



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Hormonas tiroideas en el suero de niños sanos y malnutridos

Juana M^a Planas Rosselló

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA

HORMONAS TIROIDEAS EN EL SUERO DE NIÑOS SANOS Y

MALNUTRIDOS

Tesis presentada por la Lda. Dña.
Juana M^a Planas Rosselló, para optar
al grado de Doctor en Farmacia.

Dirigida por el Profesor D. Antonio
Torralba Rodríguez, Catedrático de
Fisiología Animal Aplicada.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700083848

Barcelona, diciembre 1977

A mon pare i ma mare

Deseo expresar mi mayor agradecimiento al Prof. Dr. A. TORRALBA, director de esta Tesis, quien me ha dado orientación, crítica y apoyo a lo largo de su realización.

Mi reconocimiento también a los Dres. R. M.^a SEGURA, M. MORETO y E. GOÑALONS por sus sugerencias y críticas sobre el diseño experimental y los resultados.

Asimismo mi gratitud al Prof. Dr. M. CRUZ HERNANDEZ, Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, y al Dr. R. JIMENEZ, Jefe del Servicio de Lactantes del Hospital Clínico de Barcelona, de cuyo Servicio proceden la mayoría de los pacientes estudiados.

Mi agradecimiento al Servicio de Bioquímica y Pediatría de la residencia Sanitaria Virgen de Lluch de Palma de Mallorca, del que proceden algunos de los pacientes estudiados.

Mi reconocimiento también a Blanca Almirall y Cristina Castellote por la colaboración prestada en la preparación del manuscrito.

A mis compañeros de laboratorio y a todos los que de un modo u otro me han alentado a seguir el camino emprendido, mi más sincero agradecimiento.

INDICE

	<u>Pág.</u>
1.- INTRODUCCION.....	1
2.- PARTE TEORICA.....	3
2.1.- GLANDULA TIROIDES Y HORMONAS TIROIDICAS.....	4
2.1.1.- Síntesis de hormonas tiroideas.....	5
2.1.2.- Secreción de hormonas tiroideas.....	7
2.1.3.- Metabolismo del yodo.....	9
2.1.4.- Hormonas tiroideas.....	11
2.1.5.- Tiroxina.....	12
2.1.6.- Triiodotironina.....	13
2.1.7.- Capacidad y afinidad de las proteínas plasmáticas para las hormonas tiroideas..	16
2.1.8.- Función tiroidea en el embarazo.....	18
2.1.8.1.- Función tiroidea fetal.....	18
2.1.8.2.- Función tiroidea en la madre.....	21
2.1.8.3.- Niveles de hormonas tiroideas en el cordón umbilical.....	22
2.1.9.- Función tiroidea en el período neonatal..	23
2.1.10.- Función tiroidea en la lactancia.....	26
2.1.11.- Función tiroidea durante la infancia....	28
2.1.12.- Función tiroidea durante la adolescencia	29
2.1.13.- Función tiroidea en adultos.....	30
2.1.14.- Función tiroidea en la vejez.....	31
2.2.- MALNUTRICION INFANTIL.....	32
2.2.1.- Aspectos bioquímicos en la malnutrición..	40
2.2.1.1.- Metabolismo de carbohidratos.....	40

	<u>Pág.</u>
2.2.1.2.- Metabolismo lipídico.....	46
2.2.1.3.- Metabolismo proteico.....	47
2.2.2.-Aspectos endocrinológicos en la malnutri- ción.....	49
2.2.2.1.- Hormona estimulante del tiroides	52
2.2.2.2.- Hormona de crecimiento.....	53
2.2.2.3.- Función adrenal.....	55
2.2.2.4.- Insulina.....	56
2.2.2.5.- Gonadotrofinas y función gonadal	56
2.2.2.6.- Función tiroidea en la malnutri- ción.....	57
3.- MATERIAL Y METODOS.....	62
3.1.- PACIENTES ESTUDIADOS.....	63
3.1.1.- Controles.....	63
3.1.1.1.- Recién nacidos.....	63
3.1.1.2.- Lactantes.....	64
3.1.1.3.- Niños en la primera infancia....	64
3.1.2.- Malnutrición.....	72
3.1.2.1.- Lactantes malnutridos.....	72
3.1.2.2.- Niños malnutridos en la primera infancia.....	72
3.2.- ESTUDIOS AUXOLOGICOS.....	81
3.2.1.- Talla y peso.....	81
3.2.2.- Maduración ósea.....	81
3.2.3.- Nutrición.....	81
3.3.- RECOGIDA DE MUESTRAS.....	84

	<u>Pág.</u>
3.4.- METODOS ANALITICOS.....	85
3.4.1.- Determinación radioinmunológica de T ₃ ..	85
3.4.1.1.- Reactivos utilizados.....	90
3.4.1.2.- Otros materiales.....	91
3.4.1.3.- Procedimiento seguido en la va- loración.....	92
3.4.1.4.- Cálculos.....	94
3.4.1.5.- Comprobación de la afinidad an- tígeno-anticuerpo.....	96
3.4.1.6.- Reproducibilidad intraensayo..	97
3.4.1.7.- Reproducibilidad interensayo..	98
3.4.1.8.- Diferencias entre valores halla- dos en suero y plasma.....	99
3.4.1.9.- Efecto de la congelación.....	100
3.4.2.- Determinación de T ₄ por radioensayo com- petitivo.....	101
3.4.2.1.- Reactivos.....	103
3.4.2.2.- Procedimiento seguido en la va- loración.....	103
3.4.2.3.- Cálculos.....	104
3.4.2.4.- Reproducibilidad intraensayo..	106
3.4.2.5.- Reproducibilidad interensayo..	107
3.4.3.- Determinación del índice de captación de T ₃	108
3.4.3.1.- Reactivos.....	109
3.4.3.2.- Procedimiento seguido en la va- loración.....	110

	<u>Pág.</u>
3.4.3.3.- Cálculos.....	111
3.4.3.4.- Reproductibilidad intraensayo.	111
3.4.3.5.- Reproductibilidad interensayo.	112
3.4.3.6.- Efecto de la congelación.....	113
3.4.4.- Determinación del índice de tiroxina libre.....	114
3.4.5.- Cuantificación de las muestras por con- taje por centelleo sólido.....	116
3.4.5.1.- Fundamento.....	117
3.4.5.2.- Error de contaje.....	118
3.4.5.3.- Cálculo de la eficiencia de contaje.....	121
3.4.5.4.- Contaje con gamma viales.....	121
3.5.- TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS...	123
3.5.1.- Consideraciones generales.....	123
3.5.2.- Indices del grado de dispersión de los resultados experimentales.....	123
3.5.2.1.- Significado y cálculo de la desviación estándar.....	123
3.5.2.2.- Significado y cálculo del error estándar.....	124
3.5.3.- Límites fiduciales.....	125
3.5.3.1.- Cálculo de los límites de con- fianza de una media observada.	125
3.5.3.2.- Cálculo de los límites de con- fianza para un sujeto.....	128

	<u>Pág.</u>
3.5.4.- Criterios estadísticos aplicados.....	129
3.5.4.1.- Análisis de la posible signifi- cación de la diferencia entre dos medias.....	129
3.5.4.2.- Coeficiente de correlación y recta de regresión.....	132
3.5.5.- Estudio de las distribuciones numéri- cas: pruebas de normalidad.....	134
3.5.5.1.- Prueba gráfica de normalidad..	134
3.5.5.2.- Prueba de KOLMOGOROV.....	135
3.5.6.- Cálculo estadístico.....	137
4.- RESULTADOS.....	138
4.1.- CONTROLES.....	139
4.1.1.- Niveles séricos de T_3 en función de la edad.....	139
4.1.2.- Relación entre T_3 y el sexo de los ni- ños estudiados.....	151
4.1.3.- Niveles séricos de T_4 en función de la edad.....	151
4.1.4.- Relación entre T_4 y el sexo de los ni- ños estudiados.....	156
4.1.5.- Índice de captación de T_3 en función de la edad.....	156
4.1.6.- Relación entre el índice de captación de T_3 y el sexo de los niños estudia- dos.....	161

	<u>Pág.</u>
4.1.7.- Índice de tiroxina libre en función de la edad.....	161
4.2.- MALNUTRICION.....	166
4.2.1.- Niveles séricos de T_3 en función de la edad.....	166
4.2.2.- Relación entre T_3 y el sexo de los niños malnutridos estudiados.....	178
4.2.3.- Niveles séricos de T_4 en función de la edad.....	178
4.2.4.- Relación entre T_4 y el sexo de los niños malnutridos estudiados.....	182
4.2.5.- Índice de captación en función de la edad.....	182
4.2.6.- Relación entre el índice de captación de T_3 y el sexo de los niños malnutridos estudiados.....	186
4.2.7.- Índice de tiroxina libre en función de la edad.....	186
4.3.- ESTUDIO COMPARATIVO.....	190
4.3.1.- Niveles séricos de T_3 en niños sanos y malnutridos.....	190
4.3.2.- Niveles séricos de T_4 en niños sanos y malnutridos.....	194
4.3.3.- Índice de captación de T_3 en niños sanos y malnutridos.....	197
4.3.4.- Índice de tiroxina libre en niños sanos y malnutridos.....	200

	<u>Pág.</u>
5.- DISCUSION.....	209
6.- CONCLUSIONES.....	217
7.- BIBLIOGRAFIA.....	222

INDICE DE FIGURAS

	<u>Pág.</u>
Figura 1: Síntesis de las hormonas tiroideas	6
Figura 2: Secreción de las hormonas tiroideas ...	8
Figura 3: Esquema del metabolismo del yodo	10
Figura 4: Representación gráfica del peso respec- to a la edad de los varones malnutridos estudiados (o). Percentil 50 y 3 de peso para varones según TANNER y col. (240) ..	82
Figura 5: Representación gráfica del peso respec- to a la edad de las hembras malnutridas estudiados (o). Percentil 50 y 3 de peso para hembras según TANNER y col. (240) ..	83
Figura 6: Fundamento del radioinmunoensayo	86
Figura 7: Curva estándar de T_3	88
Figura 8: Linearización de la curva estándar de T_3 (9 curvas)	95
Figura 9: Fundamento del radioensayo competitivo	102
Figura 10: Linearización de la curva estándar de T_4 (5 curvas)	105
Figura 11: Valores séricos de T_3 en el grupo de niños sanos	148
Figura 12: Recta de regresión de los valores sé- ricos de T_3 en niños sanos	150
Figura 13: Valores séricos de T_4 en el grupo de niños sanos	153

