

ESTUDIO DE HORMONA TIROIDEA EN NIÑOS NORMALES Y SEVERAMENTE DESNUTRIDOS (*)

George G. Graham (**)
 Enrique Morales (**)
 Robert Blizzard (**)

RESUMEN: Se determinó los niveles de hormona tiroidea en niños normales con marasmo y con Kwashiorkor. La tiroxina sérica (T_4) es más alta por debajo del año de edad que al nacimiento o después del año. La tiroxina libre (T_4-L) es más alta a los 2-3 meses que posteriormente. La globulina de enlace (TBG) disminuye ligera pero no significativamente con la edad. La hormona tirotrópica (TSH), elevada en el suero del cordón umbilical, disminuye a valores normales del adulto, a los 2-3 meses de edad.

A pesar de tener globulina de enlace de tiroxina (TBG) normal, la tiroxina sérica (T_4) puede estar disminuida en el marasmo y durante su recuperación; la tiroxina libre (T_4-L) puede estar alta o baja inicialmente, normal o baja durante la recuperación; la hormona tirotrópica (TSH) en el suero estuvo baja o normal en ambas oportunidades. En el Kwashiorkor la globulina de enlace de tiroxina (TBG) inicialmente baja, explicó los niveles bajos de tiroxina (T_4) pero la tiroxina libre (T_4-L) fue normal o elevada; la hormona tirotrópica (TSH) fue normal. Durante la recuperación, la globulina de enlace de tiroxina (TBG) retornó a lo normal, pero la tiroxina (T_4) sólo lo hizo parcialmente y la tiroxina libre (T_4-L) disminuyó lo mismo que la hormona tirotrópica (TSH). La pre-albúmina de enlace de tiroxina (TBPA) no varió significativamente con la edad ni el estado nutricional.

SUMMARY: Thyroid hormone levels were determined in normal infants, marasmus, and marasmic kwashiorkor. Serum thyroxine is higher under one year of age than at birth or after one year. Free thyroxine is higher at 2-3 months than later. TBG falls slightly but not significantly with age. Elevated TSH of cord serum falls to normal adult levels by 2-3 months.

Despite normal TBG, serum thyroxine may be decreased in marasmus and during recovery; free thyroxine may be high to low initially, normal or low during recovery; serum TSH was low or normal at both times. In kwashiorkor, low initial TBG accounted for low thyroxine but free thyroxine was normal or elevated; TSH was normal. During recovery, TBG returned to normal but thyroxine only partially so, and

free thyroxine fell, as did TSH. TBPA did not change significantly with age or nutritional state.

INTRODUCCION: Es común que los niños que sobreviven a severa y prolongadas dietas inadecuadas, particularmente en ingesta calórica, respondan pobremente a dietas supuestamente adecuadas. Estudios de composición corporal, llevados a cabo antes y después de la rehabilitación, revelan profundas alteraciones en la utilización de nutrientes (1), sugiriendo que las adaptaciones hechas para sobrevivir pueden tener efectos importantes y duraderos. Es de especial interés la manera cómo el niño marásmico consigue substrato para cubrir las necesidades energéticas del cerebro y otros órganos vitales. Estudios llevados a cabo en adultos "emaciados" identifican los ajustes que deben producirse: incremento de la gluconeogénesis, disminución de la síntesis proteica y movilización y utilización de ácidos grasos (2).

Como parte de un estudio de adaptaciones hormonales en malnutrición, hemos determinado los niveles circulantes en el suero de: tiroxina total y libre (T_4) y (T_4-L) globulina de enlace de tiroxina (TBG), capacidad de fijación de la pre-albúmina de enlace de tiroxina (TBPA), y hormona estimulante de tiroxina (TSH) en niños que padecían de marasmo o marasmo Kwashiorkor.

MATERIAL Y METODOS: Los estudios fueron realizados en niños malnutridos admitidos a la Clínica Anglo-Americana por el Instituto de Investigación Nutricional (Lima-Perú), a quienes se realizó los análisis dentro de las 24 horas de su ingreso y que fueron repetidos después de su recuperación parcial. Para los efectos comparativos se tomaron también muestras a niños controles de la misma edad y medidas, en iguales oportunidades. Paralelamente, como parte de otro estudio se había admitido a 13 niños nacidos después que sus hermanos malnutridos, que hasta los 24 meses estuvieron asistiéndose en una unidad de convalescientes. En todos los otros casos materia del presente trabajo, la admisión se produjo antes de los 3 meses de edad, después del destete temprano. En este momento sus condiciones todavía eran de buenas a excelentes; los pocos que demostraron un crecimiento pobre, fueron rehabilitados antes de ser estudiados. Todos los pacientes fueron de sexo masculino y de origen étnico similar, mestizos principalmente. En circunstancias ideales, el crecimiento de estos niños (3) es paralelo al 25

* Auspiciado por donaciones para investigaciones AM-09980 y HD-01852 del Instituto Nacional de Salud. U.S.P.H.S. y por el contrato csd-2946 con AID.

** Médicos del Instituto de Investigación Nutricional (Lima-Perú)

percentil de las tablas de Boston (4) (en la figura 1 hemos graficado las tallas y pesos de los 13 niños controles). Los promedios son muy cercanos al 25 percentil. Los 2 casos que estuvieron por debajo del 3 percentil de peso y talla entre los 2 y 3 meses de edad, eran mellizos y rápidamente sobrepasaron dicho percentil. El único caso que estuvo por debajo del 3 percentil de talla a los 15 meses de edad, provenía de una familia cuyos miembros era todos de corta estatura. Ocho fueron estudiados en dos oportunidades y aparecen 2 veces en la figura; una, entre 2.1 y 4.8 meses, y luego nuevamente, entre 6.0 y 14.0 meses de edad. Cinco niños fueron estudiados sólo una vez. Seis controles sanos, entre 30 y 39 meses de edad, no incluidos en la gráfica, fueron estudiados ambulatoriamente, tomando muestras de sangre sólo para estudios tiroideos. En cuanto a talla, tres de ellos estuvieron ligeramente por debajo del 10 percentil, dos en el 50 y uno en el 90 percentil. Todos habían estado bajo observación desde el nacimiento y tuvieron un patrón de crecimiento parejo.

