

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Departamento de Pediatría, Obstetricia y
Ginecología y Medicina Preventiva y Salud Pública

Área de Pediatría

VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y
MADURACIÓN DE LOS CASOS DE
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DETECTADOS
POR EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL
EN CATALUNYA (1986 - 1997)

TESIS DOCTORAL

ANNA GIBERT AGULLÓ

Barcelona 2006

VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y MADURACIÓN DE
LOS CASOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO
DETECTADOS POR EL PROGRAMA DE CRIBADO
NEONATAL EN CATALUNYA (1986 - 1997)

Trabajo de investigación presentado por

Anna Gibert Agulló

para acceder al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona

Dirigido por los Doctores:

Antonio Carrascosa Lezcano

Catedrático de Pediatría de la Universidad
Autónoma de Barcelona
Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital
Materno-infantil Vall d'Hebron de Barcelona

Enric Vicens-Calvet

Doctor en Medicina

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva y Salud Pública

Los Doctores **ANTONIO CARRASCOSA LEZCANO**
Y ENRIC VICENS-CALVET

ACREDITAN: Que **Anna Gibert Agulló** ha realizado bajo su dirección, la memoria de esta tesis doctoral titulada: **"VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y MADURACIÓN DE LOS CASOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DETECTADOS POR EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL EN CATALUNYA (1986 - 1997)"**, para que sea oportunamente defendida y juzgada.

Y para que conste se firma el presente certificado en Barcelona, en febrero de dos mil seis.

Fdo. Dr. Antonio
Carrascosa Lezcano

Fdo. Dr. Enric
Vicens-Calvet

ÍTACA

Quan surts per fer el viatge cap a Ítaca,
has de pregar que el camí sigui llarg,
ple d'aventures, ple de coneixences.
Els Lestrigons i els Cíclops,
l'aïrat Posidó, no te n'esfereixis:
són coses que en el teu camí no trobaràs,
no, mai, si el pensament se't manté alt, si una
emoció escollida
et toca l'esperit i el cos alhora.
Els Lestrigons i els Cíclops,
el feroç Posidó, mai no serà que els topis
si no els portes amb tu dins la teva ànima,
si no és la teva ànima que els dreça davant teu.

Has de pregar que el camí sigui llarg.
Que siguin moltes les matinades d'estiu
que, amb quina delectança, amb quina joia!
entraràs en un port que els teus ulls ignoraven;
que et puguis aturar en mercats fenicis
i comprar-hi les bones coses que s'hi exhibeixen,
corals i nacres, marbres i banussos
i delicats perfums de tota mena:
tanta abundor com puguis de perfums delicats;
que vagis a ciutats d'Egipte, a moltes,
per aprendre i aprendre dels que saben.

Sempre tingues al cor la idea d'Ítaca.
Has d'arribar-hi, és el teu destí.
Però no forcis gens la travessia.
És preferible que duri molts anys
i que ja siguis vell quan fondegis a l'illa,
ric de tot el que hauràs guanyat fent el camí,
sense esperar que t'hagi de dar riqueses Ítaca.

Ítaca t'ha donat el bell viatge.
Sense ella no hauries pas sortit cap a fer-lo.
Res més no té que et pugui ja donar.

I si la trobes pobra, no és que Ítaca t'hagi enganyat.
Savi com bé t'has fet, amb tanta experiència,
ja hauràs pogut comprendre què volen dir les Ítaques.

Konstantínos Pétrou Kaváfis

A tota la meva família

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis fue posible gracias a la colaboración de muchas personas, a todas por igual les debo un sincero agradecimiento:

- Al Dr. Enric Vicens-Calvet, codirector de esta tesis, por la ayuda prestada, sus consejos, correcciones y su insistencia y ánimo para seguir adelante con este trabajo.
- Al Prof. Antonio Carrascosa Lezcano, que aceptó codirigir esta tesis, quisiera agradecerle todo su conocimiento y experiencia así como su generosa dedicación.
- A la Dra. M. Bargadá y a Laura Carrillo, del servicio de Paidopsiquiatría, por el estudio psicológico de los pacientes y por las recomendaciones en la valoración del mismo.
- A la Dra. N. Potau Vilalta, del laboratorio hormonal, por sus sugerencias que me han sido de gran ayuda para la interpretación de muchos resultados.
- Al Dr. Antoni Maya, del Institut de Bioquímica Clínica, por su colaboración al proporcionarme muchos datos sobre el programa de detección precoz en Catalunya, facilitando la elaboración de esta tesis doctoral.
- Al Dr. D. Yeste Fernández, al Dr. M. Gussinyé Canadell y a la Dra. M^aA. Albisu Aparicio por su amabilidad, disponibilidad y buenos consejos.
- A la Sra. A. Clemente y a la Sra. P. Oliván por la organización de la policlínica y su ayuda en la exploración de los enfermos.
- A la Dra. I. Roca, Dr. S. Aiguadé, Dr. F. Porta, del servicio de Medicina Nuclear, por hacer posible la práctica de la gammagrafía el mismo día de la primera visita de los casos positivos del programa de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en Catalunya.

- Al Dr. C. Aso, del Departamento de Radiología Pediátrica, por haber practicado las ecografías en los casos necesarios.
- Al Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron de Barcelona por haberme ofrecido el apoyo institucional y logístico sin el cual esta tesis no hubiese sido posible.
- A todos los enfermos, y sus familiares, que forman parte de este estudio.

Abreviaturas utilizadas:

CI: cociente intelectual

DIT: diyodotironina

EC: edad cronológica

EO: edad ósea

H₂O₂: peróxido de hidrógeno

HC: hipotiroidismo congénito

HT: hormonas tiroideas

I: yodo

I⁻: yoduro

IMC: índice de masa corporal

LT3: triyodotironina libre

LT4: tiroxina libre

MIT: monoyodotironina

NIS: simporter o intercambiador Na⁺/I⁻

RN: recién nacido

rT3: triyodotironina reversa

SD: desviación típica (Standard Deviation)

SDS: Desviación típica respecto a la media (Standard Deviation Score)

T3: triyodotironina

T4: tetrayodotironina o tiroxina

TBG: thyroid binding globulin

TG: tiroglobulina

THOX1: oxidasa tiroidea 1

THOX2: oxidasa tiroidea 2

TPO: tiroperoxidasa

TR: receptor tiroideo (thyroid receptor)

TRH: hormona liberadora de TSH (thyrotropin releasing hormone)

TSH: tirotropina o hormona estimuladora del tiroides (thyroid stimulating hormone)

TSH-R: receptor de TSH (thyroid stimulating hormone receptor)

VC: velocidad de crecimiento (cm/año)

ÍNDICE

<i>1. INTRODUCCIÓN</i>	1
<i>1.I. LA GLÁNDULA TIROIDEA</i>	4
1.I.1. DESARROLLO EMBRIOLÓGICO	4
1.I.2. ANATOMÍA	7
1.I.3. FUNCIONALISMO DEL TIROIDES	8
1.I.3.1. METABOLISMO DEL YODO	8
1.I.3.2. SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	11
1.I.3.3. TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	15
1.I.3.4. METABOLISMO PERIFÉRICO	16
1.I.3.5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS ..	18
1.I.3.6. EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	21
1.I.3.7. REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA	23
1.I.3.8. FUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTANTE, EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO	27
<i>1.II. EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO</i>	30
1.II.1. FISIOPATOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO	30
1.II.1.1. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO	31
1.II.1.2. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO O TIROIDEO ..	32
1.II.1.2.1. Hipotiroidismo Congénito permanente ...	32
1.II.1.2.1.1. Disgenesias tiroideas	33
1.II.1.2.1.2. Dishormonogénesis	39
1.II.1.2.2. Hipotiroidismo Congénito transitorio ..	43
1.II.1.2.2.1. Yatrógeno	43
1.II.1.2.2.2. Por carencia de yodo	44

1.II.1.2.2.3. Prematuridad	45
1.II.1.2.2.4. Mutaciones	45
1.II.1.2.2.5. Causas inmunológicas	45
1.II.4.3. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERIFÉRICO.....	46
1.II.2. HISTORIA NATURAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO	47
1.II.3. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. APORTACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO	50
1.II.4. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.....	53
1.II.5. TRATAMIENTO	57
1.II.6. EVOLUCIÓN	60
1.II.6.1. CRECIMIENTO Y DESARROLLO FÍSICO.....	60
1.II.6.2. DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO.....	61
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	65
3. OBJETIVOS	69
4. PACIENTES Y MÉTODOS	73
4.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	75
4.2. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO	75
4.3. POBLACIÓN DE ORIGEN.....	75
4.4. FACTORES SELECTIVOS. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	77
4.5. MUESTRA REAL	78
4.6. METODOLOGÍA	79
4.6.1. ANAMNESIS	79
4.6.2. DATOS DE LA PRIMERA VISITA	80
4.6.3. SEGUIMIENTO	83
4.6.3.1. Crecimiento.....	84
4.6.3.2. Maduración ósea.....	85

4.6.3.3. Inicio de la pubertad.....	86
4.6.3.4. Tratamiento.....	87
4.6.3.5. Control hormonal.....	87
4.6.3.6. Exploración neurológica.....	87
4.6.3.7. Exploración psicológica.....	87
4.6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
4.6.4.1. Estudio del crecimiento y maduración.....	88
4.6.4.2. Estudio psicológico.....	90

5. RESULTADOS 93

5.1. VALORACIÓN INICIAL	95
5.1.1. DATOS VALORADOS EN LA PRIMERA VISITA	95
5.1.2. RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA	98
5.1.3. DOSIFICACIÓN INICIAL DE L-TIROXINA	101
5.1.4. EDAD EN LA PRIMERA VISITA Y EN EL MOMENTO EN QUE SE NORMALIZA EL HIPOTIROIDISMO	101
5.2. SEGUIMIENTO	105
5.2.1. DOSIFICACIÓN DE L-TIROXINA EN LAS DISTINTAS EDADES	105
5.2.2. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE T4 Y TSH	106
5.2.3. NIÑAS	108
5.2.3.1. Evolución de la talla y el peso.....	108
5.2.3.2. Maduración ósea.....	124
5.2.3.3. Inicio puberal.....	124
5.2.4. NIÑOS	126
5.2.4.1. Evolución de la talla y el peso.....	126
5.2.4.2. Maduración ósea.....	142
5.2.4.2. Inicio puberal.....	142
5.2.5. CORRELACIONES ENTRE LA TALLA, PESO E IMC Y LOS ÍNDICES DE INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL	143

5.2.5.1. Talla: correlaciones con los índices de intensidad y duración del hipotiroidismo neonatal.....	143
5.2.5.2. Peso e IMC: correlaciones con los índices de intensidad y duración del hipotiroidismo neonatal.....	145
5.2.6. <i>EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA</i>	148
5.2.7. <i>EXPLORACIÓN PSICOLÓGICA</i>	149
5.2.8. <i>CORRELACIONES ENTRE LOS TESTS PSICOLÓGICOS Y LOS ÍNDICES DE INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL</i>	150
<u>6. DISCUSIÓN</u>	157
6.I. PARTE: VALORACIÓN DEL ESTUDIO	159
6.I.1. LA INCIDENCIA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (1986-1997) ..	159
6.I.2. LA PROBLEMÁTICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO TRANSITORIO ..	159
6.I.3. LA SELECCIÓN DE LA MUESTRA	160
6.I.4. LA CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA	161
6.I.5. EL ESTUDIO LONGITUDINAL DEL DESARROLLO SOMÁTICO	162
6.I.5.1. <i>LAS PRUEBAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS PARA EL ESTUDIO AUXOLÓGICO</i>	162
6.I.5.2. <i>LA EVOLUCIÓN DE LA TALLA, VC, PESO E IMC</i>	163
6.I.5.3. <i>EL DESARROLLO PUBERAL</i>	163
6.I.5.4. <i>LA MADURACIÓN ÓSEA</i>	164
6.I.6. EL DESARROLLO NEUROLÓGICO	165
6.II. PARTE: POSIBILIDADES DE OPTIMIZACIÓN	167
6.II.1. PRECOCIDAD DEL TRATAMIENTO	167
6.II.2. TRATAMIENTO INICIAL	171
6.II.3. CONTROL DEL TRATAMIENTO	171
6.II.4. OTROS FACTORES QUE DEBEN SER VALORADOS	172
<u>7. CONCLUSIONES</u>	175
<u>8. BIBLIOGRAFÍA</u>	179

9. ANEXOS 215

9.I. CASOS EXCLUIDOS..... 217

9.II. CURVAS DE CRECIMIENTO..... 219

1. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es una endocrinopatía debida a la falta de HT al final del embarazo y en el periodo neonatal. Es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las HT en los tejidos, bien por una deficiente producción o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana.

El HC esporádico fue descrito por primera vez en 1850 por Thomas B Curling (1) con la publicación de un artículo en el que presentaba el caso de 2 niños, uno de 10 años y otro de 6 meses de edad, con el cuadro clínico típico del HC primario y en los que el examen postmortem no identificó tejido tiroideo. Sugirió que la ausencia de tejido tiroideo se asociaba con un defecto en el desarrollo del cerebro. En 1871, Fagge describió varios casos de hipotiroidismo sin bocio con características clínicas similares a las formas endémicas de la enfermedad y utilizó el término cretinismo esporádico para distinguir estas formas con ausencia de glándula del cretinismo endémico con bocio (2).

El diagnóstico clínico al nacer es difícil. Las graves secuelas neurológicas, sensoriales y de desarrollo que se derivan del tratamiento tardío, asociado al hecho de su prevención si el tratamiento es precoz ha hecho que en muchos países se establezcan programas de detección precoz del HC (3).

Las primeras estimaciones de la incidencia de HC eran de 1/5000 a 1/10000 recién nacidos. Después de la introducción de los programas de cribado, en las zonas con suficiente aporte de I, la incidencia del HC permanente se estima en uno de cada 3000 - 4000 recién nacidos (4,5,6,7). Por ejemplo, en Europa Occidental se calcula una incidencia de 1/3400 (8) y en España la incidencia es de 1/3043 recién nacidos. Este aumento puede deberse a una sobrestimación de la frecuencia por el cribado sistemático pero sobretodo a una subestimación cuando el diagnóstico era clínico (9). En todas las series es más frecuente en niñas.

1.I. LA GLÁNDULA TIROIDEA

1.I.1. Desarrollo embriológico

El origen del tiroides es endodérmico y se forma como un apéndice en la cuarta y quinta bolsas faríngeas, que en el hombre incluyen también el cuerpo ultimobranquial del que se derivan las células parafoliculares (células claras, células C o células de Nonidez, originadas en la cresta neural) productoras de calcitonina, y las glándulas paratiroides.

El desarrollo del tiroides empieza por un engrosamiento medio en el suelo de la faringe primitiva que acaba siendo un divertículo que se expande caudalmente. Las células tiroideas están al final del divertículo o conducto tirogloso. Sobre el día 30 de la embriogénesis la glándula es bilobulada, va creciendo y descendiendo. El conducto tirogloso adelgaza, se elonga y degenera sobre el día 40 de la embriogénesis. Después de fracturarse el tirogloso, hacia los 40-50 días el tiroides alcanza su localización anatómica definitiva. Pesa entonces 1-2 mg, 100-300 mg hacia mitad de la gestación, 1-3 gramos al nacimiento y unos 20 gramos en el adulto (4).

Desde el punto de vista histológico se pueden distinguir tres etapas en el desarrollo del tiroides:

- Precoloidal: 5,5-10 semanas.
- Coloidal inicial: 10-11,5 semanas.
- Crecimiento folicular: 11,5 semanas en adelante.

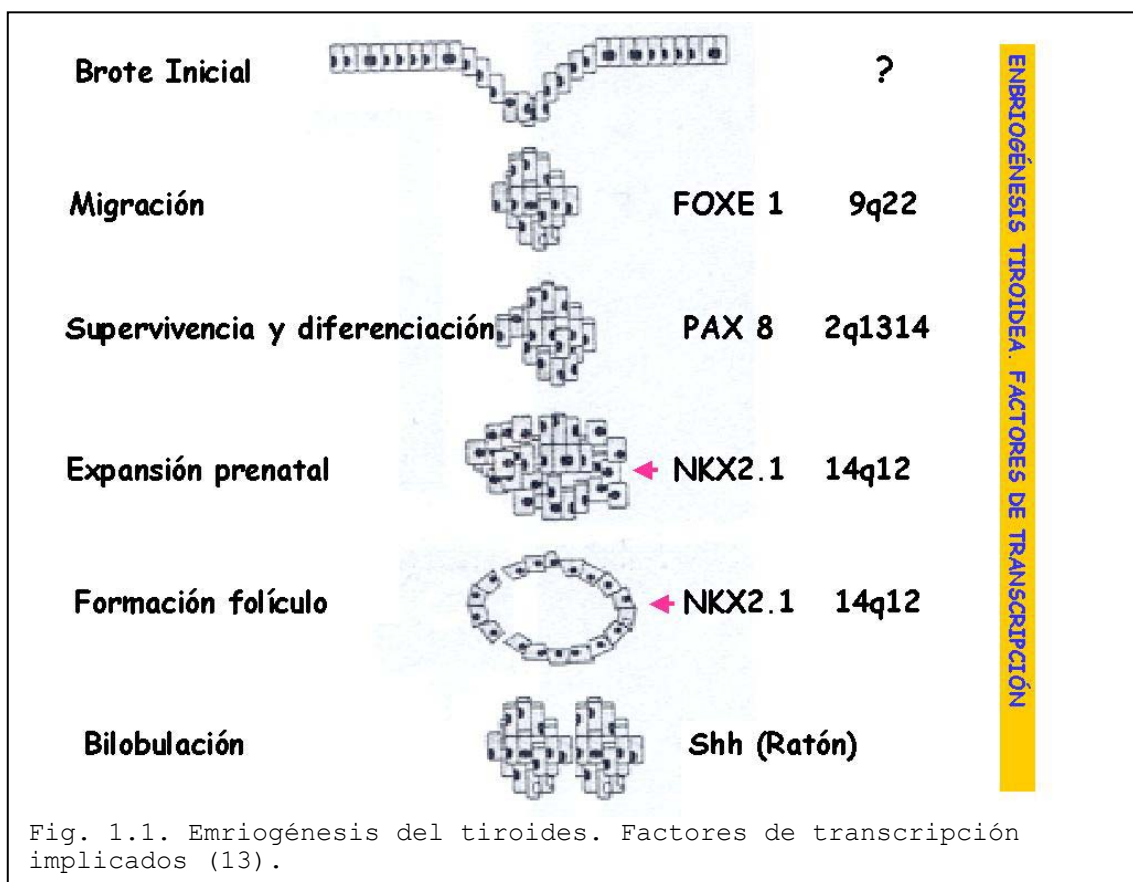
Las células foliculares se van diferenciando y se expresan los genes que son esenciales para la síntesis de HT: TSH-R, NIS, TPO, TG. Se puede detectar TG a partir de la quinta semana de gestación, TRH a partir de la semana 8-9, HT a partir de la semana 11 y la TSH está presente en hipófisis a las 10-12 semanas. El sistema vascular portal hipotálamo-hipofisario se detecta histológicamente a las 9 semanas (10).

De todas formas la capacidad de las células tiroideas para concentrar I no aparece hasta entrado el segundo trimestre y coincide con la aparición de espacios intracelulares que contienen coloide. Aumenta

hacia la mitad de la gestación que es cuando se ha podido demostrar la formación en el ser vivo de hormona yodada en el tiroides fetal. Es también entre las 20-24 semanas de gestación cuando se produce un aumento importante de las concentraciones séricas de TSH seguido de un claro aumento de las de T4, que se interpreta como el comienzo de la secreción de hormona por el tiroides fetal.

Al nacer el tiroides humano contiene abundantes folículos bien formados y llenos de coloide.

Se han descrito 3 genes que codifican para proteínas que regulan la normal morfogénesis y migración del tiroides embrionario: TTF1, TTF2 y Pax8 (Figura 1.1) (11,12).



- TTF1: o factor de transcripción tiroideo 1, también conocido como NKX2A o TITF-1. El gen que codifica para este factor de transcripción se localiza en el cromosoma 14q12-q21 y está compuesto por 3 exones y 2 intrones. Es un factor importante en la regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración. También regula los genes específicos tiroideos: TG, TPO, TSH-R. Este factor de transcripción también se expresa en el pulmón, en el cerebro

1. INTRODUCCIÓN

anterior e hipófisis (14). En el pulmón activa la transcripción de los genes que codifican para el surfactante pulmonar. En el cerebro es de gran importancia en la etapa de desarrollo de los ganglios basales (15).

- TTF2: o factor de transcripción tiroideo 2, también conocido como FKLH15 o FOXE1. Es una fosfoproteína codificada por un gen que se localiza en el cromosoma 9q22 y consiste en un solo exon (16). Regula la expresión de TPO y TG en el adulto. Durante el desarrollo se expresa en tiroides, hipófisis anterior, epitelio orofaríngeo, esófago, folículos del cabello, testículo prepuberal y timo (17,18). Regula genes implicados en la migración del brote inicial y de diversos procesos embriológicos de la línea media (19).
- PAX8: las proteínas Pax son una familia de factores de transcripción con roles esenciales durante la embriogénesis. PAX8, cuyo gen se localiza en el cromosoma 2q13-q14 y tiene 11 exones, se expresa en el divertículo tiroideo, en el conducto tirogloso, en los cuerpos ultimobranquiales, en el cerebro medio y posterior en desarrollo y riñón. Está implicado en la proliferación y diferenciación de las células tiroideas (20). En el tiroides maduro regula la expresión de los genes de TG, TPO y NIS, y actúa de forma sinérgica con TTF-1 para activar el gen de TG (21,22,23).

Otros factores de transcripción que se han involucrado en el desarrollo tiroideo son:

- Hox: afectan al desarrollo del tiroides y de muchos otros tejidos entre ellos las células parafoliculares y timo.
- Hex: se expresa en el endodermo en desarrollo, en precursores endoteliales y hematopoyéticos y en tejidos adultos: cerebro anterior, tiroides, pulmón, hígado, páncreas. En las ratas hex-/- el desarrollo tiroideo se para en el día embrionario 9 de la rata, las células precursoras no migran, no expresan TTF1 ni TTF2. (4)
- Shh (sonic hedgehog): regulador del desarrollo tiroideo, parece ser que controla la bilobulación simétrica del tiroides al final de la organogénesis (24).

1.I.2. Anatomía

El tiroides es una glándula impar y media situada en la parte anterior del cuello, delante del cartílago cricoides (Figura 1.2.). Está formada por dos lóbulos situados a ambos lados de la parte superior de la tráquea, unidos por un istmo que a veces presenta un lóbulo piramidal. La glándula está abundantemente irrigada, con un flujo sanguíneo más elevado por gramo de tejido que el de ningún otro órgano del cuerpo, exceptuando el glomus carotídeo y el riñón. La vascularización del tiroides comprende cuatro arterias principales, una en cada polo de los dos lóbulos.

El tiroides está revestido de una fina cápsula fibrosa externa. Esta encapsulación facilita su palpación.

Desde el punto de vista histológico (25) la glándula está formada por la agrupación de folículos, cuya estructura es única entre las glándulas endocrinas. El folículo es la unidad funcional, tiene una apariencia más o menos esférica con una cavidad central, normalmente rellena de una sustancia coloide y rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboides, de 15-150 μm de diámetro, el tirocito. La cara del tirocito en contacto con el coloide o cara apical está constituida por una membrana festoneada de microvellosidades. La cara opuesta o basal está orientada hacia el exterior del folículo, está delimitada por una membrana basal gruesa en contacto con los capilares sanguíneos fenestrados. Las caras celulares laterales están unidas por desmosomas a las caras laterales de otros tirocitos.

El coloide constituye el almacén de la proteína específica de la célula epitelial tiroidea, la TG.

Cuando las células están en reposo tienen una apariencia plana, cuando están estimuladas aumentan en altura, tomando una apariencia columnar y disminuye el volumen ocupado por el coloide. Estas células epiteliales son de origen policlonal por lo que diversos folículos pueden responder de forma distinta ante un mismo estímulo, tanto de



Fig. 1.2. Anatomía del tiroides.

1. INTRODUCCIÓN

crecimiento como de función, por ello pueden encontrarse en una misma glándula folículos en muy diversos estados de estimulación.

También pueden apreciarse algunas células adyacentes, parafoliculares (células C, células claras o células de Nonidez), de mayor tamaño y tinción más pálida, que se originan en los arcos ultimobranquiales y segregan calcitonina.

1.I.3. Funcionalismo del tiroides

1.I.3.1. METABOLISMO DEL YODO

El I es un oligoelemento esencial cuyo papel biológico fundamental es el de formar parte de las HT.

Los requerimientos de I varían con la edad y en circunstancias fisiológicas como el embarazo y la lactancia. La tabla 1.1 especifica el aporte dietético de I diario mínimo recomendado.

Tabla 1.1. Aportes recomendados de I (en mcg/día).

	RDA 1989 (26)	Delange 1993 (27)	Bremer 1987 (28)	Ares 1997 (29)
pretérmino			12 mcg/Kg/día	30 mcg/Kg/día
0 - 5 meses	40 (6mcg/Kg/día)	90 (14mcg/Kg/día)		
6 -12 meses	50	90		
1 - 3 años	70	90		
4 - 6 años	90	90		
7 - 10 años	120	120		
> 11 años	150	150		
embarazadas	175	200*		
mujeres lactantes	200	200*		

* Recientemente el ICCIDD (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) ha elevado a 200-300 mcg/día para embarazadas y mujeres lactantes.

La fuente natural de I la constituyen los alimentos y el agua. El agua del mar contiene alrededor de 50 mcg I/L, la lluvia tiene una concentración de I entre 1,8 y 8,5 mcg/L. Esta agua contribuye a un enriquecimiento de las superficies de la tierra delimitando zonas con gran contenido en I (4-9 mg/Kg) y otras zonas, montañosas y alejadas del mar, donde el suelo es más pobre (0,5-1,5 mg/Kg). El contenido en I del agua en las zonas no bociógenas es de 2-15 mcg/L mientras que en las zonas bociógenas es de 0,1-2,0 mcg/L.

El aporte alimentario constituye la fuente más importante para el mantenimiento del equilibrio del I en el organismo. Aun teniendo en cuenta que las mayores cantidades de I se encuentran en los crustáceos (40-320 mcg/100gr) y en los pescados marinos (25-75 mcg/100 gr), los aportes de I dependen mucho del tipo de sal que se utiliza en la preparación de los alimentos, en algunos países la yodación de la sal contribuye al aporte de hasta el 80% del consumo diario de I. Los aportes yodados en sal pueden variar notablemente de un país a otro según sus respectivas legislaciones. Se calcula que en Estados Unidos, donde la yodación de la sal es generalizada, se ingieren actualmente unos 500 mcg al día mientras que en la mayor parte de Europa es de unos 150 mcg o incluso inferior. En España la legislación permite la yodación de sal refinada de mesa en 60 mcg de I por gramo de sal. El uso habitual de esta sal yodada parece suficiente para gran parte de la población pero pueden quedar excluidos los niños prematuros, y mujeres lactantes y embarazadas que constituyen la población más vulnerable (30).

Los recién nacidos y lactantes dependen exclusivamente del contenido en I de la leche materna o de las fórmulas adaptadas. El contenido en I de la leche materna también varía dependiendo de la riqueza de la madre en este elemento, así en las zonas bociógenas con cretinismo endémico el contenido de I de la leche materna puede ser inferior a 1,5 mcg/dl mientras que en zonas no bociógenas el contenido medio es mucho mayor (de 7 a 9 mcg/dl en diversos estudios europeos y de 14 a 18 mcg/dl en algunos estudios americanos) (31). La ingestión recomendada actualmente por vía enteral de I para los niños prematuros es de 30 mcg/Kg/día, para conseguirla se había recomendado que el contenido en I de las fórmulas para lactantes fuera de 5 mcg/100 kcal (unos 3,5 mcg/dl) y el doble en las fórmulas para prematuros. Recientemente la ICCIDD (International Committee for the Control of Iodine Deficiency Disorders) ha considerado que este aporte puede ser insuficiente para prematuros y recomienda que el contenido en las

1. INTRODUCCIÓN

leches adaptadas sea de 10 mcg/dl y el doble en las fórmulas para prematuros. Como la absorción intestinal es elevada, el aporte parenteral debe aproximarse a las recomendaciones enterales.

Respecto al riesgo de una ingestión excesivamente elevada se ha visto que una ingestión de 1-2 mg al día de I es frecuente en algunas poblaciones que consumen algas marinas en Japón (32) sin efectos nocivos. Tampoco se han visto efectos negativos en mujeres embarazadas de Chile (33) cuyas medidas de yoduria sugieren una ingestión de 500-700 mcg de I al día. Se ha demostrado (34) que incluso el uso de aceites yodados como medida de urgencia para erradicar la deficiencia de I en algunos países está exento de problemas para la embarazada y el feto.

El I, una vez ingerido, se convierte en I^- y se absorbe como tal por el tracto gastrointestinal. Suele circular en el plasma a unas concentraciones de 2 mcg/l. La mayor parte es captado y utilizado por el tiroides, del cual sale en buena parte incorporado en las moléculas de T4 y T3. El I^- circulante también es captado por el riñón, que lo excreta por la orina. Las hormonas son metabolizadas hasta I^- en diversos tejidos, y este I^- vuelve al torrente circulatorio a partir del cual puede ser captado nuevamente por el tiroides o excretado en la orina. Una pequeña parte del I se pierde por las heces, en su mayor parte en forma hormonal. Cuando la ingestión de I es inferior a los requerimientos, se ponen en funcionamiento numerosos mecanismos para su conservación, aumentando la proporción captada y utilizada en el tiroides frente a la que se excreta por la orina. Cuando por el contrario, la ingestión es superior a los requerimientos, se excreta una proporción mayor por la orina. La determinación de yoduria tiene una buena correlación con la ingestión diaria de I.

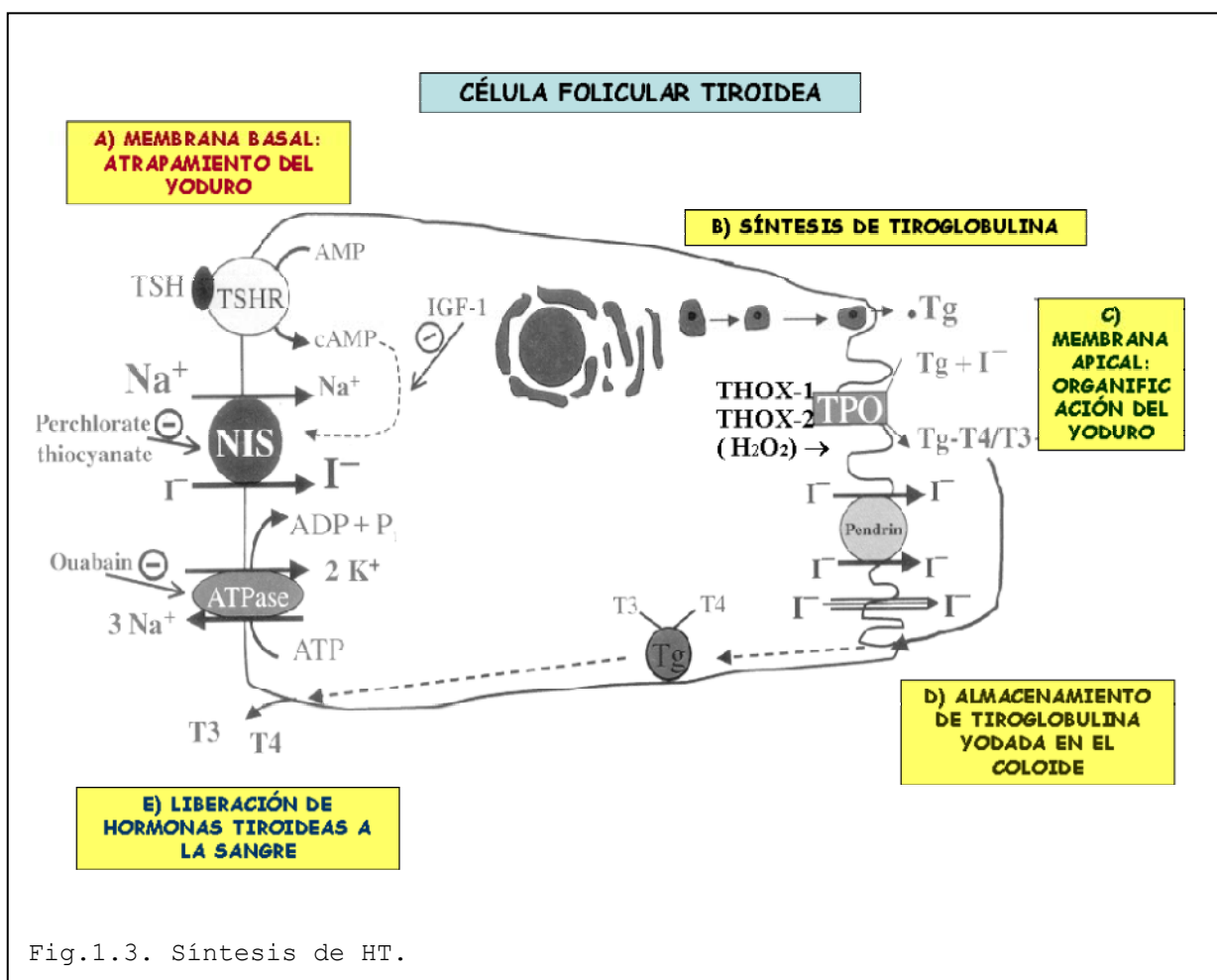
Esto debe tenerse en cuenta cuando se evalúa la función tiroidea estudiando la captación de isótopos radiactivos del I. En las zonas donde la ingestión de I es baja, la proporción del I radiactivo administrado captada por el tiroides es elevada y la excretada por la orina es baja.

La estructura folicular del tiroides está muy relacionada con su dependencia funcional del I. Al ser el I un oligoelemento muy escaso hay la necesidad de poder concentrarlo y de almacenar la hormona yodada de tal forma que no sea inmediatamente accesible al torrente sanguíneo (la TG yodada del coloide), y de poder regular su liberación

y secreción como hormona activa según las necesidades del organismo. En condiciones de una ingestión adecuada de I se almacena suficiente TG yodada en el tiroides humano como para asegurar al organismo unas cantidades adecuadas de hormona durante unos 100 días.

1.1.3.2. SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

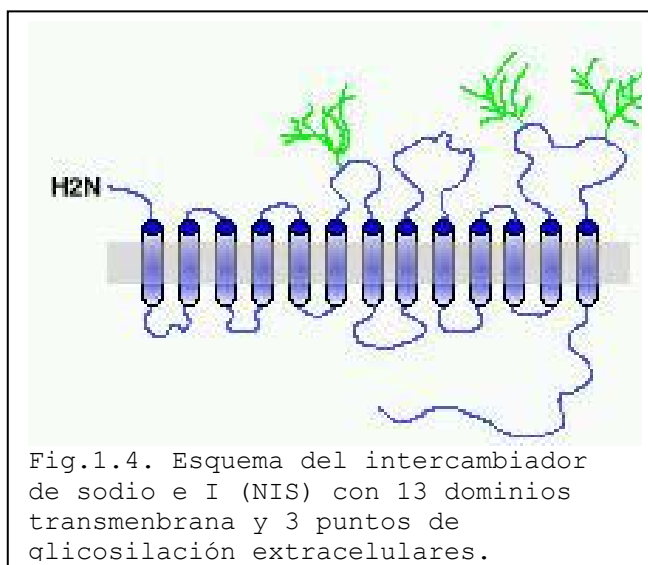
La síntesis de las HT tiene lugar en el folículo tiroideo y en ella pueden distinguirse las siguientes etapas (Fig.1.3.):



a) Captación del yodo: El tirocito comparte con otras células del mismo origen embrionario, como las salivares, mucosa gástrica o plexo coroideo, la capacidad de concentrar I⁻. También lo concentran el ovario y el tejido mamario estimulado. Todos estos tejidos no tiroideos compiten con el tiroides por el I⁻ circulante pero en ninguno de ellos se sintetizan yodotironinas. El tirocito concentra

1. INTRODUCCIÓN

I^- contra gradiente eléctrico y químico y lo transporta rápidamente desde la membrana basal a la apical. Normalmente el gradiente I^- tirocito/ I^- en plasma es de 30 a 40 pero este gradiente se incrementa cuando la dieta es pobre en I, por la TSH, por las inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides o por fármacos que bloquean la hormonosíntesis tiroidea. El proceso tiene todas las características de un proceso activo. El tirocito concentra también otros iones tales como ClO_4^- , BF_4^- , SCN^- , TcO_4^- , que tienen un volumen y carga iónica parecidos, pero lo hace con menor afinidad que para el I^- . Sin embargo si estos aniones circulan a concentraciones elevadas pueden bloquear la captación de I, tanto por el tirocito como por las glándulas salivares, mucosa gástrica, etc.

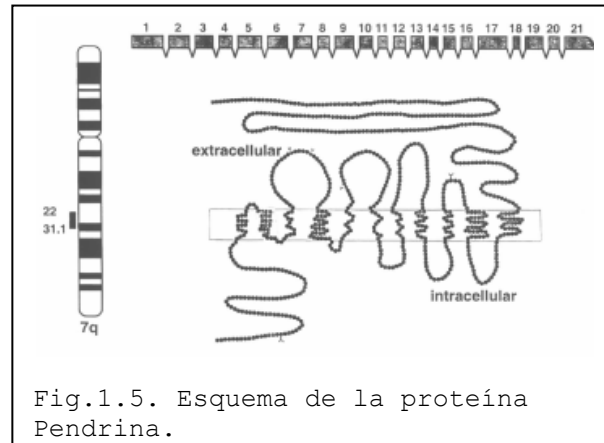


El simportador de sodio y I (NIS) (Fig.1.4.) es una glucoproteína de membrana con 13 dominios transmembrana, con la terminación amino extracelular y la carboxil intracelular. Está formado por 643 aminoácidos y tiene un peso molecular entre 70 y 90 kDa. El peso molecular varía en función de los

diferentes niveles de glucosilación: los tres puntos de glucosilación no son cruciales para su estabilidad y función. Se localiza en la membrana basal del tirocito y media la captación activa de I hacia el interior de las células foliculares tiroideas (35). Cotransporta un ion I^- contra gradiente electroquímico junto con dos iones sodio a favor de su gradiente transmembrana. Este gradiente de sodio se genera por una ATPasa Na^+K^+ . También se encuentra en la glándula mamaria durante la lactancia, en mucosa gástrica, colon, glándulas salivales y lagrimales, placenta, piel y plexo coroideo (36). Se bloquea por los inhibidores competitivos: tiocianato (SCN^-) y perclorato (ClO_4^-) (37,38). También se regula negativamente por la concentración intracelular de I. La TSH regula su expresión (39), no solo estimulando la transcripción y síntesis

de novo si no que hay evidencia de una regulación post-transcripcional. Pholenz ha demostrado que la TSH es requerida para la colocación del NIS en el borde basocelular. Sin su estímulo el NIS se encuentra distribuido por el citoplasma del tirocito y es incapaz de ejercer su función de transporte (40). El gen NIS fue codificado en 1996, se localiza en el cromosoma 19p12-13.2 y consta de 15 exones y 14 intrones (36).

La proteína Pendrina (Fig.1.5) es un cotransportador de Cl^-/I^- a través de la membrana apical del tirocito. El gen de la Pendrina se localiza en el cromosoma 7q31 y se expresa en tiroides, en la cóclea y conductos endolinfáticos (41).



b) Síntesis de la tiroglobulina: La TG es la proteína esencial del tiroides por su capacidad estructural para producir y almacenar HT. Después de su glucosilación en el aparato de Golgi (su contenido en azúcares es del 10% de su peso total) se empaqueta en vesículas exocíticas que se funden con la membrana apical liberando su contenido al lumen folicular. Una molécula de TG contiene unos 110 residuos tirosílicos unidos por enlaces peptídicos a la cadena primaria. Una pequeña proporción de estos residuos tirosílicos llegan a yodarse. Dentro de la molécula de TG hay secuencias "hormonogénicas", determinadas por su estructura primaria y terciaria, en las que los residuos tirosílicos se yodan y se acoplan preferentemente para la síntesis de HT. Hay 4 sitios hormonogénicos mayores y varios menores (42). El gen de la TG se localiza en 8q24.2-24.3 (43), es de gran tamaño, 8.307 pb, y contiene 42 exones. Existen varias formas de TG pero la forma prevalente y más importante es una glucoproteína de coeficiente de sedimentación 19 S, con un peso molecular de 660.000, que puede disociarse en dos subunidades 12 S. La síntesis de la TG y su exocitosis están bajo el control principal de la TSH.

1. INTRODUCCIÓN

c) Yodación de la tiroglobulina: la organificación del I es el proceso mediante el cual el I oxidado se une a los residuos de tirosina de la TG. Depende de cuatro factores: la actividad peroxidasa, la generación de H_2O_2 , la disponibilidad de I y TG y de una disposición espacial correcta de estos componentes en la membrana apical de la célula tiroidea.

La TPO es una hemoproteína glicosilada específica del tiroides de 110 kDa cuyo gen tiene 17 exones y está localizado en el cromosoma 2 (2p25) (44). La TPO está unida a la membrana apical del tirocito donde cataliza la unión del I a los residuos de tirosina de la TG formando MIT (3 monoyodotirosina) y DIT (3,5 diyodotirosina). A continuación tiene lugar la formación de T3 (triyodotironina) y T4 (tetrayodotironina o tiroxina) por el acoplamiento de dos residuos DIT o un DIT y un MIT, quedando incorporados a la molécula de TG. Esta reacción de acoplamiento también es catalizada por la TPO.

El H_2O_2 actúa como cofactor en la organificación del I, por tanto su generación es un paso limitante en la biosíntesis de HT. El sistema generador de H_2O_2 está compuesto por la THOX1 y la THOX2 (45). Son dos proteínas parecidas insertadas en la membrana apical de la célula folicular del tiroides. Tienen una estructura de 7 dominios transmembrana, cuatro sitios de unión $NADPH^+$, un sitio de unión para dinucleótido flavina adenina (FAD) y dos "EF-hand motifs" que controlan la actividad enzimática a través de la unión con calcio. Los genes de THOX1 y THOX2 contienen 35 y 34 exones respectivamente y están situados en el brazo largo del cromosoma 15 (46).

d) Almacenamiento de la tiroglobulina yodada en el coloide:

la TG yodada, reserva de T4, T3 y de I en forma de MIT y DIT, se almacena extracelularmente en el coloide, la TG más antigua se localiza en la zona central del lumen, y en la zona próxima al borde apical la yodada más recientemente.

e) Secreción de T3 y de T4: Cuando el tirocito es estimulado por la TSH aparecen unos pseudópodos en la membrana apical que engloban pequeñas porciones del coloide del lumen folicular y las gotas de coloide formadas entran en el citoplasma por un proceso de endocitosis. Estas gotas de coloide están limitadas por una membrana derivada de la membrana apical con lo que se está reciclando la membrana incorporada a la misma durante el proceso de exocitosis de la TG. En cuanto las gotas de coloide entran por la

membrana apical los lisosomas migran hacia ellas, se fusionan y migran hacia la zona basal de la célula. Durante este proceso las proteasas van hidrolizando la TG yodada hasta la liberación de todos sus aminoácidos, incluidos los yodados, las yodotirosinas MIT y DIT y las yodotironinas T4 y T3. Las moléculas de las yodotirosinas MIT y DIT liberadas son desyodadas por una enzima, la yodotirosina desyodasa o deshalogenasa (DEHAL1). El gen de la DEHAL1 se localiza en 6p24 y tiene 6 exones (47). El I se vuelve a utilizar en su mayor parte dentro del tirocito, migra hacia la membrana apical donde vuelve a ser incorporado a una molécula de TG. La T3 y T4 liberadas pasan a la sangre, posiblemente por difusión.

1.1.3.3. TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las HT circulan en el plasma como yodoaminoácidos libres y en su mayor parte ligadas a tres proteínas de transporte:

1. TBG (thyroxine-binding globulin): es la que tiene una mayor afinidad y es la que transporta el 70-75% de T4. Es una glucoproteína y está sintetizada por un gen localizado en el cromosoma X.
2. TBPA (thyroxine-binding pre-albumin): denominada también transtiretina, su concentración en plasma es 15 veces superior a la de la TBG pero como tiene una afinidad por la T4 unas 10 veces menor, transporta solo un 15-20% de la T4 ligada. No tiene prácticamente afinidad por la T3. También transporta retinol.
3. Albúmina: es cuantitativamente la más abundante pero tiene una afinidad por la T4 unas 1000 veces menor que la TBG por lo que transporta únicamente un 5-10% de la T4 ligada. También transporta otras muchas pequeñas moléculas hidrofóbicas.

Hay una mayor afinidad de las proteínas de transporte por la T4 que por la T3. Las concentraciones y afinidades de las proteínas transportadoras tienen un importante papel en el periodo de permanencia de las yodotironinas en la sangre: la velocidad de desaparición del plasma de T4 es mucho más lenta que la de T3, estas diferencias son atribuibles a las diferentes afinidades con que ambas yodotironinas se unen a sus proteínas transportadoras plasmáticas. La

1. INTRODUCCIÓN

T4 queda retenida por éstas en el compartimento vascular mucho más tiempo que la T3. Se considera que las proteínas transportadoras, y en especial la TBG, ejercen tanto funciones de almacén como de tampón: el plasma contiene una fracción importante (alrededor de un 30%) de toda la T4 extratiroidea del organismo. Considerando que la T4 es además el sustrato para la formación intracelular de T3, resulta evidente que la T4 ligada a las proteínas plasmáticas constituye un almacén muy importante de HT para el organismo. En el caso de la T3, solo un 6% de la extratiroidea estaría en el compartimento vascular y el 94% en los tejidos, reflejando la menor afinidad de la TBG y demás proteínas transportadoras.

Se considera que la T4 y la T3 libres son las que pueden entrar en las células, la respuesta funcional a las HT está mejor relacionada con las concentraciones de hormona sérica libre que con su concentración total.

1.1.3.4. METABOLISMO PERIFÉRICO

La vía cualitativa y cuantitativamente más importante de metabolización de T4 y T3 es la desyodación progresiva de estas moléculas.

La primera monodesyodación de la T4 puede dar lugar a T3 o rT3. En el primer caso se trata, en cierto modo, de una reacción de activación en cuanto la T4, cuya afinidad por el receptor hormonal no es muy alta se transforma en T3, cuya afinidad por el receptor es 10-20 veces superior. Esta desyodación periférica de T4 es la principal vía de síntesis de T3 (80% del total). En cambio, en el caso de que la T4 se metabolice formando rT3, se trata de una reacción de desactivación ya que la afinidad de la rT3 por el receptor es inferior al de la T4.

Se conocen tres desyodasas que catalizan la desyodación de T4 y de otras yodotironinas menos yodadas (48):

1. Desyodasa tipo I: se expresa en hígado, riñón, tiroides e hipófisis. Se le atribuye la generación en el hígado de la mayor parte de T3 circulante. Cataliza la desyodación de T4 a T3.
2. Desyodasa tipo II: se expresa en cerebro, hipófisis, placenta, tejido graso pardo, hígado, riñón, tiroides, corazón y músculo esquelético. Actúa sobre la T4 para formar T3. De su actividad depende la formación local de T3 a partir de T4 en el cerebro. La desyodasa tipo II no se expresa en las neuronas, sino en células

gliales de dos tipos. Por un lado en los astrocitos, células en contacto directo con la barrera hematoencefálica y con las neuronas. La presencia de desyodasa II en los astrocitos hace pensar que la T4 pasaría a estas células a través de la barrera hematoencefálica, y la T3 generada pasaría de los astrocitos a las neuronas. El otro tipo celular que expresa desyodasa II son los tanicitos, unas células gliales especializadas que revisten la parte inferior del tercer ventrículo, localización en la que sustituyen a los ependimocitos. Los tanicitos están en contacto con el líquido cefalorraquídeo, y emiten prolongaciones que atraviesan el parénquima para establecer contactos con neuronas, vasos del hipotálamo, vasos porta hipofisarios y terminaciones de neuronas neurosecretoras en la eminencia media. El papel fisiológico de los tanicitos en cuanto a células productoras de T3 no está suficientemente aclarado, pero podrían intervenir en la regulación de la secreción de TSH mediante la secreción directa de T3 a los vasos porta.

3. Desyodasa tipo III: se encuentra en cerebro, placenta y vasos sanguíneos. Transforma la T4 en rT3 y la T3 en T2.

Las tres desyodasas pertenecen a una familia de selenoproteínas con alta homología entre ellas, sobretodo en la región del centro catalítico de la enzima, que contiene una selenocisteína. Están codificadas por los genes DIO1 (1p32), DIO2 (14q24), y DIO3 (14q32) respectivamente.

La preponderancia de una u otra enzima contribuye a que las disponibilidades intracelulares de T3 sean diferentes en los distintos tejidos. En el hígado un 20% de la T3 procede de la desyodación local de T4, en la adenohipófisis un 50% y en el cerebro un 75-80%. Esto hace que el estado tiroideo sea tejido específico y difícil de definir para un individuo en general: se encuentran simultáneamente niveles elevados, normales y bajos de T3 en distintos tejidos de un mismo animal (49). Cambios en las concentraciones de T3 circulante dan poca información sobre el nivel de HT en aquellos tejidos en los que la desyodación de la T4 a nivel intracelular es predominante. Para estos tejidos resultan más importantes los cambios de la T4 circulante. Se explica así que la correlación entre determinados efectos biológicos y las concentraciones plasmáticas de T4 sea mejor que las concentraciones de T3.

1. INTRODUCCIÓN

Cada tipo de enzima puede responder de forma diferente ante un mismo estímulo (50). Así por ejemplo, en el caso de hipotiroidismo, disminuye la actividad tipo I, con lo que se forma menos T3 a partir de T4 en el hígado y el riñón y disminuyen las concentraciones de T3 circulante, conservándose T4. En el cerebro, sin embargo, aumenta la actividad de la enzima tipo II y disminuye la de tipo III, por lo que aumenta la conversión de T4 en T3 y disminuye la desyodación de la T3 así formada. El resultado es una concentración intracerebral de T3 mucho más alta de la que se podría suponer por los bajos valores circulantes.

1.1.3.5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La T4 y T3 pasan del plasma al interior del citoplasma celular donde la T4 es desyodada a T3 y ésta es luego trasladada al núcleo donde se une a receptores nucleares específicos. En el transporte de las HT a través de los diferentes compartimentos, es decir barrera hematoencefálica, los plexos coroideos y las membranas de los astrocitos, tanicitos y neuronas intervienen transportadores de membrana que actualmente están adquiriendo una gran relevancia fisiopatológica (51). Se han descrito varias familias de genes que codifican proteínas con función de transporte de HT a través de la membrana celular (52): entre ellos, en cerebro podrían jugar un papel importante miembros de la familia OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides) y MCT (Monocarboxylate Transporters). El transportador conocido como OATP posee una mayor eficiencia de transporte de T4 y de rT3 que de T3 por lo que podría estar implicado en la entrada de T4 a través de la barrera hematoencefálica a los astrocitos, y a través del plexo coroideo al líquido cefalorraquídeo de donde pasaría a los tanicitos. En estas células, astrocitos y tanicitos, ocurre la desyodación de T4 en T3 que, una vez formada, debe pasar a las neuronas para su acción. En las membranas de las neuronas se expresa el transportador MCT8, con mayor afinidad para el transporte de T3 que de T4.

Se han descrito recientemente mutaciones del transportador MCT8 en humanos que dan una gran relevancia patofisiológica a este transportador (53,54). MCT8 es una proteína de la membrana plasmática con 12 segmentos transmembrana, codificado por un gen localizado en el cromosoma Xq13.2 que tiene 5 exones (55). Se han estudiado hasta ahora

7 pacientes con mutaciones de este transportador. El síndrome resultante, ligado al cromosoma X, ha sido descrito en varones de corta edad y se caracteriza por retraso global del desarrollo con hipotonía proximal severa, alteraciones de la audición, cuadriplegia espástica, movimientos distónicos y disquinesias paroxísticas. Junto a este síndrome de grave afección neurológica existen alteraciones de las HT circulantes consistentes en un aumento de la concentración de T3, total y libre, y disminución de T4 y de rT3, con TSH normal o ligeramente elevada.

Si se asigna un valor del 100% a la afinidad del receptor nuclear por la T3, la afinidad por la T4 es de un 10% y la afinidad por la rT3 del 0,1%. La concentración del receptor nuclear varía desde 100 sitios de unión/célula en tejidos poco sensibles hasta 10.000 en las células de la adenohipófisis, muy sensibles a las HT.

Los receptores de T3 son factores de transcripción, es decir regulan la tasa de transcripción de los genes regulados. Pertenecen a una clase de receptores nucleares que incluyen los receptores para hormonas esteroideas, vitamina D, ácido retinoico y ácido cis-retinoico.

Se ha demostrado que no hay un único receptor nuclear para la T3 sino que hay diferentes proteínas que cumplen los criterios para ser consideradas TR (50). Estas proteínas están codificadas por dos genes distintos, el gen α localizado en el cromosoma 17q11, y el gen β localizado en el cromosoma 3p23. A su vez los productos de estos genes no son únicos y se han identificado varias isoformas. El gen α genera TR α 1 que se une a T3 y dos isoformas relacionadas designadas colectivamente TR α 2 que no se unen a T3. El gen β genera dos isoformas: TR β 1 y TR β 2. La distribución y regulación fisiológica difiere para cada una de las distintas formas de receptor. La forma TR α 2 es abundante en el cerebro desde etapas tempranas del desarrollo. El gen TR β 1 se expresa en muchos tejidos, en el cerebro va aumentando progresivamente hasta llegar a valores muy altos en periodos críticos del desarrollo y se localiza sobretodo en el caudado, hipocampo y córtex, regiones que controlan actividades cognitivas como la atención y la memoria. El gen TR β 2 solo se expresa en cantidades significativas en la adenohipófisis, débilmente durante el desarrollo en el hipotálamo y muy precozmente en las estructuras del oído interno que van a dar lugar a la cóclea. En el hígado predomina la forma TR β 1

1. INTRODUCCIÓN

mientras que en el corazón la concentración de TR α 1 es similar o mayor que la de TR β 1.