Figura 14: Recta de regresión de los valores séri- cos de T_4 en niños sanos	155
Figura 15: Valores del índice de captación de T_3 en el grupo de niños sanos	158
Figura 16: Recta de regresión de los valores del índice de captación de T_3 en niños sanos .	160
Figura 17: Valores del índice de tiroxina libre en el grupo de niños sanos	163
Figura 18: Recta de regresión de los valores del índice de tiroxina libre en niños sanos ..	165
Figura 19: Valores séricos de T_3 en niños malnu- tridos	175
Figura 20: Recta de regresión de los valores séri- cos de T_3 en niños malnutridos	177
Figura 21: Valores séricos de T_4 en niños malnutri- dos	180
Figura 22: Recta de regresión de los valores séri- cos de T_4 en niños malnutridos	181
Figura 23: Valores del índice de captación de T_3 en niños malnutridos	184
Figura 24: Recta de regresión de los valores del índice de captación de T_3 en niños malnu- tridos	185
Figura 25: Valores del índice de tiroxina libre en niños malnutridos	188

	<u>Pág.</u>
Figura 26: Recta de regresión de los valores del índice de tiroxina libre en niños malnutridos	189
Figura 27: Comparación de los niveles séricos de T_3 entre niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad	192
Figura 28: Rectas de regresión de los valores séricos de T_3 en niños sanos y malnutridos (o)	193
Figura 29: Comparación de los niveles séricos de T_4 entre niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad	195
Figura 30: Rectas de regresión de los valores séricos de T_4 en niños sanos y malnutridos (o)	196
Figura 31: Comparación de los índices de captación de T_3 entre niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad	198
Figura 32: Rectas de regresión de los índices de captación de T_3 en niños sanos y malnutridos (o)	199
Figura 33: Comparación de los índices de tiroxina libre entre niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad	201
Figura 34: Rectas de regresión de los índices de tiroxina libre en niños sanos y malnutridos (o)	202

	<u>Pág.</u>
Figura 35: Límites de normalidad para la T_3 sérica en niños sanos	205
Figura 36: Límites de normalidad para la T_4 sérica en niños sanos	206
Figura 37: Límites de normalidad para el índice de captación de T_3 en niños sanos	207
Figura 38: Representación gráfica del porcentaje de variación de los niveles séricos de T_3 , T_4 , índice de captación de T_3 e índice de tiroxina libre, en niños sanos con respecto a la edad. Se toman como valores basales los del intervalo 0 a 0,33 meses	213

INDICE DE TABLAS

	<u>Pág.</u>
Tabla I: Capacidad y afinidad de las proteínas plasmáticas para la tiroxina.....	17
Tabla II: Grupo control de niños recién nacidos.....	65
Tabla III: Grupo control de lactantes desde 0,8 a 3 meses.....	66
Tabla IV: Idem desde 4 a 6 meses.....	67
Tabla V: Idem desde 7 a 12 meses.....	68
Tabla VI: Grupo control de niños desde 13 a 18 meses	69
Tabla VII: Idem desde 19 a 24 meses.....	70
Tabla VIII: Idem desde 25 a 42 meses.....	71
Tabla IX: Grupo de lactantes malnutridos desde 2 a 3 meses.....	73
Tabla X: Idem desde 4 a 6 meses.....	74
Tabla XI: Idem desde 7 a 12 meses.....	75
Tabla XII: Idem desde 13 a 18 meses.....	77
Tabla XIII: Idem desde 19 a 24 meses.....	79
Tabla XIV: Idem desde 25 a 40 meses.....	80
Tabla XV: Relación entre cuentas observadas y error de conteo.....	120
Tabla XVI: Valores de triiodotironina (T_3), tiroxina (T_4), índice de captación de T_3 (IC- T_3) e índice de tiroxina libre (ITL) en el grupo control de recién nacidos (0 a 0,33 meses).	141
Tabla XVII: Idem en controles desde 0,8 a 3 meses...	142
Tabla XVIII: Idem en controles desde 4 a 6 meses....	143
Tabla XIX: Idem en controles desde 7 a 12 meses.....	144

	<u>Pág.</u>
Tabla XX: Idem en controles desde 13 a 18 meses.....	145
Tabla XXI: Idem en controles desde 19 a 24 meses....	146
Tabla XXII: Idem en controles desde 25 a 42 meses...	147
Tabla XXIII: Niveles séricos de T_3 : Comparación esta- dística del grupo control de 0,8 a 3 me- ses (columna 2) frente a los otros seis intervalos de edad y totalidad de pobla- ción estudiada (columna 1).....	149
Tabla XXIV: Comparación de los niveles de T_3 según el sexo.....	151
Tabla XXV: Niveles séricos de T_4 : Comparación esta- dística del grupo control de recién naci- dos (columna 2) frente a los seis intér- valos de edad y totalidad de población estudiada (columna 1).....	154
Tabla XXVI: Comparación de los niveles de T_4 según el sexo.....	156
Tabla XXVII: Índice de captación de T_3 : Comparación estadística del grupo de recién nacidos (columna 2) frente a los seis intervalos de edad y totalidad de población estudia- da (columna 1).....	159
Tabla XXVIII: Comparación de los índices de capta- ción de T_3 según el sexo.....	161
Tabla XXIX: Índice de tiroxina libre: Comparación es- tadística del grupo de recién nacidos (co	

lumna 2) frente a los seis intervalos de edad y totalidad de población estudiada (columna 1).....	164
Tabla XXX: Valores de triiodotironina (T_3), tiroxina (T_4), índice de captación de T_3 (IC- T_3) e índice de tiroxina libre (ITL) en lactantes malnutridos desde 2 a 3 meses.....	168
Tabla XXXI: Idem en lactantes malnutridos desde 4 a 6 meses.....	169
Tabla XXXII: Idem en lactantes malnutridos desde 7 a 12 meses.....	170
Tabla XXXIII: Idem en lactantes malnutridos desde 13 a 18 meses.....	172
Tabla XXXIV: Idem en lactantes malnutridos desde 19 a 24 meses.....	173
Tabla XXXV: Idem en lactantes malnutridos desde 25 a 42 meses.....	174
Tabla XXXVI: Niveles séricos de T_3 : Comparación estadística del grupo de niños malnutridos de 0,8 a 3 meses (columna 2) frente a los otros cinco intervalos de edad y totalidad de población malnutrida estudiada (columna 1).....	176
Tabla XXXVII: Comparación de los niveles de T_3 según el sexo en niños malnutridos.....	178

Tabla XXXVIII: Comparación de los niveles de T_4 según el sexo en niños malnutridos.....	182
Tabla XXXIX: Comparación de los índices de captación de T_3 según el sexo en niños malnutridos.	186
Tabla XL: Comparación estadística de los valores de T_3 en los diferentes intervalos de edad entre niños sanos y malnutridos.....	191

1.- INTRODUCCION

La motivación para realizar esta Tesis ha sido estudiar los aspectos endocrinológicos de la malnutrición en nuestra sociedad. En efecto, más de un 20% de los niños ingresados en el Servicio de Lactantes del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Provincial de Barcelona, se encuentran en un estado de desnutrición debido a diversos factores etiológicos tales como la falta de alimentación, higiene y afectividad, así como por la concurrencia de enfermedades infecciosas.

Nuestro trabajo lo hemos centrado en el estudio de la función tiroidea, debido no sólo a su importancia en el metabolismo del individuo, sino también en el desarrollo físico e intelectual del niño. Con este propósito hemos determinado los niveles de T_3 , T_4 , índice de captación de T_3 e índice de tiroxina libre.

En primer lugar, hemos establecido un grupo de referencia con niños normales, desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, puesto que los estudios realizados por otros autores y que aparecen en la bibliografía, se han hecho en condiciones distintas a las nuestras.

En segundo lugar se han determinado los mismos parámetros en niños afectados de desnutrición y que se hallaban hospitalizados en el mencionado Servicio de Pediatría.

2.- PARTE TEORICA

2.1.- GLANDULAS TIROIDES Y HORMONAS TIROIDEAS

El tiroides es una glándula endocrina, cuyos trastornos presentan una gran incidencia en niños, siendo en general susceptibles de curación. En el hombre esta glándula tiene la forma de escudo oblongo y está constituida por dos lóbulos conectados por un istmo. Normalmente los lóbulos están situados a ambos lados de la tráquea, con el istmo situado en el segundo y tercer anillo cartilaginoso. Embriológicamente se origina en el estadio de 3 a 4 mm., por la proliferación e invaginación del endodermo medio del intestino anterior en la confluencia de los arcos bronquiales.

Histológicamente el tiroides está constituido por múltiples folículos o ácinos, recubiertos por una sola capa de células epiteliales, que contiene material proteico llamado coloide. La superficie interna de cada célula está recubierta por microvellosidades, mientras que la superficie externa está en relación con un plexo capilar. Cuando la glándula está activa, los folículos son pequeños, las células son cuboides o columnares y el borde del coloide está festoneado formando gran número de lagunas de reabsorción. En la glándula inactiva, las células se aplana y los folículos se llenan de coloide.

La fisiología de la glándula tiroides comprende la síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas, hormonas que aunque no son imprescindibles para la

vida, sí son necesarias para el mantenimiento normal del desarrollo, crecimiento y metabolismo del organismo (83, 64, 130).

2.1.1.- Síntesis de hormonas tiroideas

La evidencia actual indica que la tiroxina (T_4) y triiodotironina (T_3) sintetizadas en el coloide por iodación y condensación de moléculas de tirosina (Tyr) que están unidas por enlace peptídico a la tiroglobulina. Esta glucoproteína tiene cuatro cadenas peptídicas y un peso molecular aproximado de 670.000.

La síntesis de tiroglobulina se realiza en diversos pasos. Los aminoácidos entran en la célula tiroidea desde la sangre y se unen a cadenas proteicas dentro del retículo endoplasmático (RE) (Fig. 1). La unión de la manosa se produce en la parte media de las proteínas cuando todavía se hallan en el retículo endoplasmático. La galactosa y fructosa se adicionan cerca del aparato de Golgi (G) durante la migración de la pretiroglobulina hacia el lumen folicular.

En la rata transcurren 4 h. desde que los aminoácidos entran en la célula hasta que se completa la molécula de tiroglobulina no iodada, que entra en el coloide folicular (83).

