

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

201



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“ALTERACIONES CARDIOVASCULARES SECUNDARIAS A  
HIPERTIROXINEMIA EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO  
CONGENITO. REPORTE PRELIMINAR”

TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE :  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :  
DRA. MA. ENEDINA VILLAGOMEZ ORTIZ

MEXICO, D.F.

2000

28/18/00



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

FACULTAD DE MEDICINA  
Serv. Escolares  
OCT. 28 2000  
Escuela de Servicios Escolares  
SP de (Asociado)

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES SECUNDARIAS A  
HIPERTIROXINEMIA EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO  
CONGÉNITO. REPORTE PRELIMINAR.**

*[Handwritten signature]*

**DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.**



*[Handwritten signature]*

**DR. LUÍS HESHKI N.  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA  
DE PRE Y POSTGRADO**

*[Handwritten signature]*

**DR. RAUL CALZADA LEON  
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION**

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

**DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON  
ASESOR EN METODOLOGÍA**

**A Dios .....**

**Por ser mi compañero inseparable en todo momento  
de mi vida.**

**A mi Familia ....**

**Por su amor y a poyo incondicional.**

**A los Niños....**

**Por motivar nuestra inquietud.**

**A mis Maestros y compañeros .....**

**Por ser nuestros guías y por el tiempo compartido.**

## INDICE

Resumen .....	1 - 2
Antecedentes .....	3 - 4
Justificación .....	5 - 6
Objetivos .....	7
Material y Métodos .....	8 - 12
I.1 Población objetivo	
I.2 Criterios de inclusión	
I.3 Criterios de exclusión	
I.4 Descripción del método y variables de impacto	
I.5 Calculo del tamaño muestral	
I.6 Definiciones operacionales	
I.7 Análisis estadístico	
I.8 Consideraciones éticas	
Resultados .....	13
Discusión .....	35 - 36
Conclusiones .....	37
Ref. Bibliográficas .....	38 - 39

**Alteraciones Cardiovasculares secundarias a hipertiroxinemia en niños con hipotiroidismo congénito. Reporte Preliminar.**

**Raúl Calzada León \*, Martín Garrido García \*\*, Pedro Gutiérrez Castellón \*\*\*,  
Enequina Villagómez Ortiz \*\*\*\*.**

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

## **RESUMEN**

**Justificación:** Existen numerosos reportes en adultos acerca del efecto deletéreo cardiovascular del uso de hormonas tiroideas. Estos estudios están elaborados en pacientes con tratamiento a largo plazo con levotiroxina a dosis que suprimen la TSH y produce hipertiroxinemia. En el Instituto Nacional de Pediatría se tiene un grupo de niños hipotiroideos bajo tratamiento , sin que se hallan reportados los efectos cardiovasculares a largo plazo

**Objetivos:** 1) Conocer los efectos cardiovasculares del tratamiento a largo plazo con levotiroxina en niños con hipotiroidismo congénito. 2) Determinar si después de dos años de tratamiento realizando ajustes en las dosis de levotiroxina los niveles persisten altos entre los grupos de estudio. 3) Detectar adelanto en la edad ósea posterior a dos años de tratamiento continuo con levotiroxina en los grupos de estudio.

**Material y Métodos:** Se incluyeron en el estudio 19 niños con hipotiroidismo congénito detectados por tamiz metabólico, con control en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría (INP), 3 con atirosis intrauterina (AIU), 13 con nódulo extrauterino (NEU), 3 con atirosis extrauterina (AEU) y tratados con levotiroxina desde antes del tercer mes de vida y que hayan continuado el tratamiento en forma ininterrumpida durante dos años. Se excluyeron niños con

cualquier tipo de cardiopatía previa al inicio del tratamiento. Se evaluó la frecuencia cardiaca, eje QRS, ritmo cardiaco, arritmias supraventriculares, QTc, amplitud de R y S. Se efectuó ecocardiograma Doppler para evaluar incremento en el tamaño de las paredes del corazón, fracción de eyección, fracción de acortamiento, intervalos sistólicos, hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la reserva cardiaca. Se determinó T4, T3, T4I, T3I por Radioinmunoensayo (RIA), TSH por ensayo radioinmunométrico (IRMA) y edad ósea (Método de Greulich y Payle).

**Resultados:** El grupo predominante corresponde a NEU 68.4%, AEU 23.1%, AIU 23.1%, el género más frecuente fué el femenino con 73.7%, el masculino 26.3%, todos iniciaron tratamiento antes de los 2 meses de edad y al momento de el estudio cumplen con 3.6 a 4.9 años de edad, los niveles séricos de T3 196.7 mcg/dl en AIU; 161mcg/dl AEU y 160.5mcg/dl en NEU con  $p=0.084$ ; T3I 2.5pg/dl en AIU 4.8pg/dl AEU y 3.7 pg/dl en NEU con  $p=0.082$ , T4I se encontró en 2.2, 3.5, y 2.4 ng/dl en AEU, AIU y NEU con  $p=0.076$ , el grupo de niveles más altos de T3I y T4I (AEU) mostró adelanto en la edad ósea respecto a la cronológica sin una p significativa; los resultados de el diámetro del ventrículo izquierdo fueron de 10.33, 24.33 y 17.38 mm en AIU, AEU y NEU con una  $p=0.051$  sin repercusión sobre las variables de reserva cardiaca.

**Conclusiones:** Los niveles séricos de T3 son menores en AEU y mayores en AIU, los niveles más altos de T3I y T4I fueron en los pacientes de AEU y menores en AIU. Los pacientes con niveles más altos de T3I y T4I (AEU) presentan un diámetro sistólico de el ventrículo izquierdo mayor que no repercute clínicamente ni en la fracción de eyección, ni en la de acortamiento, la edad ósea es similar a la edad cronológica a la edad de 3.6 a 4.9 años con dosis de levotiroxina de  $4.8 \pm 0.37$ mcgkd..

## ANTECEDENTES

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

Los efectos indirectos encontrados por el efecto de un hipertiroidismo subclínico como consecuencia del tratamiento a largo plazo con hormonas tiroideas,

manteniendo niveles séricos elevados son: incremento de la actividad adrenérgica y aumento del trabajo cardiaco por hipertrofia de la fibra miocárdica(2).

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

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

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

## JUSTIFICACION

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

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

edad(15).Este efecto de aparente sobresustitución hormonal en un número reducido de pacientes creo la inquietud de investigar si a largo plazo la hipertirotoxicosis tisular se perpetua y se hace evidente a nivel cardiovascular dado a los reportes existentes en la edad adulta.

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

## **OBJETIVOS**

1. Conocer los efectos cardiovasculares del tratamiento a largo plazo con levotiroxina en niños con Hipotiroidismo Congénito.
2. Determinar si después de al menos 2 años de tratamiento realizando ajustes en las dosis de levotiroxina los niveles hormonales persisten altos en los grupos de estudio.
3. Detectar adelanto en la edad ósea posterior a los 2 años de tratamiento continuo con levotiroxina entre los grupos de estudio.

## **HIPOTESIS**

1. Existe un efecto cardiovascular deletéreo, clínica y estadísticamente significativo secundario al tratamiento con levotiroxina en niños con hipotiroidismo congénito y directamente relacionado a los niveles séricos de TSH y T4.
2. No hay diferencias en la función cardiovascular entre los grupos de niños con hipotiroidismo congénito, de acuerdo a la causa del hipotiroidismo.
3. No hay diferencia en la edad ósea respecto a la cronológica entre los grupos de pacientes con hipotiroidismo congénito tratados con levotiroxina.