En la estructura de estos receptores se distinguen varios dominios funcionales:

- La región aminoterminal que posee una función moduladora de la transcripción independiente del ligando, esta región es muy variable.
- La región de unión al ADN que presenta una estructura en forma de "dedos de zinc". Por un lado es capaz de reconocer secuencias específicas en el ADN y por otro desempeña un papel junto a la región de unión a la hormona en la dimerización de los receptores. Esta región presenta un alto grado de conservación entre los distintos receptores.
- La región bisagra que une la región de unión al ADN con la región de unión a la hormona
- La región de unión a la hormona en la que también existe una función importante de dimerización a través de estructuras denominadas "cremalleras de leuquina".

La región de unión al ADN es la que reconoce secuencias específicas del ADN de los genes diana (T3RE *thyroid hormone response element*). Estas secuencias constan de un motivo simple, el hexámero AGGTCA que se presenta repetido formando distintas configuraciones. La más común es la denominada "repetición directa" que consiste en dos secuencias AGGTCA separadas por un cierto número de nucleótidos espaciadores. Esta organización de los elementos de respuesta también la presentan los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR) y de la vitamina D3 (VDR). La especificidad de reconocimiento no depende de la secuencia en sí, sino del número de nucleótidos intercalados entre las dos repeticiones del hexámero (tres para VDR, cuatro para TR y cinco para RAR). La secuencia básica puede estar también organizada en forma de palíndromo o "repetición invertida" (AGGTCA-TGACCT). También existe el tipo "repetición evertida" (TGACCT-AGGTCA) presente frecuentemente en los genes regulados por T3 con los dos hemisitios separados por seis nucleótidos.

El receptor de T3 se une al ADN en forma de dímeros, que pueden ser homo o heterodímeros. La unión como homodímeros al ADN es inestable y solo tiene lugar en ausencia de la hormona. La adición de T3 rompe la

unión homodimérica y se favorece la formación de heterodímeros con otras proteínas denominadas genéricamente TRAP (*thyroid hormone receptor-associated proteins*). La más importante de estas proteínas es la RXR que es el receptor del ácido 9-cis retinoico. Esta molécula forma también heterodímeros funcionales con otros receptores como los del ácido retinoico holo-trans y los de la vitamina D3 y con otras moléculas de estructura similar como los factores de transcripción COUP-TF o NGFI-B. El complejo activo es pues el RXR-TR que se une a los hemisitios del T3RE de forma que el TR se coloca en posición más proximal al promotor del gen.

Además del RXR otras proteínas son necesarias para que se produzca la activación génica en respuesta a la T3. Son proteínas que actúan de puente entre el heterodímero y la maquinaria transcripcional básica y que poseen una actividad correpresora o coactivadora. En ausencia de hormona, el TR, bien en forma de homodímero o de heterodímero con RXR, está unido a los TRE de los genes regulados por la hormona tiroidea, reprimiendo la actividad transcripcional de dichos genes. En esta represión tiene un papel importante un grupo de moléculas denominadas correpresoras (Ncor y SMTR), que actúan de puente entre el TR y la maquinaria basal de la transcripción. La unión de T3 al receptor produce un cambio conformacional por el que se libera el correpresor, lo que desreprime el gen. A continuación se produce la activación al reclutarse en el complejo moléculas coactivadoras. De éstas se conocen varias denominadas genéricamente TRIP (*thyroid receptor interacting proteins*).

1.1.3.6. EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los efectos de las HT se extienden prácticamente a todos los órganos y tejidos. Las HT regulan numerosos procesos metabólicos: consumo de oxígeno, termogénesis, balance mineral y síntesis y degradación de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Las HT también tienen efectos morfogénicos ya que actúan sobre el crecimiento y sobre el normal desarrollo del cerebro humano.

Las HT actúan sobre el crecimiento por acción directa sobre el cartílago de crecimiento y sobre la hipófisis. Los resultados de los estudios in vitro de Carrascosa (56) muestran que la T3 tiene un efecto biológico en cultivos de condrocitos epifisarios fetales

1. INTRODUCCIÓN

humanos y que tiene un punto de unión nuclear específico. Sus resultados también sugieren que las HT regulan la mineralización del cartílago epifisario ya que estimulan la síntesis de fosfatasas alcalinas que se relacionan con la mineralización. En la hipófisis regulan la síntesis de hormona de crecimiento favoreciendo la transcripción del gen de la hormona de crecimiento por la GHRH (growth hormone releasing factor).

En el desarrollo del cerebro se pueden distinguir los procesos que se muestran en la tabla 1.2 (57):

Tabla 1.2. Desarrollo del cerebro humano (57).

acontecimiento	HT	tiempo
neurulación primaria	???	3-4 semanas de gestación
desarrollo prosencefálico	???	2-3 meses de gestación
proliferación neuronal	+++	3-4 meses de gestación
migración neuronal	+++	3-5 meses de gestación
organización neuronal	+++	5 meses de gestación - varios años postnatal
mielinización	+++	nacimiento - varios años postnatal

HT: influencia de las hormonas tiroideas.

Estudios a partir de autopsias y de neuroimagen (58,59) muestran que la mielinización del cerebro humano normalmente sigue una progresión. Empieza a la mitad de la gestación por el tronco cerebral y sistema nervioso periférico, continua en el tercer trimestre de gestación por los sistemas sensoriales y se extiende hacia regiones involucradas en las funciones cognitivas superiores en el periodo postnatal (57). En el córtex se inicia en las regiones posteriores sobre los ocho meses de vida y va hacia la región frontotemporal durante el segundo año de vida. En algunas regiones, como los lóbulos frontales y la formación reticular, la mielinización no se completa hasta la segunda o tercera década de la vida.

Las HT afectan todos estos procesos, particularmente a partir de los cinco meses de gestación en adelante, pero el conocimiento sobre como regulan el normal desarrollo del cerebro es fragmentario y

provisional. Juegan un papel importante en la (60): neurogénesis, migración neuronal, formación de los axones y dendritas, mielinización, sinaptogénesis y regulación de neurotransmisores específicos.

La HT actúa formando un complejo con su receptor. Este complejo es un regulador transcripcional para la expresión de genes que codifican para proteínas que llevan a cabo estos pasos del desarrollo del sistema nervioso. Estudios in vitro han identificado los siguientes genes bajo la regulación de las HT:

- RC3/neurogranin: gen que codifica para sustratos involucrados en acontecimientos postsinápticos (61).
- Tau y MAP2: involucrados en la formación de la citoarquitectura de los axones y dendritas respectivamente (62,63).
- Genes que codifican para proteínas asociadas a microtúbulos para la migración neuronal (64).
- Genes que codifican para la mielina (65,66,50).
- Genes que codifican para NCAM, involucrada en la diferenciación neuronal (67).

Cuando las HT faltan se reduce la proliferación y migración neuronal (68), también se afectan los procesos de organificación: laminación inadecuada, ramificaciones dendríticas y axonales reducidas, y conectividad sináptica desincronizada (69,70). Se afecta la conexión neuronal y se reduce la capacidad de transmisión neuronal. Esto afecta las funciones intelectuales en general y dependiendo del momento de la deficiencia, procesos mentales selectivos, siendo mayor el daño cerebral cuanto más largo es el periodo de hipotiroidismo.

El desarrollo fetal y postnatal de las estructuras cerebrales depende de la generación local de T3 a partir de T4 por la desyodasa II, la actividad de la cual está inversamente relacionada con la disponibilidad de T4.

1.1.3.7. REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

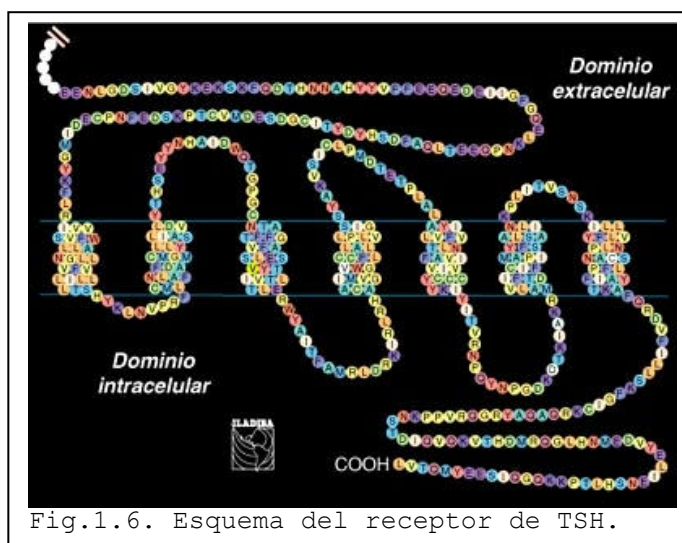
La función de la glándula tiroidea está controlada principalmente por la hormona estimuladora del tiroides o tirotrópica (TSH). Es una glucoproteína de peso molecular 28000 dalton segregada por unas células especializadas de la adenohipófisis, las tirotrópicas, para cuyo

1. INTRODUCCIÓN

desarrollo es necesario el factor de transcripción Pit1. Está compuesta de dos cadenas, α y β , que han de estar unidas para que la molécula tenga actividad biológica. La cadena α es idéntica a la cadena α de las hormonas hipofisarias gonadales y de la gonadotropina coriónica humana. La cadena β es la que le confiere especificidad funcional, ya que es la que es reconocida por su receptor en la membrana del tirocito. El gen de la cadena β está localizado en el cromosoma 1p13 y está formado por tres exones el primero de los cuales no se traduce (71).

La TSH ejerce numerosos efectos sobre la glándula, el resultado final de los mismos es un aumento de la secreción de las HT: aumenta la captación de I y la síntesis de TG, su yodación y la reacción de acoplamiento, la endocitosis de la TG yodada y su proteólisis con liberación de las HT en forma de yodoaminoácidos libres. Una estimulación crónica por TSH aumenta así mismo la actividad de transcripción y traducción, con el resultado final de hiperplasia y bocio.

La mayor parte de estos efectos son consecuencia de la interacción entre la TSH y su receptor (TSH-R) que se localiza en la membrana basal del tirocito (Fig.1.6.). El TSH-R tiene 7 dominios transmembrana, una larga porción aminoterminal que es extracelular y otra más corta citoplasmática. El gen del TSH-R se localiza en



el cromosoma 14q31, tiene 9 exones que codifican para la porción extracelular y 1 exon que codifica para los dominios transmembrana y citoplasmático (72).

La activación funcional de este receptor a través de la unión de la TSH induce la disociación de un trímero de proteínas, las proteínas Gsa, Gsb y Gsg (proteína Gs), localizadas al lado de los receptores en el lado citoplasmático de la membrana celular. La separación de la

subunidad α del subcomplejo G_q permite que la primera pueda estimular la adenilciclasa, también en la membrana, lo que conducirá a un aumento intracelular de AMPc.

La producción de TSH por las células tirotropas de la adenohipófisis está sometida a dos controles principales, uno de ellos es supresor y el otro estimulador.

Control supresor: es realizado fundamentalmente por las HT, cuyo aumento frena la secreción de TSH. El efecto supresor lo ejerce la T3 fundamentalmente a través del receptor nuclear de las células tirotropas hipofisarias y es tanto mayor cuanto mayor sea la cantidad de T3 ligada al receptor. Esta T3 intracelular procede mayoritariamente de la monodesyodación local de la T4, la cual procede de la T4 circulante por lo que la producción de TSH tiene más relación con la T4 que con la T3 circulante. Este servomecanismo tiene una gran sensibilidad y sirve para poner en marcha una respuesta compensadora del tiroides: en cuanto empieza a disminuir la T4 disponible y antes incluso de que esta disminución afecte a otros tejidos, disminuye la cantidad de T3 (procedente de T4) ligada al receptor nuclear de la tirotrona y la hipófisis reacciona aumentando la secreción de TSH. Si el servomecanismo negativo dependiese exclusivamente de la T3 hipofisaria procedente directamente del plasma, el sistema sería menos eficaz para corregir desviaciones. La gran sensibilidad del servomecanismo negativo entre hipófisis y tiroides es de gran utilidad clínica pues en situaciones de insuficiencia de T4 se detecta un aumento considerable de los valores séricos de TSH incluso cuando la T3 está dentro de los límites normales y aún no se encuentran signos de hipotiroidismo.

Además de la TSH otros factores hipotalámicos (dopamina, somatostatina) pueden ejercer efectos negativos sobre el sistema pero sus efectos son de menor cuantía frente al estimulador de la TRH. La noradrenalina y la serotonina también pueden inhibir la secreción de TSH.

Control estimulador: lo ejerce principalmente la TRH. Se encuentra en muchas estructuras cerebrales y en otros órganos (páncreas por ejemplo), pero su concentración máxima se alcanza en el hipotálamo. De aquí va por el sistema porta hipofisario a las células tirotropas de la hipófisis, en cuya superficie hay receptores de membrana para TRH. El receptor de TRH, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 14, es una proteína G unida a un receptor transmembrana y está localizado en las

1. INTRODUCCIÓN

células tirotropas de la hipófisis anterior (73). El segundo mensajero parece ser la cascada Ca^{++} /fosfatidilinositol. Se estimula tanto la secreción de TSH como su síntesis. La TRH regula también las características específicas de la conformación molecular de la TSH necesarias para su acción. En caso de deficiencia de TRH hay un exceso de cadenas libres β debido a una anomalía en la glucosilación de esta subunidad β que hace difícil su asociación con las cadenas α (5).

Este efecto estimulador de la TRH es contrarrestado por las HT que regulan el número de receptores de TRH, aumentándolos en caso de hipotiroidismo y disminuyéndolos cuando los niveles de HT se hacen excesivos. Se considera que la función de la TRH es la de fijar el punto de ajuste del servomecanismo negativo hipófisis-tiroides actuando como una especie de termostato.

Hay también mecanismos de autorregulación tiroidea cuyo objetivo es el de permitir la regulación de la secreción de HT ante un aumento brusco de las disponibilidades de I. Fue Plumer (1923) el primero en observar que la administración de una cantidad elevada de I bloqueaba la función tiroidea. En 1948 Wolff y Chaikoff (74) demostraron que la organificación del I^- , y por tanto la síntesis de HT, se inhibía cuando en una sobrecarga aguda de I los niveles plasmáticos de T_4 alcanzaban cierto nivel crítico. Desde entonces se conoce como "efecto de agudo de Wolff-Chaikoff". Posteriormente observaron que este efecto es transitorio y dura como máximo 50 horas, luego se reanuda la síntesis de HT. Es el llamado "escape" al efecto Wolff-Chaikoff. Los trabajos de Eng y cols (75) han demostrado que la sobrecarga de I provoca una marcada disminución de la síntesis del mRNA NIS y de la proteína NIS, así como un acortamiento de su vida media con lo que se bloquea el paso de I a través de la membrana basocelular evitando una excesiva formación de HT y que posteriormente el "escape" se produciría cuando el I intratiroideo alcanza un umbral mínimo. En este punto se produciría una "down regulation" (menos sensibilidad del NIS a altas concentraciones de I) lo que permitiría nuevamente su activación como receptor a nivel de la membrana y nueva formación de HT. Por tanto la glándula se autorregula evitando el hipertiroidismo inicial por un exceso de I y el hipotiroidismo subsiguiente que podría resultar de un bloqueo prolongado excesivamente.

1.1.3.8. FUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTANTE, EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO

Durante la gestación tienen lugar dos eventos con relación a la función tiroidea (10):

1. Durante el primer trimestre hay una estimulación directa de la glándula tiroides materna por los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG). El pico de hCG, que tiene lugar cerca del final del primer trimestre se acompaña de una inhibición parcial del eje hipófiso-tiroideo: entre las semanas 8 y 14 hay una disminución transitoria de TSH.
2. Desde las 6 a 10 semanas de gestación hasta término hay un aumento progresivo de la TBG bajo la influencia de las concentraciones elevadas de estrógenos. Este aumento de la TBG sérica rápido y marcado (los niveles se multiplican por dos o tres) se acompaña de una tendencia a una disminución de T4 y T3 libres. En el caso de una embarazada sana con ingestión suficiente de I esta disminución de hormonas libres es leve, de un 10-15%. El resultado es una estimulación transitoria del eje hipófiso-tiroideo con una moderada pero clara tendencia a un aumento de los niveles de TSH basal entre el primer trimestre y término.

Estos cambios requieren un aumento en la producción de HT por parte de la glándula tiroides materna, una vez se alcanza de nuevo el equilibrio éste se mantiene hasta término. Esta adaptación fisiológica en el embarazo se alcanza sin dificultad por parte del tiroides normal.

El inicio de la función tiroidea fetal tiene lugar entre las semanas 18 y 22, coincidiendo con el desarrollo del sistema vascular portal hipofisario. A partir de este momento el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo madura y aumenta la capacidad del tiroides para concentrar I, sintetizar TG y producir HT (76).

Los receptores tiroideos nucleares y la T3 están presentes en el cerebro a las 9-10 semanas de gestación. A partir de la semana 16 su concentración aumenta unas diez veces (77,78,50). El hecho de que los receptores tiroideos estén presentes antes del inicio de la secreción de HT indica que el paso transplacentario de HT en el primer trimestre es importante para el desarrollo neurológico. Se ha comprobado que en

1. INTRODUCCIÓN

el primer trimestre, la concentración de T4 en el fluido celómico se correlaciona con los niveles maternos circulantes (79). Aunque inicialmente se pensó que el paso de HT de la madre al feto era mínimo, estudios posteriores (79,80,81) demostraron que no es así.

La T3 cerebral se genera localmente a partir de la T4 de origen materno vía desyodasa tipo II (82).

La primera fase de crecimiento máximo de las estructuras cerebrales tiene lugar durante el segundo trimestre y corresponde a la fase durante la que el aporte de HT al feto es casi exclusivamente de origen materno. Esto ha llevado a varios grupos a estudiar si el hipotiroidismo en las mujeres embarazadas puede afectar negativamente al desarrollo neuropsicológico de sus hijos. En un estudio (83) llegan a la conclusión que el hipotiroidismo materno, incluso siendo subclínico, durante la primera mitad de la gestación se asocia con una menor puntuación de desarrollo neurológico en el primer año de vida. En otro estudio (84) remarcan que estas repercusiones negativas sobre el desarrollo neurológico pueden ocurrir en madres con hipotiroidismo conocido o aparecer durante la gestación en madres que estaban eutiroides al principio. Otros autores (85,86) llegan a la misma conclusión y se plantean la necesidad del cribado sistemático del hipotiroidismo y su tratamiento en las embarazadas.

El paso de HT de la madre al feto continúa hasta el nacimiento y contribuye a la disponibilidad de HT por el cerebro fetal. Los niveles de T4 en la sangre de cordón en recién nacidos con un defecto total de la organificación son entre un 20 y un 50% de los valores de los recién nacidos normales. Esta T4 tiene que ser de origen materno porque los niños con este defecto congénito son incapaces de sintetizar HT(101). Como la actividad desyodasa II en el cerebro aumenta en respuesta a niveles bajos de T4, estos niveles de T4 pueden ser suficientes para mantener una concentración de T3 próxima a la normalidad en el cerebro (334). Un nivel normal de T4 materna es suficiente para proteger a un feto hipotiroideo hasta el nacimiento (87).

En condiciones normales los niveles de T4 séricos fetales son de 2 mcg/dl a las 12 semanas de gestación y aumentan hasta 10 en el feto a término. Las concentraciones de LT4 son de 0,1 ng/dl a las 12 semanas y de 1,5 ng/dl a término (10).

El aumento de T3 y LT3 es menor. La placenta tiene gran cantidad de desyodasa tipo III, esto explica la baja concentración de T3 y la alta

concentración de T3r, característico del metabolismo hormonal fetal. Los niveles de T3 son de 6 ng/dl a las 12 semanas y 45 ng/dl a término.

Las concentraciones de TSH son de 4 mU/l a las 12 semanas y de 8 a término.

Cuanto más baja es la edad gestacional más bajos son los niveles de HT en cordón umbilical y el periodo de tiempo durante el cual la T4 y T3 permanecen bajos es referido como hipotiroxinemia transitoria del prematuro (76). Este fenómeno se ha considerado fisiológico pero algunos estudios han comprobado su efecto negativo en el desarrollo cerebral cognitivo y motor de los niños que la presentan (88,89,90) y se plantean la necesidad de tratarlo.

Los niveles de T4 en el nacimiento están por encima de los niveles normales del adulto. Estos valores ya altos al nacer continúan aumentando y alcanzan un valor máximo durante los tres primeros días de vida. Después disminuyen lentamente durante las primeras semanas, pero permanecen por encima de los niveles del adulto hasta la pubertad. No se ha observado ninguna diferencia entre sexos. Los niveles de T3 al nacer están muy por debajo de los niveles maternos y del adulto normal, y durante las primeras horas de vida la T3 sérica aumenta muchas veces. Coincidiendo con el pico postnatal de T4 hay un segundo pico de T3. La rT3 está considerablemente aumentada en la sangre del cordón, sus niveles permanecen elevados en el periodo de RN, durante la transición desde el patrón fetal al postnatal del metabolismo hormonal tiroideo. En la sangre de cordón, los niveles de TSH están muy altos y muy por encima de los de la sangre materna. Inmediatamente después del nacimiento los niveles de TSH continúan elevándose y alcanzan el máximo a los 30 minutos, a continuación disminuyen rápidamente durante las primeras 24 horas y muestran una disminución más lenta en los pocos días siguientes hasta que se alcanzan los niveles normales del adulto.

1.II. EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

1.II.1. Fisiopatología del hipotiroidismo congénito

En función de la etiopatogenia el HC puede clasificarse en tres grandes grupos (Tabla 1.3.) (25).

Tabla 1.3. Clasificación etiopatogénica del hipotiroidismo congénito (HC).

A. HC hipotálamo-hipofisario

Secundario o hipofisario

Terciario o hipotálamico

B. HC primario o tiroideo

B1. Permanente

- Disgenesias tiroideas

Agenesia o atireosis

Ectopia

Hipoplasia

- Dishormonogénesis

Insensibilidad a la TSH

Defectos de captación-transporte de yodo

Defectos de organificación del yodo

Defectos de síntesis de TG

Defectos de desyodación

Defectos en el transporte de sulfatos (pendrina)

B2. Transitorio:

- Yatrógeno

- Déficit de yodo

- Inmunológico

- Idiopático

C. HC periférico: síndrome de resistencia generalizada a las HT

1.II.1.1. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO HIPOTÁLAMO- HIPOFISARIO

El hipotiroidismo central o hipotálamo-hipofisario se caracteriza por una insuficiencia de síntesis y secreción de HT debido a una estimulación inadecuada del tiroides por la TSH. El tiroides es estructural y funcionalmente normal. Puede deberse a una carencia de TRH, a una TRH de estructura anormal o a una anomalía de los receptores de TRH (hipotiroidismo terciario o hipotalámico) o por una deficiencia cuantitativa o cualitativa de TSH (hipotiroidismo secundario o hipofisario). Su frecuencia estimada es de 1 por cada 100000 recién nacidos (5).

Estos casos no son detectados por los programas de detección precoz que se basan en la determinación de TSH. Suelen cursar con un hipotiroidismo de carácter moderado, sin consecuencias nefastas sobre el pronóstico mental. De todas formas es importante reconocerlos y tratarlos cuanto antes para preservar los potenciales de crecimiento y de desarrollo.

El test de TRH debería permitir distinguir los casos de origen hipofisario e hipotalámico. La ausencia de elevación de la TSH bajo estimulación por TRH indica un fallo hipofisario, una respuesta normal indica un fallo hipotalámico. Pero los resultados muchas veces no son discriminativos y pueden prestar a confusión: algunos hipotiroidismos secundarios pueden conservar algunas células tirotropas estimulables dando una respuesta positiva a la TRH y en casos de hipotiroidismos terciarios prolongados puede haber ausencia de respuesta a una estimulación corta. Con frecuencia es imposible distinguir claramente un origen hipofisario o hipotalámico.

Hipotiroidismo secundario o hipofisario: se han descrito varias mutaciones en el gen β TSH en casos aislados y familiares (11,91,92,93,94,95,96,97,98,99).

Otras veces forma parte de un panhipopituitarismo donde la falta de TSH no está en el primer plano del cuadro clínico. Defectos genéticos en el desarrollo y función de la hipófisis pueden dar lugar a varias formas de deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias. En estos casos hay una disminución en la producción y secreción de una o varias hormonas hipofisarias anteriores que pueden incluir la TSH (100,73). Se han documentado mutaciones en cuatro factores de transcripción involucrados en el desarrollo de la hipófisis y expresión hormonal:

1. INTRODUCCIÓN

- POU1F1 o PIT1: activa los genes de la hormona de crecimiento, la prolactina y la TSH. Se han descrito mutaciones esporádicas o familiares que causan deficiencias combinadas de éstas hormonas. Las mutaciones heterocigotas dan lugar a varias formas de deficiencias hipofisarias con fenotipos variables incluso entre los familiares con la misma mutación (101,102,103,104,105).
- PROP1 (Prophet of PIT1): necesario para la expresión de POU1F1 e involucrado en la ontogénesis, diferenciación y función de las células productoras de hormona de crecimiento, prolactina, TSH y posiblemente gonadotropinas. Se han identificado mutaciones en su gen como causa de deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con gran variabilidad en la expresión fenotípica incluso con una misma mutación (106,107).
- LHX3: mutaciones en su gen causan deficiencias de todas las hormonas de la hipófisis anterior a excepción de la adrenocorticotropa. Estos pacientes tienen una columna cervical rígida con limitación de la rotación de la cabeza (108).
- HESX1: también llamado RPX (Rathke Pouch Homebox). Mutaciones homocigotas en este gen causan la displasia septo-ótica familiar: deficiencia combinada de hormonas hipofisarias asociado a hipoplasia del nervio óptico y agenesia de estructuras medias del cerebro.

Hipotiroidismo terciario o hipotalámico: se han descrito casos de deficiencia aislada de TRH (109,110) o más frecuentemente en un cuadro de panhipopituitarismo malformativo o no. También se ha descrito algún caso de resistencia a TRH por un defecto heterocigoto en el receptor de TRH (111).

1.II.1.2. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO O TIROIDEO

1.II.1.2.1. Hipotiroidismo Congénito permanente

La causa radica en la propia glándula tiroides, es definitivo y se divide en dos grandes grupos: dishormonogénesis y disgenesias tiroideas.

1.II.1.2.1.1. Disgenesias tiroideas:

se deben a alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroides. Son la causa más frecuente de hipotiroidismo primario congénito permanente (85-87%). Es más frecuente en niñas (relación 3:1), en caucásicos e hispanos y menos en la raza negra (100).

Los estudios de imagen (gammagrafía y ecografía) permiten clasificarlas en:

1. Agnesia o atireosis: no se detecta glándula tiroides. En España representan un 39% de las disgenesias.
2. Ectopia: la glándula, generalmente hipoplásica, está situada fuera de su lugar habitual, habitualmente sublingual. En España las ectopias representan el 45% de las disgenesias (25).
3. Hipoplasia: tiroides de tamaño pequeño y normolocalizado.
4. Hemiagenesia: hay una mayor incidencia de agnesia del lóbulo izquierdo, no está claro si se debe a un defecto en la lobulación o en el descenso del tiroides. (112)

En la etiopatogenia de las disgenesias tiroideas se han implicado factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

Factores genéticos: aunque la mayoría de disgenesias tiroideas son esporádicas hay varios datos que apoyan la hipótesis de un componente genético. Entre ellos, el hecho de que sea más frecuente en niñas y de que se asocie con una prevalencia mayor de otras anomalías congénitas. Mientras que en la población general la prevalencia de malformaciones mayores es del 2-3%, en los casos de HC ésta aumenta hasta el 8-13%. Las malformaciones cardíacas son las más frecuentes (113,114,115,116). Se ha descrito una mayor incidencia de disgenesias tiroideas e HC en los familiares de primer grado de los casos de HC que en grupos control (117,118,119) y una mayor prevalencia de consanguinidad entre los niños con HC (120). Estos resultados apoyan la hipótesis de un componente genético con fenotipos heterogéneos. Se ha empezado a estudiar los mecanismos moleculares de la disgenesia tiroidea (121,122,123) y se han descrito mutaciones en:

1. TSH-R: en casos de hipoplasia se han descrito mutaciones del TSH-R (124,125,126,127,128,129,130).
2. Gen sonic hedgehog: se describen deleciones en este gen que causan hemiagenesia (se forma una masa única predominante en el lado

1. INTRODUCCIÓN

izquierdo de la línea media) y desarrollo ectópico del tiroides en ratas (24).

3. TTF1: los ratones con disrupción de los 2 alelos de TTF1 mueren al nacer por fallo respiratorio con pulmones muy hipoplásicos, el tiroides y la hipófisis ausentes y el hipotálamo malformado (4). Estos datos sugieren que seguramente las mutaciones homocigotas para TTF1 son letales. Los estudios iniciales de Lapi y Perna (131,132) no encontraron mutaciones en el gen que codifica TTF1 en series de pacientes con HC. Posteriormente Devrient (133) describió el primer caso de un RN con distrés grave, tiroides normosituado y elevación de la TSH y que era heterocigoto para una microdelección en el cromosoma 14q11.2-13.3 que incluía el locus del TTF1. Posteriormente se han descrito otros casos con microdeleciones en todo el gen: Iwatani 14q12-13.3 (134), Krude 14q11.2-13.3 (135,136). En otros casos existen mutaciones en el exon 2 sin sentido ("nonsense"): Pholenz 255insG (137), Krude 2595insGG, C2519A o con sentido cambiado ("missense") G2626T.

Recientemente (138,139) se han descrito algunos casos de hipertirotropinemia, distrés respiratorio neonatal y ataxia o coreoatetosis asociados a mutaciones o deleciones del gen TTF1. En estos casos la TSH solo esta levemente elevada y el tiroides es de tamaño y situación normales. Vicens-Calvet y cols. describen el caso de 2 hermanas con una delección puntual, 2738delC, en el exon 3 (140) con un cuadro clínico de HC discreto con tiroides normotópico hipofuncionante, con aparición de movimientos coreoatetósicos hacia los 18 meses de edad y sin patología pulmonar. Su madre, que presentaba la misma delección, solo había padecido hipotiroidismo durante el embarazo. En la corea hereditaria benigna, que tiene comienzo en la infancia pero no es progresiva, se han encontrado mutaciones del mismo gen (141). La corea empieza hacia los 5 años y alcanza su máxima gravedad entre los 10 y 20 años, posteriormente mejora y desaparece prácticamente en la edad adulta (142).

4. TTF2: se ha descrito el caso de 2 hermanos con una mutación homocigota en el gen que codifica para TTF2. Ambos presentaban agenesia de tiroides, fisura palatina, atresia de coanas, epiglotis bífida y pelo rizado (143,144,145,146). Esta forma sindrómica se conoce también con el nombre de síndrome de Bamforth-Lazarus.
5. PAX8: se han descrito varios casos de mutaciones en PAX8 con variabilidad en el fenotipo morfológico (tiroides normotópico, ectópico o hipoplásico) y bioquímico (hipotiroidismo compensado o no). Todas las proteínas mutantes descritas tienen disminuida su

unión con el ADN con la consiguiente pérdida de función de la activación transcripcional (147,148,149,150,151,152). El HC causado por mutaciones en PAX8 puede darse en casos sindrómicos con hemiagenesia renal (153,154).

Factores ambientales: entre los factores ambientales se han involucrado:

- Factores infecciosos: una infección aguda o crónica sería causante de la aplasia secundaria del tiroides.
- Deficiencia de I: sigue siendo en el mundo un problema importante de salud pública.

Cuando la carencia de I es grave se produce bocio endémico y cretinismo, disminución de la fertilidad y aumento de la mortalidad perinatal e infantil. Estas complicaciones se agrupan bajo el término "trastornos por deficiencia en yodo" (TDY) o "iodine-deficiency disorders" (IDD). Se considera que el bocio es endémico cuando está presente en el 10% de la población. Con la denominación de cretinismo endémico se designan diversos síndromes congénitos que tienen lugar en las áreas geográficas con endemia bociosa y que suelen tener como común denominador la presencia de un retraso mental. En los extremos del amplio espectro de formas clínicas que constituyen el cretinismo endémico quedan perfectamente delimitados dos tipos distintos:

- cretinismo mixedematoso: se da especialmente en África Central, el cuadro clínico está caracterizado por un grave hipotiroidismo que cursa con retraso mental, retraso de crecimiento y retraso de la maduración ósea. El tiroides es impalpable y en la gammagrafía se observa un tejido tiroideo residual en posición normal (atrofia tiroidea). La causa de este síndrome es la falta de hormona tiroidea durante el tercer trimestre, por deficiencia del tiroides fetal debido a falta de I combinado con otros factores, como presencia de bociógenos en la dieta o deficiencia de selenio.
- Cretinismo neurológico: es más frecuente, predomina en Nueva Guinea y los Andes. El cuadro clínico está constituido por un importante retraso intelectual y diversas anomalías neurológicas irreversibles que incluyen: espasticidad, estrabismo e incoordinación neuromotora. La sordera es habitual y el retraso de crecimiento es leve. La mayoría presentan bocio y son clínicamente eutiroideos.

1. INTRODUCCIÓN

Las lesiones neurológicas del cretinismo neurológico apuntan a una afección de la maduración de la corteza cerebral y de los ganglios basales en el segundo trimestre de gestación. La hormona tiroidea presente en el feto en esta etapa del desarrollo es fundamentalmente de origen materno, de forma que en la patogenia de este síndrome juega un papel esencial la insuficiencia de HT, especialmente T4 de la madre, que en estas zonas es causada fundamentalmente por deficiencia profunda de I.

Cuando la carencia de I es moderado o leve, el tiroides es capaz de mantener una situación de eutiroidismo por un mecanismo autorregulador intratiroidal que no requiere un aumento de TSH circulante: aumento del flujo sanguíneo tiroideo y del volumen tiroideo, aumento del aclaramiento de I tiroideo y síntesis y secreción preferente de T3 sobre T4. La T4 circulante disminuye y la TG sérica aumenta, pero la TSH permanece normal probablemente debido a que la T3 circulante es normal (87). Por esto el bocio y los niveles de TG aumentados son parámetros más válidos para valorar la deficiencia de I en el niño mayor y en el adulto que el aumento de la TSH. Otros criterios que definen el grado de deficiencia de I como un problema de salud pública (155) son la yoduria y la TSH neonatal. Se considera que en situaciones de adecuada ingesta de I menos del 3% de los RN deberían tener una TSH al nacer superior a 5 mUI/ml de sangre total (156). Debe tenerse en cuenta pero, que la validez del nivel de TSH neonatal como indicador de la prevalencia de deficiencia de I en la población general está influenciada por los días de vida en el momento de la toma de la muestra (157) y que se han encontrado niveles más altos de TSH en los RN nacidos por cesárea que en los nacidos por vía vaginal (158).

El bocio endémico y el cretinismo han existido desde hace siglos como puede verse en las esculturas con bocio de la cultura Tumaco de los Andes de 400 AC a 500 DC (Fig.1.7). En España, el bocio endémico, que antiguamente era frecuente en ciertas partes como la comarca de las Hurdes en Cáceres (Fig.1.8) o el Pirineo, hoy prácticamente ha desaparecido pero los trastornos por deficiencia en I todavía son un problema importante en diversas áreas geográficas como África Central, América del Sur, Nueva Guinea y el Himalaya.

Fig.1.7. Cerámica tumaco que representa un varón adulto con una deformación craneana intencional con un tocado sobre ésta y con nariguera y pendientes auriculares. La estatuilla con su cabeza extendida mirando hacia arriba, permite ver en el cuello, con línea de fractura accidental de la cerámica, una masa en la parte anterior infero-mediana y que puede corresponder a un bocio.



Fig.1.8. Imagen de la visita Real de S.M. el rey Don Alfonso XIII a la zona de las Hurdes en 1922. Gregorio Marañón consiguió acercar a Alfonso XIII a la región de las Hurdes y hacerle convivir durante 4 días con el hambre y la miseria, con el paludismo y el bocio.

1. INTRODUCCIÓN

La OMS, en su informe de 1990, consideró que en el mundo había un total de 1000 millones de personas a riesgo de presentar TDI (159) (Fig.1.9) y en este mismo año, en la Conferencia cumbre sobre la infancia en Nueva York (160), se propugnó obtener al llegar el año 2000 la eliminación de los estados de deficiencia en I a través de los programas de yodización de la sal. El efecto de estos programas fue espectacular en su inicio. El porcentaje de población mundial a riesgo para TDY disminuyó desde el 28,9% en 1994 (161) al 13,7% en 1997 (162). En 1999 pero, el riesgo de TDY sigue afectando a 740 millones de personas de la población mundial según el informe de la OMS de este año, siendo la causa más frecuente en el mundo de deficiencia mental y la más fácil de prevenir (30,10).



La introducción de los programas de detección precoz ha demostrado que en Europa todavía existen amplias regiones en las que hay una situación de deficiencia límite de I. A finales de los años 90, 32 países europeos todavía estaban afectados de deficiencia de I medio y grave. Los más afectados eran los de este de Europa incluyendo Asia

Central. En los de la Europa Occidental, a excepción de los Países Bajos, ninguno había alcanzado el estado de yodosuficiencia (163).

En Catalunya entre los años 1983-1985 se realizó un estudio sobre la deficiencia de I (164,165) que demostró la existencia de numerosas comarcas afectadas. El Departament de Salut Pública puso en marcha en el año 1985 un programa para mejorar la situación promoviendo el consumo de sal yodada y pescado marino (166). En estudios posteriores en algunas de las comarcas afectadas se ha comprobado el aumento de la yoduria y disminución de la prevalencia de bocio (167).

La OMS, la UNICEF y el ICCIDD (Comité para el control de las disfunciones por deficiencia de I) recomiendan el uso universal de la sal yodada para garantizar la erradicación de la deficiencia de I y sus consecuencias (168).

Factores inmunológicos: en la etiopatogenia de las disgenesias tiroideas se han implicado factores inmunológicos por transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto. Aunque los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales, [al igual que los anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH (TBII o Trab)], pueden producir a veces hipotiroidismos transitorios, los anticuerpos bloqueadores del crecimiento del tiroides (TGII) pueden dar lugar a hipotiroidismo permanente sin conocerse por qué mecanismo.

1.II.1.2.1.2. Dishormonogénesis:

constituyen entre el 10 y el 20% de los casos de HC. Resultan del bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las HT. Las dishormonogénesis se clasifican en:

1. Insensibilidad a la TSH:

I. Defectos del receptor de TSH: Se han descrito cinco entidades clínicas relacionadas con la existencia de diferentes tipos de mutaciones en el receptor de TSH. Un grupo de mutaciones lleva al incremento de la función normal del receptor, esto ocurre en: adenomas tóxicos tiroideos, hiperplasia tóxica familiar no autoinmune e hipertiroidismo neonatal (169,170). Otras mutaciones ocasionan la inactivación o una disminución de la función de este receptor. Se han descrito mutaciones que confirman la implicación etiológica del TSH-R en la resistencia a la TSH (171,172,173,174,175,176,177,178,179), se trata de

1. INTRODUCCIÓN

mutaciones que se localizan sobretodo en el dominio transmembrana o cerca de él (180). Se han descrito otras mutaciones que conducen a una gran hipoplasia de la glándula tiroidea (124,127,129,130).

II. Defectos de la proteína Gs α : por mutaciones inactivadoras del gen de la proteína Gs α , proteína que se acopla al receptor de TSH. Hay una hiporespuesta a la TSH de expresividad clínica muy variable y que conduce a un hipotiroidismo leve. Es característico que el hipotiroidismo no esté completamente compensado, esto se debe a que la señal de transducción mediada por la proteína Gs está reducida también en las células tirotropas de la hipófisis, donde la TRH también actúa a través de un receptor acoplado a proteínas Gs para estimular la secreción de TSH. La mayoría de niños afectados no son identificados por los programas de cribado porque sus concentraciones de TSH no suelen sobrepasar los límites de normalidad utilizados en estos programas (37). El hipotiroidismo puede ser la primera manifestación de un cuadro clínico que se va completando con el tiempo dando lugar a la osteopatía hereditaria de Albright (181).

2. Defectos de captación-transporte de I: Se han descrito varias mutaciones del gen NIS (182,183,184,185,186). En algunos casos la mutación causa la pérdida de la función del NIS para transportar I (187) y en otros casos origina proteínas defectuosas que no pueden alcanzar la membrana plasmática (40). Las principales mutaciones halladas han sido: V59E, G93R, Q267E, C272X, T354P, G395R, F5515X, Y531X y G543E. Cursa con bocio e hipotiroidismo, compensado o no y sin captación de radioyodo en la gammagrafía. Tampoco hay concentración de I en glándulas salivales ni estómago. El tiroides puede ser inicialmente de tamaño normal para aumentar posteriormente con la edad (73). Las formas clínicas de estas mutaciones son muy heterogéneas variando en función de la ingestión de I (188,189).

3. Defectos de organificación del I: en los defectos de organificación del I, al no ser oxidado y unido a la TG, su concentración en el interior de la célula tiroidea es alta. En esta situación, el uso de inhibidores competitivos del transporte de I, como el perclorato

o el tiocianato, permite identificar la salida de I a la circulación sanguínea. Ésta es la base diagnóstica de este grupo de alteraciones.

I. TPO: Los defectos de la TPO son la causa más frecuente de defectos de síntesis de HT. La forma clínica más frecuente es el defecto total de organificación del I⁻ cuyas características son: disminución de T3 y T4 y elevación de TSH y TG, glándula normotópica con hipercaptación y test de descarga con perclorato positivo. La presencia de bocio, que dependerá de la intensidad del bloqueo, aparece en los casos diagnosticados tardíamente, sin haberse descrito en ningún RN (180). Se han encontrado varias mutaciones en el gen que codifica la TPO en pacientes con HC (11,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208). La mayoría de las mutaciones se hallan en los exones 8, 9 y 10.

II. Sistema generador de (H₂O₂): Figueiredo (209) describió el caso de dos hermanos con HC con bocio y test de descarga de perclorato positivo en los que estudios de la actividad enzimática de los tejidos tiroideos indicaron que la causa del defecto de organificación era una disminución de la actividad de la oxidasa del tiroides. Moreno (210,211,212) ha encontrado mutaciones en el gen THOX2 en pacientes con HC con defecto de organificación del I, en homocigosis en casos de hipotiroidismo permanente y en heterocigosis en casos transitorios.

4. Defectos de síntesis de TG: los defectos de síntesis de TG pueden dar desde un hipotiroidismo leve a muy intenso junto a un bocio congénito grande (213). Los niveles de TG son bajos en los casos de que se trate de una insuficiencia cuantitativa pero en los pacientes con defectos cualitativos pueden ser normales o incluso elevados. Suele haber yodoproteínas anormales en el suero, especialmente albúmina, y se excretan yodopéptidos de bajo peso molecular por orina. La captación de radioyodo está aumentada y el test de descarga con perclorato es negativo. Se han descrito varias mutaciones en el gen de la TG (214,215,216,217,218,219,220,221,222). La transmisión suele ser autosómica recesiva pero se ha descrito algún caso de herencia autosómica dominante (223). El análisis molecular de varias

1. INTRODUCCIÓN

mutaciones del gen de la TG encontradas en pacientes con HC ponen de manifiesto que algunas de estas alteraciones dan lugar a una disrupción de la estructura tridimensional de la TG que imposibilita que pueda alcanzar el folículo y queda atrapada en el retículo endoplásmico. Estos defectos de síntesis de TG podrían incluirse dentro de las denominadas enfermedades de depósito del retículo endoplásmico (224,225,226,227,228). En algún caso la deficiencia de TG se ha atribuido a una baja expresión del factor de transcripción TTF1 ya que este factor de transcripción activa el gen de la TG (229).

5. Defectos de desyodación: Los defectos de desyodación conducen a una pérdida excesiva de I por vía renal en forma de MIT y DIT y a un hipotiroidismo que puede remedar el de la deficiencia de I: bocio con captación tiroidea elevada y aumento de DIT en orina. La expresión clínica dependerá mucho del contenido de I de la dieta, incluso la administración de I en cantidades suficientes para compensar las pérdidas puede restablecer un estado eutiorideo (230,231).

Se ha descrito un caso de hipotiroidismo grave debido a un aumento de la actividad de la yodotironina desyodasa tipo III procedente de hemangiomas hepáticos masivos (232).

6. Defectos en el transporte de sulfatos: Mutaciones en el gen de la pendrina causan el síndrome de Pendred que cursa con sordera neurosensorial e hipotiroidismo (41,233). La sordera se debe a un defecto morfológico coclear conocido como malformación de Mondini que consiste en una hipoplasia de la región apical de la cóclea. En los estudios de imagen se ven los acueductos vestibulares grandes (83). El hipotiroidismo es leve y suele manifestarse en la adolescencia. El bocio se halla en el 50% de los casos descritos, sobretodo cuando el diagnóstico se realiza tardíamente en la infancia o adolescencia. Los valores de TG están elevados y el test de perclorato es positivo. Se han descrito varias familias afectas de síndrome de Pendred con mutaciones en el gen de la pendrina (234,235,236,237,238,239). El fenotipo puede ser variable dentro de una misma familia (240).

1.II.1.2.2. Hipotiroidismo Congénito transitorio

Se trata de una hipofunción tiroidea que se normaliza en un periodo de tiempo variable según la etiología e intensidad del trastorno.

El hipotiroidismo transitorio es mucho más frecuente en Europa (1/200 - 1/8000 RN) que en América del Norte (1/50000 RN (89)). En España representa el 11,1% de los casos detectados por el programa de cribado neonatal.

Las causas del HC transitorio son:

1.II.1.2.2.1. Yatrógenas

a) Exceso de I: por utilización de productos yodados en (241,242):

- la gestación: (yoduro potásico para el tratamiento del asma bronquial (243) o la enfermedad de Graves, amiodarona). Es poco frecuente, puede ocasionar un bocio voluminoso que puede llegar a ser causa de hidramnios.
- el parto: polivinil-pirrolidona yodada (polividona yodada) como desinfectante de la zona perineal o abdominal (244). La piel del adulto es muy permeable al I de la polividona yodada por lo que la utilización de antisépticos yodados para la preparación perineal de la madre y las curas de la episiotomía produce una importante sobrecarga yodada a la madre. La excreción elevada de I por la leche materna como expresión de su yodemia también elevada, es responsable de la sobrecarga yodada de los RN que lactan (245,246).
- el recién nacido: polividona yodada y contrastes radiológicos que contengan I. Se ha visto que la aplicación de polividona yodada en el muñón umbilical de los RN se acompaña de un aumento significativo de hipertirotrópinemia transitoria y de hipotiroidismo transitorio (244,245,247). La polividona yodada también se utiliza en pincelaciones para la colocación de catéteres y en los lavados mediastínicos después de la cirugía cardiaca. También se utilizan compuestos yodados como contraste en el cateterismo de las cardiopatías congénitas (248,249,250,251,252,253).

Se ha comprobado que al dejar de utilizar los antisépticos yodados en el RN y durante el embarazo, parto y lactancia se reduce a la mitad la cifra de hipertirotrópinemia (254).

1. INTRODUCCIÓN

Siempre debe tenerse en cuenta la gran diferencia existente entre las cantidades mínimas necesarias de I (200-300 mcg en la embarazada) y las cantidades potencialmente nocivas (1ml de Betadine® equivale a unos 100000 mcg).

El efecto nocivo se produce por fallo al escape del efecto Wolf Chaikoff. El tiroides del RN, especialmente del prematuro, es más sensible al exceso de I que el de los adultos.

El riesgo de un bloqueo de la glándula del neonato depende en gran medida de la ingestión de I materna. Cuando ésta ha sido insuficiente, el aclaramiento de I por la glándula tiroides del niño así como su tamaño aumentan de forma considerable. Al volver a llegar I en cantidades adecuadas o altas no disminuye rápidamente la excesiva vascularización de la glándula ni la captación aumentada de I. Hay un desfase temporal importante por lo que al llegarle una cantidad excesiva de I, la glándula acumula una proporción mayor que en el caso de un RN sin carencia anterior de I. Esto contribuye a que se observe un bloqueo de la glándula con dosis de I que no resultan excesivas cuando la población tiene una ingestión adecuada del mismo. Los efectos bloqueadores del I se ven potenciados cuando se superpone a una cierta deficiencia de I, la inmadurez de la glándula del prematuro. Por todo esto en muchos países europeos el hipotiroidismo neonatal por exceso de I es mucho más frecuente que en Japón y en Estados Unidos donde la ingestión de I de la población es más alta (30).

Por otro lado en Japón sugieren (255) que el HC relacionado con una ingestión de I excesiva durante el embarazo, en algunos casos puede no ser tan transitorio.

b) Fármacos antitiroideos: los fármacos antitiroideos propiltiouracilo, metimazol y carbimazol atraviesan la placenta y pueden bloquear la función del tiroides fetal.

1.II.1.2.2.2. Por carencia de yodo

Las consecuencias de la deficiencia de I dependen del grado de la misma y de la fase del desarrollo humano en el que se produce. Pueden ir desde el cretinismo endémico, comentado anteriormente, al hipotiroidismo primario congénito transitorio.

Los llamados falsos positivos en el cribado neonatal (elevación transitoria de TSH) están inversamente relacionados con la ingestión de I y representan una alteración muy transitoria de la función

tiroidea. En esta situación la función tiroidea de los adultos no se modifica, lo que confirma que los recién nacidos son más sensibles que los adultos a los efectos de la carencia de I.

1.II.1.2.2.3. Prematuridad

El trastorno de la función tiroidea más frecuente en el RN pretérmino es la hipotiroxinemia transitoria, asociada a niveles de TSH anormalmente bajos y de etiología multifactorial (inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, patologías asociadas, tratamiento con dopamina y corticoides, cese de la transferencia materna de HT, carencia o exceso de I).

Los RN pretérmino sanos de 30-36 semanas de gestación presentan una función tiroidea similar a la de los RN a término sanos, pero cuando presentan patología pueden desarrollar hipotiroxinemia (256). En los RN pretérmino de menos de 30 semanas de gestación la incidencia de hipotiroxinemia es mayor (257).

Por otra parte la sobrecarga yodada es más frecuente en el RN pretérmino que en el a término (258,259).

Diferentes estudios muestran que el aporte de I que reciben los pretérmino es inferior a los 30 mcgr/Kg/d recomendados, especialmente los que reciben nutrición parenteral o lactancia artificial (29). Se han comunicado distintos resultados respecto si el aumento de la suplementación de I mejora la función tiroidea (260,261).

1.II.1.2.2.4. Mutaciones

Se han descrito mutaciones en el NIS y en THOX2 como causa de HC transitorio.

- NIS: la proteína NIS está implicada en el HC transitorio que se produce por fallo del "escape" del efecto Wolff-Chaikoff.
- THOX2: se han encontrado mutaciones en el gen de THOX2 en heterocigosis en casos con HC transitorio (210).

1.II.1.2.2.5. Causas inmunológicas

Por paso transplacentario de anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales, TBII o TRAB. Todos los hipotiroidismos descritos de esta etiología han sido transitorios y se han producido en hijos de

1. INTRODUCCIÓN

madres afectas de enfermedad tiroidea autoinmune, aunque a veces ésta pueda pasar desapercibida durante el embarazo (262,263). El grado de elevación del título de anticuerpos bloqueadores se relaciona con la gravedad bioquímica del hipotiroidismo. El paso transplacentario de estos anticuerpos se produce a partir de la semana 16 de gestación, por lo tanto el desarrollo del tiroides fetal será correcto y la ecografía detectará un tiroides de tamaño y situación normales. Mientras el título de anticuerpos sea alto, la gammagrafía no visualizará la glándula tiroides.

1.II.4.3. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERIFÉRICO

El hipotiroidismo periférico está producido por resistencia a las HT de los tejidos diana por defectos del receptor (264). En los casos descritos (265) se debe a alteraciones del TR β , se trata de mutaciones autosómicas dominantes en el TR β que ejercen un efecto dominante negativo. También se ha descrito una familia con pérdida de los 2 alelos de TR β (266).

Las manifestaciones clínicas, a veces contradictorias, dependerán de la proporción relativa de receptores α y β en cada tejido. En la hipófisis, al predominar las formas α existirá un incremento de TSH con aumento de T4 y T3 circulantes. En el hígado habrá tendencia a las manifestaciones típicas del hipotiroidismo y en el corazón, al existir una concentración relativa alta de TR α , el aumento de HT circulantes producirá la taquicardia típica del hipertiroidismo. Desde el punto de vista analítico cursa con TSH elevada o inapropiadamente normal y HT libres elevadas. La intensidad de los síntomas es muy variable, desde anomalías bioquímicas aisladas hasta bocio, signos de hipotiroidismo e hipertiroidismo, talla corta, retraso de la maduración ósea y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (267).

Últimamente se han descrito casos familiares sin relación al locus TR β (268,269).

1.II.2. Historia natural del hipotiroidismo congénito

En el periodo neonatal la mayoría de los niños con HC tienen una apariencia clínica normal. Solo en un 5% de los pacientes atireósicos puede sospecharse el diagnóstico por sus manifestaciones clínicas.

