en niños menores de 2 años.

Definición Operacional: Se representará mediante Z score según las tablas de la OMS para la edad y sexo

Tipo de Variable: cuantitativa continua

Unidad de medición: Centímetros

Tipo de variable: Cualitativa Nominal y Dicotómica

- a) Normal: Si Zs de talla en entre -2.0 a 2.0 de la media poblacional
- b) Baja: Talla si el Zs menor a -2.0 de la media poblacional

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se generó una base de datos en Microsoft Excel Profesional Plus 2016. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19.0

Análisis descriptivo: Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes y para las cuantitativas debido a que la distribución de la población fue no paramétrica se utilizaron mediana y rangos intercuantiles.

X. ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se consideró sin riesgo al ser revisión de expedientes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Si bien no existe ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, es un estudio de riesgo menor al mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación será explorar el crecimiento en esta población e identificar factores de riesgo para las patologías de esta área.

Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se brindó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificadas y solo los investigadores principales tendrán acceso a esta información.

XI. RESULTADOS

En el estudio se incluyó un total de 89 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito que acudieron a la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE HP “Dr Silvestre Frenk Freund” CMN SXXI en un periodo comprendido entre mayo 2019 – mayo 2020.

Observamos un ligero predominio del sexo femenino representando el 68% de los casos y una relación M:H de 2:1. Entre los antecedentes perinatales en 7 casos (7.8%) se presentó prematuridad, en estos casos la edad corregida se utilizó para ser incluidos en el estudio. En el resto de los casos se encontró con una mediana de 38.3 semanas de edad gestacional (RIQ 38, 40). La mediana de la talla al nacimiento fue de 48.5 cm (RIQ 48, 50) y el peso de 2953 gramos (RIQ 2585, 3317).

El tamizaje neonatal se les realizó a todos los pacientes y fue positivo en el 83.2% de los casos. En el resto de los casos, es decir, en 11 pacientes el diagnóstico fue tardío, pues presentaron síntomas como bocio, detención del crecimiento y retraso del neurodesarrollo; finalmente se confirmó el diagnóstico en el 100% de los casos mediante un perfil tiroideo. La mediana de edad a la que se inició el tratamiento con levotiroxina fue de 30 días de vida extrauterina (RIQ 15, 60) con una dosis inicial de 12.8 mcg/kg/día (RIQ 10.4, 15.2).

La mediana de talla blanco familiar fue de 160 cm (RIQ 155.2, 168.5) con un ZS correspondiente a -0.81 (RIQ -1.35, 0.34) Las características generales de los pacientes con HC se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Características generales de los casos con hipotiroidismo congénito			
n=89		Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Hombres	28	31
	Mujeres	61	68
Prematurez	SI	7	7.8
	NO	82	81.2
Tamiz neonatal	Positivo	74	83.2
	Negativo	15	16.8
Diagnostico	Prueba confirmatoria	89	100
	Datos clínicos	15	16.8
VARIABLE		Mediana	RIQ
Edad gestacional (semanas)		38.3	38, 40
Peso al nacimiento (gramos)		2953	2585, 3317
Talla al nacimiento (cm)		48.5	48, 50
Talla blanco familiar (cm)		160	155.2, 168.5
ZS Talla blanco familiar		-0.81	-1.35, 0.34
Edad de inicio de levotiroxina (días)		30	15, 60
Dosis inicial de levotiroxina (mcg/kg/día)		12.8	10.4, 15.2
Dosis actual de levotiroxina (mcg/kg/día)		3.7	3.2, 4.3

*n (%), RIQ: Rangos intercuartilares, mcg: microgramos

La valoración del crecimiento en el primer año de vida se obtuvo en todos los casos incluidos en el estudio. Se identificó una frecuencia de talla baja en 10 casos (11.2%), la mediana de longitud de estos fue 68 cm (RIQ, 67.7, 70) y una mediana de Zs -2.5 (-3.5, -2.3). En el resto de los pacientes (n=79) que tuvieron un crecimiento normal al año de vida, la mediana de longitud fue 73.2 cm (RIQ 71.5, 75), con Zs de -0.6 (-1.1, 0.3). La mediana de VC fue similar tanto en los pacientes con talla baja como en aquellos con talla normal, siendo de 22 cm/año (RIQ 19.2,30.7 cm) en los primeros y de 23 cm/año en los segundos; considerada como una velocidad de crecimiento normal para la edad y sexo.

Los índices bioquímicos que se utilizaron para valorar el control de los niños con HC fueron la TSH, T4 total (T4T) y T4 Libre (T4L); considerando a la T4L como principal índice bioquímico durante el primer año de vida, se observó que la mediana de T4L en el primer trimestre del primer año fue de 1.3 ng/dl tanto en los pacientes

con talla baja como en aquellos con talla normal, posteriormente los niveles plasmáticos se mantuvieron por arriba de la mitad superior de lo que estable el ensayo de nuestro laboratorio en ambos subgrupos; los niveles plasmáticos de TSH mejoraron durante el seguimiento, la mediana de TSH fue 0.74 mU/L (0.11, 1.50) 10.6) en el tercer cuatrimestre en aquellos con talla baja y de 1.0 mU/L (RIQ 0.4, 3.1) en el resto de los casos. Finalmente, la frecuencia de los casos controlados fue del 100% en aquellos que presentaron talla baja y del 83.5% de los casos con talla normal. (tabla 4).

Tabla 4. Evaluación del crecimiento en pacientes con hipotiroidismo congénito durante el primer año de vida

Año evaluado	Evolución	Niños con Talla normal n:79		Niños con Talla baja n:10		
		Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	
1° año n=89	Longitud (cm)	73.2 (71.5, 75)	-	68 (67.7, 70)	-	
	ZS longitud	-0.6 (-1.1, 0.3)	-	-2.5 (-3.5, -2.3)	-	
	Velocidad de crecimiento (cm)	23 (22,25)	-	22 (19.2, 30.7)	-	
	Percentil de la Vc	75 (50,90)	-	50 (10, 97)	--	
	Peso/talla (kg)	9.5 (8.9, 10.2)	-	7.7 (7.2, 9.12)	-	
	ZS Peso/Longitud	0.5 (-0.2, 1.3)	-	0.15 (-0.6, 1.7)	-	
	TSH	1° cuatrimestre	6.3 (1.7, 15.3)	-	5.3 (0.9, 10.6)	-
		2° cuatrimestre	2.1 (0.1, 3.2)	-	3.2 (1.6, 5.8)	-
		3° cuatrimestre	1.0 (0.4, 3.1)	-	0.74 (0.11, 1.50)	-
	T4T	1° cuatrimestre	10.7 (7.6, 11.6)	-	10.1 (7.6,15.1)	-
		2° cuatrimestre	11.1 (9.1, 13.5)	-	11.5 (8.1, 13.8)	-
		3° cuatrimestre	11.1 (9.7, 12.7)	-	12.9 (9.7, 14.1)	-
	T4L	1° cuatrimestre	1.3 (1.0, 1.7)	-	1.3 (1.0, 2.1)	-
		2° cuatrimestre	1.6 (1.40, 1.95)	-	1.5 (1.3, 1.9)	-
		3° cuatrimestre	1.6 (1.3, 1.9)	-	1.7 (1.3, 2.1)	-
	Pacientes Controlados		-	66 (83.5)	-	10 (100)

La evaluación del crecimiento durante el segundo año de vida incluyó n=82 casos, de los cuales 8 (9.7%) tuvieron talla baja; en estos se encontró una mediana de longitud de 78.5 cm (RIQ 76.9, 79.4) y un Zs de -2.3 (RIQ -2.3,2.4). Por otro lado, los casos que presentaron talla normal (n=74), la mediana de longitud fue 84.9 cm (RIQ 82.6, 86.8) y Zs de -0.4 (RIQ -1.0, 0.1). Todos los casos mantuvieron una velocidad de crecimiento normal durante el segundo año de vida, tanto en aquellos con talla baja como en aquellos con talla normal, en los primeros se observó una mediana de 9.9 cm/año y de 11.5 cm/año en los segundos.

