

11237
24
55



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General Centro Médico
"LA RAZA"
I. M. S. S.



"RELACION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE T3,
T3 REVERSA Y DEL COEFICIENTE T3r/T4 CON EL
ESTADO CLINICO DE LOS PACIENTES HIPOTIROIDEOS
CONGENITOS TRATADOS CON LA MEZCLA T3/T4."

T E S I S

Que para obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a :

Dra. Cecilia María Gutiérrez Avila

Directores de Tesis: Dr. Enrique Pérez Pasten L.
Dra Consuelo Barrón Uribe



IMSS
SEGURIDAD PARA TODOS

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Marzo de 1988



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.

I N D I C E

	pag.
TITULO	*
OBJETIVO	1
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	17
TABLAS Y GRAFICAS	28
DISCUSION	58
CONCLUSIONES	72
RESUMEN	75
BIBLIOGRAFIA	77

* * * * *

OBJETIVO . -

1. Caracterizar la respuesta en las concentraciones séricas de T3, T3 reversa y de la relación T3 reversa/Tiroxina, en función del estado clínico (hiper, hipo, eutiroidismo, velocidad de crecimiento, maduración ósea) y bioquímico (T4 y TSH), en un grupo de niños con hipotiroidismo congénito tratados con la mezcla T4/T3 (Liotrix).

INTRODUCCION . -

La tiroxina (l-tiroxina) y la triyodotironina- (3,5,3',triyodo-l-tironina), son las hormonas producidas por la glándula tiroides y su secreción está regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa constituido por el hipotálamo, la hipófisis anterior y la glándula tiroides (1). En las células del hipotálamo basal medio se sintetiza la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), que es secretada a la circulación del sistema venoso portal hipotálamo-hipofisario y llevada a los receptores de las células tirotróficas (tirotrofos) de la hipófisis anterior.

La TRH induce la síntesis y liberación de la hormona - estimulante del tiroides (TSH) que es vertida al plasma que la lleva a la glándula tiroides en donde interactúa con los receptores de superficie de las células foliculares e induce la biosíntesis de la l-tiroxina (T4) y de la triyodotironina (T3) (1,2).

Las hormonas tiroideas a su vez entran a las células tirotróficas de la hipófisis anterior en donde se unen a su receptor nuclear y por un proceso dependiente de la formación de nuevas proteínas inhibe la síntesis y liberación de TSH. La T3 y la T4 (a través de su conversión intracelular a T3) contribuyen al mecanismo de retroalimentación que controla la función tirotrófica. La T4 y T3 sintetizadas y almacenadas por la glándula tiroides son secretadas en una relación aproximada de - 10:1 de tal manera que solamente el 20% de la producción diaria de T3 depende de la secreción directa de la glándula tiroides; el restante 80% se origina de la 5'- mono deiodinación de la T4 en los tejidos periféricos, particularmente hígado y riñón (1,3).

La T3 reversa (T3r) o 3,3',5'- triyodotironina, es un compuesto biológicamente inactivo sintetizado y liberado en pequeñas cantidades por la glándula tiroides. La mayor parte de la T3r proviene de la conversión periférica por 5-monodeiodinación de la T4 (4,5). Así entonces se ha establecido que aproximadamente el 33% de la

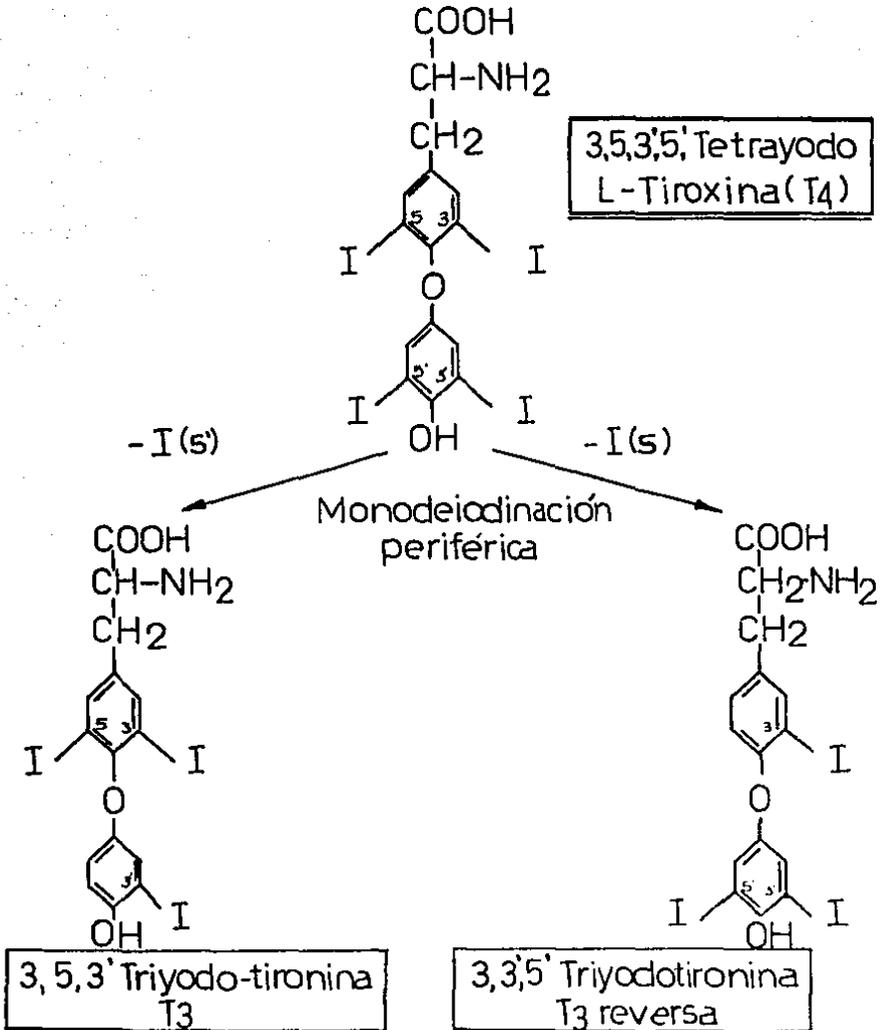
T₄ secretada diariamente se convierte en T₃ y 40% a T₃r, mientras que el restante 2% se metaboliza a otros compuestos. (FIGURA 1).

La terapia tiroidea de sustitución en los pacientes con hipotiroidismo se efectuó inicialmente con preparaciones obtenidas de glándulas tiroides de animales (extracto total de tiroides), con un contenido no uniforme de T₃ y T₄ y por lo tanto con una actividad biológica irregular que hizo necesario sustituirlas por preparaciones sintéticas (5). En la actualidad existen tres tipos de medicamentos para la sustitución hormonal del paciente con hipotiroidismo que son, la T₃ sintética (liotironina), la T₄ sintética (levotiroxina) y la mezcla de ambas (T₄/T₃) que genéricamente se denomina liotrix (6,7). La T₃ sintética tiene una absorción intestinal rápida y una vida media corta (6-8 horas) que obliga a su administración en múltiples dosis durante el día para lograr un aceptable reemplazo hormonal (2,3). Además tiene la desventaja de un costo elevado y de una evaluación difícil de su efectividad terapéutica por medio de las mediciones séricas de T₃ y T₄ (7,8). En la actualidad la T₄ sintética es la preparación de elección para el tratamiento tiroideo sustitutivo (7,9,10,11) -- porque tiene una vida media prolongada (6-7 días), lo cual permite que una dosis diaria sea suficiente para un adecuado reemplazo hormonal. Además tiene la ventaja que funciona como prohormona, en virtud de su capacidad de

FIGURA 1

.3 012.

METABOLISMO PERIFERICO
DE LA L-TIROXINA -



conversión endógena a T₃ que permite un ajuste fino en la cantidad de T₃ que llega a los receptores específicos y de la que depende fundamentalmente la actividad biológica de las hormonas tiroideas (1,3,4,12). La administración de la combinación lio-trica (T₄/T₃) - dista de semejar la secreción endógena normal ya que la rápida absorción y la elevada actividad biológica de la T₃ en las horas que siguen a su ingestión no permite una actividad metabólica estable (1,7,8). Además tiene - la desventaja adicional de su elevado costo.

Los criterios para estimar lo apropiado de la terapéutica sustitutiva tiroidea son principalmente de índole clínica y radiológica (edad ósea), de tal manera que los ajustes en la terapéutica se efectúan en razón de la presencia de síntomas y signos de hiper o hipotiroidismo, de la velocidad de crecimiento y de los cambios en la maduración ósea (8,9,11). Desde un punto de vista bioquímico, la terapéutica se considera adecuada cuando permite suprimir a valores normales las concentraciones séricas de TSH (1,8,11) en niños mayores y adolescentes, sin embargo este indicador es poco útil en los primeros 12-24 meses de la vida ya que se ha demostrado un umbral anormalmente alto en los pacientes con hipotiroidismo congénito (10,13). La medición de la concentración sérica de T₄ es otro indicador útil para evaluar la eficiencia de la terapéutica tiroidea de reemplazo, con la recomendación de mantenerla en los límites normales altos (10,11,

14). Las mediciones de T3 sérica no pueden ser substituidas por las de T4 en virtud de que su producción depende básicamente de la conversión periférica de T4 en T3 (monodeiodinación) que es muy variable y representa además un carácter indirecto del nivel hormonal circulante (1, 3,12). Por otra parte se ha demostrado que las concentraciones séricas son desproporcionalmente elevadas en los pacientes tratados con la mezcla liotrica (T4/T3) (1). La medición de T3 sérica es útil cuando se realiza junto con la medición de T4 en los pacientes tratados con l-tiroxina, aunque su elevado costo es una limitante para su aplicación cotidiana (1,15).

En el paciente hipotiroideo las concentraciones séricas de T3r se encuentran disminuidas, mientras que en el hipertiroideo están elevadas (16). En pacientes con hipotiroidismo congénito se conserva intacto el mecanismo básico de deiodinación de T4 a T3 y T3r. Esto se ha demostrado por el incremento sérico de éstas dos fracciones junto con la T4 cuando se inicia tratamiento con l-tiroxina (16,17). En el estudio de Desai y Cois (18) en pacientes hipotiroideos congénitos se identificó una notable elevación de la T3r y de la relación T3r/T4 en el suero de pacientes con sobredosificación de l-tiroxina, sin incremento concomitante de la T3 sérica. Esto sugiere que la cantidad de T4 administrada, se desvía hacia la vía metabólica de deiodinación periférica a T3r, con lo cual se evita un incremento desmesurado de la T3 y se

proteje a los tejidos de una sobre estimulación metabólica. Así entonces la medición de T3r en los pacientes hipotiroideos bajo tratamiento hormonal sustitutivo parece ser un buen indicador de lo apropiado de la terapéutica de reemplazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. -

El tratamiento sustitutivo de elección en el paciente hipotiroideo es con l-tiroxina sintética. Esta preparación no se encuentra disponible en nuestro país, por lo que obligadamente se utiliza la combinación liótrica (T4/T3) en la terapia de reemplazo hormonal de los pa--cientes con hipotiroidismo congénito y adquirido. Los Indicadores de la efectividad de la terapia tiroidea -sustitutiva son básicamente de índole clínica (hiper, hipo y eutiroidismo), velocidad de crecimiento (talla) y maduración ósea; apoyados por las mediciones séricas de T3, T4 y TSH. Estos indicadores no han sido objeto de evaluación en relación con la terapéutica combinada (T4/T3) que en países económicamente más adelantados - se ha substituído desde hace muchos años por la l-tiroxina. Recientemente se ha implementado la medición sé--rica de T3 reversa para evaluar la eficacia del tratamiento sustitutivo con l-tiroxina en pacientes con hipotiroidismo congénito (18). Este indicador al igual que la relación T3 reversa/tiroxina sérica, tampoco se ha evaluado en los pacientes hipotiroideos tratados con la mezcla liótrica (T4/T3).

H I P O T E S I S . -

Ho.- Las concentraciones séricas - de T3, T3r y la relación T3r/Tiroxina no guardan relación con el -- grado de control clínico (estado - tiroideo, velocidad de crecimiento, maduración ósea) y bioquímico (T4 y TSH) en los niños con hipoti-- roidismo congénito tratados con la mezcla líotrica (T4/T3).

H1.- Las concentraciones séricas - de T3, T3r y la relación T3r/Tiroxina, guardan relación con el grado de control clínico (estado tiroi-- deo, velocidad de crecimiento, ma- duración ósea) y bioquímico (T4 y TSH) en los niños con hipotiroidis- mo congénito tratados con la mez-- cla líotrica (T4/T3).

MATERIAL Y METODOS . -

1. PACIENTES

El grupo motivo del estudio se formó con 30 pacientes con hipotiroidismo congénito que se atienden en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, IMSS. Un paciente fue eliminado del estudio al comprobarse irregularidad en la administración de la terapia tiroidea sustitutiva (ver criterios de exclusión). De los 29 pacientes 22 correspondieron al sexo femenino y 7 al sexo masculino, - con edades comprendidas entre 6 meses y 14 años (promedio 5 años).

En razón de que las concentraciones séricas de T4 tienen mayor ventaja que las de T3 y TSH para evaluar el estado bioquímico de los pacientes con hipotiroidismo congénito en terapia tiroidea sustitutiva (1,10,19), se clasificaron a los pacientes del estudio presente en tres subgrupos a saber (Tabla No. 1):

- 1.- Sub-grupo ADECUADAMENTE TRATADO (SGAT) con concentraciones séricas de T4 en límites normales (6.9-9.6 µcg/ml) formado por 13 pacientes.
2. Sub-grupo con SOBRETREATAMIENTO (SGST) con concentraciones séricas por encima del límite superior normal (>9,6 µcg/ml) , formado por 8 pacientes.
3. Sub-grupo INSUFICIENTEMENTE TRATADO (SGIT), con concentraciones séricas por debajo de los límites inferior normal (<6.9 µcg/ml) formado por 8 pacientes.