## **I MATERIAL Y METODOS**

### **I.1 Población Objetivo**

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

### **I.2 Criterios de Inclusión**

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

### **I.3 Criterios de exclusión**

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

### **I.4 Descripción del Método y Variables de Impacto**

Se incluyeron al estudio 19 pacientes detectados por tamiz neonatal antes de los 2 meses de edad, todos los pacientes contaban con perfil tiroideo inicial completo para confirmar el diagnóstico bioquímico, gammagrama con Tecnecio 99 para confirmar el

defecto anatómico determinándose Agenesia tiroidea(A) cuando hubo ausencia de glándula tiroidea en presencia de captación del radiofármaco a nivel de ambas parótidas y Disgenesia o nódulo (N) cuando se evidenció presencia de tejido tiroideo hipoplásico a nivel del trayecto de migración normal de la glándula desde la base de la lengua al cuello, también contaban con edad ósea determinada al diagnóstico mediante el método de Pyle valorada con una radiografía de rodilla para determinar si el hipotiroidismo era de origen intrauterino ó extrauterino (IU y EU, esto en base al aporte de hormonas tiroideas recibido durante la gestación que puede comprometer ó favorecer el desarrollo adecuado de los núcleos de crecimiento en rodilla), siendo extrauterino el que tiene los 2 ó 1 núcleos de crecimiento e intrauterino el que tiene ausencia de ambos núcleos de crecimiento, estos pacientes contaban con edad ósea determinada con el método de Greulich y Pyle anual a partir de los 2 años de tratamiento con una radiografía de la mano no dominante. Previo a su valoración en la consulta se había tomado perfil tiroideo tomando 4 ml de sangre total para la determinación de TSH con el método de IRMA (Radioinmunométrico) y T4,T3,T4I,T3I con RIA (Radioinmunoensayo), esto con la finalidad de valorar bioquímicamente si había evidencia de dosis subterapéuticas ó sobresustitución.

Con lo anterior se establecieron 4 grupos de estudio de acuerdo a la severidad de el Hipotiroidismo congénito en el entendido de que el de origen extrauterino tiene menor tiempo de evolución y el nódulo tiroideo tiene algo de función residual quedando los grupos de Intrauterino con nódulo (IUN=sin pacientes), Intrauterino con atirosis (IUA=3pacientes), Extrauterino con nódulo(EUN=13pacientes) y Extrauterino con atirosis (EUA=3 pacientes).

A estos pacientes en la consulta se les evaluó la frecuencia cardiaca, tensión arterial con el brazaleté adecuado para su edad y datos clínicos de sobresustitución como diaforesis, temblor fino en extremidades, hiperreflexia (en fase de relajación), se documentó también la dosis de levotiroxina que ingerían y si de acuerdo a su peso actual, estado clínico y bioquímico requerían ajuste en sus dosis. Posteriormente se

citaron para su valoración cardiológica en el Servicio de cardiología donde se les realizó Electrocardiograma con un electrocardiógrafo Hewlett Packard Page Writer Xli M 170 OA con lo que se evaluó frecuencia cardiaca, eje QRs, presencia de Hipertrofia ventricular izquierda ó arritmias. El Ecocardiograma fue realizado y evaluado por uno de los Cardiólogos pediatras con el Ecocardiógrafo ALOKA'850 con el se determinó Diámetro de la aorta, Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, Pared anterior del ventrículo izquierdo, Diámetro del ventrículo derecho, Septum interventricular, Pared posterior del ventrículo izquierdo, Diámetro del ventrículo izquierdo, Fracción de eyección, Fracción de acortamiento, Velocidad del flujo en arteria pulmonar, Velocidad del flujo en aorta, Periodo preexpulsivo, Tiempo de aceleración, Frecuencia Ventricular Media ( FVM).

### **1.5 Cálculo del tamaño muestral**

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

### **1.6 Definiciones operacionales**

1. Hipotiroidismo: Diagnóstico mediante tamiz neonatal y con confirmación con niveles de TSH mayores a 10UI/dl con defecto anatómico tiroideo determinado con gamagrama.
2. Taquicardia clínica: cifras de frecuencia cardiaca que sobrepasen el límite de los valores descritos como normales de acuerdo para la edad, según las tablas mostradas.

3. Hipertensión arterial: cifras de tensión arterial que sobrepasen la percentila 95 de acuerdo a la edad y sexo, según las gráficas tomadas como patrón de referencia.
4. Diaforesis: sudoración a temperatura ambiente menor de 26c
5. Contracción auricular prematura: latido prematuro con onda p anormal, complejos qrs normales que no suelen seguirse de una pausa compensadora.
6. Taquicardia supraventricular (TSV): complejos qrs normales a una velocidad mayor con o sin ondas p discernibles. Tras los primeros 10-20 latidos el qrs de la TSV tienen casi siempre la misma morfología que el ritmo sinusal.
7. Aleteo auricular: complejos qrs normales ausencia de ondas p, "ondas de aleteo" entre los complejos qrs .
8. Fibrilación auricular: complejos qrs normales ausencia de ondas p, intervalo r-r irregular.
9. Hipertrofia ventricular izquierda: mediciones que en el ecocardiograma sobrepasen los límites descritos como normales según las tablas por edades mostradas se apoyará el diagnóstico además con los datos encontrados en el electrocardiograma en las ondas s y r en las derivaciones precordiales.
10. Reserva cardiaca disminuida: fracción de eyección menor a 65%, fracción de acortamiento menor 35%.
11. Hipertiroidismo subclínico: TSH <0.05 U<sub>i</sub> x método de IRMA.
12. Edad ósea adelantada: Expresada en años mediante el método de Greulich y Pyle mayor a 1.5 años con respecto a la edad cronológica.
13. Edad ósea atrasada: Expresada en años mediante el método de Greulich y Pyle menor a 1.5 años con respecto de la cronológica.
14. Tirotoxicosis tisular: Presencia de alteraciones cardiovasculares ó adelanto en la edad ósea.
15. AQRS: Eje que nos indica la dirección promedio de la onda de despolarización, que es positiva cuando la onda R es mayor que las onda S y la despolarización se desplaza hacia esa derivación y es negativo cuando la onda S es mayor que la R y la onda de despolarización se aleja de la derivación.

## **I.7 ANALISIS ESTADISTICO**

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

## **I.8 CONSIDERACIONES ETICAS**

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

## RESULTADOS

Se han evaluado al momento 19 pacientes de los cuales 14 son del sexo femenino(73.7%) y 5 son del sexo masculino (26.3%).De acuerdo a los grupos evaluados 13 pacientes tienen Hipotiroidismo congénito por Nódulo extrauterino (68.43%), 3 pacientes por Atirosis extrauterina (15.7%), 3 pacientes Atirosis intrauterina (15.7%),no tenemos al momento del corte de éste estudio pacientes con Nódulo intrauterino.(Fig. 1 y 2) Estos pacientes tuvieron al momento del estudio edades entre 3.6 a 4.9 años y todos empezaron tratamiento antes de cumplir 2 meses de vida.

Figura 1. Distribución por Sexos

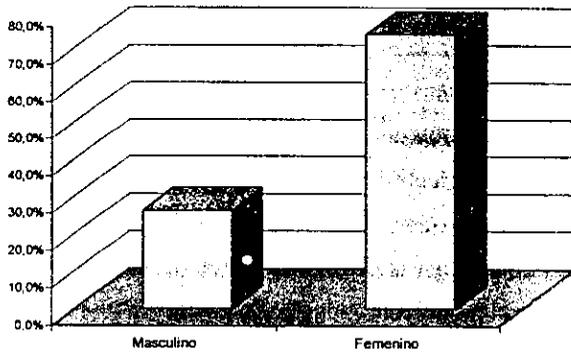


Figura 2. Distribución por tipos de Hipotiroidismo



El promedio de dosis empleada en la mayoría de los pacientes fue de  $5 \pm 0.38$  mcg/K/día. Los pacientes con AIU habían recibido al momento del estudio en promedio 56.6 meses de tratamiento, los pacientes con NEU 43.4 y los pacientes con AEU 58.6 (Fig. 3 y 4).