Dentro del seguimiento bioquímico en los pacientes con talla baja en el segundo año de vida, se observó que la mediana de T4L en el primer cuatrimestre fue 1.4 ng/dl (RIQ 1.3, 1.8), en el segundo cuatrimestre de 1.6 ng/dl y de 1.4 ng/dl en el tercero, los niveles de T4T se mantuvieron dentro de los rangos de normalidad. La mediana de TSH durante el primer cuatrimestre fue de 4.7 mU/L (RIQ 0.6, 9) y de 8.1 mU/L en el último cuatrimestre evaluado. En este subgrupo se observó una frecuencia de 37.5% casos controlados, al tomar en cuenta los valores de TSH plasmática, considerando que a partir de esta edad existe una mayor madurez de retroalimentación hormonal. El resto de los casos con talla normal, presentaron una mediana de T4L 1.4 ng/dl (RIQ 1.3, 1.8) en el primer cuatrimestre y de 1.5 ng/dl en el tercero; tanto los niveles de T4L y T4T se consideraron dentro de los rangos de normalidad en los tres cuatrimestres. En cuanto a los niveles plasmáticos de TSH, se obtuvo una mediana de 2.8 mU/L (RIQ 0.7, 12.1) en el primer cuatrimestre y de 3.7 mU/L en el tercero, finalmente la frecuencia de casos controlados, al considerar la TSH, fue del 84%. (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación del crecimiento en pacientes con hipotiroidismo congénito durante el segundo año de vida

Año evaluado	Evolución	Niños con Talla normal n:74		Niños con Talla baja n:8		
		Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	
2° año n=82	Longitud (cm)	84.9 (82.6, 86.8)	-	78.5 (76.9, 79.4)	-	
	ZS longitud	-0.4 (-1.0, 0.1)	-	-2.3 (-2.3, -2.4)	-	
	Velocidad de crecimiento (cm)	11.5 (9.8, 13)	-	9.9 (8.1, 11.4)	--	
	Percentil de la Vc	90 (50, 97)	-	50 (25, 90)	-	
	Peso/Talla (kg)	12.1 (11.2, 12.6)	-	10.0 (8.9, 11.6)	-	
	ZS Peso/Talla	0.6 (-0.1, 1.3)	-	0.78 (-0.8, 1.9)	-	
	TSH	1° cuatrimestre	2.8 (0.7, 12.1)	-	4.7 (0.6, 9.0)	-
		2° cuatrimestre	2.9 (0.67, 9.5)	-	1.9 (0.1, 12.)	-
		3° cuatrimestre	3.7 (1.2, 8.7)	-	8.1 (1.7, 15.)	-
	T4T	1° cuatrimestre	10.9 (9.0, 11.6)	-	11.5 (10.2, 11.9)	-
		2° cuatrimestre	11.1 (9.5, 11.8)	-	11.3 (9.7, 12.3)	-
		3° cuatrimestre	10.2 (8.2, 11.9)	-	9.8 (8.2, 12.3)	-
	T4L	1° cuatrimestre	1.4 (1.3, 1.80)	-	1.4 (1.2, 1.7)	-
		2° cuatrimestre	1.6 (1.3, 1.8)	-	1.6 (1.3, 1.7)	-
		3° cuatrimestre	1.5 (1.3, 1.7)	-	1.4 (1.2, 1.8)	-
	Pacientes controlados		-	63 (84)	-	3 (37.5)

En el tercer año de vida (n=70) se presentó talla baja en 6 casos (8.5%). En estos casos la mediana de talla fue 85 cm (RIQ 81.5,86.4) con Zs -2.2 (-3.4, -2.0). La mediana de VC fue 7 cm/año (RIQ 3.9,8.1), observando una desaceleración de la Velocidad de crecimiento. El resto de los pacientes con talla normal presentaron una mediana de 92 cm (RIQ 90.6, 94.5) y un Zs -0.7 (RIQ -1.0, -0.2). La Velocidad de crecimiento se mantuvo normal, con una mediana de 8 cm/año (RIQ 7,9.3).

En cuanto al control hormonal del HC, considerando los niveles de TSH, se observó que en aquellos casos que presentaron talla baja la mediana de TSH fue 4.9 mU/L (RIQ 2.5, 8.5) en el primer trimestre, manteniendo valores similares en el segundo y tercer trimestre, el resto de las hormonas tiroideas tanto T4L y T4L mantuvieron una mediana por arriba de la mitad superior del ensayo de nuestro laboratorio, finalmente la frecuencia de casos controlados en este subgrupo fue del 50%. Por otro lado, la frecuencia de pacientes controlados en aquellos que presentaron talla normal fue del 85.9%, estos presentaron una mediana de TSH en el primer cuatrimestre de 3.2 mU/L (RIQ 1.0, 6.9) mejorando a 1.2 mU/L (RIQ 0.2, 3.4) en el tercer cuatrimestre. (tabla 6).

Tabla 6. Evaluación del crecimiento en pacientes con hipotiroidismo congénito durante el tercer año de vida

Año evaluado	Evolución	Niños con Talla normal n:64		Niños con Talla baja n:6		
		Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	
3° año n=70	Talla (cm)	92 (90.6, 94.5)	-	85 (81.5, 86.4)	-	
	ZS Talla	-0.7 (-1.0, -0.2)	-	-2.2 (-3.4, -2.0)	-	
	Velocidad de crecimiento (cm)	8 (7, 9.3)	-	7 (3.9, 8.1)	-	
	Percentil de la Vc	50 (10, 90)	-	10 (3, 50)	-	
	IMC	16.5 (15.3, 17.7)	-	15.3 (14.4, 17.6)	-	
	ZS IMC	0.6 (-0.3, 1.4)	-	-0.3 (-1.0, 0.76)	-	
	TSH	1° cuatrimestre	3.2 (1.0, 6.9)	-	4.9 (2.5, 8.5)	-
		2° cuatrimestre	3.9 (1.2, 6.0)	-	4.0 (1.0, 14.0)	-
		3° cuatrimestre	1.2 (0.2, 3.4)	-	4.4 (0.9, 9.4)	-
	T4T	1° cuatrimestre	10.3 (7.8, 12.0)	-	10.7 (8.3, 11.9)	-
		2° cuatrimestre	10.6 (10.0, 11.9)	-	12.0 (10.3, 12.8)	-
		3° cuatrimestre	10.9 (10.1, 11.5)	-	11.3 (9.1, 12.3)	-
	T4L	1° cuatrimestre	1.5 (1.3, 1.8)	-	1.5 (1.3, 1.8)	-
		2° cuatrimestre	1.5, (1.2, 1.8)	-	1.3 (1.1, 1.6)	-
		3° cuatrimestre	1.7 (1.4, 1.9)	-	1.6 (1.1, 1.8)	-
		Pacientes controlados	-	55 (85.9)	-	3 (50)

En el cuarto año de vida se estudiaron 60 casos. Se encontró una frecuencia de talla baja solo en 3 casos, es decir 5%. En estos pacientes la mediana de talla fue 93.4 cm (RIQ 84.2, 95.2) con ZS de -2.3 (-4.3, -2.0). Los 57 casos que presentaron talla normal tuvieron una mediana de 100.5 cm (RIQ 98, 102.4) y Zs de -0.6 (RIQ -1.1, -0.1). En cuanto a la velocidad de crecimiento, ésta fue de 8 cm/año con una mediana en el percentil 75, a diferencia de los pacientes que presentaron talla baja, quienes mantuvieron una velocidad de crecimiento desacelerada, pues presentaron una VC de 5.8 cm/año (RIQ 4.9, 6.7).

Con respecto al control bioquímico tomando en cuenta los valores plasmáticos de TSH; ésta mostró una mediana de 1.2 mU/L (RIQ 1.0, 2.3) en el primer cuatrimestre, 5.0 mU/L en el segundo, y 4.6 mU/L en el tercer cuatrimestre de los pacientes con talla baja; finalmente la frecuencia de casos controlados fue del 66.6% (2 casos) en este subgrupo. En el resto de los pacientes considerados con talla normal, La mediana de TSH fue 1.4 mU/L en el tercer trimestre, de 3.5 mU/L en el segundo y 3.1 mU/L en el tercer trimestre; por lo tanto, la frecuencia de casos controlados fue del 89.4%. La evaluación del crecimiento durante el cuarto año se observa en la tabla 7.