Se estudiaron seis pacientes con marasmo severo, cinco en dos oportunidades, que fueron admitidos en la tarde del día anterior al estudio; todos tenían historia de destete a muy temprana edad, de alimentación artificial muy inadecuada, deposiciones frecuentes ("diarrea de hambre"), y no había historia de deshidratación o infección severa. Los exámenes clínicos, radiológicos, hematológicos y bacteriológicos fueron sugestivos de que estaban libres de infecciones significativas. En uno de los casos, el N° 233, el hemocultivo tomado al momento de la admi-

sión fue negativo pero posteriormente resultó positivo a *E. Coli* y el niño falleció ante una sepsis después de un mes de un curso severo de enfermedad. Los 5 niños restantes fueron estudiados por segunda vez, 24 a 76 días después de la admisión.

La tabla I sintetiza las características de los 6 niños marásmicos en el momento de ambos estudios: edad, talla, "edad talla" (referida al 50 percentil de Boston), edad ósea (5), peso, proteínas totales y albúmina séricas, hematocrito y hemoglobina. También figura la ingesta calórica alcanzada al momento del segundo estudio (las proteínas proporcionaban 8 0/o de calorías en todos los casos) y el promedio de ganancia de peso entre los dos estudios.

Siete niños con marasmo-Kwashiorkor se estudiaron dentro de las 24 horas de la admisión y nuevamente después de 24 a 43 días. Uno de ellos, el N° 258, tuvo infección superficial de la piel, la cual es característica del Kwashiorkor severo, pero más intensa que lo usual. En la evaluación preliminar no había indicios de alteración sistémica pero el hemocultivo tomado en la admisión resultó positivo a *estafilococo aureus hemolítico*. El niño respondió bien al tratamiento específico y se le hizo el segundo estudio el día 42. A un octavo niño, N° 228, no se le estudió al ingreso pero sí a los 41 días de hospitalizado. Su déficit de talla y peso no era muy significativo pudiendo clasificarse como Kwashiorkor agudo "típico".

En la Tabla II se sintetizan las características físicas y otros hallazgos de estos ocho niños. Además de los hallazgos de la Tabla I, en ésta se incluye un estimado del edema presente al momento de la admisión (0 a 4 +), de los cambios en la piel y en el cabello (severidad estimada de 0 a 4 +), tamaño del hígado en cm. por debajo del reborde costal; el día de hospitalización en que se hizo evidente la diuresis, el día de hospitalización en que se alcanzó el peso más bajo y el peso perdido en este momento. También se incluye la ganancia de peso desde este punto más bajo hasta el momento del segundo estudio. Las proteínas proporcionaron 8 0/o de las calorías en la dieta durante la rehabilitación.

METODOS: Los niños controles tuvieron un mínimo de 8 horas de ayuno antes de obtener la muestra de sangre para las determinaciones de hormona tiroidea.

Los niños marásmicos fueron hospitalizados la tarde anterior al día del estudio y recibieron una mezcla de dextrosa y electrolitos en proporción de 150 ml/kg/24 horas hasta la media noche. Luego permanecieron en ayunas hasta tomar las muestras de sangre en la mañana. El tratamiento dietético inicial se hizo a base de leche de vaca modificada, igual a la que recibieron los niños control, y fue incrementada progresivamente. En el segundo estudio estuvieron en ayunas por un mínimo de ocho horas antes de obtener las muestras de sangre.

Todos los pacientes con marasmo-Kwashiorkor fueron hospitalizados la tarde anterior al día del estudio, recibieron sólo 1 ó 2 comidas, según la hora de hospitalización, a base de caseína que les proporcionaba 0.4 g. de proteína y 15 calorías/kg. cada una así como también mezcla de dextrosa y electrolitos. Toda comida se descon-

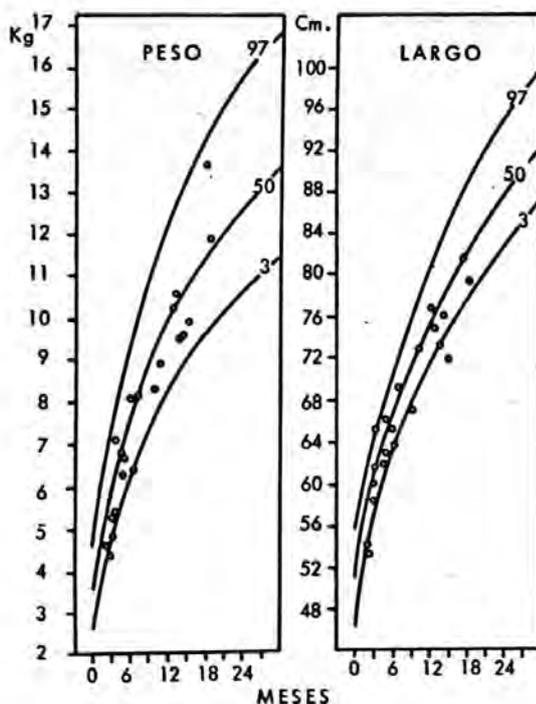


Fig. 1. Peso y Talla, relacionados con las curvas de Boston, de los 13 niños "control" en el momento del estudio. Ocho de ellos aparecen dos veces. Seis niños mayores, entre 30 y 39 meses de edad, estuvieron entre el 50 y 90 percentil para peso, y entre el 3 y 90 percentil para talla; ellos no están incluidos en la gráfica.