Dussault ideó un índice clínico de hipotiroidismo a partir de la puntuación de los síntomas presentes en el RN (Tabla 1.4). Este índice fue elaborado teniendo en cuenta la relativa frecuencia de un determinado signo o síntoma en un grupo de 40 RN

Tabla 1.4. Índice clínico de Dussault

Problemas alimentarios	0,9
Hernia umbilical	0,8
Hipotonía	0,9
Estreñimiento	1,0
Macroglosia	1,1
Inactividad	1,1
Piel fría	1,1
Piel seca	1,4
Fontanela post. > 0,5 mm ²	1,4
Facies típica	2,8
Total	12,5

hipotiroideos frente un grupo de 40 RN sanos. A cada signo o síntoma se le asigna un índice parcial derivado del logaritmo del cociente de la frecuencia relativa entre los dos grupos. La puntuación máxima es de 12,5 y se considera significativo un índice superior a 4. La facies típica hipotiroidea es una facies tosca, con párpados y labios tumefactos, nariz corta, con base deprimida y orificios dirigidos hacia delante. Dicha facies se produce por acumulación de ácido hialurónico que altera la composición de la piel, fija el agua y produce el mixedema característico.

Las manifestaciones gastrointestinales habitualmente son en forma de dificultad para la alimentación, distensión abdominal y estreñimiento. Se han descrito 2 casos de hipomotilidad gastrointestinal grave con intolerancia para la alimentación secundaria al HC (270).

Entre los signos tempranos típicos del HC hay el llanto ronco. Se han estudiado los patrones acústicos del llanto de los RN con HC en el momento de diagnóstico y después de iniciar el tratamiento encontrando unas frecuencias más bajas que no cambian al iniciar el tratamiento (271).

1. INTRODUCCIÓN

Los RN con HC tienen una mayor incidencia de ictericia prolongada. El embarazo y el parto no presentan diferencias respecto a la población general pero tienen una mayor incidencia de enfermedad neonatal y anomalías congénitas (114).

Si el niño no es tratado aparece en el lactante y en la edad escolar un cuadro clínico muy característico (Fig.1.10):

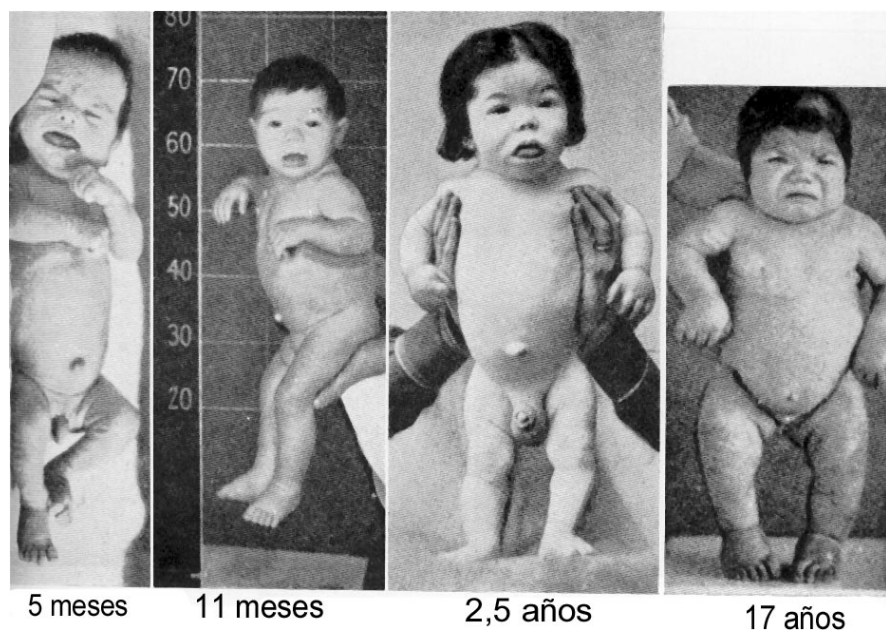


Fig.1.10. HC no tratado. Las características son más evidentes a medida que progresa la edad.
De: Lawson Wilkins MD. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia. Edición española. Barcelona: Editorial Espax;1966 (Cortesía Dr. Vicens-Calvet).

1. Retraso del crecimiento y desarrollo: talla baja que se va acentuando con la edad y con extremidades cortas. Hay un retraso de la maduración ósea más acusado que el retraso de talla. También hay retraso en la dentición.
2. Retraso mental que se manifiesta precozmente con somnolencia y retraso de las adquisiciones psicomotoras. Puede haber desde un retraso mental profundo a casos más leves solo evidenciados por trastornos del aprendizaje. También se pueden observar trastornos neurológicos como paraparesia espástica, hiporeflexia tendinosa, temblor, incoordinación motora y crisis convulsivas. Hay pacientes

con hipotonía muscular marcada y otros con musculatura desarrollada o hipertonia (síndrome de Ocher-Debré-Semelaigue)

3. Facies típica, cejas poco pobladas, macrocefalia. Llanto ronco (producido por el mixedema) y respiración ruidosa. Cuello corto con almohadillas de grasa supraclavicular. Cabello seco, áspero y escaso. Piel seca, fría y gruesa, aspecto de cutis marmorata. Manos anchas con dedos gruesos. Cifosis dorsal relacionada con una deformidad en cuña de las últimas vértebras dorsales o primeras lumbares. Abdomen prominente por hipotonía de la pared y con hernia umbilical frecuente.
4. Alteraciones funcionales propias de la deficiencia de HT:
 - Bradicardia y disminución del volumen minuto cardíaco como consecuencia de la pérdida del efecto inotrópico y cronotrópico positivos.
 - Disminución de la actividad peristáltica que se manifiesta como estreñimiento.
 - Anemia como consecuencia de la disminución del requerimiento de oxígeno y menor producción de eritropoyetina.
 - Hipercolesterolemia.
 - Retraso puberal.
5. El bocio puede estar presente en función de la etiología: en la falta de captación y transporte del I, en la deficiencia de organificación del I y en la falta de síntesis de TG donde el bocio suele ser precoz y grande. En los otros casos puede estar ausente al nacer debido al papel protector de la T4 materna.
6. A largo plazo el hipotiroidismo puede producir un síndrome radiológico caracterizado por:
 - Disgenesia epifisaria: punteado escaso y diseminado de los núcleos de osificación observado en aquellas epífisis en desarrollo durante la fase hipotiroidea.
 - Alteraciones vertebrales características: doble contorno de las vértebras, platispondilia, espacios intervertebrales anchos, grandes muescas anteriores, retraso en el desarrollo de las apófisis vertebrales y en ocasiones, deformidades de las

1. INTRODUCCIÓN

últimas vértebras dorsales y primeras lumbares (sobretudo la segunda) adoptando forma cuneiforme, de anzuelo o gancho.

- En el cráneo destaca el retraso en el cierre de las suturas y fontanelas, incompleta diferenciación de la pared craneal en tablas y diploe, presencia de huesos wormianos, escaso desarrollo de los senos paranasales y agrandamiento de la silla turca.
- Retraso en el desarrollo dentario.

1.II.3. Diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito. Aportación de los programas de cribado

El HC es el prototipo de enfermedad en el que se demuestra la necesidad y utilidad de su cribado sistemático neonatal. Según Wilson y Jungner (1970) las enfermedades objeto de cribado se tienen que seleccionar en función de los siguientes criterios:

1. La enfermedad que se quiere detectar tiene que constituir un problema de salud importante.
2. Tiene que haber un tratamiento eficaz.
3. Hay que disponer de los medios apropiados y suficientes para el diagnóstico y tratamiento.
4. La patología buscada debe poder ser detectada en la fase presintomática o al inicio de la clínica.
5. Tiene que haber una prueba válida.
6. La prueba tiene que ser aceptada por la población.
7. La historia natural de la enfermedad tiene que ser conocida.
8. Hay que acordar previamente a quién se considerará enfermo.
9. El coste de la búsqueda de los casos no puede ser desproporcionado con relación al gasto sanitario global.
10. Debe de asegurarse la continuidad de la aplicación.

En los años 1970-1971 aparecen las primeras publicaciones mostrando que si el HC se trata precozmente (antes de los 3 meses) mejora mucho el desarrollo intelectual (272,273). Estudios piloto en los años 70

demonstraron que el cribado sistemático para HC en sangre seca de los RN era factible (64,274,275,276) y en Canadá se desarrolla una técnica de RIA para determinar T4 en sangre seca en papel de filtro. Los primeros trabajos del grupo de Québec no fueron aceptados para ser presentados en reuniones científicas (reunión internacional de la Sociedad de Endocrinología de 1972) ni para ser publicados en revistas (Clinical Chemistry o The New England Journal of Medicine) por juzgarlos irrelevantes. Un año más tarde, pero, publicaron una editorial sobre la importancia del tema (277). En 1973 se publicó el primer trabajo de este grupo (278) y en abril de 1974 se inicia el primer programa de cribado masivo para el HC en Québec (279). Posteriormente se establecieron otros programas en Nueva Inglaterra, Oregón y Francia (1981). Concomitantemente se desarrolló un método de análisis de TSH para sangre seca en papel de filtro (280).

En España, en 1968, se inicia en la Universidad de Granada, el primer programa de detección precoz de metabolopatías. En 1969 la Diputación de Barcelona inicia el segundo programa español. En 1977 el Real Patronato aprueba el Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. A partir de este momento se comienza la puesta en marcha de algunos centros de detección, de manera que ya en 1980 existen 10 centros cuya cobertura es del 25% de los RN.

En 1982 se realizan las transferencias en materia de prevención, se disuelve el Plan Nacional de Prevención y se ponen en marcha nuevos centros de detección a lo largo de las diferentes Comunidades Autónomas hasta llegar a la situación actual en la que existen 20 centros de detección precoz neonatal, localizados en dieciséis Comunidades Autónomas. Los 20 centros nacionales de detección precoz neonatal están coordinados por la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo de la Sociedad Española De Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

La cobertura actual de la detección precoz del HC en España es del 99,9% de los RN.

En Catalunya el programa de detección precoz del HC se inició en 1982 y en el año 1983 se formó en el Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron una comisión para el diagnóstico definitivo y seguimiento de estos pacientes.

Actualmente se están desarrollando los programas en países menos desarrollados como México (281), Irán (282), Turquía (283) y China (284,285).

1. INTRODUCCIÓN

El cribado se hace a todos los RN mediante la toma de una muestra de sangre del talón. La extracción se realiza partir de las 48 horas de vida (si se hace antes puede haber falsos positivos por la elevación fisiológica de la TSH) y antes del quinto día de vida. Se pincha con una lanceta estéril en uno de los laterales del talón y se deja que la sangre que sale de la herida forme una gota gruesa con la que se impregna un cartón cromatográfico.

Las guías para el programa de cribado de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomiendan una cobertura óptima de los laboratorios de cribado de 100000 RN por año y no menos de 50000 para conseguir una buena relación coste/beneficio y datos suficientes para los controles de calidad y análisis estadísticos. Recomiendan también que los laboratorios de cribado participen en programas de control de calidad nacionales y europeos (286,287).

El método de cribado puede basarse en (288,8,156):

1. Determinación de los niveles de TSH y determinación de T4 en los casos de TSH elevada. Tiene una gran especificidad pero tiene el inconveniente que no detecta los hipotiroidismos hipotálamo-hipofisarios (1/50000-100000), las carencias congénitas de TBG (1/5000-10000) ni las elevaciones tardías de TSH (1/100000). No obstante, la carencia de TBG requiere solo seguimiento y el HC hipotálamo-hipofisario no se acompaña de retraso mental salvo el producido por la patología acompañante. Las muestras tomadas antes de las 48 horas de vida pueden dar falsos positivos. Los primeros tests de que se dispuso para determinar la TSH no eran muy sensibles (289), pero las nuevas técnicas ofrecen una mayor sensibilidad para diferenciar la TSH normal de la patológica. Puede servir también para controlar el aporte de I en la población, factor que puede ser importante en muchos países europeos que son todavía deficientes en I (286). Se utiliza en Europa, Japón y Australia.
2. Determinación de los niveles de T4 y en los casos con niveles bajos de T4 determinación de la TSH. Es más sensible pero menos específico. Detecta los casos de HC primario y también identifica los casos de carencia de TBG o los hipotiroidismos hipotálamo-hipofisarios. Este programa puede identificar también los casos de hipertiroxinemia. Para asegurarse la identificación de los niños

con HC con niveles bajos-normales de T4 el punto de corte de la T4 para testar la TSH debe estar en el intervalo de la normalidad (centil 10-20) ya que con un centil más bajo pueden perderse casos de HC con T4 normal y TSH elevada (ectopias sobretodo). Se utiliza en muchos programas de Estados Unidos (Nueva Inglaterra, Oregón, Texas).

La determinación sistemática de T4 y TSH es posible (290,291), incluso en Holanda se recomienda la determinación de T4, TSH y TG ya que permite el diagnóstico del HC central y aumenta la detección del HC primario.

Hay varios factores que se asocian a un aumento retrasado de la TSH y que justifican la toma de una segunda muestra, a los 14 días, para el cribado del HC o la monitorización de la función del tiroides (292,293):

- Prematuros de menos de 32 semanas.
- RN de muy bajo peso: hay trabajos con diversas opiniones en este grupo de niños, algunos aconsejan una segunda muestra (294) y otros no lo consideran necesario (295).
- RN que reciben tratamiento con dopamina o glucocorticoides ya que estos fármacos disminuyen la liberación de TSH (296,297).
- RN que precisan una transfusión o exsanguinotransfusión: si la toma de la muestra no puede realizarse antes, debe tomarse una segunda muestra cuando se recuperen (298).
- RN que reciben compuestos yodados (antisépticos, contrastes yodados, amiodarona).

1.II.4. Diagnóstico definitivo del hipotiroidismo congénito

Los casos positivos del test de detección precoz deben ser valorados para confirmar el diagnóstico basándose en:

1. INTRODUCCIÓN

1. Anamnesis:

- Antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, autoinmunes, consanguinidad, embarazos anteriores.
- Embarazo: enfermedades intercurrentes, exposición al I (fármacos, contrastes yodados, antisépticos yodados).
- Parto: edad gestacional, modo de parto, Apgar, complicaciones, reanimación.
- Periodo perinatal: alimentación, ictericia prolongada.

2. Exploración física:

Búsqueda de síntomas y signos clínicos orientativos de HC y cálculo del índice clínico.

3. Estudio analítico:

- Valores séricos de T4, T4 libre y TSH (286): determinan el estado de la función tiroidea. La T4 está disminuida salvo en el caso del síndrome de resistencia generalizada a las HT. La determinación de TSH es la más sensible, es la que se altera más precozmente. Hay una variación considerable en la gravedad bioquímica del hipotiroidismo en niños detectados por el cribado y esta variación está relacionada con el tipo de alteración tiroidea. En general los casos de agenesia se asocian a un hipotiroidismo más grave (114).
- Valor sérico de la TG: es un marcador más exacto que la gammagrafía tiroidea de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. Su concentración se correlaciona con la cantidad de tejido tiroideo (299).
- Anticuerpos antitiroideos a la madre y al RN.

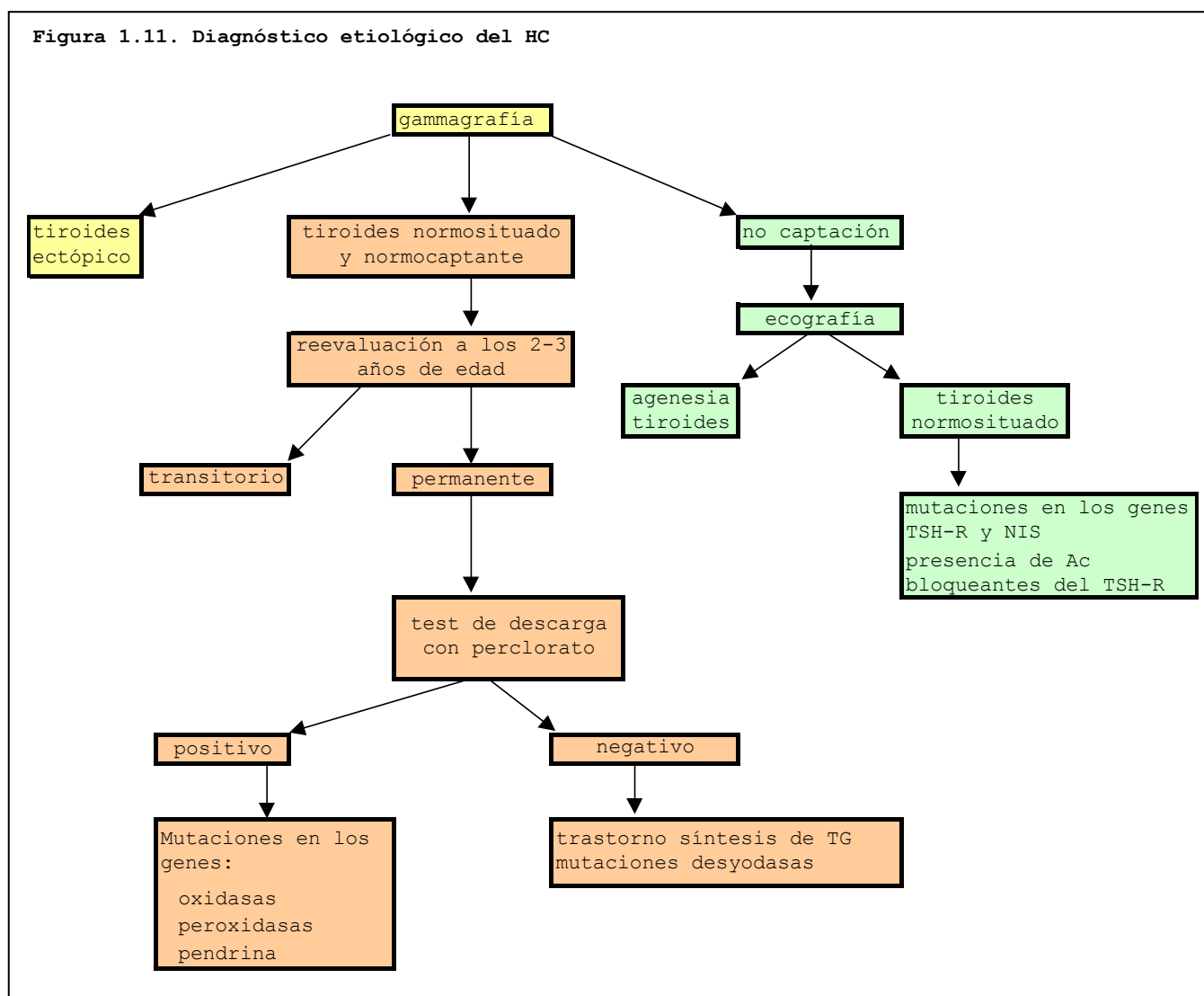
4. Estudios de imagen:

- Gammagrafía tiroidea: con $^{123}\text{I-Na}$ o $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Se utiliza para diagnosticar la existencia o no de glándula tiroides así como su tamaño y forma. La imagen en la gammagrafía depende del tamaño del tiroides y de la captación del isótopo. La calidad de la imagen de la gammagrafía con ^{123}I es mayor a la de la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ya que la radioactividad del ^{123}I está concentrada en el tejido

tiroideo. El ^{99m}Tc se acumula más en las glándulas salivares y se excreta con la saliva en la cavidad oral pero tiene las ventajas de ser más accesible y más económico. Ninguno de los dos se considera responsable de aumentar la frecuencia de tumores (6,300,301,299,288,302).

- Ecografía: permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula. Es un método puramente morfológico. Varios estudios han determinado el volumen normal del tiroides del RN (303,304) por ecografía encontrando un amplio rango ya que el 90% se sitúan entre 0,38 y 1,42 ml, han visto que se correlaciona con la superficie corporal. La ecografía da información adicional a la obtenida por la gammagrafía respecto a la anatomía del tiroides, objetiva mejor el desarrollo endotorácico o pretraqueal de un bocio y puede detectar la presencia de quistes (305,306). La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de tiroides ectópico es inferior a la de la gammagrafía (299,307,308) y su fiabilidad depende de la experiencia del ecografista. Radiografía de la rodilla: para valorar el retraso de la maduración ósea. La epífisis femoral inferior osifica hacia la semana 36 de gestación y la tibial superior hacia la 38. El cuboide del pie hacia la 40. En el periodo neonatal la mejor forma de medir la maduración ósea es a partir del cálculo de la superficie en mm^2 de los núcleos epifisarios de la rodilla en una radiografía de frente. La superficie de estos núcleos de osificación se correlacionan con los niveles de T4 y pueden considerarse, sobretodo el núcleo epifisario femoral inferior, como un criterio de gravedad y antigüedad del hipotiroidismo (310,311,312). Algunos autores sugieren que la ecografía es una alternativa válida a la radiografía para valorar la maduración ósea (313).

En los casos positivos en el test de detección precoz debe, en primer lugar, confirmarse la situación del hipotiroidismo por la determinación sérica de T4, total o libre, y TSH. Posteriormente debe practicarse una gammagrafía lo más precoz posible para iniciar el estudio etiológico (Fig. 1.11).



Si la gammagrafía demuestra un tiroides ectópico se confirma el hipotiroidismo permanente.

Si la imagen del tiroides es normal en la gammagrafía debe iniciarse el tratamiento y a los 2-3 años de edad, una vez completado el desarrollo cerebral, estos casos deben de ser reevaluados. Para ello se suspende el tratamiento durante 4 semanas y se determinan los niveles de T4 y TSH (286,288,287,314) para valorar si son casos transitorios o permanentes. Los casos transitorios fueron prematuros y/o recibieron una sobrecarga de I con mayor frecuencia (315,316). Si el hipotiroidismo es permanente debe estudiarse un defecto en la síntesis de HT mediante el test de descarga con perclorato. Si el test de perclorato es positivo deben de buscarse mutaciones en los genes de las oxidasas, peroxidasas y pendrina. Si es negativo deben

investigarse trastornos en la síntesis de TG y mutaciones en las desyodasas. Desde que se han identificado mutaciones específicas en todos estos genes, el test de descarga con perclorato ha perdido parte de su papel en el diagnóstico de las dishormonogénesis pero todavía tiene su importancia para establecer la gravedad del trastorno (307). En los casos en los que no hay captación en la gammagrafía debe practicarse una ecografía. Si no se encuentra glándula tiroidea se confirma la aplasia o agenesia del tiroides. Algunos autores indican en estos casos una tomografía computadorizada para asegurar el diagnóstico (317). Si la imagen ecográfica del tiroides es normal debe pensarse en: defecto del receptor para TSH, presencia de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH o defectos en el transporte de I (mutaciones en el gen NIS).

Si el diagnóstico definitivo no puede realizarse en las primeras 24 horas debe iniciarse el tratamiento (287). El tratamiento con L-inhíbe la TSH e interfiere con la captación del radionúcleo por lo que no tiene sentido practicar una gammagrafía una vez iniciado el tratamiento, sobretodo pasados los 7 días del mismo (288). Estos casos deben ser reevaluados también a los 2-3 años de edad para establecer el carácter permanente o no del hipotiroidismo.

Los casos con resultado positivo en el test de cribado pero que presentan unas determinaciones analíticas normales en el momento de confirmar el diagnóstico son considerados transitorios y no precisan tratamiento. Cuando se ha estudiado posteriormente la función tiroidea de los casos transitorios se ha visto que tienen un mayor riesgo de padecer hipotiroidismo subclínico en la infancia por lo que se aconseja también un seguimiento (318).

1.II.5. Tratamiento

El HC se trata con L-tiroxina sódica, vía oral una vez al día, unos 30 minutos antes de la toma de alimento. Algunos autores han recomendado el uso de T3 y T4 ya que la T3 es la hormona biológicamente activa pero no se ha demostrado que esta combinación presente ninguna ventaja significativa (319,320), probablemente debido a que la T3 cerebral deriva de la monodesyodación local de T4.

1. INTRODUCCIÓN

La dosificación inicial recomendada, que es aquella que permita una rápida normalización de los valores séricos de T4, se ha ido incrementando a lo largo de los años. Desde el año 1990, la Academia Americana de Pediatría (288) y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (287) recomiendan una dosificación inicial de 10 a 15 mcgr/Kg/d. Con estas dosificaciones se consigue normalizar la T4 antes de las dos semanas (321,322,286,320,323,324). De todas formas la dosificación inicial óptima de L-tiroxina sigue siendo motivo de discusión. Con dosificaciones más altas los niveles de T4 se normalizan antes y esto puede tener un efecto sobre el desarrollo cognitivo pero algunos autores refieren que los estudios que se han desarrollado sobre este tema no pueden considerarse concluyentes (325,326). Un estudio sugiere incluso que dosificaciones más altas conducen a problemas de conducta posteriores (327). En Francia (328) con una dosificación inicial de 7,9 mcgr/Kg/d normalizan los niveles de FT4 en 15 días e indican que, aunque un subgrupo de pacientes pueda requerir dosificaciones más altas, una dosificación inicial de 7,5-8,0 con determinaciones repetidas de FT4 y TSH es adecuada para el tratamiento de la mayoría de niños con HC.

Posteriormente las dosificaciones se van ajustando en función de la respuesta clínica y la determinación sérica de T4 o LT4 y TSH. El primer control debe realizarse a las dos semanas y el segundo a las 4 semanas del inicio del tratamiento. Posteriormente deben realizarse controles cada 1-2 meses durante el primer semestre, cada 2-3 meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los 3 años y a partir de entonces cada 4-6 meses y a las 4 semanas si se modifica la dosificación. Los análisis se realizan manteniendo un intervalo mínimo entre la toma de la medicación y la extracción de sangre de 12 horas.

La maduración ósea también es un parámetro de ajuste terapéutico, se aconseja estudiarla a los 12 meses de edad y posteriormente cada 2-3 años si el crecimiento es normal.

Las dosificaciones son decrecientes con la edad e individualizadas en cada paciente. Como orientación, en la tabla 1.5 se muestran las dosificaciones más habituales según edad y peso.

Tabla 1.5. Dosis de L-tiroxina (mcg/Kg/d) según edad.

edad	tiroxina
0 - 3 meses	10 - 15
3 - 12 meses	7 - 10
1 - 5 años	5 - 7
6 - 12 años	3 - 4
12 - 16 años	2 - 4
> 16 años	2 - 3

Durante los tres primeros años de vida el objetivo del tratamiento es mantener niveles de T4 en el límite alto de la normalidad para la edad y una TSH baja (<5mUI/ml) pero detectable (156,329). Las concentraciones plasmáticas de T3 y T4 alcanzan valores normales pocos días después de empezar el tratamiento, en cambio la normalización de la TSH plasmática tiene lugar al cabo de unas 5 semanas. Por eso durante los primeros meses de tratamiento, la monitorización analítica del valor sérico de TSH no sirve para valorar si hay que aumentar la dosificación (330), pero posteriormente es el parámetro más sensible. La dosificación de T4 debe de evitar tanto una excesiva frenación de la TSH como valores por encima del intervalo normal (309). A veces se encuentran valores de TSH elevados con T4 y T3 normales. Algunos autores consideran que esto se debe a una inmadurez del mecanismo de retrocontrol en la secreción de TSH debida al hipotiroidismo fetal o perinatal (321,331,332,333). Otros concluyen que el retrocontrol negativo hipotálamo-hipofiso-tiroideo es normal, que la TSH elevada se debe a un tratamiento insuficiente y que se puede normalizar con dosificaciones más altas de L-tiroxina (156,334,335,336,337,338).

Se han valorado los posibles efectos secundarios del tratamiento con dosificaciones elevadas de L-tiroxina y algunos autores han visto que aunque es beneficioso para el desarrollo intelectual de los niños con HC, puede asociarse con mayores problemas de comportamiento (339,340), que otros autores no encuentran (341). También se ha demostrado que si los niveles plasmáticos de T3 permanecen normales a pesar de tener niveles altos de T4 en plasma durante los primeros meses de vida, no hay síntomas de hipertiroidismo ni aceleración de la EO (322,342). Los

1. INTRODUCCIÓN

adultos en tratamiento con dosificaciones supresoras de L-tiroxina tienen un relativo descenso de la masa ósea. Se ha estudiado la densidad mineral ósea en niños con HC que fueron tratados con una dosificación inicial de L-tiroxina de 7,5 a 8,5 mgr/Kg/d sin encontrar diferencias respecto a los grupos control (343,344,345). Se tendrán que comprobar estos datos en los niños que han recibido dosificaciones iniciales más altas. Una dosificación de T4 excesiva durante un periodo de varias semanas o meses puede dar lugar a craneosinostosis (346).

Las fórmulas adaptadas de soja (347,348,349,350) y tratamientos con hierro y carbonato cálcico (351) pueden interferir la absorción de L-tiroxina. Se necesita una mayor monitorización de LT4 y TSH en estos casos ya que pueden precisar mayores dosificaciones de L-tiroxina.

1.II.6. Evolución

1.II.6.1. CRECIMIENTO Y DESARROLLO FÍSICO

El crecimiento y desarrollo puberal de los niños con HC detectados por los programas de detección precoz se produce dentro de los límites de la normalidad. Alcanzan una talla final normal con relación a la población de referencia y que correlaciona con la talla parental (352,353,354,355,356,357,358,359,360,361).

Algunos autores han apreciado una obesidad relativa a partir de los 4 años (357,360). Ésta no se relaciona con un mal tratamiento sino más bien a una relación incorrecta afectiva padres-hijos que resulta en una sobrealimentación.

Los niños con HC presentan un aumento del perímetro craneal que se normaliza con el tratamiento sustitutivo. Los estudios de imagen del sistema nervioso central son normales. Este fenómeno puede deberse al diferente impacto que tienen las HT sobre la maduración de la base del cráneo y de la calota (353,342).

La EO, retrasada al principio, se corrige antes de los dos años con el tratamiento adecuado para seguir posteriormente una evolución dentro de los límites de la normalidad (366,360).

No se han encontrado diferencias en la densidad mineral ósea entre los niños con HC tratados y un grupo control. Al igual que en la población general los mayores determinantes de la densidad ósea son el peso y la ingestión de calcio (343,362).

1.II.6.2. DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO

La primera demostración que el desarrollo intelectual de los niños con HC diagnosticados y tratados de forma precoz era mejor que el observado previamente la encontramos en un estudio publicado en 1981 en "The New England Congenital Hypothyroidism Collaborative" de un grupo de 63 niños con HC tratados a la edad de 25 días (363).

Los resultados obtenidos en los diversos programas han demostrado que se ha conseguido el objetivo principal, evitar el retraso mental. Los casos detectados y tratados de forma precoz tienen globalmente un CI normal (88,364).

A medida que los recién nacidos detectados de forma precoz han crecido y han sido valorados psicológicamente se ha observado que estos niños puntúan peor en los tests de inteligencia que el grupo control (365). Estos resultados han sido confirmados por otros programas en Francia (367,368), Italia (369,370,371), Inglaterra (372,373,374,375), Canadá (376,377,378,379,380), Noruega (381,382,383) y Holanda (384). Un metanálisis publicado en 1996 (385) que incluyó 675 pacientes y 570 controles de Norteamérica y Europa mostró una diferencia significativa del CI de 6,3 puntos. El factor de riesgo independiente más importante fue la gravedad del HC (definida por la T4 inicial y EO al diagnóstico) (342,386).

Con los programas de detección precoz persiste el riesgo de pequeños déficits neurocognitivos selectivos debido al periodo de falta de HT que empieza in útero hasta que se alcanza la situación de eutiroidismo. Estos déficits se refieren a alteraciones en (156,60,323):

- Capacidad visuoespacial: se ha relacionado con la maduración ósea al nacer (387).
- Motricidad fina y coordinación visuomotora: hay una mayor prevalencia de déficits en la motricidad fina

1. INTRODUCCIÓN

(385,374,384,388,389,390,386). Se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico (391).

- Área del lenguaje, comprensión de vocabulario: (392) Se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico (393) y también se ha descrito asociación con variables del tratamiento con L-tiroxina (391).
- Área de la memoria: se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico y negativamente con el nivel de T4 al realizar el test (387).
- Área de la atención: se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico y negativamente con el nivel de T4 en el momento del test (394).

Se ha sugerido que pueden producirse alteraciones específicas en áreas cerebrales dependiente de la duración pre y postnatal del hipotiroidismo: el hipotiroidismo prenatal podría alterar áreas parietales posteriores (procesamiento de la localización espacial), el hipotiroidismo postnatal áreas temporales inferiores (proceso de la identificación), mientras que las alteraciones de la atención irían ligadas a disfunción del núcleo caudado y las de la memoria a defectos del hipocampo (60).

El periodo crítico para la memoria y el lenguaje parecen ser los dos primeros meses de vida. El periodo crítico para el desarrollo de las áreas visuoespaciales, visuomotoras y motricidad fina parece ser prenatal (339,395).

Para saber si estos déficits tienen significación clínica y representan un impedimento para el aprendizaje es necesaria la medición del rendimiento escolar.

Algunos autores refieren una función psicoeducacional normal (396,397) y que el rendimiento escolar está sobretodo influenciado por el nivel socioprofesional de los padres. En Noruega (391) pero, la proporción de niños con HC que acaban los estudios secundarios es menor que en la población general y los que no los acaban son sobretodo los que recibieron una dosificación inicial de L-tiroxina más baja. Otros autores refieren también algunas formas de dificultades en el aprendizaje, sobretodo en matemáticas (373,398,383,327,399). Para otros la causa del desarrollo subóptimo en la adolescencia es el mal cumplimiento del tratamiento (400).

Varios estudios muestran que el HC puede relacionarse a otras anomalías del desarrollo no relacionadas con el CI como pueden ser los trastornos del comportamiento y la pérdida de audición neurosensorial.

Aunque algunos autores no encuentran más problemas de comportamiento (401), otros refieren que son más frecuentes que en los grupos control (402). Se han asociado a niveles altos de T4 circulante durante los 3 primeros meses de vida (351) pero en otros estudios no encuentran relación con dosificaciones altas de L-tiroxina (403).

En cuanto a la prevalencia de la pérdida de audición algunos autores describen que ésta es más frecuente en los niños con HC y recomiendan practicar otoemisiones acústicas antes de los 3 meses de edad (287,404). Otros autores no encuentran diferencias significativas en los umbrales auditivos de los niños con HC y los controles (405).

1. INTRODUCCIÓN

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La instauración de un tratamiento temprano en los niños diagnosticados de HC mediante el programa de detección precoz puede condicionar un desarrollo somático similar al de la población normal, aunque no se podrían descartar alteraciones en el desarrollo neurológico y psicológico.

3. OBJETIVOS

Para evaluar la hipótesis de trabajo se han estudiado los casos de HC diagnosticados por el programa de detección precoz en Catalunya desde 1986 a 1997 y que han sido controlados en la unidad de seguimiento del Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron de Barcelona hasta el año 2002.

Objetivos:

1. Conocer la intensidad y duración del hipotiroidismo durante el periodo neonatal hasta que se alcanzan valores de HT similares a la población normal de similar edad.
2. Valorar la dosificación de L-tiroxina administrada y los niveles séricos de T4 y TSH según edad.
3. Valorar la evolución del crecimiento (talla, peso e IMC) y maduración ósea.
4. Valorar el desarrollo puberal.
5. Valorar la evolución neurológica.
6. Valorar la evolución psicológica.
7. Correlacionar la intensidad y duración del hipotiroidismo con el crecimiento, desarrollo puberal, desarrollo neurológico y psicológico.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Características del estudio

El estudio es descriptivo, longitudinal y retrospectivo, de una serie de casos de HC detectados por el programa de detección precoz en Catalunya del año 1986 al año 1997.

4.2. Población objeto de estudio

Todos los casos de HC nacidos en Catalunya desde el año 1986 al año 1997.

4.3. Población de origen

Todos los casos de HC detectados por el programa de detección precoz en Catalunya desde el año 1986 al año 1997 y cuya confirmación diagnóstica y seguimiento se han llevado a cabo en el Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron de Barcelona.

Todos los RN en Catalunya se someten al programa de detección precoz mediante la toma de una muestra de sangre del talón. La extracción se realiza en las clínicas maternas a partir de las 48 horas de vida. Se pincha con una lanceta estéril en uno de los laterales del talón y se deja que la sangre que sale de la herida forme una gota gruesa (Fig. 4.1). Por aproximación a la superficie de la gota de sangre se impregnan los seis círculos

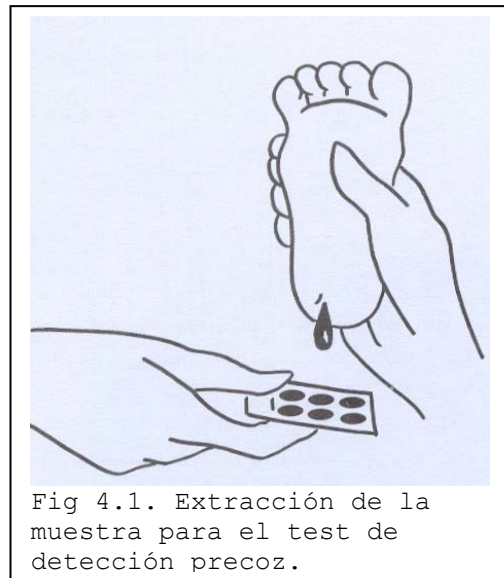
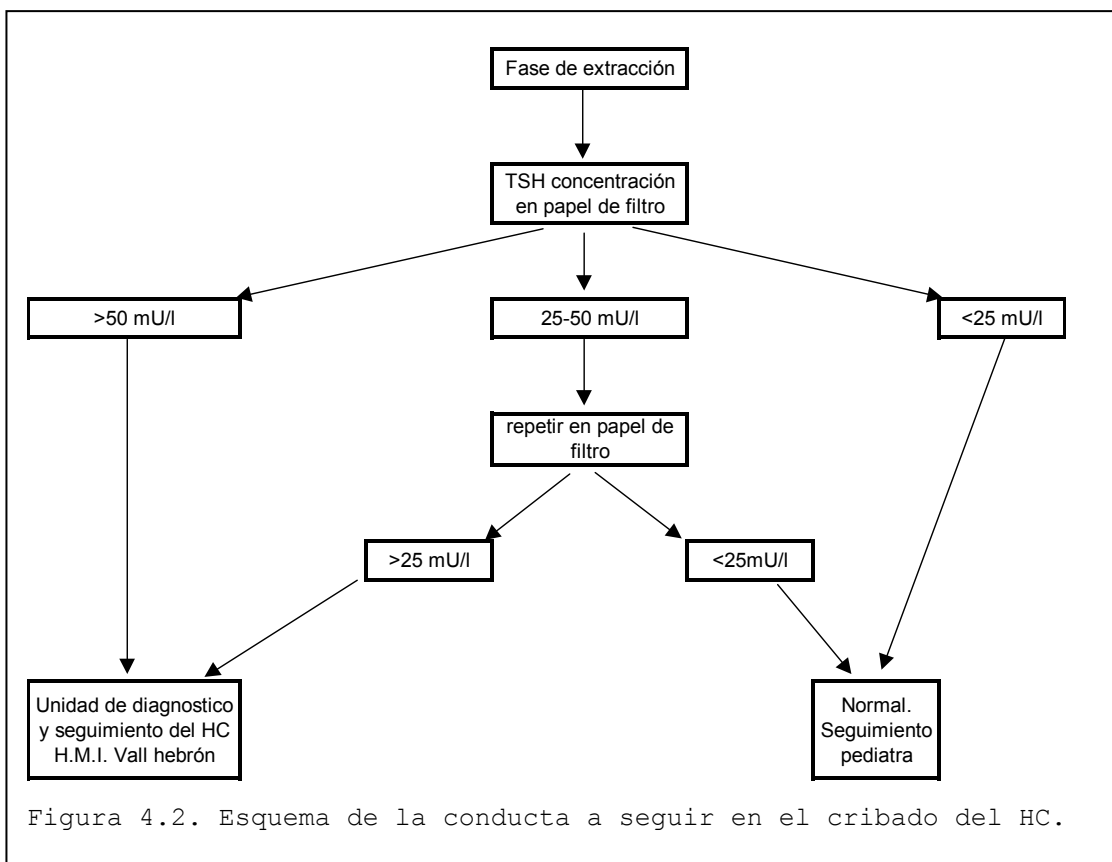


Fig 4.1. Extracción de la muestra para el test de detección precoz.

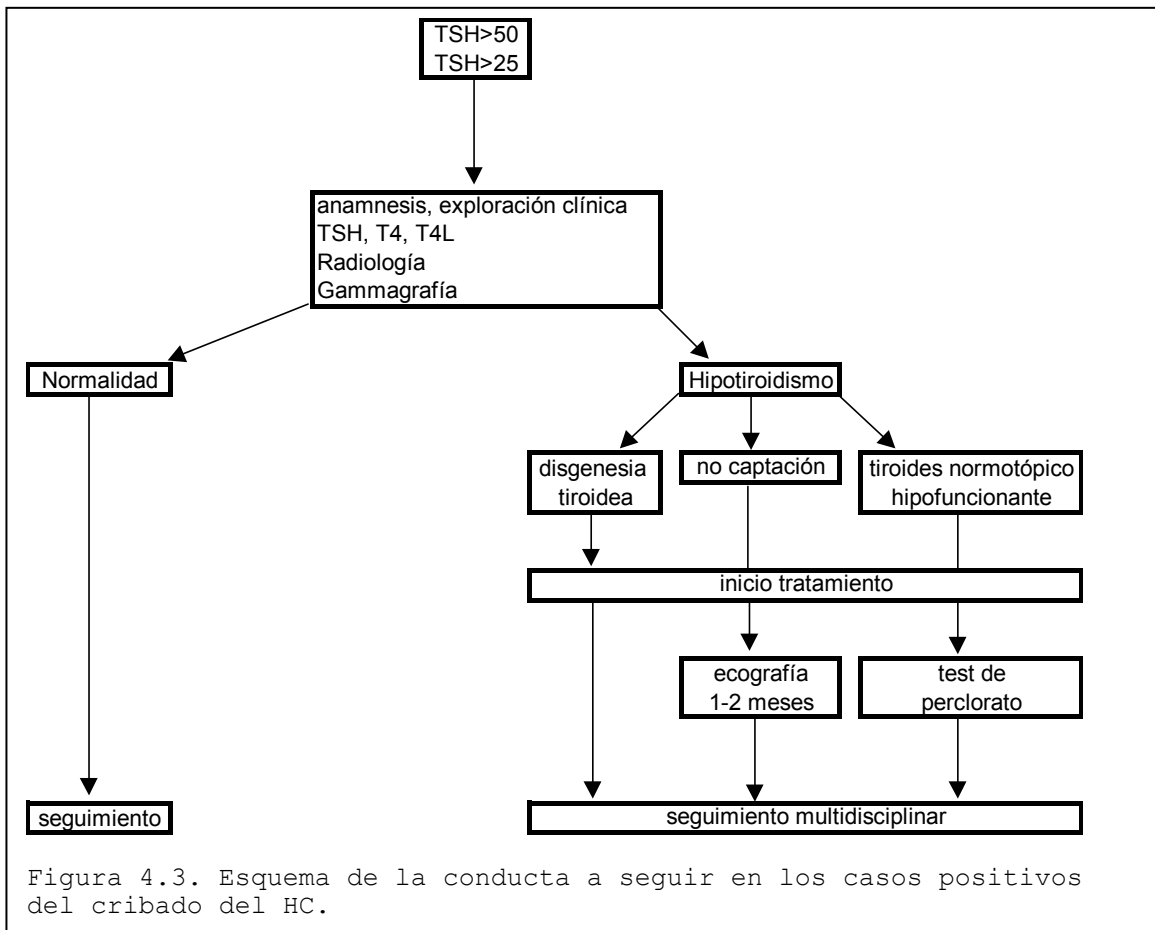
del cartón cromatográfico. Cada círculo debe impregnarse con una sola gota de sangre, así se asegura una distribución regular de los hematíes y del plasma en el soporte de papel. La gota de sangre debe de rellenar completamente el círculo y traspasar al otro lado del cartón cromatográfico. Se deja secar el cartón a temperatura ambiente y se remite al Institut de Bioquímica Clínica para los análisis correspondientes.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

La detección del HC se lleva a cabo en el laboratorio de inmunoensayo, mediante un fluoroinmunoensayo, para valorar cuantitativamente las concentraciones de TSH. Las muestras con valores inferiores a 25 mUI/l se consideran normales. Las que están entre 25 y 50 mUI/l se comprueban con una nueva muestra que se solicita a los padres del RN. Las muestras con valores superiores a 50 mUI/l se consideran casos positivos, son reanalizadas para valorar los niveles de T4 y se remiten al Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron, centro de referencia del HC en Catalunya, para la confirmación diagnóstica y su seguimiento (Fig. 4.2).



Los casos positivos son visitados en el centro de referencia donde, en las 24 horas siguientes al conocimiento del resultado del test de detección precoz se hace una valoración clínica, determinación de TSH y T4 en plasma, gammagrafía de tiroides y estudio de la maduración ósea mediante una radiografía de la rodilla. Los casos con normalidad clínica, hormonal y de la gammagrafía son catalogados de hipotiroidismos transitorios. Cuando se confirma la alteración hormonal se diagnostican de hipotiroidismos permanentes y se inicia tratamiento con L-tiroxina (Fig. 4.3)



Respecto a la población objeto de estudio se pierden los casos que fallecen y los casos que se controlan en otros centros. También puede perderse algún RN que no sea sometido al test de detección precoz, poco probable ya que la cobertura del programa en estos años es superior al 99,9% de los RN.

4.4. Factores selectivos. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Retraso de crecimiento intrauterino: se define como RN con un peso y/o talla al nacer inferior a -2 SDS para la edad gestacional según los estándares de Gairdner y Pearson (406).
- Enfermedades o malformaciones que puedan afectar al crecimiento.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

Se decide excluir del estudio a los niños con otras enfermedades crónicas o malformaciones que puedan afectar al crecimiento debido a que el objetivo del estudio es comparar el crecimiento de los niños con HC con patrones de referencia de niños sanos. En el Anexo I se especifican las características de los casos excluidos.

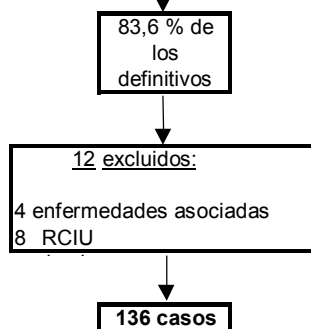
4.5. Muestra real

La muestra real fue la obtenida después de tener en cuenta los factores selectivos antes citados.

En la tabla 4.1. quedan reflejados el número de nacimientos con los casos positivos en el test de detección precoz para el HC en Catalunya durante los años objeto de estudio (1986-1997). De los 354 casos positivos en el test de detección precoz, 113 (31,9%) fueron etiquetados de transitorios en la primera visita y 177 (50%) como hipotiroidismos definitivos (población objeto de estudio). La incidencia del HC definitivo es de 1 por cada 3827 recién nacidos, oscilando entre 1 por cada 2567 y 1 por cada 6041 según los años.

Tabla 4.1. Casos de hipotiroidismo congénito en Catalunya de 1986 a 1997.

AÑO	número de nacimientos	screening +	H. Transitorios	%	H. Definitivos	%	de los definitivos		?	%	Exitus	Definitivos/nº naix.
							Vall d'Hebron	otros				
1986	60409	18			10	55,5	9	1	8	44,4		1/6041
1987	58120	24	2		13	54,2	12	1	9	37,5		1/4471
1988	57842	23			11	47,8	11		12	52,2		1/5258
1989	55849	38	13	34,2	20	52,6	16	4	5	13,2		1/2774
1990	56464	56	31	55,4	22	39,3	21	1	2	3,6	1	1/2567
1991	56162	34	18	52,9	12	35,3	11	1	4	11,8		1/4680
1992	57178	24	5	20,8	14	58,3	8	6	3	12,5	2	1/4084
1993	55745	25	7	28	15	60	12	3	2	8	1	1/3716
1994	54424	26	12	46,2	11	42,3	11		3	11,5		1/4948
1995	53953	35	8	22,9	18	51,4	17	1	8	22,9	1	1/2997
1996	54602	25	6	24	18	72	10	8	1	4		1/3033
1997	56701	26	11	42,3	13	50	10	3	2	7,7		1/4362
total	677449	354	113	31,9	177	50	148	29	59	16,7	5	1/3827



De 59 casos positivos para el test de detección precoz no se ha podido encontrar ninguna información, bien porque fueran casos transitorios que no quedaron adecuadamente registrados o bien porque fueran directamente a otros centros. Estos casos se concentran sobretodo en los tres primeros años objeto de estudio.

De los 177 casos de HC definitivo, 148 (83,6%) han sido controlados en el Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron (población de origen). Se excluyen 12 casos: 4 por enfermedades asociadas y 8 por retraso de crecimiento intrauterino (RCIU).

Los 136 casos restantes corresponden a la muestra real de este trabajo.

4.6. Metodología

Se han recogido los siguientes datos de la historia clínica de los 136 casos objeto de este estudio:

4.6.1. ANAMNESIS

- Antecedentes: de consanguinidad, otros hijos afectados, contrastes yodados en periodo neonatal.
- Talla de los padres y talla diana: la talla diana se calcula a partir de la talla del padre y de la madre según la fórmula: $(\text{Talla padre} + \text{Talla madre})/2 + \text{ó} - 6.5$ según si es niño o niña respectivamente. También se calcula el SDS para la talla diana según Tanner (407,408).
- Datos del RN:
 - Edad de gestación (semanas).
 - Longitud al nacimiento y su SDS en función de la edad gestacional según los estándares de Gairdner-Pearson (406).
 - Peso al nacimiento.

4.6.2. DATOS DE LA PRIMERA VISITA

- Exploración física y anamnesis para valorar el índice clínico de Dussault: aplica una puntuación a la sintomatología presente en el RN (Tabla 4.2). Este índice fue elaborado teniendo en cuenta la relativa frecuencia de un determinado signo o síntoma en un grupo de 40 niños hipotiroideos frente un grupo de 40 RN sanos. A cada signo o síntoma se le asigna un índice parcial derivado de logaritmo del cociente de la frecuencia relativa entre los dos grupos. La puntuación máxima es de 12,5 y se considera significativo un índice superior a 4.

Tabla 4.2. Índice clínico de Dussault

Problemas alimentarios	0,9
Hernia umbilical	0,8
Hipotonia	0,9
Estreñimiento	1,0
Macroglosia	1,1
Inactividad	1,1
Piel fría	1,1
Piel seca	1,4
Fontanela post. > 0,5 mm ²	1,4
Facies típica	2,8
Total	12,5

- T4 inicial (mcg/dl): en suero, mediante técnica de inmunoensayo. El suero o plasma problema se pone en contacto con el reactivo A que contiene anticuerpos antitiroxina, el coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y 8-anilina-1-naftaleno ácido sulfónico (ANS). El ANS aumenta la disociación entre la T4 y sus proteínas transportadoras. Los anticuerpos se unen a la T4 de la muestra. El reactivo B contiene T4 marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La actividad de la enzima disminuye al unirse al anticuerpo, por lo que la concentración de T4 en la muestra puede ser medida en términos de actividad enzimática. La enzima activa convierte el NAD en NADH, produciéndose un cambio en la absorción que puede ser medido por espectrofotometría.
- TSH inicial (mUI/L): en suero, se lleva a cabo mediante un test de IRMA (Ensayo Inmunoradiométrico) basado en un sistema de anticuerpos monoclonales y policlonales. La TSH de la muestra se une por un lado a un anticuerpo policlonal antiTSH marcado con I¹²⁵ en fase líquida y, por otro lado, a un anticuerpo monoclonal

inmovilizado en la pared de un tubo de poliestireno. A continuación se decanta y se cuenta el tubo en un contador gamma. Éste da un número de cuentas determinado que se extrapola a la curva calibrada de TSH. De esta manera se obtiene el valor de TSH presente en la muestra.

- Superficie de los núcleos de osificación de la rodilla: se practica

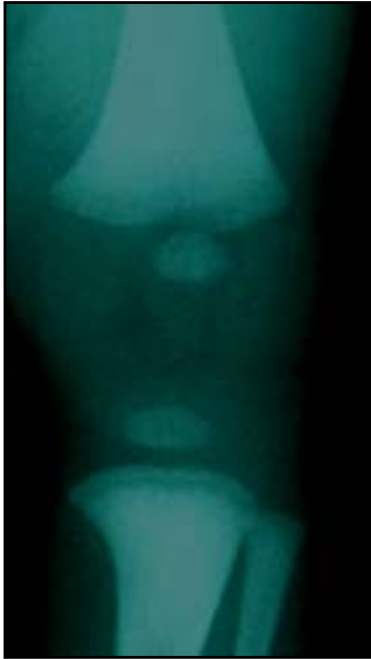


Fig. 4.4. Superficie de los núcleos de osificación de la rodilla.

una radiografía anteroposterior de la rodilla izquierda, con una distancia entre el foco y la placa de 1 metro. Se calcula la superficie de los núcleos de osificación inferior del fémur (núcleo de Beclar) y superior de la tibia (núcleo de Todd) mediante la fórmula (Fig. 4.4):

$$\text{Superficie epifisaria} = \pi * L * l / 4 \text{ mm}^2$$

L corresponde al diámetro mayor y l al menor del núcleo. Puede considerarse un criterio de gravedad y antigüedad del hipotiroidismo prenatal (311) ya que las HT regulan el proceso de mineralización del hueso (56).

- Gammagrafía tiroidea: se basa en la administración endovenosa de pertecnetato ($^{99m}\text{Tc}-\text{O}_4^-$) y obtención de la imagen en gammacámara de 20 a 30 minutos después. La dosificación que se inyecta debe calcularse según el peso del niño, siendo la dosis mínima de 10 MBq y la comparativa de adultos de 80 MBq. Se utiliza la tabla de cálculo de dosificaciones pediátricas elaborada por el Paediatric Task Group de la European Association of Nuclear Medicine. Las imágenes se obtienen en gammacámara, con el niño en decúbito supino, y se utiliza un colimador pin-hole para obtener una buena calidad de imagen. Se obtienen detecciones cervicales anterior y lateral incluyendo la zona mandibular. Los resultados de la gammagrafía tiroidea pueden ser los siguientes (Fig. 4.5):

4. PACIENTES Y MÉTODOS

- Tiroides bilobulado de localización cervical anterior e inferior, con grado de captación tiroidal respecto al fondo vascular aceptable o moderadamente disminuido. Este patrón gammagráfico es sugestivo de glándula tiroidea normal.
- Actividad tiroidea unilobulada o globulosa, localizada en la zona submandibular o en la línea cervical alta: tiroides ectópico o sublingual. La captación respecto al fondo indica groseramente el grado de función de esta glándula.
- Ausencia total de captación tanto en la zona cervical anterior e inferior como en la línea cervical media alta y en el área submandibular.