Tabla 7. Evaluación del crecimiento en pacientes con hipotiroidismo congénito durante el cuarto año de vida

Año evaluado	Evolución	Niños con talla normal n: 57		Niños con Talla baja n:3		
		Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	
4° año n=60	Talla (cm)	100.5 (98, 102.4)	-	93.4 (84.2, 95.2)	-	
	ZS Talla	-0.6 (-1.1, -0.1)	-	-2.3 (-4.3, -2.0)	-	
	Velocidad de crecimiento (cm)	8 (6.0, 10)	-	5.8 (4.9, 6.7)	-	
	Percentil de la Vc	75 (10, 97)	-	10 (3, 25)	-	
	IMC	15.8 (14.8, 17.5)	-	15.7 (14.8, 17.1)	--	
	ZS IMC	0.1 (-0.50, 1.3)	-	0.2 (-0.4, 1.2)	-	
	TSH	1° cuatrimestre	1.4 (1.0, 4.2)	-	1.2 (1.0, 2.3)	-
		2° cuatrimestre	3.5 (1.1, 5.7)	-	5.0 (3.7, 10.1)	-
		3° cuatrimestre	3.1 (1.1, 6.7)	-	4.6 (1.0, 6.7)	-
	T4T	1° cuatrimestre	11.5 (10.2, 12.3)	-	12.2 (11.3, 12.3)	--
		2° cuatrimestre	10.5 (10.0, 11.5)	-	11.04 (10.2, 11.9)	-
		3° cuatrimestre	11 (9.6, 12.0)	-	11 (10.9, 11.8)	-
	T4L	1° cuatrimestre	1.7 (1.3, 1.8)	-	1.4 (1.6, 1.7)	-
		2° cuatrimestre	1.7 (1.4, 1.9)	-	1.7 (1.6, 1.9)	-
		3° cuatrimestre	1.5 (1.4, 1.85)	-	1.4 (1.3, 1.6)	-
	Pacientes Controlados		-	51 (89.4)	2 (66.6)	

La valoración del crecimiento en el quinto año de vida incluyó n= 40 casos, 8 casos presentaron alteración del crecimiento en algún momento de su evaluación anual; un caso presentó recuperación del crecimiento a los 2 años de vida y 4 casos a los 3 años. Finalmente se presentaron 3 casos (7.5%) con talla baja al finalizar el quinto año de vida. En estos pacientes la mediana de talla fue 100.3 cm (RIQ 98.7, 100.5) con ZS de -2.5 (-2.4, -2.0). Estos casos mantuvieron una VC desacelerada en el percentil 10, con una mediana de 5.6 cm/año (RIQ 3.8, 9). Los 37 pacientes con talla normal durante este último año de evaluación presentaron una mediana de 106.7 cm (RIQ 105.1 109.4) y ZS -0.5 (RIQ -0.1, 0.0). La mediana de VC fue de 6.9 cm/año (RIQ 5, 7.8) considerado normal para la edad y sexo.

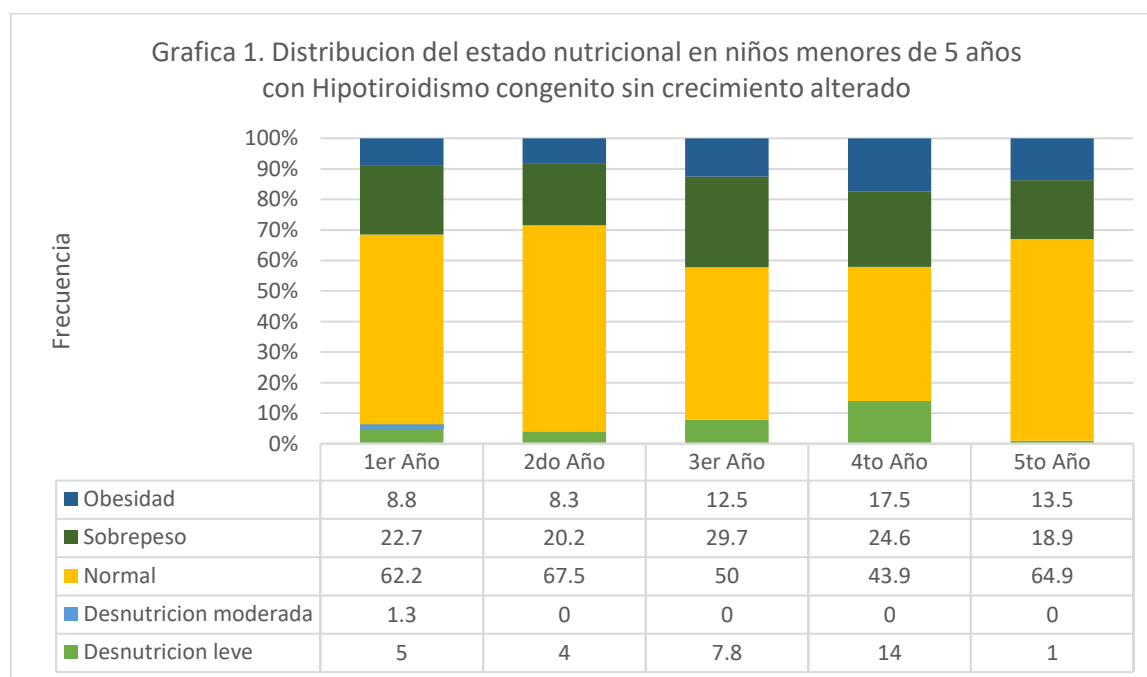
En cuanto al control hormonal, la frecuencia de casos controlados en aquellos pacientes que presentaron talla baja fue del 66.6% cuando se tomó en cuenta como principal índice bioquímico a la TSH; Tanto los niveles de T4L y T4T determinados de manera cuatrimestral se mantuvieron por arriba de la mitad superior de los valores de referencia del ensayo. Por otro lado, la frecuencia de casos controlados en aquellos con talla normal en el quinto año de vida fue del 91.8%. (tabla 8).

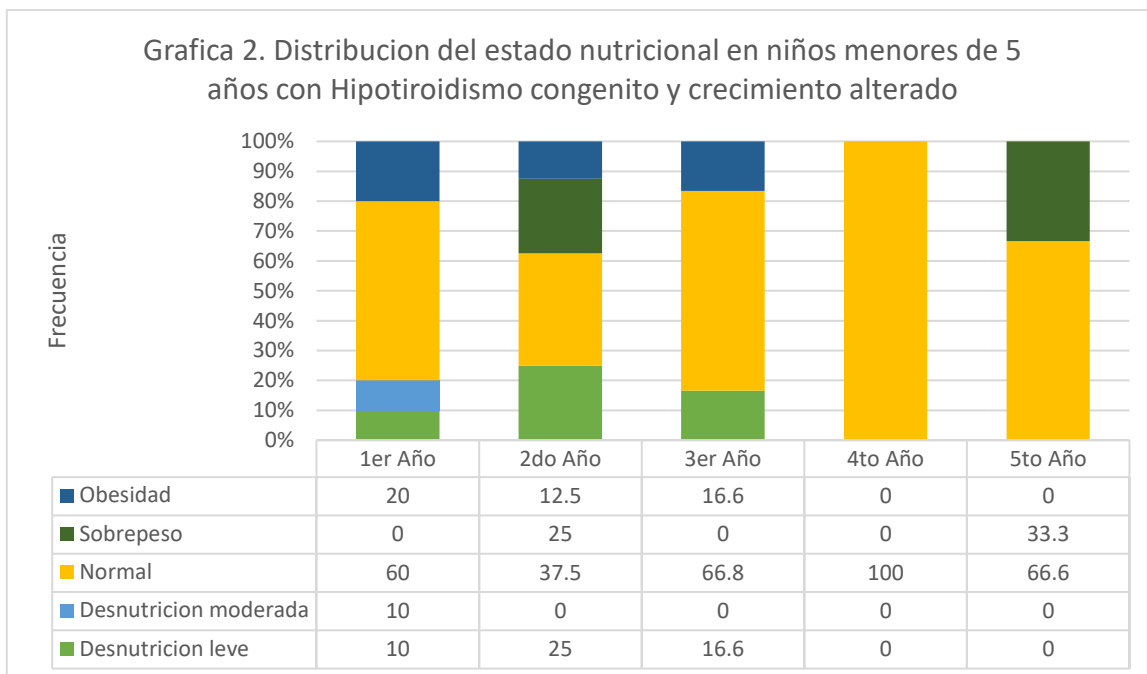
Tabla 8. Evaluación del crecimiento en pacientes con hipotiroidismo congénito durante el quinto año de vida