11.- GRUPO CONTROL .-

El grupo control de referencia para las concentraciones séricas normales de T3 reversa se integró con 28 niños (13 del sexo femenino y 15 del sexo - masculino), con edades semejantes a las del grupo propósito (Tabla No. 11).

III.

E X A M E N E S D E L A B O R A T O R I O . -

A los pacientes y al grupo control se les tomó una muestra sanguínea por la mañana (7 a 9 A.M) que se centrifugó para separar el suero que de inmediato se congeló a menos de 20°C hasta su procesamiento. En cada muestra se cuantificó por duplicado T3, T4, T3 reversa y TSH. Las cuantificaciones hormonales se efectuaron por radioinmunoanálisis (RIA) de acuerdo al procedimiento indicado para cada estuche comercial : T3 (NHL TRI-TAB (RIA)), T4 (NHL TETRA-TUBE (RIA)), TSH (TSHK-PR) y T3 reversa (HALLINCKRODT NUCLEAR).

IV.

E X A M E N E S D E G A B I N E T E . -

La evaluación de la edad ósea se efectuó en referencia a las tablas de Greulich-Pyle (20) por el departamento de Radiología del Hospital General del CHR. (Reportes anexos al expediente Clinico de cada paciente).

M E T O D O L O G I A . -

A través del expediente clínico y revisión clínica en la Consulta Externa se obtuvieron los datos correspondientes a :

A.- Manifestaciones clínicas de Hipertiroidismo.

- Aumento del apetito.
- Irritabilidad.
- Insomnio.
- Taquicardia.
- Tremor.
- Pérdida de peso.

B. - Manifestaciones clínicas de hipotiroidismo.

- Hipoactividad motora.
- Constipación Intestinal.
- Piel seca y fría.
- Bradicardia.
- Tamaño fontanela anterior.

C. - Velocidad de crecimiento.

- Talla actual.
- Incremento estatural del último año (cm por mes).
- Perímetro cefálico actual.

D. - Terapéutica Tiroidea Sustitutiva.

- Dosis de la mezcla T4/T3 en su equivalencia en T4 por kilo de peso por día. (1 μ cg de T3 = a 4 μ cgs d de T4 (7).

CONSIDERACIONES ETICAS . -

No se requirió de una muestra sanguínea adicional para la medición sérica de T3 reversa en virtud de que se efectuó en la muestra correspondiente a las determinaciones hormonales habituales de control para (T3, T4 y TSH).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO . - (21, 22)

Se utilizaron cuatro tipos :

- a). **Descriptivo:** A través del cálculo del promedio y la desviación estándar para describir la tendencia central de cada muestra y de los diferentes índices analizados.
- b). **Inferencial :** A través de prueba de análisis de varianza de un sentido (ANOVA) para los valores numéricos escalares, y de U - de Mann Whitney para los valores nominales; para establecer con ellas la significancia de las diferencias.
- c). **De relación :** A través de Coeficiente de Correlación con r de Pearson y análisis de Correlación de rangos con Rho de Spearman, para relacionar las diferentes variables de la muestra.
- d) . **De frecuencia :** A través de tablas de Contingencia

que se analizaron con Chi cuadrada y con probabilidad exacta de Fisher.

CRITERIOS DE INCLUSION.-

- Pacientes menores de 3 meses de edad con diagnóstico clínico y bioquímico (T₄ baja, T₃ baja y TSH elevada) de Hipotiroidismo congénito.
- Con un mínimo de 3 meses en tratamiento ininterrumpido con la mezcla T₃/T₄.
- Sin problemas infecciosos agudos particularmente de tipo respiratorio que son capaces de modificar las concentraciones séricas de T₃, T₄ y T₃r (1).
- Sin medicación con glucocorticoides, difenilhidantoinatos, dopamina, propranolol, que inhiben la secreción hipofisaria de TSH y modifican los valores séricos de hormonas tiroideas (1).

CRITERIOS DE NO INCLUSION.-

- Pacientes con hipotiroidismo adquirido.
- Pacientes con hipotiroidismo congénito tratados únicamente con triyodotironina o levotiroxina.
- Pacientes con procesos intercurrentes susceptibles de interferir con el crecimiento y desarrollo independientes del hipotiroidismo.

CRITERIOS DE EXCLUSION. -

- Pacientes en quienes se identifique irregularidad en la administración de la terapia sustitutiva con T3/T4.
- Pacientes que no asistan regularmente a sus citas tri o cuatrimestrales en la Consulta Externa para su evaluación clínica.

RECURSOS MATERIALES .-

Las determinaciones hormonales se llevaron a cabo en el laboratorio de Endocrinología del Hospital General del Centro Médico La Raza.

R E S U L T A D O S . -
DE TODA LA MUESTRA (n=29)

En la Tabla No. 1 se presentan los valores promedio y su desviación de las pruebas tiroideas (T3, T4, T3r) y Tirotrófina séricas de los pacientes hipotiroideos y del grupo control de referencia. También se concentran los resultados de las comparaciones estadísticas realizadas.

TSH SERICA.

Las concentraciones séricas de los pacientes hipotiroideos (20.81 ± 27.82 uU/ml) fueron significativamente mayores a las del grupo control (3.1 ± 1.0) ($p < .0001$).

TIROXINA SERICA (T4).

La comparación de los valores de T4 sérica de los pacientes hipotiroideos (7.99 ± 2.37 mcg/ml) no fué significativamente diferente a los del grupo control (8.30 ± 1.32 mcg/ml). En la gráfica No.1 se aprecia que existe una correlación negativa entre las concentraciones séricas de T4 y TSH ($r = -.7414$; $p < .000002$).

TRIODOTIRONINA SERICA (T3).

La comparación de los valores de T3 sérica de los pacientes hipotiroideos (211 ± 76.6 ng/ml) no fué significativamente diferente a los del grupo control (166 ± 27.8 ng/ml). En la gráfica No. 2 se aprecia una relación inversamente proporcional en niveles de significancia estadística ($p < .004$) entre las concentraciones séricas de T3 y TSH ($r = .5071$).

TRIYODOTIRONINA REVERSA SERICA (T3r).

La comparación estadística de los valores de T3r de los pacientes hipotiroideos (16.96 ± 6.51 ng/ml) fue significativamente menor a los del grupo control (22.52 ± 4.05 ng/ml; $p < .0003$).

COCIENTE T3r/T4.

La comparación de los valores del cociente T3r/T4 de los pacientes hipotiroideos no fué significativamente diferente a los del grupo control.

RELACION T4/T3r.

En la gráfica No. 3 se hace evidente una correlación positiva ($r = .7081$; $p = .00001$) entre las concentraciones séricas de T4 y las de T3r en el grupo de pacientes hipotiroideos.

RELACION T4/T3.

En la gráfica No. 4 se aprecia una correlación positiva entre las concentraciones séricas de T4 y las de T3 en el grupo de pacientes hipotiroideos ($r = .5036$; $p = .004$).

RELACION T3/ T3r.

En la gráfica No. 5 se muestra la correlación directa entre las concentraciones séricas de T3 y las de T3r en los pacientes hipotiroideos ($r = .4893$; $p = .006$).

RELACIONES CON LOS INDICES CLINICOS.

Como se observa en la Tabla No. 2 los índices clínicos (edad ósea, velocidad de crecimiento, talla actual y

perímetro cefálico actual) solo tuvieron una correlación estadísticamente significativa con los niveles séricos de T₃, pero ninguna con T₃ reversa, T₄ o TSH.

Cuando se correlacionaron entre sí, todas mostraron correlaciones directamente proporcionales, siendo particularmente evidente entre edad ósea y talla actual que mostraron una correlación perfecta ($r_s = 1.000$).

RESULTADOS POR SUBGRUPOS.

La población de hipotiroides congénitos se subclasificó de acuerdo a sus niveles séricos de T₄, en tres subgrupos a saber:

1. Subgrupo adecuadamente tratado (SGAT), con niveles normales de T₄ y compuesto por 13 pacientes.
2. Subgrupo sobretreatado (SGST) con niveles elevados de T₄ y compuesto por 8 pacientes.
3. Subgrupo insuficientemente tratado (SGIT) con niveles de T₄ debajo de lo normal y compuesto por 8 pacientes.

Las tablas 3, 4, 5, muestran los resultados de las pruebas de laboratorio practicadas a cada paciente.

TIROXINA SERICA EN LOS TRES SUBGRUPOS DE PACIENTES HIPOTIROIDEOS.

En la tabla No. 6 se concentran el valor promedio y la desviación estándar de cada una de las hormonas determinadas a los pacientes en cada subgrupo.

Como se observa, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la tiroxina del SGAT con las del grupo control normal (8.89 ± 2.53 vs 8.15 ± 0.64).

En cambio si hubo diferencia con SGST (8.89 ± 2.53 vs 10.7 ± 0.62); $p < .001$ y con el SGIT (8.89 ± 2.53 vs 4.88 ± 1.58).

Los valores individuales de los pacientes de cada subgrupo se presentan tambien en la gráfica No. 6 donde se muestran además las diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio de cada subgrupo, que validan la subclasificación que se hizo.

TIROTROFINA SERICA EN LOS TRES SUBGRUPOS DE PACIENTES HIPOTIROIDEOS.

En las tablas No. 3, 4, y 5 se muestran los resultados de TSH en los tres subgrupos de pacientes hipotiroideos. En la gráfica No. 7 se hacen evidentes las diferencias en los valores de TSH entre cada uno de los subgrupos. En el SGST con excepción de un caso los valores de TSH no excedieron el límite superior normal - (supresión adecuada). En el SGST solamente el 54% - (6 de 13 pacientes) tuvo valores dentro de los límites normales y el restante 46% en los niveles altos (hipotiroidismo).

TRIYODOTIRONINA SERICA (T3) EN LOS TRES SUBGRUPOS DE - PACIENTES HIPOTIROIDEOS.

En las tablas No. 2, 3, 4 y 5 se muestran los resultados de T3 en los tres subgrupos de pacientes hipotiroideos. En la gráfica No 8 se hace evidente que los valores de T3 sérica del SGIT son significativamente menoo

res a los de los SGAT y SGST y que la mayoría de los casos de estos dos subgrupos tienen valores superiores a lo normal (hipertriyodotironinemia). En el SGIT los valores de T3 son normales o bajos y solamente en un caso superiores a lo normal.

El análisis de los valores de T3 sérica de todo el grupo de hipotiroideos muestra que el 51% (15 de 29 casos) cursó con hipertriyodotironemia y que solamente el 34% (10 de 29 casos) tuvo valores normales de esta hormona. El restante 15% (4 casos) tuvo valores bajos y correspondieron a pacientes de SGIT. La gran variación de los valores de T3 sérica tomados en conjunto hace que su comparación con los valores del grupo control no sean significativamente diferentes (Tabla No. 1).

TRİYODOTIRONINA REVERSA EN LOS TRES SUBGRUPOS DE PACIENTES HIPOTIROIDEOS.

En las tablas 3,4,5 se muestran los resultados de T3 reversa en los tres subgrupos de pacientes hipotiroideos. En la gráfica No.9 se pone de manifiesto que los valores mas bajos de T3r corresponden al SGIT y los más altos al SGST, lo cual es congruente con la correlación directamente proporcional entre T3r y Tiroxina sérica señalada previamente (Gráfica No. 3). En el SGAT los valores de T3r fueron significativamente menores a los del grupo control (Tabla No. 2) y a los del SGST. (Los valores de T3r del grupo control fueron semejantes a los del SGST).

COCIENTE T3r/T4 EN LOS TRES SUBGRUPOS DE PACIENTES HIPO TIROIDEOS.

En las tablas 2,3,4, y 5 se muestran los valores - del cociente T3r/T4 en los tres subgrupos de pacientes hipotiroideos. En la gráfica No. 10 se pone de manifiesto que dicho cociente se encuentra por debajo de lo normal en los tres subgrupos de pacientes y que no hay diferencia estadísticamente significativa entre sus valores.

DOSIS DE TIROXINA EN LA EQUIVALENCIA DE LA MEZCLA T4/T3 (LIOTRIX).

En la tabla No. 11 se indican las dosis de tiroxina en la equivalencia correspondiente de la mezcla - T4/T3 (4 mcgs de T4 = a 1 mcg de T3 (7,8)) que recibieron los pacientes como terapéutica tiroidea sustitutiva durante los 3-6 meses previos al estudio. La dosis teórica ideal de T4 para sustitución en los pacientes hipotiroideos varía con la edad y peso corporal:

Menor de 6 meses 8-10 ug/kg/día

Mayor 6 meses 6 ug/kg/día.

1 a 5 años 5 ug/kg/día

6 a 12 años 3-4 ug/kg/día

Adolescentes 2-3 ug/kg/día.

En función de éstos requerimientos establecidos - se calificó la dosificación en cada paciente como adecuada, excesiva o insuficiente. La dosis sustitutiva de T4

fué semejante en los tres subgrupos de pacientes (sin diferencia significativa). En la Gráfica No.11 se hace evidente que en la mayoría del grupo total de pacientes hipotiroideos (59%) la dosis de T₄ fué superior a sus requerimientos teóricos para la edad y peso y que solamente el 31% (9 de 29 pacientes) reciben una dosis adecuada. En el 10% de los casos (3 de 29 pacientes) la dosis fué inferior al requerimiento teórico ideal.

En la gráfica No. 12 se aprecia que en la mayoría de los casos de los tres subgrupos de pacientes - la dosis de T₄ fué normal o excesiva predominando ésta última (50% en SGST, 62% en el SGAT y 63% en el SGIT). Solamente en dos casos de SGIT y en uno del SGAT la dosis fué inferior a lo teóricamente ideal.