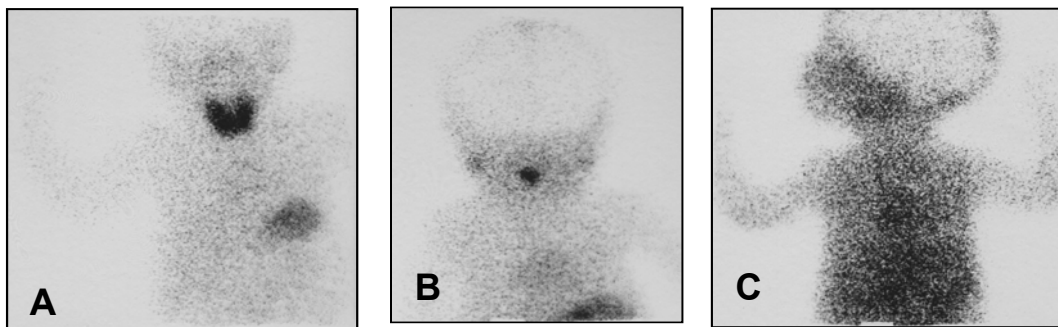
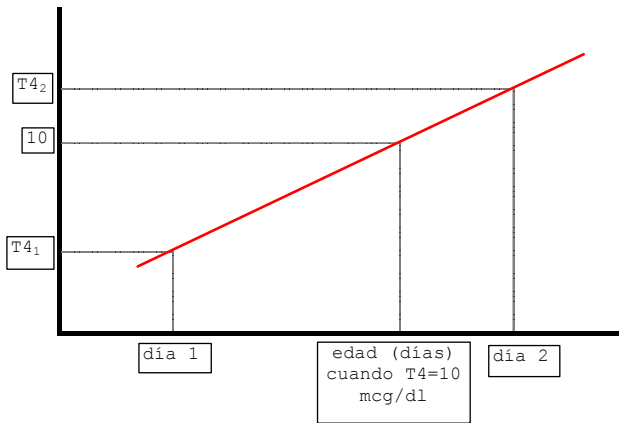


Fig 4.5. Imagen gammagráfica de tiroides normosituado y normocaptante (A), tiroides ectópico (B) y ausencia de captación (C).

- Ecografía: se realiza posteriormente (al mes o dos meses de edad) en los casos en los que no hay captación en la gammagrafía. Diferenciará los casos de agenesia tiroidea de los casos en los que el tiroides está normosituado pero no es captante.
- Días de vida al inicio del tratamiento.
- Dosificación inicial de L-tiroxina por Kg de peso.
- Días de vida cuando T4=10 mcg/dl y T4=12 mcg /dl. Se calculan los días de vida cuando los niveles de T4 alcanzan valores de 10 y 12 mcg/dl según la fórmula de la figura 4.6. Supone una relación lineal entre los niveles de T4 y los días de vida. Se puede definir como la duración del hipotiroidismo postnatal.

Se considera el valor 10 porque era el nivel de T4 que se consideraba normal al inicio de este estudio y 12 porque posteriormente este límite aumentó a 12.



$$\text{edad (días) cuando } T4=10 \text{ mcg/dl} = \frac{(\text{día}2 - \text{día}1) (10 - T4_1)}{T4_2 - T4_1} + \text{día}1$$

Fig. 4.6. Cálculo de la edad (días) cuando la T4 alcanza el valor 10 mcg/dl.

4.6.3. SEGUIMIENTO

Se hace el seguimiento del crecimiento, del tratamiento recibido y del control bioquímico a los 3 meses de edad, a los seis meses de edad, al año y a partir de este momento cada seis meses.

Para la evaluación de los datos de los periodos de 3 meses se consideraron los valores determinados entre un mes y medio antes y un mes y medio después de la EC que centra el periodo. Para los periodos de seis meses se consideraron los valores determinados entre tres meses antes y tres meses después de la EC que centra el periodo. Si existen dos o más determinaciones en un periodo se considera la media de los mismos.

La EC se expresa en edad decimal. Los datos valorados en cada periodo son los que se refieren a continuación.

4.6.3.1. Crecimiento

- Talla: durante los dos primeros años de vida se ha medido la longitud en decúbito supino con un infantómetro Harpenden de la casa Holtain (Fig. 4.7). A partir del segundo año de vida la medición de la talla se hace en ortostatismo con un estadiómetro Harpenden de la casa Holtain (Fig. 4.8). El estadiómetro Harpenden está compuesto por una tabla rígida vertical y otra tabla rígida horizontal. La amplitud va de 600 a 2100 mm, el contador mide en milímetros y la lectura es directa hasta la última unidad.

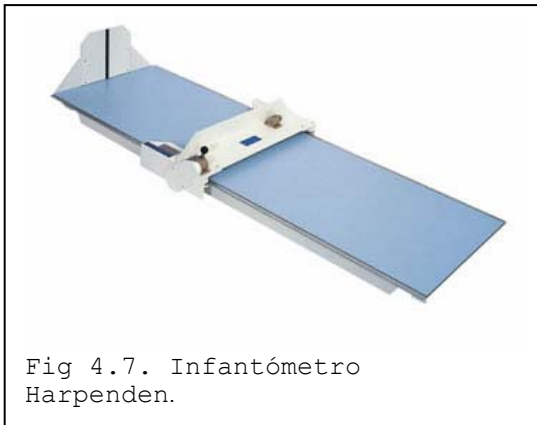


Fig 4.7. Infantómetro Harpenden.



Fig. 4.8. Estadiómetro Harpenden.

Técnica de medida: el sujeto debe estar inmóvil durante la exploración y sus talones, nalgas y espalda deben estar en contacto con la tabla vertical del estadiómetro. Es necesario vigilar que los talones estén en contacto con el plano vertical del estadiómetro. Los maleolos tibiales internos deben estar juntos, pero si el sujeto presenta genu valgo, las rodillas deben estar juntas y los maleolos separados. El sujeto debe estar relajado, con los brazos a lo largo del cuerpo y con las palmas de las manos mirando hacia el cuerpo. La cabeza se coloca de forma que el borde inferior de la órbita del ojo esté en el mismo plano horizontal que el margen superior del meato auditivo

externo. La tabla del estadiómetro desciende hasta tocar la cabeza del sujeto. Para asegurar que la tabla está en contacto con la cabeza y minimizar el efecto del pelo, es necesario poner un peso encima de la tabla de aproximadamente un kilogramo. Cuando el sujeto está en la posición correcta, se le ordena que haga una inspiración profunda para ayudar a estirar la columna vertebral. El estiramiento se ayuda estirando hacia arriba ligeramente la apófisis mastoides. Este estiramiento disminuye los efectos posturales.

- Peso: con una balanza horizontal con sensibilidad de 10 gramos para los niños de menos de 2 años y una báscula seca digital, con sensibilidad de 100 gramos a partir de los 2 años. El sujeto se pesa desnudo o con ropa interior, se sitúa de pie y de frente al eje central de la báscula en el punto medio de la plataforma.
- IMC: se calcula según la fórmula $(P/T^2)/(Pm/Tm^2) \times 100$ (índice de Quetelet). Los pesos y tallas medios (Pm y Tm) son los correspondientes al centil 50 de los estándares de Tanner-Whitehouse para la edad y el sexo.
- VC: cálculo de la velocidad de crecimiento entre cada dos exploraciones distanciadas en un año.

4.6.3.2. Maduración ósea

Se ha estudiado mediante radiografías de la mano y muñeca izquierdas. Se han valorado todas las radiografías practicadas y se ha centrado la edad siguiendo el mismo criterio de la talla y el peso. Se ha comparado el estado madurativo de los diversos huesos del carpo, las epífisis falángeas, cubital y radial con los estándares radiográficos del atlas de Greulich y Pyle (409).

4.6.3.3. Inicio de la pubertad

Se valora por:

- Edad cuando aparece el botón mamario (estadio B2 según Tanner y Marshall) (410,411) en niñas o volumen testicular ≥ 4 ml en niños. Se centra entre la primera visita en la que se detecta el estadio B2 o un volumen testicular ≥ 4 ml y la visita anterior con un periodo máximo de 6 meses. Si el periodo es superior a los 6 meses se considera la edad cuando se detecta el estadio B2 o un volumen testicular ≥ 4 ml.
- Edad cuando tiene lugar el "take off" o despegue de la VC. El "take-off" se define para cada individuo como el punto en el cual, considerando la representación gráfica de la VC, la deceleración del crecimiento cambia a aceleración (Fig. 4.9).

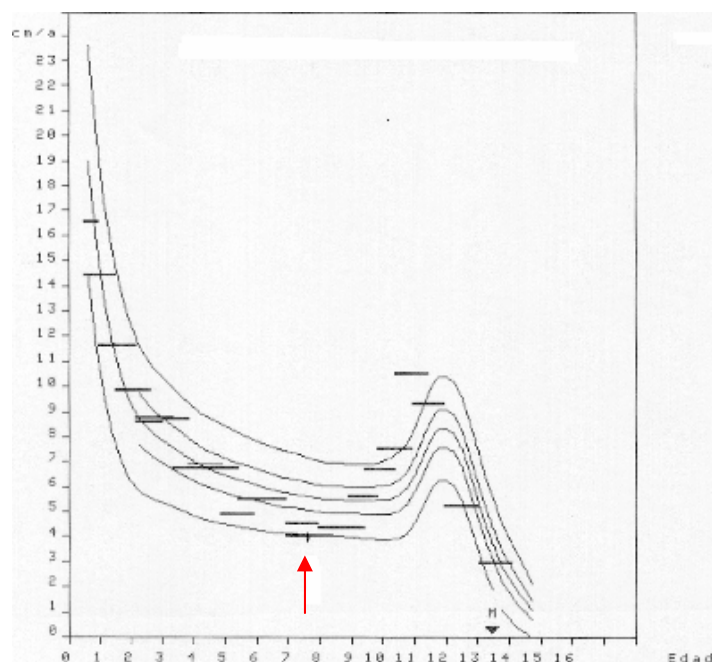


Fig. 4.9. Representación gráfica de la VC para determinar la edad en la que tiene lugar el despegue en la VC.

4.6.3.4. Tratamiento

Para cada uno de los periodos definidos anteriormente se determina la dosificación de L-tiroxina recibida en relación con el peso (dosificación L-tiroxina/Kg). Se calcula como el promedio de la dosificación por el peso al inicio y al final de cada periodo: $(\text{dosificación}/\text{peso1} + \text{dosificación}/\text{peso2}) / 2$, siendo peso1 el peso al inicio y peso2 el peso al final de cada intervalo.

4.6.3.5. Control hormonal

También para cada uno de los periodos definidos anteriormente se registran los valores de las determinaciones séricas de:

- T4 (mcg/dl): mediante técnica de enzimo-inmunoensayo.
- TSH (mUI/L): mediante técnica de RIA.

4.6.3.6. Exploración neurológica

En cada visita se practica una exploración neurológica base y para valorar el desarrollo psicomotor se pasa el test de Llevant, según el protocolo de seguimiento del niño sano del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat de Catalunya (412). Cuando se detecta alguna anomalía el caso se deriva al servicio de neurología para su valoración.

4.6.3.7. Exploración psicológica

Se ha llevado a cabo en el servicio de psiquiatría infantil del Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron mediante entrevista personal dirigida y estructurada. Se consideran los resultados de los tests:

- Escalas McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad (413): tests que miden, a los 4-5 años de edad, diferentes conductas cognitivas y motoras. Consta de 6 escalas:
 - Verbal

4. PACIENTES Y MÉTODOS

- Perceptivo-manipulativa
- Numérica
- General cognitiva
- Memoria
- Motricidad

Estas 6 escalas se sintetizan en una evaluación cognitiva (habilidades verbales, perceptivo-manipulativas y numéricas) y proporciona un índice general cognitivo, una escala de motricidad y otra de memoria.

- Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-R) (414): mide el CI total a partir de 6 años de edad. Se divide en dos grandes escalas que miden habilidades verbales y capacidades de ejecución. Cada una consta de 6 subtests que proporcionan un perfil de diversas habilidades del niño: CI verbal, CI manipulativo y CI global.

4.6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se determina si las distintas variables siguen o no una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Esto es necesario para la adecuada aplicación de las distintas pruebas estadísticas.

4.6.4.1. Estudio del crecimiento y maduración

1) El estadístico media aritmética y DS se utiliza para presentar los resultados de los valores de:

- Talla
- Peso
- IMC

2) Los valores de:

- Talla
- VC
- IMC

son referidos como SDS (Standard Deviation Score), es decir desviaciones típicas o estándar con relación a la media. Consiste en calcular en cuantas desviaciones típicas o estándar se halla el valor problema por encima o por debajo de la media según la fórmula:

$$\text{SDS} = (\text{valor del individuo según EC} - \text{valor medio según EC}) / \text{desviación estándar según EC}$$

- SDS de talla: se calcula a partir de tablas con los estándares longitudinales de Tanner-Whitehouse para la EC y sexo (407,408).
- SDS IMC: se calcula a partir de los estándares de Roland-Cachera (415) (normalizados previa transformación logarítmica), con interpolación lineal entre las filas más próximas de la tabla, según la edad y el sexo. Al no coincidir exactamente estos estándares con los utilizados normalmente de Tanner-Whitehouse un SDS=0 no coincide exactamente con un IMC del 100% (es decir con una talla y un peso en el centil 50) o viceversa, aunque la diferencia es mínima.
- SDS de la VC: El punto medio de cada intervalo se toma como la edad de referencia para los cálculos del SDS de la VC. El SDS de la VC se calcula igual que para la talla pero a partir de tablas con los estándares centrados (pico puberal).

Todos estos cálculos se han realizado con la ayuda del programa informático Target2000.

3) Para la comparación de medias de las siguientes variables se ha aplicado la prueba estadística "t de Student":

- Talla: con los patrones de referencia de Tanner (407,408) y de la población de Barcelona de Carrascosa (416).
- Talla en SDS: con los patrones de referencia de Tanner (407,408).
- VC en SDS: con los patrones de referencia de Tanner (407,408).

4. PACIENTES Y MÉTODOS

- Peso: con los patrones de referencia de la población de Barcelona de Carrascosa (416).
- IMC en SDS: con los patrones de referencia de Roland-Cachera (415) y de la población de Barcelona de Carrascosa (416).

4) Para valorar el inicio de la pubertad:

- Prueba de la Chi al cuadrado para comparar las proporciones de niñas que han iniciado la pubertad (considerando el estadio B2) para cada edad con los valores referidos por Tanner (410,411).
- Comparación de la media de la edad al despegue en la VC con los valores de Tanner (410,411) y Sobradillo mediante la t de Student.

4.6.4.2. Estudio psicológico

- 1) Estudio descriptivo (media, DS) de los resultados de los tests de WISC-R y McCarthy.
- 2) Comparación de medias (T de Student) con los valores de la población de referencia.
- 3) Correlaciones entre los distintos índices de hipotiroidismo prenatal y postnatal y el resultado del test de McCarthy y de WISC-R. (Correlación de Pearson para variables que siguen una distribución normal y de Spearman para las que no siguen una distribución normal).
- 4) Se dividen los casos a los que se les ha pasado el test de McCarthy en dos grupos según el resultado sea igual o mayor a 100 o inferior a 100. Se comparan para los dos grupos las medias de los distintos índices de hipotiroidismo prenatal y postnatal mediante la t de Student cuando $n > 30$ o si las variables siguen una distribución normal y mediante el test de Mann-Whitney cuando no siguen una distribución normal.

- 5) Se dividen los casos a los que se les ha pasado el test de WISC-R en dos grupos según el resultado sea igual o mayor a 100 o inferior a 100. Se comparan para los dos grupos las medias de los distintos índices de hipotiroidismo prenatal y postnatal mediante la t de Student cuando $n > 30$ o si las variables siguen una distribución normal y mediante el test de Mann-Whitney cuando no siguen una distribución normal.

Los cálculos estadísticos se realizan con el programa informático SPSS (Statistical package for Social Sciences) versión 11.0 (SPSS, Inc., Chicago EEUU) para Windows.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

5. *RESULTADOS*

5.1. Valoración inicial

5.1.1. DATOS VALORADOS EN LA PRIMERA VISITA

De los 136 casos 30 (22,1%) son niños y 106 (77,9%) son niñas. Al igual que en todas las estadísticas se observa un claro predominio del HC en el sexo femenino. En la tabla 5.1 pueden verse los resultados de los datos referentes al periodo neonatal (edad de gestación, peso al nacer y longitud al nacer y su SDS) y las tallas de los padres así como la talla diana en SDS.

Tabla 5.1. Datos valorados en la primera visita (I)

	TOTAL			NIÑOS (22,1%)			NIÑAS (77,9%)		
	n	media	DS	n	media	DS	n	media	DS
Edad gestación (sem)	128	40,1	1,90	28	40,2	1,54	100	40,1	1,99
Peso al nacer (Kg)				28	3,51	0,58	96	3,33	0,58
Longitud al nacer (cm)				24	50,3	2,15	88	49,4	2,08
SDS longitud al nacer				24	0,08	0,90	88	-0,37	0,88
Talla padre (cm)	84	172,9	8,05	19	174,2	7,85	65	172,5	8,13
Talla madre (cm)	84	160,0	5,57	16	160,7	4,51	68	159,9	5,80
SDSTalla diana(Tanner)	79	-0,36	0,96	16	-0,12	0,83	63	-0,43	0,99

En la tabla 5.2 se muestran los resultados de los datos obtenidos en la primera visita.

La media de los niveles de TSH fue de 287,12 mUI/L ($\pm 149,58$) en el centro de cribado, los valores fueron más elevados en el Hospital Materno-infantil (305,17 mUI/L $\pm 345,23$). Las DS fueron amplias debido probablemente a la distinta gravedad del HC que presentaban por lo que la TSH es un parámetro útil para el diagnóstico pero no para valorar el grado de afección. Se encuentra una correlación positiva entre la TSH del cribado y la determinada en la primera visita en el hospital (coeficiente de correlación: 0,22, $p < 0,05$).

Lógicamente los valores de T4 muestran una tendencia contraria: en el centro de cribado la media de T4 fue de 3,21 mcg/dl ($\pm 2,16$) y de 3,03 mcg/dl ($\pm 2,99$) en el Hospital Materno-infantil. En este caso también

5. RESULTADOS

las SD fueron amplias y también hay una correlación positiva (coeficiente de correlación: 0,55, $p < 0,01$).

Tabla 5.2. Datos valorados en la primera visita (II)

	n	media	DS	rango
TSH cribado (mUI/L)	136	287,12	149,58	55-794,7
TSH 1ª visita (mUI/L)	107	305,17	345,23	24,4-2455,0
T4 cribado (mcg/dl)	133	3,21	2,16	0,1-13
T4 1ª visita (mcg/dl)	119	3,03	2,99	0-10,7
Índice clínico de Dussault	130	2,49*	2,25	0-11
Sup. núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	128	14,4	14,6	0-60
Sup. núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	128	6,83	11	0-50

* Se considera indicativo de hipotiroidismo a partir de 4

La media de la puntuación en el índice clínico de Dussault fue de 2,49, inferior a 4 que es el valor a partir del cual se considera indicativo de hipotiroidismo. Esto indica que la mayoría de estos niños tenían una apariencia clínica normal.

La superficie de los dos núcleos de osificación de la rodilla es menor que la referida para una población normal (311) con una diferencia estadísticamente significativa en ambos casos (t Student, $p < 0,001$) (Tabla 5.3).

Tabla 5.3. Superficie de los núcleos de osificación de la rodilla

	Rochiccioli 1984 (311)			casos HC			t	p
	n	media	DS	n	media	DS		
Núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	32	26,2	0,8	128	14,4	14,6	4,56	<0,001
Núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	32	13,5	0,4	128	6,83	11,0	3,42	<0,001

Comparación de medias, t de Student

Se han buscado correlaciones entre los distintos parámetros que indican la intensidad y duración del hipotiroidismo (Tabla 5.4). Cuanto mayores son los niveles de TSH y menores los de T4 más afección clínica hay y mayor es el retraso en los núcleos de osificación. Las correlaciones entre todos estos parámetros son estadísticamente significativas a excepción de una: TSH en la primera visita - índice clínico.

Tabla 5.4. Correlaciones entre los datos valorados en la primera visita (Correlación de Spearman)

		Sup. núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	Sup. núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	Índice clínico de Dussault	T4 inicial (mcg/dl)
TSH inicial (mU/L)	coeficiente correlación	-,243*	-,260	-,038	-,297
	sig	,014	,008	,703	,002
	n	103	103	104	107
Sup. núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	coeficiente correlación		,787	-,438	,452
	sig		,000	,000	,000
	n		128	124	113
Sup. núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	coeficiente correlación			-,393	,344
	sig			,000	,000
	n			124	113
Índice clínico de Dussault	coeficiente correlación				-,409
	sig				,000
	n				113

*. La correlación es significativa al nivel 0,05.

5.1.2. RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA

Los resultados de la gammagrafía se muestran en la figura 5.1. En 19 de los 36 casos en los que no hubo captación en la gammagrafía se practicó una ecografía: en 16 casos se confirmó la atireosis, en 2 se encontró un tiroides ectópico y en uno un hemitiroides.

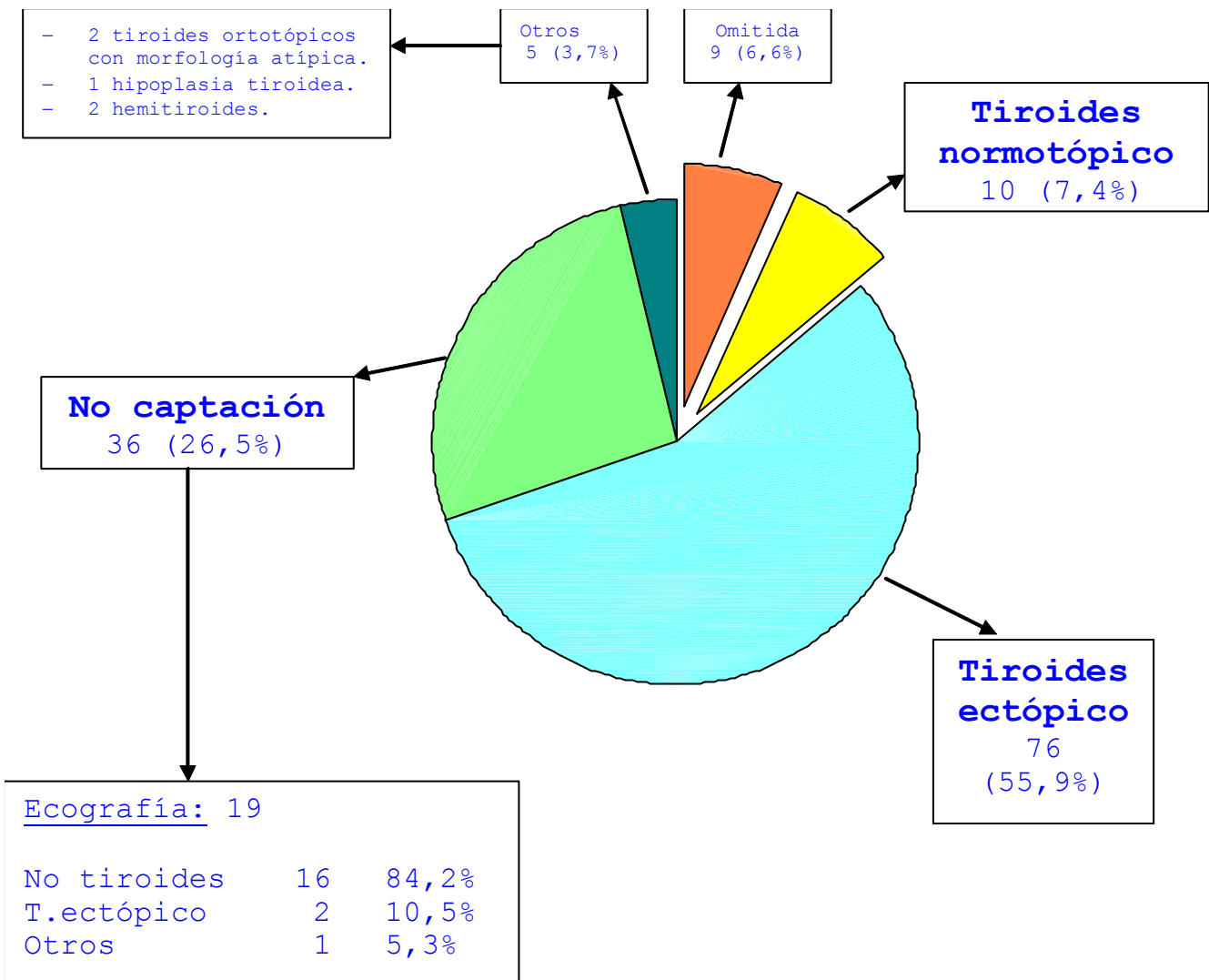


Figura 5.1: Resultados de la gammagrafía.

Las figuras 5.2, 5.3, 5.4 y 5.5 muestran los valores de los principales índices de gravedad del HC en el cribado neonatal y en el Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron (HUMI) de los tres principales grupos de HC según los resultados de la gammagrafía. Se han comparado las medias de los distintos índices de gravedad del hipotiroidismo neonatal valorados (TSH en el cribado y en la primera visita, T4 en el cribado y la primera visita, índice clínico y superficies de los núcleos de osificación de la rodilla) en los tres grupos (no captación, tiroides ectópico y tiroides normotópico) con el test de ANOVA para las variables que siguen una distribución normal y con el test de Kruskal-Wallis para las que no la siguen.

La TSH (fig. 5.2.) presenta unos valores medios más elevados en el grupo de "no captación" con respecto a los otros dos grupos (ectópico, normotópico), tanto en el cribado como en el HUMI. Probablemente debido a la gran dispersión de los valores en los grupos de "no captación" y normotópico, la diferencia solo es estadísticamente significativa en las cifras del cribado neonatal entre el grupo de "no captación" y tiroides ectópico. La amplia variabilidad en el grupo de "no captación" se debe a su gran heterogenicidad como muestra el resultado de la ecografía.

Los valores de T4 (fig. 5.3) son más bajos en el grupo de "no captación". El grupo con niveles más altos de T4 es el de las ectopias, tanto en el cribado como en el HUMI, con diferencias significativas con respecto a los otros dos grupos.

Destaca el hecho que en el grupo de "no captación" y con tiroides normotópico hay una disminución de los valores de T4 entre el cribado neonatal y el HUMI.

En el índice clínico de Dussault (fig. 5.4), el grupo de "no captación" obtiene más puntuación ya que estos presentan un hipotiroidismo más grave ($>TSH$ y $<T4$), con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los otros dos grupos.

También el estudio de la superficie de los núcleos de osificación de la rodilla como muestra de gravedad y duración del hipotiroidismo (fig. 5.5) encontró un mayor retraso en el grupo de "no captación" con diferencias significativas respecto a las ectopias.

5. RESULTADOS

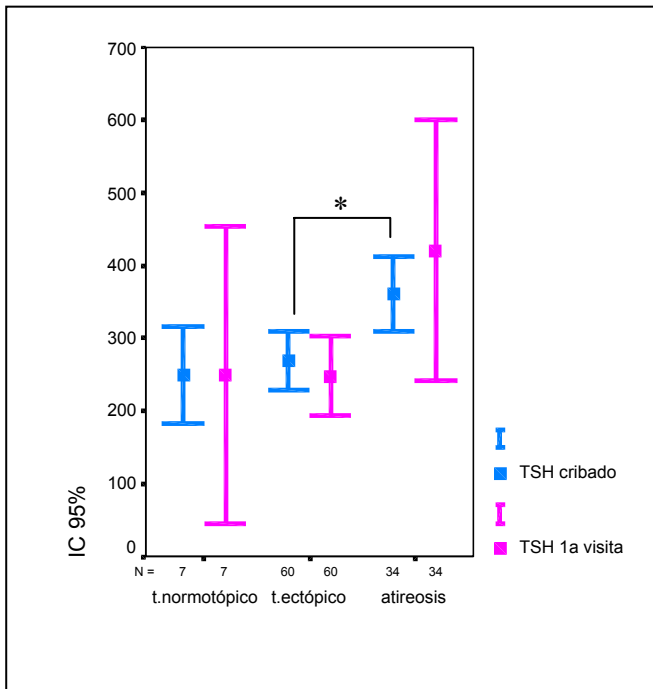


Fig 5.2. Niveles de TSH en el cribado neonatal y en la primera visita en el HUMI en los tres grupos de HC según el resultado de la gammagrafía. (ANOVA para TSH cribado y Kruskal-Wallis para TSH 1ª visita) * p<0,05

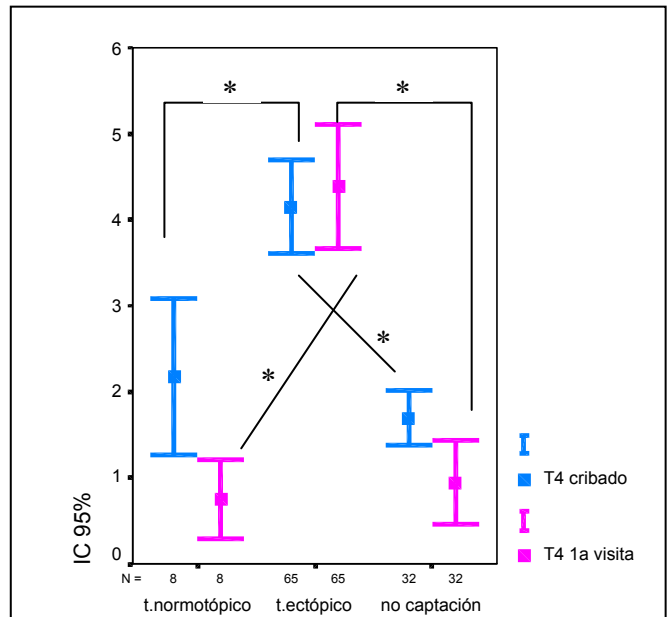


Fig 5.3. Niveles de T4 en el cribado neonatal y en la primera visita en el HUMI en los tres grupos de HC según el resultado de la gammagrafía. (ANOVA para T4 cribado y Kruskal-Wallis para T4 1ª visita) * p<0,05

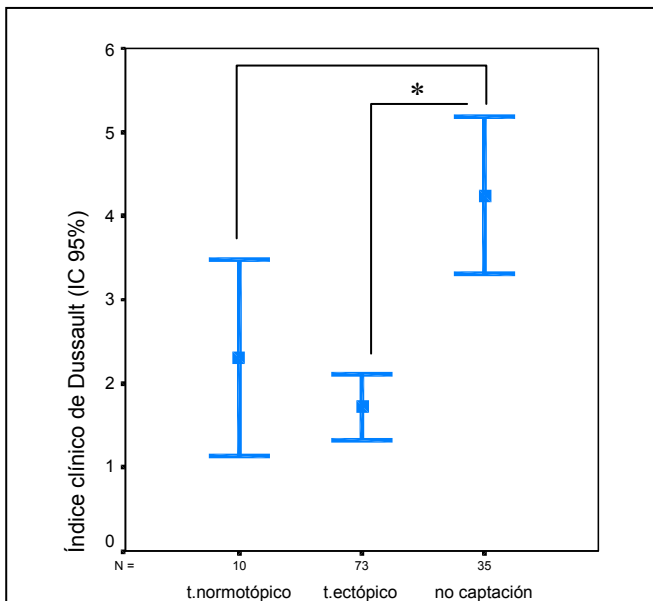


Fig. 5.4. Puntuación del índice clínico de Dussault en los tres grupos de HC según el resultado de la gammagrafía. (Kruskal-Wallis) * p<0,05

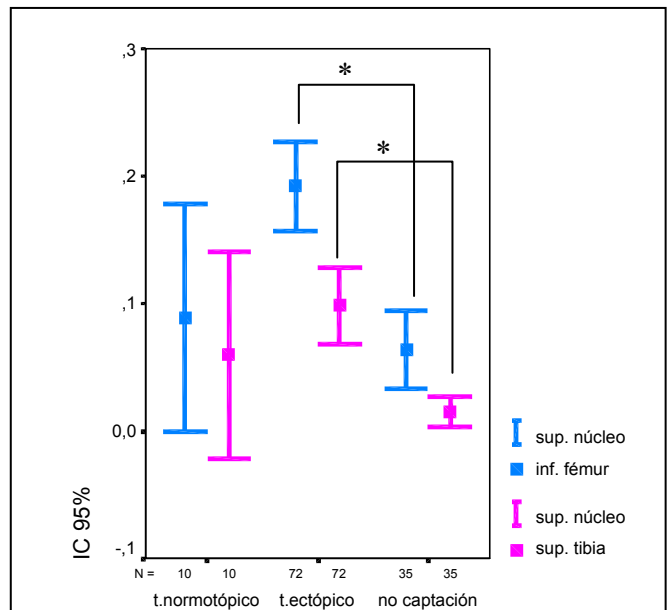


Fig. 5.5. Superficie de los núcleos de osificación de la rodilla en los tres grupos de HC según el resultado de la gammagrafía. (Kruskal-Wallis) * p<0,05

5.1.3. DOSIFICACIÓN INICIAL DE L-TIROXINA

Considerando todos los casos conjuntamente, la dosificación inicial media de L-tiroxina por Kg de peso ha sido de 9,03 mcg/Kg. Si analizamos este resultado a lo largo de los años, (figura 5.6), vemos que la dosificación utilizada ha ido aumentando progresivamente de los 8 a los 9-10 mcg/Kg.

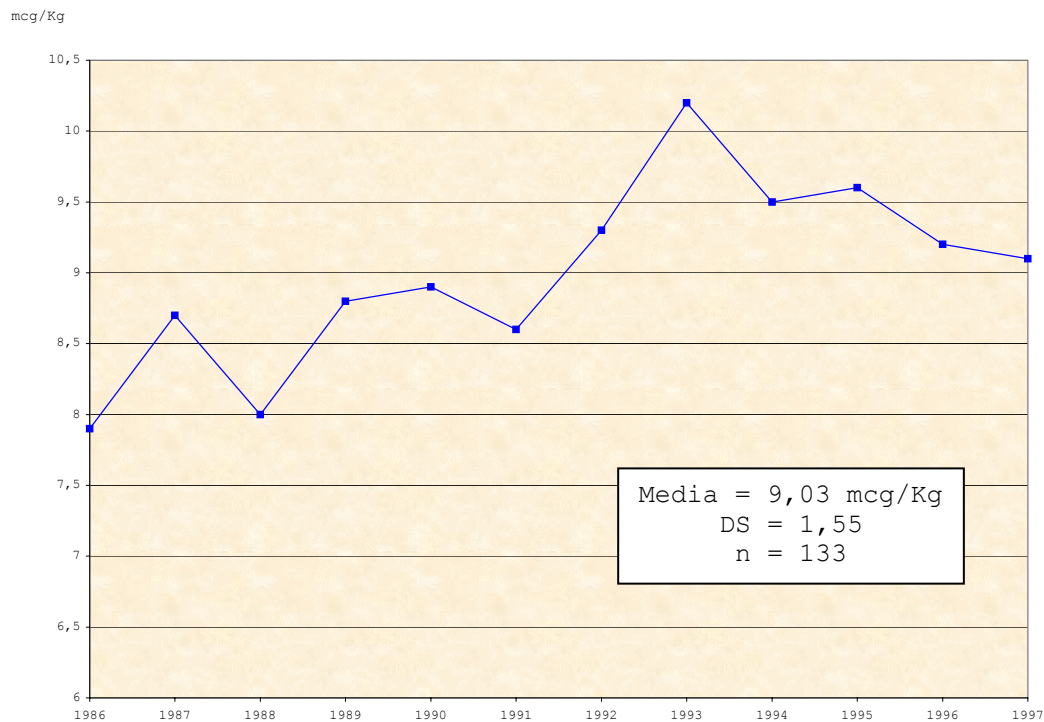


Figura 5.6. Dosificación inicial de L-tiroxina por Kg de peso a lo largo de los años de este estudio.

5.1.4. EDAD EN LA PRIMERA VISITA Y EN EL MOMENTO EN QUE SE NORMALIZA EL HIPOTIROIDISMO

La primera visita en el Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron de los casos positivos del programa de detección precoz tuvo lugar a una edad promedio de 25 días de vida (SD=7,98) (tabla 5.5).

5. RESULTADOS

Tabla 5.5: Edad en la 1ª visita y cuando T4 alcanza valores de 10 y 12 mcg/dl.

	n	media
edad (días) en la 1ª visita	136	25
edad (días) cuando T4=10 mcg/dl	136 (133)	50 (43,6)
edad (días) cuando T4=12 mcg/dl	136 (129)	88,9 (61,2)

El cálculo de los días de vida cuando los niveles de T4 alcanzaron el valor de 10 mcg/dl dio una media de 50 para los 136 casos. Si descartamos los 3 casos más extremos, como muestra el histograma (figura 5.7), la media bajaría a 43,6 días (datos entre paréntesis de la tabla 5.5).

Si se considera cuando los niveles de T4 alcanzaron el valor de 12 mcg/dl, la media fue de 88,9. Si descartamos los 6 valores más extremos, como muestra el histograma (figura 5.8), la media bajaría a 61,2 días (datos entre paréntesis de la tabla 5.5).

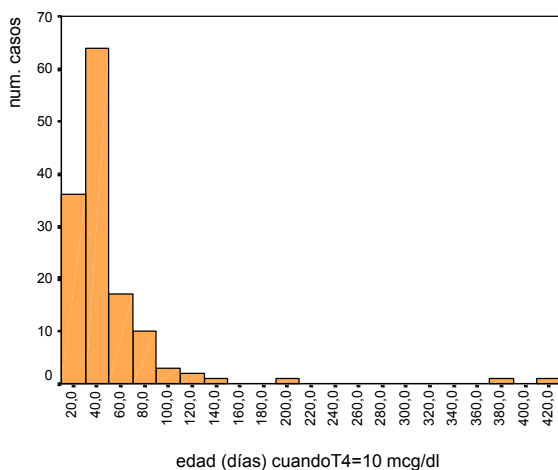


Figura 5.7. Histograma de la edad cuando la T4 alcanza valores de 10 mcg/dl.

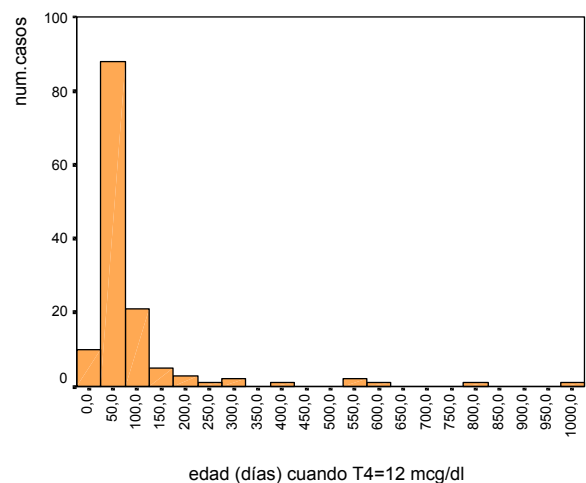


Figura 5.8. Histograma de la edad cuando la T4 alcanza valores de 12 mcg/dl.

Las figuras 5.9A, 5.9B y 5.9C muestran la tendencia de estos resultados a lo largo de los años del estudio. En la figura 5.9A vemos como la media de los días de vida en la primera visita tiene una tendencia, lenta pero constante, a acortarse: pasa de los 28 días en los primeros años a los 20 días a partir del año 1993.

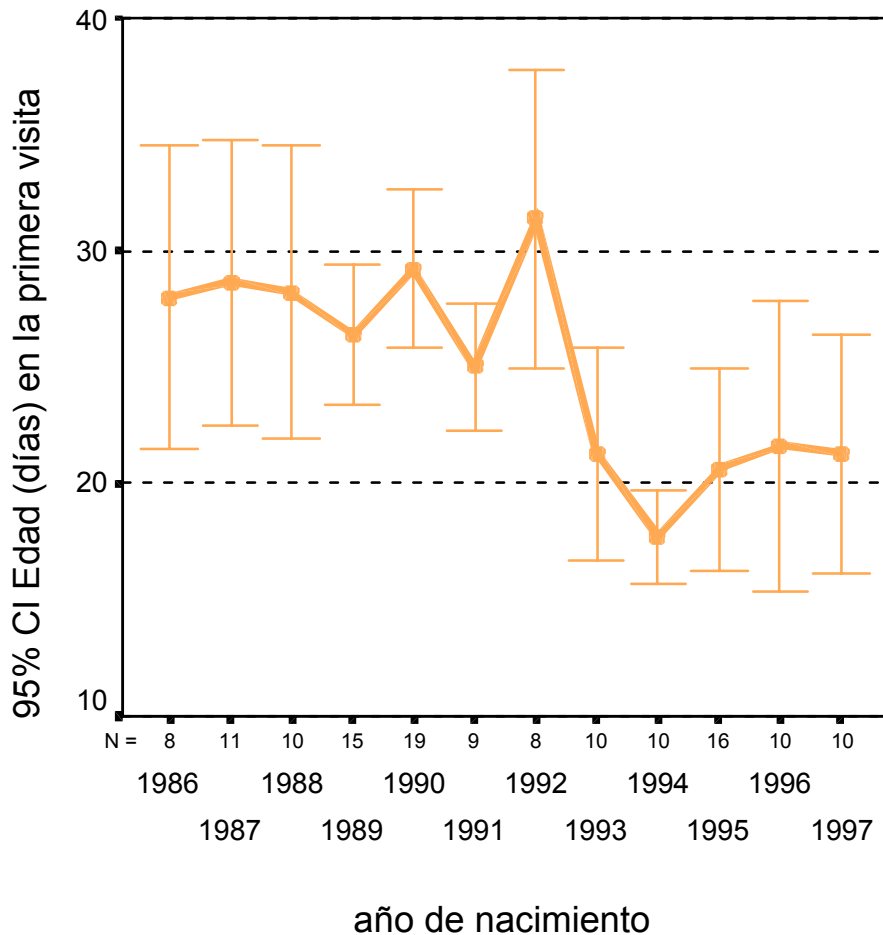


Figura 5.9A. Días de vida en la primera visita para cada año incluido en el estudio.

La evolución de los días de vida cuando se normalizan los valores de T4 es más variable, a pesar de observarse una tendencia a la mejoría durante los 5 primeros años, posteriormente hay una gran variabilidad, sobre todo durante los años 1993 a 1995. En este periodo, si bien se mantiene la tendencia a acortar la edad de inicio del tratamiento, se observa en cambio un incremento de los días de vida en los cuales los valores de T4 alcanzan 10 y 12 mcg/dl debido a unos pocos casos en los que fue muy difícil controlar el tratamiento por problemática familiar y social.

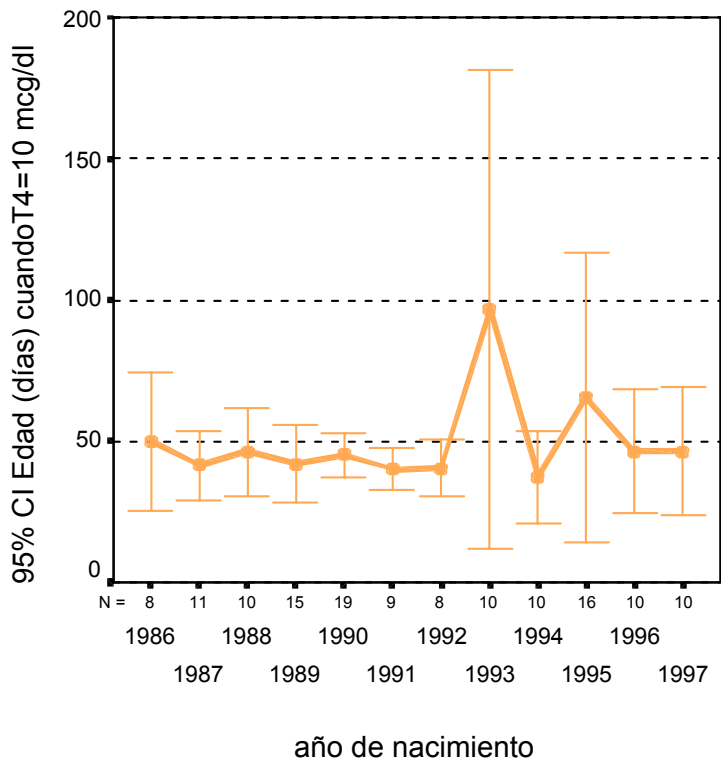


Figura 5.9B. Días de vida en el momento que la T4 alcanza el valor 10 mcg/dl para cada año incluido en el estudio.

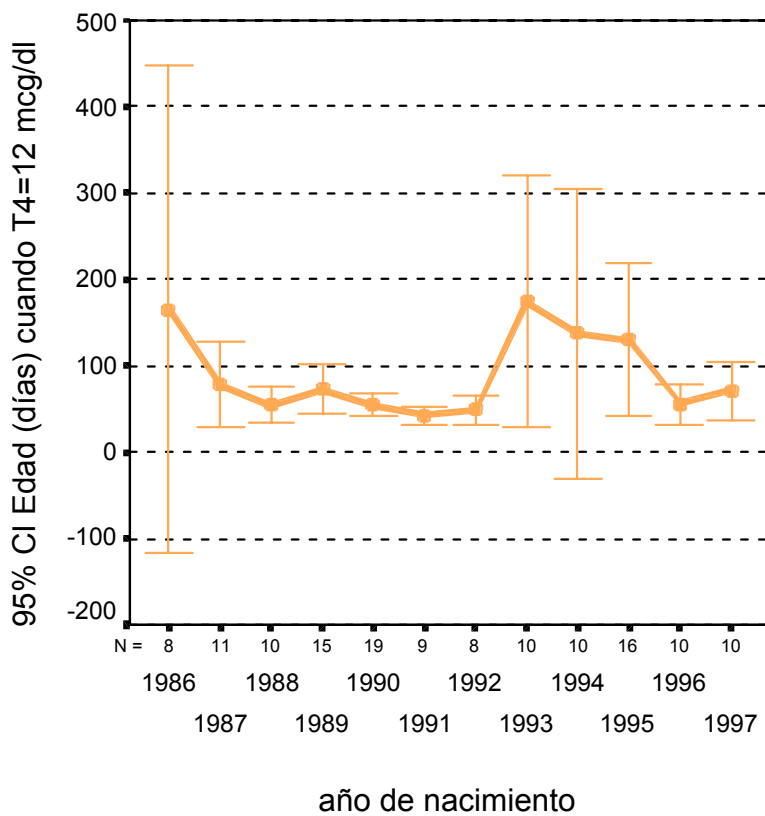


Figura 5.9C. Días de vida en el momento que la T4 alcanza el valor 12 mcg/dl para cada año incluido en el estudio.

5.2. Seguimiento

5.2.1. DOSIFICACIÓN DE L-TIROXINA EN LAS DISTINTAS EDADES

La dosificación de L-tiroxina por Kg de peso utilizada en las distintas edades se muestra en la figura 5.10. La dosificación va disminuyendo progresivamente de los 9 mcg/Kg iniciales hasta los 2,5 mcg/Kg a partir de los 12 años, según el control clínico y analítico de los enfermos.

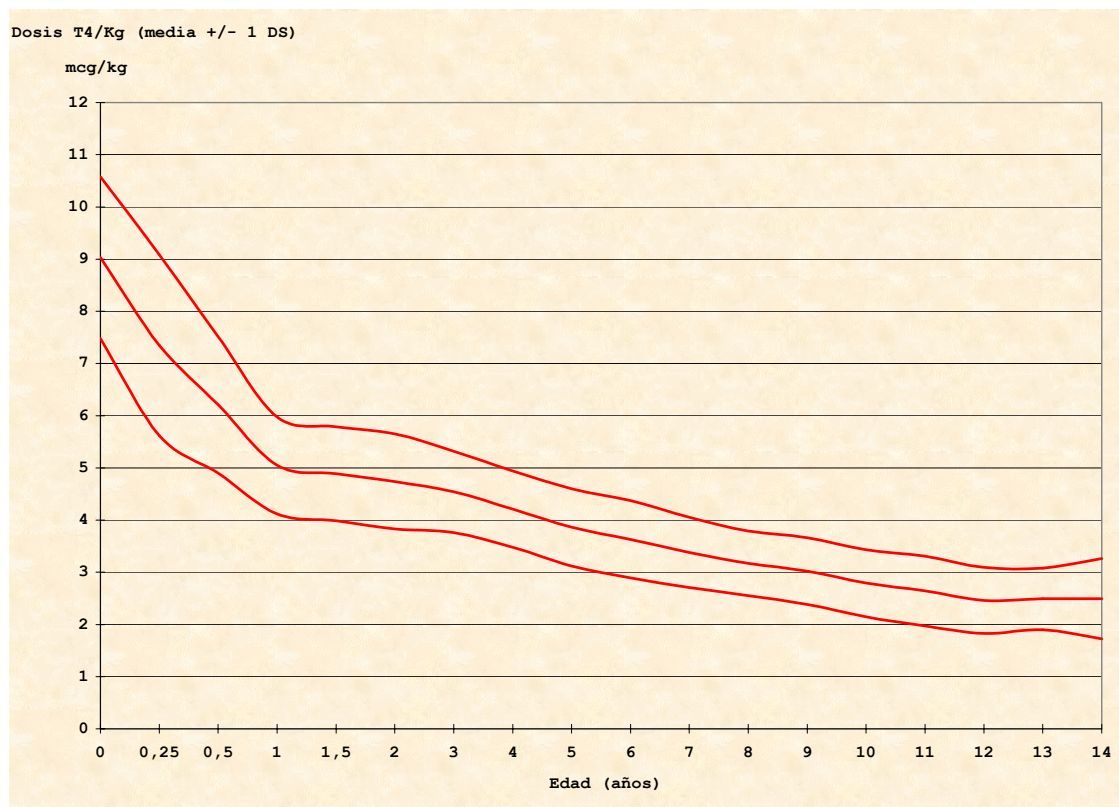


Fig. 5.10. Dosificación de L-tiroxina por Kg de peso (media \pm 1 DS) en las distintas edades.

5.2.2. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE T4 Y TSH

Las figuras 5.11 y 5.12 muestran la evolución de los valores de T4 y de TSH con la edad. Los niveles de T4 aumentan rápidamente hasta una media de 15 mcg/dl a los 3 meses de edad para situarse entre los 9,5 y 15 mcg/dl a partir del año de edad.

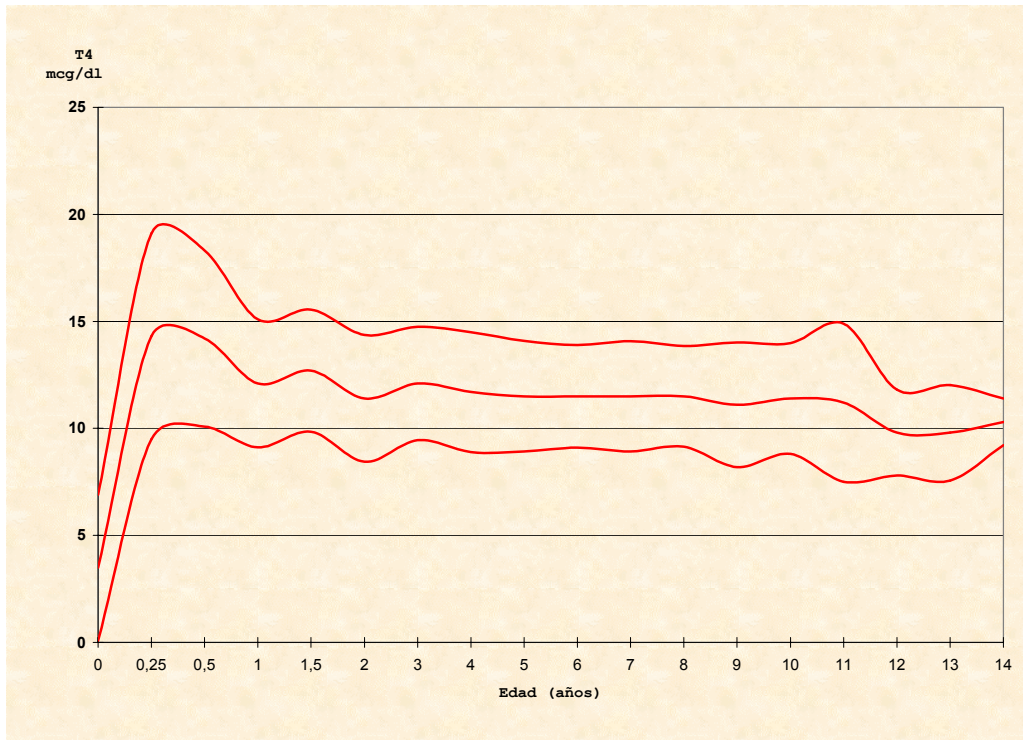


Fig. 5.11. Evolución de los niveles séricos de T4 (media \pm 1DS) con la edad.

Los niveles de TSH disminuyen rápidamente durante los tres primeros meses de vida y oscilan posteriormente entre valores de 5 y 15 mU/L. La media de los niveles de TSH para cada edad se ve muy influenciada por los valores extremos de cada periodo como muestran los histogramas (figura 5.13).