Año evaluado	Evolución	Niños con talla normal n:37		Niños con Talla baja n:3		
		Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)	
5° año n=40	Longitud (cm)	106.7 (105.1, 109.4)	-	100.3 (98.7, 100.5)	-	
	ZS longitud	-0.5 (-0.1, 0.0)	-	-2.5 (-2.4, -2.0)	-	
	Velocidad de crecimiento (cm)	6.9 (5, 7.8)	-	5.6 (3.8, 9.0)	-	
	Percentil de la Vc	25 (3, 90)	-	10 (3, 90)	-	
	IMC	16.4, (15.6, 17.8)	-	16.7 (15.2, 17.7)	-	
	ZS IMC	0.6 (0.6, 1.26)	-	0.9 (-0.1, 1.4)	-	
	TSH	1° cuatrimestre	2.2 (1.3, 7.5)	-	1.3 (1.3, 2.3)	-
		2° cuatrimestre	5.5 (1.0, 12.2)	-	12.2 (3.4, 12.3)	-
		3° cuatrimestre	1.0 (0.5, 1.5)	-	1.0 (0.4, 1.1)	-
	T4T	1° cuatrimestre	11.0 (9.7, 12.3)	-	12.3 (10.3, 12.4)	-
		2° cuatrimestre	10.3 (9.5, 11.8)	-	9.5 (9.4, 11.8)	-
		3° cuatrimestre	12.9 (11.1, 14.4)	-	14.4 (13.3, 14.6)	-
	T4L	1° cuatrimestre	1.7 (1.3, 1.9)	-	1.90 (1.0, 2.0)	-
		2° cuatrimestre	1.5 (0.92, 1.8)	-	0.90 (0.89, 1.56)	-
		3° cuatrimestre	1.8 (1.6, 2.0)	-	1.9 (1.7, 2.06)	-
		Pacientes controlados	-	34(91.8)	-	2 (66.6)

El estado nutricional se valoró mediante el índice P/T en los niños menores de 2 años de edad, mientras que en aquellos mayores de dos años se determinó mediante el IMC. La frecuencia de los casos con estado nutricional normal predominó tanto en aquellos con crecimiento alterado como en aquellos con crecimiento normal, la desnutrición moderada se presentó solo durante el primer año de vida, con una frecuencia del 1.3% en los pacientes con crecimiento normal y en el 10% de los pacientes con crecimiento alterado. Por otro lado, la frecuencia de desnutrición leve en los casos con crecimiento normal disminuyó del 5% durante el primer año de vida al 1% en el quinto año. No se observó desnutrición leve en los pacientes con crecimiento alterado a partir del cuarto año de vida.

El sobrepeso y obesidad en los niños menores de 5 años que tuvieron un crecimiento normal fue de hasta 29.7% y 17.5% respectivamente; con una frecuencia combinada de sobrepeso y obesidad (S+O) del 32.4% en el quinto año de edad. La frecuencia combinada de S+O al quinto año de edad en aquellos casos con crecimiento alterado fue del 33.3%. La clasificación del estado nutricional y su frecuencia se puede observar en las Gráficas 1 y 2.





Los 3 casos estudiados con talla baja al finalizar el quinto año de evaluación presentaron una razón M:H de 2:1, ninguno fue prematuro.

El caso número 1 presentó una longitud al nacimiento de 42 cm con un peso de 1650 gramos, la edad al diagnóstico de HC fue a los 30 días y la dosis inicial de levotiroxina fue 9 mcg/kg/día. Se observó que el Zs de longitud fue -1.46 DE en el primer año de vida con una velocidad de crecimiento acelerada, sin embargo, presentó talla baja con Zs de -2.52 al finalizar el quinto año de vida, lo que coincidió con la desaceleración del crecimiento, la cual permaneció desacelerada a partir del tercer año. En relación con el control hormonal, tomando en cuenta los niveles de TSH en niños mayores de un año, se observó descontrol hormonal en el cuarto año de vida, así como un evento de desnutrición leve en ese mismo año.

El caso número 2 presentó una longitud al nacimiento de 50 cm con un peso de 3350 gramos, la edad al diagnóstico fue 30 días, recibió una dosis inicial de 12.1 mcg/kg/día. La longitud al primer año de vida en este paciente fue de 75 cm con un ZS de -0.37, La VC fue de 25 cm/año durante el primer año. La velocidad de crecimiento desaceleró a partir del segundo año de vida y finalmente manifestó talla baja con un ZS de -2.09 en el quinto año de vida. Este caso se consideró no controlado en el quinto año de vida y se observó que el promedio de TSH anual fue de 6.1 mU/L.

Por otro lado, el caso número 3 presentó una talla al nacimiento de 46 cm con un peso de 2600 gramos, el diagnóstico se realizó a los 1580 días de vida extrauterina, es decir a los 4 años y 3 meses de vida. La etiología del hipotiroidismo congénito en este caso pudo ser determinada, siendo ectopia tiroidea. La longitud al primer año fue de 67 cm con un Zs de -3.69, la velocidad de crecimiento se mantuvo normal y se aceleró al cuarto año de vida, momento en el que se inicia el tratamiento sustitutivo con LT4. La talla al cuarto año de vida fue 96 cm con un ZS de -1.56. Sin embargo, al quinto año de vida presentó una velocidad de crecimiento desacelerada que corresponde al percentil 3, manifestado talla baja con un ZS de -2.17. Con respecto al control hormonal, Solo contamos con índices bioquímicos a partir del cuarto año de vida, presentó TSH plasmática de 1.3 mU/l y 4.8 mU/L durante el cuarto y quinto año respectivamente. Los niveles de T4L respectivamente fueron 1.8 ng/dl y 1.9 mg/dl durante el cuarto y quinto año. Se consideró un paciente controlado desde que inició su seguimiento. La evolución clínica y bioquímica de los 3 casos que manifestaron talla baja se observa en la tabla 9.

Tabla 9. Evolución clínica de los casos con crecimiento alterado

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	H	M	M
Talla al nacimiento (cm)	42	50	46
Peso al nacimiento (grs)	1650	3350	2600
Edad gestacional (SDG)	40	40	38
Edad al diagnóstico	60	30	1580
Dosis Inicial de levotiroxina (mcg/k/día)	9	12.1	4.9
1° Año evaluado			
Longitud	72.3	75	67
Zs Longitud	-1.46	0.37	-3.69
Velocidad de crecimiento (cm/año)	30.3	25	21
Percentil de VC	97	97	97
Peso/Talla (Kg)	8.4	9.2	7.5
ZS Peso/Talla	-0.76	0.06	-0.04
Estado Nutricional	Normal	Normal	Normal
Control Hormonal	Controlado	Controlado	NA
TSH (mU/L)	3.2	2.8	NA
T4T (µg/dl)	12.9	12.0	NA
T4L (ng/dl)	1.8	1.7	NA
2° año evaluado			
Longitud	84	82.2	76.9
ZS Longitud	-1.02	-1.09	-2.74
Velocidad de crecimiento (cm/año)	11.7	7.2	9.9
Percentil de VC	90	10	75
Peso/Talla (Kg)	10.7	11.5	8.8
ZS peso/Talla	-0.81	0.78	-0.91
Estado nutricional	Normal	Normal	Normal
Control hormonal	Controlado	Controlado	NA
TSH (mU/L)	4.5	4.2	NA
T4T (µg/dl)	12.1	11.1	NA
T4L (ng/dl)	1.8	1.8	NA
3° Año evaluado			
Talla	90	90.6	85
ZS talla	-1.64	-1.17	-2.51
Velocidad de crecimiento (cm/año)	6	7.8	8.1
Percentil de VC	10	25	50
IMC	15.2	15.6	13.8
ZS IMC	-0.75	-0.1	-1.32
Estado nutricional	Normal	Normal	Desnutrición leve
Control Hormonal	Controlado	Controlado	Controlado
TSH (mU/L)	4.7	2.2	NA
T4T (µg/dl)	10.9	7.7	NA
T4L (ng/dl)	1.6	1.5	NA