NIVELES SERICOS DE T₃ Y DOSIS DE TIROXINA.

En la gráfica No. 13 se aprecia que el 60% (9 de 15 pacientes) de los pacientes que cursaron con hipertirodionemia recibieron una dosis excesiva de T₄ y que en el restante 40% (5 de 15 pacientes) la dosis era adecuada. En los pacientes hipotiroideos con T₃ sérica normal también un porcentaje elevado de casos (56%) recibieron una dosis superior al requerimiento teórico ideal (5 de 9 casos). En el restante 44% la dosis fué adecuada o insuficiente. Es sorprendente el hecho de que en 3 de los 6 pacientes con valores bajos de T₃ sérica la dosis teórica de T₄ que recibieron fué también superior al requerimiento teórico ideal establecido.

EDAD ÓSEA.-

En la gráfica No. 14 se muestra la distribución de la maduración ósea en los tres subgrupos de pacientes hipotiroideos. En el subgrupo sobretratado predominan los casos con edad ósea adelantada (5 de 8 pacientes) y solo un caso la tuvo normal. En los dos casos restantes la edad ósea estuvo retrasada. En el subgrupo adecuadamente tratado cinco pacientes la tuvieron retrasada y cinco adelantada mientras que en los tres restantes fué normal. En el subgrupo insuficientemente tratado predominaron los casos con edad ósea retrasada (75%) (6 de 8 pacientes) y solo dos la tuvieron normal. El análisis del grupo total de pacientes mostró que el 34% tuvo una edad ósea adelantada, el 44% retrasada y solo el 22% la tuvo normal.

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (Estatura) EN EL ÚLTIMO AÑO.-

En la gráfica No. 15 se muestra la velocidad de crecimiento en estatura durante el último año de los 3 subgrupos de pacientes hipotiroideos. En el subgrupo con sobretratamiento el 75% de los pacientes (6 de 8 - pacientes), creció a una velocidad superior a la esperada y en los dos restantes a una velocidad inferior a lo normal (25%). En el subgrupo adecuadamente tratado el 58% (7 de 12 pacientes) creció a una velocidad inferior a lo normal y en el 25% (3 de 12 pacientes) tuvo una velocidad superior a lo normal. Solamente en 2 casos de este subgrupo la velocidad de crecimiento fué

normal. En el subgrupo insuficientemente tratado el 62,5% (5 de 8 pacientes) el crecimiento en estatura - fué inferior a lo normal y solo en 2 de 8 pacientes - la velocidad de crecimiento fué normal (tabla No. 8). El análisis del grupo total de pacientes hipotiroideos muestra que solo el 14% (4 de 29 pacientes) tuvieron una velocidad normal de crecimiento en el último año, mientras que el 52% (15 de 29 pacientes) creció a una velocidad inferior a la esperada para su edad y sexo. En el restante 34% (10 de 29 pacientes) la velocidad de crecimiento fué mayor a la esperada para su edad. (23)

ESTATURA ALCANZADA EN RELACION A LA PERCENTILA 50 (promedio para la edad y sexo).-

En la gráfica No. 16 se muestra la estatura alcanzada en los tres subgrupos de pacientes hipotiroideos, talla actual. Se hace aparente que en la mayoría de -- los casos la estatura se encuentra por debajo de la ideal para la edad y sexo (percentil 50); 22 de los 29 pacientes hipotiroideos (76%). En los tres subgrupos - de igual manera predominaron los casos con estatura inferior a lo ideal: 65% del subgrupo con sobretratamiento, 78% en el subgrupo adecuadamente tratado y 75% del grupo insuficientemente tratado.

ESTATURA ALCANZADA EN RELACION A LA PERCENTILA 3.-

En la gráfica No. 17 se muestra la estatura alcanzada en relación a la percentila 3 en los tres subgrupos de pacientes hipotiroideos (talla actual). En 11 de los 29 pacientes hipotiroideos que constituyen el grupo total de pacientes se hace evidente talla baja (38%) de los que en la mayoría de los casos corresponden a los subgrupos insuficiente (50%) y adecuadamente tratados (38%). En los pacientes sobretratados solo 2 de 8 pacientes tienen talla baja (25%).

En las gráficas No. 18 y 19 se muestra la situación percentilar de cada uno de los pacientes. En la tabla para niños se observa que 3 de 8 pacientes con talla baja corresponden respectivamente a cada uno de los tres subgrupos de pacientes : sobretratados, adecuadamente tratados e insuficientemente tratados. Los 5 pacientes restantes tienen una talla normal (percentila 3 a 97) de los que dos corresponden al subgrupo excesivamente tratado, uno al subgrupo insuficientemente tratado y otro al adecuadamente tratado. En la tabla percentilar para el sexo femenino se aprecia que 11 mujercitas tienen talla baja (debajo de percentila 3) y corresponden principalmente al subgrupo insuficientemente tratado (6 pacientes). Otros tres casos de talla baja corresponden al subgrupo adecuadamente tratado y solo dos al subgrupo con sobretratamiento.

PERIMETRO CEFALICO. -

En la gráfica No. 20 se muestra la situación -- percentilar del perímetro cefálico del grupo total de pacientes hipotiroideos y se aprecia que en 4 casos -- (17.7%), es inferior a lo normal para su edad (microcefalia) de los que dos corresponden al subgrupo sobre-- tratado y otros dos al insuficientemente tratado.

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

Grupo	Valor	T4 (ug/dl)	T3 (ng/dl)	T3r (ng/dl)	T3r/ T4 (ng/ng)	TSH (uU/ml)
Control	\bar{x}	8.3	166	22.52	0.0022	3.2
	D. S.	± 1.32	± 27.8	± 4.5	± 0.0006	± 1.0
Pacientes Hipotiroideos	\bar{x}	7.9	211	16.96	0.0021	20.81
	D. S.	± 2.37	± 76.6	± 6.51	± 0.0007	± 27.82

COMPARACIONES ESTADISTICAS

T4: control Vs pacientes p=ns

T3: control Vs pacientes p=ns

T3r: control Vs pacientes p< .0003

T3r/ T4: control Vs pacientes p= ns

TSH: control Vs pacientes p< .000 1

Tabla no 1

CORRELACIONES NO PARAMETRICAS REALIZADAS PARA TODA
TODA LA POBLACION DE HIPOTIROIDEOS
(n=29)

EDAD OSEA con T4	$r_s = .023$	$\beta = ns$
EDAD OSEA CON TSH	$r_s = .058$	$p = ns$
*EDAD OSEA CON T3	$r_s = .318$	$p < .01$
EDAD OSEA CON T3r	$r_s = .089$	$p = ns$
<hr/>		
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO CON T4	$r_s = .005$	$p = ns$
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO CON TSH	$r_s = .022$	$p = ns$
*VELOCIDAD DE CRECIMIENTO CON T3	$r_s = .291$	$p = .01$
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO CON T3r	$r_s = .100$	$p = ns$
<hr/>		
TALLA ACTUAL CON T4	$r_s = .029$	$p = ns$
TALLA ACTUAL CON TSH	$r_s = .058$	$p = ns$
*TALLA ACTUAL CON T3	$r_s = .319$	$p < .01$
TALLA ACTUAL CON T3r	$r_s = .010$	$p = ns$
<hr/>		
PERIMETRO CEFALICO CON T4	$r_s = .006$	$p = ns$
PERIMETRO CEFALICO CON TSH	$r_s = .012$	$p = ns$
*PERIMETRO CEFALICO CON T3	$r_s = .397$	$p = .007$
PERIMETRO CEFALICO CON T3r	$r_s = .010$	$p = ns$
<hr/>		
*EDAD OSEA CON TALLA ACTUAL	$r_s = 1.000$	$p < .000001$
*EDAD OSEA CON VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	$r_s = .995$	$p < .00001$
*EDAD OSEA CON PERIMETRO CEFALICO	$r_s = .875$	$p < .0001$
*VELOCIDAD DE CRECIMIENTO CON TALLA ACTUAL	$r_s = .995$	$p < .00001$
*VELOCIDAD DE CRECIMIENTO CON PERIMETRO CEFALICO	$r_s = .874$	$p < .0001$
*TALLA ACTUAL CON PERIMETRO CEFALICO	$r_s = .876$	$p < .0001$

TABLA No. 2

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

SUBGRUPO ADECUADAMENTE TRATADO. (NIVELES NORMALES DE T4)

RESULTADOS DE LABORATORIO.

CASO	T4 mcg/dl	T3 mg/dl	T3 reverse ng/dl	TSH	COEFICIENTE T3r/T4
1	8.4	155	15.0	40.0	.0018
2	8.0	255	11.0	13.0	.0016
3	9.0	345	22.0	4.5	.0024
4	5.4	190	16.0	17.0	.0019
5	7.0	215	14.0	4.9	.0020
6	9.2	205	21.5	2.4	.0023
7	8.0	210	16.0	19.0	.0020
8	8.0	268	12.5	9.6	.0016
9	8.0	168	12.0	10.0	.0015
10	8.6	226	17.2	31.0	.0021
11	8.4	410	17.0	2.4	.0020
12	8.0	180	14.0	4.2	.0017
13	7.0	205	25.2	1.7	.0036
PROMEDIO	8.153	225	16.569	12.28	.0020
DS	+0.640	+73.61	+4.03	+11.68	+0.0005

TABLA 3

HIPOTIROIDISMO CONGENITO
 SUBGRUPO SOBREATADO. (NIVELES ELEVADOS DE T4 SERICO).
 RESULTADOS DE LABORATORIO.

CASO	T4 mcg/dl	T3 mg/dl	T3 reversa ng/dl	TSH	COEFICIENTE T3r/T4
1	11.0	220	31.0	1.0	0.0028
2	10.0	178	22.0	8.4	0.0022
3	10.2	145	17.0	4.4	0.0011
4	10.2	177	19.0	3.5	0.0018
5	10.2	300	17.2	2.0	0.0016
6	11.5	220	28.0	3.2	0.0024
7	11.0	390	26.0	2.2	0.0023
8	11.5	305	24.0	4.1	0.0020
PROMEDIO	10.7	248	22.40	3.23	0.0020
D.S.	+ - 0.62	+ - 76.02	+ - 6.18	+ - 2.54	+ - 0.0005

TABLA 4

HIPOTIROIDISMO CONGENITO
 SUBGRUPO INSUFICIENTEMENTE TRATADO. NIVELES BAJOS DE T4.
 RESULTADOS DE LABORATORIO

CASO	T4 mcg/dl	T3 ng/dl	T3 reversa ng/dl	TSH	COEFICIENTE T3r/T4
1	1.8	135	7.2	90.0	0.0039
2	6.6	130	15.0	34.0	0.0023
3	6.3	126	11.5	11.5	0.0025
4	6.2	94	5.0	37.0	0.0008
5	4.5	260	9.8	11.0	0.0022
6	3.6	99	6.0	90.0	0.0017
7	5.3	190	13.5	28.0	0.0025
8	4.8	160	19.7	90.0	0.0041
PROMEDIO	4.88	149.25	11.52	48.94	0.0025
D. S.	+1.58	+54.42	+5.31	+35.26	+0.0010

TABLA 5

HIPOTROIDISMO CONGENITO

	Valor	T4 ug/dl	T3 ng/dl	T3r ng/dl	T3r/T4 ng/ng	TSH uU/ml
Subgrupo Insuficientemente Tratados (SGIT)	\bar{x} DS n 8	4.88 ± 1.58	149.2 ± 54.4	11.52 ± 5.31	0.0024 ± 0.0001	48.93 ± 35.26
Subgrupo Adecuadamente Tratados (SGAT)	\bar{x} DS n 13	8.15 ± 0.64	22.51 ± 73.6	16.56 ± 4.03	0.0020 0.0005	12.68 ± 11.85
Subgrupo Sobreatados (SGST)	\bar{x} DS	10.70 1.58	248.1 76.0	22.40 6.18	0.0020 0.0005	3.23 2.53

T4: Control Vs SGIT ($p < .0001$) SGIT Vs SGAT ($p < .00001$)
 Control Vs SGAT ($p = ns$) SGIT Vs SGST ($p < .000001$)
 Control Vs SGST ($p < .001$) SGAT Vs SGST ($p < .00001$)

Tabla no 6

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (ULTIMO AÑO)

	SUBGRUPO SOBRETATADO	SUBGRUPO ADECUADAMENTE TRATADO	SUBGRUPO INSUFICIENTEMENTE TRATADO	GRUPO TOTAL
SUPERIOR A LO NORMAL	6 (8) 75%	3 (13) 23%	1 (8) 12.5%	10 (29) 34%
NORMAL	0 (8) 0%	2 (13) 15%	2 (8) 25%	4 (29) 14%
INFERIOR A LO NORMAL	2 (8) 25%	7 (13) 52%	5 (8) 62.5%	15 (29) 52%
	n=8	n=12	n=8	n=29

TABLA 8

HIPOTIROIDISMO CONGENITO
CARACTERISTICAS CLINICAS

SUBGRUPO ADECUADAMENTE TRATADO (NIVELES NORMALES DE T4 SERICA) .								
CASO	EDAD AROS	SEXO	E. OSEA	VEL. CREC.	TALLA ACTUAL	P.CEF. ACTUAL	MANIF. CLIN.	EDAD AL DIAGNOSTICO.
1	8/12	F	↓	↓	normal	N	-	1 mes
2	4 ⁵ /12	M	N	↓	baja	N	-	14 meses
3	2 ⁵ /12	F	N	↓	normal	N	-	45 días
4	2 ⁰ /12	F	↑	↓	normal	N	Hipert	4 meses
5	10 ³ /12	F	↓	↑	normal	N	-	3 años
6	6 ⁷ /12	F	↓	N	normal	N	Hipert	9 meses
7	5 ⁰ /12	F	↑	↓	normal	N	Hipert	14 meses
8	4 ⁹ /12	F	↑	↑	Baja	N	-	4 años
9	10 ⁰ /12	M	↑	-	baja	N	-	26 meses
10	6 ¹¹ /12	F	↑	↑	normal	N	Hipert	1 mes
11	2 ⁹ /12	F	N	↑	baja	N	-	2 meses
12	2 ⁴ /12	F	↓	↓	baja	N	-	9 meses
13	4 ⁶ /12	M	↑	N	normal	N	-	4 meses