El yoduro entra en la membrana basal de la célula de los capilares pasivamente por difusión y, activamente por medio de una bomba de yodo. Una vez en la célula el yoduro se mezcla con el precedente de la deshalogenación de los iodoami-

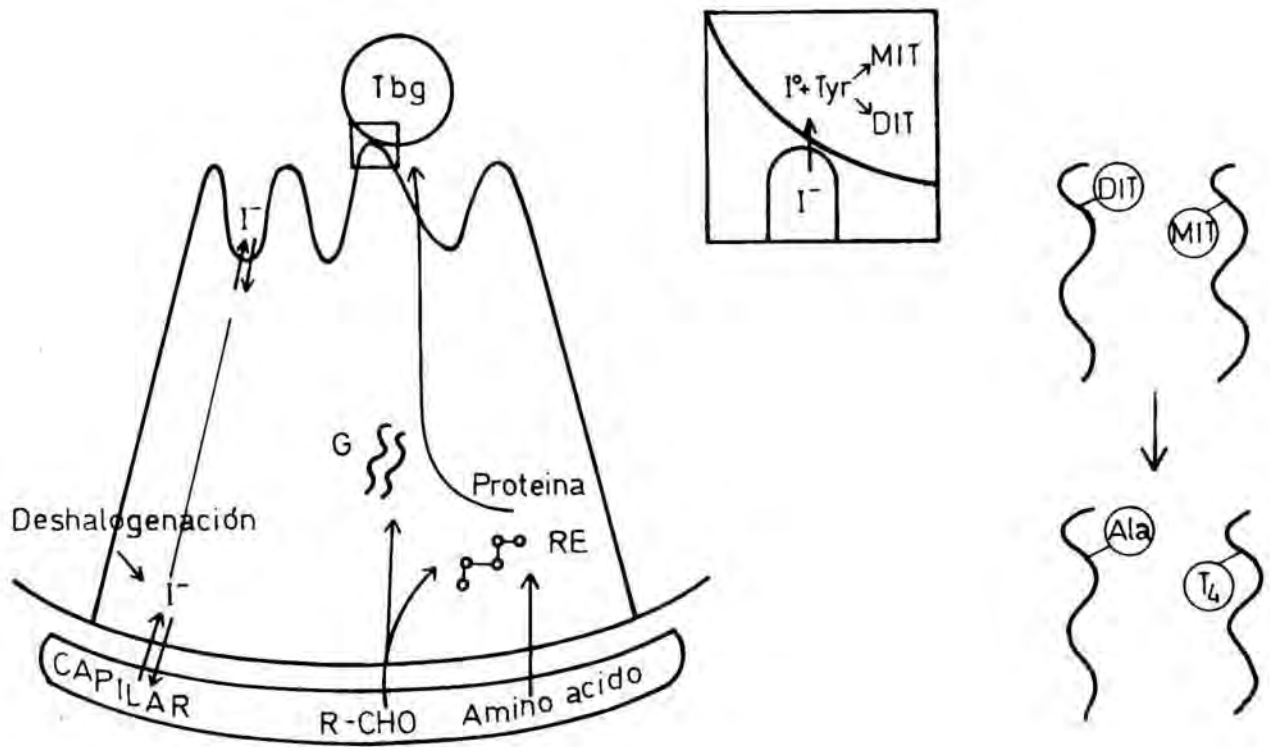


FIGURA 1 : Síntesis de las hormonas tiroideas

noácidos libres. En la membrana apical de las células del folículo se ha localizado también una bomba de iodo que transporta el ioduro dentro del coloide. El ioduro es entonces oxidado por una peroxidasa en las microvellosidades de la membrana apical de la célula. La forma oxidada del iodo se une a grupos tirosil de las cadenas peptídicas de la molécula de tiroglobulina, formando monoiodotirosina (MIT) y diiodotirosina (DIT).

La formación de iodotironina se cree que ocurre por la acción de una peroxidasa o alguna enzima relativa a iodotirosinas, próximas a las cadenas plegadas de la molécula de tiroglobulina.

El grupo fenólico de una molécula de DIT se une a otro grupo fenólico de otra molécula de DIT formando una molécula de tiroxina y dejando una molécula de alanina unida a la cadena peptídica.

2.1.2.- Secreción de hormona tiroidea

En una primera fase, la membrana celular apical realiza una ingestión de partículas que contienen tiroglobulina del coloide intrafolicular. Las partículas forman gotas de coloide que migran hacia la membrana basal. Simultáneamente los lisosomas (L) (Fig. 2) migran hacia la parte basal para unirse a las gotas de coloide (C). La tiroglobulina se digiere por enzimas proteolíticas en los fagolisosomas (F), siendo entonces liberados los iodoaminoácidos

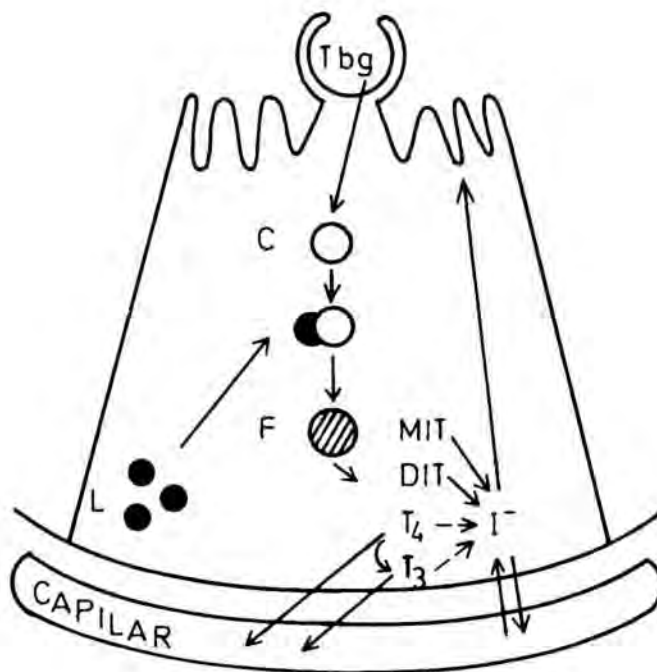


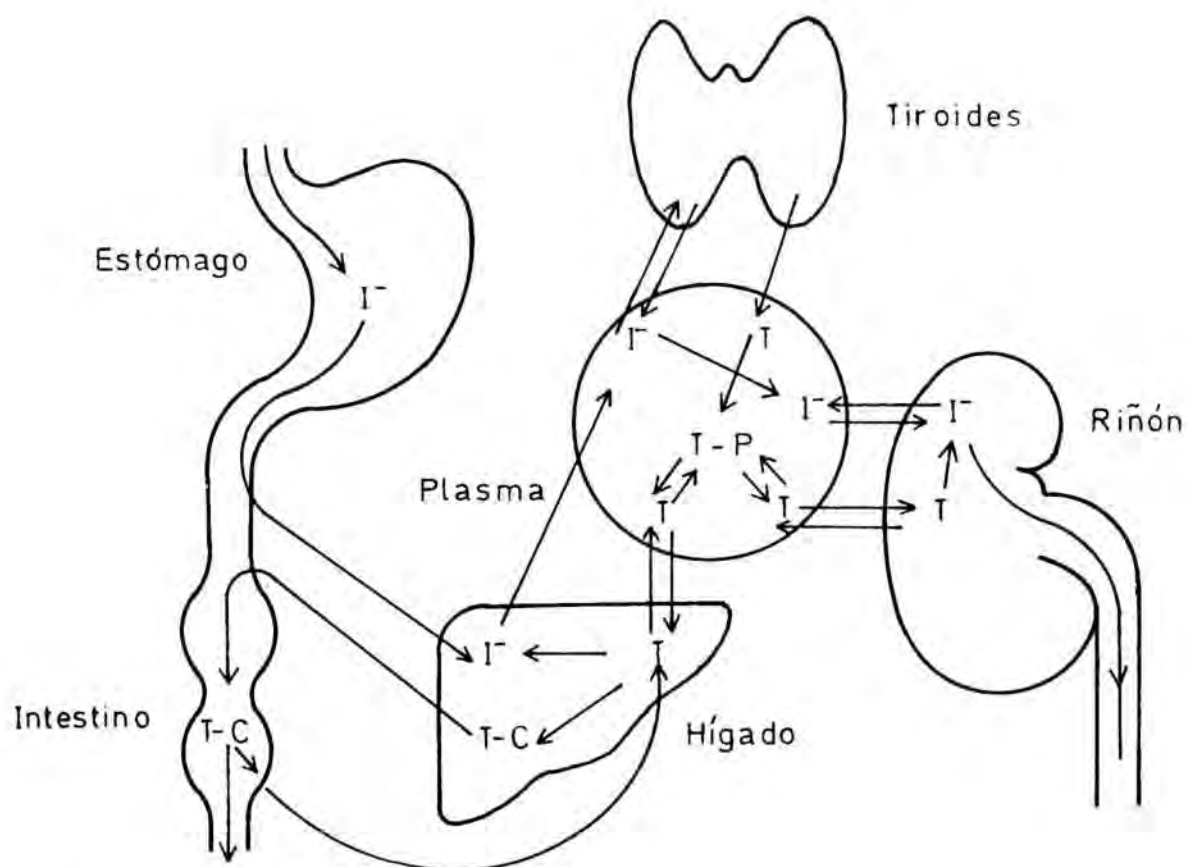
FIGURA 2 : Sección de las hormonas tiroideas

libres. MIT y DIT libres son casi totalmente deshalogenados por enzimas en la célula. T_3 y T_4 son también deshalogenados pero en menor proporción. Algo de T_3 es formado por deshalogenación de T_4 . Ambos, T_3 y T_4 , se liberan en los capilares e inmediatamente se unen casi en su totalidad a las proteínas transportadoras. El yoduro formado por deshalogenación se une al yoduro que entra para formar nuevos aminoácidos iodados según el proceso antes descrito.

Una proporción de iodo generado por deshalogenación, usualmente entre el 10 y 15%, dependiendo de la actividad de la bomba de iodo en la membrana basal de la célula, pasa a la corriente venosa del tiroides. La secreción por la glándula tiroides de tiroxina es de alrededor de 80 $\mu\text{g}/\text{día}$, frente a 40 $\mu\text{g}/\text{día}$ de triiodotironina (64).

2.1.3.- Metabolismo del iodo

El iodo ingerido se absorbe generalmente en el intestino delgado y pasa al hígado (Fig. 3). Si se halla en la forma orgánica, una porción variable de la molécula sufre una deshalogenación hepática. Entonces se transporta por el sistema circulatorio y entra en las células tiroideas como sustrato para la síntesis de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas se secretan por la glándula como T_3 y T_4 . Sólo entran en los tejidos como hormonas libres. Los lugares de metabolización de estas hormonas son el hígado y el riñón. En el hígado las hormonas tiroideas sufren deshalo-



- T Hormonas tiroideas
- P Proteínas fijadoras
- T-C Hormonas conjugadas

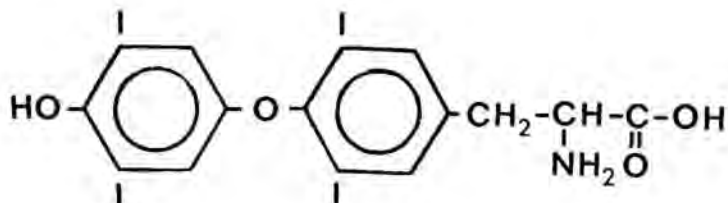
FIGURA 3 : Esquema del metabolismo del yodo

genación y degradación y pueden formar derivados glucorónicos y sulfatos que pasan al intestino con la bilis. Algunos de estos derivados son excretados en las heces; algunos son hidrolizados por acción bacteriana en el intestino grueso dando hormona tiroidea libre que se absorbe y entra en el sistema hepático. Pueden hallarse hormonas tiroideas no conjugadas en las heces cuando la acción bacteriana tuviese su efecto en una parte distal del intestino.