4° Año evaluado			
Talla	96.7	95.5	96
ZS talla	-1.40	-1.87	-1.56
Velocidad de crecimiento (cm/año)	6.7	4.4	11
Percentil de VC	10	3	97
IMC	14.3	17.5	14
ZS IMC	-1.32	1.4	-0.96
Estado nutricional	Desnutrición Leve	Sobrepeso	Normal
Control Hormonal	No controlado	Controlado	Controlado
TSH (mU/L)	26.7	4.2	1.3
T4T (µg/dl)	10.8	10.1	14.7
T4L (ng/dl)	0.9	1.6	1.8
5° Año evaluado			
Talla	98.8	99.5	99.1
ZS talla	-2.52	-2.09	-2.17
ΔT-TBF	-1.42	-1.62	-1.18
Velocidad de crecimiento (cm/año)	2.1	4	3.1
Percentil de VC	3	3	3
IMC	15	17.8	15.9
ZS IMC	-0.34	1.43	-0.26
Estado nutricional	Normal	Sobrepeso	Normal
Control Hormonal	Controlado	No controlado	Controlado
TSH (mU/L)	1.1	6.1	4.8
T4T (µg/dl)	10.9	11.2	14.3
T4L (ng/dl)	1.7	1.5	1.9

*H: Hombre, M: Mujer, cm: centímetros, grs: gramos, SDG: semanas de gestación, VC: velocidad de crecimiento, mcg: microgramo, NA: No aplica

XII. DISCUSIÓN

El hipotiroidismo congénito es el desorden endocrino neonatal más común en pacientes pediátricos, es considerado una causa de retraso mental y de talla baja si no es tratado oportunamente. En la literatura internacional se ha reportado que alrededor del 80% de los pacientes con HC presentan talla normal al nacimiento debido al suministro de hormonas tiroideas maternas y otros factores de crecimiento durante la etapa prenatal, por otro lado, las acciones de las hormonas tiroideas sobre el cartílago del crecimiento influyen de mayor manera en la etapa posnatal. (13,15).

En México, Ríos R. y cols. realizaron un estudio descriptivo en el que se valoró el crecimiento en niños con HC, se observó que el 78% de los casos fueron mujeres con una razón M:H de 3:1, similar a lo observado en nuestra población de estudio, 68% pacientes fueron del sexo femenino. (12).

En relación con el tratamiento en niños con HC, la literatura establece que la levotiroxina debe iniciarse tan pronto como sea posible, en forma ideal antes de los 15 días de vida (17); se ha descrito que tanto crecimiento lineal como el desarrollo neurológico es normal si la levotiroxina se inicia en las primeras 2 a 3 semanas de vida (18), en nuestro estudio la mediana de edad al inicio del tratamiento fue 30 días (RIQ 15,60) de acuerdo a la recomendación en la literatura. En cuanto al tratamiento, la dosis inicial de levotiroxina recomendada por la Academia Americana de Pediatría es de 10-15 mcg/kg/día, la mediana en nuestro estudio fue de 12.8 mcg/k/día, la cual se fue ajustando de acuerdo con la edad y control hormonal, tal y como lo sugieren las guías CENETEC de nuestro país.

Los estudios publicados muestran hallazgos controversiales en cuanto el crecimiento lineal de recién nacidos con HC, pues se ha observado un crecimiento normal, aunque en algunos estudios se observó una mayor frecuencia de talla baja. Nuestra investigación mostró una mediana de talla al nacimiento de 48.2 cm, un 2% cursaron con talla menor a la esperada con respecto a su edad gestacional, desconocemos el control prenatal que llevaron las madres o si presentaron restricción del crecimiento intrauterino, que pudiera haber condicionado este hallazgo.

En el estudio realizado en México por Ríos y cols; se evaluó el crecimiento y estado nutricional en niños con HC, observaron que el indicador somatométrico más afectado fue el de talla/edad, reportaron un 10% de talla baja. Observaron una tendencia a recuperar la talla conforme avanzó la edad; el comportamiento del crecimiento en nuestro estudio fue similar, el 11.2% de casos presentaron de talla baja para la edad durante el primer año de vida, la cual disminuyó al 7.5% cuando estos mismos casos estudiados alcanzaron los 5 años de edad durante su seguimiento en nuestro servicio de Endocrinología Pediátrica (12). También se observó que el segundo indicador somatométrico alterado en el estudio de Rivera y cols. en niños menores de 2 años fue el peso/talla en el 1.6% de los lactantes. En nuestro estudio valoramos el estado nutricional mediante el indicador peso/ talla en menores de 2 años de vida e IMC en niños mayores; durante el primer año de vida se presentó una frecuencia de desnutrición leve-moderada en el 10% de los casos con talla baja y solo el 1.3% de los pacientes con talla normal presentó desnutrición; observamos que la frecuencia de desnutrición leve en los niños con talla baja incrementó en el 25% durante el segundo año de evaluación y 16% en el tercer año, Sin embargo, no es posible descartar que la mala técnica de ablactación sea un factor contribuyente a la alteración del crecimiento en los pacientes con HC.

Awat Feizi et al, incluyó a 760 pacientes con hipotiroidismo congénito <5 años de vida, en quienes evaluaron la presencia de alteración del crecimiento, utilizaron las tablas de la OMS para percentilar la talla y perímetro cefálico en menores de 3 años, en dicho estudio se encontró una frecuencia de talla baja en el 3% de las niñas y 9% en los niños durante 5 años de seguimiento, frecuencia similar a la encontrada en nuestra población, pues la frecuencia de talla baja al final del estudio en los niños que completaron los 5 años de seguimiento fue de 7.5%. Estos autores también evaluaron el perímetro cefálico en niños <3 años con la finalidad de detectar alteraciones en el crecimiento cefálico, encontraron una frecuencia de 2.6% tanto en niños y niñas, este índice de crecimiento y desarrollo no fue evaluado en nuestro estudio debido a las características en las que se realizó el estudio, ya que al ser de tipo retrospectivo no contamos con todas las mediciones del PC, por lo que consideramos que sería factible realizar esta evaluación en todos los niños con HC en estudios subsecuentes.

Nuestra población de estudio presentó mejoría en el control hormonal paralela al tiempo de seguimiento. De acuerdo con las guías CENETEC, se consideró adecuado control hormonal en niños menores de 1 año, si los niveles de T4L se encontraban por arriba de la mitad superior del punto de corte para el ensayo de nuestro laboratorio, en los niños mayores de 1 año de vida, el control hormonal se basó en la normalidad en el nivel plasmático de TSH. En el caso de los niños con crecimiento normal se observó un adecuado control en 83.5% de los casos; existen otros factores que pudieron contribuir en el resto de los casos para no alcanzar un adecuado control como: mala técnica de administración de LT4, el tiempo entre una valoración y otra después del ajuste del tratamiento por lo que sugerimos que el seguimiento de estos pacientes debería ser más estrecho con base las sugerencias escrita en la guía de práctica clínica de nuestro país. Es importante señalar que el porcentaje de pacientes controlados incrementó al 91.8% al final del quinto año de evaluación en aquellos niños con crecimiento normal. A diferencia de lo observado en los pacientes con talla baja, en los cuales solo el 66.6% estaban controlados.