Nº	Hosp. día	Edad en meses	Talla en cm.	Edad Talla meses	Edad ósea meses	Peso Kg.	Prot. Tot. g/100 ml.	Séric. Alb.	Hct o/o	Hgb /kg/ día	Kcal /kg/ día	Ganan. Peso g/día
221A	2	6.7	63	4.1	<3	4.15	6.81	3.29	33	8.9	—	—
221B	24	7.4	63	4.1	—	4.69	7.70	3.99	33	10.0	150	25
223A	2	6.2	64	4.7	6	4.70	6.90	3.73	32	10.0	—	—
225A	2	7.2	56	1.4	<3	3.30	5.69	3.16	33	10.3	—	—
225B	76	9.7	61	3.3	—	4.53	6.76	4.32	34	10.7	150	17
237A	2	9.9	66	5.9	3	5.96	6.63	3.67	36	11.0	—	—
237B	50	11.5	67	6.2	—	7.30	7.05	4.23	33	10.9	125	28
265A	2	10.9	61	3.3	3-6	4.30	6.73	3.99	40	12.0	—	—
265B	28	11.7	61	3.3	—	5.39	6.08	3.70	38	12.1	175	42
283A	2	5.4	56	1.4	3	3.40	6.24	3.54	33	9.8	—	—
283B	66	7.5	59	2.4	—	4.56	6.30	3.89	33	10.5	150	18

TABLA I Hallazgos antropométricos y de laboratorio en infantes varones marásimicos, al momento del primer (A) y del segundo (B) estudio. Ingesta calórica alcanzada y velocidad de la ganancia de peso entre los 2 estudios.

tinuaba a media noche, permaneciendo los pacientes en ayunas hasta las 8 a.m. en que se les tomaba la muestra de sangre. La dieta en los primeros días era a base de caseína, sucrosa y aceite vegetal, pero una vez estabilizados se les cambiaba a leche de vaca modificada hasta el momento del segundo estudio en que se les volvía a dejar en ayunas por 8 horas antes de tomar las muestras de sangre.

El suero separado de la sangre coagulada se congeló inmediatamente a -10°C hasta ser enviado en hielo seco por vía aérea a Baltimore, donde se mantuvo congelado hasta que se hicieron las determinaciones de laboratorio. Como todas las muestras se colectaron durante más de 2 años para los 3 grupos, cada determinación de laboratorio incluyó muestras de los tres en distribución similar, eliminando la posibilidad de diferencias en los resultados por variaciones de laboratorio.

Las determinaciones de T_4 , T_4 -L, TBG, TBPA y TSH se hicieron de acuerdo a las técnicas descritas por Blizzard (b). El límite más bajo de sensibilidad de la determinación de TSH es de 1.25 uU/ml. Aproximadamente el 50 o/o de adultos normales tienen valores de TSH por debajo de esta cifra.

RESULTADOS: En el grupo "control" las determinaciones de tirosina total T_4 disminuyeron progresivamente de un promedio de 15.6 ± 0.7 en los niños menores (2.1 - 3.2 meses de edad) a 9.9 ± 0.5 Ug o/o en los mayores (30-39 meses). Estos datos se presentan en forma tabular en la Tabla III y en forma gráfica en la figura 2. Las diferencias entre los 2 grupos más jóvenes y entre éstos y los mayores fueron significativos ($p < 0.05$).

Aunque se notó una tendencia de la TBG a disminuir (figura 3), y posiblemente esta disminución fue real, no hubo diferencia estadística significativa entre los valores de los varios grupos de edad. Del mismo modo tampoco hubo cambios con la edad estadísticamente significativos en los valores de TBPA. Los valores de T_4 -L (tiroxina libre, figura 5), para el grupo de menor edad (2.1-3.2 meses) fueron significativamente más altos que para los otros grupos control. Todos los valores de TSH (hormona estimulante de tiroides) fueron normales o bajos. Desafortunadamente nuestro sistema de dosaje no diferencia entre los valores normales y bajos desde que el 50 o/o de los adultos normales van a tener valores por debajo de la sensibilidad que se ha manifestado anteriormente.

Los niños marásimicos al momento de la admisión (edad 5.4-10.9 meses) tuvieron un valor promedio de T_4 (tiroxina) de 9.5 Ug o/o que fue significativamente más bajo que el valor promedio de 12.3 ± 0.6 para el grupo control de edad comparable. Cinco de los seis valores a la admisión estuvieron en más de dos desviaciones standard por debajo del promedio del grupo control (Fig. 2). Las determinaciones de TBG no fueron anormales (figura 3) y el promedio de TBPA no fue significativamente diferente de los del grupo control. Sin embargo, tres de las 6 determinaciones estuvieron 2 desviaciones standard o más por debajo del promedio del grupo control (figura 4). Aunque el nivel sérico promedio de T_4 -L en el suero fue 3.22 ± 0.61 Ug o/o, la variación fue notable, (figura 5), así se puede notar que dos valores estuvieron por encima de la variación normal y dos por debajo de la misma. La revisión de los registros individuales de estos niños no

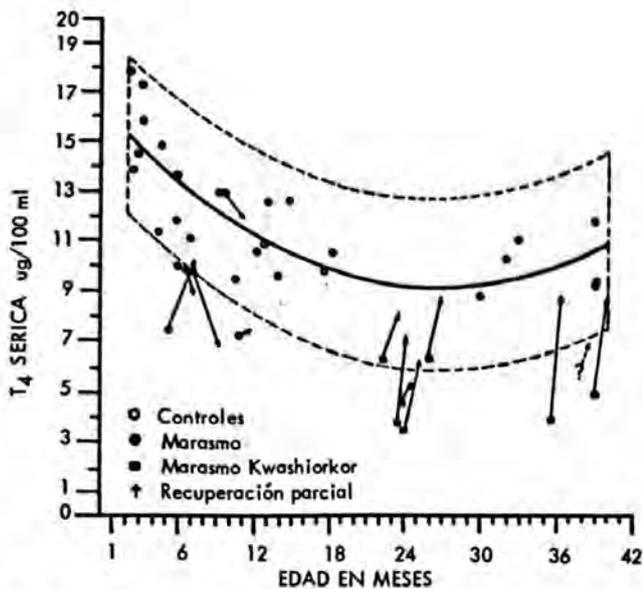


Fig. 2. Tiroxina sérica (T_4) en función de la edad en niños controles normales (círculos abiertos): el área sombreada representa dos desviaciones standard por encima y debajo del promedio (Línea gruesa). Los niveles iniciales en marasmo están representados por círculos cerrados; y la recuperación parcial, por los extremos de las flechas. Los niveles iniciales de marasmo-kwashiorkor están representados por cuadrados cerrados; y la recuperación parcial, por los extremos de las flechas. En uno de los casos no tuvimos valores iniciales.