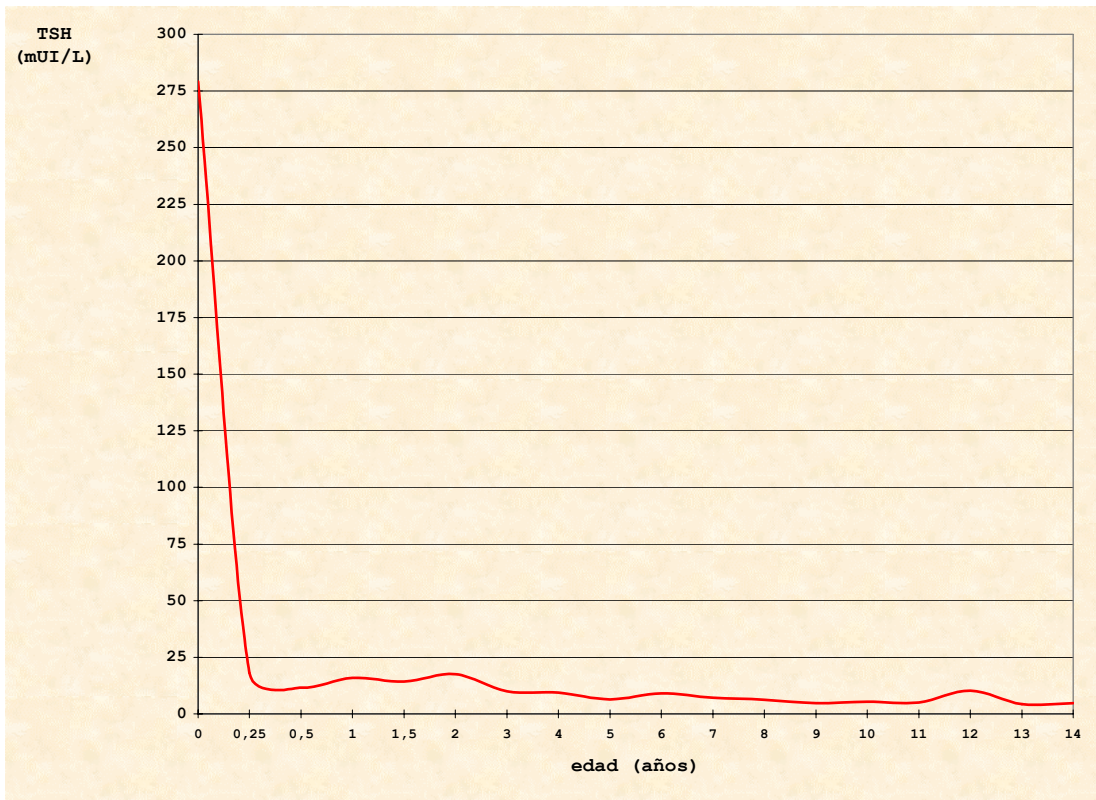


Figura 5.12. Evolución de los niveles séricos de TSH (media) con la edad.

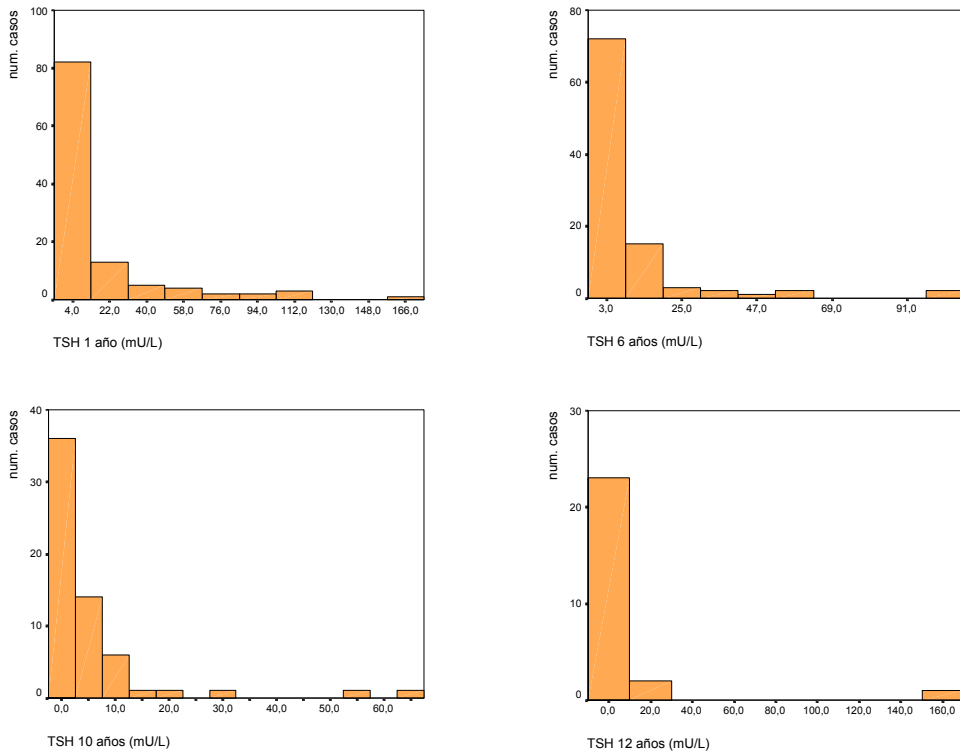


Fig 5.13. Histogramas de los valores de TSH en 4 edades distintas (1, 6, 10 y 12 años)

5. RESULTADOS

La tabla 5.6. muestra las correlaciones entre la T4 y la TSH en cada edad. Puede observarse que la correlación es fuerte, negativa y estadísticamente significativa hasta los 10 años de edad. A partir de los 11 años la relación sigue siendo negativa pero pierde la significación estadística probablemente debido a la disminución del número de casos.

Tabla 5.5. Correlación de Spearman entre la T4 y TSH en cada edad.

edad	Coef. correlacion	p	n
1 ^a visita	-0,30	<0,01	107
3 meses	-0,68	<0,01	103
6 meses	-0,66	<0,01	110
1 año	-0,50	<0,01	112
1,5 años	-0,60	<0,01	90
2 años	-0,49	<0,01	113
3 años	-0,55	<0,01	124
4 años	-0,56	<0,01	121
5 años	-0,44	<0,01	110
6 años	-0,52	<0,01	97
7 años	-0,45	<0,01	86
8 años	-0,29	<0,05	76
9 años	-0,50	<0,01	66
10 años	-0,36	<0,01	60
11 años	-0,23	0,14	43
12 años	-0,33	0,11	25
13 años	-0,35	0,17	17
14 años	-0,27	0,49	9

5.2.3. NIÑAS

5.2.3.1. Evolución de la talla y el peso

La figura 5.14 y la tabla 5.7 muestran la talla en SDS (media \pm 1 desviaciones estándar) de los casos estudiados comparados con los valores de Tanner (media =0, +1DS=1, -1DS=-1).

La figura 5.15 y la tabla 5.8 muestran la media \pm 1 y 2 desviaciones estándar de la talla en cm de los casos estudiados comparados con los valores de Tanner.

Puede observarse como de los 2 años y medio de edad hasta los 11 años, la talla en SDS de los casos estudiados está 0,5 desviaciones estándar por encima de los valores de Tanner, tanto para la media como para la +1 y -1 DS. Estas diferencias son estadísticamente significativas en muchos de los puntos estudiados. A partir de los 11 años los resultados son más dispersos y pierden significación estadística.

Si se compara la talla de los casos estudiados con las curvas de población actual de Barcelona (Carrascosa y cols.2004) (figura 5.16 y tabla 5.9) se observa como las medias son prácticamente iguales, no hay diferencias significativas a excepción de algún punto aislado.

Estos datos indican que las niñas con HC diagnosticadas y tratadas por el programa de detección precoz en Catalunya crecen al mismo ritmo que la población actual de nuestro medio y por encima de los valores de referencia de Tanner (aproximadamente 0,5 desviaciones estándar por encima).

La figura 5.17 y la tabla 5.10 muestran la media \pm 1 y 2 desviaciones estándar de la VC en SDS de los casos estudiados comparados con los valores de Tanner. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas hasta los 11 años y medio de edad. A partir de esta edad la VC de los casos se enlentece con respecto a los valores de Tanner con un mínimo a los 12 años y medio y una recuperación posterior a los 13 años y medio.

En cuanto al IMC (figura 5.18 y tabla 5.11) hay diferencias estadísticamente significativas en relación con los estándares de Roland-Cachera (que presentan una mínima diferencia con los estándares de Tanner) en todas las edades. El SDS del IMC de los casos estudiados está, a partir de los 6 años de edad, prácticamente una desviación estándar por encima de la media.

La fig.5.19 y la tabla 5.12 muestran los valores del IMC en las distintas edades en relación con los valores de Carrascosa. Las diferencias no son estadísticamente significativas a partir de los 7,5 años de edad.

5. RESULTADOS

Tabla 5.7. Talla en SDS del grupo de niñas en relación a Tanner. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media (Tanner)	n (Tanner)	SD (Tanner)	t	p
0,5	0,01	105	1,03	0	41	1	0,05	NS
1	-0,10	106	1,02	0	41	1	0,54	NS
1,5	-0,08	103	0,94	0	41	1	0,45	NS
2	0,07	101	0,98	0	41	1	0,38	NS
2,5	0,42	102	1,02	0	41	1	2,24	<0,05
3	0,46	97	0,92	0	41	1	2,62	<0,05
3,5	0,46	98	0,96	0	41	1	2,54	<0,05
4	0,52	98	0,97	0	41	1	2,86	<0,05
4,5	0,40	91	0,96	0	41	1	2,19	<0,05
5	0,43	86	0,98	0	41	1	2,30	<0,05
5,5	0,33	82	0,95	0	41	1	1,78	NS
6	0,48	74	0,98	0	41	1	2,50	<0,05
6,5	0,39	76	0,98	0	41	1	2,04	<0,05
7	0,36	70	1,01	0	41	1	1,82	NS
7,5	0,36	64	1,05	0	41	1	1,75	NS
8	0,32	59	1,01	0	41	1	1,56	NS
8,5	0,40	52	1,06	0	41	1	1,85	NS
9	0,49	57	1,14	0	41	1	2,21	<0,05
9,5	0,54	48	1,13	0	41	1	2,37	<0,05
10	0,29	42	1,16	0	41	1	1,22	NS
10,5	0,38	45	1,27	0	41	1	1,53	NS
11	0,27	31	1,34	0	41	1	0,98	NS
11,5	0,46	27	1,20	0	41	1	1,71	NS
12	0,13	21	1,12	0	41	1	0,47	NS
12,5	0,06	21	1,35	0	41	1	0,20	NS
13	-0,04	12	1,24	0	41	1	0,12	NS
13,5	-0,60	12	1,24	0	41	1	1,73	NS
14	-0,70	5	1,70	0	41	1	1,37	NS

NS: no significativo.

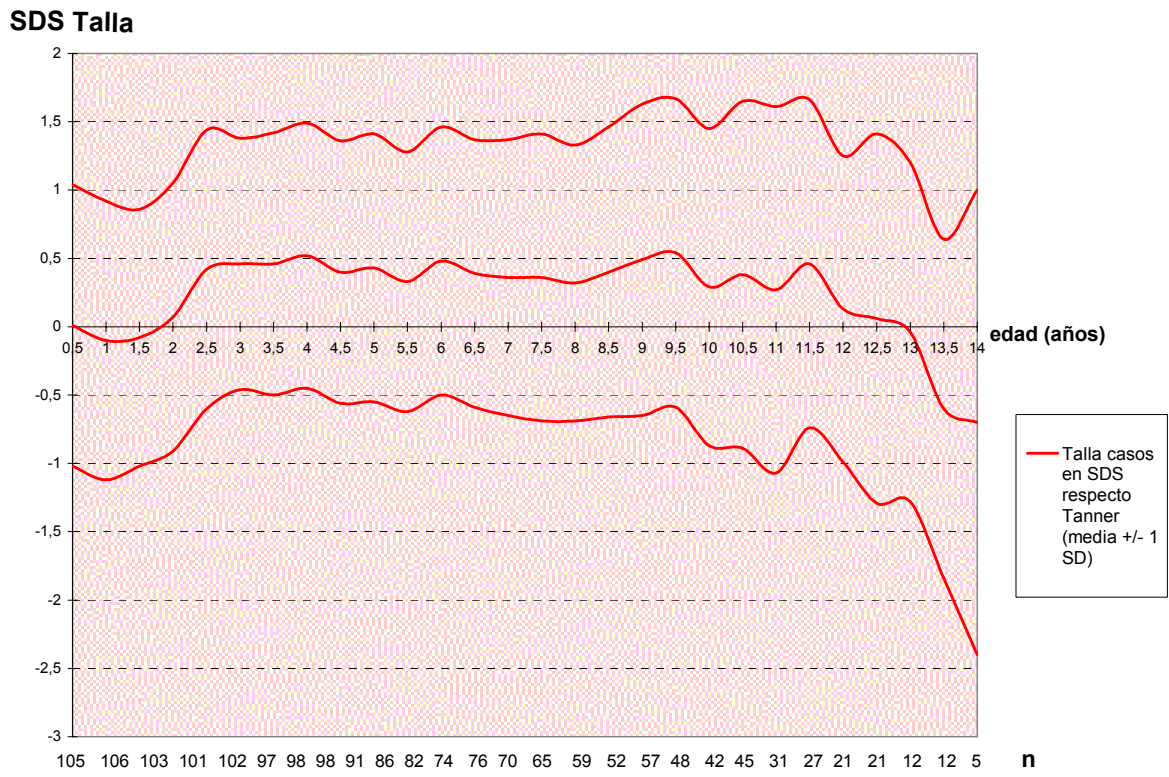


Fig. 5.14. Talla en SDS del grupo de niñas (media \pm 1 DS) con relación a Tanner.

5. RESULTADOS

Tabla 5.8. Talla en cm. del grupo de niñas en relación a Tanner. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media (Tanner)	n (Tanner)	SD (Tanner)	t	p
0,5	65,4	105	3,6	65,5	41	2,3	0,16	NS
1	74,2	106	3,2	74,2	41	2,7	0,00	NS
1,5	80,0	103	3,1	80,5	41	3,0	0,88	NS
2	85,7	101	3,4	85,6	41	3,3	0,16	NS
2,5	90,3	102	3,7	88,9	41	3,6	2,07	<0,05
3	94,6	97	3,6	93,0	41	3,8	2,34	<0,05
3,5	98,5	98	3,9	96,8	41	4,1	2,31	<0,05
4	102,7	98	4,3	100,4	41	4,3	2,88	<0,05
4,5	105,5	91	4,5	103,8	41	4,5	2,01	<0,05
5	109,0	86	4,5	107,2	41	4,7	2,07	<0,05
5,5	111,8	82	4,7	110,3	41	4,9	1,64	NS
6	115,8	74	5,1	113,4	41	5,1	2,41	<0,05
6,5	118,4	76	5,3	116,4	41	5,3	1,95	NS
7	121,3	70	5,5	119,3	41	5,5	1,85	NS
7,5	124,2	64	5,9	122,2	41	5,6	1,73	NS
8	126,9	59	5,9	125,0	41	5,8	1,60	NS
8,5	130,1	52	6,2	127,8	41	5,9	1,82	NS
9	133,0	57	6,7	130,6	41	6,0	1,83	NS
9,5	136,5	48	6,8	133,5	41	6,1	2,17	<0,05
10	137,4	42	6,9	136,4	41	6,3	0,69	NS
10,5	140,9	45	7,6	139,5	41	6,6	0,91	NS
11	143,2	31	7,8	142,7	41	7,0	0,29	NS
11,5	147,6	27	7,2	146,1	41	7,5	0,82	NS
12	149,8	21	6,6	149,3	41	7,6	0,26	NS
12,5	154,0	21	7,8	152,5	41	7,2	0,75	NS
13	156,6	12	7,1	155,5	41	6,9	0,48	NS
13,5	155,4	12	7,7	157,9	41	6,6	1,11	NS
14	156,3	5	10,4	159,6	41	6,4	1,02	NS

NS: no significativo

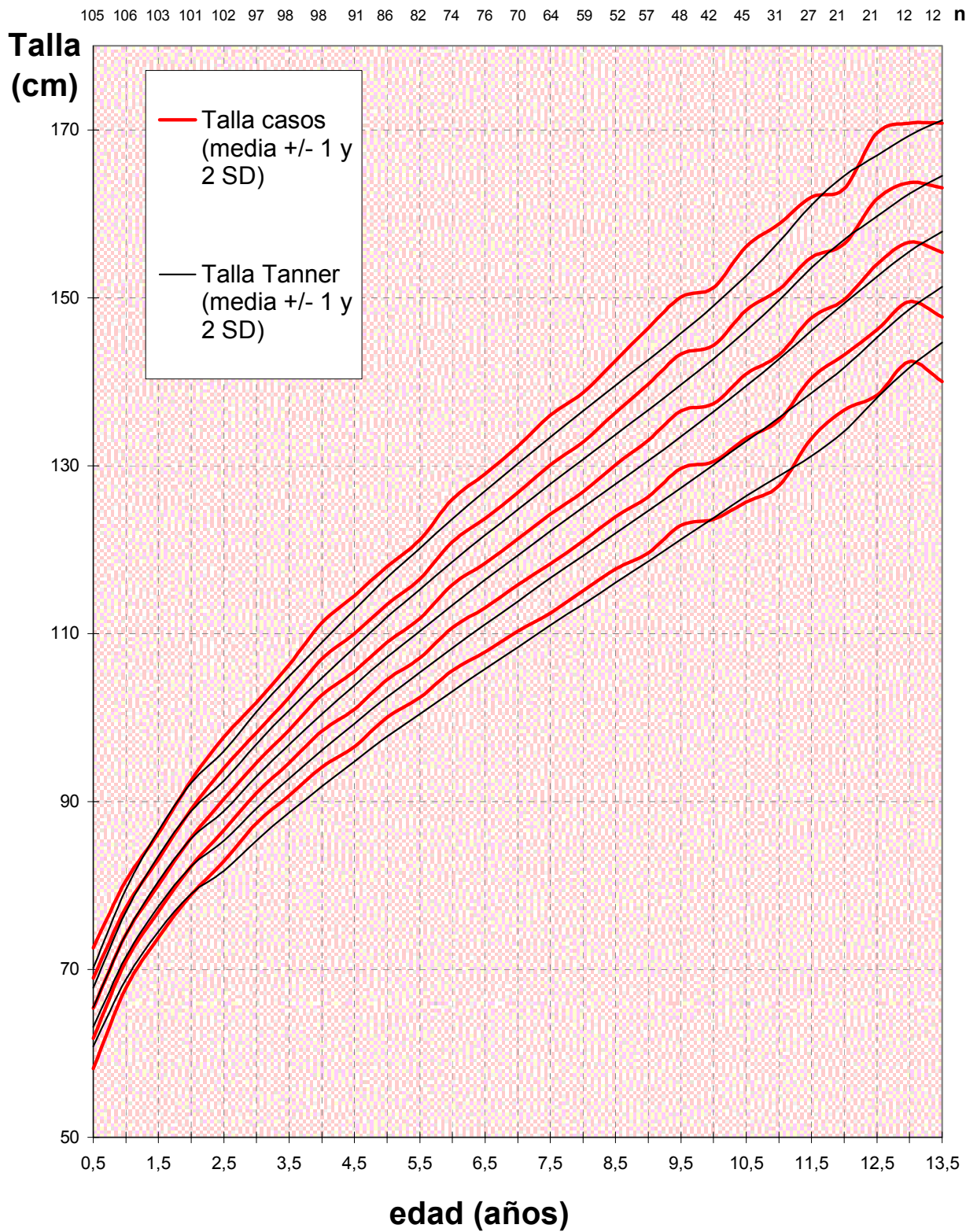


Figura 5.15. Talla en cm en el grupo de niñas (media \pm 1 y 2 DS) con relación a los valores de Tanner.

5. RESULTADOS

Tabla 5.9. Talla en cm. del grupo de niñas en relación a Carrascosa. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media Carrascosa	n Carrascosa	SD Carrascosa	t	p
0,5	65,40	105	3,60	65,42	146	2,78	0,05	NS
1	74,20	106	3,20	74,22	103	2,46	0,05	NS
1,5	80,00	103	3,10	81,19	96	2,25	3,08	<0,05
2	85,70	101	3,40	87,41	93	2,34	4,05	<0,05
2,5	90,30	102	3,70	91,1	87	2,57	1,70	NS
3	94,60	97	3,60	95,24	80	3,4	1,21	NS
3,5	98,50	98	3,90	98,84	105	3,07	0,69	NS
4	102,70	98	4,30	103,06	119	4,29	0,61	NS
4,5	105,50	91	4,50	105,58	89	3,33	0,14	NS
5	109,00	86	4,50	110,16	113	4,38	1,83	NS
5,5	111,80	82	4,70	113,03	91	3,83	1,89	NS
6	115,80	74	5,10	116,13	99	4,52	0,45	NS
6,5	118,40	76	5,30	119,06	92	4,65	0,86	NS
7	121,30	70	5,50	121,86	102	4,04	0,77	NS
7,5	124,20	64	5,90	124,84	91	3,94	0,81	NS
8	126,90	59	5,90	127,82	99	3,34	1,25	NS
8,5	130,10	52	6,20	130,38	83	4,88	0,29	NS
9	133,00	57	6,70	133,56	101	5,02	0,60	NS
9,5	136,50	48	6,80	135,76	82	5,2	0,70	NS
10	137,40	42	6,90	137,96	101	6,96	0,44	NS
10,5	140,90	45	7,60	141,66	84	6,12	0,62	NS
11	143,20	31	7,80	145,36	99	6,82	1,49	NS
11,5	147,60	27	7,20	148,59	88	5,59	0,75	NS
12	149,80	21	6,60	151,76	97	6,18	1,30	NS
12,5	154,00	21	7,80	154,68	87	5,75	0,45	NS
13	156,60	12	7,10	157,76	94	5,5	0,66	NS
13,5	155,40	12	7,70	159,81	87	5,69	2,41	<0,05
14	156,30	5	10,40	161,66	81	6,33	1,77	NS

NS: no significativo.

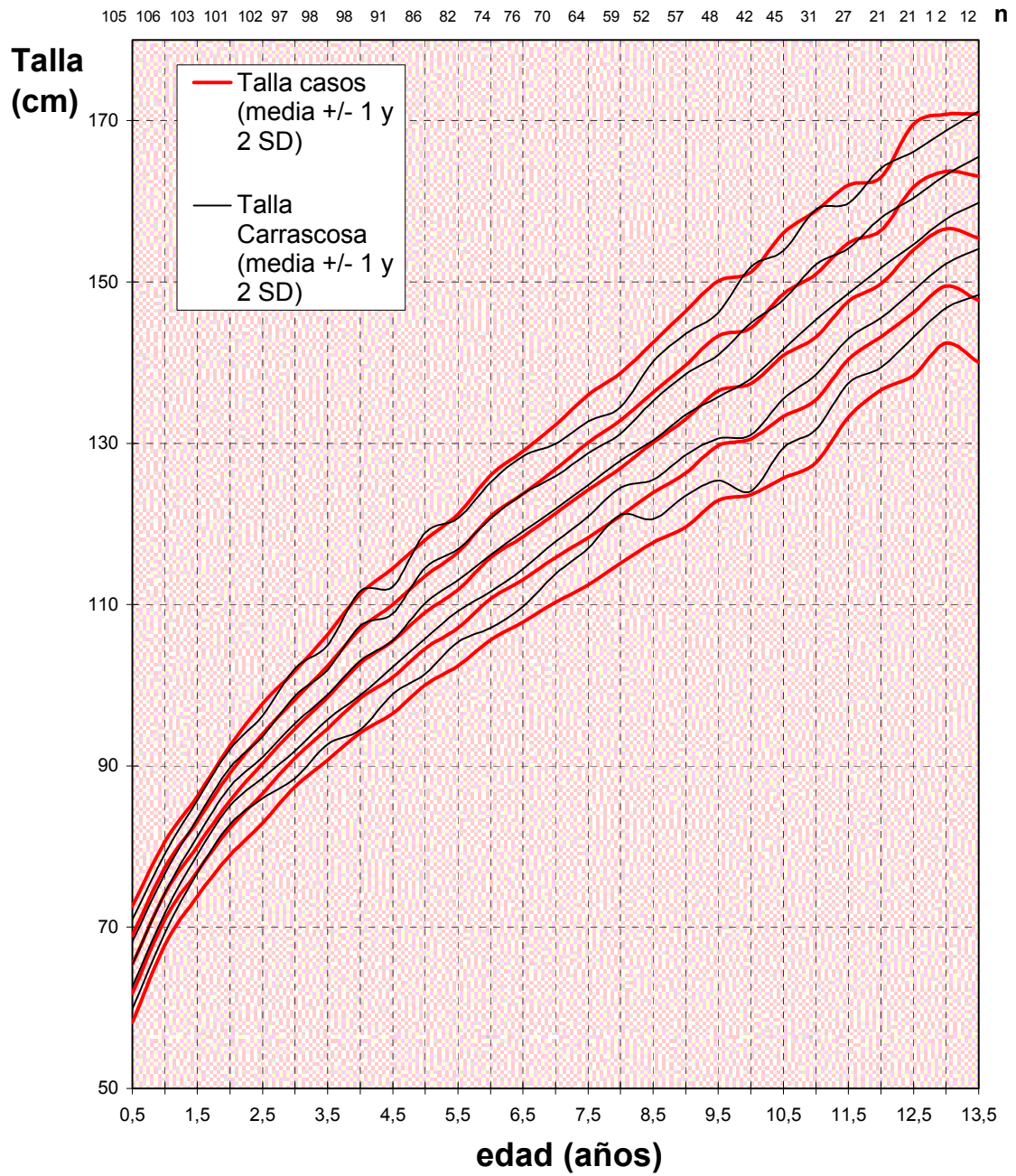


Figura 5.16. Talla en el grupo de niñas (media \pm 1 y 2 DS) con relación a los valores de la población de Barcelona (Carrascosa).

5. RESULTADOS

Tabla 5.10. VC en SDS del grupo de niñas en relación a Tanner. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media (Tanner)	n (Tanner)	SD (Tanner)	t	p
1	-0,10	102	1,75	0	41	1	0,34	NS
1,5	0,15	103	1,07	0	41	1	0,77	NS
2	0,35	101	0,98	0	41	1	1,92	NS
2,5	0,50	102	1,16	0	41	1	2,42	<0,05
3	0,35	97	0,98	0	41	1	1,91	NS
3,5	0,12	98	1,05	0	41	1	0,62	NS
4	0,27	98	0,95	0	41	1	1,50	NS
4,5	0,20	91	1,00	0	41	1	1,06	NS
5	0,24	86	0,84	0	41	1	1,41	NS
5,5	0,32	82	1,14	0	41	1	1,53	NS
6	0,19	74	0,99	0	41	1	0,98	NS
6,5	0,04	76	1,22	0	41	1	0,18	NS
7	0,01	70	1,22	0	41	1	0,04	NS
7,5	-0,02	64	0,99	0	41	1	0,10	NS
8	-0,19	59	1,21	0	41	1	0,83	NS
8,5	-0,19	52	1,25	0	41	1	0,79	NS
9	0,20	57	1,07	0	41	1	0,94	NS
9,5	0,37	48	1,73	0	41	1	1,21	NS
10	-0,21	42	1,24	0	41	1	0,85	NS
10,5	0,37	45	1,91	0	41	1	1,11	NS
11	0,50	31	1,62	0	41	1	1,61	NS
11,5	-0,02	27	1,49	0	41	1	0,07	NS
12	-1,42	21	1,74	0	41	1	4,09	<0,05
12,5	-1,94	21	1,83	0	41	1	5,41	<0,05
13	-1,57	12	1,57	0	41	1	4,17	<0,05
13,5	-0,47	12	1,35	0	41	1	1,32	NS
14	0,76	5	1,24	0	41	1	1,57	<0,05

NS: no significativo.

SDS VC

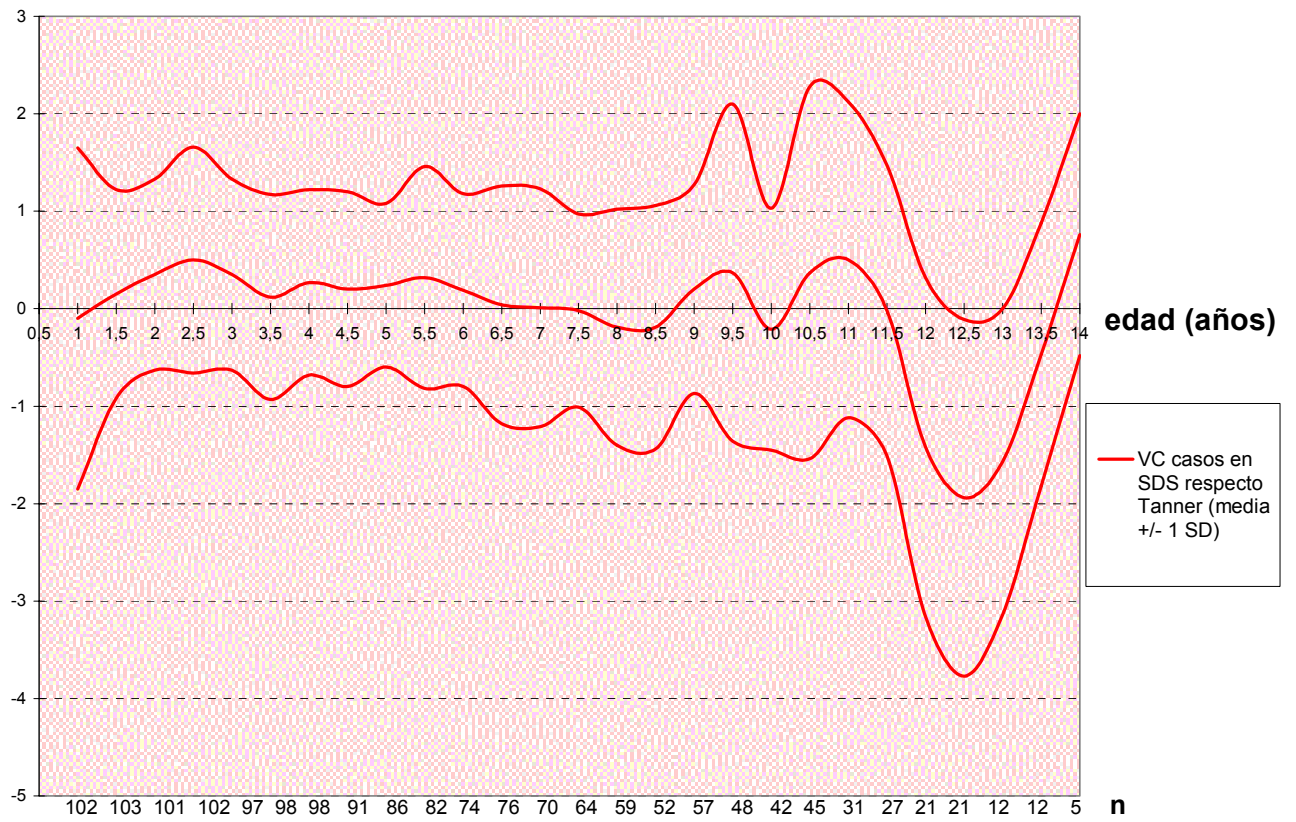


Figura 5.17. VC en SDS del grupo de niñas (media \pm 1 DS) con relación a Tanner.

5. RESULTADOS

Tabla 5.11. IMC en SDS del grupo de niñas en relación a Roland-Cachera. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media Roland	n Roland	SD Roland	t	p
0,5	0,81	104	1,02	0	219	1	6,75	<0,001
1	0,54	105	1,10	0	197	1	4,32	<0,001
1,5	0,42	102	1,15	0	177	1	3,20	<0,001
2	0,61	101	1,19	0	170	1	4,52	<0,001
3	0,44	96	1,12	0	100	1	2,90	<0,001
4	0,75	98	1,23	0	132	1	5,10	<0,001
5	0,96	86	1,30	0	127	1	6,08	<0,001
6	1,10	74	1,30	0	117	1	6,58	<0,001
7	1,24	70	1,51	0	113	1	6,68	<0,001
8	1,30	58	1,37	0	102	1	6,89	<0,001
9	1,22	57	1,37	0	98	1	6,37	<0,001
10	1,06	41	1,32	0	96	1	5,14	<0,001
11	0,99	31	1,30	0	93	1	4,41	<0,001
12	1,23	21	1,43	0	90	1	4,65	<0,001
13	1,00	12	1,36	0	84	1	2,95	<0,001
14	0,51	5	1,28	0	78	1	1,07	NS

NS: no significativo.

SDS IMC

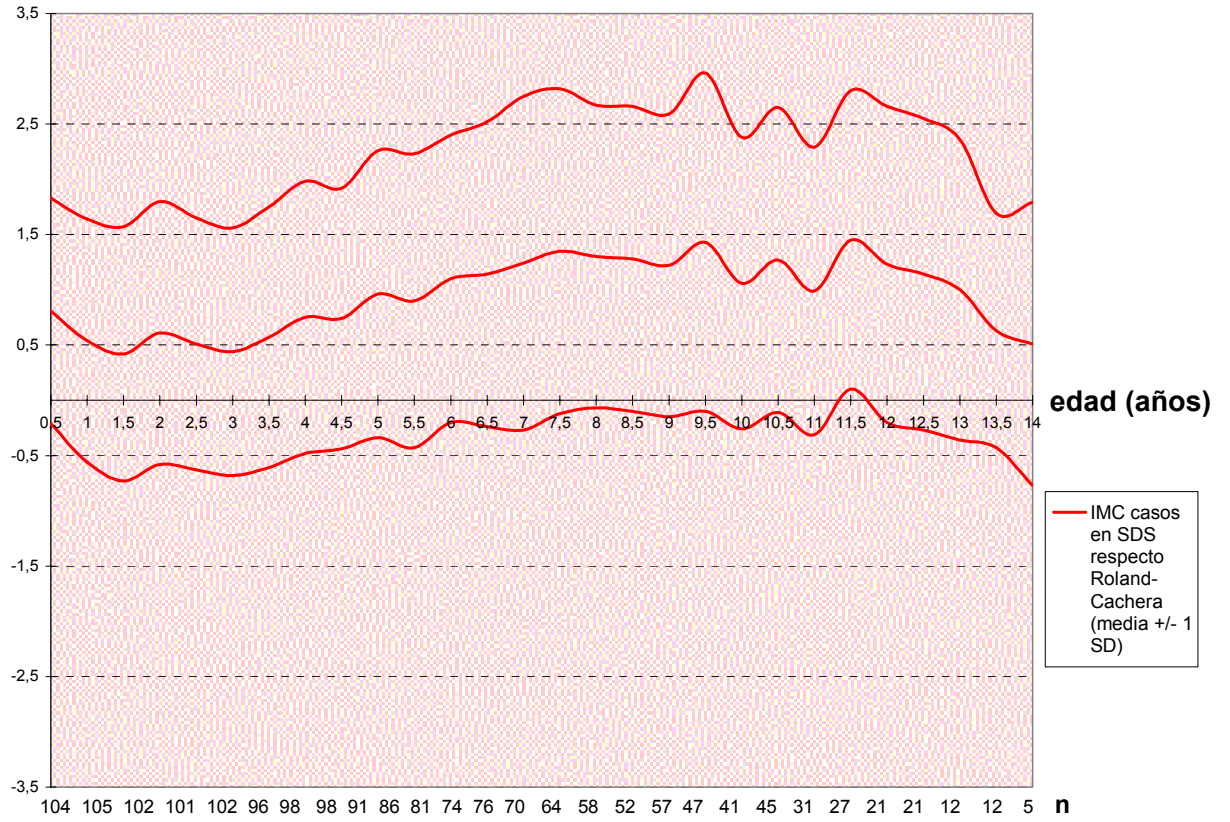


Figura 5.18. IMC en SDS del grupo de niñas (media \pm 1 DS) con relación a Roland-Cachera.

5. RESULTADOS

Tabla 5.12. IMC del grupo de niñas en relación a Carrascosa. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media Carrascosa	n Carrascosa	SD Carrascosa	t	p
3	16,62	96	1,39	15,73	116	1,32	4,75	<0,005
3,5	16,63	98	1,52	15,97	105	1,82	2,77	<0,005
4	16,61	98	1,72	15,42	119	1,45	5,54	<0,005
4,5	16,48	91	1,77	15,83	89	1,40	2,72	<0,005
5	16,72	86	1,93	15,78	113	1,58	3,76	<0,005
5,5	16,60	81	2,01	15,98	91	2,12	1,97	NS
6	16,87	74	2,21	16,09	99	2,13	2,34	<0,005
6,5	16,98	76	2,38	15,68	92	1,54	4,26	<0,005
7	17,20	70	2,59	16,24	102	1,89	2,81	<0,005
7,5	17,60	64	2,81	17,16	91	2,40	1,05	NS
8	17,78	58	2,91	17,90	99	2,59	0,26	NS
8,5	18,05	52	3,07	17,34	83	2,65	1,42	NS
9	18,33	57	3,41	17,97	101	4,27	0,54	NS
9,5	19,12	47	3,80	18,28	82	2,39	1,54	NS
10	18,53	41	3,57	18,37	101	3,40	0,26	NS
10,5	19,52	45	4,19	19,56	84	3,39	0,05	NS
11	19,29	31	4,30	19,58	99	3,74	0,36	NS
11,5	20,55	27	4,35	19,11	88	3,25	1,86	NS
12	20,53	21	4,47	19,00	97	2,91	1,96	NS
12,5	22,83	21	4,89	19,51	87	3,54	3,57	<0,005
13	21,02	12	4,48	20,59	94	4,25	0,33	NS
13,5	19,75	12	3,90	21,29	87	3,82	1,31	NS
14	20,99	5	6,34	19,99	81	3,44	0,60	NS

NS: no significativo.

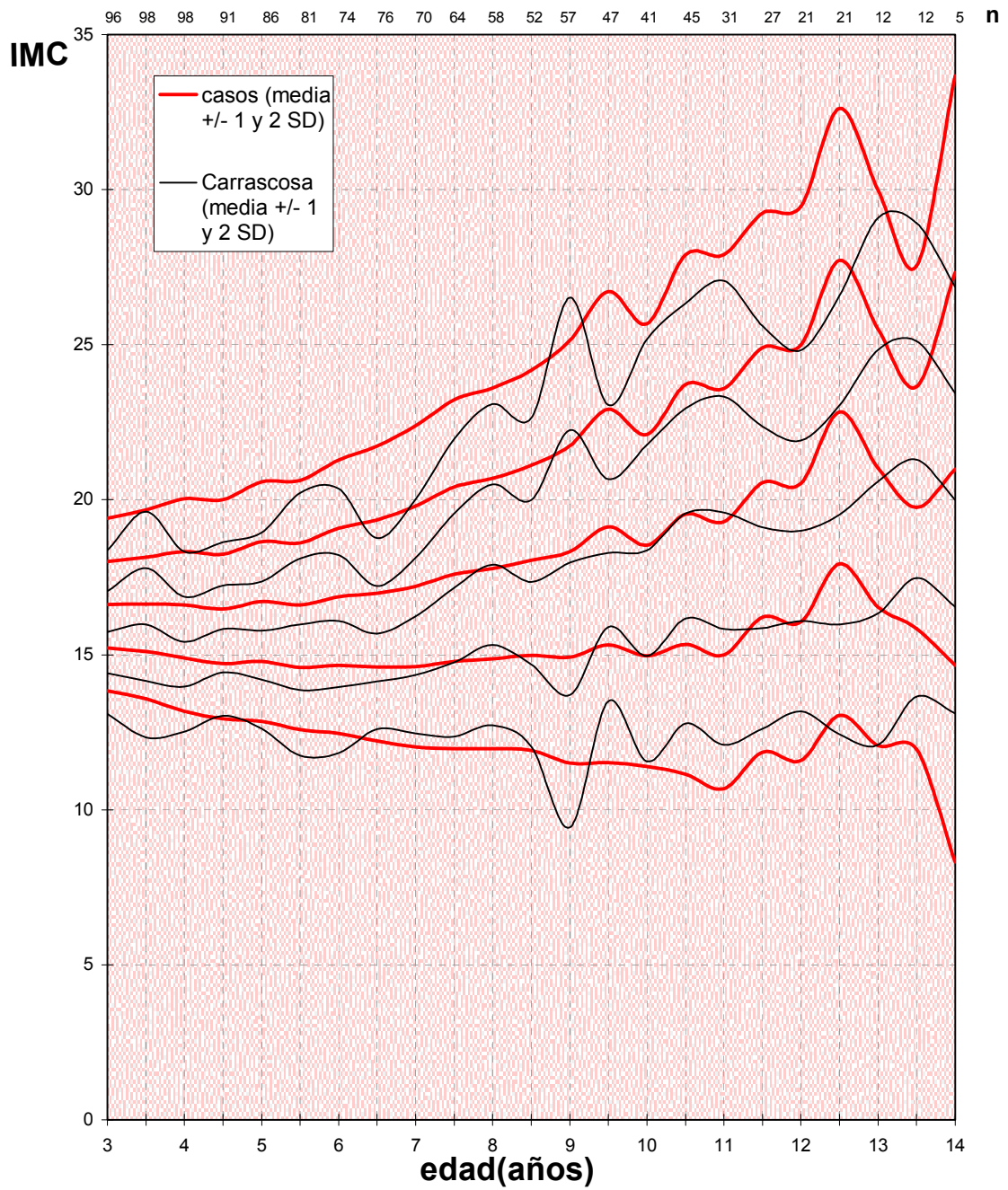


Figura 5.19. IMC del grupo de niñas (media \pm 1 y 2 DS) en relación a los valores de la población de Barcelona (Carrascosa).

5. RESULTADOS

Tabla 5.13. Peso en Kg. del grupo de niñas en relación a Carrascosa. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media Carrascosa	n Carrascosa	SD Carrascosa	t	p
0,5	7,67	103	1,10	7,29	146	0,95	2,91	<0,05
1	10,04	104	1,19	9,62	103	1,09	2,65	<0,05
1,5	11,23	103	1,36	11,00	96	1,09	1,31	NS
2	12,60	100	1,52	12,40	93	1,25	0,99	NS
2,5	13,77	102	1,87	13,25	87	1,43	2,12	<0,05
3	14,87	96	1,97	14,26	116	1,59	2,49	<0,05
3,5	16,13	98	2,19	15,60	105	2,19	1,72	NS
4	17,52	98	2,56	16,43	119	2,28	3,32	<0,05
4,5	18,34	91	2,57	17,74	89	2,24	1,67	NS
5	19,86	86	3,23	19,20	113	2,64	1,59	NS
5,5	20,75	81	3,33	20,36	91	3,32	0,77	NS
6	22,62	74	3,73	21,80	99	3,82	1,41	NS
6,5	23,80	76	4,21	22,43	92	3,02	2,45	<0,05
7	25,31	70	4,86	23,98	102	3,71	2,03	<0,05
7,5	27,15	64	5,35	26,72	91	4,47	0,54	NS
8	28,64	58	5,74	29,24	99	5,35	0,66	NS
8,5	30,55	52	6,06	29,71	83	5,78	0,81	NS
9	32,42	57	6,93	32,07	101	8,15	0,27	NS
9,5	35,62	47	8,40	33,67	82	6,20	1,51	NS
10	34,99	41	7,38	35,42	101	9,28	0,26	NS
10,5	38,76	45	9,16	39,28	84	8,62	0,32	NS
11	39,56	31	9,41	41,72	99	10,03	1,06	NS
11,5	44,78	27	10,18	42,11	88	7,59	1,47	NS
12	46,06	20	11,27	44,03	97	8,90	0,89	NS
12,5	54,15	11	11,77	46,89	87	9,80	2,26	<0,05
13	51,54	12	10,81	51,34	94	11,18	0,06	NS
13,5	47,69	7	7,88	54,53	87	10,81	1,64	NS
14	51,28	5	14,95	52,33	81	9,85	0,22	NS

NS: no significativo.

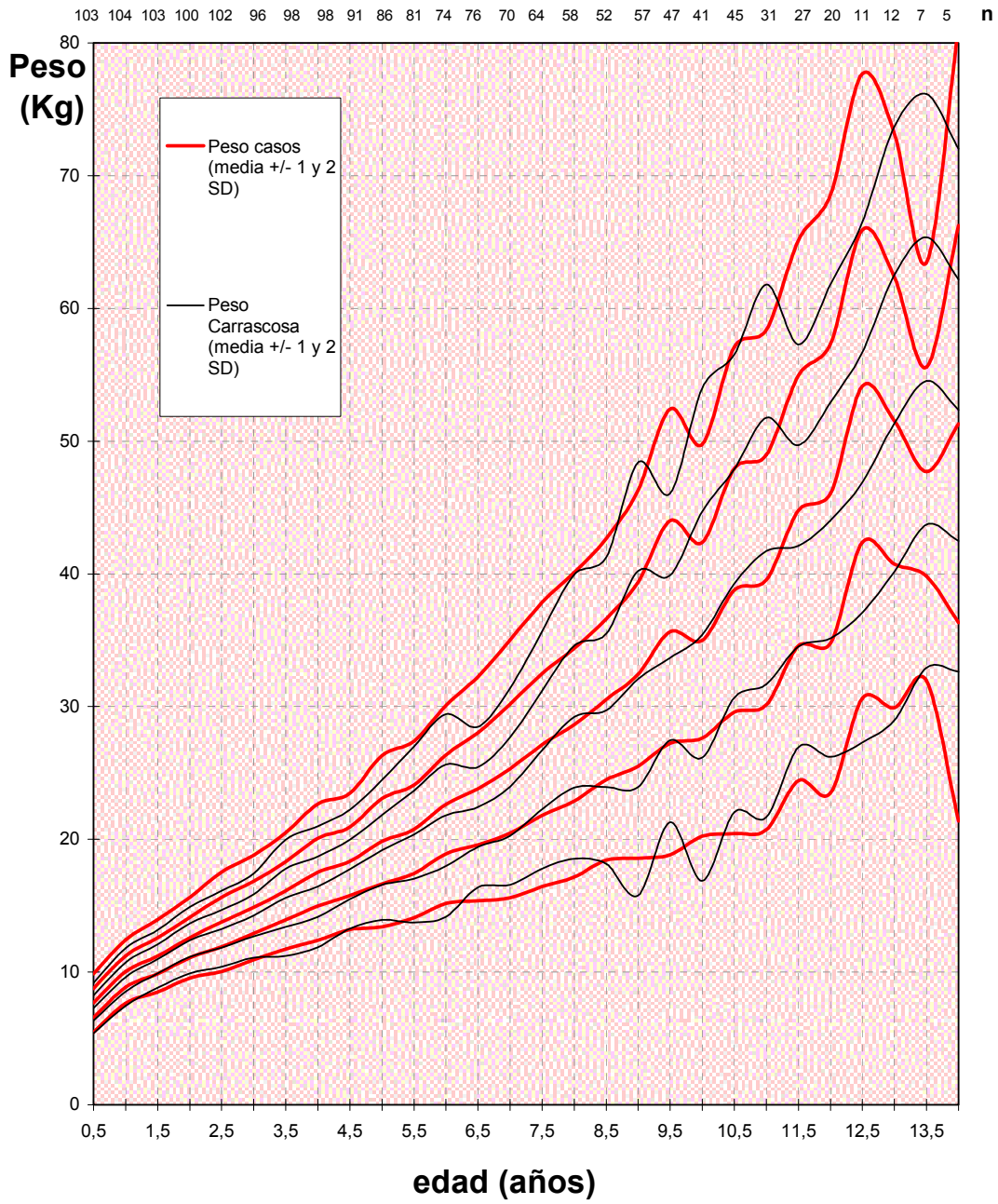


Figura 5.20. Peso en el grupo de niñas (media \pm 1 y 2 DS) en relación a los valores de la población de Barcelona (Carrascosa).

5.2.3.2. Maduración ósea

La evolución de la EO de los casos estudiados se muestra en la figura 5.21. Se observa una progresión de la EO paralela a la EC.

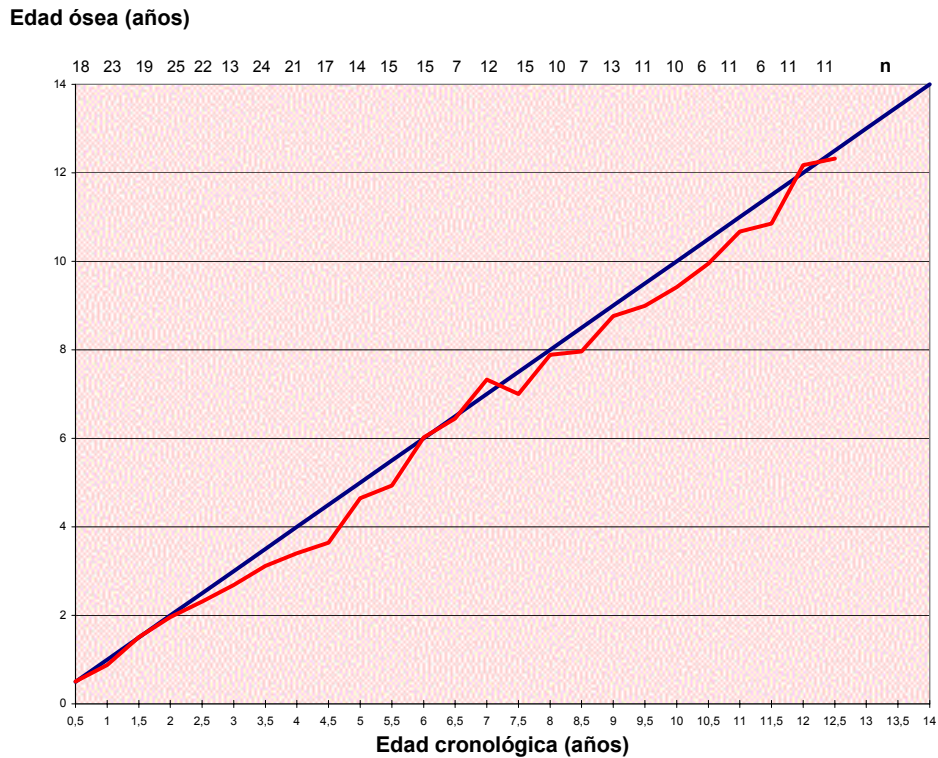


Fig. 5.21. Evolución de la EO en niñas.

5.2.3.3. Inicio puberal

Se ha valorado el inicio de la pubertad en estas niñas. De las 25 niñas nacidas en los años 1986 a 1988, 24 han iniciado la pubertad. La media de la edad cuando han presentado el despegue (punto de inflexión en la VC) es de 9,13 años (SD 1,23). Para el grupo de Tanner (1976) esta edad fue de 10,3 años y para el de Sobradillo (1986) de 9,8 años. Se observa un adelanto de 1,17 y 0,67 años, que es estadísticamente significativo ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente) (tabla 5.14).

Tabla 5.13. Edad del despegue en la VC o "Take-off" en el grupo de HC comparado con Tanner y Sobradillo.

	n	Edad "Take-off" (años)	SD
Tanner 1976	35	10,3	0,95
Hipotiroidismo Congénito	24	9,1	1,23
Sobradillo 1986	89	9,8	1,1

p<0,001

p<0,05

La figura 5.22 muestra la proporción de niñas que han iniciado la pubertad (considerando el estadio B2) para cada edad. Se comparan estos resultados con los valores referidos por Tanner (figura 5.23). Se puede apreciar como las diferencias son estadísticamente significativas de los 9 a los 11 años de edad, con mayores porcentajes de niñas con HC del estudio con B2. Estos resultados, al igual que los anteriores, indican que las niñas con HC detectadas y tratadas por el programa de detección precoz inician la pubertad antes que las que fueron estudiadas por Tanner.

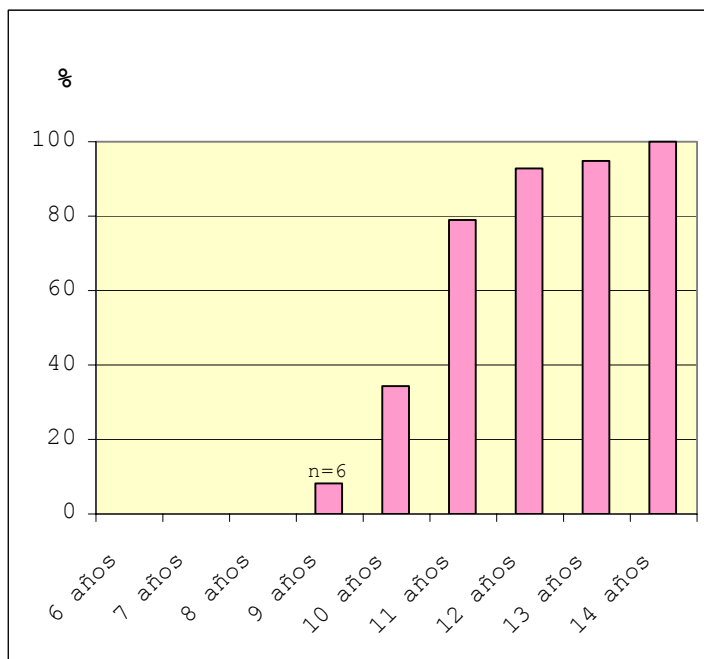


Fig. 5.22. proporción de niñas que han iniciado la pubertad (B2) para cada edad.