En la cohorte retrospectiva reportada por Mohammad et al. que incluyó a 55 niños con HC reportaron un crecimiento paralelo al percentil de talla en niños sanos, aunque la talla fue subóptima durante los primeros dos años de vida y este hecho se atribuyó a factores nutricionales ya que la talla se recuperó en estos niños después del tercer año de vida. Estos autores refirieron que los niños con HC tienen un patrón de crecimiento similar a los niños sin hipotiroidismo; en nuestro estudio pudimos observar que tres de los niños que alcanzaron un seguimiento a los 5 años de vida presentaron talla baja, aunque no podemos descartar que sea por otros factores agregados como los nutricionales. En la tabla número 9 observamos que el caso número uno presentó un evento de desnutrición leve, lo que pudiera haber afectado el crecimiento ya que desconocemos la causa y severidad de dicho evento. Un factor determinante del crecimiento hasta en el 80%, es el factor genético, por lo que se compararon a los tres casos que cumplieron con la definición de talla baja y se observó que el caso uno y dos se mantenían creciendo dentro de su canal familiar. En el segundo caso, se observó incremento en los niveles de TSH condicionando un control inadecuado del hipotiroidismo, lo que condicionó una velocidad de crecimiento desacelerada y finalmente talla baja.

El estudio realizado por H. Patel (21) mostró una recuperación del crecimiento posterior al inicio de levotiroxina en los niños con hipotiroidismo primario, se observó un promedio de VC de 8.1 cm/año durante el primer año posterior al inicio de tratamiento sustitutivo, se refiere una ganancia de 0.61 DE al final de su crecimiento y maduración ósea adecuada. Por otro lado, en nuestro estudio observamos que los niños con talla baja mostraron una VC disminuida a partir del tercer año de vida, con una mediana de 7 cm/año (RIQ 3.9, 8.1) y mantuvieron una VC menor al percentil 25. En particular en el caso del caso número 3, en quien se inició tratamiento sustitutivo a partir del cuarto año de vida, por retraso en el diagnóstico, este niño después mostró un incremento en la VC hasta 11 cm/año con mejoría de la talla, con una diferencia de 0.93 DE posterior al inicio del tratamiento sustitutivo, como era de esperarse.

Podemos concluir que el crecimiento de los niños hipotiroideos menores de 5 años es similar al de los niños sanos, y que la frecuencia de talla baja expresada por un ZS menor a -2.0 de la media poblacional fue de 3 pacientes (7.5%) en aquellos niños que alcanzaron un seguimiento hasta los 5 años de edad. Consideramos que el porcentaje de talla baja en nuestro estudio es similar a lo reportado por la OMS en 2007 en cuanto a la talla baja en este grupo etario; pues su estadística muestra que el 11.3% de los niños sanos están afectados por esta condición y en el 10.5% en niñas sanas. La frecuencia de talla baja podría depender de la zona geográfica, ya que en las zonas rurales de Sudáfrica se ha reportado un 5-7% en niños y adolescentes de 5-20 años. En México, la encuesta nacional de salud y nutrición, ENSANUT 2016 (23), la frecuencia de talla baja reportada fue del 10% en general, porcentaje similar al reportado por nosotros en niños de 5 años, por lo que podemos señalar que los niños con HC con un buen control hormonal tienen un crecimiento similar al de niños sanos, aunque no podemos señalar si hay diferencia en la frecuencia de alteración en la talla entre aquellos que viven en un medio rural o citadino, por lo que podría mejorarse nuestro estudio a futuro agregando esta variable. Por último, podemos concluir que un control adecuado del HC en población menor de 5 años determina un crecimiento normal.

XIII. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de crecimiento alterado manifestado por talla baja en pacientes con hipotiroidismo congénito que asistieron a la consulta de Endocrinología pediátrica en CMN SXXI fue de 11.2% en el primer año de vida, de 9.7% al segundo año de vida, 8.5% en el tercer año de vida, 5% en el cuarto año de vida y 7.5% durante el quinto año de vida, por lo que la frecuencia de talla baja en los pacientes menores de 5 años con diagnóstico de hipotiroidismo congénito es similar a la de la población sana.

XIV. RECOMENDACIONES

El control hormonal de los pacientes con hipotiroidismo congénito debe ser estrecho con el objetivo de alcanzar un crecimiento lineal y neurodesarrollo similar al de la población pediátrica sin HC, por lo que recomendamos mejorar el seguimiento según lo recomienda las guías nacionales de práctica Clínica CENETEC siendo de la siguiente manera:

1. En los recién nacidos la periodicidad, las citas médicas deberán ser a la primer o segunda semana de haber iniciado el tratamiento
2. En los niños de 1-6 meses las citas médicas deberán ser de manera mensual
3. En los niños de 6-12 meses las citas médicas deberán ser cada 2 meses
4. En los niños de 1-3 años las citas médicas deberán ser cada 3 meses
5. En los niños de 3-6 años las citas médicas deberán ser cada 6 meses
6. En los niños de 6-12 años las citas médicas deberán ser cada 6-12 meses
7. En los niños de >12 años las citas médicas deberán ser anual
8. Después de un cambio de dosis el control deberá ser a las 4-6 semanas

XV. BIBLIOGRAFIA

1. M. Cruz. Nuevo Tratado de Pediatría. Crecimiento y desarrollo. 2° edición. Océano/ergon.2009.
2. Lopera Cañaverl María Victoria, Campuzano Maya Germán, Balthazar Gonzalez Vital, Alfaro Velásquez Juan Manuel. Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio, 2009; 15: 511-527.
3. Ashraf T. Soliman, Vincenzo De Sanctis and El Said M.A. Bedair. Congenital Hypothyroidism: Effects on Linear Growth, Catch-Up Growth, GH-IGF-I Axis and Bones. INTECH. 2013; 94-100
4. Arlan L. Rosenbloom, fisiología del crecimiento. Ann Nestlé, 2007; 65:99-110
5. David W. cooke, Dival A. Saea, Radovick Sally. Crecimiento normal y alterado en los niños. Capitulo 24. Elsevier. 2017: 964-969.
6. Bordini Brian MD, Rosenfield Robert L.MD. Normal Pubertal Development. Part I: The Endocrine Basis of Puberty.Pediatrics in Review.2011; 32 (6): 225.
7. Feigerlova Eva, Klein Marc, Angelousi Anna. Thyroid disorders and Bone mineral Homeostasis. Intech.Open science.2012; 9 (1): 251-254.
8. Hernández Martínez Jose Alberto, Izazaga Bonilla Lizbeth Argelia, Pérez Jáuregui José, Rodríguez Reyes María de la Luz. Hipotiroidismo congénito. Rev Invest Med Sur Mex. 2019, 16 (3): 143-149.
9. Ahmad Noman, Asra Irfan, Abdullah Saad. Congenital Hypothyroidism: Screening, Diagnosis, Management, and Outcome. Journal of clinical neonatology. 2017 (6): 64-68.
10. Aleida Rivera-Hernández, Hébert Huerta-Martínez, Yahir Centeno-Navarrete, Rosalba Flores-Escamilla, Jessie Nallely Zurita-Cruz. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. Revista mexicana de Pediatría. Febrero 2018; 85 (1): 35-38.
11. Aleida Rivera-Hernández, Hébert Huerta-Martínez, Yahir Centeno-Navarrete, Rosalba Flores-Escamilla, Jessie Nallely Zurita-Cruz. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Segunda parte. Revista mexicana de Pediatría. Septiembre 2017; 84 (5): 205-208.
12. Flores-Robles C.M, Coronado-Zarco I. A, Ortega-Gonzalez C., Arreola-Ramirez G., Reyes-Muñoz E. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población Mexicana. Perinatol Reprod Hum. 2018; 32 (1): 43-52
13. Hinojosa-Trejo Mirna Angelica, Vela-Amieva Marcela, Ibarra-Gonzalez Isabel, De cosío-Farías Ana Paola, Herrera Perez Luz De Alva, Caamal-Parra Guillermo. Prevalencia al Nacimiento de hipotiroidismo congénito. Artículo original. Acta Pediatr Mex. 2018 (39): 5-13
14. Vela-Amieva Marcela, Gamboa-Cardiel Salvador, Pérez-Andrade Martha, Joel Ortiz-Cortés, QFB, González-Contreras Claudia R. QC, Venancio Ortega-Velázquez QFB. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. Revista de Salud pública de México. 2004;46 (2):141-148.
15. Rodríguez Sanchez Amparo, Chueca Guindulain María, Alija Merillas María, Ares Segura Susana, Moreno Navarro José Carlos. Diagnosis and follow-up of

patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *An Pediatr.* 2019 (4):250-250

16. Prevención, Detección y diagnóstico del Hipotiroidismo Congénito en el Primer Nivel de Atención. Guía de práctica clínica. México. ISSTE: 2015

17. Rajitha D. Suresh V. Initial Catch up Growth in children with hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *J clin Sci rev*, 2015; 4: 199-204.