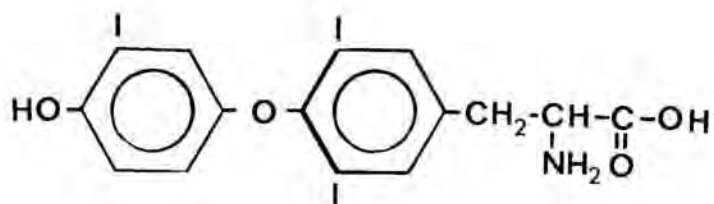
En el riñón puede existir transformación metabólica de las hormonas. Una porción del iodo puede penetrar en el túbulo renal directamente y no mezclarse con el iodo en el sistema vascular por excretarse antes. El iodo perdido en la orina está casi siempre unido a compuestos orgánicos.

2.1.4.- Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas consideradas fisiológicamente como las más importantes, capaces de mantener el status eutiroides en sujetos atiroideos, son los aminoácidos iodados tiroxina y triiodotironina. Sus estructuras químicas son respectivamente:



3, 5, 3', 5' TETRAIODOTIRONINA (T₄)



3, 5, 3' TRIIODOTIRONINA (T_3)

Cantidades vestigiales de triiodotironina inversa (3, 3', 5' triiodotironina), monoiodotirosina (MIT), diiodotironina (DIT) y otros compuestos también se hallan en la sangre venosa del tiroides (64).

2.1.5.- Tiroxina

La mayor proporción del iodo circulante en suero se halla en forma de tiroxina.

TREVORROW (244) demostró que el iodo plasmático podía ser extraído por precipitación de las proteínas con butanol. TAUROG y CHAIKOFF (241) realizaron la identificación de la tiroxina sérica adicionando T_4 radioactiva al suero, que luego se extraía y recristalizaba, presentando actividad específica constante.

El método clínico que se usó primeramente para conocer la concentración de tiroxina fue el del iodo proteico (PBI), basado en la valoración del iodo que se halla ligado a las proteínas séricas. El 90% del iodo determinado corresponde al que forma la tiroxina (150, 195, 16). Un método más específico en la iodometría de los extractos obtenidos tras

la precipitación de proteínas por butanol. El PBI alcanza de 3,3 a 6,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. (144). Estos métodos presentan el problema de la posible contaminación mediante derivados del yodo orgánico e inorgánico.

Actualmente se usan en clínica métodos más específicos tales como la determinación de tiroxina por columna (118, 194, 196), el de radioensayo competitivo, basado en el método de MURPHY y PATTEE (170) y el de radioinmunoensayo de la tiroxina (170, 49). Pueden presentarse problemas en el método del radioensayo competitivo cuando existen altos niveles en la sangre de sustancias, tal como la difenilhidantoina, capaz de competir con los lugares de unión de la globulina fijadora de tiroxina (TBG).

2.1.6.- Triiodotironina

La triiodotironina (T_3) fue descubierta por GROSS y PITT-RIVERS en 1952 (86). Se comprobó que era un aminoácido yodado de mayor potencia calórica que la tiroxina (87, 130) y ya entonces se pensó en la posibilidad de que tuviese mayor importancia biológica que la tiroxina.

Para la determinación de T_3 en suero se han utilizado distintos métodos tales como la separación de T_3 y T_4 cromatográficamente y posterior valoración de T_3 por desplazamiento (233). También mediante análisis del doble isótopo (233) y por radioinmunoensayo (RIA) (67). Los resultados obtenidos por estas técnicas eran diferentes, lo

que se ha atribuido a la formación de T_3 a partir de la T_4 durante el proceso de separación de T_3 y T_4 por cromatografía.

También el valor de T_3 obtenido por RIA a menudo se hallaba disminuido, lo que se ha interpretado que era debido a la inactivación de la TBG sérica debido a un aumento de temperatura.

La concentración de T_3 es fundamental en la valoración de la función tiroidea. Así en tirototoxicosis el hipertiroidismo se atribuye a la elevación de T_3 , con normal T_4 y anormalidades en TBG. La T_3 puede mantener un estado eutiroides con valores normales o elevados de T_3 , aun cuando la T_4 se halla disminuida. En el hipotiroidismo la T_3 se halla disminuida.

La capacidad de unión con la TBG afecta el valor sérico de T_3 . Así, en muestras de suero de mujeres embarazadas en el último trimestre de embarazo, durante el cual los niveles de TBG son altos, los valores de T_3 están elevados en cada caso aproximadamente el doble de lo normal, mientras que la fracción libre de T_3 está reducida aproximadamente a la mitad del valor normal. Idénticos resultados se han hallado debido al aumento de TBG por estrógenos. Al revés los andrógenos producen disminución de TBG que viene acompañada por una reducción total de T_3 .

La concentración de T_3 en el hombre se considera es de aproximadamente de $0,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ sin embargo depende de la téc-

nica utilizada para establecer las diferentes zonas de normalidad (67, 133, 40, 156). En la tirototoxicosis estos valores aumentan considerablemente hasta cuatro veces el valor normal. En el hipotiroidismo se alcanzan valores muy bajos.

La aparición de T_3 en ausencia de T_4 podría explicarse debido a la existencia de "turnover" de tiroglobulina, mediante el que puede haber cesión de iodo por esta globulina. Además una disminución de T_4 después de irradiación u otro tratamiento, puede compensarse con liberación de TSH que aumenta la producción tiroidea de T_3 , a pesar de la caída de secreción de T_4 . Esta concentración de T_3 puede mantener el estado eutiroideo (235).

La importancia de la concentración de T_3 en la tirototoxicosis e hipotiroxinemia ha hecho que se considere nuevamente el papel fisiológico de esta hormona (87). A partir de los estudios cinéticos realizados sobre la T_3 , se ha deducido que los efectos de las hormonas tiroideas en el hombre se deben a la T_3 .

La cantidad total de T_3 necesaria para el "turnover" diario es de 50 $\mu\text{g}/\text{día}$, mientras que el necesario para la T_4 es de 80 $\mu\text{g}/\text{día}$. La concentración de T_3 en suero es el 3% la de la T_4 , siendo la T_3 tres o cuatro veces más potente que la tiroxina. Se puede atribuir a la T_3 aproximadamente los 2/3 del efecto de las hormonas tiroideas.

Actualmente se supone que la T_4 es una prohormona que sólo puede ser efectiva al transformarse en T_3 , a nivel de teji-

do mediante deshalogenación. Se ha demostrado la conversión de T_4 en T_3 en sujetos atiroideos (30), así como en sujetos voluntarios (205, 234), mediante el uso de tiroxina marcada con ^{14}C . Se ha comprobado la aparición de T_3 en circulación tras la administración de T_4 intravenosa, observando que aproximadamente 1/3 de la T_4 disponible se convierte en T_3 .

REFETTOFF y MATALON (211) demostraron in vitro la conversión de T_4 en T_3 en cultivo de células de fibroblastos humanos. También se realiza la deshalogenación en células de hígado y riñón humanas (236). Así es posible hipotetizar que para la acción tiroidea se requiere la conversión de T_4 en T_3 (232).

2.1.7.- Capacidad y afinidad de las proteínas plasmáticas para la hormonas tiroideas

Las proteínas plasmáticas que se unen a las hormonas tiroideas son la albúmina, la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) y una globulina con movilidad electroforética entre las globulinas α_1 y α_2 , la globulina fijadora de tiroxina (TBG). La capacidad de estas globulinas para fijar tiroxina se observa en la tabla I. La afinidad de estas proteínas, es decir, la avidez con la cual fijan la tiroxina en condiciones fisiológicas, es tal que la mayor parte de la T_4 circulante se halla unida a la TBG, con más de 1/3 de los sitios de combinación de la proteína ocupados. Sólo pequeñas

cantidades de T_4 se hallan unidas a la TBPA y prácticamente nada a la albúmina.

TABLA I

CAPACIDAD Y AFINIDAD DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS PARA LA TIROXINA

Proteína	Nivel plasmático mg/100 ml.	Capacidad comb. con T_4 μ g/100 ml	Afinidad para la T_4	Cant. aprox. de T_4 comb. en plasma normal μ g/100 ml
TBG	1,0	20	alta	7
TBPA	30,0	250	moderada	1
Albúmina	-	1000	baja	ninguna
T_4 total comb. a las prot. plasmát.	-	-	-	8

Normalmente el 99,96% de la tiroxina del plasma está unida. La concentración de tiroxina libre es de sólo 3 μ g/100 ml aproximadamente, siendo su vida media biológica de 6 a 7 días.

La triiodotironina no está unida en tal alto grado; de los 0,3 μ g/100 ml que se hallan en el plasma, 0,5, es decir, 1,5 μ g/100 ml están libres. El restante 99,5% está unido a las proteínas, 75% a la TBG y el resto a la albúmina. La

T_3 no se une a la TBPA. Tiene vida media más corta que la T_4 y su acción en los tejidos es mucho más rápida. La T_3 circulante es tan baja que no influye en el PBI.

Existe un equilibrio entre las hormonas tiroideas libres y las unidas a proteínas plasmáticas y proteínas tisulares, aunque son las libres en plasma las fisiológicamente activas y las que actúan sobre la secreción pituitaria de hormona estimulante del tiroides (TSH).

La entrada de hormonas tiroideas a los tejidos está aumentada siempre que la concentración de hormonas tiroideas libres esté aumentada en el plasma.

Cuando existe un aumento de las proteínas transportadoras hay también un aumento en la fijación de hormonas tiroideas con lo cual disminuye la concentración de dichas hormonas libres. En caso de embarazo y tratamiento con estrógenos la TBG aumenta, y disminuye en caso de nefrosis y tratamiento con metiltestosterona.

2.1.8.- Función tiroidea en el embarazo

2.1.8.1.- Función tiroidea fetal

El aumento del tamaño relativo de la glándula tiroidea, el comienzo de la producción de coloide y la evidencia de diferenciación bioquímica surgen entre los 72 y 80 días de la gestación.

La histogénesis del tiroides puede dividirse en tres fases: la fase precoloidea, el período de formación activa de coloide y la fase de maduración (223, 183).

Se ha comprobado que la secuencia de pasos que conduce a la síntesis de la tiroxina va asociada con la histogénesis precoz de la fase fetal. La fase más precoz consiste en la captación del yoduro, sin evidencia de combinación orgánica. No ha podido comprobarse en el hombre la existencia de una estrecha correlación entre esta fase y una fase determinada de desarrollo, pero en los animales de experimentación existe captación antes de comprobarse la evidencia histológica del coloide.

En una segunda fase de la génesis bioquímica se incluye el yodo, a la diiodotirosina y a la triiodotirosina, pero es concebible que hayan pasado inadvertidas pequeñas cantidades de tiroxina, debido a la escasa sensibilidad de métodos de identificación.

En lo referente a control, en una primera fase es probable que el tiroides fetal no se halle bajo el control de los centros hipotalámico-hipofisarios (83), pero tras haber aparecido los folículos, la glándula responde a la TSH.

Parece que la tiroglobulina se sintetiza en ausencia de TSH. Mientras esta proteína ha sido detectada en células tiroideas por técnicas de anticuerpos fluorescentes al 29 día de gestación, la TSH no se ha detectado en la pituitaria fetal o suero fetal hasta las 10 semanas (50, 70, 82).