TABLA No. 9

HIPOTIROIDISMO CONGENITO
CARACTERISTICAS CLINICAS

SUBGRUPO SOBRETRETADO (NIVELES ELEVADOS DE T4 SERICA)

CASO	EDAD AÑOS	SEXO	E. OSEA	VEL. CREC.	TALLA ACTUAL	P. CEF. ACTUAL	HANIF. CLIN.	EDAD AL DIAGNOSTICO.
1	2 ⁵ /12	F	↑	↑	normal	N	-	9 meses
2	2 ⁸ /12	F	↑	↑	normal	N	-	4 meses
3	3 ¹⁰ /12	M	↑	↑	alta	↓	-	11 días
4	7 ¹ /12	M	N	↑	alta	N	-	3 meses
5	10 ⁴ /12	F	↓	↑	baja	N	-	2 ⁷ /12
6	3 ⁵ /12	F	↑	↑	alta	N	Hipert.	4 meses
7	4 ⁹ /12	F	↑	↓	alta	N	-	1 mes
8	6 ¹ /12	M	↓	↓	baja		-	2 años

SUBGRUPO INSUFICIENTEMENTE TRATADO (NIVELES BAJOS DE T4 SERICA)

1	6/12	F	↓	N	baja	N	-	21 días
2	8/12	F	↓	↓	alta	N	-	3 meses
3	10 ⁰ /12	F	↓	N	normal	N	-	3 años
4	5 ⁶ /12	M	N	↑	alta	N	-	4 meses
5	14 ⁸ /12	F	↓	↓	normal	↓	-	8 meses
6	3 ⁹ /12	F	↓	↓	baja	N	Hipot.	2 años
7	6/12	F	↓	↓	baja	N	Hipot.	5 meses
8	1 ⁸ /12	F	N	↓	normal	↓	Hipot.	14 días

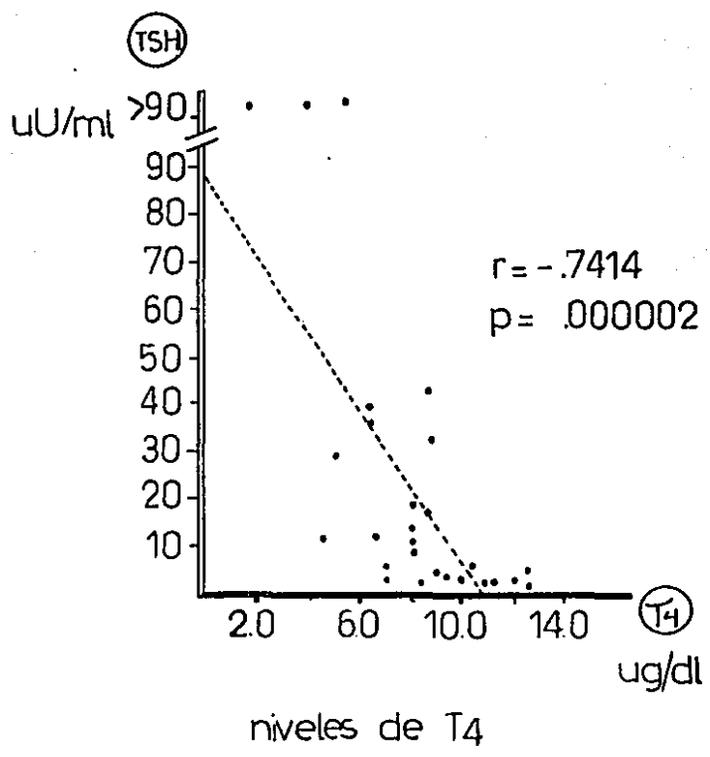
TABLA No. 10

GRUPO CONTROL n° 28

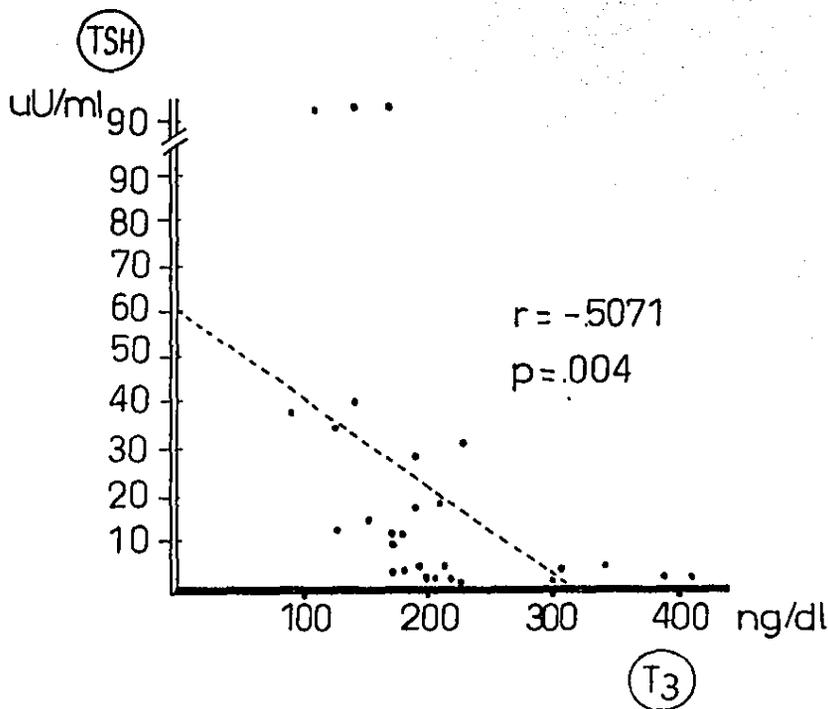
caso	Edad	sexo	Resultado de T3 r
1	60/12	M	22.0 ng/dl
2	99/12	F	27.1 ng/dl
3	29/12	M	27.5 ng/dl
4	10/12	F	44.0 ng/dl
5	11/12	F	23.2 ng/dl
6	10/12	F	32.9 ng/dl
7	61/12	F	20.5 ng/dl
8	120/12	F	20.0 ng/dl
9	33/12	F	20.4 ng/dl
10	150/12	F	22.1 ng/dl
11	100/12	F	23.0 ng/dl
12	150/12	M	21.5 ng/dl
13	116/12	F	15.3 ng/dl
14	132/12	M	14.1 ng/dl
15	152/12	M	22.4 ng/dl
16	15/12	F	21.0 ng/dl
17	316/12	M	25.0 ng/dl
18	34/12	M	25.3 ng/dl
19	74/12	M	18.6 ng/dl
20	135/12	M	25.2 ng/dl
21	116/12	M	20.5 ng/dl
23	9/12	M	24.0 ng/dl
24	29/12	M	28.0 ng/dl
25	296/12	M	16.0 ng/dl
26	510/12	M	21.5 ng/dl
27	210/12	F	26.0 ng/dl
28	7/12	F	21.0 ng/dl