5. RESULTADOS

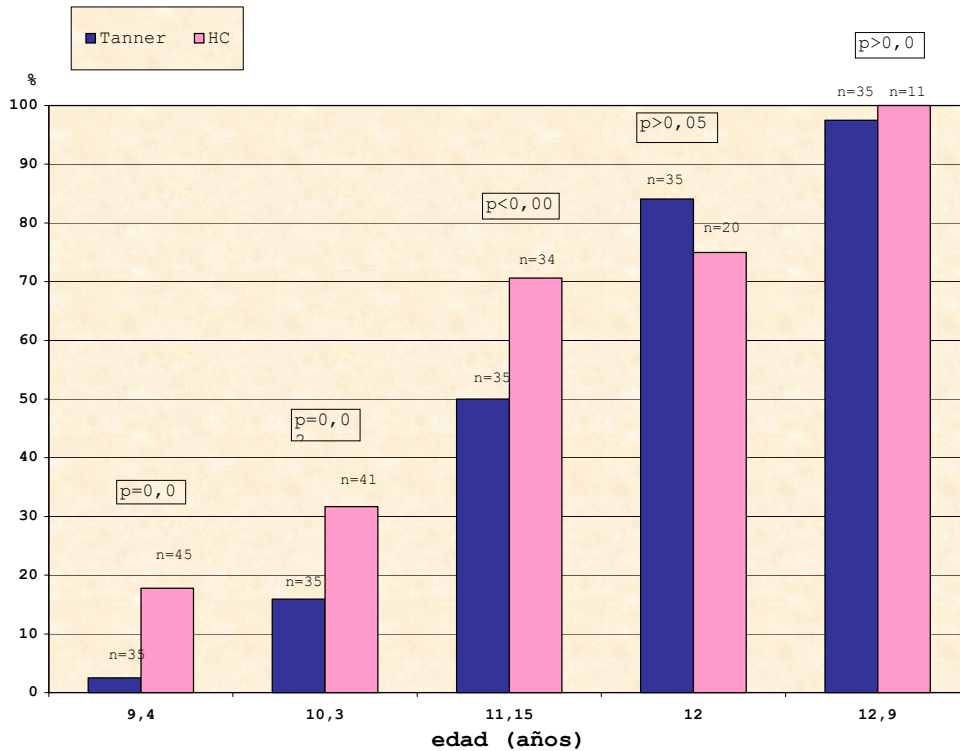


Fig. 5.23. Porcentaje de niñas que han iniciado la pubertad (B2). Comparación con los valores de Tanner (prueba de la Chi al cuadrado).

Estos datos pueden explicarnos las diferencias observadas en la VC. Si las niñas de este estudio empiezan la pubertad antes, incrementan la VC antes. Aunque en la figura 5.17 no muestra que las diferencias sean estadísticamente significativas si parece observarse una tendencia a aumentar la VC respecto a los valores de Tanner entre los 9,5 y los 11 años de edad. Posteriormente los casos de este estudio llegan al pico máximo de VC y empiezan a disminuir la VC. En este momento, los casos de Tanner, que han iniciado la pubertad más tarde, están aumentando la VC. Esto hace que las diferencias entre los dos grupos se incrementen durante este periodo (11,5 - 13,5 años), como pone de manifiesto la figura 5.17. A los 14 años, cuando los casos de ambos grupos ya han acabado o están acabando la pubertad, las diferencias en cuanto a la VC vuelven a no ser estadísticamente significativas.

5.2.4. NIÑOS

5.2.4.1. Evolución de la talla y el peso

La figura 5.24 y la tabla 5.15 muestran la talla en SDS (media \pm 1 desviación estándar) de los casos estudiados comparados con los valores de Tanner (media =0, +1DS=1, -1DS=-1).

La figura 5.25 y la tabla 5.16 muestran la media \pm 1 y 2 desviaciones estándar de la talla en cm de los casos estudiados comparados con los valores de Tanner.

Puede observarse, al igual que en las niñas, que la talla de los niños estudiados está aproximadamente desplazada 0,5 desviación estándar por encima del grupo de Tanner. En este caso, pero, las diferencias no son estadísticamente significativas probablemente debido a ser menor el número de casos.

La figura 5.26 y la tabla 5.17 muestran la talla (media \pm 1 y 2 DS) de los niños con HC objeto de este estudio comparado con las curvas de la población de Barcelona (Carrascosa y cols.). Puede apreciarse como a partir de los 3 años y medio las líneas son prácticamente superponibles.

Los niños con HC diagnosticados y tratados por el programa de detección precoz en Catalunya crecen al mismo ritmo que la población general de Barcelona y por encima de los valores de referencia de Tanner (al igual que las niñas, aproximadamente 0,5 desviación estándar por encima aunque en este caso las diferencias no son estadísticamente significativas).

En cuanto a la VC, en el caso de los niños no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, a excepción de algún punto concreto, con los valores de Tanner (figura 5.27 y tabla 5.18).

El peso e IMC de los niños estudiados presentan el mismo comportamiento que en las niñas. La media del IMC esta situada una DS por encima de los estándares de Roland-Cachera, con diferencias estadísticamente significativas en todas las edades (figura 5.28 y tabla 5.19).

La fig.5.29 y la tabla 5.20 muestran los valores del IMC para las distintas edades comparados con los valores de Carrascosa. A excepción de algún punto aislado las diferencias no son estadísticamente significativas.

No se encuentran tampoco diferencias estadísticamente significativas si comparamos el peso de los niños con HC y los valores de referencia

5. RESULTADOS

del estudio de Carrascosa (figura 5.30 y tabla 5.21). Estos resultados muestran de nuevo que, al igual que la población general de Barcelona, los niños con HC tienen un peso superior al referido en el estudio precedente de Roland-Cachera.

Tabla 5.15. Talla en SDS del grupo de niños en relación a Tanner. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media (Tanner)	n (Tanner)	SD (Tanner)	t	p
0,5	-0,19	30	1,02	0	49	1	0,81	NS
1	-0,16	29	0,97	0	49	1	0,69	NS
1,5	-0,14	30	0,87	0	49	1	0,63	NS
2	0,09	28	1,03	0	49	1	0,38	NS
2,5	0,40	30	1,07	0	49	1	1,68	NS
3	0,20	28	1,02	0	49	1	0,84	NS
3,5	0,36	25	0,90	0	49	1	1,51	NS
4	0,36	26	0,97	0	49	1	1,50	NS
4,5	0,40	26	0,94	0	49	1	1,68	NS
5	0,32	23	0,89	0	49	1	1,31	NS
5,5	0,30	18	0,77	0	49	1	1,15	NS
6	0,42	19	0,83	0	49	1	1,62	NS
6,5	0,33	20	0,88	0	49	1	1,29	NS
7	0,32	15	0,75	0	49	1	1,14	NS
7,5	0,28	13	0,73	0	49	1	0,94	NS
8	0,30	11	0,69	0	49	1	0,94	NS
8,5	0,23	14	0,67	0	49	1	0,81	NS
9	0,19	11	0,66	0	49	1	0,60	NS
9,5	0,29	11	0,68	0	49	1	0,91	NS
10	0,12	9	0,78	0	49	1	0,34	NS
10,5	0,22	8	0,78	0	49	1	0,59	NS
11	-0,18	6	0,48	0	49	1	0,43	NS
11,5	-0,02	5	0,95	0	49	1	0,04	NS

NS: no significativo.

SDS Talla

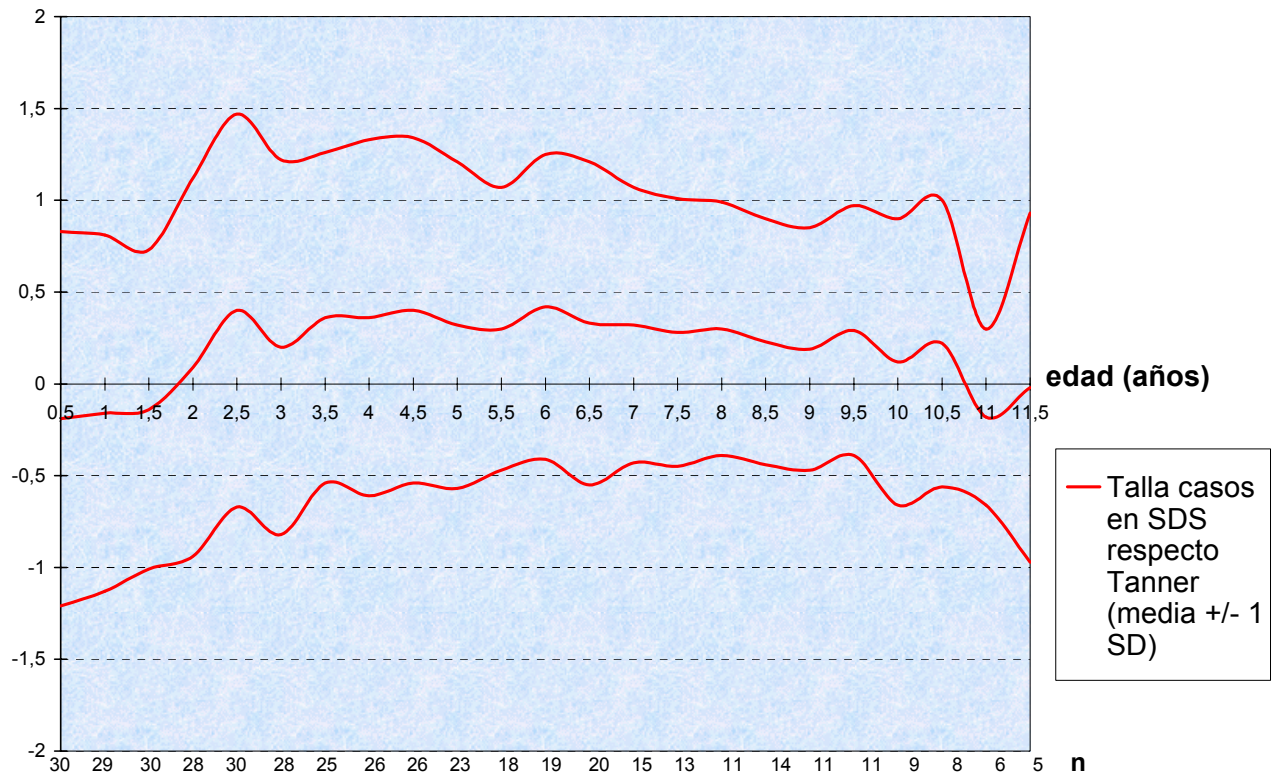


Fig. 5.24. Talla en SDS del grupo de niños (media \pm 1 DS) con relación a Tanner.

5. RESULTADOS

Tabla 5.16. Talla en cm. del grupo de niños en relación a Tanner. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media (Tanner)	n (Tanner)	SD (Tanner)	t	p
0,5	67,9	30	2,7	68,2	49	2,3	0,52	NS
1	76,2	29	3,0	76,3	49	2,7	0,15	NS
1,5	81,2	30	2,9	82,1	49	3,0	1,31	NS
2	87,6	28	3,4	86,9	49	3,3	0,89	NS
2,5	92,1	30	4,0	90,2	49	3,6	2,19	<0,05
3	94,9	28	4,1	94,2	49	3,8	0,75	NS
3,5	99,7	25	3,8	98,0	49	4,1	1,74	NS
4	103,2	26	4,4	101,6	49	4,3	1,52	NS
4,5	107,0	26	4,7	105,0	49	4,5	1,80	NS
5	110,1	23	4,6	108,3	49	4,7	1,52	NS
5,5	113,5	18	4,0	111,5	49	4,9	1,54	NS
6	117,0	19	4,5	114,6	49	5,1	1,79	NS
6,5	119,7	20	5,0	117,6	49	5,3	1,51	NS
7	122,5	15	4,5	120,5	49	5,5	1,29	NS
7,5	125,0	13	4,2	123,4	49	5,6	0,96	NS
8	127,9	11	4,0	126,2	49	5,7	0,93	NS
8,5	130,2	14	4,1	128,9	49	5,9	0,78	NS
9	132,5	11	4,3	131,6	49	6,0	0,47	NS
9,5	136,1	11	4,8	134,3	49	6,1	0,91	NS
10	137,6	9	5,1	136,8	49	6,2	0,36	NS
10,5	141,0	8	5,0	139,3	49	6,4	0,71	NS
11	140,5	6	2,6	141,9	49	6,7	0,51	NS
11,5	144,2	5	5,6	144,7	49	7,0	0,16	NS

NS: no significativo

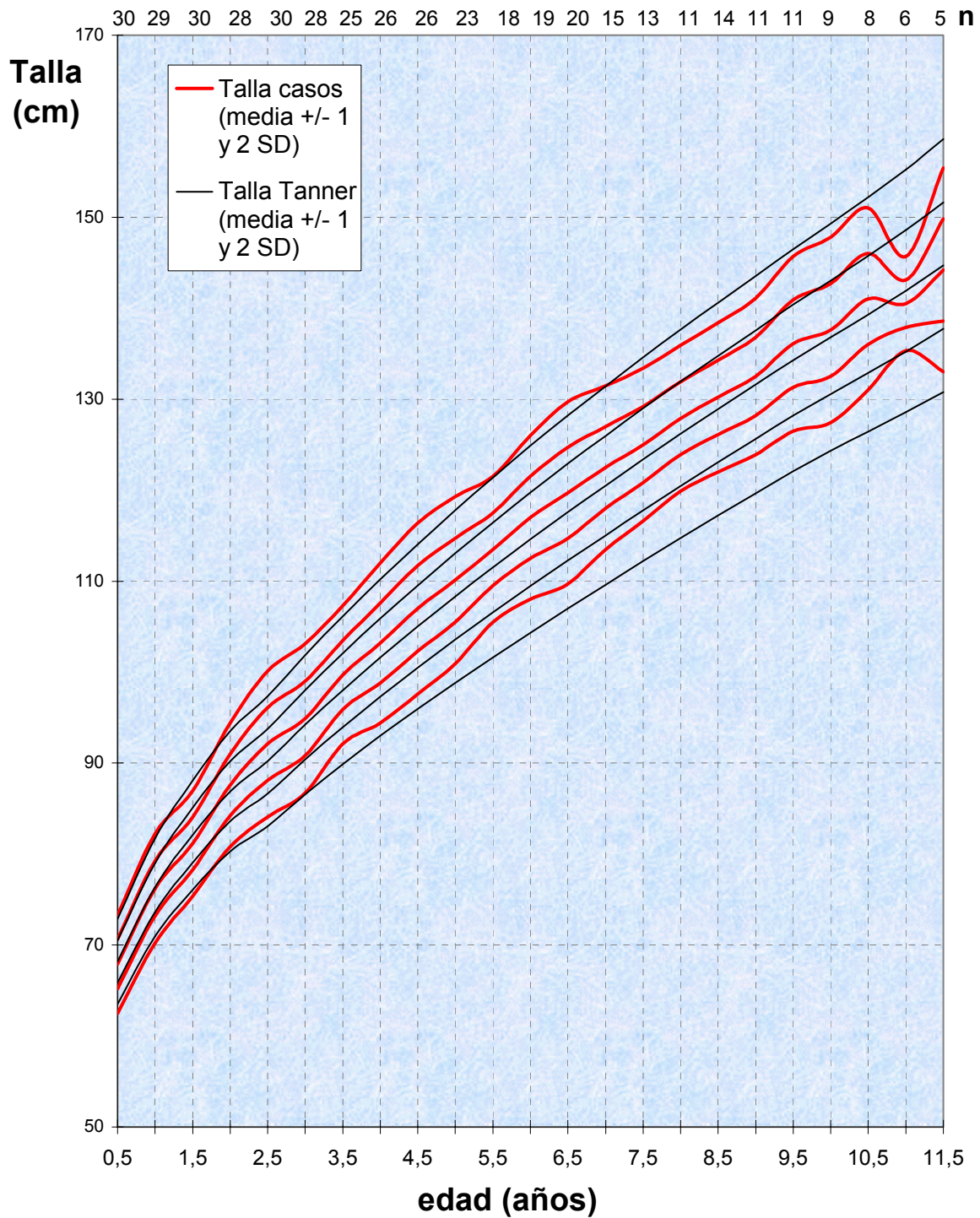


Figura 5.25. Talla en el grupo de niños (media \pm 1 y 2 DS) con relación a los valores de Tanner.

5. RESULTADOS

Tabla 5.17. Talla en cm. del grupo de niños en relación a Carrascosa. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media Carrascosa	n Carrascosa	SD Carrascosa	t	p
0,5	67,9	30	2,7	67,7	158	2,8	0,36	NS
1	76,2	29	3,0	76,3	102	3,0	0,21	NS
1,5	81,2	30	2,9	82,9	102	3,1	2,65	<0,05
2	87,6	28	3,4	88,6	104	2,3	1,77	NS
2,5	92,1	30	4,0	92,8	105	2,8	1,15	NS
3	94,9	28	4,1	97,5	106	2,8	3,90	<0,05
3,5	99,7	25	3,8	100,4	157	3,8	0,82	NS
4	103,2	26	4,4	103,7	131	3,8	0,57	NS
4,5	107,0	26	4,7	106,4	122	3,8	0,66	NS
5	110,1	23	4,6	110,4	89	4,2	0,34	NS
5,5	113,5	18	4,0	113,7	81	3,9	0,21	NS
6	117,0	19	4,5	116,1	96	4,2	0,89	NS
6,5	119,7	20	5,0	118,5	91	5,1	0,94	NS
7	122,5	15	4,5	121,8	93	5,3	0,48	NS
7,5	125,0	13	4,2	125,1	87	5,2	0,07	NS
8	127,9	11	4,0	127,8	96	4,7	0,07	NS
8,5	130,2	14	4,1	130,9	101	5,5	0,44	NS
9	132,5	11	4,3	134,0	112	5,0	0,94	NS
9,5	136,1	11	4,8	136,8	105	5,5	0,39	NS
10	137,6	9	5,1	139,6	94	5,9	1,00	NS
10,5	141,0	8	5,0	142,0	106	6,7	0,42	NS
11	140,5	6	2,6	144,5	111	5,0	1,96	<0,05
11,5	144,2	5	5,6	147,4	93	6,2	1,14	NS

NS: no significativo.

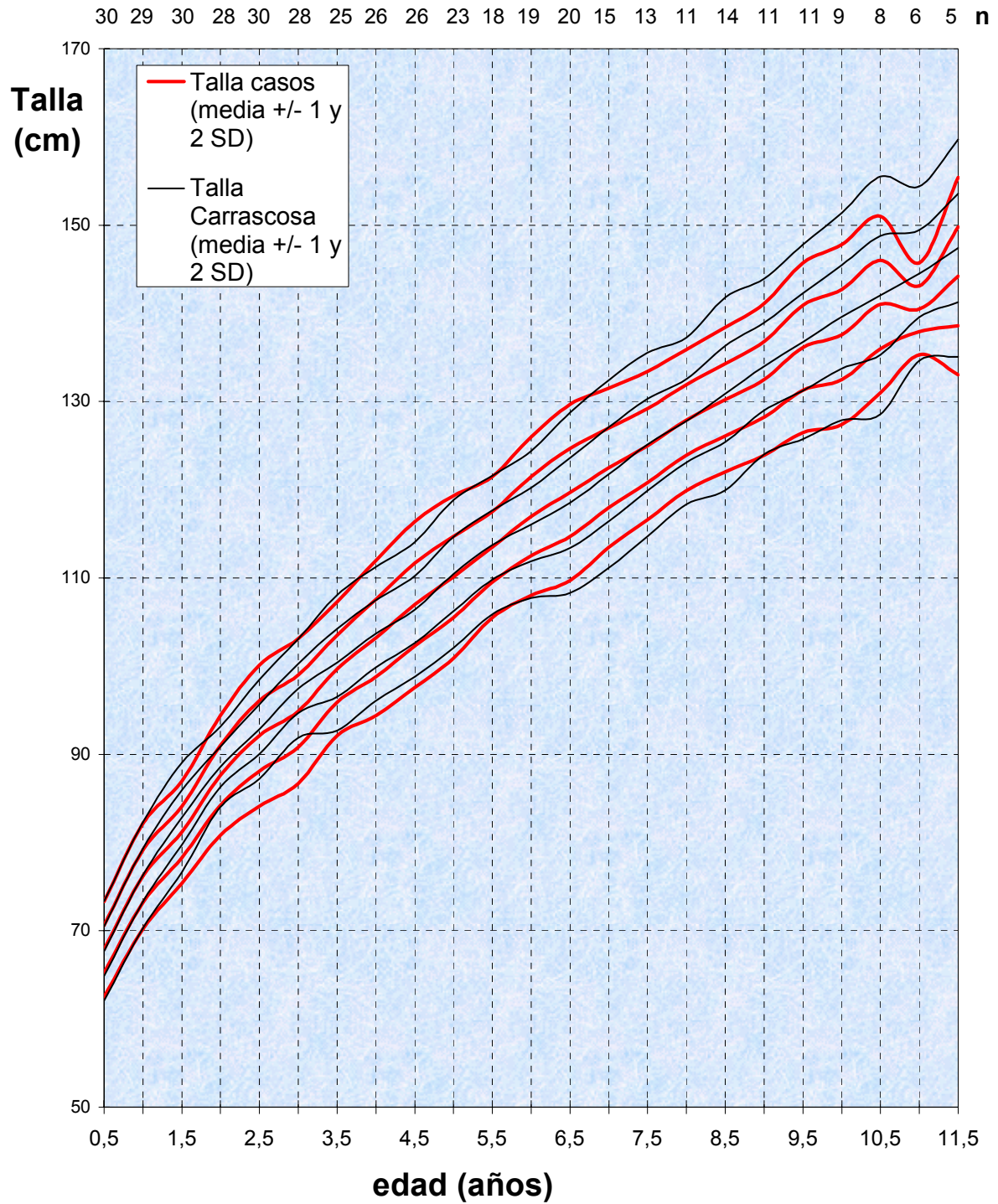


Figura 5.26. Talla en el grupo de niños (media \pm 1 y 2 DS) con relación a los valores de la población de Barcelona (Carrascosa).

5. RESULTADOS

Tabla 5.18. VC en SDS del grupo de niños en relación a Tanner. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media (Tanner)	n (Tanner)	SD (Tanner)	t	p
1	0,31	29	1,75	0	49	1	1,00	NS
1,5	0,40	29	0,97	0	49	1	1,73	NS
2	0,51	28	1,23	0	49	1	1,98	<0,05
2,5	0,54	30	1,30	0	49	1	2,08	<0,05
3	0,15	27	0,96	0	49	1	0,63	NS
3,5	0,07	25	1,05	0	49	1	0,28	NS
4	0,18	26	0,94	0	49	1	0,76	NS
4,5	0,17	26	1,28	0	49	1	0,63	NS
5	0,32	23	1,06	0	49	1	1,24	NS
5,5	0,53	18	0,95	0	49	1	1,95	<0,05
6	0,53	19	1,09	0	49	1	1,91	NS
6,5	0,07	20	1,23	0	49	1	0,25	NS
7	0,17	15	1,24	0	49	1	0,54	NS
7,5	0,46	13	1,00	0	49	1	1,47	NS
8	0,23	11	0,98	0	49	1	0,69	NS
8,5	-0,07	14	1,38	0	49	1	0,21	NS
9	-0,38	11	1,17	0	49	1	1,10	NS
9,5	0,34	11	1,28	0	49	1	0,97	NS
10	-0,05	8	1,37	0	49	1	0,12	NS
10,5	-0,53	8	2,07	0	49	1	1,17	NS
11	-0,08	6	3,04	0	49	1	0,14	NS
11,5	-0,77	5	0,93	0	49	1	1,65	NS

NS: no significativo.

SDS VC

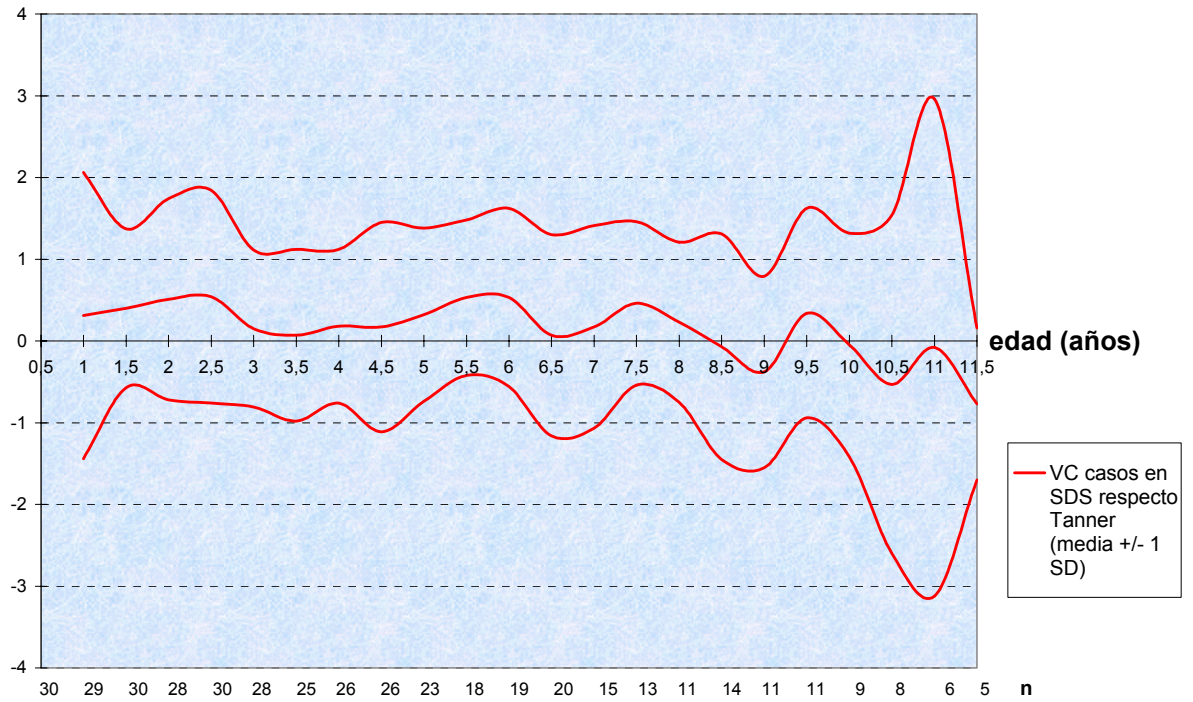


Figura 5.27. VC en SDS del grupo de niños (media \pm 1 DS) con relación a Tanner.

5. RESULTADOS

Tabla 5.19. IMC en SDS del grupo de niños en relación a Roland-Cachera. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media (Roland)	n (Roland)	SD (Roland)	t	p
0,5	0,74	30	1,18	0	233	1	3,73	<0,01
1	0,55	29	1,17	0	209	1	2,72	<0,01
1,5	0,49	30	1,35	0	195	1	2,37	<0,05
2	0,58	28	1,20	0	183	1	2,78	<0,01
3	0,52	28	1,31	0	104	1	2,28	<0,05
4	0,83	26	1,40	0	145	1	3,65	<0,01
5	1,24	23	1,87	0	144	1	4,78	<0,01
6	1,41	19	2,07	0	132	1	4,86	<0,01
7	1,39	15	2,12	0	116	1	4,31	<0,01
8	1,05	11	2,05	0	113	1	2,96	<0,01
9	1,48	11	1,65	0	112	1	4,38	<0,01
10	1,11	9	1,55	0	107	1	2,91	<0,01
11	1,39	6	1,76	0	101	1	3,01	<0,01

NS: no significativo.

SDS IMC

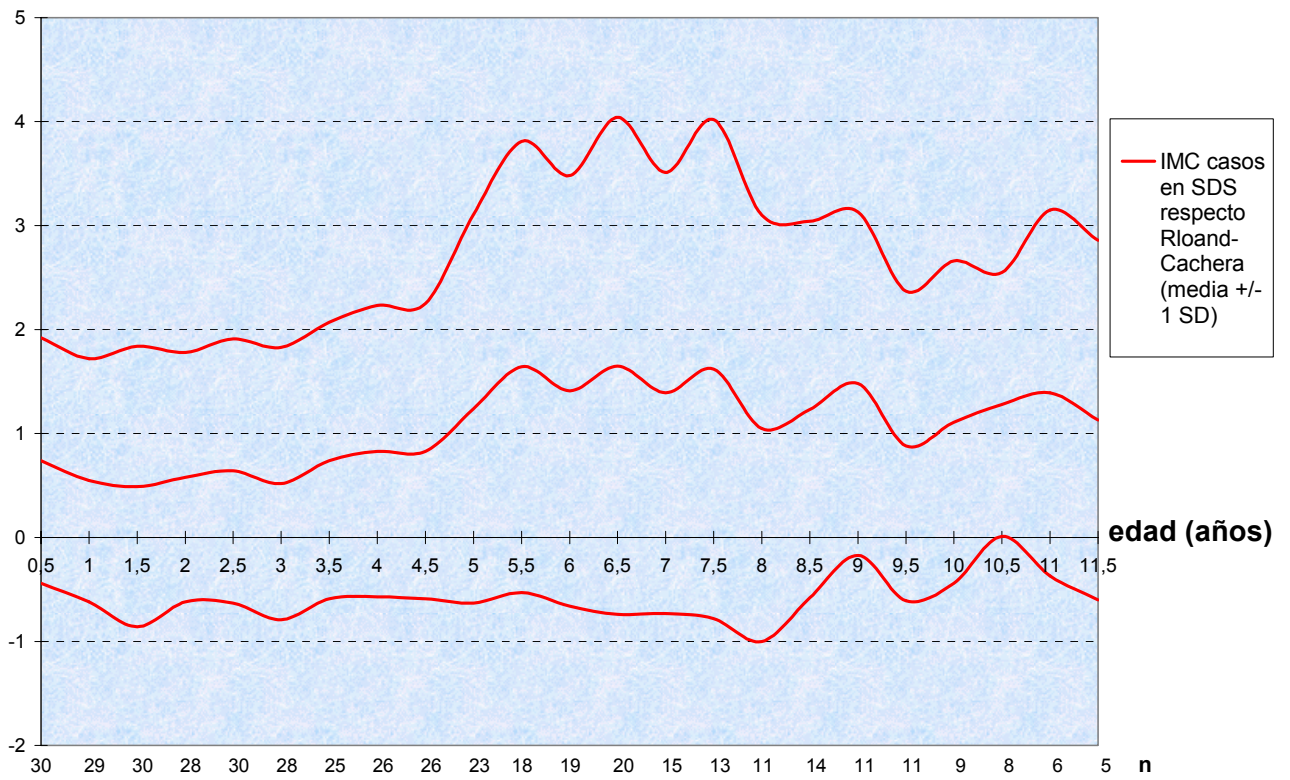


Figura 5.28. IMC en SDS del grupo de niños (media \pm 1 DS) con relación a Roland-Cachera.

5. RESULTADOS

Tabla 5.20. IMC del grupo de niños en relación a Carrascosa. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media Carrascosa	n Carrascosa	SD Carrascosa	t	p
3	16,82	28	1,48	16,41	191	1,73	1,20	NS
3,5	16,92	25	1,48	16,33	157	2,03	1,40	NS
4	16,89	26	1,69	16,23	131	1,88	1,67	NS
4,5	16,77	26	1,87	16,55	122	1,93	0,53	NS
5	17,23	23	2,10	16,12	89	2,31	2,10	<0,05
5,5	17,71	18	2,19	16,75	81	2,13	1,73	NS
6	17,44	19	2,40	16,34	96	1,88	2,22	<0,05
6,5	18,03	20	2,82	16,11	91	2,06	3,51	<0,05
7	17,71	15	2,41	17,16	93	1,84	1,02	NS
7,5	18,32	13	2,70	17,36	87	2,04	1,51	NS
8	17,61	11	2,48	17,95	96	2,42	0,44	NS
8,5	18,00	14	2,37	19,22	101	2,98	1,47	NS
9	18,53	11	2,36	18,54	112	2,84	0,01	NS
9,5	17,90	11	2,56	18,77	105	3,11	0,89	NS
10	18,45	9	2,57	18,55	94	2,88	0,10	NS
10,5	19,08	8	2,50	18,67	106	2,71	0,42	NS
11	19,62	6	2,32	19,57	111	2,98	0,04	NS

NS: no significativo.

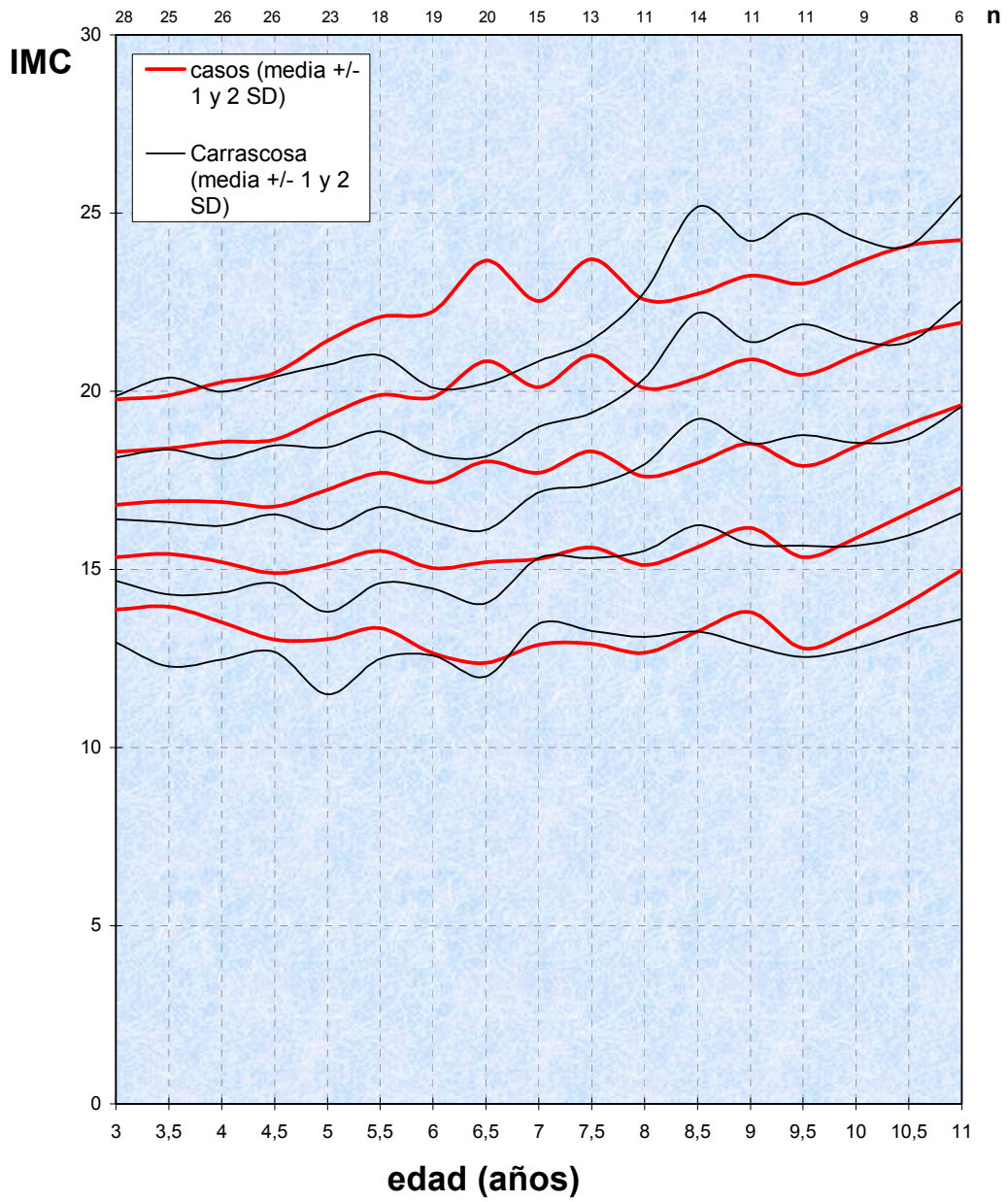


Figura 5.29. IMC del grupo de niños (media \pm 1 y 2 DS) con relación a los valores de la población de Barcelona (Carrascosa).

5. RESULTADOS

Tabla 5.21. Peso en Kg. del grupo de niños en relación a Carrascosa. Comparación de medias mediante la t de Student.

edad	media (casos)	n (casos)	SD (casos)	media Carrascosa	n Carrascosa	SD Carrascosa	t	p
0,5	8,41	30	0,97	8,13	158	1,17	1,23	NS
1	10,79	29	1,35	10,43	102	1,21	1,38	NS
1,5	11,85	30	1,53	11,92	102	1,53	0,22	NS
2	13,31	28	1,63	12,85	104	1,55	1,38	NS
2,5	14,56	30	1,86	14,29	105	1,57	0,80	NS
3	15,15	28	1,80	15,54	191	2,24	0,88	NS
3,5	16,82	25	2,13	16,53	157	2,75	0,50	NS
4	17,99	26	2,34	17,51	131	2,79	0,82	NS
4,5	19,20	26	2,78	18,82	122	3,02	0,59	NS
5	20,89	23	3,78	19,74	89	3,67	1,33	NS
5,5	22,82	18	4,74	21,70	81	3,41	1,17	NS
6	23,87	19	5,09	22,08	96	3,42	1,91	NS
6,5	25,83	20	6,29	22,70	91	3,74	2,95	<0,05
7	26,57	15	5,14	25,46	93	4,26	0,91	NS
7,5	28,62	13	6,59	27,17	87	4,46	1,02	NS
8	28,81	11	5,91	29,31	96	5,37	0,29	NS
8,5	30,51	14	5,38	32,94	101	6,73	1,29	NS
9	32,53	11	5,15	33,05	112	6,27	0,27	NS
9,5	33,16	11	5,42	35,12	105	7,76	0,82	NS
10	34,94	9	5,18	37,03	94	7,74	0,79	NS
10,5	37,94	8	5,01	37,66	106	7,52	0,10	NS
11	38,73	6	6,66	40,87	111	7,83	0,66	NS
11,5	40,42	5	6,73	43,03	93	9,38	0,61	NS

NS: no significativo.

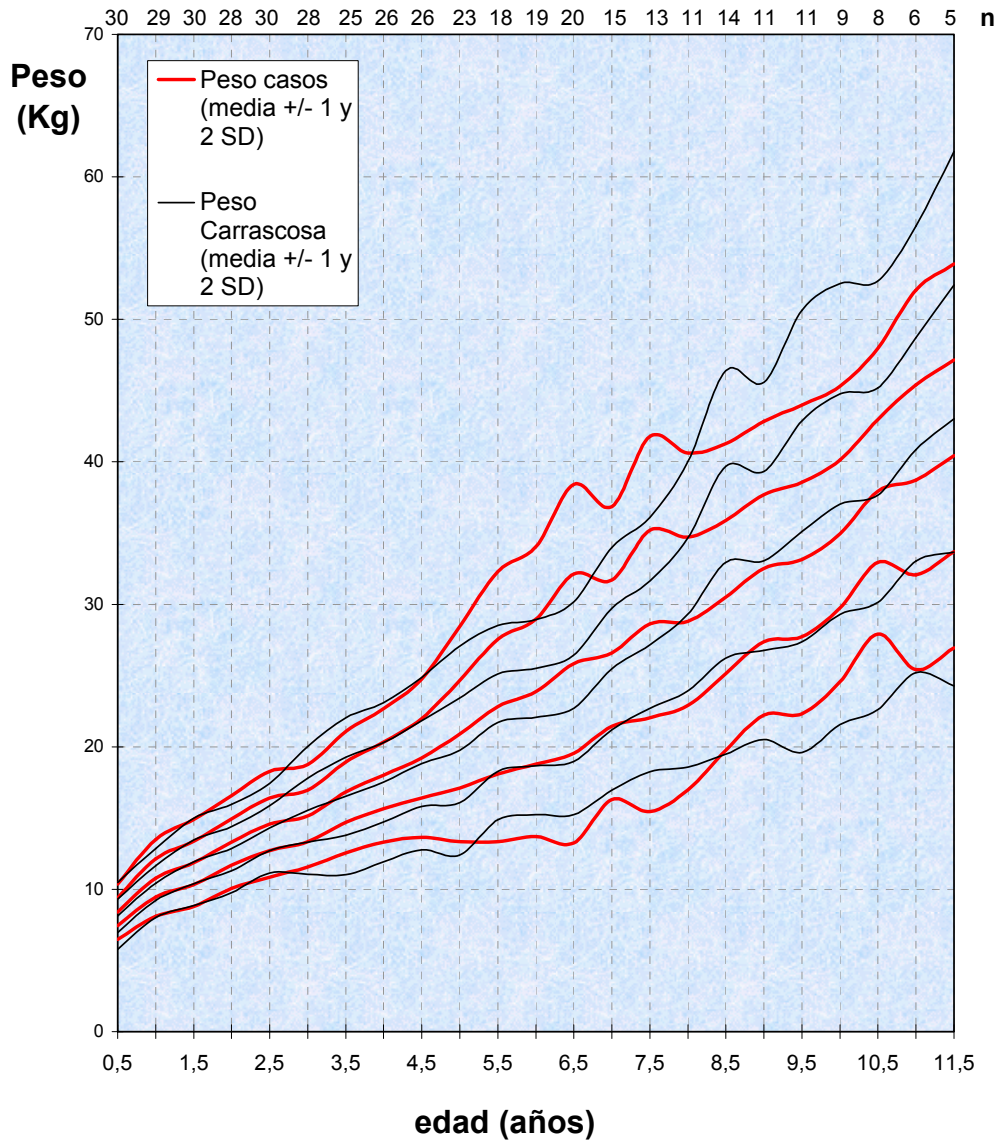


Figura 5.30. Peso en el grupo de niños (media \pm 1 y 2 DS) con relación a los valores de la población de Barcelona (Carrascosa).

5.2.4.2. Maduración ósea

La figura 5.31 muestra los valores de los resultados de las edades óseas analizadas en cada edad, puede observarse una evolución paralela entre la EO y la EC.

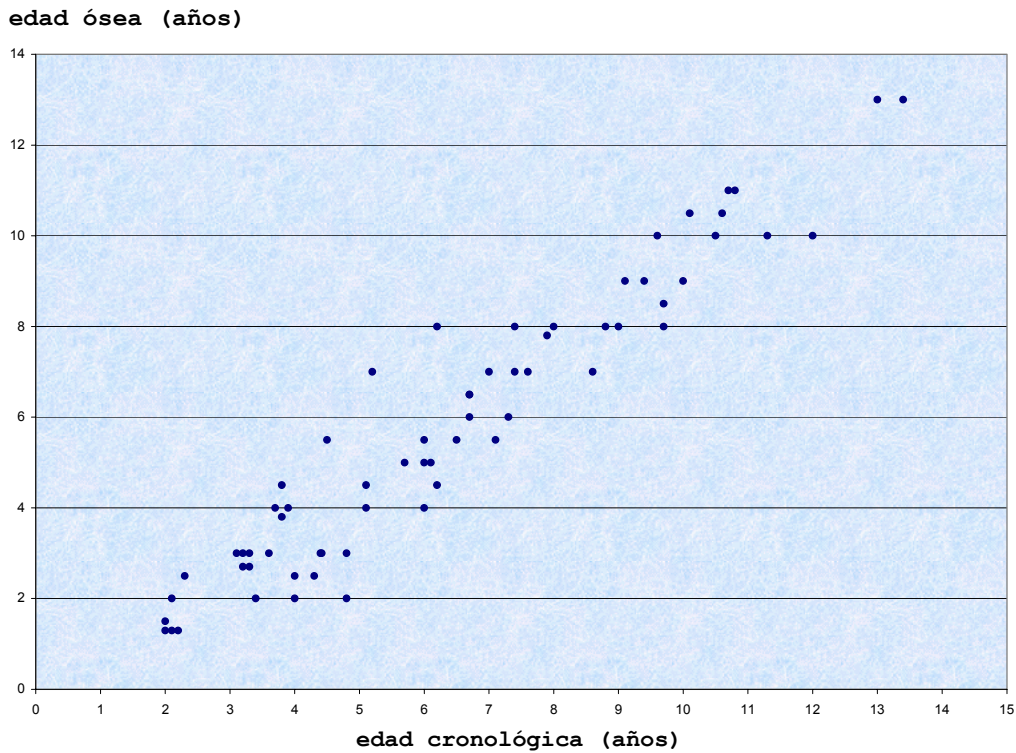


Fig. 5.31. Evolución de la EO en niños.

5.2.4.2. Inicio puberal

En los niños también se ha valorado el inicio de la pubertad (figura 5.32). Al ser menor el número de niños, estos resultados no permiten llegar a más conclusiones.

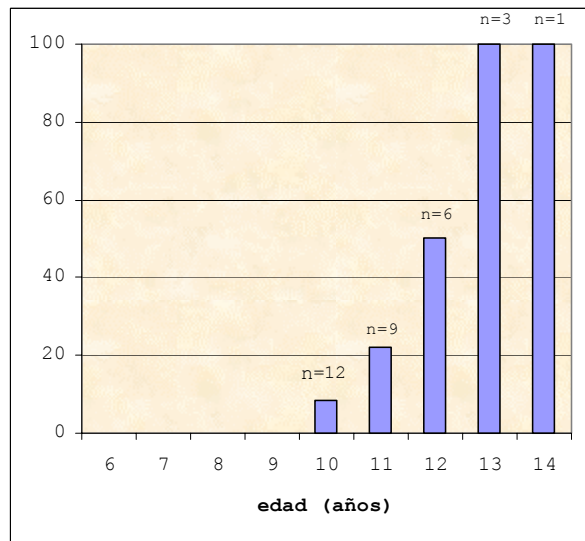


Fig 5.32. Porcentaje de niños que ha iniciado la pubertad para cada edad.

5.2.5. CORRELACIONES ENTRE LA TALLA, PESO E IMC Y LOS ÍNDICES DE INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL

5.2.5.1. Talla: correlaciones con los índices de intensidad y duración del hipotioridismo neonatal

Se ha investigado si la talla, en diferentes edades, se correlaciona con los distintos indicadores de la intensidad y duración del hipotiroidismo prenatal y neonatal (tabla 5.22).

Tabla 5.22. Correlación entre la talla y los indicadores de la gravedad del hipotiroidismo.

		SDS talla 3 años	SDS talla 6 años	SDS talla 9 años	SDS talla 11 años
Índice clínico de Dussault	coef. Correlación	-0,180	-0,213	-0,196	-0,313
	p	0,040	0,034	0,089	0,024
	n	130	100	76	52
Sup. núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	coef. Correlación	0,231	0,359	0,262	0,395
	p	0,009	0	0,026	0,005
	n	128	99	72	50
Sup. núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	coef. Correlación	0,153	0,250	0,124	0,283
	p	0,085	0,013	0,301	0,046
	n	128	99	72	50
Edad (días) cuando T4 = 10 mcg/dl	coef. Correlación	-0,002	0,161	0,254	0,270
	p	0,980	0,102	0,027	0,053
	n	136	104	76	52
Edad (días) cuando T4 = 12 mcg/dl	coef. Correlación	0,041	0,184	0,203	0,176
	p	0,635	0,061	0,078	0,212
	n	136	104	76	52
T4 inicial (mcg/dl)	coef. Correlación	0,125	0,166	0,069	0,051
	p	0,177	0,118	0,591	0,750
	n	119	90	64	41
TSH inicial (mU/L)	coef. Correlación	-0,021	-0,016	0,054	-0,068
	p	0,830	0,887	0,692	0,699
	n	107	79	57	35
Edad (días) en la primera visita	coef. Correlación	0,095	0,136	0,268	0,387
	p	0,270	0,169	0,019	0,005
	n	136	104	76	52

Correlación de Pearson para la edad de la primera visita y de Spearman para el resto de variables.

5. RESULTADOS

Tabla 5.23. Correlaciones entre la talla diana y la talla en distintas edades. (Correlación de Pearson)

		SDS talla diana
SDS talla 1 año	coef. Correlación	0,297
	p	0,008
	n	79
SDS talla 18 meses	coef. Correlación	0,388
	p	0,001
	n	76
SDS talla 2 años	coef. Correlación	0,442
	p	0
	n	77
SDS talla 3 años	coef. Correlación	0,375
	p	0,001
	n	79
SDS talla 4 años	coef. Correlación	0,433
	p	0
	n	75
SDS talla 5 años	coef. Correlación	0,442
	p	0
	n	72
SDS talla 6 años	coef. Correlación	0,468
	p	0
	n	67
SDS talla 7 años	coef. Correlación	0,525
	p	0
	n	61
SDS talla 8 años	coef. Correlación	0,512
	p	0
	n	54
SDS talla 9 años	coef. Correlación	0,516
	p	0
	n	52
SDS talla 10 años	coef. Correlación	0,445
	p	0,002
	n	47
SDS talla 11 años	coef. Correlación	0,360
	p	0,034
	n	35
SDS talla 12 años	coef. Correlación	0,294
	p	0,183
	n	22
SDS talla 13 años	coef. Correlación	0,472
	p	0,075
	n	15
SDS talla 14 años	coef. Correlación	0,526
	p	0,225
	n	7

No hay correlación entre la talla y la edad cuando la T4 alcanza valores de 10 o 12 mcg/dl (a excepción para la edad cuando la T4 alcanza el valor 10 y la talla a los 9 años). La talla tampoco se correlaciona con la T4 y TSH iniciales. Si se encuentra correlación estadísticamente significativa entre la talla y la superficie del núcleo de osificación inferior del fémur. La correlación también es estadísticamente significativa para la talla en algunas edades y la superficie del núcleo de osificación superior de la tibia, el índice clínico de Dussault y la edad en la primera visita aunque en estos casos el coeficiente de correlación es más débil.

Existe una correlación positiva entre la talla diana y la talla de los casos de HC en las distintas edades (tabla 5.23), siendo ésta significativa hasta los 11 años. A partir de esta edad la correlación se mantiene pero pierde significación estadística probablemente debido a la disminución en el número de casos.

Estos resultados indican que la talla de los niños y niñas con HC detectados y tratados precozmente mediante el programa de detección precoz en Catalunya depende sobretodo, al igual que en la población general, de la talla de los padres.

5.2.5.2. Peso e IMC: correlaciones con los índices de intensidad y duración del hipotiroidismo neonatal

Se ha investigado si el peso e IMC, en diferentes edades, se correlaciona con los distintos indicadores de la intensidad y duración del hipotiroidismo prenatal y neonatal.

Las tablas 5.24 y 5.25 muestran estas correlaciones para el peso e IMC respectivamente. Como puede observarse, la correlación es estadísticamente significativa solo en unos pocos casos, y en éstos el coeficiente de correlación es muy débil. En la gran mayoría de los casos no hay correlación entre el peso e IMC a los 3, 6, 9 y 11 años de edad y los indicadores de la intensidad y duración del hipotiroidismo neonatal y prenatal (índice clínico de Dussault, superficie de los núcleos de osificación, edad en la primera visita, edad cuando la T4 alcanza valores de 10 y 12 mcg/dl y niveles de T4 y TSH iniciales).

5. RESULTADOS

Tabla 5.24. Correlación entre el peso y los indicadores de la gravedad del hipotiroidismo.

		peso (Kg) 3 años	peso (Kg) 6 años	peso (Kg) 9 años	peso (Kg) 11 años
Índice clínico de Dussault	coef. Correlación	-0,199	-0,132	-0,089	-0,298
	p	0,177	0,192	0,446	0,032
	n	130	100	76	52
Sup. núcleo osificación inf. fémur (mm²)	coef. Correlación	0,152	0,110	0,125	0,213
	p	0,086	0,278	0,295	0,137
	n	128	99	72	50
Sup. núcleo osificación sup. tibia (mm²)	coef. Correlación	0,066	0,069	0,033	0,031
	p	0,461	0,500	0,785	0,829
	n	128	99	72	50
Edad (días) cuando T4 = 10 mcg/dl	coef. Correlación	0,035	0,174	-0,003	0,042
	p	0,684	0,077	0,983	0,769
	n	136	104	76	52
Edad (días) cuando T4 = 12 mcg/dl	coef. Correlación	0,122	0,192	-0,003	-0,041
	p	0,195	0,051	0,983	0,774
	n	136	104	76	52
T4 inicial (mcg/dl)	coef. Correlación	0,098	0,119	-0,016	-0,004
	p	0,290	0,265	0,902	0,979
	n	119	90	64	41
TSH inicial (mU/L)	coef. Correlación	-0,124	-0,119	-0,068	-0,061
	p	0,202	0,295	0,616	0,727
	n	107	79	57	35
Edad (días) en la primera visita	coef. Correlación	-0,007	-0,057	0,117	0,113
	p	0,931	0,564	0,315	0,424
	n	136	104	76	52

Correlación de Pearson para la edad de la primera visita y de Spearman para el resto de variables.

Tabla 5.25. Correlación entre el IMC y los indicadores de la gravedad del hipotiroidismo.

		SDS IMC 3 años	SDS IMC 6 años	SDS IMC 9 años	SDS IMC 11 años
Índice clínico de Dussault	coef. Correlación	0,008	-0,018	0,011	-0,231
	p	0,929	0,858	0,928	0,100
	n	129	100	76	52
Sup. núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	coef. Correlación	0,061	0,004	0,048	0,088
	p	0,493	0,969	0,686	0,544
	n	127	99	72	50
Sup. núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	coef. Correlación	-0,061	-0,052	-0,049	-0,099
	p	0,497	0,612	0,683	0,495
	n	127	99	72	50
Edad (días) cuando T4 = 10 mcg/dl	coef. Correlación	0,149	0,197	-0,038	0,006
	p	0,085	0,046	0,746	0,967
	n	135	104	76	52
Edad (días) cuando T4 = 12 mcg/dl	coef. Correlación	0,189	0,201	0,044	-0,005
	p	0,029	0,040	0,707	0,971
	n	135	104	76	52
T4 inicial (mcg/dl)	coef. Correlación	0,045	0,084	-0,029	-0,003
	p	0,628	0,433	0,817	0,987
	n	118	90	64	41
TSH inicial (mU/L)	coef. Correlación	-0,101	-0,099	-0,023	-0,044
	p	0,305	0,383	0,865	0,801
	n	106	79	57	35
Edad (días) en la primera visita	coef. Correlación	-0,022	-0,106	-0,011	-0,050
	p	0,799	0,283	0,923	0,726
	n	135	104	76	52

Correlación de Pearson para la edad de la primera visita y de Spearman para el resto de variables.