Sin embargo, la concentración óptima de iodo radiactivo y síntesis de hormona eficiente, parece ser TSH dependiente. Esta función aparece a las 10-12 semanas cuando existe capacidad secretora de TSH.

La maduración del control hipotálamo-pituitaria del tiroides fetal ha sido muy estudiada (50,82). Entre las 18 y 22 semanas la TSH sube rápidamente acompañada de un aumento del suero total de T_4 y tiroxina libre (FT_4). Estas alteraciones son independientes de las de la madre, lo que indica el funcionamiento autónomo del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, viéndose que la maduración de este sistema tiene lugar a partir de las 22 semanas de gestación. Parece que simultáneamente existe un aumento del factor liberador de tirotropina (TRH) o bien aumento hipofisario en la respuesta a la TRF.

Las TSH materna y fetal no cruzan la placenta (188,105). La T_3 y T_4 sí atraviesan la placenta en las dos direcciones. Los niveles séricos de T_4 fetal total y libre dependen de la TBG, que se halla aumentada durante el embarazo en la circulación materna mucho más que en la fetal.

Parece que existe en la primera fase del desarrollo un aporte de T_4 de la madre al feto. Puede ser que en fase posterior pase del feto a la madre debido al aumento de concentración de la TBG materna (190). En la última fase, al aumentar la concentración de la TBG fetal parece que la tiroxina de la madre pasa al hijo (88).

Las hormonas tiroideas no interfieren en el desarrollo del feto en cuanto a talla y peso pero sí lo hacen en la maduración del esqueleto y crecimiento del cerebro. La T_4 parece intervenir en el metabolismo energético, síntesis de proteínas y mielinización del tejido inmaduro del cerebro (15, 65, 66, 121).

2.1.8.2.- Función tiroidea en la madre

Durante el embarazo, se observa en la madre un aumento de T_4 , de T_3 y de captación del iodo radiactivo. También una elevación de un 50% de la T_4 libre desde la cuarta semana, permaneciendo elevada a lo largo del embarazo. Las concentraciones de T_3 en sangre sufren un aumento significativo desde el primer trimestre al tercer trimestre, llegando a valores máximos en el momento del parto (104). Este aumento progresivo durante el embarazo se realiza paralelamente al aumento de T_4 y de TBG.

El aumento de hormonas parece que es debido al aumento de secreción de estrógenos, que a su vez aumenta la síntesis y circulación de TBG.

Después del parto la concentración de T_4 cae a las seis semanas a valores de mujeres no embarazadas.

La administración de estrógenos en pacientes no embarazadas produce efectos en la TBG y T_4 similares a los observados en el embarazo. La captación de iodo radiactivo no viene alterada (53).

Muchos de los cambios en el metabolismo tiroideo materno parecen ser debidos a la secreción de la tirotropina coriónica humana (HCT) secretada por la placenta y con acción semejante a la TSH y cuya función exacta se desconoce.

La placenta no sintetiza iodotirosinas o iodotironinas ni tampoco interviene en su deshalogenación.

2.1.8.3.- Niveles de hormona tiroidea en el cordón umbilical

Inicialmente se pensó que en la sangre del cordón umbilical tenía una concentración de tiroxina similar a la del suero materno (139). No obstante, al determinar T_4 y TSH mediante técnicas más sensibles se comprobó que se hallaban significativamente aumentadas respecto al adulto (57). Se ha comprobado que la concentración de T_3 en el cordón umbilical es el 50% más baja que en la madre en el momento del parto (134, 104).

El aumento significativo de TSH existente en el cordón umbilical podría explicarse debido a una baja concentración de T_3 que induciría su secreción. La dificultad de paso de T_3 a través de la barrera placentaria (45) podría explicar la baja concentración de T_3 en el cordón umbilical. Una falta de secreción del tiroides fetal o una baja conversión de T_4 en T_3 también podrían explicar la baja concentración de T_3 en el cordón umbilical.

2.1.9.- Función Tiroidea en el período neonatal

Los niños al nacer presentan unos valores séricos de tiroxina similares a los maternos. Sin embargo, los valores de T_4 libre y TSH se hallan aumentados (56).

Durante las primeras horas de vida extrauterina tiene lugar un incremento progresivo de T_4 sérico, T_4 libre y T_3 (41, 52, 54, 56, 187).

DANOWSKI y col. (41) determinaron el PBI a partir del momento de nacer hasta los cuatro años, observando que existía una elevación del valor sérico de T_4 entre las 48 y 72 horas, valores que van descendiendo hasta alcanzar cifras iguales que en adultos a partir del primer mes de vida. LEMARCHAND-BERAUD y col. (128) encontraron la elevación de los niveles de T_4 entre las 3 y 12 horas de vida. PICKERING y col. (191), a la vez que MAN y col. (145) hallan esta elevación entre los 4 y 5 días, restableciéndose los valores de adultos a partir de los 20 días. ABUID y col. (2) la detectan a los tres días con un aumento de T_4 libre significativamente mayor respecto de los valores en adultos. O'HALLARAN y WEBSTER (180) también encontraron la marcada elevación de T_4 entre la primera y segunda semana, mientras que ROGER y col. (214) la han detectado entre la segunda y octava semanas. También MURRAY y col. (171) y RYNESS (216) han comprobado disminución de los valores séricos de T_4 desde el nacimiento hasta la edad adulta.

Durante el período neonatal se halla una concentración de TBG aumentada que desciende a los 100 días hasta alcanzar valores semejantes en adultos (139). Lo mismo ocurre con la capacidad de fijación de la TBG (214).

La triiodotironina sufre también un aumento desde unos valores muy bajos en la sangre del cordón umbilical hasta unos valores iguales a los de los adultos a los 3 días (2, 3). DUTAU y col. (46) han hallado valores iguales que en los adultos desde las 24 horas de vida. MONTALBO y col. (162) han publicado que existen valores iguales a los del adulto a partir de la primera semana de vida. Sin embargo la mayoría de los autores (3, 46) coinciden en encontrar una elevación de T_3 hasta valores significativamente superiores a los del adulto, para ir luego disminuyendo hasta valores normales durante la lactancia.

La captación de iodo radiactivo es del 70% durante los 3 primeros días de vida para luego descender rápidamente hasta el 15-20% (52, 248). Puede, por tanto, afirmarse que los recién nacidos son hipertiroideos durante los primeros días de la vida extrauterina.

Parece ser que este estado hipertiroideo resulta de un aumento en suero de la TSH debido a una mayor liberación durante los primeros minutos y horas de vida (56). El TSH sérico aumenta significativamente respecto a los valores en el cordón umbilical hasta los 30 minutos de vida (56). A esto sigue un aumento en la secreción de T_4 y T_3 con un progresivo aumento de los niveles séricos de T_4 , T_4 libre y T_3 .

Este aumento de TSH neonatal durante las 48-72 horas de vida, representa, probablemente, la rápida liberación del almacenado en la hipófisis. Manteniendo al recién nacido en una incubadora durante los 30 primeros minutos no se evita la elevación del TSH (56). Sin embargo, el mantenimiento del recién nacido a 32-35°C durante las primeras 24-48 horas reduce el grado de hipertiroxinemia (52, 54). Manteniendo a los niños en la incubadora durante una hora entre la 3^a y 4^a hora después del nacimiento se retrasa la caída del TSH sérico (56). Este dato sugiere que la hiperactividad tiroïdal neonatal representa una respuesta a la adaptación que coincide con la exposición al medio extrauterino.

No aparecen síntomas clínicos de hipertiroïdismo en los recién nacidos seguramente debido al carácter transitorio de la hipertiroxinemia. Sin embargo, hay evidencia metabólica de tirotoxicosis. Las concentraciones plasmáticas de tiroxina (224) están elevadas y la tolerancia de tiroxina está disminuída (11, 147). Semejante tiroxinemia e intolerancia a la tiroxina se observa en los adultos hipertiroïdeos (141, 213). Se ha observado hiperactividad tiroïdea en especies (225, 226), cuya integración hipotalámico-hipofisaria está bien desarrollada al nacer. En otras especies en las que el almacenamiento coloidal en el tiroïdes y de glucógeno en el hígado ocurre relativamente tarde en la gestación no presentan hiperactividad tiroïdea, lo que indicaría que la maduración hipotalámica ocurre relativamente tarde.

2.1.10.- Función tiroidea en lactancia

Después del período neonatal de hipertirotropinemia e hipertiroxinemia, la función tiroidea es transitoriamente suprimida. A los 3-5 días de edad un proceso "feed-back" suprime la liberación de TSH que alcanza valores similares al adulto a las 2 semanas (52). Los valores séricos de T_4 libre y T_4 decrecen progresivamente alcanzando su valor normal alrededor de las 4 semanas.

La T_3 sin embargo continúa elevada en la sangre cuando la T_4 y TSH han alcanzado los valores normales de adultos. Existen datos diversos en la bibliografía sobre el momento en que se establecen valores iguales a los adultos (2, 3, 46, 162). Desde una concentración muy baja en el cordón umbilical, la T_3 aumenta ya desde las primeras horas de vida extrauterina. MONTALBO y col. (162) establecen valores iguales a los de los adultos desde la primera semana de vida. Aunque la mayoría de los autores (3, 46), señalan que estas concentraciones siguen aumentando hasta un máximo, que luego desciende y se mantiene igual al de los adultos a partir del primer año de vida.

ABUID y col. (3) señalan un valor sérico de T_3 máximo a las 6 semanas, mientras que DUTAU y col. (46) señalan un aumento desde el primer mes al sexto mes, que luego va descendiendo para alcanzar, al año de vida, los valores de los adultos.

Se observa pues que a lo largo de los 12 primeros meses de vida se producen cambios importantes en la secreción de T_3 .

El aumento en los niveles séricos de T_3 durante la lactancia sugiere que la cantidad necesaria para la supresión del eje hipotálamo-pituitario-tiroides es superior a la precisa en los adultos (32). También podría ser debido a un aumento en la conversión de T_4 en T_3 a nivel periférico.

Durante la lactancia el espacio de iodo es mayor que en niños, adolescentes o adultos y el aclaramiento tiroideo del iodo es cerca de 3 veces la del adulto. El volumen aparente de distribución del iodo radiactivo disminuye progresivamente desde la lactancia (menos de 24 meses) hasta la madurez.

El aclaramiento tiroideo del iodo radiactivo es mayor en niños por debajo de 2 años y no es debido a una disminución en la depuración renal, ya que es también alta. Así la glándula tiroidea en niños parece bastante activa y esto se refleja en altas proporciones de "turnover" del iodo orgánico y altas proporciones de secreción de iodotironina (51, 239).

Parece que desciende la secreción de hormonas tiroideas en el niño durante los 12 meses de vida. Se puede esperar que la T_4 (174) y las concentraciones de T_4 libre (146) sean

bastante altas durante la infancia y que caigan progresivamente durante este período hasta niveles iguales a los del adulto.