18. Rahmani Khaled, Shahin Yarahmadi, Koorsh Etemad. Koosha Ahmad. Aghang Nasrin, Soori Hamid. Congenital Hypothyroidism: Optimal Initial Dosage and Time of Initiation of treatment: A systematic Review. *Int Endocrinol Metab.* 2016;14 (3) 1-12.

19. Ríos Rincón Francisco MD, Rivera González Rolando MD. Evaluación del crecimiento en niños con hipotiroidismo congénito en seguimiento endocrinológico y del neurodesarrollo. Instituto Nacional de pediatría. 2006;5-22

20. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito Neonatal en el Primer Nivel de Atención. México: Secretaria de Salud; 2008.

21. Patel Ami H, Trivedi Pinakin P. Effect of thyroxine on initial catch-up Growth in children with hypothyroidism. *Int J Contemp Pediatr.* 2020 Jan; 7 (1) 159-153.

22. May Ng, Wong Choong, Didi Mohamed. Head circumference and linear Growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. *Clinical Endocrinology*, 2004 (61) 155-159.

23. Awat Feizi, Mahin Hashemipour, Silva Hovsepian, Zeynab Amirkhani, Roya Kelishadi, Maryam Yazdi, Kamal Heydari, Ali Sajadi Masoud Amini. Growth and specialized growth charts of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in I ISRN *Endocrinology*, 2013: 1-7.

24. Mohammad Hasan Lofti, Sajjad Rahimi Posdanjani, Mohsen Akhondi, Azar Rabei, Mahtab Ordooei, Behrad Pourmohammadi. Five-year Follow up of physical Growth and Thyroid Hormone levels in Infants with congenital Hypothyroidism. *Iran J Pediatr.* Febrero 2017; 27 (1): 1-7

25. Delvecchio Maurizio, Vigone Maria Cristina, Wasniewska Malgorzata, Weber Giovanna. Final Height in italian patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a 20-year observational study. *Italian Journal of Pediatrics*, 2015 (41) 1-6

26. Rawan A. Almutairi, short stature in children. *International Journal of Medicine in Developing countries*, 2018; 2 (1):9-10

27. Cuevas-Nasu Lucía, Shamah-levy Teresa, Hernández Cordero Sonia. Tendencias de la mala nutrición en menores de 5 años en México, 1988-2016: análisis de 5 encuestas nacionales. *Salud Pública de México* 2018; 60 (3):283-285

Anexo 1. Algoritmo para la detección de HC mediante tamizaje



Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos

Nombre: _____

FOLIO: _____

NSS: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad: _____

Edad al diagnóstico: _____

Tamiz neonatal: SI _____ NO _____ TSH _____

Edad de Inicio de Levotiroxina _____

Dosis Inicial de Levotiroxina _____

Dosis Actual de Levotiroxina _____

SOMATOMETRIA:

Peso (Percentil): _____ **ZS:** _____

Talla (Percentil): _____ **ZS:** _____

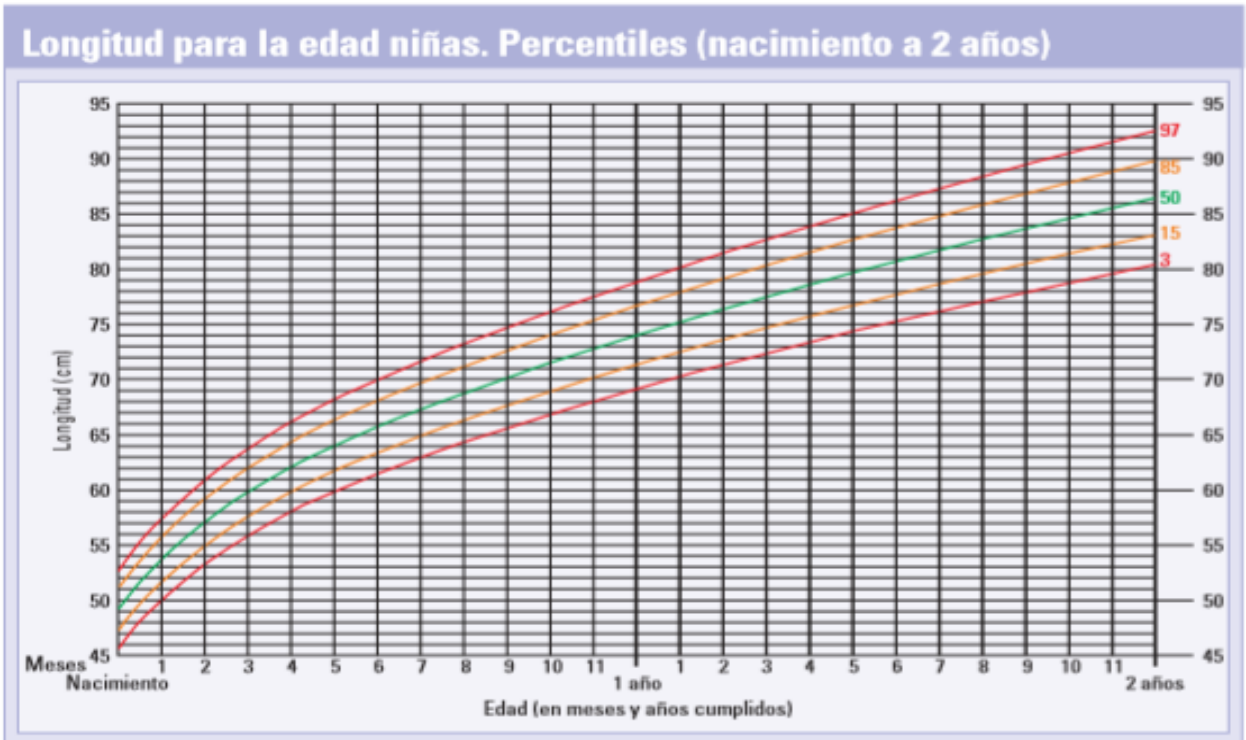
IMC (Percentil): _____ **ZS:** _____

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO ANUALIZADA _____ cm/año _____ (PERCENTIL)