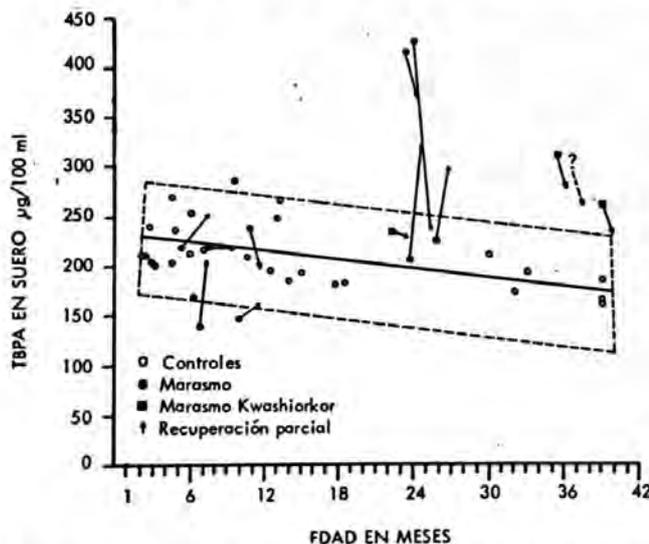


Fig. 4. Capacidad de unión de la pre-albúmina de enlace de Tiroxina (TBPA) del suero en función de la edad. Los símbolos son iguales a la figura 2.

reveló ningún hallazgo clínico que explicara esta variabilidad. Todos los valores de TSH con excepción de uno, estuvieron por debajo de la sensibilidad del método al igual que dos niños marasmícos adicionales estudiados más tarde y que no están incluidos en las tablas ni en las figuras.

Los niños marasmícos parcialmente recuperados no tuvieron cambios notables en ninguno de los parámetros excepto en la determinación de T_4 -L que disminuyó en 3

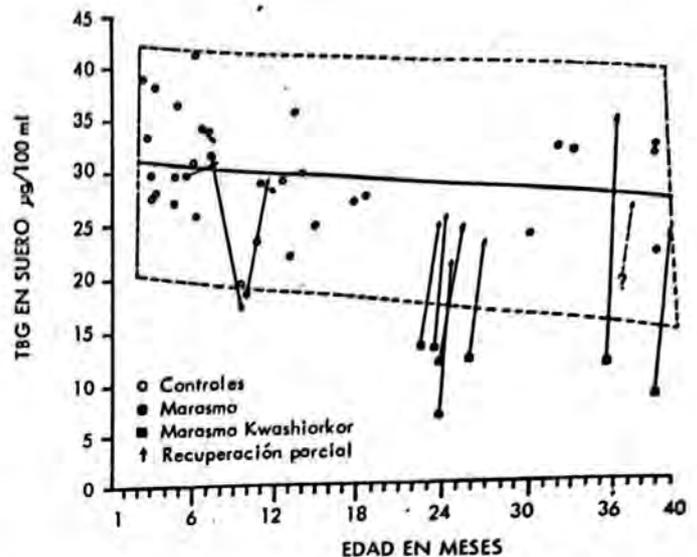


Fig. 3. Globulina de enlace de Tiroxina (TBG) del suero en función de la edad. Los símbolos son iguales que en la figura 2.

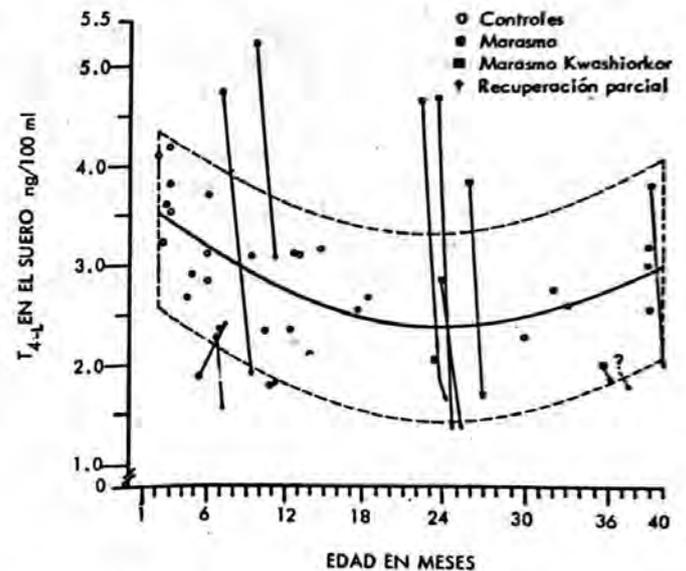


Fig. 5. Tiroxina libre (T_4 -L) del suero en función de la edad. Los símbolos son iguales que en la figura 2.

de los 5 casos en que se obtuvieron valores respectivos en la recuperación. A causa de que el paciente N° 265 tuvo valores bajos de T_4 y T_4 -L inicialmente y después de la recuperación, se le volvió a estudiar 12 1/2 meses más tarde, a la edad de 23 meses: él había ganado 7.6 kg. y crecido 16 cm. y sus valores en esta oportunidad fueron: T_4 10.4, TBG 28.9, TBPA 242.3, T_4 -L 2.44 y TSH s.

Los niños marasmo Kwashiorkor a la admisión tuvieron consistentemente bajos niveles de T_4 y TBG, valores normales o aumentados de TBPA y concentraciones también normales o aumentadas de T_4 -L. El valor medio de T_4 -L estuvo sugestiva pero no significativamente incrementado, por encima de los valores medios de los controles: cuatro de los siete valores estuvieron muy por encima

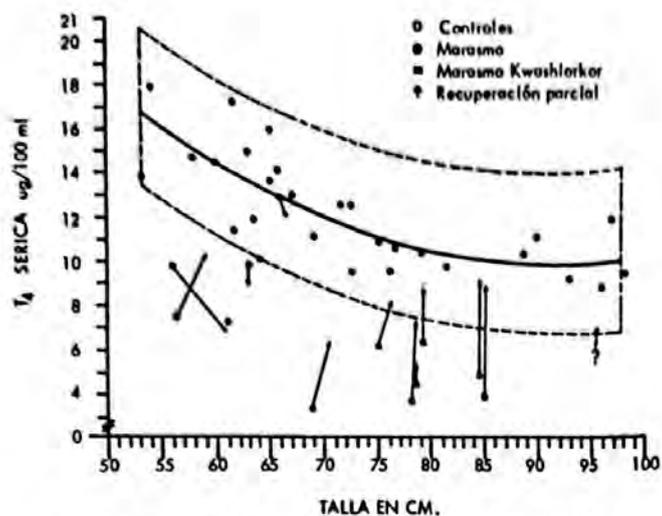


Fig. 2a. Tiroxina sérica (T_4) en función de la talla. Los símbolos son iguales que en la figura 2.