Figura 3. Dosis de Levotiroxina

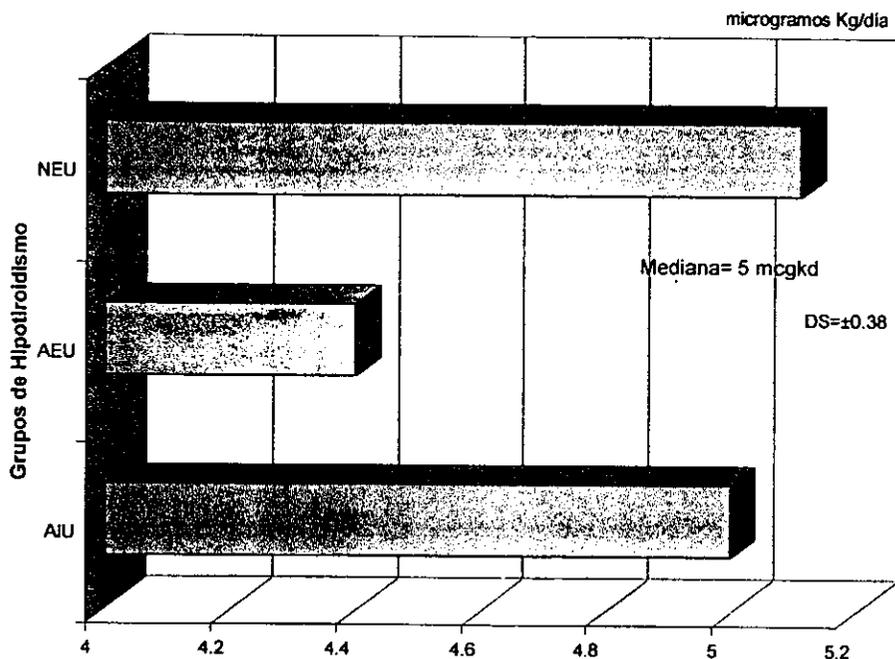
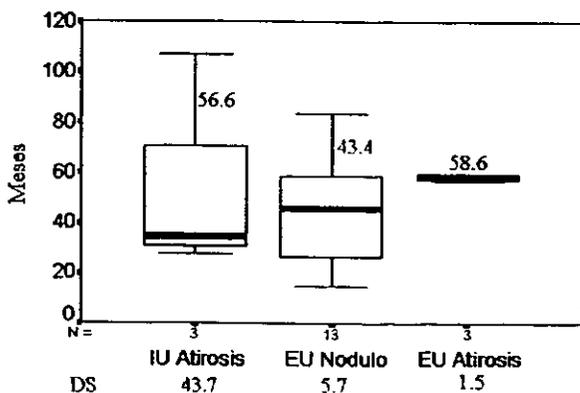
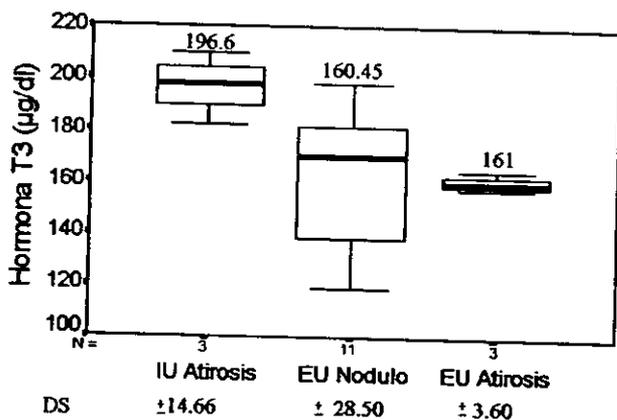


Figura 4 Meses de tratamiento



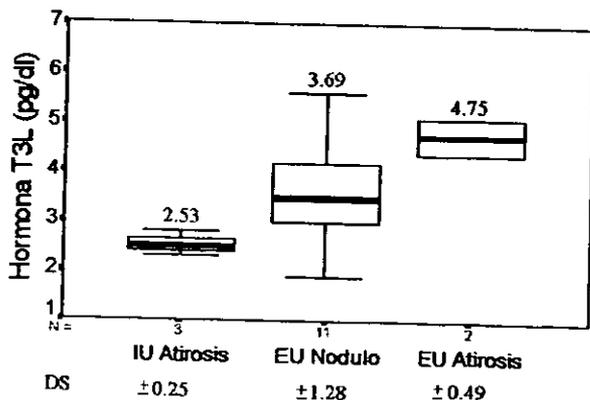
Las dosis de levotiroxina de acuerdo a los grupos fue de 4.4 mcgkd en EUA, 5 mcgkd en IUA y 5.1 mcgkd en EUN, con dosis promedio de 5 mcgkd y una DS 0.38. Se compararon los niveles de T3, T4, T3L, T4L, y TSH de acuerdo a los 3 grupos antes mencionados, observándose una tendencia a las diferencias estadísticamente significativas en relación con los niveles de T3 y T3L, siendo el grupo de AIU el que presentó los niveles mas altos de T3 y los mas bajos de T3L (Fig. 5 a la 9).

Figura 5. Niveles de T3 entre los grupos.



p=0.083

Figura 6 Niveles de T3L entre los Grupos



p=0.081

Figura 7. Niveles de T4 entre los grupos

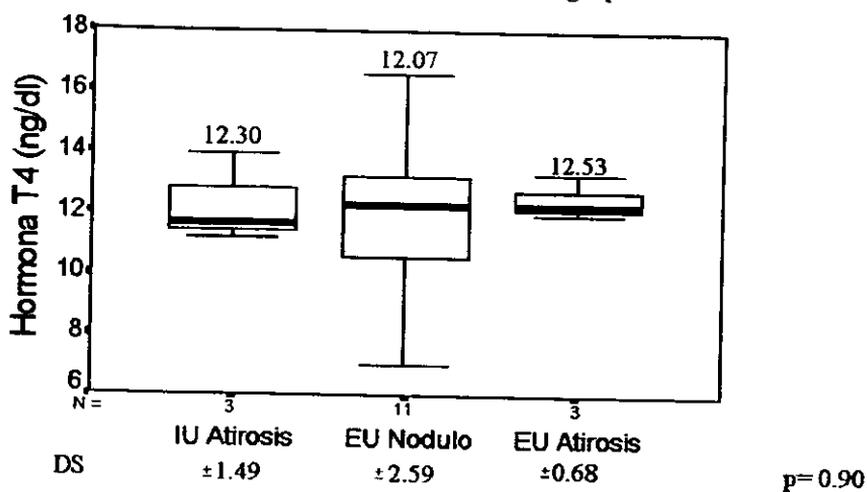


Figura 8. Niveles de T4L entre los grupos.

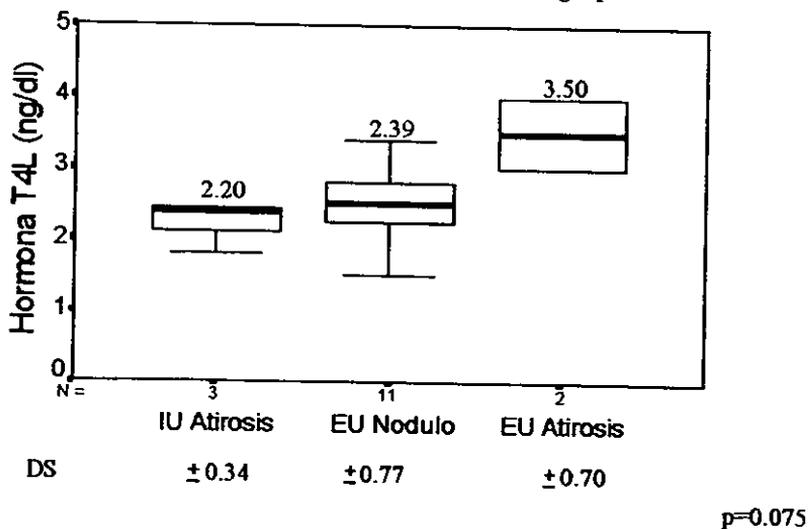
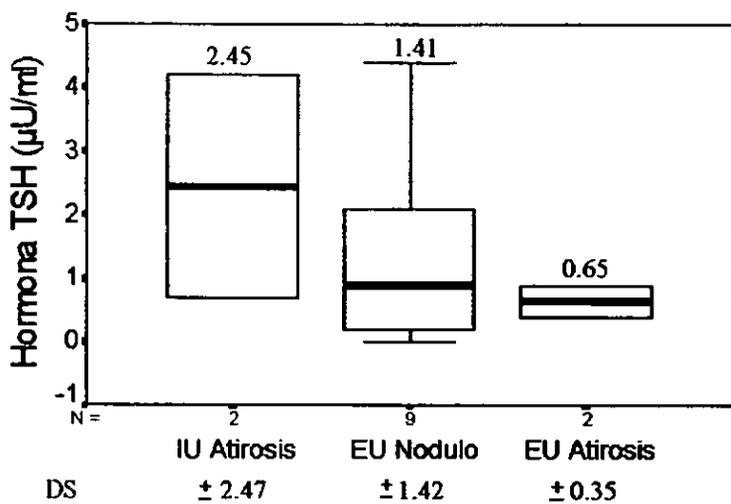