TABLA N° 11

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

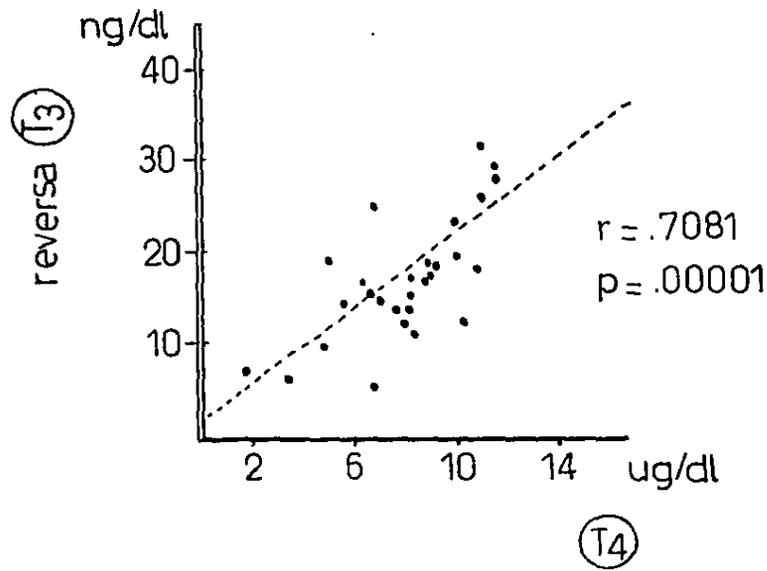


HIPOTIROIDISMO CONGENITO



Gráfica no 2

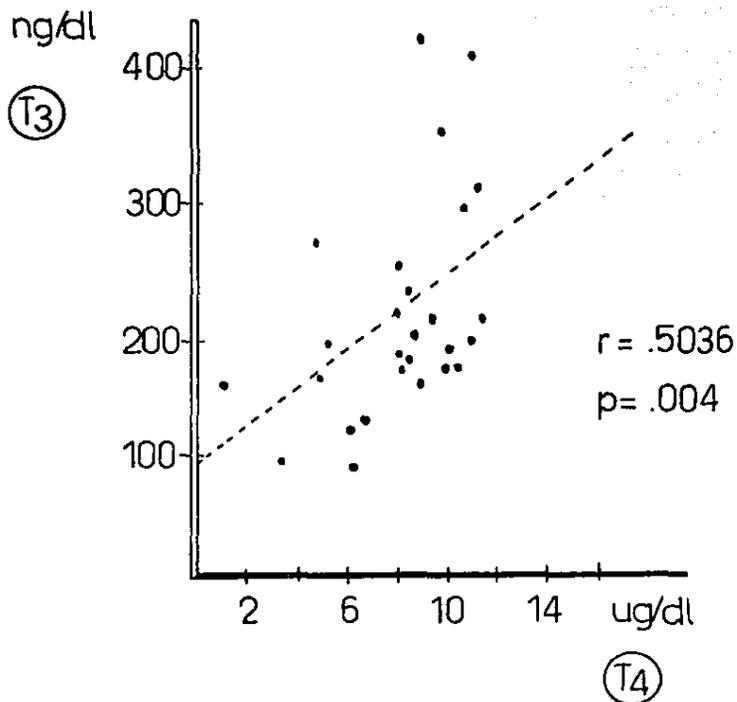
HIPOTIROIDISMO CONGENITO



Relacion entre T₃r/ T₄ en la muestra estudiada

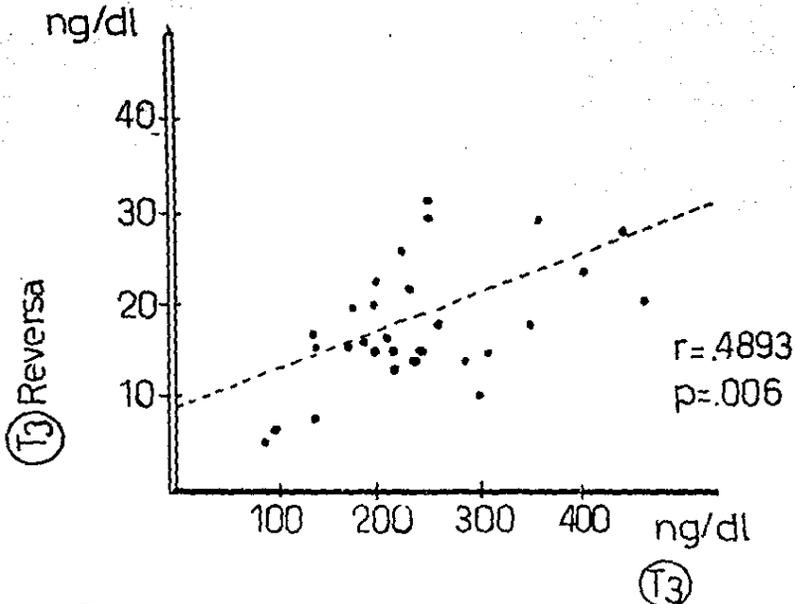
Gráfica no 3

HIPOTIROIDISMO CONGENITO



Relacion entre T4 y T3 séricas en el grupo estudiado

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

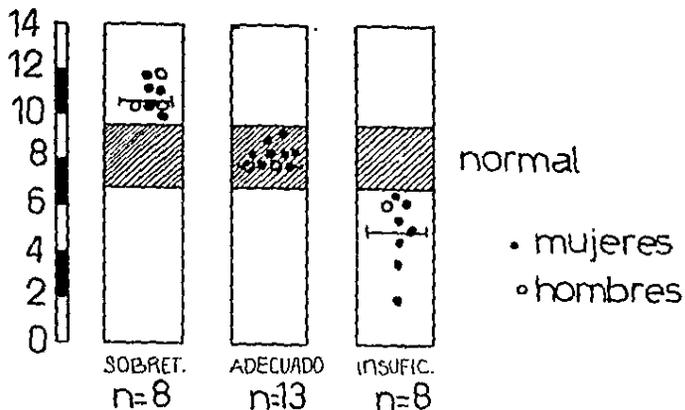


Relacion entre T_3r/ T_3 en la muestra estudiada

Gráfica no 5

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

ug/dl



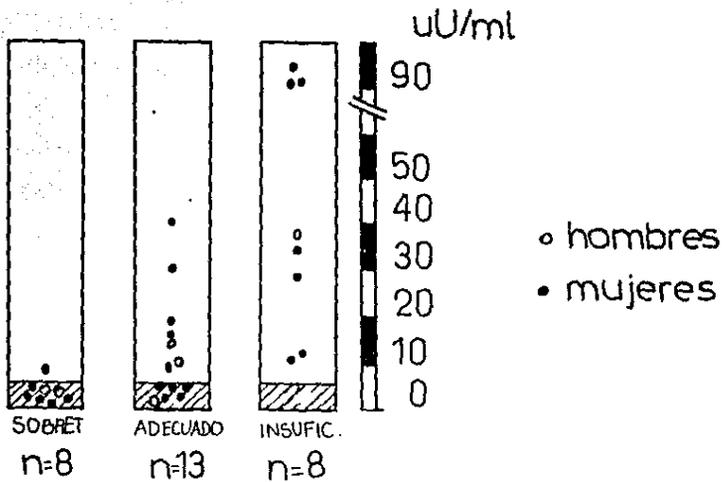
S Vs A $p < .000001$

A Vs I $p < .00001$

S Vs I $p < .000001$

Gráfica no 6

HIPOTIROIDISMO CONGENITO



S vs A $p < .05$

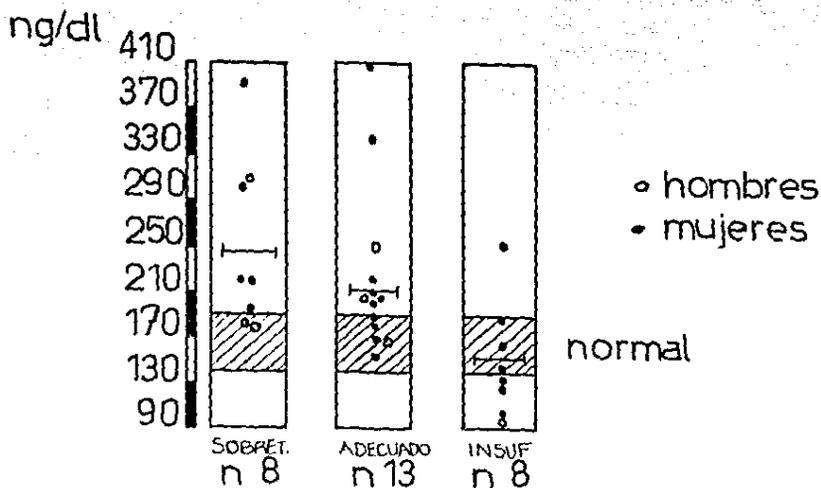
A vs I $p = .001$

S vs I $p = .001$

NIVELES SERICOS DE TSH

Gráfico no 7

HIPOTIROIDISMO CONGENITO



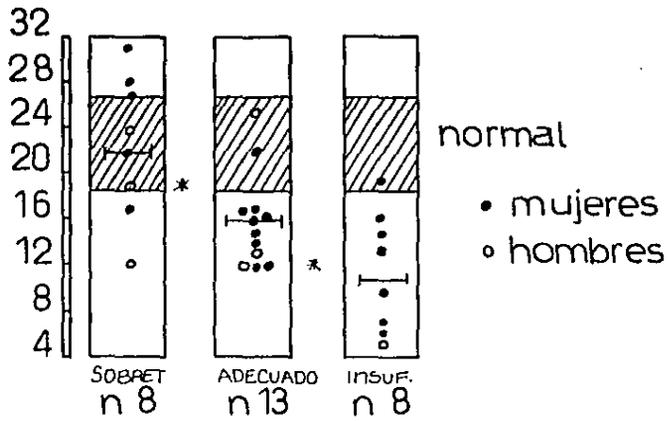
S Vs A $p = ns$
 S Vs I $p < .01$
 A Vs I $p < .025$

NIVELES SERICOS

Gráfica no 8

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

ng/dl



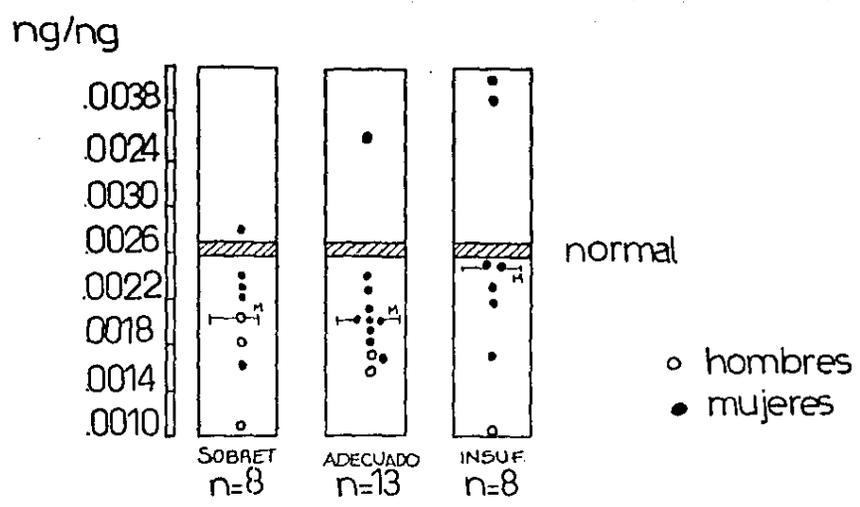
S Vs A p = .016

A Vs I p = .023

S Vs I p = .002

NIVELES SERICOS DE T₃ REVERSA

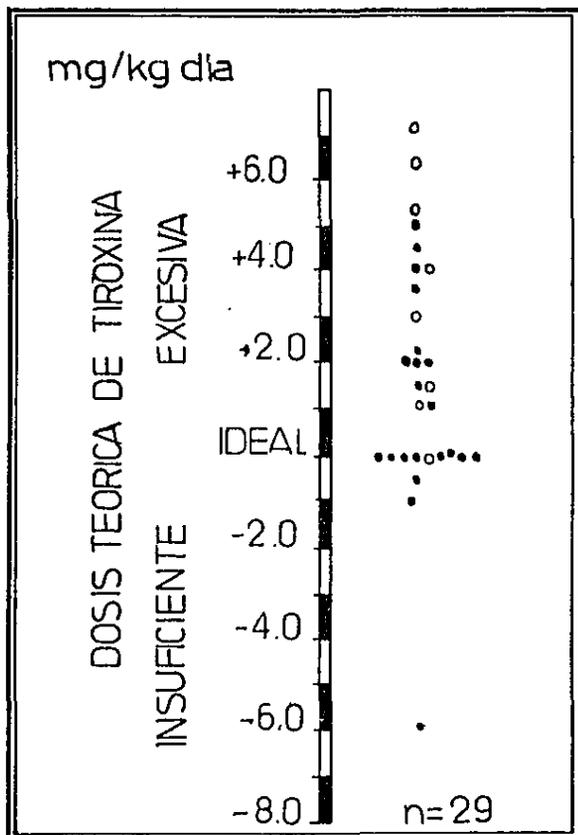
HIPOTIROIDISMO CONGENITO



S Vs A p=ns
A Vs I p=ns
S Vs I p=ns

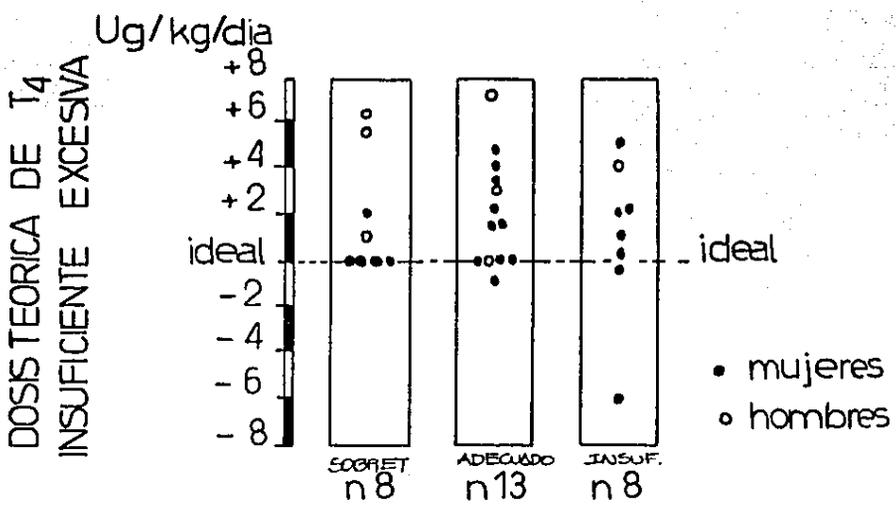
RELACION T₃/ T₄

HIPOTIROIDISMO CONGENITO



DOSIS TEORICAS DE T₄ EN FORMA DE LIOTRIX
CALCULADA POR REQUERIMIENTOS
PARA CADA EDAD

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

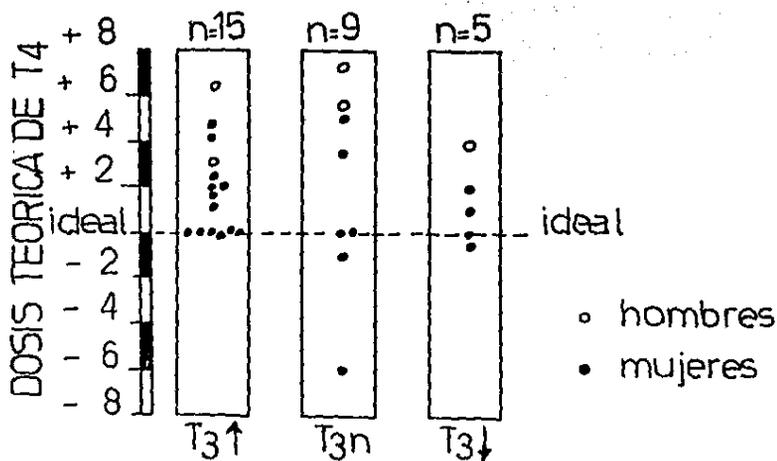


DOSIS TEORICA DE T₄ EN FORMA DE LIOTRIX
CALCULADA POR REQUERIMIENTOS
PARA CADA EDAD

GRAFICA No 12

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

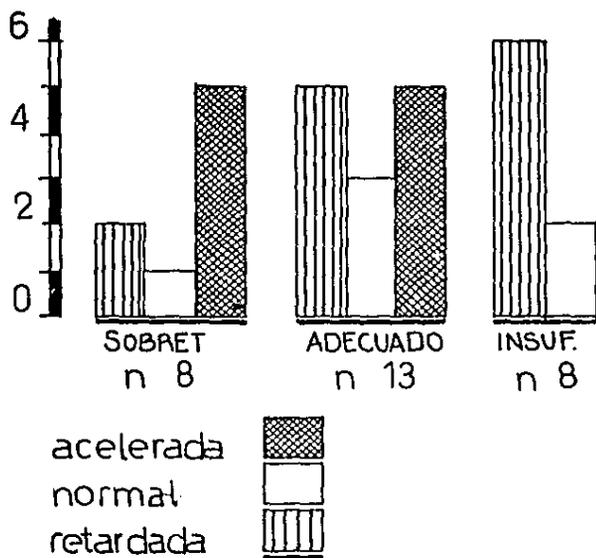
ug/kg/dia



NIVELES SERICOS DE TRIYODOTIRONINA EN RELACION A LA DOSIS TEORICA DE T4

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

EDAD OSEA EN CADA GRUPO

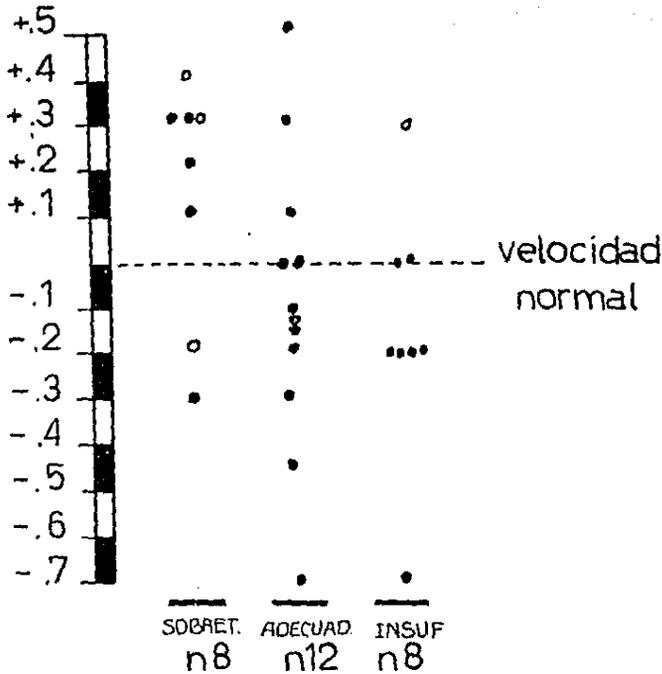


CALIDAD DEL TRATAMIENTO
(por niveles sericos de T4)