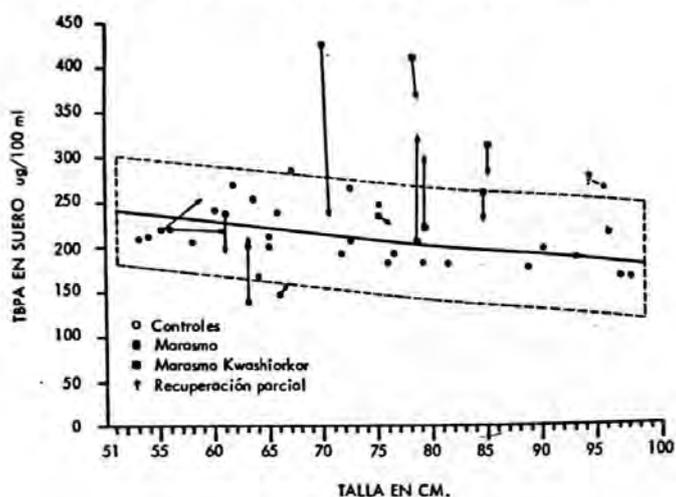


Fig. 4a. Capacidad de unión de la Pre-albúmina de enlace de Tiroxina (TBPA) del suero en función de la talla. Los símbolos son iguales que en la figura 2.

del nivel normal para la edad (figura 5). No hubo deficiencia de TSH ya que 6 de los 7 niños, habían tenido TSH dosable.

Los niños marasmo-Kwashiorkor parcialmente recuperados tuvieron consistentemente un aumento en los niveles de T_4 y TBG. Este período de tiempo (24 a 43 días) es aparentemente insuficiente para la total corrección de los valores bajos de T_4 aunque los valores de TBG sí retornaron a valores esencialmente normales. Las concentraciones de TBPA, comparadas con los controles, permanecieron elevadas incluso en la recuperación. Las determinaciones medias T_4 -L disminuyeron a un promedio significativamente bajo $1.64 \pm 0.08 \text{ Ug } \%$ comparados con los valores de estos mismos a la admisión ($3.35 \pm 0.43 \text{ Ug } \%$). Los valores de TSH disminuyeron en 5 de los 6 niños que tuvieron TSH dosable en la admisión.

DISCUSION: Estos datos permiten entender mejor la función tiroidea en niños normales y malnutridos. Los

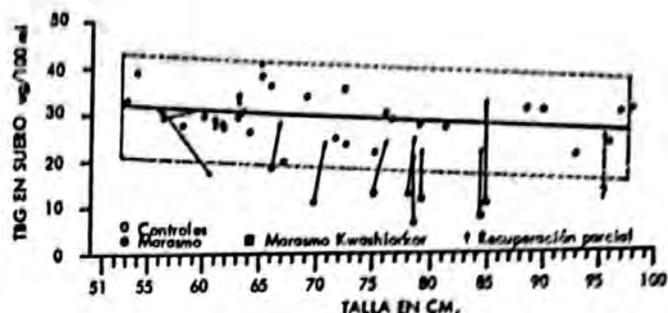


Fig. 3a. Globulina de enlace de Tiroxina (TBG) del suero en función de la talla. Los símbolos son iguales que en la figura 2.

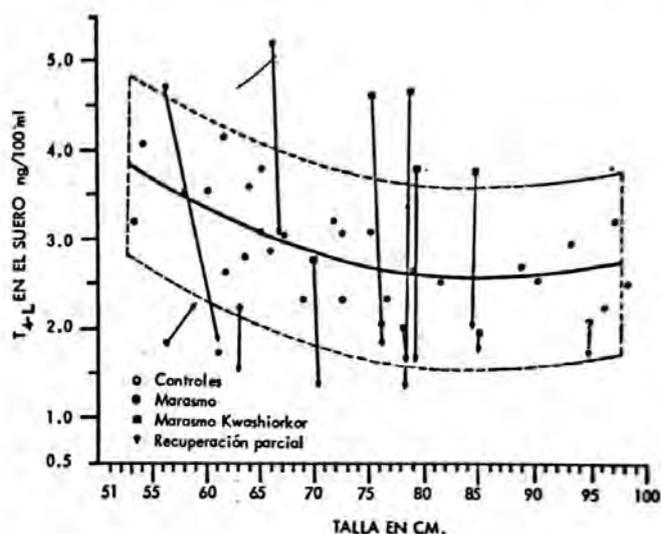


Fig. 5a. Tiroxina libre (T_4 -L) del suero en función de la talla. Los símbolos son iguales que en la figura 2.

datos publicados concernientes a la función tiroidea en ambos grupos han sido limitados.

El informe más extenso concerniente a concentraciones normales de tiroxina en varias edades es el de O'Halloran y Webster (7), quienes hicieron estas determinaciones en el suero de 341 niños cuyas edades fluctuaron entre 0 días y 36 meses. Estos autores encontraron un incremento abrupto en las determinaciones de T_4 después del nacimiento, así mientras la concentración promedio de T_4 en el cordón era de $11.3 \text{ ug } \%$, el valor a la 1a. ó 2a. semana fue de $13.2 \text{ ug } \%$. Los valores promedio disminuyeron lentamente y fueron más bajos a los 9 a 12 meses de edad. Comparados con los adultos, se observó una tendencia a incrementar la concentración de T_4 en los grupos de 12 a 24 meses y de 24 a 36 meses de edad, aunque las diferencias entre el grupo de 9 a 12 meses y estos 2 grupos no fueron estadísticamente significativas.