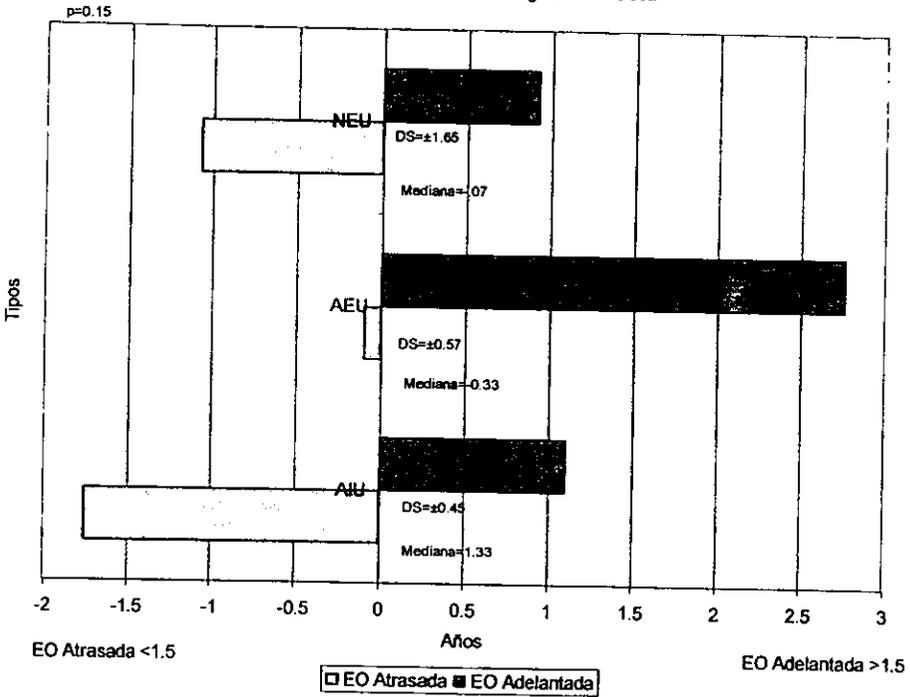
Figura 9. Niveles de TSH entre los Grupos



$p=0.77$

No se observaron diferencias estadísticamente significativas de la edad ósea entre los grupos (AEU  $-0.33 \pm 0.57$ ; AIU  $1.33 \pm 0.45$  y NEU  $-0.07 \pm 0.67$  meses, p 0.15) (Fig. 10)

Figura 10. Relación Edad Cronológica-Edad Ósea



Desde el punto de vista hemodinámico y cardiovascular , el 94.4% (17 pacientes) presentaron ritmo cardíaco sinusal (AEU 17.64%), AIU 11.76% y NEU 70%). Un paciente del grupo de NEU presentó disritmias. No se observaron diferencias entre los grupos para la frecuencia cardíaca, presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, diámetro de la aorta, grosor de la pared anterior del ventrículo izquierdo, diámetro del ventrículo derecho, grosor del septum interventricular, pared posterior del ventrículo derecho, diámetro sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, fracción de eyección, fracción de acortamiento, velocidad de flujo de la arteria pulmonar, velocidad de flujo de la la aorta (AIU  $0.86 \pm 0.09$  seg vs NEU  $0.89 \pm 0.14$  seg, p 0.71), periodo pre-expulsivo, tiempo de aceleración, Frecuencia Ventricular Media (FVM) y eje QRS (Figs. 11 a la 27)

Figura 11. Frecuencia Cardíaca

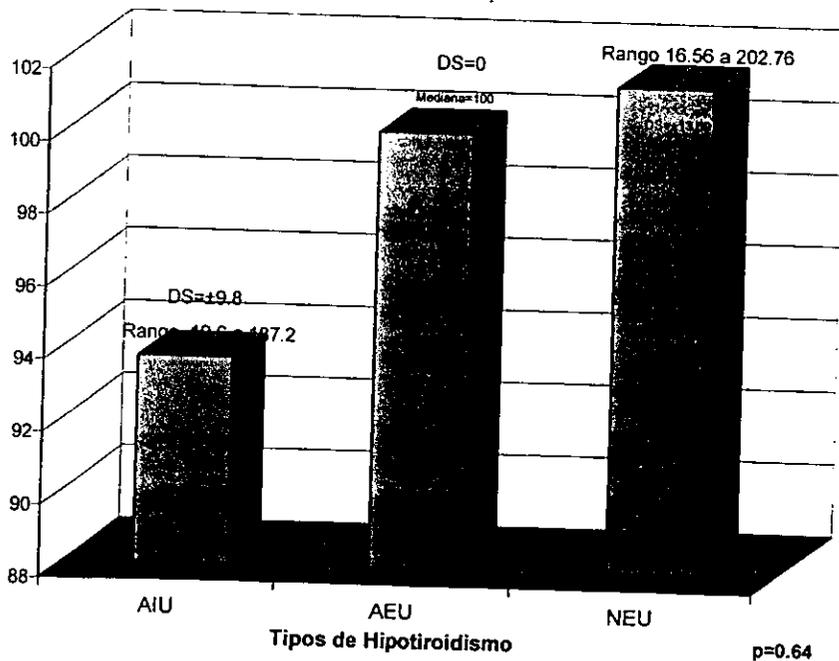


Figura 12. Presión Arterial Diastólica

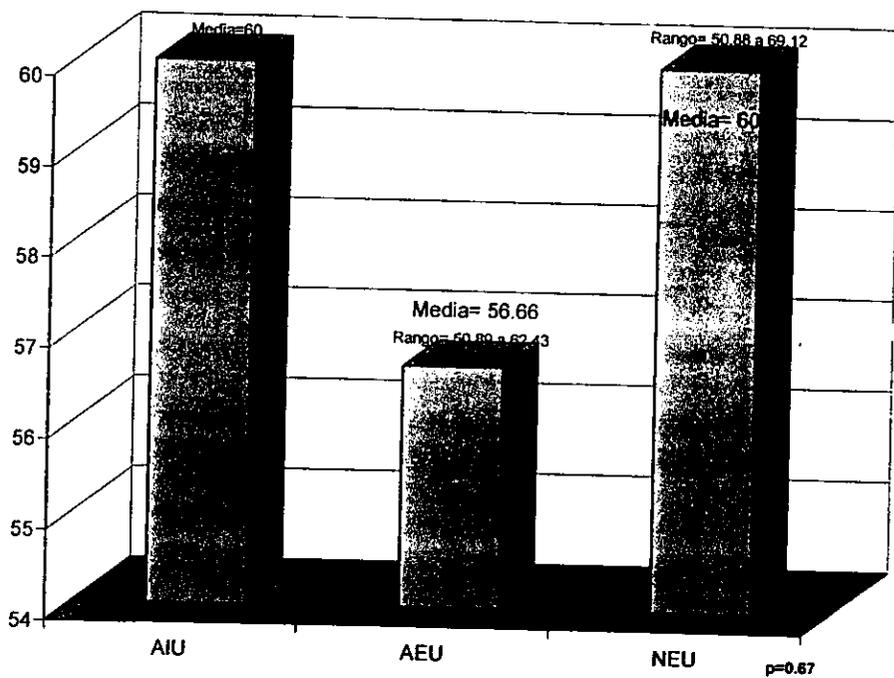


Figura 13. Presión Arterial Sistólica

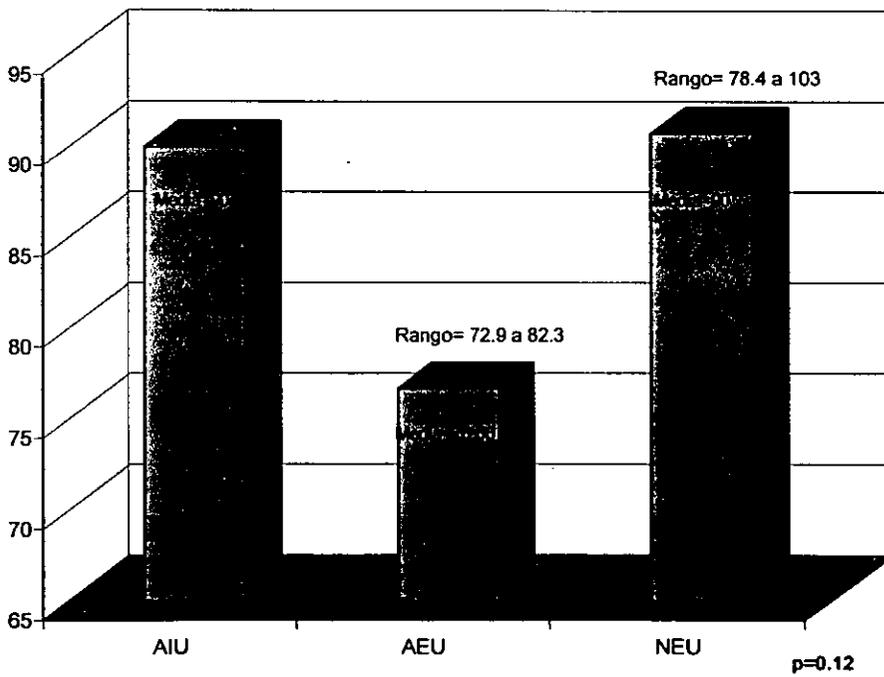


Figura 14. Diámetro de la Aorta (mm)