2.1.11 .- Función tiroidea durante la infancia

Durante la infancia, la glándula se desarrolla de un modo paralelo al crecimiento del cuerpo y la glándula aumenta en tamaño desde 1,5 g al nacimiento hasta 10-12 g a los trece años de edad. El peso del tiroides representa 0,3-0,5 g/Kg de cuerpo en este tiempo. El espacio de iodo también aumenta progresivamente con el crecimiento del cuerpo, pero el tamaño relativo desciende desde cerca el 50% del peso del cuerpo al nacer, hasta 40% en niños de 30 Kg (10 años) y 33% en adultos con un peso medio corporal de 65 Kg (176).

La captación de iodo por el tiroides y la depuración del iodo disminuyen en las 2 primeras décadas progresivamente (63, 179, 193, 208, 246), y permanecen luego relativamente estables (55, 181). Influye en estos valores la cantidad de I que interviene en la ingesta diaria. Sin embargo, se observa que existe una disminución en la función tiroidea con la edad debido a que disminuye progresivamente la depuración del iodo por el tiroides. La cantidad absoluta de captación de iodo en $\mu\text{g}/\text{día}$ aumenta con la edad en la infancia y adolescencia, pero desde un punto de vista relativo, en función del peso corporal, cae progresivamente.

El metabolismo de T_4 en la infancia (37, 91, 127, 172), es mayor que en los jóvenes adultos y va disminuyendo durante las 2 primeras décadas. Finalmente, el valor sérico de T_4 también disminuye progresivamente con la edad desde un valor de 6,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ antes de 2 años a un nivel de 5,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ a los 8-10 años en varones (174). Este dato es ligeramente mayor en hembras (0,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) (174). El valor en el adulto es de 5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

La velocidad de recambio de T_4 también aumenta durante las dos décadas primeras, pero al relacionarlo con el peso corporal disminuye en función de la edad.

La concentración de TBG y TBPA en niños difiere de la de adolescentes y adultos en que la capacidad media de TBG es mayor (cerca del 30%) y la de TBPA es baja (cerca del 50%) (28). Estas diferencias reflejan la relativa gran saturación de proteínas fijadoras y una gran velocidad de recambio de la T_4 , característico de las lactantes y niños.

2.1.12 .- Función tiroidea durante la adolescencia

Debido al aumento de secreción de esteroides en la pubertad, se podrían esperar cambios en el metabolismo periférico de hormonas tiroideas.

En la adolescencia, BRAVEMAN y col. (28) han observado que la capacidad de fijación de TBG disminuye junto con un aumento de captación de la TBPA debido a un efecto androgénico,

siendo más marcados estos cambios en machos que en hembras (72). El hecho de que estos cambios en TBG y TBPA sean similares en hembras sugiere que este aumento pequeño de andrógenos predomine sobre los efectos de estrógenos en relación con la síntesis hepática de estas proteínas fijadoras. Este aumento en la concentración de proteínas fijadoras se acompaña con una reducción de T_4 libre sérico tanto en niños como en niñas en la adolescencia (142, 143, 174). El nadir de niveles de T_4 libre es a los 13-14 años en las hembras y 14-15 años en varones.

2.1.13.- Función tiroidea en adultos

A los 20 años de edad, el crecimiento, desarrollo y cambios de la pubertad se han realizado, y entre el período comprendido entre los 20 y 50 años se caracteriza por una relativa estabilidad.

El valor del aclaramiento renal y tiroideo decrece un 0,7 y 1,0% respectivamente por año, aunque depende de la variación de la ingesta de iodo que depende de la región donde se vive. El descenso del aclaramiento renal es debido a un descenso de la filtración glomerular con la edad, que ha sido demostrado es del 0,9% por año entre los 20 a 90 años (42). La T_4 utilizada disminuye progresivamente con la edad desde un valor de 0,11 μg por día a los 20 años a 0,087 μg por día a los 50 años. La concentración sérica de hormonas tiroideas no cambia durante todo este período.

La capacidad de fijación de la TBG tiene un promedio de 21,5 y la de la TBPA de 183 $\mu\text{g T}_4/100 \text{ ml}$ en adultos (28). La TBG es ligeramente mayor (4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) y TBPA menor (27 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) en la mujer que en el varón, pero esta diferencia no se observa en los valores séricos de T_4 y FT_4 (29). Otras diferencias sexuales que se observan son:

- 1- Los aclaramientos tiroideos y renales de iodo son ligeramente superiores en las mujeres (177, 179).
- 2- El iodo ingerido es 40% mayor en los varones (175).
- 3- El "turnover" de T_4 tiende a ser mayor en los varones.
- 4- El "turnover" de T_4 en relación a peso es igual en hembras y varones aunque no en valor absoluto debido a mayor ingesta calórica y tamaño corporal de los hombres.

2.1.14.- Función tiroidea en la vejez

La senectud en el tiroides se caracteriza anatómica e histológicamente por una gradual declinación en tamaño, (149) con atrofia de folículos y una progresiva aparición de micronódulos. Este cambio histológico se hace evidente a partir de los 40 años y parece ir correlacionado con una caída de la actividad de la glándula.

La concentración de PBI cambia solo ligeramente (28, 62, 126, 178) durante este período, aunque la capacidad de fijación de TBG aumenta ligeramente y la de TBPA disminuye. Esto podría indicar una baja de secreción de esteroides gonadales en ambos sexos.

GREGGERMAN y col. (84) han observado que la degradación de T_4 es más lenta con la edad. El volumen de distribución de T_4 también disminuye a partir de la quinta década.

Hay también un menor "turnover" de T_4 , mientras que la concentración de T_4 permanece constante.

El progresivo descenso de la tasa metabólica basal (TMB), que tiene lugar con la edad, viene correlacionado con el descenso del "turnover" de T_4 desde el nacimiento hasta los 90 años. Esto hace pensar en la posibilidad de un cambio en el metabolismo periférico de la hormona tiroidea o un progresivo descenso en la función hipotalámica-hipofisaria-tiroidea que explicaría este progresivo descenso de secreción tiroidea y del "turnover".

2.2.- MALNUTRICION INFANTIL

La malnutrición constituye uno de los más graves problemas de salud que asola al mundo actual, especialmente entre la población infantil. Actualmente se están realizando grandes esfuerzos para prevenirla. De acuerdo con la OMS (20,27,21) existen al menos 100 millones de niños en el mundo sufriendo diferentes grados de malnutrición (19). La importancia médica de este problema se pone de manifiesto en primer lugar por los elevados índices de mortalidad causados por malnutrición infantil que en países en desarrollo alcanza una cifra del 30 al 60% de los pacientes (14,74, 210, 252); en segundo lugar existe un menor crecimiento

estatural (79) y por último se manifiesta por la falta de desarrollo cerebral (259). En las regiones más subdesarrolladas pocos habitantes escapan a la mal nutrición, que se asocia con las enfermedades infecciosas. Ambas producen un sinergismo causante de un aumento considerable de las tasas de mortalidad. Así, el sarampión, que en la mayoría de los países desarrollados se considera como una enfermedad infantil benigna, puede ser letal en aquellas zonas con malnutrición endémica (14).

Cuando se identificaron y describieron por primera vez los diversos síndromes de malnutrición infantil, el interés se centró en las características clínicas de la enfermedad y a los factores que la provocaban. Posteriormente, se aceptó la idea de que existe un amplio espectro clínico de malnutrición que, a menudo, se presentaba asociado a distintos síndromes clínicos a los que se les dió distintas denominaciones (245). Así, el Comité de Expertos de la OMS en Evaluación Médica del Estado de Nutrición (1963) reconoció la necesidad de una normalización de los métodos, de las técnicas y de los procedimientos empleados, desde la definición de los signos clínicos y de las normas antropométricas propuestas, hasta la presentación e interpretación de los resultados, a fin de alcanzar cierto grado de uniformidad y comparabilidad en los estudios practicados en las distintas regiones o en distintas épocas.

En el manual "Evaluación del estado de nutrición de la comunidad" (113) la malnutrición quedó definida como "un es-

tado patológico consecutivo a un defecto o exceso relativo o absoluto de uno o más principios nutritivos indispensables, tanto si dicho estado se manifiesta clínicamente, como si sólo se descubre mediante pruebas bioquímicas, antropométricas o fisiológicas".

Se pueden distinguir cuatro formas de malnutrición:

a- Subnutrición o estado patológico debido al consumo de una cantidad insuficiente de alimento durante un largo período de tiempo. El marasmo e inanición son sinónimos de subnutrición grave producto del hambre.

b- Deficiencia específica o estado patológico debido a la falta absoluta o relativa de un determinado nutriente.

c- Sobrealimentación o estado patológico producido por el consumo de una cantidad excesiva de alimentos durante un largo período de tiempo.

d- Desequilibrio nutricional o estado patológico consecutivo a una desproporción de los nutrientes esenciales, acompañado o no de insuficiencia absoluta de un nutriente con relación a los requerimientos de una dieta equilibrada.

El citado comité consideró el Kwashiorkor como el síndrome extremo producido por una dieta adecuada en calorías y deficiente en proteínas y el marasmo como el síndrome causado por una alimentación prolongada, pobre tanto en calorías como en proteínas. Sin embargo continuaban presentando

problemas el adaptar estos criterios a los diferentes cuadros clínicos que aparecían en diversas partes del mundo. Debido a estas dificultades era necesario establecer unos criterios clínicos para los distintos síndromes que aclarasen la diferente fisiopatología y los síntomas asociados. Así, el edema es característico en el Kwashiorkor pero en cambio la presencia de hepatomegalia y cambios de la piel y cabello se presentaban más claramente en el Kwashiorkor de Jamaica y no en el de otros países o regiones. Otra característica común en malnutrición infantil es el déficit de peso corporal.

Atendiendo a estos problemas, por el WELLCOME WORKING PARTY (WWP) que tuvo lugar en Jamaica en 1969, se formuló la clasificación de manutrición basada en la presencia o ausencia de edema y en el déficit de peso. El peso normal o esperado por la edad se tomó como el percentil 50 de los estándares de Boston (173). El WWP aceptó que el término de "marasmo" se aplicará a los niños que pesasen menos del 60% del peso esperado y no tuvieron edema, mientras que el término "marasmo-kwashiorkor" se aplicase a los que pesasen menos del 60% del peso esperado pero que presentasen edema. El término "hwashiorkor" se reserva para los niños que presenten edema y estuviesen entre el 60% y el 80% del peso esperado para la edad. Los niños que se hallasen entre el 60 y el 80% del peso esperado para la edad y no presentasen edema se clasificarían sencillamente como niños de bajo peso.