Murray y Col (8) también estudiaron los valores séricos de T_4 en niños. En sus estudios, hicieron énfasis en los niños mayores en vez de los menores, como lo infor-

Nº	Hosp. día	Edad en meses	Talla en cm.	Edad Talla meses	Edad ósea meses	Peso kg.	Edema 0-4+	Piel Pelo 0-4+	Hígado cm.	Prot. Tot. g/100 ml	Séric. Alb. %	Hct. %	Hgb g	Inicio diur. día	Peso mfn. día	Périd. Peso g	Kcal /kg/ día	Ganan. Peso g/día
254A	2	26.2	79.2	15.8	12	10.93	3+	2+	1	3.83	1.39	36	10.7	4	9	2000	-	-
254B	24	26.9	79.2	15.8	-	9.58	0	0	-	7.00	4.14	35	10.7	-	-	-	100	35
255A	2	23.8	78.5	15.1	21	8.64	2+	3+	4	3.64	1.03	22	6.0	6	10	640	-	-
255B	31	24.8	78.5	15.1	-	8.35	0	0	-	6.53	3.06	33	9.6	-	-	-	100	17
257A	2	39.0	84.5	20.8	27	11.60	3+	2+	5	3.80	1.60	30	9.8	5	12	1150	-	-
257B	29	40.0	84.5	20.8	-	10.60	0	0	-	7.10	4.03	34	9.7	-	-	-	100	9
258A	2	22.5	75.0	12.0	12	9.22	3+	4+	7	4.14	1.44	19	5.4	9	15	910	-	-
258B	42	23.8	76.1	12.9	-	9.54	0	0	-	7.85	4.02	34	9.9	-	-	-	100	45
262A	2	23.5	78.1	15.0	12-15	9.10	3+	2+	4	4.27	1.55	27	7.9	3	8	950	-	-
262B	31	24.4	78.5	15.1	-	9.05	0	0	-	7.52	4.06	32	10.1	-	-	-	125	39
286A	2	35.5	85.0	21.0	15-21	13.00	4+	2+	2	3.71	1.55	33	9.6	3	11	2070	-	-
286B	27	36.3	85.0	21.0	-	11.47	0	0	-	6.80	3.68	32	9.6	-	-	-	125	31
296A	2	24.0	69.8	8.2	9	6.56	1+	2+	0	3.64	1.70	28	8.7	7	7	-	-	-
296B	43	25.5	70.5	8.5	-	7.80	0	0	-	7.58	4.22	33	9.6	-	-	-	125	34
228A*	2	36.1	95.2	35.0	27	12.50	1+	1+	0	4.19	1.63	35	11.3	10	16	620	-	-
228B	41	37.5	96.0	36.0	-	14.45	0	0	-	7.65	4.41	36	10.0	-	-	-	100	103

TABLA II * No se le hizo estudio hormonal en la admisión.

Hallazgos antropométricos, clínicos y de laboratorio en niños varones con marasmo kwashiorkor al momento del primer (A) y segundo (B) estudios. Ingesta calórica y cambios en la ganancia de peso.

mado por O'Halloran y Webster y por nosotros. Sin embargo, sus datos son fuertemente sugestivos de que los niños de 6 meses tienen valores más altos que los niños de 12 meses de edad y aún mayores. En nuestras series, el cálculo de la curva de regresión indica que hay una caída constante de esta determinación hasta los 12 meses y probablemente más allá. La sugestiva tendencia a aumentar a los 30 - 39 meses probablemente no sea real, aunque los datos de O'Halloran y Webster también sugirieron tal tendencia.

No se ha informado verdaderos valores de TBG previamente en infantes y niños pequeños, aunque los valores de captación de T_3 por resina si se han referido en una forma muy limitada.

Murray y Col (8) encontraron una mayor capacidad de saturación de TBG en niños que en adultos, y los datos de O'Halloran y Webster (7) lo confirman. Nuestros datos, también sugieren una tendencia a valores de TBG mayores en los niños menores, aunque no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los 4 grupos control de nuestras series. Los valores elevados de TBG en los niños pequeños, podrían explicar al menos en parte, los valores elevados de T_4 .

Los valores altos de T_4 -L en niños de 2.1 a 3.2 meses de edad están de acuerdo con el índice de tiroxina libre, una medida indirecta y arbitraria que refleja el T_4

no ligada o libre, descrito por O'Halloran y Webster (7). Estos autores encontraron un valor de 9.3 ug % en la sangre del cordón y de 12.3 a la edad de 1 a 2 semanas, 10.9 a las 2-4 semanas, 11.5 a las 4 a 6 semanas, 10.2 a los 2 a 3 meses y luego se estaciona en meseta a niveles de 8.2 a 8.5 ug %. Aparentemente los niños hasta los tres meses de edad tienen valores elevados de T_4 -L. La etiología y el significado son desconocidos. Sorpresivamente estos valores descienden a una meseta antes del descenso a meseta de la concentración sérica de T_4 .

El rol fisiológico de TBPA permanece desconocido. Su concentración es aparentemente estable desde el nacimiento y a través de la infancia. Los comentarios relacionados a las concentraciones de TSH no son pertinentes desde que no hay obviamente elevación en ninguno de los grupos control y en la mayoría de sujetos normales no son detectables utilizando nuestra técnica. Los valores (6) en la sangre del cordón son más altos (6.0 ± 2.0 uU/ml) que en los niños pequeños del grupo control (2.1-3.2 meses). La concentración de T_4 -L al nacimiento reportada en nuestro laboratorio (6) fue de 3.4 ± 0.7 ug %, que es un valor similar al del grupo de 2.1-3.2 meses de edad en este reporte. El hecho que los valores de TSH disminuyan a los 2.1-3.2 meses, aunque la T_4 -L permanezca constante, nos permite concluir que el eje hipotalámico-pituitario-tiroides madura probablemente entre las 18 horas y los 2 meses de edad.