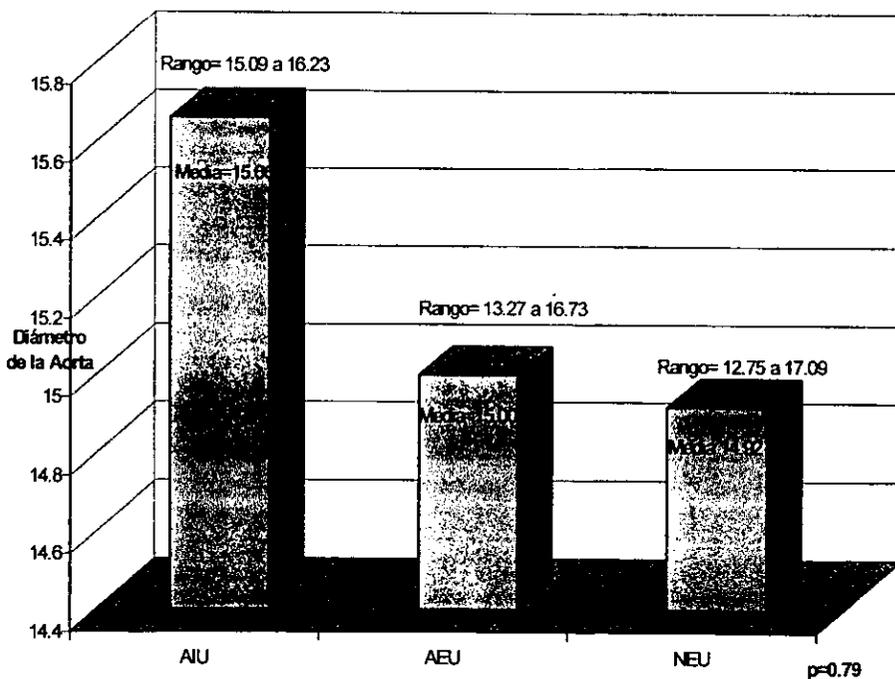


Figura 15. Pared Anterior Ventrículo Izquierdo (mm)

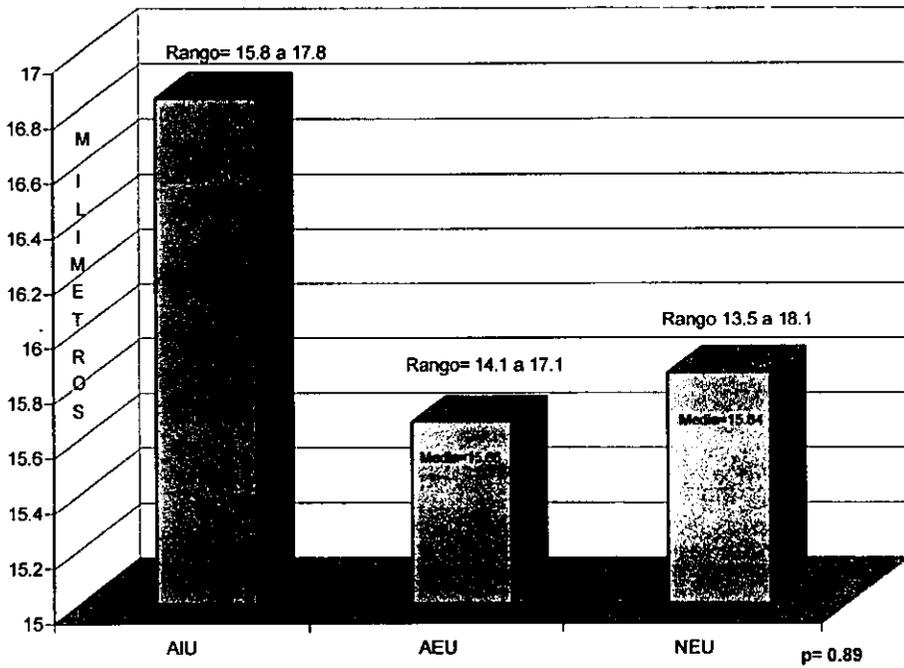
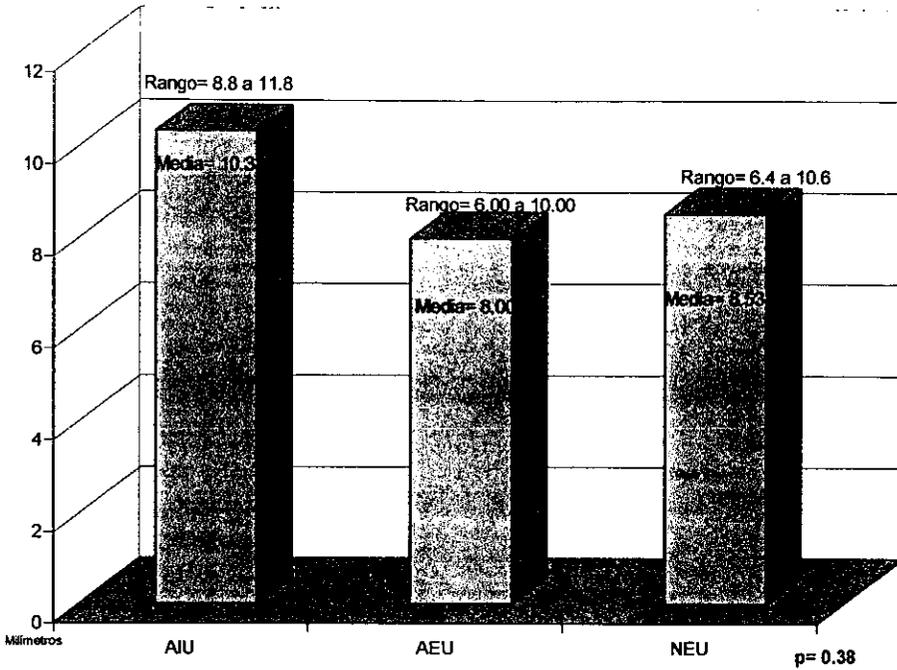


Figura 16. Diámetro Ventriculo Derecho (mm)