Gráfica no 14

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

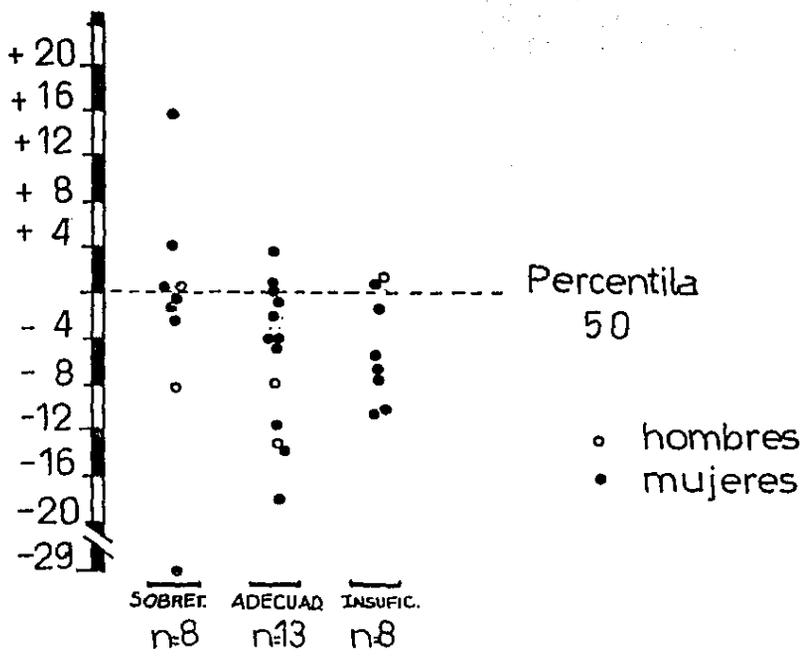
cm/mes



VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN ESTATURA
DEL ÚLTIMO AÑO

Gráfica no 15

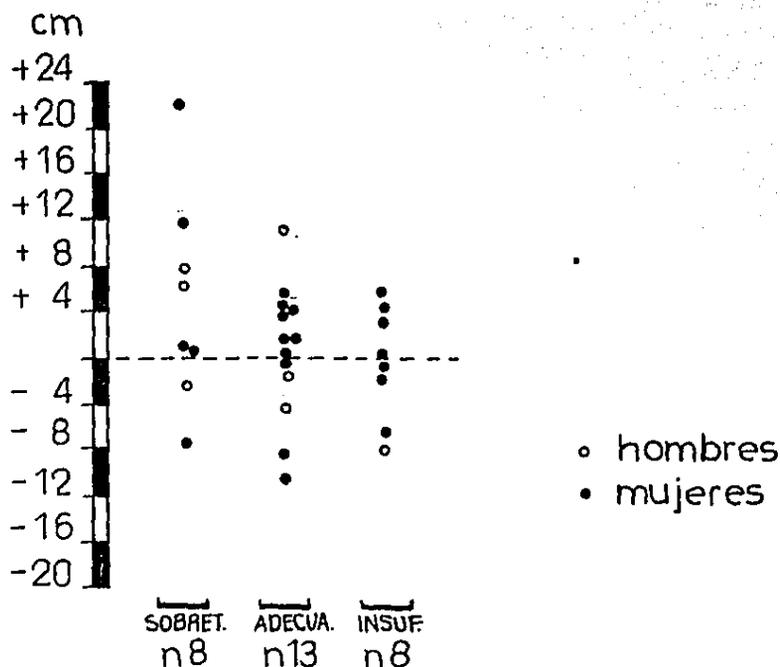
HIPOTIROIDISMO CONGENITO



ESTATURA ALCANZADA EN RELACION A LA PERCENTILA 50

Gráfica no 16

HIPOTIROIDISMO CONGENITO



TOTAL (11 de 29) 38 % tiene talla baja

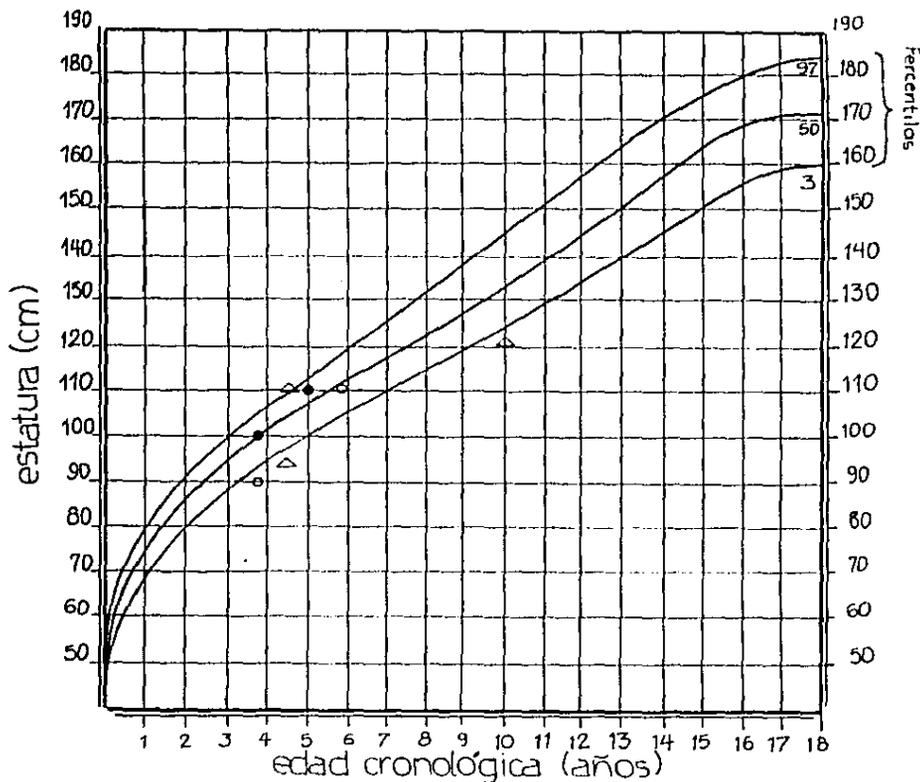
POR GRUPOS

Sobreatada	25% (2 de 8)
Adecuado	38% (5 de 13)
Insuficiente	50% (4 de 8)

Gráfica no 17

GRUPO MASCULINO DE HIPOTIROIDEOS
 TAILA ACTUAL CONGENITOS
 NIÑOS

-55-



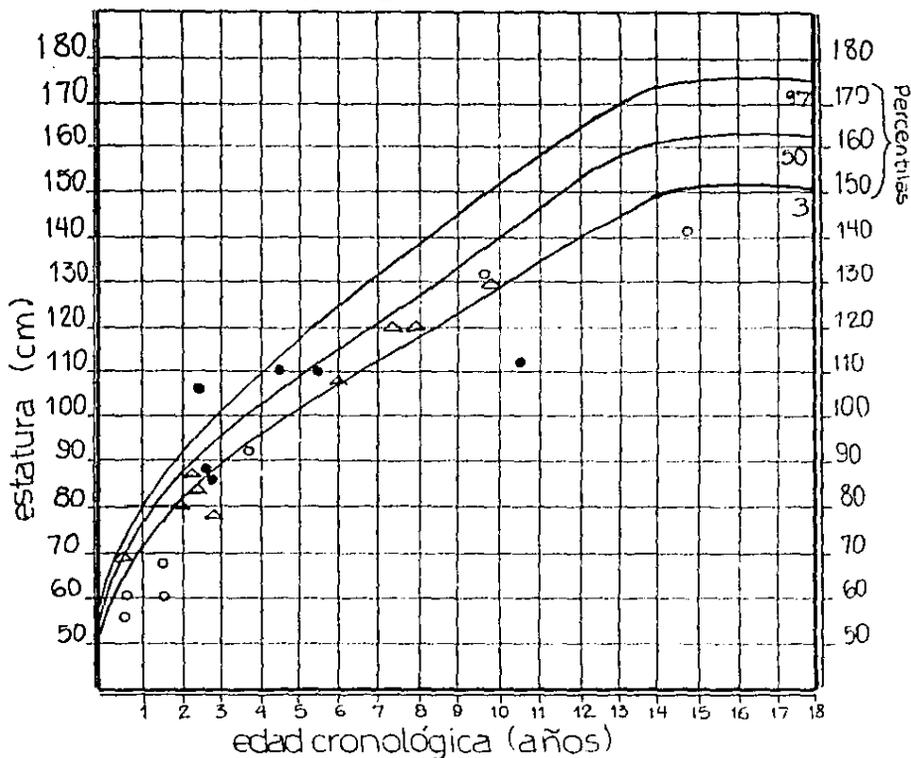
- con tratamiento excesivo ($T_4 \uparrow$)
- con tratamiento insuficiente ($T_4 \downarrow$)
- △ con tratatamiento adecuado (T_4 normal)

n=7

Gráfica no 18

GRUPO FEMENINO DE HIPOTIROIDEOS CONGENITOS

TALLA ACTUAL NIÑAS

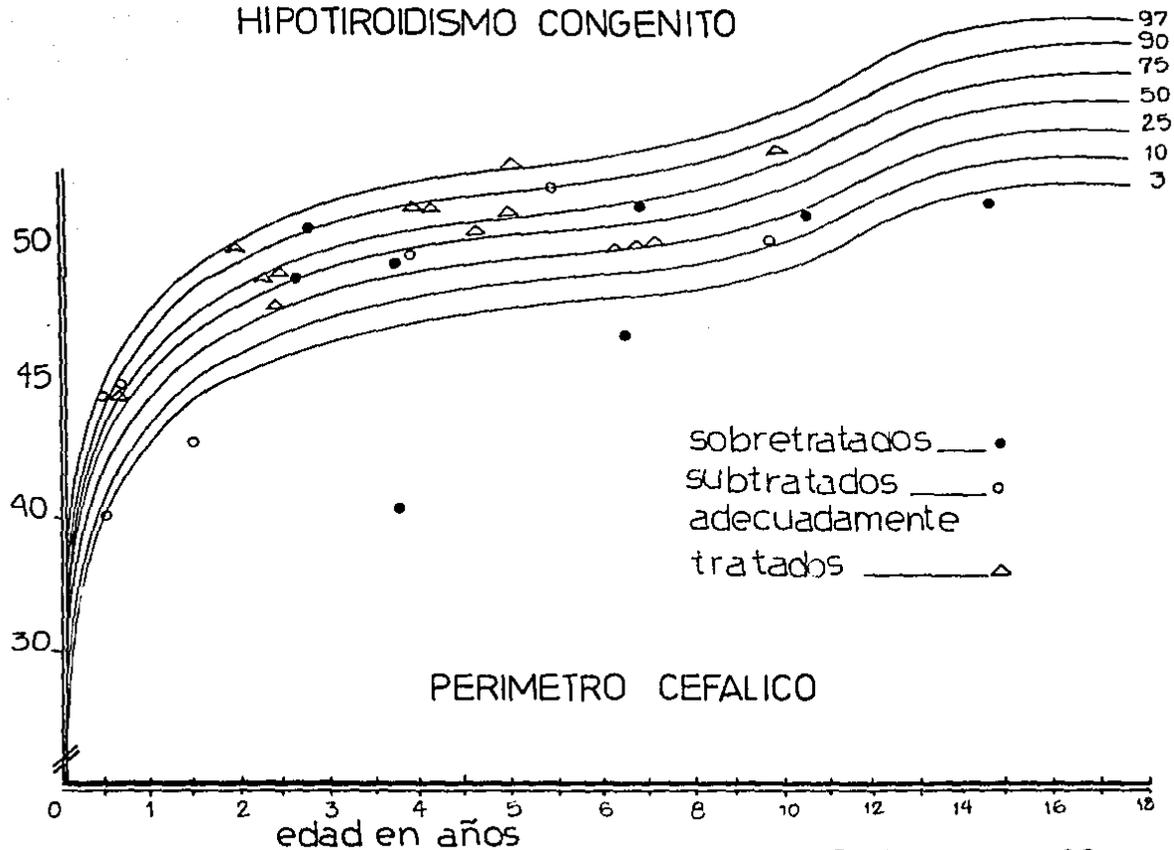


con tratamiento excesivo (T4)
con tratamiento insuficiente (T4⁻)
con tratamiento adecuado (T4 normal)

n = 22

Gráfica no 19

HIPOTIROIDISMO CONGENITO



Gráfica no 20

D I S C U S I O N . -

El hipotiroidismo congénito no tratado se asocia invariablemente con elevación de la tirotrófina (TSH) plasmática a diferencia del hipotiroidismo secundario (hipofisiario) y terciario (hipotalámico), que típicamente cursan con niveles bajos o indetectables (1), la supresión de la TSH a niveles normales se utiliza como criterio para juzgar lo adecuado de la terapéutica tiroidea de sustitución en los pacientes con hipotiroidismo congénito primario (10,15,24).

En el presente estudio la administración de la mezcla liofilizada (T4/T3), como terapéutica de sustitución en un grupo de pacientes con hipotiroidismo congénito primario, solo produjo supresión de la TSH a niveles normales cuando las concentraciones séricas de T4 sobrepasaron los límites establecidos como normales y en un poco más del 50% de los casos con concentraciones normales de T4 (gráfica No. 1). En todos los pacientes con T4 sérica baja no se inhibió la secreción de TSH como era de esperar. La inadecuada supresión de la TSH es un hecho reconocido en algunos pacientes con hipotiroidismo congénito que reciben una adecuada e incluso excesiva terapéutica con hormonas tiroideas (10,13). Esto se ha atribuido a alteraciones hipotalámicas y de los tirotrófos hipofisiarios en consecuencia del estado hipotiroideo prenatal, que dan lugar aun aumento en el umbral de inhibición hipofisiaria de la TSH. Esta alteración puede

explicar la inadecuada supresión de la TSH en algunos de los pacientes del presente estudio que cursaron con T4 sérica normal (Gráfica No.1); sin embargo hay que hacer notar que las alteraciones en el umbral de regulación de la TSH se presentan principalmente en recién nacidos o en los primeros meses de vida post natal (11,25) así como en el inicio de la terapéutica sustitutiva. Esto se infiere de estudios en hipotiroides congénitos mayores de un año de edad, en los que se reducen a valores normales los niveles de TSH con la administración ininterumpida de l-tiroxina (18). Otro factor determinante de una inadecuada supresión de la TSH es el aporte insuficiente de hormonas tiroideas por una dosificación incorrecta o por la irregularidad en su administración -- (9).