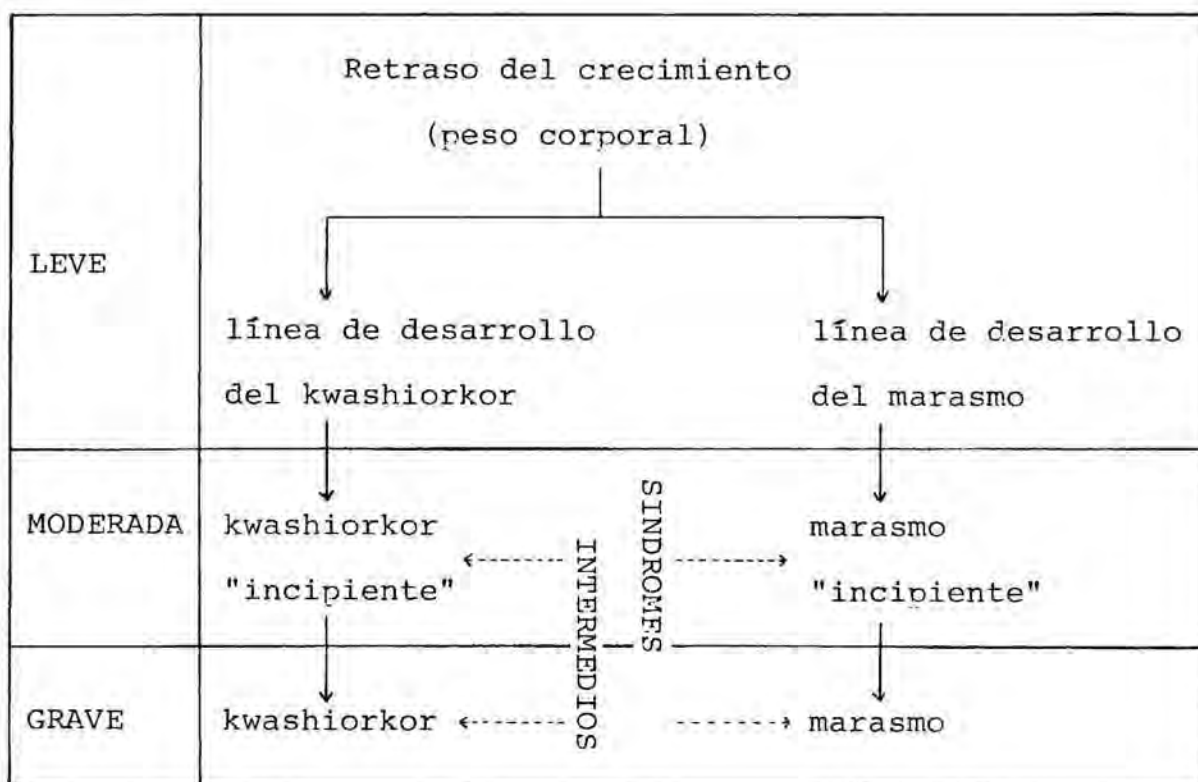
Mediante esta clasificación se podían comparar los trabajos

realizados sobre malnutrición en las distintas partes del mundo. Actualmente la OMS junto a una mayor parte de investigadores usan los estándares de Boston como tablas de referencia para establecer la variación en el peso y altura correspondiente a la edad de los niños en estudio. Sin embargo, otros autores utilizan otras tablas de clasificación (74) o tienden a usar estándares locales. Es importante notar que el hecho de referirse a los estándares de Boston no es el método ideal aunque sí el básico de referencia. Es de esperar que la OMS propondrá finalmente unos nuevos estándares internacionales de referencia.

La malnutrición energético-proteínica (MEP) es el trastorno de la nutrición más difundido en la primera infancia (lactantes, hasta 11 meses y niños de edad preescolar, entre 1 y 4 años). El estado de nutrición de los niños de corta edad en relación con las proteínas puede considerarse como una serie descendente ininterrumpida desde la "normalidad", pasando por los grados leve y moderado de malnutrición, hasta los síndromes graves, en particular el kwashiorkor y el marasmo (112). La terminología "malnutrición energético-proteínica" (MEP) se ha propuesto como nombre genérico para designar toda esta gama de manifestaciones desde leves a graves, clasificables o no.

En el diagrama siguiente se intenta establecer la evolución de la malnutrición caloricoproteínica leve, moderada y grave en dos líneas principales de desarrollo que conducen al kwashiorkor y al marasmo, así como ciertos síndromes intermedios, indeterminados y atípicos, con la posible converti-

bilidad potencial de una línea de desarrollo en otra (114).



Los términos de kwashiorkor y marasmo constituyen los síndromes extremos de la malnutrición energético-proteínica cuyas denominaciones están basadas en los cuadros clínicos que presentan aunque han sido utilizados por distintos autores con sentidos diferentes. Generalmente se acepta que el kwashiorkor es el síndrome que aparece debido a una ingesta adecuada en calorías y deficiente en proteínas, siendo un signo constante la presencia de edema, retraso de desarrollo, atrofia muscular con formación de grasa subcutánea y otras alteraciones sicomotoras como apatía y anorexia. Según algunos autores es necesario incluir otros síntomas para hacer el diagnóstico del kwashiorkor, tales como alte-

raciones del cabello (cabello rojizo), despigmentación difusa de la piel, facies lunar y hepatomegalia.

El kwashiorkor puede aparecer desde el primer año de la vida hasta el final de la niñez, e incluso, aunque rara vez, en la edad adulta. Sin embargo, presenta la máxima incidencia en el segundo año de vida.

Marasmo es el término actualmente aplicado al segundo síndrome grave de la malnutrición caloricoproteínica que se produce por una dieta inadecuada, pobre tanto en proteínas como en calorías. Los signos constantes de marasmo alimentario son retraso del desarrollo y atrofia de los músculos y de la grasa subcutánea. Signos ocasionales que pueden acompañar el marasmo son alteraciones del cabello, deficiencias vitamínicas concomitantes y enfermedades coadyuvantes. En contraste con el kwashiorkor, falta el edema. El marasmo suele aparecer ya en el primer año de vida como resultado de una alimentación con leche artificial muy diluida.

Se ha creído durante largo tiempo que el kwashiorkor y marasmo son debidos a diferencias de relaciones de proteínas/calorías en la dieta. Sin embargo GOPALAN (78) no pudo demostrar ninguna diferencia material en las dietas de niños indios que sufren alguna de estas dos formas de malnutrición. Interpretó que la diferencia consiste en que en el marasmo aparecen mecanismos adecuados de adaptación que protegen el hígado a expensas del tejido muscular y que el kwashiorkor se desarrolla cuando estos procesos no ocurren.

La malnutrición caloricoproteínica leve o moderada es mucho más frecuente que los síndromes avanzados, aunque presentan el problema de la variabilidad del cuadro clínico, por las dificultades que plantea la definición objetiva de algunos de sus signos. La primera indicación clínica de la malnutrición caloricoproteínica es el retraso del desarrollo, revelado en particular por un peso o un aumento de peso insuficiente.

Nosotros hemos estudiado niños con grados moderados y graves de malnutrición energético-proteínica entre la población infantil hospitalizada en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Provincial de Barcelona. Las estadísticas realizadas (38) indican que al menos un 20% de los niños hospitalizados se hallan en estado de desnutrición. La etiología de esta malnutrición sin embargo no puede atribuirse sólo a una dieta inadecuada de calorías y proteínas sino a varios factores tales como la higiene, infección, nutrición y afectividad, por los que se les ha clasificado de "distróficos sociales" (38) en los que se engloban los síntomas de malnutrición junto a los que hacen referencia al llamado "Deprivation Syndrome".

La evaluación del estado de nutrición se ha realizado de acuerdo con la WELLCOME WORKING PARTY (123), pero no hay que olvidar que junto al déficit nutritivo también existen otros factores, psicológicos y sociales, ya que, en todos los casos estudiados, el ambiente familiar está gravemente alterado.

2.2.1.- Aspectos bioquímicos en la malnutrición

En un principio, el estudio de la malnutrición se centró en las manifestaciones clínicas. En la actualidad se dedica mayor atención a los cambios metabólicos que tienen lugar cuando un niño está malnutrido: fundamentalmente en los cambios que presentan una adaptación al stress y/o un colapso de estos mecanismos de adaptación (254). El tema ha sido revisado por varios autores (250, 5, 1) haciendo referencia a los cambios presentes en la enfermedad infantil aguda, y como desaparecen o persisten transcurrida la fase de recuperación clínica aparente.

En cuanto a los cambios bioquímicos que ocurren, vamos a tratar las alteraciones del metabolismo, tanto de carbohidratos, caso de lípidos y proteínas, haciendo referencia a ciertos cambios hormonales que interfieren en la eficaz utilización y almacenamiento de energía.

2.2.1.1.- Metabolismo de carbohidratos

a- Glucosa sanguínea y tolerancia a la glucosa

En los estudios realizados en varios países (1, 227, 13, 184, 256, 8, 111) demuestra que el nivel de glucemia es bajo en niños malnutridos y que asciende en la recuperación. Sin embargo existen otros trabajos en los que no se cita ninguna alteración de la glucosa sanguínea (26, 81, 153).

La intolerancia a la glucosa aparece en los niños malnutridos (92, 111, 153, 227) y puede mantenerse subnormal incluso después de la recuperación (35). La causa de la intolerancia a la glucosa se ha estudiado y las principales posibilidades esbozadas serían una posible alteración de la liberación de insulina o una insensibilidad periférica a la misma.

Los niveles de insulina plasmática en la malnutrición son bajos (13, 153, 111) y no ascienden tras la administración intravenosa de glucosa o de glucagón (153). Cuando el niño se recupera, se produce una liberación de insulina en respuesta a la glucosa, pero esta liberación es muy inferior a la de un niño normal que no haya sufrido malnutrición (7). No se conoce la causa original de la escasa respuesta a la administración de glucosa, aunque tal vez sea debido a una alteración estructural de los islotes pancreáticos en la malnutrición o a una interrupción de una secuencia metabólica indispensable a la liberación de insulina y que no se recupera cuando el niño se encuentra clínicamente normal.

En la malnutrición se encuentran incrementados los niveles de cortisol plasmático y de la hormona de crecimiento (9, 204) y en ambos casos existe una menor sensibilidad al estímulo con la insulina.

Estudios posteriores a los citados (26, 1, 6) han comprobado que la intolerancia a la glucosa no consiste en una disminución a la sensibilidad de la insulina. Recientemente (103)

se ha atribuído la intolerancia a la glucosa en la malnutrición a una deficiencia de cromo. Las bases bioquímicas de esta teoría no están muy elaboradas y otros investigadores no han logrado confirmarla (32).

La deficiencia de potasio puede contribuir a causar la intolerancia a la glucosa, aunque no se han realizado estudios simultáneos sobre la cantidad de potasio y la intolerancia a la glucosa, aunque algunos experimentos "in vitro" en páncreas de conejo han demostrado que el potasio puede causar liberación de insulina independientemente del influjo de la glucosa.

b- Glucolisis periférica

La intolerancia a la glucosa puede ser reflejo de la glucolisis periférica alterada en una etapa posterior a la penetración de la glucosa en la célula. METCOFF y col. (151) propusieron también que existe un bloqueo de la glucolisis periférica y una disminución de la energía anaeróbica. En presencia de insulina alterada, como en la malnutrición, debe producirse una entrada reducida de glucosa en las células. Sin embargo, no es tan seguro que exista un bloqueo en alguna de las fases enzimáticas como sugieren METCOFF y col.