**Figura 17. Septum Interventricular (mm)**

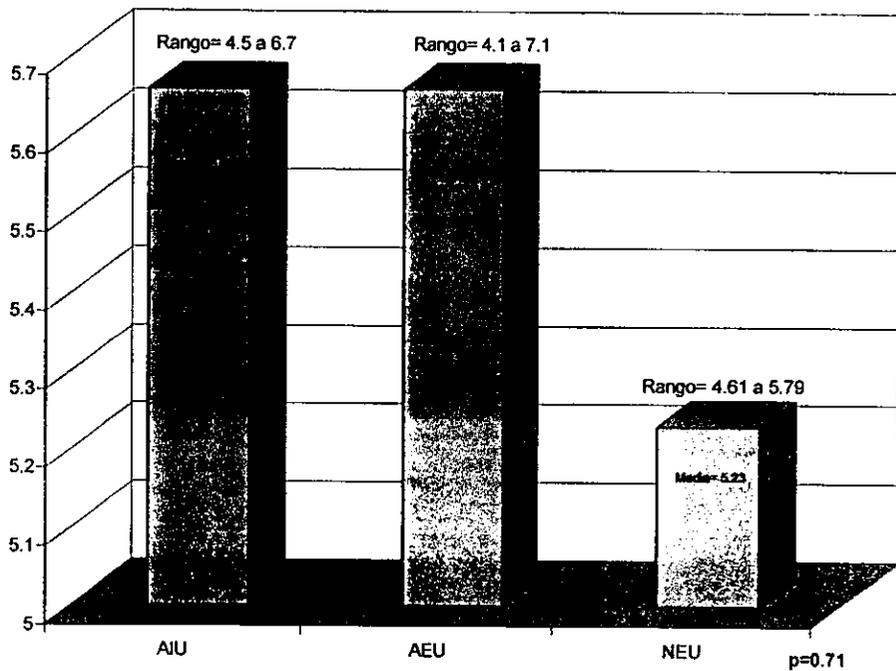


Figura 18. Pared Posterior Ventrículo Derecho

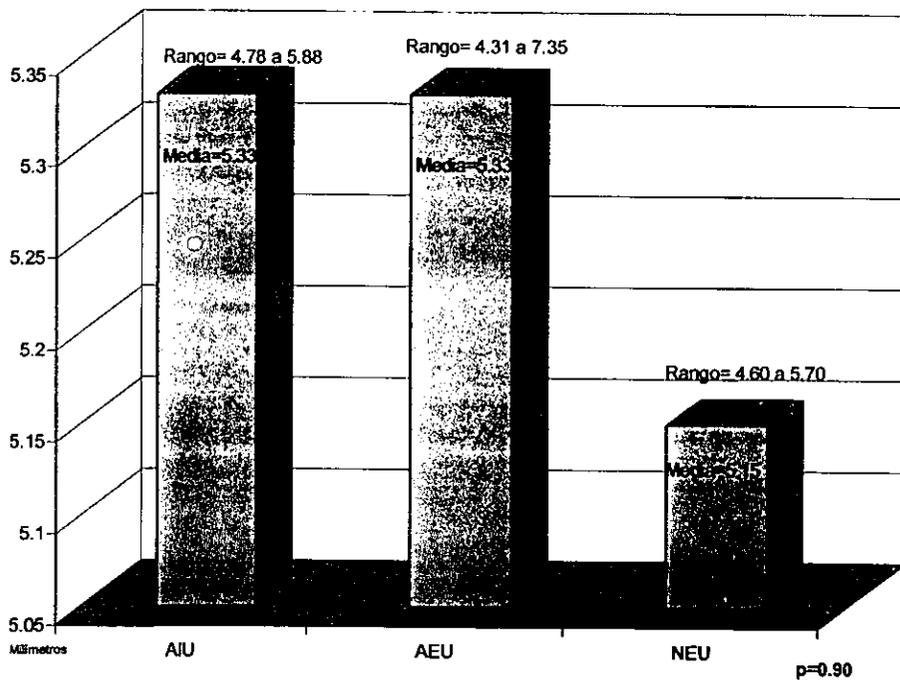


Figura 19. Diámetro Ventriculo Izquierdo (mm)

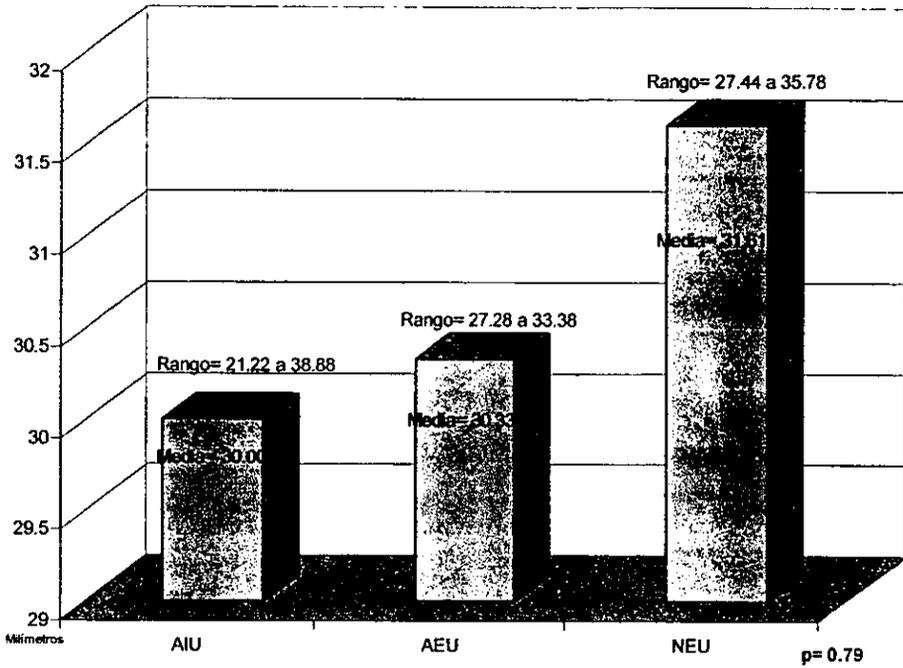


Figura 20. Diam. Sistólico Vent. Izq.