Por otra parte se sabe que la terapéutica con lio-trix (T4/T3) no puede lograr concentraciones séricas -- normales y estables tanto de T3 como de T4, porque la proporción de T3 en la mezcla es dos a tres veces más elevada que la relación en la secreción tiroidea normal (3). Además, la rápida absorción de la T3 contenida en la mezcla lio-trix, puede causar niveles suprafisioló-gicos de esta hormona en los momentos que siguen a su ingestión, con un descenso progresivo en las 8-12 hrs siguientes (26). De hecho, cuando se utiliza T3 sinté-tica se recomendó su administración en dosis múlti--ples durante el día para lograr concentraciones esta--bles y favorecer el descenso sostenido en la secreción

de TSH. Con la administración de l-tiroxina se reducen a lo normal las concentraciones de TSH y no se presentan cambios rápidos en las concentraciones de T3 ni de T4 (3,27).

El análisis de los resultados de TSH y T4 del grupo total de pacientes, puso de manifiesto una relación inversamente proporcional entre estas dos hormonas (gráfica No. 1) , lo que ratifica que la TSH es un indicador útil para juzgar la efectividad de la terapéutica tiroidea sustitutiva. Sin embargo de manera aislada en un caso particular una concentración elevada de TSH puede obedecer como se ha mencionado a diversas causas : a) alteración en el umbral de regulación hipotálamo-hipofisaria, especialmente cuando se trata de pacientes de poca edad con un corto tiempo en terapia tiroidea sustitutiva; b) insuficiente reemplazo hormonal; c) irregularidad en la administración del medicamento; d) variabilidad en las concentraciones séricas de T3 cuando se utiliza la mezcla líquida (T4/T3) dada la rápida absorción y vida media corta de la T3 y -- f) defectos en el control de calidad del medicamento que puede contener más o menos cantidad de alguno de sus componentes(26).

A pesar de que la T3 es la hormona tiroidea activa, su medición en el suero se considera como un indicador útil en la evaluación de la función tiroidea. La razón principal además de su elevado costo es que la conversión periférica de la T4 en T3 hace que las mediciones de T3 sean solo un reflejo indirecto de la secreción tiroidea

ya que su mayor producción deriva de ese mecanismo de monodesiodinación (4,16).

Si la T3 es la hormona metabólicamente más activa, parece incomprendible que niveles circulantes -- normales o elevados se asocien con una elevada secreción de TSH como se observó en un buen número de los pacientes estudiados (gráfica No. 2). Esto ha dado lugar a considerar en otros estudios (3), que la T4 tiene un papel dominante en la regulación de la TSH en virtud de que en algunos tejidos (hipófisis, cerebro) la T4 se degrada rápidamente a T3, la que actúa localmente. En animales de experimentación tiroidectomizados, la administración de T3 o T4 reduce la secreción de TSH, sin embargo la T3 lo hace durante 2-3 horas, mientras que la T4 la mantiene suprimida durante -- 22 hrs (3,27). Estudios en humanos sugieren que la -- conversión local de T4 en T3 en el sistema nervioso central es la fuente principal de esta última hormona y que cerca del 80% de la T3 en la corteza cerebral -- se origina de la monodesiodinación de la T4 (3).

La cuantificación de la T4 sérica ha probado ser el mejor indicador bioquímico para evaluar la terapéutica tiroidea sustitutiva, especialmente cuando se utiliza l-tiroxina (10,14). En función de este criterio se clasificaron los pacientes hipotiroideos en subgrupos para catalogar lo adecuado de la terapéutica con la mezcla iótrica (T4/T3). Se hizo evidente que solamente el 45% de los pacientes coincidió con un trata--

miento adecuado (T4 en niveles normales), mientras que el porcentaje restante (27.5%) lo tuvo excesivo (T4 sérica elevada) o insuficiente (27.5%), (T4 sérica baja). Desde el punto de vista bioquímico el objetivo de la terapéutica tiroidea de sustitución es mantener las concentraciones séricas de T4 en la mitad superior de los límites normales (19), con lo cual se reduce la posibilidad de que dichas concentraciones desciendan a valores hipotiroideos durante períodos cortos de omisión de la terapéutica. Esto es particularmente aplicable cuando se utiliza solamente l-tiroxina que tiene una vida media prolongada de aproximadamente una semana (7), pero no para la T3 sintética, que como se ha mencionado tiene una vida media muy corta. En el presente estudio se puso de manifiesto que la administración de la mezcla líquida no logró inhibir la secreción de TSH en la mayoría de los pacientes adecuadamente tratados (T4 normal) a pesar de tener al mismo tiempo concentraciones elevadas o normales de T3 sérica (Gráfica No. 2).

Este hecho no es fácil de explicar a través de una sensibilidad anormal de los tirotrófos hipofisarios, dado que la edad de nuestros pacientes (pre escolares) sobrepasó el período en que esta anomalía se presenta con mayor frecuencia (13). Así entonces queda la posibilidad de irregularidad en la administración del medicamento y/o la variabilidad en las concentraciones séricas de T3 y T4 por la terapia combinada con la mezcla T4/T3, que no permite concentraciones uniformes y sostenidas - para inhibir la secreción de TSH.

Otro resultado relevante del presente estudio fué la - frecuencia inusitada de hipertriyodotironinemia (hiper T3), que se observó en la mayoría de los pacientes y que incluyó no solo a los grupos sobretratados (T4 elevada) y adecuadamente tratados (T4 normal), sino que se observó también en algunos casos de insuficientemente tratados (T4 - baja) (gráfica No. 8). Una probable explicación para éste fenómeno es que la mezcla lírica proporciona una dosis excesiva de T3. A esto posiblemente se agrega además la - producción endógena de T3 por la degradación periférica - de T4, tal como ocurre en pacientes hipotiroideos sobretra- tados con l-tiroxina (9,18). La posibilidad de que la hiperT3 sea consecuencia de una reducción en la degradación metabólica de la T3 no es operante en nuestro estudio, ya que solamente se le ha descrito en pacientes hipotiroideos con desnutrición grave o enfermedades severas concomitan- tes (28, 29) condiciones que no estuvieron presentes en - la población estudiada (gráfica No.8).

La hipertriyodotironinemia no se acompañó de manifes- taciones clínicas agudas de hipertiroidismo, aunque bien podría ser la causa (directa o en asociación con hipertir- oxinemia) de la aceleración de la maduración ósea y el - crecimiento (talla) que se observó en algunos pacientes - (Gráfica No. 15). Esta suposición puede apoyarse en la co rrelación estadísticamente significativa que se observó - entre los índices clínicos de vigilancia a largo plazo y los niveles de T3, pero que no aconteció al relacionarlos con T4 o con T3r (Tabla No. 5).

La ausencia de manifestaciones clínicas de hipertiroidismo se ha descrito en pacientes sobretratados con l-tiroxina en los que la hipertiroxinemia se acompaña de hiper T3 reversa, sin incremento de la T3 que es la metabólicamente activa. Este patrón bioquímico, referido recientemente por Desai y cols (18) se explica por el aumento en la degradación de la T4 hacia la vía de la T3 reversa (metabólicamente inactiva), con lo cual se evita la sobreproducción de T3. Así, la formación de T3 reversa funciona como un mecanismo de equilibrio para la inactivación de la T4 y su incremento se acompaña de una reducción recíproca de la T3 tanto en condiciones patológicas tiroideas (18,29) como no tiroideas (30,31).

En nuestro estudio el valor promedio de T3 reversa de todo el grupo hipotiroideo fue significativamente MENOR que el del grupo normal (Gráfica No.9), aunque la relación entre las concentraciones de T3r y T4 se mantuvo directamente proporcional en valores de significancia estadística, esto sugiere que la conversión de T4 a T3 reversa operó normalmente, pero que esta conversión que es cualitativamente normal (a mayor T4= mayor T3r) no parece ser muy eficiente desde el punto de vista cuantitativo. Ninguno de los subgrupos de pacientes hipotiroideos presentó hiper T3 reversa (Gráfica No. 9), ni siquiera - los del grupo sobretratado (T4 elevada) que apenas alcanzaron valores promedio similares a los normales, mientras que los adecuadamente tratados (T4 normal) presentaron - en promedio niveles de T3r significativamente inferiores.

Los pacientes insuficientemente tratados (T4 baja) tienen una disponibilidad limitada de T4 y como era de esperarse presentaron en promedio niveles bajos de T3r.

Las concentraciones séricas normales de T3 reversa en los pacientes sobretratados, sugieren que la T4 no es excesiva desde el punto de vista metabólico, dado que no induce una exagerada conversión a T3 reversa como se describe en los pacientes sobredosificados con l-tiroxina (18), o bien que existe algún defecto en la monodesiodinación de la T4 a T3r, probablemente favorecida por la hipert3. Esto sin embargo no deja de ser una suposición dado que hasta el momento no se ha demostrado que exista defecto en la conversión periférica de la T4 a T3 y T3 reversa en pacientes hipotiroides congénitos (4,18).

Así entonces nuestro estudio muestra resultados diferentes a los informados en hipotiroides adultos que fueron sometidos a incrementos progresivos en la dosis de l-tiroxina y que muestran un incremento simultáneo de la T4, T3 y T3 reversa séricas, así como en la relación T3 reversa/T4 (28). En los estudios publicados de niños hipotiroides congénitos tratados con l-tiroxina, el patrón de T4, T3 y T3r es similar, sin embargo, en la mayoría de los pacientes con sobretratamiento se incrementa la T3 (18).

En resumen, el patrón observado en nuestro estudio - los pacientes adecuadamente tratados (T4 normal) se caracteriza por hipert3 con T3r baja, y en los sobretratados - (T4 alta) por hipert3 con T3 reversa normal.

Otra diferencia importante entre nuestro estudio y -

los de otros autores, fue la relación directa entre las concentraciones séricas de T3 y de T3 reversa (Gráfica - No. 5). En condiciones normales y en pacientes tratados con l-tiroxina, la relación de la T3 y T3r es inversamente proporcional ya que ambas son caminos metabólicos o-- puestas de la degradación de T4, por lo que si aumenta - la producción de T3 reversa disminuye simultáneamente la producción de T3 (18). En virtud de que nuestros pacien-- tes se manejan con la mezcla lliótrica, y por lo tanto re-- ciben directamente T3 metabólicamente activa, no hay forma de reducir la elevación de T3 sérica que condiciona su -- administración exógena. A esta hipert3 exógena se suma la producción endógena de T3 a partir de T4 que no se acompa-- ña de un incremento proporcional en la producción de T3 - reversa. No podemos ofrecer ninguna explicación válida pa-- ra esta aparente ineficiencia en la producción de T3 rever-- sa.

En pacientes hipotiroideos congénitos se ha estableci-- do como terapia sustitutiva ideal a la mínima cantidad de T4 exógena, que es capaz de suprimir a valores normales la TSH sérica y mantener la T4 sérica en la mitad superior de los límites normales (19).

Los requerimientos teóricos diarios de tiroxina dismi-- nuyen progresivamente con la edad y se ha establecido los siguientes valores para la terapia sustitutiva:
Lactantes=10 ug/kg de peso/día; preescolares = 6-8 ug/kg de peso/día; escolares= 4-6 ug/kg de peso/día; adolescen-- tes= 2-3 ug/kg de peso/día (9,13,19).

En función de estos requerimientos teóricos determinamos la dosis diaria de T₄ en la equivalencia de la combinación lioéfrica (T₄/T₃) considerando que un microgramo de T₃ equivale a 4 microgramos de T₄ (7). La conversión de la combinación T₄/T₃ (liotrix) en mcg de T₄ permitió establecer la dosis diaria que recibió cada uno de los pacientes estudiados y compararla con los requerimientos teóricos recomendados para la edad y peso.

En base a este criterio se encontró que el 59% de la población total de hipotiroideos recibía dosis que sobrepasaron los requerimientos teóricos ideales (Gráfica No.11). En solo 9 de los 29 pacientes (31%) la dosis correspondió con la teórica ideal. Estos resultados ponen de manifiesto una falta de correspondencia entre la dosificación de hormonas tiroideas (expresada en ug de T₄ por kg de peso) y lo adecuado de la terapia juzgada por las concentraciones séricas de T₄. Esto sugiere que en la práctica clínica diaria los ajustes en la dosificación del liotrix se efectúan principalmente en función del estado clínico del paciente (Hipo, hiper, eutiroidismo), y de manera secundaria por los niveles séricos de T₄ y TSH. Esto puede atribuirse a que con frecuencia no se dispone con oportunidad de los resultados de laboratorio y que no buscan intencionalmente las manifestaciones clínicas de sobredosis.

Por otra parte no se puede dejar de considerar la dificultad que representa ajustar la terapia sustitutiva con la preparación lioéfrica que contiene dos hormonas con diferencias notables en su absorción, degradación y vida media y por lo tanto en la respuesta sobre indicadores bioquímicos.

cos y clínicos. Esto nos lleva nuevamente a considerar - la necesidad de utilizar la terapia sustitutiva de elección con solo l-tiroxina, que reduce los inconvenientes señalados para la combinación T4/T3.

A mayor abundamiento, las concentraciones séricas de T3 dependen casi exclusivamente de la conversión periférica de la T4, que en el paciente tratado con liotrix dependen tanto del aporte exógeno como de la producción endógena, y por lo tanto no es previsible establecer que cantidad de T3 se generará por el mecanismo de monodeiodinación. Ya que la dosis sustitutiva se calcula en función de la T4 y no de la T3, resulta particularmente difícil ajustar una dosis de liotrix que logre mantener al mismo tiempo y de manera sostenida una concentración sérica normal de T3, T4 y TSH. Esto refuerza nuevamente la conveniencia de utilizar l-tiroxina que permite una generación de T3 acorde con las necesidades tisulares, a través del mecanismo de degradación metabólica de la T4 en T3 o en T3r (18,19)

Las excesivas concentraciones séricas de T3 y de T4 originadas por la sobre dosis de hormonas tiroideas (tirotoxicosis iatrogénica) no son inocuas, ya que además de acelerar la maduración ósea y favorecer la craneosinostosis prematura (32), tienen repercusiones desfavorables en el desarrollo del sistema nervioso central, que pueden ser tan deteriorantes como las que se observan en el hipotiroidismo insuficientemente tratado (33,34).