5.2.6. EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

En los 136 casos se ha practicado una exploración neurológica base en cada visita. En 131 de ellos no se ha apreciado ninguna anomalía y en 5 se han detectado alteraciones que han precisado estudio y seguimiento en el servicio de neurología (y psiquiatría):

- El primer caso es el de una niña que a los 2 años de edad inicia unos trastornos neurológicos con temblor e incoordinación motriz. A los 8 años el trastorno que presenta tiene un claro componente distónico en las extremidades superiores, especialmente durante la acción de escribir. También tiene alguna característica de disfunción cerebelosa. No tiene afección de otros movimientos finos. El resultado del test de WISC-R fue de 102.
Esta niña tiene un tiroides sublingual, el tratamiento con L-tiroxina se inició a los 18 días de vida y los niveles de T4 alcanzaron los 10 mcg/dl a los 26,4 días de vida.
- El segundo caso es el de un niño que a los 3 años de edad presenta un retraso en el lenguaje con dificultades de adaptación. Sigue una escolarización normal pero con refuerzo y el resultado del test de WISC-R fue de 80.
Presenta un tiroides ortotópico con normocaptación en la gammagrafía y con una ecogenicidad normal. El tratamiento del HC se inició a los 30 días de vida y los niveles de T4 alcanzaron los 10 mcg/dl a los 47,4 días de vida.
- El tercer caso es el de un niño con un retraso en el lenguaje detectado a partir de los 3 años de edad que ha ido agravándose con el tiempo. A los 5 años presenta un retraso global de tipo cognitivo. En la resonancia magnética se aprecia un retraso en la mielinización.
Este niño tiene una agenesia de tiroides, el tratamiento con L-tiroxina se inició a los 18 días de vida pero los niveles de T4 alcanzaron los 10 mcg/dl a los 378,8 días ya que se mantuvieron entre 6,7 y 8,4 durante el primer año de vida por problemas en la preparación de la medicación.

- El cuarto caso es el de un niño que presenta un retraso cognitivo con un resultado en el test de McCarthy de 62 a los 5 años de edad. Este niño también tiene una agenesia de tiroides, se visitó por primera vez a los 16 días pero la T4 no alcanzó el valor de 10 mcg/dl hasta los 423 días ya que durante el primer año de vida la T4 se mantuvo entre 5 y 7,5 mcg/dl sin frenación de la TSH. En este caso fue muy difícil conseguir el equilibrio terapéutico por presentar los padres una esquizofrenia y una grave problemática social acompañante.
- El quinto caso es el de una niña con un retraso en el habla a los 4 años de edad que también fue agravándose con el tiempo. A los 8 años de edad presenta un resultado en el test de WISC-R de 71 y se detectan alteraciones en la motricidad fina. Presenta una agenesia de tiroides, inició el tratamiento a los 21 días de vida y la T4 alcanzó el valor de 10 mcg/dl a los 65,1 días.

5.2.7. EXPLORACIÓN PSICOLÓGICA

En un total de 51 casos (41 niñas y 10 niños) se ha realizado una valoración psicológica.

El test de WISC-R ha sido pasado a 29 sujetos con un resultado de 101,36 de media (SD 11,24). Estos resultados no son diferentes en relación con los de una población de referencia ($p > 0,5$) (tabla 5.26).

Tabla 5.26. Resultados del test de WISC-R.

	media	SD	n
Hipotiroidismo congénito	102,86	11,74	29
Población de referencia	100,11	18,2	724

p=0,4

Comparación de medias (t de Student)

5. RESULTADOS

El test de McCarthy se ha pasado a 22 sujetos con un resultado de 102,86 de media (SD 11,74) sin encontrarse tampoco diferencias estadísticamente significativas en relación con una población de referencia (tabla 5.27).

Tabla 5.27. Resultados dels test de McCarthy.

	media	SD	n
Hipotiroidismo congénito	101,36	11,24	22
Población de referencia	100	16	1032

p=0,6

Comparación de medias (t de Student)

5.2.8. CORRELACIONES ENTRE LOS TESTS PSICOLÓGICOS Y LOS ÍNDICES DE INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL

Se han buscado correlaciones entre los resultados del test de WISC-R y de McCarthy y los distintos indicadores de la duración e intensidad del hipotiroidismo prenatal y neonatal (tabla 5.28) y se han encontrado las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

- WISC-R con los días de vida en el momento que los niveles de T4 alcanzan el valor de 10 mcg/dl.
- McCarthy con los niveles séricos iniciales de T4.

Tabla 5.28. Correlación entre el resultado del WISC-R y test de McCarthy y los indicadores de gravedad del hipotiroidismo y con variables del tratamiento.

		WISC-R	McCarthy
Índice clínico de Dussault	coef. Correlación	-0,224	-0,102
	p	0,262	0,668
	n	27	20
Sup. núcleo osificación inf. fémur (mm²)	coef. Correlación	0,230	0,225
	p	0,239	0,326
	n	28	21
Sup. núcleo osificación sup. tibia (mm²)	coef. Correlación	0,213	0,204
	p	0,276	0,374
	n	28	21
Edad (días) cuando T4 = 10 mcg/dl	coef. Correlación	-0,455	-0,223
	p	0,013	0,319
	n	29	22
Edad (días) cuando T4 = 12 mcg/dl	coef. Correlación	-0,337	-0,314
	p	0,074	0,155
	n	29	22
T4 inicial (mcg/dl)	coef. Correlación	0,297	0,473
	p	0,158	0,035
	n	24	20
TSH inicial (mU/L)	coef. Correlación	0,183	-0,339
	p	0,440	0,169
	n	20	18
Edad primera visita (días)	coef. Correlación	-0,330	0,112
	p	0,081	0,619
	n	29	22
Dosificación L-tiroxina/Kg inicial (mcg/kg)	coef. Correlación	-0,045	0,026
	p	0,818	0,910
	n	29	22

Correlación de Pearson para la edad en la primera visita, dosificación de L-tiroxina/Kg inicial y a los 2 años. Correlación de Spearman para el resto de variables.

5. RESULTADOS

El resultado del test de WISC-R no se correlaciona con los niveles séricos de T4 en las distintas edades (a excepción de los 2 años). Tampoco se correlaciona (a excepción de los 5 años) con la dosificación de L-tiroxina/kg para cada edad. (tabla 5.29)

Tabla 5.29. Correlaciones entre el resultado del test de WISC-R y los niveles de T4 (mcg/dl) y la dosificación de L-tiroxina (mcg/Kg) hasta los 6 años de edad.

				WISC
Primera visita	Dosificación L-tiroxina4/Kg	L-	coef. Correlación	-0,045
			p	0,818
			n	29
3 meses	T4		coef. Correlación	0,176
			p	0,412
			n	24
	Dosificación L-tiroxina/Kg		coef. Correlación	0,312
			p	0,099
			n	29
6 meses	T4		coef. Correlación	0,240
			p	0,247
			n	25
	Dosificación L-tiroxina/Kg	L-	coef. Correlación	-0,098
			p	0,612
			n	29
1 año	T4		coef. Correlación	-1,660
			p	0,450
			n	23
	Dosificación L-tiroxina/Kg		coef. Correlación	0,039
			p	0,840
			n	29
18 meses	T4		coef. Correlación	0,146
			p	0,538
			n	20
	Dosificación L-tiroxina/Kg		coef. Correlación	0,095
			p	0,623
			n	29
2 años	T4		coef. Correlación	0,397
			p	0,045
			n	26
	Dosificación L-tiroxina/Kg		coef. Correlación	0,052
			p	0,788
			n	29
3 años	T4		coef. Correlación	0,304
			p	0,116
			n	28
	Dosificación L-tiroxina/Kg	L-	coef. Correlación	0,007
			p	0,973
			n	29
4 años	T4		coef. Correlación	0,323
			p	0,088
			n	29
	Dosificación L-tiroxina/Kg		coef. Correlación	-0,171
			p	0,374
			n	29
5 años	T4		coef. Correlación	0,257
			p	0,196
			n	27
	Dosificación L-tiroxina/Kg		coef. Correlación	-0,478
			p	0,012
			n	27
6 años	T4		coef. Correlación	-0,125
			p	0,551
			n	25
	Dosificación L-tiroxina/Kg		coef. Correlación	-0,048
			p	0,814
			n	27

Correlación de Pearson

Se dividen los 29 casos en los que se ha pasado el test de WISC-R en dos grupos: en un grupo los casos con un resultado igual o mayor a 100 (20) y en el otro los casos con un resultado inferior a 100 (9). Se comparan entre los dos grupos las medias de los indicadores de la intensidad y duración del hipotiroidismo prenatal y neonatal y de la dosificación inicial de L-tiroxina (tabla 5.30). Los resultados indican una tendencia a una mayor gravedad del hipotiroidismo en los casos con menor puntuación en el test de WISC-R aunque las diferencias solo vuelven a ser estadísticamente significativas para los días de vida en el momento que la T4 alcanza el valor 10 mcg/dl.

Tabla 5.30. WISC-R: comparación de los indicadores de la intensidad y duración del hipotiroidismo neonatal entre el grupo que puntúa inferior a 100 y el que puntúa igual o más de 100 en el test de WISC-R (Comparación de medias).

	<100			≥100			p
	Media	SD	n	Media	SD	n	
Edad (días) en la primera visita	30,11	9,05	9	24,85	9,51	20	0,17
Índice clínico de Dussault	3,11	2,61	9	2,56	2,59	18	0,61
TSH cribado (mUI/L)	292,03	136,83	9	305,59	161,07	20	0,83
T4 cribado (mcg/dl)	2,10	1,48	7	4,11	2,90	20	0,09
sup. núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	0,08	0,15	8	0,16	0,16	20	0,19
sup. núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	0,05	0,11	8	0,07	0,11	20	0,69
edad (días) cuando T4=10 mcg/dl	67,68	29,14	9	37,17	13,82	20	0,01
edad (días) cuando T4=12 mcg/dl	162,40	160,86	9	45,03	18,32	20	0,66
dosificación L-tiroxina/Kg inicial (mcg/dl)	8,81	1,54	9	8,65	1,69	20	0,81
T4 1ª visita (mcg/dl)	1,54	2,89	8	2,73	1,89	16	0,24
TSH 1ª visita (mU/L)	208,81	164,32	8	254,69	287,93	12	0,69

5. RESULTADOS

El resultado del test de McCarthy no se correlaciona con los niveles séricos de T4 en las distintas edades. Tampoco se correlaciona con la dosificación de T4/kg para cada edad (tabla 5.31).

Tabla 5.31. Correlaciones entre el resultado del test de McCarthy y los niveles de T4 (mcg/dl) y la dosificación de L-tiroxina (mcg/Kg) hasta los 4 años de edad.

			McCarthy
Primera visita	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	0,026
		p	0,910
		n	22
3 meses	T4	coef. Correlación	0,308
		p	0,2
		n	19
	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	0,176
		p	0,434
		n	22
6 meses	T4	coef. Correlación	0,339
		p	0,183
		n	17
	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	0,017
		p	0,939
		n	22
1 año	T4	coef. Correlación	0,414
		p	0,099
		n	17
	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	-0,164
		p	0,467
		n	22
18 meses	T4	coef. Correlación	0,119
		p	0,638
		n	18
	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	-0,194
		p	0,388
		n	22
2 años	T4	coef. Correlación	0,222
		p	0,346
		n	20
	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	-0,138
		p	0,540
		n	22
3 años	T4	coef. Correlación	-0,065
		p	0,775
		n	22
	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	-0,046
		p	0,839
		n	22
4 años	T4	coef. Correlación	0,075
		p	0,747
		n	21
	Dosificación L-tiroxina/Kg	coef. Correlación	0,211
		p	0,415
		n	17

Correlación de Pearson

Se dividen los 22 casos en los que se ha pasado el test de McCarthy en dos grupos: en un grupo los casos con un resultado igual o superior a 100 (13) y en el otro los casos con un resultado inferior a 100 (9). Se comparan entre los dos grupos las medias de los indicadores de la intensidad y duración del hipotiroidismo prenatal y neonatal y de la dosificación inicial de L-tiroxina (tabla 5.32). Los resultados indican también una tendencia a una mayor gravedad del hipotiroidismo en los casos con menor puntuación en el test de McCarthy aunque las diferencias solo son estadísticamente significativas para la variable T4 inicial.

Tabla 5.32. McCarthy: comparación de los indicadores de la intensidad y duración del hipotiroidismo neonatal entre el grupo que puntúa inferior a 100 y el que puntúa igual o más de 100 en el test de McCarthy (Comparación de medias).

	<100			≥100			P
	Media	SD	n	Media	SD	n	
Edad primera visita (días)	25,44	9,48	9	22,85	6,31	13	0,45
Índice clínico de Dussault	1,94	1,32	8	1,88	1,75	12	0,93
TSH screening	350,47	260,41	9	342,96	152,80	13	0,94
T4 screening	2,41	1,98	9	2,74	1,81	13	0,69
sup. núcleo osificación inf. fémur (mm ²)	0,09	0,11	9	0,14	0,13	12	0,4
sup. núcleo osificación sup. tibia (mm ²)	0,02	0,50	9	0,07	0,11	12	0,2
edad T4=10 (días)	92,46	126,18	9	51,79	49,70	13	0,3
edad T4=12 (días)	122,48	168,02	9	74,41	73,02	13	0,37
dosificación L-tiroxina/Kg inicial (mcg/dl)	9,15	1,56	9	9,99	1,78	13	0,26
T4 inicial (mcg/dl)	0,89	0,86	7	3,73	3,11	13	0,01
TSH inicial (mU/L)	448,97	219,51	6	352,48	403,91	12	0,6

6. *DISCUSIÓN*

6.I. PARTE: VALORACIÓN DEL ESTUDIO

6.I.1. La incidencia del hipotiroidismo congénito (1986-1997)

La incidencia de HC definitivo en Catalunya entre los años 1986 y 1997, según los resultados de este estudio, es de 1/3827 RN. Este resultado se encuentra dentro de los límites descritos para las zonas con suficiente aporte de I (uno entre cada 3000-4000 RN).

6.I.2. La problemática del hipotiroidismo congénito transitorio

La proporción de HC transitorio durante los años de este estudio (1986-1997) es del 31,9%. Esta proporción es superior a la referida en la bibliografía, por ejemplo, en España entre los años 1996 a 1999 fue del 12,6%.

Las causas más frecuentes de HC transitorio son el exceso de I por utilización de productos yodados en el parto durante el periodo neonatal (efecto de Wolf Chaikoff) y la carencia de I.

En Catalunya entre los años 1983-1985 se realizó un estudio sobre la deficiencia de I (164,165) que demostró la existencia de numerosas comarcas afectadas. El Departament de Salut Pública puso en marcha en el año 1985 un programa para mejorar la situación promoviendo el consumo de sal yodada y pescado marino (166). En estudios posteriores en algunas de las comarcas afectadas se ha comprobado el aumento de la yoduria y la disminución de la prevalencia de bocio (167).

Por otro lado en el año 1998 la Dirección General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya publicó un documento de consenso (417) sobre la utilización de antisépticos en la etapa perinatólógica con la finalidad de disminuir la utilización de compuestos yodados en los hospitales y maternidades de Catalunya. A partir de este momento

6. DISCUSIÓN

empezaron a disminuir los casos de HC transitorio siendo la proporción de los mismos del 9 y 9,6% en los años 2001 y 2002 respectivamente.

Estos datos indican que probablemente la causa de la elevada proporción de HC transitorios observada en este estudio se debe a la utilización de antisépticos yodados en el momento del parto y en el periodo neonatal. Desde el año 1998, después de la publicación del documento de consenso citado anteriormente, la situación ha ido normalizándose siendo actualmente la incidencia de HC transitorios similar a la de España en general.

6.I.3. La selección de la muestra

Este estudio es una serie de casos. La selección de los casos no ha sido al azar ya que se han estudiado los casos de HC detectados por el programa de detección precoz en Catalunya entre 1986 y 1997 y que han sido controlados en el Hospital Materno-infantil de la Vall d'Hebron de Barcelona.

Para el estudio del desarrollo somático la muestra estudiada, que corresponde al 83,6% de todos los casos de HC en Catalunya durante estos años, consideramos que es representativa de la población objeto de estudio.

La exploración psicológica se ha realizado en 51 de los 136 casos (37,5%). La selección de estos 51 casos no ha sido al azar, son los casos cuyos padres acudieron a la cita del servicio de paidopsiquiatría. Hay que tener en cuenta que ello obligaba a un nuevo desplazamiento que algunos consideraron innecesario. Creemos necesario remarcar que el sesgo que puede significar este factor es a favor de los casos patológicos. Éstos tienen más probabilidades de estar entre los estudiados ya que seguramente sus padres sí lo consideraron oportuno. Aunque se puede hacer el análisis estadístico al ser el número de casos valorados superior a 30, debemos remarcar que los resultados del estudio psicológico son parciales ya que solo ha sido estudiada el 37,5% de la muestra.

6.I.4. La clasificación morfológica

La clasificación de los casos de HC a lo largo de los años de este estudio se ha basado en el diagnóstico por la imagen (gammagrafía y ecografía).

En las figuras 5.2 y 5.3 hemos mostrado los resultados de los niveles de TSH y T4 en el cribado neonatal y en la primera visita en los tres grupos de HC según el resultado de la gammagrafía (tiroides normotópico, tiroides ectópico y no captación). El grupo de no captación es el que tiene los niveles más bajos de T4 y, lógicamente, los niveles más altos de TSH. El grupo con niveles más altos de T4 es el de las ectopias, tanto en el cribado como en la primera visita, con diferencias significativas respecto a los otros dos grupos. Este grupo tiene, lógicamente también, los niveles más bajos de TSH lo que indica una menor gravedad del HC.

Destaca el hecho que en el grupo de no captación y con tiroides normotópico hay una disminución de los valores de T4 entre el cribado y la primera visita. Ello podría ser debido a que dichos valores hormonales procedían del funcionalismo del tiroides materno y que la situación se agrava cuando se desconectan de la madre. En cambio en el grupo de tiroides ectópico los valores de T4 oscilan poco en las dos determinaciones lo que indica una contribución importante del tiroides del RN.

La selección de enfermos para los estudios de biología molecular se ha realizado en contadas ocasiones. Esto es debido a que el objetivo del tratamiento precoz es asegurar un crecimiento y desarrollo físico e intelectual normal. Después de iniciarse los programas de detección precoz del HC se ha prestado más atención al diagnóstico y tratamientos precoces y al seguimiento somático y psicomotor. Estos han sido los objetivos del presente estudio. Pero hay que destacar que en los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la síntesis de las HT y en el desarrollo embriológico del tiroides. Cada vez se describen más mutaciones en los factores de transcripción que controlan la embriogénesis del tiroides como causa de disgenesias tiroideas y mutaciones en las proteínas que controlan la síntesis de HT como causa de dishormonogénesis. Otro aspecto importante es el hecho de que hasta ahora los adultos afectados de HC padecían algún grado de retraso mental

por lo que habitualmente no tenían descendencia. Con los programas de detección precoz, las personas con HC están actualmente alcanzando una vida adulta normal y con posibilidades de tener descendencia. Si los hijos de los padres afectados de HC también presentan HC, se impulsará el estudio etiológico del HC. Será un campo que, sin duda se desarrollará en un futuro próximo y que deberá tenerse en cuenta en los programas de detección y seguimiento del HC (418).

6.I.5. El estudio longitudinal del desarrollo somático

6.I.5.1. LAS PRUEBAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS PARA EL ESTUDIO AUXOLÓGICO

Los valores de la talla, VC, peso e IMC se presentan por el estadístico media aritmética y la SD. La SD es útil para comparar un niño respecto a los otros, en este caso su uso está justificado incluso para el peso, que no sigue una distribución normal. Este método tiene la ventaja sobre el de los centiles de que sirve para posteriores análisis estadísticos, ya que los centiles no pueden ser utilizados para el análisis de correlaciones.

Los valores de talla, VC e IMC se presentan también en SDS. Por el diseño del estudio pensamos que la presentación en SDS es más precisa que la media aritmética y la DS. En este estudio, que es retrospectivo, los datos se han recogido en periodos de seis meses. Esto significa que en cada periodo, la EC puede variar de hasta 6 meses. Durante este tiempo, las variables estudiadas se modifican muy poco si consideramos su SDS pero pueden variar más si consideramos el valor absoluto de la variable. Por ejemplo, si tenemos en cuenta la talla de un niño en una EC determinada, veremos que el valor de la talla en cm puede variar unos 2,5 cm durante los 6 meses que define esta EC (teniendo en cuenta una VC de 5 cm/año). En cambio, la SDS de la talla durante estos 6 meses prácticamente no se modificará.

6.1.5.2. LA EVOLUCIÓN DE LA TALLA, VC, PESO E IMC

Se han estudiado los casos de HC nacidos entre 1986 y 1997 hasta el momento de realizar este estudio, este es el motivo por el que la n va disminuyendo con la edad y por el que no llegamos a poder valorar la talla final.

Durante el tiempo estudiado, los niños y niñas con HC crecen al mismo ritmo que la población actual de Barcelona y por encima (aproximadamente 0,5 SD) de los valores de referencia de Tanner. Esta aceleración secular del crecimiento se ha observado en las poblaciones pediátricas de todos los países desarrollados y en vías de desarrollo (419-427). Estos resultados concuerdan con todos los estudios publicados sobre crecimiento en el HC detectado precozmente (352,353,361).

En relación con el peso e IMC el comportamiento es el mismo que el de la talla: el IMC es superior al referido en el estudio de Roland-Cachera pero no se observan diferencias con la población actual de Barcelona. Aunque algunos autores han apreciado una obesidad relativa a partir de los 4 años de edad (357,360), nuestros datos parecen indicar que, junto a la aceleración secular de la talla, se ha producido también una aceleración secular en el peso. Otras publicaciones sobre estudios en población general (427,428) también describen esta aceleración secular del peso.

6.1.5.3. EL DESARROLLO PUBERAL

En referencia a la pubertad solo hemos podido valorar el inicio de la misma en las niñas. Al estudiar los casos de HC nacidos entre 1986 y 1997 no hay suficiente número de casos que hayan completado la pubertad para poder analizar la edad de la menarquia. En el caso de los niños, al ser su número mucho menor, tampoco disponemos del suficiente número de datos para analizar el inicio puberal.

En las niñas hemos valorado la edad a la aparición del botón mamario (estadio B2 de Tanner) que define de inicio de la pubertad. Como no todas las niñas han iniciado el desarrollo del botón mamario, no podemos calcular la media de la edad en el estadio B2. Solo podemos valorar, para distintas edades, las proporciones de niñas que

6. DISCUSIÓN

presentan el estadio B2 y comparar estas proporciones con las referidas por Tanner en su estudio (Fig.5.23). Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los 9 y 11 años de EC, con mayores porcentajes de niñas con HC que presentan el estadio B2.

También hemos analizado la edad en el momento del despegue en la VC (o take-off), que como es sabido, precede al inicio de los signos puberales. Hemos observado que esto ocurre 1,17 años antes en nuestros casos que en el grupo estudiado por Tanner (1969) y 0,67 años antes que en el grupo estudiado por Sobradillo (1986) (Tabla 5.14). Llegamos a la conclusión que las niñas con HC inician la pubertad antes que las niñas estudiadas por Tanner y Sobradillo.

Estos datos concuerdan con otros estudios (429). Carrascosa, en su estudio (416), observa que la media de la edad de inicio del brote de crecimiento puberal está adelantada en al menos un año tanto en niños como en niñas en relación con un estudio anterior de 1985-87.

La repercusión de este hecho sobre el crecimiento y sobre la talla adulta deberá valorarse en estudios posteriores.

6.1.5.4. LA MADURACIÓN ÓSEA

La maduración ósea se ha valorado en relación con los patrones de Greulich y Pyle (G&P) de 1959. Este método tiene la ventaja de ser sencillo y fácil de utilizar pero tiene el inconveniente que las radiografías van de año en año, por lo que las valoraciones intermedias son difíciles de precisar.

A pesar del adelanto en el inicio de la pubertad, no hemos observado que se produzca un adelanto significativo (Fig.5.21 y Fig.5.31) de la EO según el método de G&P. Esto puede deberse a la menor sensibilidad de la valoración de la maduración ósea por el método de G&P pero también debe tenerse en cuenta que estos estándares están basados en un pequeño número de niños norteamericanos de una clase social privilegiada y fuertemente seleccionados. En 1991, Hernández y cols. (430) publicaron un atlas de maduración ósea con estándares para niños españoles. Si se comparan ambos métodos puede apreciarse como los

estándares de G&P presentan un año de adelanto respecto los estándares de Hernández hasta los 9-10 años para las niñas y hasta los 10-11 años para los niños. Teniendo en cuenta estos datos, podría existir realmente cierto adelanto de la maduración ósea. Conviene tener presente esta consideración ya que se podría comprometer la talla final.

6.I.6. El desarrollo neurológico

Los resultados del test de WISC-R y McCarthy indican que los niños con HC, como grupo, tienen un CI que no difiere del de la población de referencia. Al no disponer de un grupo control, hemos tomado como referencia la traducción y adaptación para la población española de los tests de WISC-R y McCarthy publicada por TEA ediciones y que es la utilizada habitualmente en el servicio de paidopsiquiatría del HUMI Vall d'Hebron.

Al investigar si hay correlación entre los distintos índices de la intensidad y duración del hipotiroidismo prenatal y neonatal y los resultados de los tests psicológicos se encuentra que ésta es significativa entre:

- WISC-R y días de vida cuando los niveles de T4 alcanzan el nivel de 10 mcg/dl.
- McCarthy y niveles iniciales de T4.

Aunque solo estas dos correlaciones son estadísticamente significativas, la tendencia que se observa siempre es hacia una menor puntuación en los tests psicológicos cuanto mayor es la intensidad y duración del hipotiroidismo prenatal y neonatal.

Remarcamos de nuevo que los resultados del estudio psicológico son parciales ya que ha sido estudiados el 37,5% de los casos. A la vista de los resultados nos parece que se hace necesario extender la valoración psicológica a la totalidad de la muestra.

A la hora de valorar los resultados de los tests psicológicos hay que tener en cuenta la dificultad de controlar otros factores que influyen

6. DISCUSIÓN

sobre el desarrollo neuropsicológico como factores genéticos, nivel socioeconómico, nivel cultural de la familia y carga educacional.

De los 136 casos estudiados se han detectado 5 con alteraciones neuropsicológicas. Uno de ellos presenta trastornos compatibles con una distonía de ambas extremidades superiores, dos casos presentan un retraso en el lenguaje y otros dos presentan un retraso cognitivo. Son cinco casos distintos y que por su número no permiten llegar a conclusiones estadísticamente significativas. Es importante remarcar, pero, que los dos casos que presentan retraso cognitivo corresponden a los dos casos que más han tardado en normalizar los niveles séricos de T4 (en uno de ellos la T4 alcanzó el valor 10 a los 379 días y en el otro a los 423 días).

En este punto es importante destacar que uno de los criterios de exclusión ha sido el presentar malformaciones que afecten al crecimiento. Éstas malformaciones pueden acompañarse de patología neuropsicológica. De los casos excluidos (Anexo II) hay dos por malformaciones:

- Niña con un síndrome malformativo (clinodactilia, orejas de implantación baja, micrognatia, comunicación interauricular, displasia de cadera) y con un retraso mental leve.
- Niña con orejas de implantación baja, clinodactilia de 5° dedo, retraso mental y con un cariotipo: 47XXX.

En estos casos pensamos que la patología neurológica, más que una consecuencia del hipotiroidismo, forma parte del cuadro clínico.

Estos resultados indican que algunos niños puede que no estén alcanzando su potencial intelectual completo y pueden presentar déficits sutiles neurocognitivos que dificulten parcialmente el aprendizaje. Hay que intensificar las medidas de optimización de los programas de cribado para lograr comenzar el tratamiento lo más precoz posible, con una dosificación inicial adecuada y conseguir un exquisito equilibrio terapéutico en el seguimiento de los pacientes detectados. Conseguida la optimización al grado máximo se podría aclarar si el daño neurológico es de origen intrauterino e irreversible o si dicho daño depende de variables relacionadas con el tratamiento y es minimizable con las medidas de optimización aludidas.

En este estudio, la valoración psicológica se ha hecho en el 37,5% de los casos y se ha basado en el estudio del CI. Creemos que es necesario implementar un estudio sistemático de la valoración psicológica y controlando estos pacientes para valorar el rendimiento escolar, el nivel de estudios que alcanzan, su desarrollo profesional y su integración social.

6.II. PARTE: POSIBILIDADES DE OPTIMIZACIÓN

6.II.1. Precocidad del tratamiento

La media de la edad en el momento de la primera visita e inicio del tratamiento en los casos de HC definitivo en Catalunya según los resultados de este estudio es de 25 días. Este valor ha descendido de los 28 días en 1986 a 20 días a partir del año 1993 y a 18 en el 2003. En España la media de la edad a la detección para HC en aquellos centros que tienen estrategia de extracción única de sangre, como es el caso de Catalunya, en el año 1996 fue de 14,92 días (431). Posteriormente esta media ha descendido: 11,5 días en 1999 y 12,21 en 2003.

Se observa por tanto que el inicio del tratamiento en Catalunya es más tardío que en el conjunto de España (teniendo en cuenta los centros que tienen estrategia de extracción única). Para evaluar este resultado debemos tener en cuenta las diferentes etapas que forman parte de la actuación total del programa de cribado:

- FE - FN: fecha de extracción de la muestra - fecha de nacimiento (días)
- FLL - FE: fecha de llegada de la muestra al laboratorio de cribado - fecha de extracción de la muestra.
- FA - FLL: fecha de análisis de la muestra - fecha de llegada de la muestra al laboratorio de cribado.

6. DISCUSIÓN

La tabla 6.1. muestra los resultados de los distintos tiempos de actuación en Catalunya y en España (para los centros de estrategia única) en 2003 (datos proporcionados por el Dr. Maya).

Tabla 6.1 : Tiempos de actuación del programa de cribado en Catalunya y en España (2003) .

	FE - FN	FLL - FE	FA - FLL	Total
Catalunya	3,06	6,20	8,80	18,06
España	4,46	4,45	3,30	12,21

FN: Fecha de nacimiento.

FE: Fecha de extracción de la muestra.

FLL: Fecha de llegada de la muestra al laboratorio de cribado.

FA: Fecha de análisis en el laboratorio de cribado.

(Todos los tiempos en días de vida)

Puede observarse:

1. El tiempo FE - FN es menor en Catalunya (3,06 días) que en España (4,46). Este valor se encuentra dentro de las recomendaciones del grupo de trabajo del tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría (432).
2. El tiempo FLL - FE es mayor en Catalunya (6,20 días) que en España (4,45 días). Este parámetro se refiere al tiempo que tarda la muestra en ir desde las maternidades al centro de cribado. Uno de los motivos de la tardanza en Catalunya puede deberse al elevado número de Maternidades, 82 en total, de que dispone y su dispersión por el territorio: 49 en la provincia de Barcelona, 13 en Girona, 13 en Tarragona y 7 en Lleida. En la Fig.6.1 mostramos los días de vida al tomar la muestra y al llegar la muestra al laboratorio de cribado para cada una de las maternidades de Catalunya en 1998.

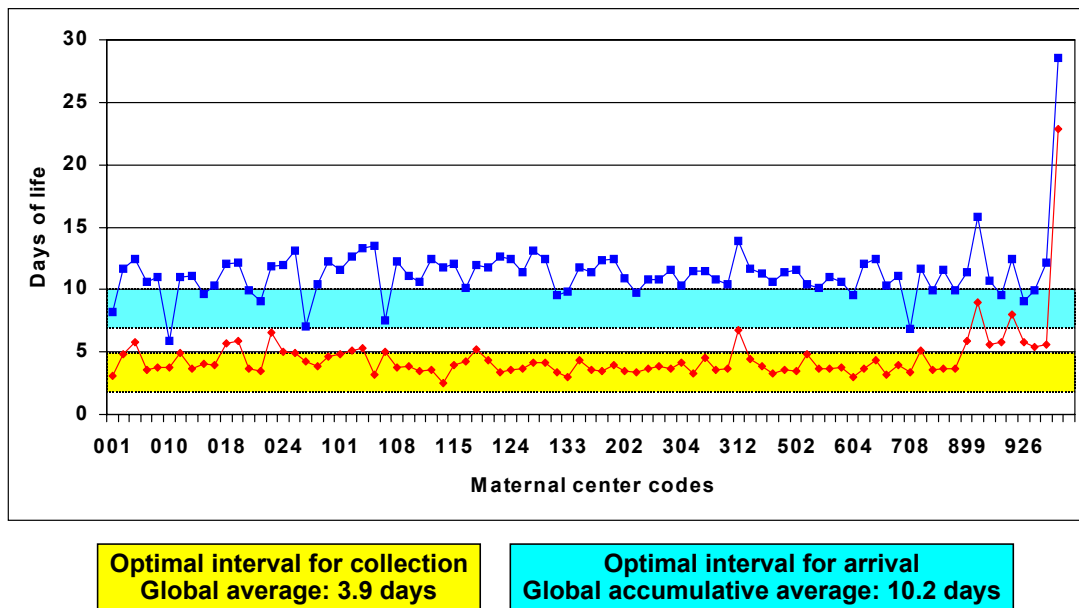


Fig. 6.1. Días de vida en la toma de la muestra y a la llegada de la muestra al laboratorio de cribado en las distintas maternidades de Catalunya (año 1998, datos proporcionados por el Dr. Maya)

Se observa gran variabilidad entre las distintas maternidades, en algunas de ellas, al tener pocos partos, puede ocurrir que se acopien las muestras y se manden al centro de cribado una o dos veces por semana y no diariamente como sería deseable. Otro motivo puede ser que, en Catalunya, el envío de las muestras se hace por correo ordinario. Una mayor concienciación de todas las maternidades y un sistema de envío más rápido (tipo correo especial o mensajería) ayudarían a acortar este periodo de tiempo.

3. El tiempo FA - FLL es de 8,8 días en Catalunya y de 3,3 en España. En este punto es donde la diferencia es mayor (5,5 días más en Catalunya) y puede considerarse el factor más importante para explicar el decaje en el inicio del tratamiento de los casos con HC entre Catalunya y España. El programa de cribado del Reino Unido (433) aconseja que este tiempo sea de 3 - 4 días. En el conjunto de España parece cumplirse este objetivo, cosa que no ocurre en Catalunya.

6. DISCUSIÓN

Una de las causas de esta demora podría explicarse por los casos en los que debe obtenerse una segunda muestra (por oscilar el resultado de la primera muestra entre 25 - 50 mU/l o por muestra incorrecta). Tanto la comunicación a los padres como el envío de una segunda muestra al centro de cribado se hace nuevamente a través del correo ordinario.

Otra causa que puede plantearse es el procesamiento de los datos y el análisis de las muestras en el centro de cribado.

A modo informativo especificamos los datos de otros países en la Tabla 6.2.

Tabla 6.2 : Edad en la primera visita e inicio del tratamiento en distintos países.

País		Edad (días)	Año	Cita bibl.
Francia	París	22,8	2004	434
Italia	Pisa	28	2000	393
	Nápoles	26	2004	345
Grecia	Atenas	28	1988	363
Holanda	Rotterdam	36	1981 - 1982	435
		13	2000	
Reino Unido	Londres	21 - 23	1991	389
	Gales	17	1982 - 1993	7
	Escocia	17,5 - 21	1979 - 1983	436
		11 - 15	>1983	
Noruega	Oslo	19	2003	391
Suecia	Uppsala	15	1988	364
Estados Unidos	Oregon	10,9	1995 - 2001	320
	Ontario (Toronto)	16,4	1999	60
Canadá	Québec	35	1976 - 1981	322
		14	1989 - 1993	

6.II.2. Tratamiento inicial

La dosificación inicial de L-tiroxina por Kg de peso durante los años de este estudio ha ido aumentando progresivamente de los 8 a los 10 mcg/Kg siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (286) y la Sección de Endocrinología de la Academia Americana de Pediatría (288).

La normalización de los niveles séricos de T4 (considerando normal 10 mcg/dl) tiene lugar a los 50 días de vida de media. La media de los días de vida al inicio del tratamiento, para el conjunto de los casos, es de 25 días. Esto significa que se tarda una media de 25 días en normalizar los niveles de T4. Este valor se encuentra por encima de los 15 días recomendados (286,289).

Es importante destacar que durante los años de este estudio no había formulaciones líquidas de L-tiroxina aprobadas en España y el tratamiento se hacía a partir de cápsulas preparadas en la farmacia del hospital o por algún farmacéutico. Esta situación puede haber dificultado la dosificación en los primeros meses de vida y en algún caso puede haber habido algún error en la preparación de las cápsulas. Actualmente hay comercializado en España un preparado líquido de L-tiroxina (1 gota = 5 mcg) por lo que es más fácil adecuar la dosis administrada en función del peso y conseguir un mejor equilibrio terapéutico.

Se ha considerado que la T4 alcanza niveles protectores cuando llega a 10 mcg/dl ya que este era el criterio de normalidad para la T4 durante los años de este estudio. También se ha tenido en cuenta, pero, el momento cuando la T4 alcanza el valor 12 mcg/dl ya que es el criterio actual de normalidad.

6.II.3. Control del tratamiento

Las dosificación de L-tiroxina por Kg de peso utilizada en las distintas edades ha ido disminuyendo progresivamente de los 9 mcg/Kg iniciales hasta los 2,5 mcg/Kg a partir de los 12 años de edad.

6. DISCUSIÓN

Concomitantemente, los niveles séricos de T4 aumentan y, a partir de los 3 meses de edad, se sitúan en la mitad superior del intervalo normal para la edad.

Los niveles de TSH disminuyen rápidamente durante los 3 primeros meses de vida y oscilan posteriormente entre valores de 5 y 15 mU/L. Teniendo en cuenta que las recomendaciones son mantener los niveles de TSH por debajo de 5 mU/L, puede pensarse que los resultados obtenidos son elevados. Sin embargo conviene tener presentes dos factores: en primer lugar estos resultados son la media de todas las determinaciones de TSH practicadas, incluyendo por tanto todos los valores elevados que han indicado en cada momento la necesidad de aumentar las dosificaciones requeridas. Por otro lado, como se ve en los histogramas de los valores de TSH en distintas edades (Fig. 5.13), la media de los niveles de TSH se ve muy influenciada por los valores extremos.

6.II.4. Otros factores que deben ser valorados

La notificación a los padres de que su hijo presenta una enfermedad congénita, crónica y posiblemente invalidante ocasiona una ansiedad que ha sido valorada por algunos autores (437). Esta ansiedad puede producir un distrés emocional, poca seguridad en sí mismos y un comportamiento ansioso o depresivo (438,439). En un estudio publicado por la unidad de Psiquiatría del Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron de Barcelona (440), que ha realizado la valoración psicológica de los casos de este estudio, se detectan unos niveles de ansiedad elevados entre los padres de niños con HC. En general los niveles de ansiedad de las madres son superiores a la de los padres y disminuyen con la edad del hijo. La ansiedad de los padres puede traducirse en problemas emocionales en los niños que alterarían los resultados de los tests que valoran la percepción.

El seguimiento de los niños con HC deber incluir una evaluación de la relación afectiva padres-hijos y consejo psicológico a los padres.

Hemos destacado los dos casos que más tardaron en normalizar los niveles de T4 y que se corresponden con dos enfermos que presentan un

cierto retraso cognitivo. En uno de ellos fue muy difícil conseguir un buen equilibrio terapéutico debido a un problema social por enfermedad mental de los padres. Este caso pone de manifiesto otros factores a tener en cuenta para optimizar los resultados de los programas de detección precoz y seguimiento del HC y evidencia la necesidad del abordaje multidisciplinar del mismo.

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

1. Los niños y niñas con HC detectados y seguidos por el programa de detección precoz en Catalunya tienen un crecimiento que no es distinto del de la población actual de Barcelona y por encima de los valores de referencia de Tanner.
2. Los niños y niñas con HC detectados y seguidos por el programa de detección precoz en Catalunya tienen un peso e IMC que no es distinto del de la población actual de Barcelona y por encima de los valores de referencia de Roland-Cachera.
3. En una muestra del 37,5% de los casos de HC detectados y seguidos por el programa de detección precoz en Catalunya, el desarrollo psicológico no difiere del de la población de referencia.
4. Si embargo, una mayor intensidad del hipotiroidismo neonatal y la normalización más tardía del mismo correlaciona negativamente con la puntuación en los tests psicológicos (WISC-R y McCarthy).
5. Hay que intensificar las medidas de optimización del programa de cribado para lograr iniciar el tratamiento lo más precozmente posible (antes de los 15 días de vida) y evitar que algunos niños no alcancen su potencial intelectual completo.
6. Nuestro estudio reafirma la utilidad de un centro de referencia para el diagnóstico definitivo y seguimiento del HC que incluya el siguiente equipo multidisciplinario:
 - Endocrinología pediátrica
 - Laboratorio hormonal
 - Radiología
 - Medicina nuclear
 - Psiquiatría
 - Neurología

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Curling TB. Two cases of absence of thyroid body and symmetrical swelling of fat tissue at sides of neck with defective cerebral development. *Med Chirurg Tr* 1850;33:303.
2. Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ. Editores. Wilkins. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher; 1994.
3. Vicens-Calvet E, Bargadá M. Cribado, diagnóstico definitivo y seguimiento del hipotiroidismo congénito. *Endocrinol Nutr* 2002;49:84-7.
4. Gillam MP, Kopp P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:358-363.
5. Giroux B, Metz C, Giroux JD, de Parscau L. Hypothyroïdie centrale de découverte néonatale. *Arch Pédiatr* 1997;4:542-546.
6. Panoutsopoulos G, Mengreli C, Ilias I, Batsakis C, Christakopoulou I. Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism: results of the Greek screening program. *Eur J Nucl Med* 2001;28:529-33.
7. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol* 1998;48:201-207.
8. Rochiccioli P. Le dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie: 10 ans après. *Arch Fr Pédiatr* 1987(44): 561-564.
9. Larsson A. Pourquoi la fréquence de l'hypothyroïdie congénitale a-t-elle doublé depuis l'introduction de son dépistage systématique? *Arch Fr Pédiatr* 1987;44:677-679.
10. Glinoeur D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-887.
11. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Ambrugger P, Grüters A. Molecular Pathogenesis of Neonatal Hypothyroidism. *Horm Res* 2000;53 suppl:12-18.
12. Trueba SS, Auge J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, Vekemans M, Polak M, Attie-Bitach T. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):455-62.
13. Moreno JC, Visser TJ. Introducción a los mecanismos genéticos de las enfermedades tiroideas. En: Gracia Bouthelie R. *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. 2ª ed. Madrid:2005.p.1345-1352.
14. Lazzaro D, Price M, De Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991;113:1093-104.

8. BIBLIOGRAFÍA

15. Guazzi S, Price M, De Felice M, Damante G, Mattei MG, Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays novel DNA binding specificity. *EMBO J* 1990;9:3631-3639.
16. Hishinuma A, Ohyama Y, Kuribayashi T, Nagakubo N, Namatame T, Shibayama K, Arisaka O, Matsuura N, Ieiri T. Polymorphism of the polyalanine tract of thyroid transcription factor-2 gene in patients with thyroid dysgenesis. *Eur J Endocrinol* 2001;145:385-9.
17. Zannini M, Avantaggiato V, Biffali E, Arnone MI, Sato K, Pischetola M, Taylor BA, Phillips SJ, Simeone A, Di Lauro R. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. *EMBO J* 1997;16:185-197.
18. Sequeira M, Al-Khafaji F, Park S, Lewis MD, Wheeler MH, Chatterjee VK, Jasani B, Ludgate M. Production and application of polyclonal antibody to human thyroid transcription factor 2 reveals thyroid transcription factor 2 protein expression in adult thyroid and hair follicles and prepubertal testis. *Thyroid* 2003;13:927-32.
19. Hishinuma A, Ohmika N, Namatame T, Ieiri T. TTF-2 stimulates expression of 17 genes, including one novel thyroid-specific gene which might be involved in thyroid development. *Mol Cell Endocrinol* 2004;221(1-2):33-46.
20. Di Magliano MP, Di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13144-9.
21. Damante G. Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 1998;139(6):563-566.
22. Ohno M, Zannini M, Levy O, Carrasco N, Di Lauro R. The paired-domain transcription factor Pax8 binds to the upstream enhancer of the rat sodium/iodide symporter gene and participates in both thyroid-specific and cyclic-AMP-dependent transcription. *Mol Cell Biol* 1999;19:2051-60.
23. Espinoza CR, Schmitt TL, Loos U. Thyroid transcription factor 1 and Pax8 synergistically activate the promoter of human thyroglobulin gene. *J Mol Endocrinol* 2001;27:59-67.
24. Fagman H, Grande M, Gritli-Linde A, Nilsson M. Genetic deletion of sonic hedgehog causes hemiagenesis and ectopic development of the thyroid in mouse. *Am J Pathol* 2004;164(5):1865-1872.
25. Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed..Barcelona:Doyma;2000.p.647-700.
26. RDA. Recommended Dietary Allowances. 10thed. Food and Nutrition Board, US National Research Council. Iodine. National Academy Press. Washington DC, 1989:213-7.
27. Delange F. Requeriments of iodine in humans. En: Delange F, Dunn JT, Gliener D. Editores. *Iodine Deficiency in Europe. A continuing concern*. New York: Plenum Press; 1993:p.5-16.

28. Bremer HJ, Brooke OG, Orzalesi M y cols. Nutrition and Feeding of Preterm Infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant. ESPGHAN. Acta Paediatr Scand 1987;336 supl:1-14.
29. Ares S, Héctor F, Escobar-Monreale JQ, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Monreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1704-1712.
30. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. An Esp Pediatr 2000;53:1-5.
31. Elementos traza en la nutrición de la infancia y adolescencia. En: Nutrición en la infancia y adolescencia. A Ballabriga, A Carrascosa. 2ª Edición. Madrid: Ediciones Ergón SA; 2001.
32. Katamine S, Mamiya K, Sekimoto N, Hoshino N, Totsuka K, Naruse A et al. Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. J Nutr Sci Vitaminol 1986;32:487-492.
33. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3545-3549.
34. WHO. Iodized oil during pregnancy. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant woman: a WHO statement. Bull WHO 1996;74:1-3.
35. Ryu K, Tong Q, Jhiang S. Promoter characterization of the human Na⁺/I⁻ symporter. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3247-3251.
36. Smanik PA, Ryu K-Y, Theil KS, Mazzaferri EL, Jhiang SN. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. Endocrinology 1997;138:3555-8.
37. Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. Clin Endocrinol 2002;57:559-574.
38. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, Ginter CS, Carrasco N. The sodium/iodide symporter (NIS): Characterization, regulation and medical significance. Endocr Rev 2003;24:48-77.
39. Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kowaguchi A, Onaya T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL cells. Endocrinology 1997;138:2227-2232.
40. Pohlenz J, Duprez L, Weiss RE. Failure of membrane targeting causes the functional defect of two mutant sodium iodide symporters. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2366-2369.
41. Kopp P. Pendred's syndrome: clinical characteristics and molecular basis. Curr Opin Endocrinol Diab 1999;6:261-269.
42. Dunn JT. Thyroglobulin, hormone synthesis and thyroid disease. Eur J Endocrinol 1995;132:603-604.

8. BIBLIOGRAFÍA

43. Berge-Lefranc JL, Cartonzon G, Mattei MG, Passage E, Malezet-Desmoulin C, Lissitzky S. Localisation of the thyroglobulin gene by *in situ* hybridization to human chromosomes. *Hum Genet* 1985;69:28-31.
44. Endo Y, Onogi S, Umeki K, Yamamoto I, Kotani T, Ohtaki S, Fujita T. Regional localization of the gene for thyroid peroxidase to human chromosome 2p25 and mouse chromosome 12C. *Genomics* 1995;25:760-1.
45. Caillou B, Dupuy C, Lacroix L, Nocera M, Talbot M, Ohayon R, Deme D, Bidart J-M, Schlumberger M, Virion A. Expression of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (ThOX, LNOX, Duox) genes and proteins in human thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3351-8.
46. Pachucki J, Wang D, Christophe D, Miot F. Structural and functional characterization of two human ThOX/Duox genes and their 5' flanking regions. *Mol Cell Endocrinol* 2004;214:53-62.
47. Moreno JC, Keijser R, Gestel D, Gijhuis-Pederson L, Vijdler JJM, Ris-Stappers C. Cloning and characterization of the human thyroid dehalogenase. *Horm Res* 2003;60:2(abstract).
48. St Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* 1997;7:655-668.
49. Obregon MJ, Del Rey FE, de Escobar GM. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. *Thyroid* 2005;15(8):917-29.
50. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr Rev* 1997;18(4):462-475.
51. Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology* 2005;146:1698-700.
52. Abe T, Suzuki T, Unno M, Tokui T, Ito S. Thyroid hormone transporters: recent advances. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:215-20.
53. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, Barret TG, Mancilla EE, Svensson J, Kester MH, Kuiper GG, Balkassmi S, Uitterlinden AG, Koehrle J, Rodien P, Halestrap AP, Visser TJ. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004;364:1435-7.
54. Dumitrescu AM, Liao XH, Lado-Abeal J, Moeller LC, Brockmann K, Refetoff S. On the mechanism producing the unusual thyroid phenotype in defects of the MCT8 gene. *Thyroid* 2004;14:761.
55. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003;278:40128-35.
56. Carrascosa A, Ferrández MA, Audí L, Ballabriga A. Effects of triiodothyronine (T3) and identification of specific nuclear T-3 binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:140-144.

57. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 3rd ed.. Philadelphia: Saunders;1997.
58. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. *J Neuropath Exp Neurol* 1987;46:283-301.
59. Grodd W. Normal and abnormal patterns of myelin development of the fetal and infantile human brain using magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:393-397.
60. Rovet JF. Congenital Hypothyroidism: Long-term Outcome. *Thyroid* 1999;9:741-748.
61. Iniguez MA, De Lecea L, Guadano-Ferraz A, Morte B, Gerendasy D, Sutcliffe JG. Cell-specific effects of thyroid hormone on RC3/neurogranin expression in rat brain. *Endocrinology* 1996;137:1032-1041.
62. Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol* 1985;101:1371-1378.
63. Bernhardt R, Matus A. Light and electron microscope studies on the distribution of microtubule-associated protein 2 in rat brain: A difference between dendritic and axonal cytoskeleton. *J Comp Neurol* 1984;226:203-221.
64. Nuñez J. Differential expression of microtubule components during brain development. *Dev Neurosci* 1986;8:125-141.
65. Farsetti A, Desvergn B, Hallenbeck P, Robbins J, Nikodem VM. Characterization of myelin basic protein thyroid hormone response element and its function in the context of native and heterologous promoter. *J Biol Chem* 1992;267:15784-15788.
66. Rodríguez-Peña A, Ibarrola N, Iñiguez MA, Muñoz A, Bernal J. Neonatal hypothyroidism affects the timely expression of myelin-associated glycoprotein in the rat brain. *J Clin Invest* 1993;91:812-818.
67. Iglesias T, Caubin J, Stunnenberg HG, Zaballos A, Bernal J, Muñoz A. Thyroid hormone-dependent transcription repression of neural cell adhesion molecule during brain maturation. *EMBO J* 1996;15:4307-4316.
68. Perterfield SP, Stein SA. Thyroid hormones and neurological development: Update. *Endocr Rev* 1994;25:357-363.
69. Farwell AP, Tranter MP, Leonard JL. Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interactions in astrocytes. *Endocrinology* 1995;136:3909-3915.
70. Leonard JL, Farwell AP. Thyroid hormone-regulated actin polymerization in brain. *Thyroid* 1997;7:147-151.
71. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human thyrotropin β -subunit gene. *J Biol Chem* 1988;83:1762-1765.

8. BIBLIOGRAFÍA

72. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005;42(5):379-89.
73. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:364-372.
74. Wolf J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 1949;45:504-513.
75. Eng PHK, Cardona GR, Fang S-H, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effects is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid protein. *Endocrinology* 1999;140:3404-3410.
76. Van Wassenaer AG, Kok JH, Briët JM, Pijning AM, de Vijlder J. Thyroid function in very preterm newborns: possible implications. *Thyroid* 1999;9:85-91.
77. Ferreira B, Bernal J, Goodyer CG, Branchard CL. Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal brain and lung during early gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:853-856.
78. Kilby MD, Gittoes N, McCabe C, Verhaeg J, Franklyn JA. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol* 2000;53:469-477.
79. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Morreale de Escobar G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1719-1722.
80. Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi L, Mammoli C, Montanelli L, Scartabelli G, Ceccarini G, Coccoli L, Chopra IJ, Boldrini A, Pinchera A. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:493-498.
81. Vulmsa T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-16.
82. Karmarkar MG, Prabakaran D, Godbole MM. 5'-monodeiodinase activity in developing human cerebral cortex. *Am J Clin Nutr* 1993;57 suppl 2:291S-294S.
83. Smit BJ, Kok JH, Vulmsa T, Briët JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr* 2000;89(3):291-295.
84. Glinoer D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001;55(3):109-114.
85. Hadow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein

- RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.
86. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:149-155.
 87. Morreale G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-3987.
 88. Mayayo E. El tiroides ante el siglo XXI. *An Esp Pediatr* 2000;52 supl 1:23-33.
 89. Fisher DA. Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999;9:715-720.
 90. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *The Cochrane Library* 2004(2): AB001070.
 91. Doeker BM, Roland WP, Pohlenz J, Andler W. Congenital Central Hypothyroidism due to a Homozygous Mutation in the Thyrotropin β -Subunit Gene Follows an Autosomal Recessive Inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1762-1765.
 92. Heinrichs C, Parma J, Scherberg NH, Delange F, Van Vliet G, Duprez L, Bourdoux P, Bergmann P, Vassart G, Refetoff S. Congenital Central Isolated Hypothyroidism Caused by a Homozygous Mutation in the TSH- β Subunit Gene. *Thyroid* 2000;10:387-391.
 93. Pohlenz J, Dumitrescu A, Aumann U, Koch G, Melchior R, Prawitt D, Refetoff S. Congenital Secondary Hypothyroidism Caused by Exon Skipping due to a Homozygous Donor Splice Site Mutation in the TSH β -Subunit Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:336-339.
 94. Sertedaki A, Papadimitriou A, Voutetakis A, Dracopoulou M, Maniata-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Low TSH Congenital Hypothyroidism: Identification of a Novel Mutation of the TSH β -Subunit Gene in One Sporadic Case (C85R) and of Mutation Q49stop in Two Siblings with Congenital Hypothyroidism. *Pediatr Res* 2002;52:935-940.
 95. Biebermann H, Liesenkötter KP, Emeis M, Obladen M, Grüters A. Severe Congenital Hypothyroidism due to a homozygous mutation of the β TSH gene. *Pediatr Res* 1999;46:170-173.
 96. Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Tatsumi Y. Deoxyribonucleic acid analysis of five families with familial inherited thyroid stimulating hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:792-796.
 97. Medeiros-Neto G, Heodotou DT, Rajan S. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. *J Clin Invest* 1996;97:1250-1256.
 98. Dacou-Voutetakis G, Feltquate DM, Drakopoulou M. Familial hypothyroidism caused by a nonsense mutation in the thyroid-stimulating hormone subunit gene. *Am J Hum Genet* 1990;46:988-993.