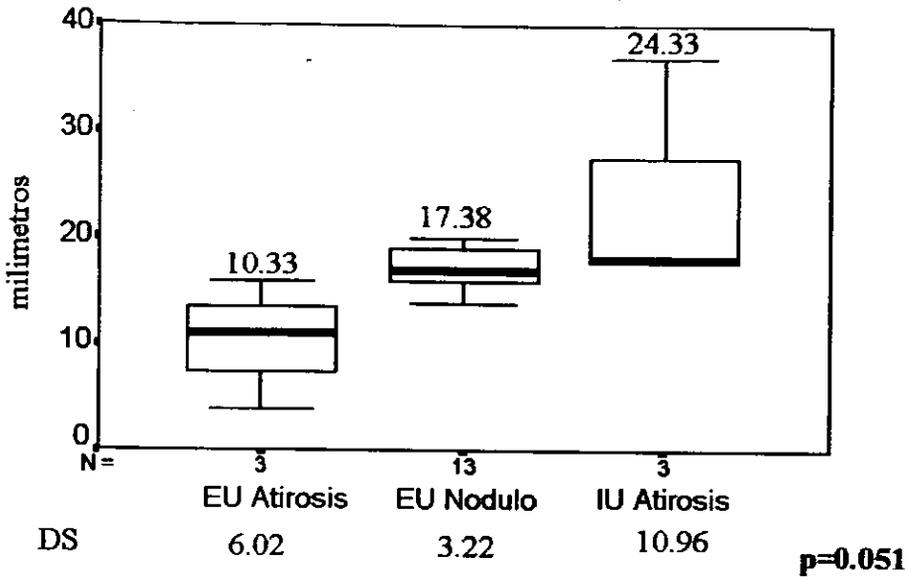


Figura 21. Fracción Eyección

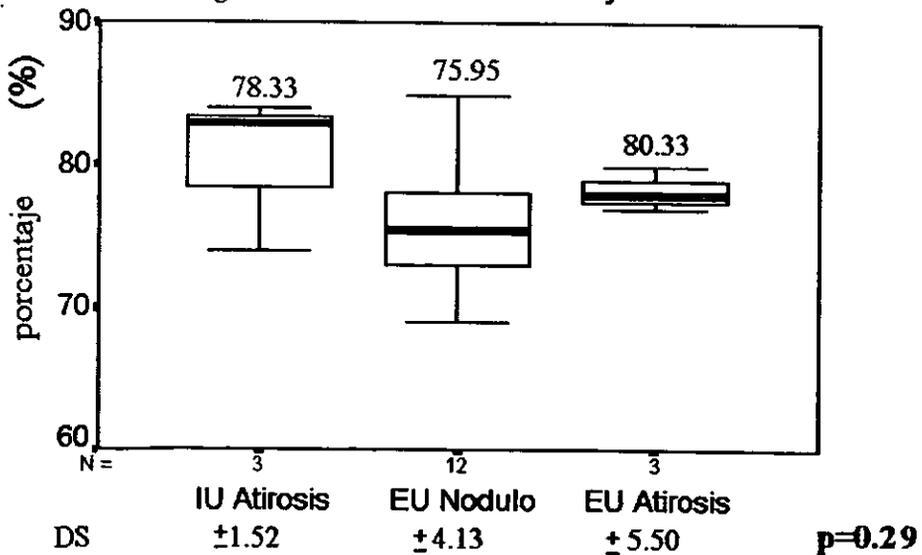


Figura 22. Fracc. Acortamiento

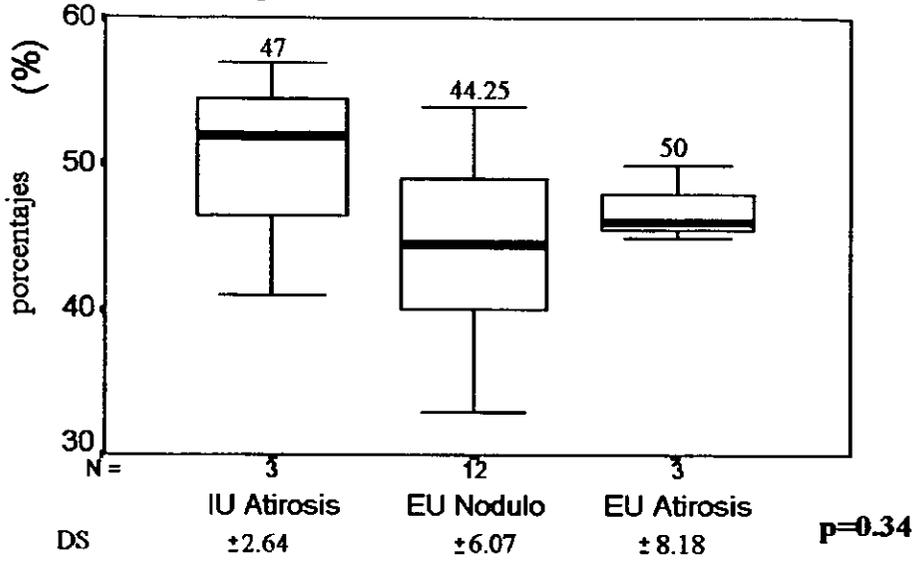


Figura 23. Velocidad del Flujo Arterio pulmonar (mm/seg)

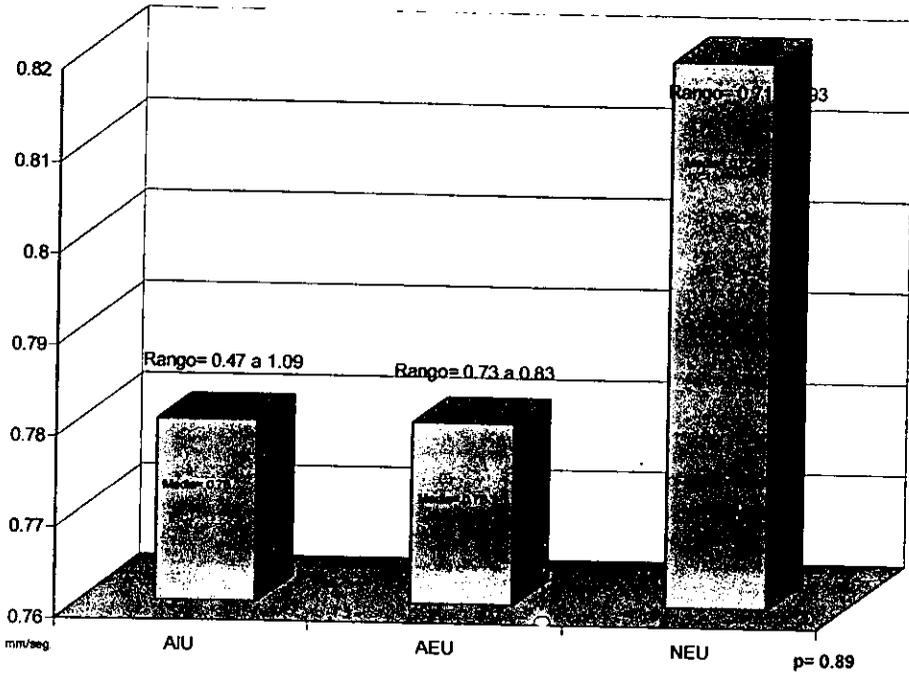


Figura 24. Período Preexpulsivo (seg)

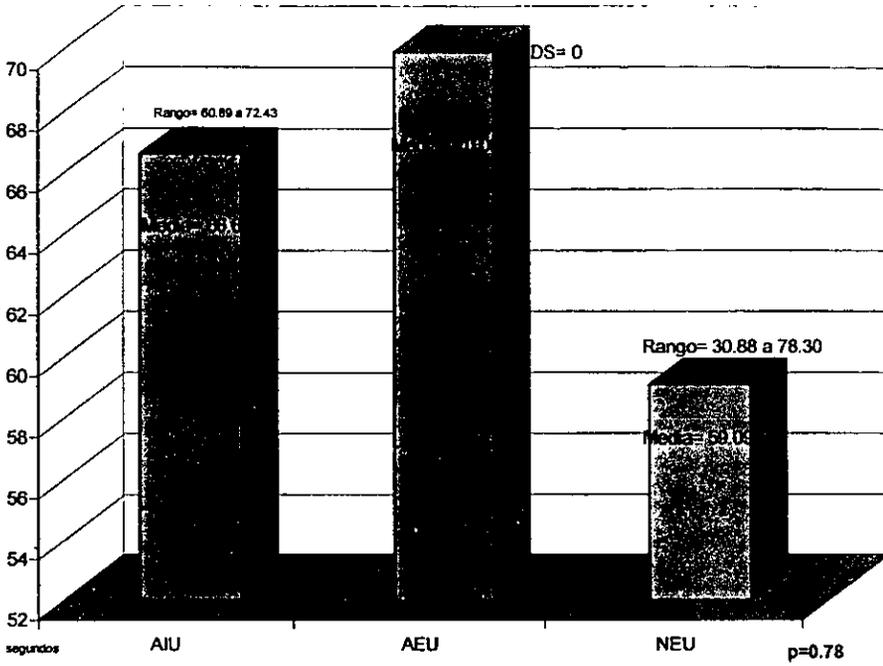


Figura 25. Tiempo de Aceleración

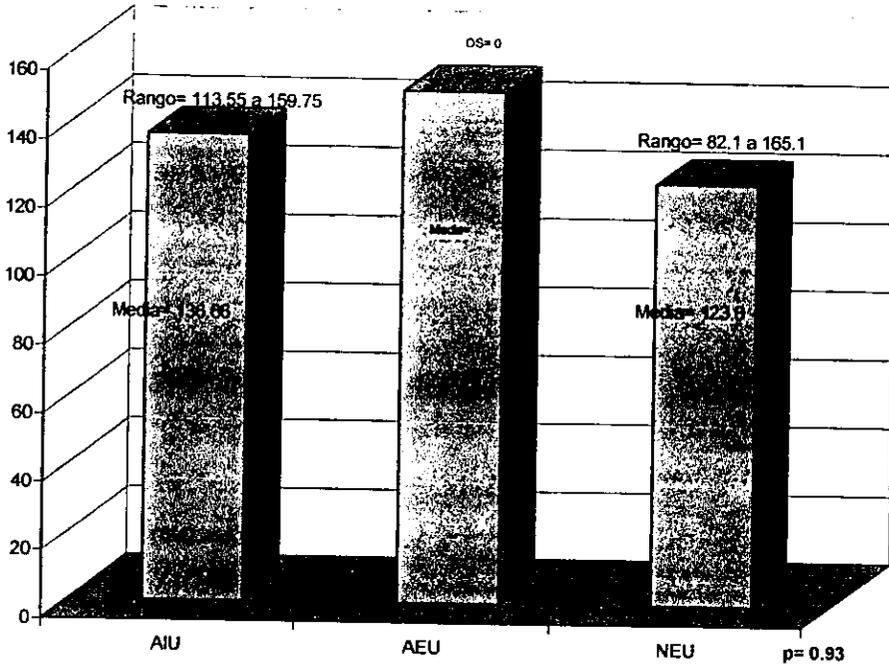
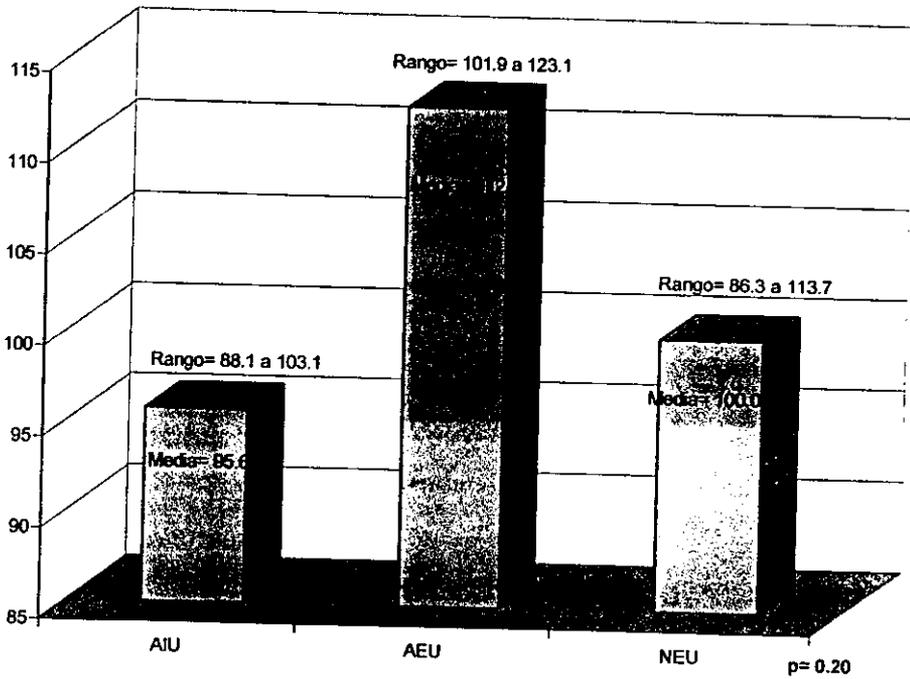
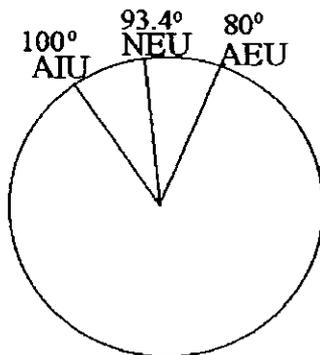