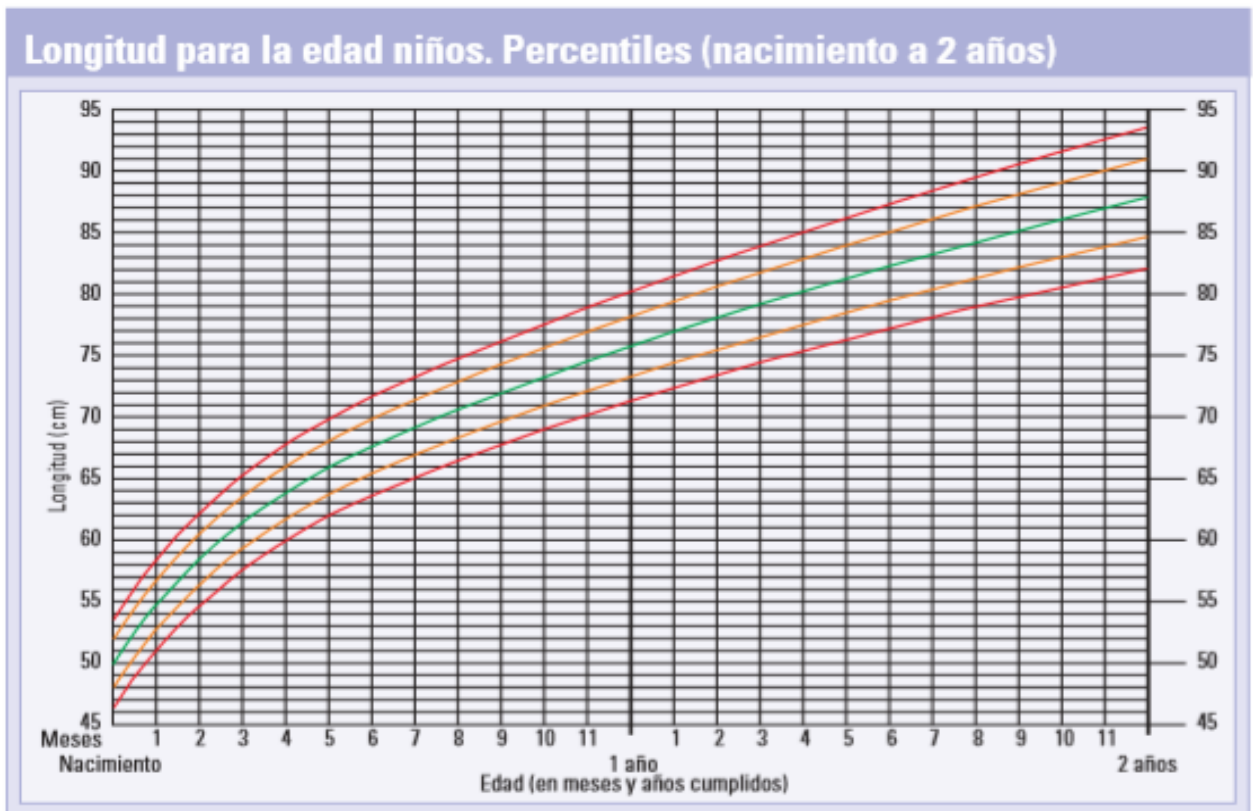
PERFIL TIROIDEO (CUATRIMESTRAL):

AÑO	CUATRIMESTRE	TSH mU/L	T4T	T4L
1	1			
	2			
	3			
2	1			
	2			
	3			
3	1			
	2			
	3			
4	1			
	2			
	3			
5	1			
	2			
	3			

Anexo 3. Tablas de Crecimiento OMS

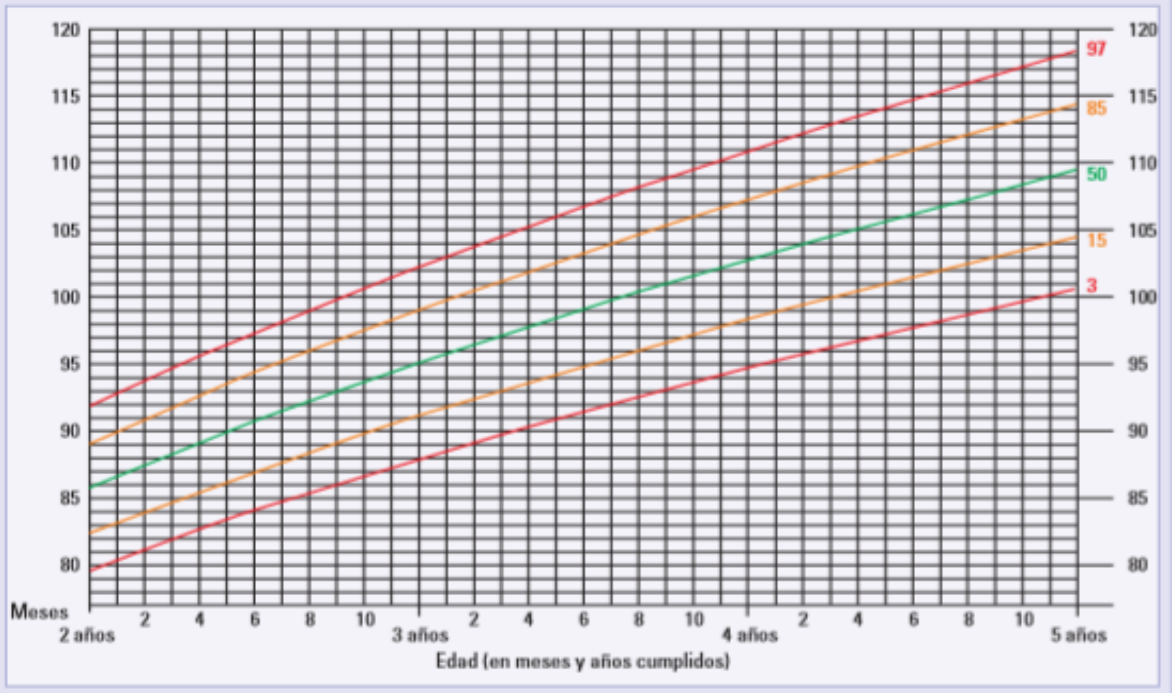


Patrones de crecimiento infantil de la OMS.



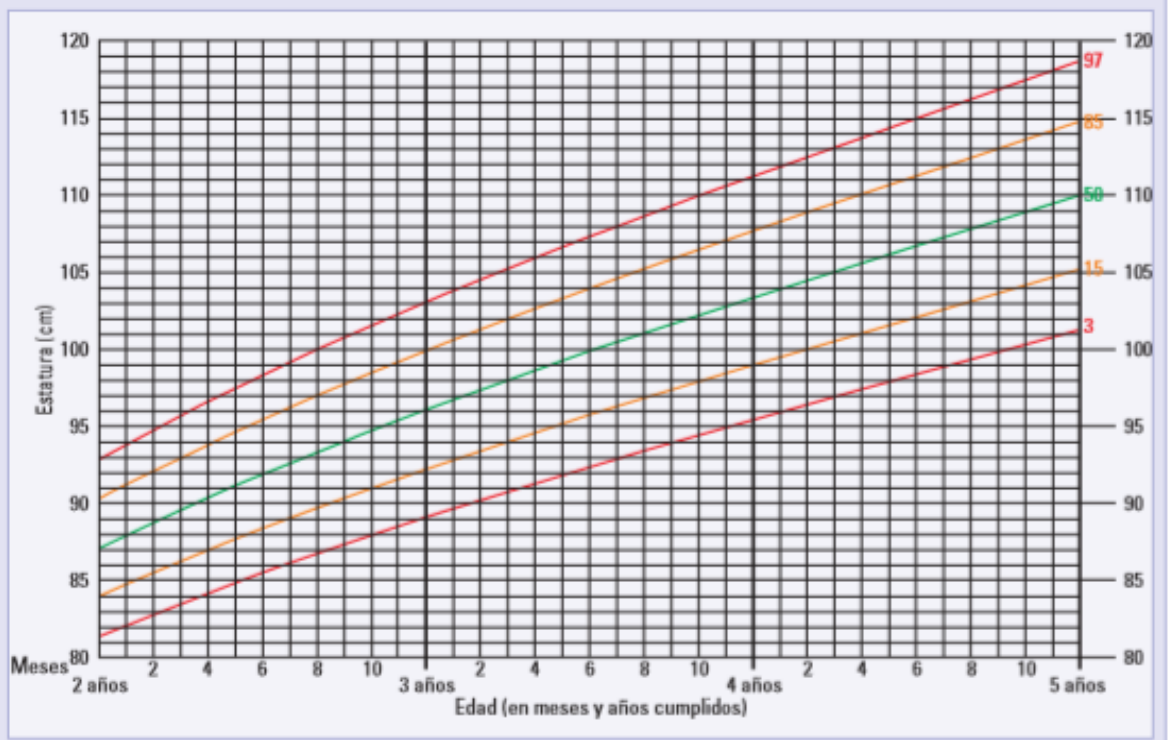
Patrones de crecimiento infantil de la OMS.

Estatura para la edad niñas. Percentiles (2-5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS.

Estatura para la edad niños. Percentiles (2 a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS.

Anexo 4. Cronograma de Actividades

Mes/año	06/19	07/19	09/19	10/19	12/19	01/20	02/20	04/20	06/20	09/20	11/2020
Actividad											
Búsqueda de teoría	x	x									
Definición de metodología			x								
Presentación al comité de investigación y realizar correcciones				x							
Recabar datos y base de datos					x	x	x				
Ultimas correcciones de tesis								x			
Análisis y resultados									x	x	
Envío de documento final para titulación										x	x