Controles Edad - meses	Nº	T ₄ ug/100 ml	TBG ug/100 ml	TBPA ug/100 ml	FT ₄ ng/100 ml	TSH uU/ml					
2.1- 3.2	6	15.6 ± 0.7 ^a	32.3 ± 2.0 ^a	213.9 ± 6.8 ^a	3.72 ± 0.16 ^a	Todos < S					
4.5-10.6	8	12.3 ± 0.6 ^b	30.0 ± 2.5 ^{ab}	236.0 ± 10.9 ^{abcd}	2.72 ± 0.12 ^b	(7) < S; 2.6					
12.5-18.5	7	10.8 ± 0.5 ^{bc}	27.3 ± 1.6 ^{ab}	206.8 ± 13.2 ^{abc}	2.69 ± 0.16 ^b	(5) < S; 1.9, 3.3					
30-39	6	9.9 ± 0.5 ^c	26.6 ± 1.8 ^{ab}	180.9 ± 8.0 ^b	2.68 ± 0.13 ^b	(5) < S; 2.5					
	# (edad)	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Marasmo	221 (6.7)	9.8	8.8	33.7	32.5	138.0	209.4	2.23	1.51	< S	< S
	223 (6.2)	10.0	-	25.7	-	166.8	-	3.60	-	3.0	-
	225 (7.2)	9.7	6.7	31.1	16.2	219.9	218.0	4.71	1.87	< S	< S
	237 (9.9)	12.8	11.8	18.4	28.6	147.0	160.6	5.20	2.99	< S	< S
	265 (10.9)	7.2	7.4	28.6	27.7	237.4	195.9	1.76	1.80	< S	< S
	283 (5.4)	7.4	10.3	29.6	30.8	219.8	254.3	1.84	2.31	< S	< S
	Promedio	9.5 ^{cd}	9.0 ^{cd}	27.9 ^{ab}	27.1 ^{ab}	188.1 ^{ab}	207.6 ^{ab}	3.22 ^{ab}	2.10 ^{bc}		
	E.S.M.	0.8	0.9	2.2	2.9	17.4	15.2	0.61	0.26		
Marasmo	254 (26.2)	6.2	8.7	11.2	22.3	226.4	303.3	3.79	1.57	< S	< S
Kwashiorkor	255 (23.8)	4.4	5.4	6.1	20.4	205.3	325.2	4.62	1.33	1.4	< S
	257 (39.0)	4.8	8.9	7.5	22.6	259.0	227.0	3.73	1.94	9.5	2.75
	258 (22.5)	6.1	8.1	12.5	24.1	233.0	227.5	4.58	1.82	5.0	< S
	262 (23.5)	3.6	7.3	12.2	25.0	413.0	365.2	1.98	1.59	3.5	3.5
	286 (35.5)	3.8	8.8	10.4	32.6	311.5	276.8	1.95	1.76	3.5	< S
	296 (24.0)	3.3	6.3	10.9	24.1	426.2	231.3	2.79	1.32	2.3	< S
	228 (36.1)	-	6.8	-	24.5	-	261.5	-	1.76	-	3.7
	Promedio	4.6 ^e	7.5 ^d	10.1 ^c	24.5 ^b	296.3 ^{cd}	277.2 ^d	3.35 ^{ab}	1.64 ^c		
	E.S.M.	0.4	0.5	0.9	1.3	34.3	18.0	0.43	0.08		

TABLA III Niveles de hormona tiroidea en niños "controles" (promedio ± E.S.M.) y en marasmo y kwashiorkor, al momento de la admisión (A) y después de la rehabilitación parcial (B). Los promedios para cada determinación con el mismo título no son significativamente diferentes ($P > 0.05$). S = sensibilidad del método para TSH

El rol de la hormona tiroidea en malnutrición infantil no ha sido claramente dilucidado. En una reciente revisión, Milner (9) encontró "acuerdo general, según las medidas de los niveles plasmáticos de hormonas y del metabolismo basal, que la función tiroidea está disminuida en la malnutrición". La interpretación de los trabajos publicados se dificulta por la diferencia en la metodología, por el uso de valores "normales" inapropiados y por las diferentes unidades de referencia para los estudios metabólicos. Particularmente nos concierne las variaciones, en cuanto al momento de los estudios o la falta en identificar la hora en que se toman las muestras de las mismas en relación a la duración de los días de hospitalización y tratamiento.

La mayoría de estimaciones de metabolismo basal en niños malnutridos no tratados se han encontrado normales, aun relacionados a un apropiado peso para la edad o para la talla actual 10-13. Algunos estudios lo han encontrado normal para el peso actual pero bajo para el área de superficie (14) o masa metabólica (15). Después de algunas semanas de tratamiento se ha encontrado aún normal (11, 12), o normal en los que están creciendo y bajo en los que no responden si se les relaciona con el peso ideal para la edad en lugar del peso actual (16). En este

último grupo, la administración de TSH aumentó el consumo de O₂ (17).

Montgomery halló normal la excreción urinaria de yodo radiactivo cuando lo midió tempranamente y ligeramente aumentado durante la recuperación (18). Beas y colaboradores encontraron el yodo extraíble por butanol (BEI) y la captación de yodo radioactivo disminuido en niños marásimicos parcialmente recuperados (17), como lo hicieron otros (9). Krieger y Good encontraron la captación de tiroxina y de yodo radioactivo bajos en infantes malnutridos pero postularon que la tiroxina libre podía ser normal (19). En un estudio de marasmo-Kwashiorkor la captación de yodo radioactivo estuvo bastante baja (20). Stirling encontró que la glándula tiroidea de infantes malnutridos pesaban menos que lo normal pero no tenían anomalía histológica (21).

Varga y Meso, usando un método biológico encontraron niveles bajos de TSH en el suero y en la pituitaria en niños marasmáticos y en Kwashiorkor (22).

En nuestros estudios los niveles de tiroxina estuvieron bajos en la mayoría de pacientes tanto marásimicos como Kwashiorkor, y particularmente bajos en estos últimos. En casi todos los casos se pudo atribuir estos niveles bajos de T₄ a niveles también significativamente bajos de TBG, pero no lo suficientemente como para explicar los

valores disminuidos de tiroxina sérica. Con las determinaciones de tiroxina libre T_4 -L se estableció en forma inequívoca que en el Kwashiorkor no hay deficiencia de la hormona calorigénica activa, y que frecuentemente los niveles están aumentados. En los niños con marasmo, los datos de tiroxina libre T_4 -L son más difíciles de interpretar. Aun sobre la base de la edad cronológica, dos de los seis pacientes marásmicos tuvieron valores reducidos de T_4 -L y posiblemente estuvieron hipotiroideos en ese momento. Es de particular significado en este estudio la casi invariable reducción de los valores de T_4 -L durante la recuperación. Teóricamente, en ciertos estados de malnutrición podría haber un aumento de T_4 -L debido a la relativa resistencia periférica a T_4 -L. En estas circunstancias no habría síntomas de hipertiroidismo. Una probable explicación podría ser que la glándula tiroides esté produciendo una cantidad desproporcionada de tiroxina en relación a la triyodotironina (T_3). En tales circunstancias, la determinación de T_4 -L debería de estar aumentada para compensar la secreción disminuida de triyodotironina (T_3).