8. BIBLIOGRAFÍA

99. Morales AE, Shi JD, Wang CY, She JX, Muir A. Novel TSHbeta subunit gene mutation causing congenital central hypothyroidism in a newborn male. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(3):355-359.
100. Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 2002;143(6): 2019-2024.
101. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992;257:1115-1118.
102. Pfäffle RW, Parks JS, Brown MR, Ingraham HA, Di Mattia G, Wit JM. A mutation of pit-1 in two families with multiple pituitary hormone deficiencies. *Eur J Pediatr* 1992;151:229-240.
103. Cohen LE, Wondisford FE, Salvatoni A, Magimie M, Brucker-Daves F, Weintraub BD. A "hot-spot" in the Pit 1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency: clinical and molecular correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:679-684.
104. Pernasetti F, Milner RDG, Al Ashwal AAZ, De Zegher F, Chavez VM, Muller M. Pro239Ser: a novel recessive mutation of the Pit 1 gene in seven middle eastern children with growth hormone, prolactin and thyrotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2079-2083.
105. Malvagia S, Poggi GM, Pasquini E, Donati MA, Pela I, Morrone A, Zammarchi E. The de novo Q167K mutation in the POU1F1 gene leads to combined pituitary hormone deficiency in an Italian patient. *Pediatr Res* 2003;54(5):635-640.
106. Flück CH, Deladoey J, Rutishauser K, Eblé A, Marti V, Wu W. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg-Cys at codon 120(R120C). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3727-3734.
107. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, Flynn SE, Brown MR, Mullis PE, Parks JS, Phillips JAI, Rosenfeld MG. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-149.
108. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers A, Goossens M, Gruters A, Amselem S. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182-186.
109. Niimi H, Inomata H, Sasaki N. Congenital isolated thyrotrophin releasing hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1982;57:877-878.
110. Katakami H, Kato Y, Inada M. Hypothalamic hypothyroidism due to isolated thyrotrophin-releasing hormone (TRH) deficiency. *J Endocrinol Invest* 1984;7:231-233.
111. Collu R, Tang J, Castagné J. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotrophin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1361-1365.

112. Shabana W, Delange F, Freson M, Osteaux M, De Schepper J. Prevalence of thyroid hemiagenesis: ultrasound screening in normal children. *Eur J Pediatr* 2000;159:456-458.
113. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M and the study group for congenital hypothyroidism. A Population-Based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:557-562.
114. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992;67:87-90.
115. Schrupf P, Haufs N, Schwabe G, Mundios S, Grütters A, Krude H. Disturbed codevelopment of thyroid gland and cervical arteries as a new model for thyroid dysgenesis. *Horm Res* 2004;62 supl 2:7(Abtract).
116. Kreisner E, Neto EC, Gross JL. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2005;15(2):165-9.
117. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen Years of National Screening for Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis Suggest the Involvement of Genetic Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2009-2014.
118. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid Developmental Anomalies in First Degree Relatives of Children with Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:575-580.
119. Castanet M, Sura-Trueba S, Chauty A, Carre A, de Roux N, Heath S, Leger J, Lyonnet S, Czernichow P, Polak M. Linkage and mutational analysis of familial thyroid dysgenesis demonstrate genetic heterogeneity implicating novel genes. *Eur J Hum Genet* 2005;13(2):232-9.
120. Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(9):1201-9.
121. Grütters A, Krude H, Biebermann H. Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151(suppl3):V39-44.
122. Moreno JC. Fundamentos moleculares del hipotiroidismo congénito. *An Pediatr* 2004;60 supl 2:36-41.
123. Polak M, Sura-Trueba S, Chauty A, Szinnai G, Carre A, Castanet M. Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. *Horm Res* 2004;62 supl 3:14-21.
124. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial Congenital Hypothyroidism Due to Inactivating Mutation of the

8. BIBLIOGRAFÍA

- Thyrotropin Receptor Causing Profound Hypoplasia of the Thyroid Gland. *J Clin Invest* 1997;99:3018-3024.
125. Gagné N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent Congenital Athyreosis Contrasting with Normal Plasma Thyroglobulin Levels and Associated with Inactivating Mutations in the Thyrotropin Receptor Gene: Are Athyreosis and Ectopic Thyroid Distinct Entities? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1771-1775.
 126. Tonacchera M, Agretti P, Pinchera A, Rosellini V, Perri A, Collecchi P, Vitti P, Chiovato L. Congenital Hypothyroidism with Impaired Thyroid Response to Thyrotropin (TSH) and Absent Circulating Thyroglobulin: Evidence for a New Inactivating Mutation of the TSH Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1001-1008.
 127. Biebermann H, Schöneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Grüters A. Mutations of the Human Thyrotropin Receptor Gene Causing Thyroid Hypoplasia and Persistent Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3471-3480.
 128. Bretones P, Duprez L, Parma J, David M, Vassart G, Rodien P. A Familial Case of Congenital Hypothyroidism Caused by a Homozygous Mutation of the Thyrotropin Receptor Gene. *Thyroid* 2001;11:977-980.
 129. Gagné N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis due to compound heterozygosis for inactivating mutations in the thyrotropin receptor (TSH-R) gene. *Horm Res* 1997;48 suppl 2:164.
 130. Grasberger H, Mimouni-Bloch A, Vantyghem MC, Van Vliet G, Abramowicz M, Metzger DL, Abdullatif H, Rydlewski C, Macchia PE, Scherberg NH, Van Sande J, Mimouni M, Weiss RE, Vassart G, Refetoff S. Autosomal Dominant Resistance to Thyrotropin as a Distinct Entity in Five Multigenerational Kindreds: Clinical Characterization and Exclusion of Candidate Loci. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4025-34.
 131. Perna MG, Civitareale D, De Filipis V, Sacco M, Cisternino C, Tassi V. Absence of Mutations in the Gene Encoding Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) in Patients with Thyroid Dysgenesis. *Thyroid* 1997;7:377-381.
 132. Lapi P, Macchia PE, Chiovato L, Biffali E, Moshini L, Larizza D, Baserga M, Pinchera A, Fenzi G, Di Lauro R. Mutations in the Gene Encoding Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) are not a Frequent Cause of Congenital Hypothyroidism with Thyroid Dysgenesis. *Thyroid* 1997;7:383-387.
 133. Devriendt K, Vanhole C, Matthis G et al. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *New Engl J Med* 1998;338:1317-1318.
 134. Iwatani N, Mabe H, Devriendt K et al. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 2000;137(2):272-276.

135. Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tönnies H, Weise D, Laferry A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem F, DiLauro R, Grütters A. Choreoathetosis, hypothyroidism and pulmonary alterations due to human NKX2.1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002;109:475-480.
136. Krude H, Biebermann H, Jung H, Lafferty T, Bergmann P, Grütters A. NKX2-1/TTF-1 mutations beyond the thyroid: The extended phenotype, evidence for dominant transmission and new cases. *Horm Res* 2002;58 supl 2:12-13.
137. Pholenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martiné U, Schönberger W, Koo E, Weiss RE, Cohen RN, Kimura S, Refetoff S. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002;109(4):469-473.
138. Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tonnie H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghe F, DiLauro R, Gruters A. Choreoathetosis, hypothyroidism and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002;109(4):475-480.
139. Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *J Pediatr* 2004;145:190-3.
140. Vicens-Calvet E, Perez de Narclaes G, Potau N, Bilbao JR, Carrascosa A, Martul P, Castaño L. Two sisters with choreoathetosis and hypothyroidism due to human NKX2.1 haploinsufficiency. *Horm Res* 2003;60 supl:110(abstract).
141. Asmus F, Horber V, Pohlenz J, Schwabe D, Zimprich A, Munz M, Schoning M, Gasser T. A novel TITF-1 mutation causes benign hereditary chorea with response to levodopa. *Neurology* 2005;64(11):1952-4.
142. Breedveld GJ, van Dongen JWF, Danesino C, Guala A, Percy AK, Dure LS, Harper P, Lazarou LP, van der Linde H, Joosse M, Grütters A, MacDonald ME, de Vries BBA, Arts WFM, Oostra BA, Krude H, Heutink P. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea. *Hum Mol Genet* 2002;11:971-9.
143. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee VK. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998;19:399-401.
144. Castanet M, Park SM, Smith A, Bost M, Leger J, Lyonnet S, Pelet A, Czernichof P, Chatterjee K, Polak M. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet* 2002;11(17):2051-5059.
145. Bamforth JS, Hughes IA, Lazarus JH, Weaver CM, Harper PS. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *J Med Genet* 1989;26:49-51.
146. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee VK. Mutations of the gene encoding human

8. BIBLIOGRAFÍA

- TTF-2 associated with throid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Gen* 1998;18:399-401.
147. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998;19:399-401.
148. Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A Novel Mutation (Q40P) in PAX8 Associated with Congenital Hypothyroidism and Thyroid Hypoplasia: Evidence for Phenotypic Variability in Mother and Child. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3962-3967.
149. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, Renneboog B, Parma J, Costagliola S, Vassart G. Autosomal Dominant Transmission of Congenital Thyroid Hypoplasia Due to Loss-of-Function Mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:234-238.
150. De Sanctis L, Corrias A, Romagnolo D, Di Palma T, Biava A, Borgarello G, Gianino P, Silvestro L, Zannini M, Dianzani I. Familial PAX8 small deletion (c.989_992delACCC) associated with extreme phenotype variability. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5669-74.
151. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A, Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Grüters A, Busslinger M, Di Lauro R. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Gen* 1998;19:83-5.
152. Grasberger H, Ringkananont U, Lefrancois P, Abramowicz M, Vassart G, Refetoff S. Thyroid Transcription Factor 1 Rescues PAX8/p300 Synergism Impaired by a Natural PAX8 Paired Doamin Mutation with Dominant Negative Activity. *Mol Endocrinol* 2005;19(7):1779-91.
153. Meeus L, Gilbert B, Rydlewski C, Parma J, Roussie AL, Abramowicz M, Vilain C, Christophe D, Costagliola S, Vassart G. Characterization of a novel loss of function mutation of PAX8 in a familial case of congenital hypothyroidism with in-place, normal-sized thyroid. *J Clin Endocrinol metab* 2004;89:4285-91.
154. Fraizer GC, Shimamura R, Zhang X, Saubders GF. PAX8 regulates human WT1 transcription through a novel DNA binding site. *J Biol Chem* 1997;272:30678-87.
155. ICCIDD. Indicators for tracking progress in IDD elimination. *IDD Newsletter*; 1994. 10(4): 1-7.
156. Delange F. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism: Results and Perspectives. *Horm Res* 1997;48:51-61.
157. Domenech Martinez E, Barroso Guerrero F. Utility of congenital hypothyroidism screening in neonates for monitoring iodine deficit disorders in the Canary Islands (Spain) *An Pediatr* 2003;58(4):357-363.
158. McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal TSH as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6361-3.

159. World Health Organization. Report to the 43rd World Health Assembly (Geneva 1990). En: ME Shils et al (eds). Modern Nutrition in Health and Disease. Vol.1. 8th ed. Philadelphia: Lea&Febiger; 1994:p.253.
160. United Nations: World Declaration and Plan of Action from the World Summit for Children. New York: UNICEF 1990.
161. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodisation. WHO/NUT/94.6, Geneva: WHO 1994.
162. WHO. Elimination of iodine deficiency disorders in South-east Asia. SEA/NUT/138. New Delhi: WHO 1997:1-34.
163. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29 supl 2:5404-5416.
164. López Batllori J, Obiols G, Vila Ll, Wengrowicz S. Alteracions provocades per la deficiència de iode. La seva prevenció a Catalunya (1). Annals de Medicina 2000;83:272-278.
165. Serra Majem L, Canela J, Gavaldá M, Jover Ll, Salleras Ll, Lloveras G. Bocio endémico y deficiencia de yodo en Cataluña. Endocrinología 1987;34 supl 2:35-47.
166. Serra Majem L, Lloveras G, Vila L, Salleras Ll. Estrategias para la prevención y el control de los trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo en Cataluña (1983-1992). Endocrinología 1993;40(48):273-277.
167. Vila L, Subirats E, Vila T, Margalef N, Vallescar R, Leiva A. Estudio de bocio endémico en una población de los Pirineos (Cerdanya-Girona). Ann Med Intern 1999;16(7):338-344.
168. WHO/UNICEF/ICCIDD. Concentraciones recomendadas de yodo en la sal y directrices para monitorizar su oportunidad y eficacia. En IDD-Newsletter; 1997. 13: 10-11. Reproducido como "Documento II, en Endocrinología 1998;45:34-35.
169. De Roux N, Polak M, Coutet J, Leger J, Czernichow P, Milcrom E et al. A neomutation of the thyroid-stimulating hormone receptor in a severe neonatal hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2023-2026.
170. Kopp P, Van Sande J, Parma J, Duprez L, Gerber H, Joss E et al. Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. N Engl J Med 1995;332:150-154.
171. Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayasi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. N Engl J Med 1995;332:155-160.
172. De Roux N, Mirashi M, Braumer R, Houang M, Carel JC, Granier M. Four families with loss of function mutations of the thyrotropin receptor. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4229-4235.
173. Clifton-Bligh R, Gregory JW, John R, Chatterjee VKK. Resistance to thyrotropin caused by two novel mutations in the TSH receptor gene. J Endocrinol Invest 1996;19:68.

8. BIBLIOGRAFÍA

174. Jordan N, Williams N, Gregory JW, Evans C, Owen M, Ludgate M. The W546X mutation of the thyrotropin receptor gene: potential major contributor to thyroid dysfunction in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1002-1005.
175. Camilot M, Teofoli F, Gandini A, Franceschi R, Rapa A, Corrias A, Bona G, Radetti G, Tato L. Thyrotropin receptor gene mutations and TSH resistance: variable expressivity in the heterozygotes. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2005;63(2):146-51.
176. Clifton-Bligh RJ, Gregory JW, Ludgate M, John R, Persani L, Asteria C, Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK. Two novel mutations in the thyrotropin (TSH) receptor gene in a child with resistance to TSH. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:1094-100.
177. Tiosano D, Pannain S, Vassart G, Parma J, Gershoni-Baruch R, Mandel H, Lotan R, Zaharan Y, Pery M, Weiss R, Refetoff S, Hochberg Z. The hypothyroidism in an inbred kindred with congenital thyroid hormone and glucocorticoid deficiency is due to a mutation producing a truncated thyrotropin receptor. *Thyroid* 1999;9:887-94.
178. Russo D, Betterle C, Arturi F, Chiefari E, Girelli ME, Filetti S. A novel mutation in the thyrotropin (TSH) receptor gene causing loss of TSH binding but constitutive receptor activation in a family with resistance to TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4238-42.
179. Nagashima T, Murakami M, Onigata K, Morimura T, Nagashima K, Mori M, Morikawa A. Novel inactivating missense mutations in the thyrotropin receptor gene in Japanese children with resistance to thyrotropin. *Thyroid* 2001;11:551-9.
180. Grüters A, Krude H, Biebermann H, Liesenkötter KP, Schöneberg T, Gudermann T. Alterations of neonatal thyroid function. *Acta Paediatr* 1999;428 supl:17-22.
181. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein α -subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001;22:675-705.
182. Kosugi S, Okamoto H, Tamada A, Sanchez-Franco F. A Novel Peculiar Mutation in the Sodium/Iodide Symporter Gene in Spanish Siblings with Iodide Transport Defect. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3830-3836.
183. Matsuda A, Kosugi S. A Homozygous Missense Mutation of the Sodium/Iodide Symporter Gene Causing Iodide Transport Defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3966-3971.
184. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter. *Nat Genet* 1997;16:124-125.
185. Pohlenz J, Rosenthal IM, Weiss RE, Jhiang SM, Burant C, Refetoff S. Congenital hypothyroidism due to mutation in the sodium/iodide symporter: Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3'splice site. *J Clin Invest* 1998;101(5):1028-1035.

186. Tonacchera M, Agretti P, de Marco G, Elisei R, Perri A, Ambrogini E, De Servi M, Ceccarelli C, Viacava P, Refetoff S, Panunzi C, Bitti ML, Vitti P, Chiovato L, Pinchera A. Congenital hypothyroidism due to a new deletion in the sodium/iodide symporter protein. *Clin Endocrinol* 2003;59(4):500-506.
187. De la Vieja A, Dohan O, Levy O. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000;80:1083-1105.
188. De Viljder JJM. Primary congenital hypothyroidism: defects in iodine pathways. *Eur J Endocrinol* 2003;149:247-256.
189. Kosugi S, Sato Y, Matsuda A, Ahyama Y, Fujieda K, Inomata H, Kameya T, Isozaki O, Jhiang SM. High prevalence of T354P sodium/iodide symporter gene mutation in Japanese patients with iodide transport defect who have heterogeneous clinical pictures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4123-9.
190. Bakker B, Bikker H, Hennekam RCM, Lommen EJP, Schipper MGJ, Vulsma T, de Vijlder JJM. Maternal Isodisomy for Chromosome 2p Causing Severe Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1164-1168.
191. Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, Propato FVE, Juvenal G, Chester HA, Vassart G. Identification of a Mutation in the Coding Sequence of the Human Thyroid Peroxidase Gene Causing Congenital Goiter. *J Clin Invest* 1992;90:1200-1204.
192. Ambrugger P, Stoeva I, Biebermann H, Torresani T, Leitner C, Grüters A. Novel mutations of the thyroid peroxidase gene in patients with permanent congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:19-24.
193. Santos CLS, Bikker H, Rego KGM, Nascimento AC, Tambascia M, de Vijldert JJM, Medeiros-Neto G. A novel mutation in the TPO gene in goitrous hypothyroid patients with iodide organification defect. *Clin Endocrinol* 1999;51:165-172.
194. Bikker H, Den Hartog MT, Baas F, Gons MH, Vulsma T, De Vijlder JJM. A 20-basepair duplication in the human thyroid peroxidase gene results in a total iodide organification defect and congenital goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:248-252.
195. Bikker H, Waelkens JJJ, Bravenboer B, de Vijlder JM. Congenital hypothyroidism caused by a premature termination signal in exon 10 of the human thyroid peroxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2076-2079.
196. Bikker H, Baas F, De Vijlder JM. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase in patients with total iodide organification defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:649-653.
197. Bikker H, Vulsma T, Baas F, de Vijlder JM. Identification of five novel inactivating mutations in the human thyroid peroxidase gene by denaturing gradient gel electrophoresis. *Hum Mutat* 1995;6:9-16.
198. Pannain S, Weiss RE, Jackson CE. Two different mutations in the thyroid peroxidase gene of a large inbred Amish kindred: power and

8. BIBLIOGRAFÍA

- limits of homozygosity mapping. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1061-1071.
199. Bakker B, Bikker H, Vulsma T. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3708-3712.
200. Grütters A, Köhler B, Wolf A, Söling A, de Vijlder L, Krude H. Screening for mutations of the human thyroid peroxidase gene in patients with congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104 supl 4:121-123.
201. Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Vannucchi G, Fallini C, Persani L, Beck-Peccoz P. Monoallelic expression of mutant thyroid peroxidase allele causing total iodide organification defect. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3264-3271.
202. Umeki K, Kotani T, Kawano J, Suganuma T, Yamamoto I, Aratake Y, Furujo Ichiba Y. Two novel missense mutations in the thyroid peroxidase gene, R665W and G771R, result in a localization defect and cause congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002;146(4):491-498.
203. Nascimento AC, Guedes DR, Santos CS, Knobel M, Rubio IG, Medeiros-Neto G. Thyroperoxidase gene mutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect. *Thyroid* 2003;13(12):1145-1151.
204. Umeki K, Yamamoto I, Yukizane S, Kotani T. Congenital hypothyroidism caused by a unique thyroid peroxidase allele containing two mutations, C1708T and C2737T. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(2):231-234.
205. Rodrigues C, Jorge P, Pires Soares J, Santos I, Salomão R, Madeira M, Vaz Osório R, Santos R. Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;152(2):193-198.
206. De Vijlder JJM, Bikker H, Ris-Stalpers C, Vulsma T. Structure, function, and relevance of thyroid peroxidase in inherited diseases of the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1997;4:328-32.
207. Kotani T, Umeki K, Yamamoto I, Maesaka H, Tachibana K, Ohtaki S. A novel mutation in the human thyroid peroxidase gene resulting in a total iodide organification defect. *J Endocrinol* 1999;160:267-73.
208. Kotani T, Umeki K, Yamamoto I, Ohtaki S, Adachi M, Tachibana K. Iodide organification defects resulting from cosegregation of mutated and null thyroid peroxidase alleles. *Mol Cell Endocrinol* 2001;182:61-8.
209. Figueiredo MDL, Cardoso LC, Ferreira ACF, Campos DVB, da Cruz Domingos M, Corbo R, Nasciutti LE, Vaisman M, Carvalho DP. Goiter and Hypothyroidism in Two Siblings due to Impaired Ca²⁺/NAD(P)H-Dependent H₂O₂-Generating Activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4843-4848.
210. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, van Trotsenburg P, Baas F, de Vijlder JJM, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating Mutations in

- the Gene for Thyroid Oxidase 2 (THOX2) and Congenital Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
211. Moreno JC, Bikker H, de Randamie J, Wiedijk BM, van Trotsenburg P, Kempers MJ, Vulsma T, de Vijlder JJM, Ris-Stalpers C. Mutations in the THOX2 gene in patients with congenital hypothyroidism due to iodide organification defects. *Endocr J* 2000;47 Sup 1:107 (Abstract 008).
 212. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
 213. Ahlbom BE, Yaqoob M, Gustavsson P, Abbas HG, Anneren G, Larsson A, Wadelius C. Linkage analysis identifies the thyroglobulin gene region as a major locus for familial congenital hypothyroidism. *Hum Genet* 2002;110(2):145-147.
 214. Teiri T, Cochaux P, Targovnik HM, Suzuki M, Shimoda S, Perret J, Vassart G. A 3 Splice Site Mutation in the Thyroglobulin Gene Responsible for Congenital Goiter with Hypothyroidism. *J Clin Invest* 1991;88:1901-1905.
 215. Pérez-Centeno C, González-Sarmiento R, Mories MT, Corrales JJ, Miralles-García JM. Thyroglobulin exon 10 point mutation in a patient with endemic goiter. *Thyroid* 1996;6:423-427.
 216. Corral J, Martín C, Pérez R, Sánchez I, Mories MT, San Millán JL et al. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic goiter. *Lancet* 1993;341:462-464.
 217. Van de Graaf SA, Ris-Stalpers C, Pauws E, Mendive FM, Targovnik HM, de Vijlder JJ. Up to date with human thyroglobulin. *J Endocrinol* 2001;170:307-321.
 218. Caron P, Moya CM, Malet D, Gutnisky VJ, Chabardes B, Rivolta CM, Targovnik HM. Compound heterozygous mutations in the thyroglobulin gene (1143delC and 6725G⇒A[R2223H]) resulting in fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3546-3553.
 219. González-Sarmiento R, Corral J, Mories MT, Corrales JJ, Miguel-Velado E, Miralles-García JM. Monoallelic deletion in the 5' region of the thyroglobulin gene as a cause of sporadic nonendemic simple goiter. *Thyroid* 2001;11:789-793.
 220. Rivolta CM, Moya CM, Gutnisky VJ, Varela V, Miralles-García JM, Gonzalez-Sarmiento R, Targovnik HM. A New Case of Congenital Goiter with Hypothyroidism Caused by a Homozygous p.R277X Mutation in the Exon 7 of the Thyroglobulin Gene: A Mutational Hot Spot Could Explain the Recurrence of this Mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3766-3770.
 221. Targovnik HM, Frechtel GD, Mendive FM, Vono J, Cochaux P, Vassart G, Medeiros-Neto G. Evidence for the segregation of three different mutated alleles of the thyroglobulin gene in a Brazilian family with congenital goiter and hypothyroidism. *Thyroid* 1998;8:291-7.
 222. Van de Graff SAR, Ris-Stalpers C, Veenboer GJM, Cammenga M, Santos C, Targovnik HM, de Vijlder JM, Medeiros-Neto G. A premature stop

8. BIBLIOGRAFÍA

- codon in thyroglobulin messenger RNA results in familial goiter and moderate hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2537-42.
223. De Vijlder JJM, Baas F, Koch CAM. Autosomal dominant inheritance of a thyroglobulin abnormality suggests cooperation of subunits in hormone formation. *Ann Endocr* 1983;44:36.
224. Targovnik HM, Vono J, Billerbeck AE. A 138-nucleotide deletion in the thyroglobulin ribonucleic acid messenger in a congenital goiter with defective thyroglobulin synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3356-3360.
225. Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE. Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. Identification of an endoplasmic reticulum storage disease with induction of molecular chaperones. *J Clin Invest* 1996;98:2838-2844.
226. Hishinuma A, Takamatsu J, Ohyama Y. Two novel cysteine substitutions (C1263R and C1995S) of thyroglobulin cause a defect in intracellular transport of thyroglobulin in patients with congenital goiter and the variant type of adenomatous goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1438-1444.
227. Hishinuma A, Kasai K, Masawa N. Missense mutation (C1263R) in the thyroglobulin gene causes congenital goiter with mild hypothyroidism by impaired intracellular transport. *Endocr J* 1998;45:315-327.
228. Kim PS, Kwon O-Y, Arvan P. An endoplasmic reticulum storage disease causing congenital goiter with hypothyroidism. *J Cell Biol*;133:517-27.
229. Acebron A, Aza-Blanc P, Rossi DL, Lamas L, Santisteban P. Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor TTF-1. *J Clin Invest* 1995;96:781-785.
230. Kleinhaus N, Faber J, Kahana L, Schneer J, Scheinfeld M. Euthyroid Hyperthyroxinemia Due to a Generalized 5'-Deiodinase Defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:684-688.
231. Hirsch HJ, Shilo S, Spitz IM. Evolution of hypothyroidism in familial goitre due to deiodinase deficiency: report of a family and review of the literature. *Postgrad Med J* 1986;62(728):477-480.
232. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW, Fishman SJ, Larsen PR. Severe Hypothyroidism Caused by Type 3 Iodothyronine Deiodinase in Infantile Hemangiomas. *N Engl J Med* 2000;343:185-189.
233. Reardon W, Trembath RC. Pendred syndrome. *J Med Genet* 1996;33:1037-40.
234. Yong AML, Sui Sin Goh, Zhao Yi, Eng PHK, Koh LKH, Khoo DHC. Two Chinese Families with Pendred's Syndrome-Radiological Imaging of the Ear and Molecular Analysis of the Pendrin Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3907-3911.
235. Gonzalez Trevino O, Karamanoglu Arseven O, Ceballos CJ, Vives VI, Ramirez RC, Gómez VV, Medeiros-Neto G, Kopp P. Clinical and

- molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:585-593.
236. Fugazzola L, Mannavola D, Cerutti N, Maghnie M, Pagella F, Bianchi P, Weber G, Persani L, Beck-Peccoz P. Molecular Analysis of the Pendred's Syndrome Gene and Magnetic Resonance Imaging Studies of the Inner Ear Are Essential for the Diagnosis of True Pendred's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2469-2475.
237. Everett LA, Glaser B, Beck JC. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997;17:411-422.
238. Gonzalez Trevino O, Karamanoglu Arseven O, Ceballos C, Vives V, Ramirez R, Gomez VV, Medeiros-Neto G, Kopp P. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:1-9.
239. Gonzalez-Trevino O, Arseven OK, Ceballos CJ, Vives VI, Ramirez RC, Gomez VV, Medeiros-Neto G, Kopp P. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:585-593.
240. Masmoudi S, Charfedine L, Hmani M, Grati M, Ghorbel AM, Elgaied-Boulila A, Drira M, Hardelin J-P, Ayadi H. Pendred Syndrome: phenotypic variability in two families carrying the same PDS missense mutation. *Am J Med Genet* 2000;90:38-44.
241. Vicens-Calvet E, Albisu MA. Iatrogenia per povidona iodada. *Pediatrics Catalana* 1998;58:312-4.
242. Gordon CM, David H, Rowitch DH, Mitchell ML, Kohane IS. Topical iodine and neonatal hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1336-9.
243. Vicens-Calvet E, Potau N, Carreras E, Bellart J, Albisu MA, Carrascosa A. Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodide overload. *J Pediatr* 1998;133:147-8.
244. Arena J, Emparanza J, San Millán MJ, Garrido A, Eguileor I. Sobrecarga yodada al recién nacido por utilizar PVP-yodada para la preparación perineal materna en el parto vaginal. *An Esp Pediatr* 1989;30:23-26.
245. Arena J, Eguileor I, Emparanza J. Repercusión sobre la función tiroidea del recién nacido a término de la aplicación de povidona yodada al muñón umbilical. *An Esp Pediatr* 1985;23:562-568.
246. Chamoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, Pardou A, Van Thi HV, Ermans AM, Delange F. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overload mothers. *Arch Dis Child* 1988;63:1207-1210.
247. Chun P, Chen W, Wu KW. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1994;153:756-758.
248. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Billman GF, Nelson JC. Suppression of the pituitary thyroid axis after cardiopulmonary bypass in the neonate. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1078-1082.

8. BIBLIOGRAFÍA

249. Brogan TV, Bratton SL, Lynn AM. Thyroid function in infants following cardiac surgery: comparative effects of iodinated and noniodinated topical antiseptics. *Crit Care Med* 1997;25:1583-1587.
250. Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U, Grulich-Henn J, Heinrich UE, Schönberg DK. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res* 1997;41:375-379.
251. Linder N, Sela B, German B, Davidovitch N, Kuint J, Hegesh J, Lubin D, Sach J. Iodine and hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997;77:F239-F240.
252. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000;356:529-53.
253. Cero Martín MJ, Fernández Ruiz A, García-Guereta L, Benito Bartolomé F, Rubio Vidal MD, Ares Segura S, Moreno F, Gracia Bouthelie G. Alteraciones en la función tiroidea en niños con cardiopatía congénita tras la realización del cateterismo con contrastes yodados. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:517-524.
254. Arena Ansotegui J, Emparanza Knörr JI. Los antisépticos yodados no son inocuos. *An Esp Pediatr* 2000;53:25-29.
255. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004;14(12):1077-83.
256. Ruiz-Cuevas P. Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003.
257. Clemente M. Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en 117 recién nacidos pretérmino de menos de 30 semanas de gestación. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003.
258. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Ben-Ami S, Dolphin Z, Sack J. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997;131:434-439.
259. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998;79:F70-F72.
260. Ares S, Monreale de Escobar G, Quero J. Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro. *An Esp Pediatr* 1999;suppl 125:47-51.

261. Rogahn J, Ryan S, Wells J, Fraser B, Squire C, Wild N, Hughes A, Amegavie L. Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;83:F86-F90.
262. Evans C, Jordan NJ, Owens G, Bradley D, Ludgate M, John R. Potent thyrotrophin receptor-blocking antibodies: a cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development. *Eur J Endocrinol* 2004;150(3):265-268.
263. Connors MH, Styne DM. Transient neonatal "athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics* 1986;78:287-290.
264. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1(1-2):97-108.
265. Refetoff S, Weiss Re, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:348-399.
266. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor- β gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:49-55.
267. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintarub BD. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *Ann Int Med* 1995;123:572-583.
268. Weiss R, Hayashi Y, Nagaya T, Petty K, Murata Y, Tunca H, Seo H, Refetoff S. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor α or β genes may be due to a defective co-factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4196-4223.
269. Pohlenz J, Weiss RE, Macchia PE, Pannain S, Lau IT, Ho H, Refetoff S. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor β gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3919-3928.
270. Vidwans AS, Ratzan S, Sanders MR. Case report: An unusual presentation of congenital hypothyroidism: a report of two cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:198-200.
271. Lenti D, Weber G, Vigone MC, Lenti C. Crying abnormalities in congenital hypothyroidism: preliminary spectrographic study. *J Child Neurol* 2000;15:603-608.
272. Raiti S, Newns GH. Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis. *Arch Dis Child* 1971;46:692-694.
273. Klein AH, Meltzer S, Kenney FH. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months. *J Pediatr* 1972;89:912-915.
274. Dutau G, Augier D, Bayard F, Rochiccioli P. Dosage radio-immunologique de la thyroxine dans l'éluat de sang séché prélevé sur papier buvard. Application au dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. *Arch Fr Pediatr* 1975;32:957-970.

8. BIBLIOGRAFÍA

275. Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1977;52:89-96.
276. Fisher DA, Dussault JH, Foley Jr TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, Mitchell ML, Murphey WH, Walfish PG. Screening for congenital hypothyroidism: Results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94:700-705.
277. Fisher DA. Reverse triiodothyronine and fetal thyroid state. *N Engl J Med* 1975;293:770-772.
278. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay: a screening method for neonatal hypothyroidism. *Union Med Can* 1973;102:2062-2064.
279. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4332-4334.
280. Dussault JH, Parlow A, Letarte J. TSH measurements from blood spots on filter paper: a confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1976;89:550-552.
281. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Perez-Andrade ME, Ortiz-Cortes J, Gonzalez-Contreras CR, Ortega-Velazquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex* 2004;46(2):141-8.
282. Hadhempour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Haghghi S, Hovsepian S, Javadi AA, Nematbakhsh M, Sattari G. Prevalence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on 20,000 neonates. *Horm Res* 2004;62(2):79-83.
283. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black sea area, Turkey. *Int J Clin Pract* 2005;59(3):336-41.
284. Wu XY, Wang H, Huang DM, Lei HX, Hu R, Ma L, Zou SJ, Yu H. Screening for congenital hypothyroidism in 106224 neonates in Hunan Province. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2005;37(1):42-4.
285. Chen XX, Yang RL, Shi YH, Cao LP, Zhou XL, Mao HQ, Zhao ZY. Screening for congenital hypothyroidism in neonates of Zhejiang Province during 1999-2004. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005;34(4):304-7.
286. Working group on Congenital Hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1993;152:974-975.
287. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Congenital Hypothyroidism. *Horm Res* 1999;52:49-52.
288. AAP section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-1209.

289. Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:849-852.
290. Zamboni G, Zaffanello M, Rigon F, Radetti G, Gaudino R, Tato L. Diagnostic effectiveness of simultaneous thyroxine and thyroid-stimulating hormone screening measurements. Thirteen years' experience in the Northeast Italian Screening Programme. *J Med Screen* 2004;11(1):8-10.
291. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal Detection of Congenital Hypothyroidism of Central Origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3350-3359.
292. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143(5):587-591.
293. Ares Segura S, Quero Jiménez J, Morreale de Escobar G. Hipotiroidismo transitorio en el niño prematuro y en el recién nacido a término. Alteraciones de la función tiroidea en el periodo neonatal. En: Gracia Bouthelie R. *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. 2ª ed. Madrid:2005.p.1361-1372.
294. Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Santilli A, Prieto L. Efficacy of congenital hypothyroidism neonatal screening in preterms less than 32 weeks of gestational age: more evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(4):373-7.
295. Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002;140:311-314.
296. De Zegher F, Van den Bershe G, Dumoulin M, Gewillig M, Daenen W, Devlieger H. Dopamine suppresses thyroid-stimulating hormone secretion in neonatal hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1995;132:70-77.
297. Filippi L, Cecchi A, Tronchin M, Dani C, Pezzati M, Seminara S, Gasperini S, Zammarchi E, Rubaltelli FF. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* 2004;163(1):7-13.
298. Daneman D, Holzman IR, White C, Foley TP. Effects of exchange transfusion on neonatal thyroid function. *J Pediatr* 1981;98:482-484.
299. Ythier H, Farriaux JP, Lemaitre L, Marchandise X. Apport de l'échographie au diagnostic étiologique des hypothyroïdies congénitales. *Arch Fr Pédiatr* 1987;44:691-695.
300. El-Desouki M, Al-Jurayyan N, Al-Nuaim A, Al-Herbish A, Abo-Bakr A, Al-Mazrou Y, Al-Swailem A. Thyroid scintigraphy and perchlorate discharge test in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1005-1008.
301. Beekhuis H, Piers DA. Radiation risk of thyroid scintigraphy in newborns. *Eur J Nucl Med* 1982;8:348-350.

8. BIBLIOGRAFÍA

302. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004;114(6):e683-8.
303. Poyhönen L, Lenko HL. Ultrasonography in congenital hypothyreosis. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:523-526.
304. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* 1991;150:395-399.
305. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143(6):759-764.
306. Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T, Wataki K, Sato H, Sanayama K, Noda H, Yasuda T, Niimi H. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Endocr J* 2002;49(3):293-297.
307. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29 suppl 2:S425-438.
308. Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Leger J. Ultrasonographic assessment of the ectopic thyroid tissue in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol* 2004;34(2):109-113.
309. Ng SM, Wong SC, Isherwood DM, Smith CS, Didi M. Multivariate analysis on factors affecting suppression of thyroid-stimulating hormone in treated congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2004;62(5):245-51.
310. Letarte J. Hypothyroïdie congénitale. Eléments de pronostic et maturation osseuse. *Arch Fr Pédiatr* 1987;44:705-706.
311. Rochiccioli P, Dutau G, Despert F, Roge B, Sablayrolles B, Enjaume C. La surface des épiphyses du genou: index d'ancienneté de l'hypothyroïdie néonatale. *Arch Fr Pédiatr* 1984;41:329-32.
312. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lee NC, Lin Cy. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dysmorphogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2004;93(19):1301-6.
313. Paesano PL, Vigone MC, Siragusa V, Chiumello G, Del Maschio A, Mora S. Assessment of skeletal maturation in infants: comparison between two methods in hypothyroid patients. *Pediatr Radiol* 1998;28:622-626.
314. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:643-647.
315. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol* 2005;62(4):444-8.

316. Weber G, Vigone MC, Passoni A, Odoni M, Paesano PL, Dosio F, Proverbio MC, Corbetta C, Persani L, Chiumello G. Congenital hypothyroidism with gland in situ: diagnostic re-evaluation. *J Endocrinol Invest* 2005;28(6):516-22.
317. Kobayashi H, Tashita H, Hara H, Hasegawa Y. Utility of Computed Tomography in Identifying an Ectopic Thyroid in Infants and Pre-school Children. *Endocr J* 2005;52(2):189-92.
318. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3209-3214.
319. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A. Treatment for congenital hypothyroidism: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003;111:1055-1060.
320. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, LaFranchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002;141:786-792.
321. Germak JA, Foley TP. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990;117:211-9.
322. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CH, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome in severe congenital hypothyroidism: Closing the development gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:222-227.
323. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:186-191.
324. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(1):45-52.
325. Hindmarsh PC. Optimisation of thyroxine dose in congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2002;86(2):73-75.
326. Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CG. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(5):458-491.
327. Rovet JF, Ehrlich RM. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000;105:515-522.
328. Touati G, Léger J, Toubanc JE, Farriaux JP, Stuckens C, Ponte C, David M, Rochiccioli P, Porquet D, Czernichow P. A thyroxine dosage of 8 µg/Kg per day is appropriate for the initial treatment of the majority of infants with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1997;156:94-98.
329. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999;9:735-740.

8. BIBLIOGRAFÍA

330. Bakker B, Kempers MJE, De Vijlder JJM, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, Vulsma T. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2002;57(4):529-537.
331. Sack J, Shafrir Y, Urbach D, Amado O. Thyroid-stimulating hormone, prolactin and growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in treated children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Res* 1985;19:1037-1039.
332. Schultz RM, Glassman MS, MacGillivray MH. Elevated threshold for thyrotropin suppression in congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1980;134:19-20.
333. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Endert E, de Vijlder JJ, Vulsma T. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4094-100.
334. Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, Goshi JH. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2722-2727.
335. Heyerdahl S, Kase BF. Significance of elevated serum thyrotropin during treatment of congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1995;84:634-638.
336. Abusrewil SS, Tyfield L, Savage DC. Serum thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations after treatment of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1988;63:1368-1371.
337. Focarile F, Rondanini GF, Bollati A, Bartolucci A, Chiumello G. Free thyroid hormones in evaluating persistently elevated thyrotropin levels in children with congenital hypothyroidism on replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1211-1214.
338. Brown JJ, Datta V, Sutton AJ, Swift PG. Suppression of TSH in congenital hypothyroidism is significantly related to serum levels and dosage of throxine. *Horm Res* 2003;59(2):85-90.
339. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;126:380-386.
340. Rovet J, Ehrlich RM, Sorbara D. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 1989;114:63-68.
341. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypthyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004;144(6):698-700.
342. Van Vliet G. Neonatal Hypothyroidism: Treatment and Outcome. *Thyroid* 1999;9:79-84.
343. Leger J, Ruiz J-C, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Paediatr* 1997;86:704-710.

344. Kooh SW, Brnjac L, Ehrlich RM, Qureshi R, Krishnan S. Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996(9): 59-62.
345. Salerno M, Lettierio T, Esposito-del Puente A, Esposito V, Capalbo D, Carpinelli A, Padula S, del Puente A. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151(6):689-94.
346. Daneman D, Howard J. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr* 1980;97:257-259.
347. Pinchera A, MacGillivray MH, Crawford JD, Freeman AG. Thyroid refractoriness in an athyreotic cretin fed soybean formula. *N Engl J Med* 1965;273:83-87.
348. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1995;96:148-150.
349. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine (review). *Endocr Pract* 2001;7:193-194.
350. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004;89:37-40.
351. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822-2825.
352. Moreno L, Ythier H, Loeiulle GA, Lebecq MF, Dhondt JL, Farriaux JP. Étude de la croissance et de la maturation osseuse au cours de l'hypothyroïdie congénitale dépistée en période néonatale. A propos de 82 observations. *Arch Fr Pediatr* 1989;46:723-728.
353. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediat Acta* 1985;40:305-316.
354. Heyerdahl S, Ilicki A, Karlberg J, Kase BF, Larsson A. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1997;86:479-83.
355. Grant DB. Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994;70:464-468.
356. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990;116:33-7.
357. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, Tenore A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001;145:377-383.

8. BIBLIOGRAFÍA

358. Ruibal Francisco JL, Pérez Rodríguez O, Dorado Moles M^aJ, Piñero Martínez E, Jiménez Alamo M^aL, Bueno Lozano G. Estudio longitudinal y retrospectivo del desarrollo puberal en mujeres con hipotiroidismo congénito primario. *An Esp Pediatr* 2001;54:13-17.
359. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism detected by the neonatal screening programme for CH - a longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1997;47:649-654.
360. Mayayo E, Anton R, Labarta JI, Álvarez I, Ferrández A. Crecimiento y desarrollo en el hipotiroidismo primario. *Endocrinología* 1994;41 supl 1:40-46.
361. Bain P, Toublanc JE. Adult height in congenital hypothyroidism: prognostic factors and the importance of compliance with treatment. *Horm Res* 2002;58(3):136-142.
362. Pitukcheewanont P, Safani D, Gilsanz V, Klein M, Chongpison Y, Costin G. Quantitative computed tomography measurements of bone mineral density in prepubertal children with congenital hypothyroidism treated with L-thyroxine. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(6):889-93.
363. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: Prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981;2:1095-1098.
364. Ilicki A, Larsson A. Psychomotor development of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(1):142-147.
365. Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec screening program. *J Pediatr* 1985;107:913-915.
366. Heyerdahl S, Kase BF, Stake G. Skeletal maturation during thyroxine treatment in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1994;83:618-22.
367. Illig R, Largo RH, Quing Q, Torresani T, Rochiccioli P. Étude collaborative européenne sur l'hypothyroïdie congénitale. Résultats de développement mental et rapport actuel de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie en Europe. *Arch Fr Pediatr* 1987;44:715-720.
368. Illig R, Largo RH, Qing Q, Torresani T, Rochiccioli P, Ferrandez A. Cociente de desarrollo (CD) / cociente intelectual (CI) en niños con hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1988;25(5):389-394.
369. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiano N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol* 2003;149(1):1-6.

370. Chiovato L, Giusti L, Tonacchera M. Evaluation of L-thyroxine replacement therapy in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1991;14:957-964.
371. Salerno M, Militerni R, di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:105-110.
372. Tillotson SL, Figgle PW, Smith I. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *Br Med J* 1994;309:440-445.
373. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Educational progress, behaviour and motor skills at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1997;77:219-222.
374. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994;71:232-234.
375. Grant DB, Fuggle P, Tokar S, Smith I. Psychomotor development in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *AMA* 1992;19(1):54-56.
376. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 1988;24(1):6-8.
377. Rovet JF, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr* 1987;5:700-704.
378. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatric Drugs* 2003;5(3):141-149.
379. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992;121(4):581-584.
380. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics* 2005;115(1):e52-7.
381. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991;118:850-857.
382. Heyerdahl S. Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996;155:357-361.
383. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S, Chiovato L. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999;140:407-413.
384. Kooistra L, Laone C, Vulsma T, Schellekens JM, Van der Meer JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A long term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994;124:903-909.

8. BIBLIOGRAFÍA

385. Derken-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: Analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996;39:561-566.
386. Rochiccioli P, Alexandre F, Roge B. Développement neurologique des hypothyroïdies néonatales. *Arch Fr Pediatr* 1987;44:721-724.
387. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Neuropsychol Dev Cgn Sect C Child Neuropsychol* 2002;8(3):150-162.
388. Kooistra L, Stemerink N, van der Meere J, Vulsma T, Kalverboer AF. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism *Acta Paediatr* 2001;90:1141-1146.
389. Fuggle PW, Grant DB, Smith I, Murphy G. Intelligence, motor skills and behaviour at 5 years in early-treated congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1991;150:570-574.
390. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Neonatal hypothyroidism screening: Status of patients at 6 years of age. *J Pediatr* 1985;107:915-919.
391. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-Thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003;112(4):923-930.
392. Glorieux J, Desjardins M, Dussault J, Letarte J, Morissette J. Étude longitudinale du développement mental des hypothyroïdiens congénitaux. *Arch Fr Pediatr* 1987;44(709-714).
393. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, Montanelli L, Pinchera A, Chiovato L. Neuropsychological follow-up in early treated congenital hypothyroidism: A problem-oriented approach. *Thyroid* 2000;10:243-249.
394. Kooistra L, van der Meere JJ, Vulsma T, Kalverboer AF. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1996;85:425-429.
395. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004;16(10):809-18.
396. New England congenital hypothyroidism collaborative study. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990;116:27-32.
397. Léger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001;90:1249-1256.
398. Toublanc JE, Riblier E, Rives S. Résultats des tests nationaux d'évaluation (scolarité primaire) de CE2 et de 6^e chez 73 élèves hypothyroïdiens congénitaux dépistés à la naissance. *Arch Pediatr* 1998;5:255-263.

399. Gauchard GC, Deviterne D, Leheup B, Perrin PP. Effect of age at thyroid stimulating hormone normalization on postural control in children with congenital hypothyroidism. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(2):107-113.
400. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994;124:383-387.
401. Kooistra L, Vulsma T, van der Meere J. An investigation of impulsivity in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Dev Neuropsychol* 2004;26(2):595-610.
402. Tinelli F, Costagli C, Bargagna S, Marcheschi M, Parrini B, Perelli V. Behavioural disorders in adolescents with early-treated congenital hypothyroidism. *Funct Neurol* 2003;18(3):161-164.
403. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child* 2005;90(2):132-7.
404. Chou YH, Wang PJ. Auditory brainstem evoked potentials in early-treated congenital hypothyroidism. *J Child Neurol* 2002;17(7):510-514.
405. François M, Bonfils P, Leger J, Czernichow P, Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr* 1994;124:444-446.
406. Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971;46:783-787.
407. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity, and Weight Velocity: British Children, 1965. Part I. *Arch Dis Child* 1966;41:454-471.
408. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity, and Weight Velocity: British Children, 1965. Part II. *Arch Dis Child* 1966;41:613-635.
409. Greulich and Pyle. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed.. Stanford, California: Stanford University Press; 1959.
410. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
411. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
412. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Protocols de medicina preventiva a l'edat pediàtrica. Programa de seguiment del nen sa. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1995.
413. McCarthy. Escalas de McCarthy de psicomotricidad para niños. Traducción y adaptación: TEA Ediciones SA. Madrid; 1988.
414. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC). Traducción y adaptación: TEA Ediciones SA. Madrid; 1988.

8. BIBLIOGRAFÍA

415. Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E, Péquignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982;36:178-184.
416. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinye M. Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2004;123(12):463-5.
417. Document de Consens sobre utilització d'antisèptics en l'etapa perinatólògica. 1998. Publicacions de la Direcció General de Salut Pública. Generalitat de Catalunya.
418. Vicens-Calvet E, Clemente M, Carreño A. Fisiopatología del hipotiroidismo congénito primario. *Endocrinol Nutr* 2005;52(8):431-445.
419. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:17-24.
420. Savage SA, Reilly JJ, Edward CA, Dumin VGA. Adequacy of standards for assessment of growth and nutritional status in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1990;80:121-4.
421. Fredriks AM, Van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E et al. Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000;47:316-23.
422. Shen T, Habicht JP, Chang Y. Effect of economic reforms on child growth in urban and rural areas of China. *N Engl J Med* 1996;335:400-6.
423. Karlberg J, Cheung YB, Luo ZC. An update on the update of growth charts. *Acta Paediatr* 1999;88:797-802.
424. Baxter-Jones ADG, Cardy AH, Helms PJ, Phillips DO, Smith WCS. Influence of socio-economic conditions on growth in infancy: the 1921 Aberdeen birth cohort. *Arch Dis Child* 1999;81:5-9.
425. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc* 2000;59:317-24.
426. Padez C. Secular trend in stature in the Portuguese population (1904-2000). *Ann Hum Biol* 2003;30:262-78.
427. Krawczynski M, Walkowiak J, Krzyzaniak A. Secular changes in body height and weight in children and adolescents in Poznan, Poland, between 1880 and 2000. *Acta Paediatr* 2003;9:277-82.
428. Thomson AM, Baxter-Jones AD, Mirwald RL, Bailey DA. Secular trend in the development of fatness during childhood and adolescence. *Am J Human Biol* 2002;14:669-79.
429. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002;57 Supl 2:19-30.
430. Hernandez M, Sanchez E, Sobradillo B, Rincon JM. Maduración ósea y predicción de talla. Atlas y métodos numéricos. Madrid: ediciones Diaz de Santos SA; 1991.

431. Programas de cribado neonatal en España. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2002. www.seqc.es.
432. Grupo de Trabajo del Tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría (Coordinador: Mayayo E.). Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995;43(1):53-58.
433. UK Newborn Screening Programme Centre. Proposed standards and policies for newborn blood spot screening - an integrated consultation. 2004. www.newbornscreening-blood-spot.org.uk.
434. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which is the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res* 2004;61(5):228-233.
435. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, De Muinck Keizer-Scharma S. Influence on timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-297.
436. Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RWA, Donaldson MDC. Audit of screening programme for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. *Arch Dis Child* 1997;76:411-415.
437. Bodegard G, Fyrö K, Larsson A. Psychological reactions in 102 families with a newborn who has falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. *Acta Pediatr Scand* 1983;304 suppl:1-21.
438. Chiovato L, Bargagna S. Congenital hypothyroidism: treat children but don't forget their parents. *Eur J Endocrinol* 1999;141:101-104.
439. Stawski M, Auerbach JG, Barash M, Lerner Y, Zimin R. Behavioural problems of children with chronic physical illness and their siblings. *Eur J Child Adolesc Psych* 1997;6:20-25.
440. Rocabayera L, Bargadà M, Teixidó ML, Bielsa A, Gastamiza X, Tomás J. Estudio psicológico evolutivo de niños con hipotiroidismo congénito. *Rev Psiquiatría Infanto-juvenil*. 1996;2:113-121.

8. BIBLIOGRAFÍA

9. ANEXOS

9. I. CASOS EXCLUIDOS

a) 4 casos por enfermedades asociadas que pueden afectar al crecimiento:

- Niño con una pubertad precoz que fue tratada con Decapeptyl®.
- Niño que a los 11 años de edad presenta un retraso de crecimiento, se diagnostica de déficit de hormona de crecimiento e inicia tratamiento con GH.
- Niña con un síndrome malformativo (clinodactilia, orejas de implantación baja, micrognatia, comunicación interauricular, displasia de cadera) y con un retraso mental leve.
- Niña con orejas de implantación baja, clinodactilia de 5° dedo, retraso mental y con un cariotipo: 47XXX.

b) 8 casos con retraso de crecimiento intrauterino (tabla 9.1).

Tabla 9.1. Casos excluidos por presentar un retraso de crecimiento intrauterino.

sexo	edad gestacional (semanas)	peso al nacer (gr)	longitud al nacer (cm)	SDS longitud al nacer*
niña	40	2570	45,0	-3,18
niña	37	2330	42,0	-3,45
niña	42	2950	45,5	-3,32
niña	40	2970	46,5	-2,29
niña	40	2670	46,0	-2,59
niña	39	2990	45,0	-2,59
niña**	42	1180	?	?
niña	40	2150	44,0	-3,76

* según los estándares de Gairdner-Pearson (406)

** esta niña presentaba también una artrogriposis y agenesia del cuerpo calloso

9.II. CURVAS DE CRECIMIENTO

1. Curvas de crecimiento para niños. Tanner-Whitehouse (1975)
2. Curvas de crecimiento para niñas. Tanner-Whitehouse (1975)
3. Gràfiques de creixement, homes. Carrascosa A, Copil A, Yeste D, Gussinyé M. Med Clin (Barc) 2004.
4. Gràfiques de creixement, dones. Carrascosa A, Copil A, Yeste D, Gussinyé M. Med Clin (Barc) 2004.