De acuerdo a los datos referidos por Hamburger y cols (34), la tiroxina actúa durante el periodo crítico del desarrollo cerebral controlando el cerebro. Pero hasta el momento no hay evidencia experimental de que el aumento suprafisiológico de las hormonas tiroideas mejore el desarrollo psiconeurológico de los pacientes hipotiroideos, si no que por el contrario, la información disponible indica que tal exceso puede interferir con un desarrollo normal.

En animales de experimentación, la administración de hormonas tiroideas a dosis farmacológicas durante el periodo de recién nacido, disminuye el contenido de DNA del cerebro y del cerebelo (34,35). Esta disminución de DNA es precedida por una aceleración de la síntesis en los primeros días de tratamiento, para posteriormente declinar a valores subnormales. Otros estudios realizados en ratas hipotiroideas a quienes se administró tiroxina en exceso durante la vida postnatal temprana, mostraron alteraciones en la secuencia normal de mitosis de las células gliales, así como en la migración y diferenciación, lo que dio como resultado incapacidad en la mielogénesis (34,36). A mayor abundamiento, la administración de tiroxina en dosis farmacológicas a ratas normales durante los primeros 5 días de vida, da lugar a diversas alteraciones endócrinas que persisten hasta la vida adulta (retraso en la pubertad, reducción de la fertilidad y menor peso de los ovarios, testículos, próstata y suprarrenales (37). Esta tirotoxicosis neonatal inducida, también produce alteraciones en el control hipotalámico de la secreción de hormonas tiroideas (umbral de respuesta de

TSH) semejante a las referidas en humanos hipotiroideos - (13).

En el presente estudio no se evaluó la condición neurológica de los pacientes, sin embargo se puso de manifiesto un elevado porcentaje de los mismos (34%), creció a una velocidad superior a lo normal, lo que coincidió en varios casos con una aceleración de la edad ósea, y que es compatible por tanto con un exceso en la dosificación en la terapia tiroidea sustitutiva (Gráfica No. 11). Por otra parte es todavía mas abundante el porcentaje de casos --- (52%) que creció a una velocidad inferior a lo normal y que coincidió de manera importante con retraso en la maduración ósea, que solo pudo ser condicionado por una insuficiencia tiroidea prolongada. Finalmente, el hecho que solo en la décima parte de los pacientes (11%) de la población estudiada se haya logrado mantener una velocidad de crecimiento normal (Gráfica No 15) hace aún más evidente la gran dificultad que representa lograr un adecuado tratamiento con la mezcla liótrica que se utiliza.

A este decepcionante panorama de la efectividad del tratamiento con la mezcla liótrica hay que agregar las consecuencias del momento al que se inicia dicho manejo. En la actualidad es un hecho irrevocable que mientras más temprano se establezca la terapia tiroidea sustitutiva, el pronóstico neurológico y de crecimiento es mejor. En condiciones ideales esto debe ocurrir en el período neonatal y en el peor de los casos antes de los 3 meses de vida (11, 38,39). Como se observa en las tablas No. 9 y 10, en nuestro estudio en el 60% de los casos el diagnóstico se es-

tableció después de los 3 meses de edad, lo cual va a con
dicionar de necesidad, un pronóstico desfavorable para el
desarrollo psiconeurológico de éstos niños.

C O N C L U S I O N E S . -

a) En niños hipotiroideos congénitos tratados con la mezcla liótrica (T_4/T_3) las concentraciones séricas de T_4 -- (indicador del control bioquímico) tienen una relación directamente proporcional con las concentraciones séricas -- de T_3 , T_3 reversa, e inversamente proporcional con las -- concentraciones séricas de TSH.

b) En niños hipotiroideos congénitos tratados con la mezcla liótrica, los indicadores clínicos de control a largo plazo (edad ósea, velocidad de crecimiento) no guardan relación estadísticamente significativa con las concentra -- ciones séricas actuales de T_4 (indicador de control bio-- químico) T_3 reversa ni con el cociente T_3r/T_4 .

c) En niños hipotiroideos congénitos tratados con la mezcla liótrica los indicadores clínicos de control a largo plazo mostraron relación significativa con las concentra -- ciones séricas actuales de T_3 .

d) La terapéutica de sustitución hormonal del hipotiroidismo congénito con la mezcla liótrica, logra suprimir la TSH sérica a valores normales únicamente en la mitad de los ca -- sos adecuadamente tratados (T_4 sérica normal). Solo puede alcanzarse la máxima eficiencia en la supresión de TSH -- (100 % de los casos) cuando se administra un tratamiento - excesivo (T_4 sérica elevada).

e) El grupo propósito de este estudio, tratado con la mezcla liótrica presentó niveles de T_3 reversa significativa-

mente inferiores a los normales y una proporción elevada (75%) de hipertriyodotironinemia. Este patrón sérico de T₃ y de T₃R es opuesto al descrito en pacientes hipotiroideos que son únicamente tratados con l-tiroxina.

f) La hipertriyodotironinemia (tirotoxicosis iatrogénica por T₃) de los pacientes hipotiroideos congénitos tratados con la mezcla liótrica puede atribuirse al exceso en la cantidad de T₃ exógena que proporciona la mezcla liótrica, a la que se suma la que se produce por la degradación endógena de T₄ a T₃.

g) En pacientes hipotiroideos congénitos tratados con la mezcla liótrica, la vía de inactivación de T₄ a T₃ reversa parece cuantitativamente deficiente como lo sugieren los niveles bajos de T₃ reversa en presencia de hipertiroxine mia e hipertriyodotironinemia.

h) Las 3/4 partes del grupo estudiado cursó con hipertriyodotironinemia (tirotoxicosis iatrogénica por T₃), pero las manifestaciones clínicas de hipertiroidismo fueron -- aisladas y excepcionales.

No creemos que esto sea debido a una falta de respuesta tisular (resistencia o tolerancia) a la T₃, por lo que la posibilidad más viable es que no se hace una búsqueda - clínica intencionada de dichas manifestaciones.

i) La aceleración en la velocidad de crecimiento y maduración ósea, que se observó en algunos pacientes puede atribuirse a un estado prolongado de hipertriyodotironinemia -

como lo sugiere el hecho de que solo se observó correlación directamente proporcional entre estos indicadores clínicos y la T3 sérica actual.

j) El hallazgo de 4 pacientes con microcefalia (14% del grupo) puede ser consecuencia de craniosinostosis prematura -- por sobredosificación prolongada de hormonas tiroideas, o bien por atrofia cerebral secundaria a tratamiento tardío, ya que el 60% de los casos se diagnosticaron y trataron después de los 3 meses de edad. Esto además explica la elevada frecuencia de pacientes con talla baja.

Es evidente que el grupo médico en nuestro medio, debe ser sensibilizado en la necesidad del diagnóstico temprano del hipotiroidismo congénito.

k) También es necesario educar a los padres de los niños hipotiroideos congénitos, en la necesidad de la administración continua y regular de la terapia sustitutiva.

l) Los resultados clínicos y bioquímicos del presente estudio apoyan la impresión general de que la mezcla láctea no permite un tratamiento adecuado del niño con hipotiroidismo congénito.

m) Se hace evidente la necesidad de implementar, un programa de detección temprana (neonatal) de hipotiroidismo congénito cuyos resultados han demostrado un adecuado desarrollo psico neurológico en estos pacientes (40,41).

n) EL TRATAMIENTO IDEAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO
ES CON L- TIROXINA.

RESUMEN.

Se estudiaron 29 pacientes con hipotiroidismo congénito tratados con la mezcla liofílica (T4/T3) y se evaluaron los indicadores de control bioquímico y clínico. Se clasificó a la población en tres subgrupos en función de sus niveles séricos de T4 como reflejo de la eficacia del tratamiento. Se corroboró que las concentraciones séricas de T4 varían de manera directamente proporcional con las concentraciones séricas de T3 y T3 reversa e inversamente proporcional con las de TSH. Sin embargo, los indicadores clínicos solo se correlacionaron de manera significativa con las concentraciones séricas de T3.

La terapéutica con liofrix juzgada como adecuada por condicionar niveles normales de T4, solo suprime TSH a niveles normales en el 50% de los pacientes. Esto se atribuyó a la variabilidad en las concentraciones séricas de T3 de éste preparado de dos hormonas con actividad, vida media y absorción diferentes. Además es probable la irregularidad en la administración del medicamento.

El 75% de los casos presentaron hipertriyodotironinemia (tirotoxicosis iatrogénica) independiente de sus niveles de T4, y la concentración promedio de T3 reversa fué significativamente menor a la del grupo control. No se identificaron manifestaciones de hipertiroidismo agudo pero sí aceleración de la velocidad de

crecimiento y maduración ósea en algunos pacientes.

Se hizo evidente que la mezcla láctica no permite un tratamiento sustitutivo adecuado del niño con hipotiroidismo congénito.

B I B L I O G R A F I A . -

1. Landerson PW.: Diseases of the thyroid gland. Clin. Endcr. Met. 1985; 14:145-173.
- 2.- Hershman JM, and Pittman JA.: Control of thyrotropin secretion in man. 1971; 283: 997-1005. New Engl. J. Med.
- 3.- Larsen PD.: Thyroid-pituitary interaction. Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. New. Engl. J. Med. 1982,306 : 23-32.
- 4.-Chopra IJ.: An assesment on dally production and significance of thyroidal secretion of 3,3',5'-triiodo-thyronine (reverse T3) in man. 1976;58:32-40. J. Clin. Invest.
- 5.-Zucker AR, Chernov B, Fields AI, Hung W, Burman KD.: Thyroid function in critically ill children. J. Ped. 1985; 107:552-554.
- 6.-Smith RN, Taylor SA, Massey JC.: Controlled clinical trial of combined triiodothyronine an thyroxine in the treatment of hypothyroidism. Brit. Med. J. 1970; 4:145-148.
- 7.- Trence D.: Thyroid replacement therapy. Guidelines for use in therapy and diagnosis. Postgraduate Med. 1983; 72:367.
- 8.-Segal S, Cohen N, Freeman J, Hill RM, Kagan PM, Kauffman RE, Soyka LF, Vickers S. : Treatment of congenital hypothyroidism. Pediatrics . 1978;3:413-17.
- 9.-Abbasi V, Aldige C.: Evaluation of sodium l-thyroxine (T4) requirement in replacemente therapy of hypothyroidism. J. Ped. 1977; 90:290-301.
- 10.- Narayan L. : Congenital hypothyroidism. The first decade. Arch, Dis. Chil. 1983;49: 131-134.
- 11.-Barnes ND; Screening for congenital hypothyroidism the first decade. Arch, Dis. Chil. 1985;60 :587-592.
- 12.-Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. : Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyrotic human subjects.,J. Clin. Invest. 1970; 49:655-64.
- 13.- Sato T, Suzuki Y, Taketani T, Ishiguro K, Nakajima H.: Age related change in pituitary thereshol for TSH release during thyroxine replacement therapy - for cretinism. J. Clin. Endocrinol. Met. 1977;44: 553-559.
- 14.-New England congenital hypotiroidism. Characteristic,

- of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J. Pediatr.* 1984; 104: 539-544
- 15.-Maen P.: Congenital hypothyroidism. Aetiological and -- clinical aspects. *Arch. Dis. Child.* 1972; 47: 919-923.
 - 16.-Kaplan MH. : Clinical and laboratory assesment of thy-- roid abnormalities. *Med. Clin. Nort. Am.* 1985;69:863-80.
 - 17.-Kaplan MH, Schimel M, Utiger RD.: Changes in serum 3,3', 5'-triflodothyronine (reverse T3) concentrations with altered thyroid hormone secretion and metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1977;45:447-450.
 - 18.-Desai M, Irani AJ, Pandya CS.: The importance of reverse triflodothyronine in hypothyroid children on replacement treatment. *Arch. Dis. Child.* 1984; 59: 30-35.
 - 19.- Abbassi, Sato. Committee on drugs.: Treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatr.* 1976;62: 413-417.
 - 20.- Wilkins L. Enfermedades endocrinológicas en la infancia Ed Praxis. Barcelona Esp. 1972. p.40.
 - 21.-Snedecor G, Cochran N. : Métodos estadísticos. Ed. Continental, México, 55a Ed. 1977.
 - 22.- Siegel S.: Estadística no paramétrica. Ed. Trillas, México (ed) 1976.
 - 23.-Ramos Galván. Somatometría Pediátrica. *Arch. Invest. -- Med. IMSS.* 1975;6: 199-3337.
 - 24.-Snyder PJ, Utiger RD.: Inhibition to thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 2077-84.
 - 25.- Redmond GP, Soyka LF.: Abnormal TSH dynamics in congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 1981; 98:83.
 - 26.-Sawin CT.:Hypothyroidism. *Med. Clin. N. Am.* 1985;69:989 1004.
 - 27.-Saberl M, Utiger RD.: Serum thyroid hormone and thyro-- tropin concentrations during thyroxine and triflodothyronine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974;39: 923-927.
 - 28.-Kaplan MH.: Clinical and Laboratory assesment of thyroid abnormalities. *Med. Clin. Nort. Am.* 1985;69: 863-880.
 - 29.-Tibaldi JM, Surks MI.:Effects of nonthyroidal illness on thyroid function. *Med. Clin. Nort. Am.* 1985;69:899-911.
 - 30.-Franklin R, O' Grady C.: Neonatal thyroid function:Effects