El que las concentraciones de TBPA no estén afectadas en malnutrición es sorprendente. Aparentemente la ingesta normal de calorías y proteínas no son necesarias para la síntesis de esta glicoproteína, no bien entendida. Existe aún la impresión de que las concentraciones de TBPA están aumentadas en la malnutrición.

En nuestro estudio, los niveles de TSH estuvieron normales o bajos en el marasmo, tanto en la admisión

como después de la recuperación parcial. En el Kwashiorkor estuvieron normales a la admisión, y luego bajos o normales durante la recuperación. Estos hallazgos son compatibles con la respuesta a TSH durante la recuperación en infantes marásmicos encontrado por Beas y colaboradores (17).

Los niños marásmicos pueden así tener disminuidos los niveles de tiroxina sérica a pesar de tener niveles normales de TBG. Los niveles de tiroxina libre estuvieron bajos en 2 de los 6 infantes marásmicos, y en ellos pueden haber existido hipotiroidismo relativo. En 2 de los 4 restantes, los niveles de T_4 -L estuvieron elevados al momento de la admisión. No hay una razón que explique la discrepancia en los niveles de T_4 -L de estos pacientes.

En los pacientes con marasmo-Kwashiorkor, los niveles séricos de tiroxina (T_4) estuvieron significativamente reducidos comparados con lo normal, y esta reducción podría ser explicada por la marcada reducción de TBG. Las concentraciones de tiroxina libre T_4 -L estuvieron elevadas en 4 de 7 pero en todos los casos, como en los marásmicos, cuando estuvo elevada al momento de la admisión, disminuyó a niveles normales o bajos en pocas semanas. Las determinaciones de TSH en pacientes con marasmo-Kwashiorkor confirmaron que no había disminución en la función del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo en este grupo de pacientes.

Las concentraciones de pre-albúmina de enlace de tiroxina no cambiaron significativamente ni con la edad ni con el estado nutricional.

BIBLIOGRAFIA:

- Graham, G.G., Cordano, A., Blizzard, R.M., and Cheek, D.B.: Infantile malnutrition: changes in body composition during rehabilitation, *Pediatr. Res.* 3: 579, 1969.
- Owen, O.E., Morgan, A.P., Kemp, H.G., Sullivan J.M., Herrera, M.G., and Cahill, G.F., Jr: Brain metabolism during fasting, *J. Clin. Invest.* 46: 1589, 1967.
- Graham, G.G. and Adrianzen T., B.: Growth, inheritance and environment, *Pediatr. Res.* 5: 691, 1971.
- Stuart, H.C.: In: F.H. Harvie: *Pediatric Methods and Standards*, Philadelphia, 1958, Lea and Febiger, p. 21.
- Greulich, W.W., and Pyle, S.I.: *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*, Standord, 1959, Stanford University Press.
- Greenberg, A.H., Czernichow, P., Reba, R.C. Tyson, J., and Blizzard, R.M.: Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life, *J. Clin. Invest.* 49: 1790, 1970
- O'Halloran, M.T., and Webster, H.L.: Thyroid function assays in infants, *J. Pediatr.* 81: 916, 1972.
- Murray, I.P.C., Joasoo, A., and Parkin, J.: In vitro thyroid tests in children, *Med. J. Aust.* 1: 77, 1971.
- Milner, R.D.G.: Endocrine adaptation to malnutrition, *Nutr. Rev.* 30: 103, 1972.
- Levine, S.Z., Wilson, J.R., and Gottschall, G.: The respiratory metabolism in infancy and childhood. VIII The respiratory exchange in marasmus: Basal metabolism, *Am. J. Dis. Child.* 35: 615, 1928.
- Ashworth, A.: Metabolic rates during recovery from protein-calorie malnutrition: the need for a new concept of specific dynamic action, *Nature* 223: 407, 1969.
- Krieger, I.: The energy metabolism in infants with growth failure due to maternal deprivation, undernutrition or causes unknown. Metabolic rate calculated from the insensible loss of weight, *Pediatrics* 38: 63, 1966.
- Krieger, I., and Chen, Y.C.: Calorie requirements for weight gain in infants with growth failure due to maternal deprivation, undernutrition, and congenital heart disease. A correlation analysis, *Pediatrics* 44: 647, 1969.
- Montgomery, R.D.: Changes in the basal metabolic rate of the malnourished infant and their relation to body composition, *J. Clin. Invest.* 41: 1653, 1962.
- Nichols, B.L., Barnes, D.J., Ashworth, A., Alleyne, G.A.O., Hazlewood, C.F., and Waterlow, J.C.: Relationship between total body and muscle respiratory rates in infants with malnutrition, *Nature* 217: 475, 1968.
- Monckeberg, F., Beas, F., Horwitz, I., Dabancens, A., and Gonzalez, M.: Oxygen consumption in infant malnutrition, *Pediatrics* 33: 554, 1964.
- Beas, F., Monckeberg, F., and Horwitz, I.: The response of the thyroid gland to thyroidstimulating hormona (TSH) in infants with malnutrition, *Pediatrics* 38: 1003, 1966.
- Montgomery, R.D.: Urinary radio-iodine excretion in the malnourished infant, *Arch. Dis. Childhood* 37: 383, 1962.
- Drieger, I., and Good, M.H.: Adrenocortical and thyroid function in the deprivation syndrome, *Am. J. Dis. Child.* 20: 95, 1970.
- El-Gholmy, A., Ghaleb, H., Khalifa, A.S., Senna, A., and El-Akad, S.: Studies on thyroid function in malnourished infants and children in Egypt, *J. Trop. Med. Hyg.* 70: 74, 1967.
- Stirling, G.A.: The thyroid in malnutrition, *Arch. Dis. Childhood* 37: 99, 1962.
- Varga F., and Mess, B.: Serum thyrotrophin in semistarvation, *Acta Paediat. Acad. Sci. Hung.*: 197, 1968.