Figura 26. Frecuencia Ventricular Media.



**Figura 27. Desviación del Eje entre los grupos.**



DS=0 AEU
DS=34.64 AIU
DS=51.72 NEU

**p=0.79**

Se observó presencia de hipertrofia en un 10.5% de los pacientes evaluados, estos pacientes correspondieron a un 15.3% (2 pacientes) de los del grupo de AIU los restantes (11 pacientes) de este grupo 84.7% no presentaron alteraciones y conformaban el 68.4% de los pacientes evaluados, los restantes de AEU (3 pacientes) 15.7% y NEU (3 pacientes) 15.7% no presentaron hipertrofia de cavidades.

## DISCUSION

En nuestro estudio no contamos con grupo control pero no hubo diferencia con los parámetros estándar de comparación. Si bien se encontró una tendencia estadísticamente significativa en el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo siendo mayor en el grupo de pacientes con hipotiroidismo congénito de inicio extrauterino + atirosis no se apreció una repercusión clínica ni funcional en las fracciones de eyección ni de acortamiento de la fibra miocárdica. Pudiera observarse curiosamente que los pacientes en quienes se observó una T3 más baja con niveles de T3 L mayores corresponden al grupo de pacientes antes mencionado y que además presentaron un adelanto en la edad ósea mayor que los otros grupos. Cabe hacer notar que esto es una simple observación ya que no se encontraron diferencias significativas con los otros grupos ni con los valores preestablecidos como normales para la edad. Estos resultados preliminares pudieran sugerir por un momento que este grupo específico de pacientes tiene una mayor función de las desyodinasas periféricas y una mayor avidez por la captación de la hormona más activa a estos niveles, en este caso la T3 L, sin embargo no es posible arrojar conclusiones contundentes al respecto hasta no completar la muestra en estudio. A diferencia de lo encontrado por Biondi y cols. quien ha enfocado sus estudios a la población adulta no observamos acortamiento de los intervalos sistólicos por acortamiento del período preeyectivo ni disminución en la proporción del tiempo de eyección ventricular izquierdo y el período preeyectivo lo cual sugeriría que puede existir menor capacidad de contractilidad. En el electrocardiograma ellos han encontrado evidencia de hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de repolarización. También han encontrado en el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio contracciones atriales prematuras de diferentes grados de complejidad desde menos de 100 contracciones en 24 hrs hasta pacientes en los que se ha encontrado fibrilación auricular. Esto clínicamente se traduce en una mayor frecuencia de palpitaciones y taquicardia. En nuestro caso no se encontró hipertrofia ventricular ni una disminución en la

capacidad contráctil del corazón. No observamos datos de arritmias atriales en el EKG aislado aunque no fue posible realizar el monitoreo electrocardiográfico continuo no se refirió mayor frecuencia de palpitaciones.(1) Jennings PE y cols concluyeron que el tratamiento de reemplazo del hipotiroidismo en adultos que incrementa la T4 a niveles por arriba de lo descrito como fisiológico, es indicativo de tirotoxicosis tisular manifestado en una menor reserva cardíaca y debe ser susceptible de reducción en la dosis.(2) Tanto en el caso de Biondi y cols como de Jennings y otros autores (5 y 6) únicamente podemos decir que nuestro estudio no es comparable puesto que simplemente no se observaron niveles suprafisiológicos de T4 ni valores de TSH menores a lo descrito como supresión ( $<0.05\mu\text{U}/\text{mL}$ ) por lo tanto lo que nosotros podemos concluir es que al tener niveles de T4 y de TSH dentro de los rangos fisiológicos consecuentemente no observamos las alteraciones cardiovasculares descritas en sus poblaciones, sin embargo no sabemos si con niveles mayores de estas hormonas se obtendrían los mismos resultados en la población pediátrica lo cual resultaría ocioso tratar de investigar ya que con esos niveles hemos mantenido el desarrollo neurológico de nuestros pacientes en un nivel óptimo. Por otro lado tampoco encontramos adelantos en la edad ósea que puedan comprometer el pronóstico de estatura final como lo descrito por Heyerdal et al.(9)

## CONCLUSIONES

Los resultados preliminares muestran una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo AIU y AEU. Los niveles séricos de T3 son menores en el AEU y mayores en el AIU, los niveles séricos de T3I y T4I son mayores en el AEU y menores en el AIU.

Los pacientes con mayores niveles de T3I y T4I (AEU) presentan un diámetro sistólico del ventrículo izquierdo que no repercute clínicamente en la fracción de eyección ni en la fracción de acortamiento. El resto de parámetros no se modificaron con los niveles séricos de hormonas tiroideas a las dosis empleadas. Teóricamente una vez iniciado el tratamiento de reemplazo hormonal y anulado con esto el efecto del nódulo y del tiempo de evolución del Hipotiroidismo congénito (intrauterino y extrauterino) no deberían encontrarse diferencias entre los grupos por lo que se continuará ampliando el grupo de estudio.

La edad ósea se mantiene similar a la edad cronológica a la edad de 3.6 a 4.9 años a las dosis empleadas y con los niveles hormonales encontrados. Por lo tanto podemos asegurar que con las dosis empleadas en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, no existen datos de tirotoxicosis tisular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

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

# **ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA**

11. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system The Am J Med 1990;88:631-7.
12. Klein I thyroxine –induced cardiac hipertrophy:time course development and inhibition by propranolol Endocrinology 1988;123:203-10.
13. Ross D Subclinical hiperthyroidism : possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy. Mayo Clin Proc 1988;63:1223-9.
14. Salmon D,Redell M, Williams J, Smith C, Ross D, Wa und J, Howard J E.Quemical hyperthyroidism Arch Intern Med 1982;142:571-73.
15. García FM,Calzada LR ,Pérez CM.Congenital hypothyroidism:effect of the dose of levothyroxine on thyroid hormones serum levels and on bone age. Horm Res.1997;48(suppl.2):161.
16. Heyerdhal S,Kase B, Stake G. Skeletal maduration during thyroxine treatment in children with congenital hypotiroidism.Acta pediatri 1994;83:618-622.
17. Kooh SW, Brnjac L,Ehrlich RM. Bone mass in children with congenital hypotiroidism treated with thyroxine since birth.J Pediatr Endocrinol Metabol 1994; 124: 903-909.
18. Lee Blusted,Theodore E Keats,Atlas of Roentgenographic Measurement,2<sup>nd</sup> edition 1967,Ed. Year Book Publisher.pp74-79
19. Kevin B Johnson,The Harriet Lane Handbook,Jhons Hopkins Hospital,13<sup>nd</sup>, 1995,Ed. Mosby-year book,Wolf Publishing. Pp504.
20. Hampton,John R. Electrocardiogramas, Trazos e Interpretación, 2<sup>a</sup> Edición, Manual Moderno, México, 1995. Pp 10 - 17.