ALLEYNE y col. (7) sugieren que puede haber una alteración en la glucolisis distal respecto a la etapa fosfofructoquinasa que persiste aún después de la recuperación clínica.

Hay que mencionar que, aunque la hipoglucemia y la alteración de la tolerancia a la glucosa han sido un allazgo constante en los niños con kwashiorkor, se han obtenido resultados variados en niños con marasmo grave. Algunos investigadores (92) han demostrado que estos niños tienen una tolerancia normal a la glucosa aunque tengan una respuesta insulínica alterada a la glucosa intravenosa. Esto podría indicar un incremento de la sensibilidad periférica a la insulina.

c- Neoglucoogénesis

Recientes estudios (31) han llamado la atención sobre las consecuencias metabólicas de un hambre prolongada y, en especial, las modificaciones en la neoglucoogénesis y el papel de los aminoácidos en el control de la neoglucoogénesis hepática.

En circunstancias normales existe un empleo obligatorio de glucosa por parte de ciertos tejidos tales como el cerebro y los eritrocitos. En las primeras horas de ayuno, la glucosa sanguínea se mantiene mediante la glocogenolisis, pero conforme se usa el glocógeno hepático debe intervenir la neoglucoogénesis al objeto de aportar la glucosa necesaria. Los dos órganos productores de glucosa son el hígado y los riñones, pero, en principio, la mayoría de la nueva glucosa la produce el hígado. Los aminoácidos, principalmente los de origen muscular, forman el substrato de la neoglucoogénesis

hepática. Sin embargo, durante una ayuno prolongado la neoglucogénesis hepática disminuye y la glucosa sanguínea inicia su descenso. En esta fase el cerebro ha cesado virtualmente de utilizar glucosa utilizando en su lugar ácidos grasos y cuerpos cetónicos. También desciende el nivel de ciertos aminoácidos plasmáticos, tal como la alanina, que es substrato neoglucogénico, lo que parece que influye en la disminución de la neoglucogénesis que sucede.

En el niño malnutrido, la hipoglucemia del ayuno puede representar perfectamente una reducción de la neoglucogénesis hepática, semejante a la observada en el ayuno prolongado. Esto podría ser el resultado de la falta de disponibilidad de substrato ya que el niño no puede continuar gastando sus músculos para suplir aminoácidos para la neoglucogénesis hepática. La disminución de alanina en malnutridos podría también explicar la disminución de la neoglucogénesis.

Aunque en la malnutrición hay niveles bajos de glucosa, no se presentan signos clásicos de hipoglucemia. Podría especularse que en estos niños el cerebro se ha adaptado al empleo de grasas y cuerpos cetónicos, por lo que la hipoglucemia no iría acompañada de los mismos efectos que en los niños normales.

Se ha demostrado que los niños malnutridos excretan mayor proporción de amoníaco (4,120) lo cual podría indicar que la neoglucogénesis renal se halla aumentada, de acuerdo a

la interrelación existente entre la neoglucogénesis renal y la producción de amoníaco (75). La deficiencia de potasio que se produce en la malnutrición se asocia también con la potencialización de la neoglucogénesis renal (75).

c- Metabolismo del glucógeno

Los niveles de glucógeno hepático se han hallado muy deprimidos en la malnutrición y con un aumento de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa hepática. A nivel muscular, los niveles de glucógeno descienden cuando el niño está malnutrido y aumentan cuando se recupera (8). El aumento de glucógeno muscular puede ser muy rápido llegando a ser normal incluso a la semana de iniciar el tratamiento. El nivel inicial del glucógeno muscular podría explicarse por la carencia del sustrato. Se puede pensar en una estrecha correlación entre los niveles de glucógeno muscular y el potasio.

Por lo tanto, parece ser, que la restricción alimenticia y los trastornos gastrointestinales pueden en principio conducir a una reducción de la glucosa sanguínea y el catabolismo proteico suministra aminoácidos como sustrato a la neoglucogénesis. En una deprivación alimenticia prolongada se produce una reducción del catabolismo proteico y disminuyen los sustratos, de forma que la neoglucogénesis hepática decae y la glucosa sanguínea desciende más aún. El glucógeno hepático es más bajo de lo normal y el glucógeno muscular es bajo también debido a la falta de sustrato para la sín-

tesis de glucógeno. Quizá debido a lesión en los islotes pancreáticos por el proceso de malnutrición, se produce una disminución en la producción de insulina, lo que provoca una intolerancia de glucosa, si bien los tejidos periféricos conservan su capacidad de respuesta a la insulina y llegan incluso a ser hipersensibles.

2.2.1.2.- Metabolismo de lípidos

Una de las características del kwashiorkor es el hígado grado. Efectivamente WARTELOW (253) descubrió en 1948 en las Indias orientales el kwashiorkor como enfermedad de hígado graso. Las mediciones directas demuestran que hasta un 50% de la masa hepática puede ser de naturaleza lipídica, y HALLDAY (93) en su estudio autopsico demostró que hasta un 40% de grasas del cuerpo se encontraban en el hígado. Las dos principales directrices de investigación en este campo van encaminadas a descubrir el origen del exceso de grasa hepática y los mecanismos de esta acumulación.

Los trabajos realizados en animales (206) han demostrado la necesidad de una dieta alta en calorías para desarrollar hígado graso. Sin embargo este signo ocurre indistintamente en niños afectados con kwashiorkor como con los marasmáticos que han sufrido privación de proteínas y de calorías, no pudiéndose utilizar la presencia del hígado grado como criterio distintivo de los dos síndromes.

Se ha demostrado que en la malnutrición los lípidos plasmáticos son bajos (219, 59) y el aumento de éstos tiende a coincidir con la mejora alimenticia y probablemente con una reducción de la grasa hepática. La hipótesis que mejor parece explicar el nivel tan bajo de lípidos plasmáticos y la acumulación de triglicéridos en el hígado es que éste sintetiza triglicéridos que no puede liberar en la circulación debido a una síntesis defectuosa de una fracción proteica del complejo lipoproteico plasmático.

Generalmente, los triglicéridos hepáticos se hallan en la fracción lipoproteica plasmática de muy baja densidad y es ésta la que se mantiene baja durante la malnutrición y aumenta con la recuperación del paciente.

En ratas malnutridas (60) se ha demostrado la importancia de una apoproteína necesaria en la síntesis de lipoproteínas de baja densidad, cuyo defecto provocaría un descenso de lipoproteínas séricas un aumento de lípidos hepáticos.

2.2.1.3- Metabolismo proteico

La hipoalbuminemia es un hallazgo característico en el hwas-hiorkor. Mediante el desarrollo de las técnicas de trazadores isotópicos ha sido posible el estudio de los aspectos dinámicos del metabolismo de la albúmina y se han efectuado mediciones en los niños malnutridos para determinar la distribución y los índices de síntesis y catabolismo de la albúmina.

La rápida reducción de la síntesis de albúmina cuando disminuye el nivel de ingestión proteica ha conducido al postulado de que los aminoácidos que penetran en el hígado pueden ser un factor importante en el control del índice de la síntesis de albúmina. Se ha comprobado que tanto los sujetos malnutridos como los sujetos con dieta baja en proteínas presentan unos niveles bajos de aminoácidos con cadenas laterales cortas.

La cantidad total de aminoácidos en niños malnutridos es aproximadamente la mitad del valor normal y se ha observado un patrón deformado en los pacientes con kwashiorkor de diferentes lugares del mundo (102). Existe una disminución del nivel de varios de los aminoácidos esenciales con ligera disminución o cambio mínimo de lisina, histidina y fenilalanina y una elevación de ciertos aminoácidos no esenciales.

En niños malnutridos existe un cambio en los niveles séricos de histidina y de fenilalanina. El nivel sérico bajo de tirosina se debe probablemente a la capacidad reducida del niño malnutrido de convertir fenilalanina en tirosina.

La alanina plasmática no aparece claramente disminuída en los niños afectados de malnutrición severa. Esto contrasta sorprendentemente con la reducción de alanina plasmática que se produce en los adultos desnutridos (48) y los niveles incrementados tras un día con una dieta carente de proteínas. Se ha postulado que en estados de desnutrición existe

un incremento de la utilización hepática preferencial de la alanina en favor de la neoglucogénesis.

El índice catabólico incrementado en la malnutrición puede hallarse relacionado casualmente con los altos niveles de cortisol en la circulación observada en niños malnutridos (9) y que van asociados a un aumento de catabolismo de las proteínas musculares (169). Es también posible que los niveles bajos en insulina en la malnutrición (111, 153) faciliten la liberación neta de aminoácidos musculares. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los resultados publicados (192) pueden reflejar adaptaciones metabólicas no sólo en el niño malnutrido en sí sino también en el niño malnutrido sometido a una alimentación adecuada de proteínas y calorías.

2.2.2.- Aspectos endocrinológicos en la malnutrición

Los efectos causados por la malnutrición energético-proteínica sobre la función endocrina no están todavía aclarados a pesar de los estudios realizados especialmente en la última década. Existen enormes divergencias entre los resultados obtenidos, con normal, elevada o disminuída función endocrina, como indican las recientes revisiones realizadas (154, 200, 202, 255) que han descrito los hallazgos hasta la fecha y planteado las dificultades de interpretación que alcanzan. Estos conflictivos resultados parecen ser debidos principalmente a una inadecuada metodología y a un heterogéneo material clínico, con considerables variaciones de un

estudio a otro en el grado de malnutrición, etiología, formas clínicas y edad de los pacientes. Tampoco no se ha demostrado claramente la reversión de estas alteraciones hormonales con la recuperación. La ausencia de valores controles en muchos de los estudios indican la gran dificultad práctica para disponer de niños bien nutridos de igual edad, en lugares donde la malnutrición es endémica.

Los estudios iniciales de malnutrición en hombres adultos (incluyendo los realizados en los que se hallaron en campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial), señalaron en especial una hipofunción en las glándulas endocrinas (117, 119). Posteriores estudios con animales de malnutrición que presentan la ventaja de establecer una precisa cuantificación del déficit nutritivo pero que no permiten siempre la extrapolación de los resultados a la malnutrición humana, ya que enevitablemente en ésta se asocian variables deficiencias de vitaminas y minerales, infecciones intercurrentes y cambios electrolíticos.

Dos conceptos centrales y opuestos se han desarrollado para explicar la acción de la malnutrición sobre la función endocrina: el primero propone que la desnutrición constituye un "stress", causando hiperactividad hormonal (148), y el segundo que una ingesta reducida de calorías durante largo tiempo (crónica) induce a una adaptación metabólica del cuerpo, que permite la supervivencia y produce un hipopituitarismo funcional, con una secundaria hipofunción de las

glándulas bajo control pituitario (168, 158, 197). Estas conclusiones sin embargo pueden considerarse como especulativas hasta el momento. Otra alternativa podría ser la que no hay consecuencias en el estado de malnutrición severa.

El término de pseudo-hipofisectomía ha sido acuñado para resaltar el aparente hipopituitarismo bioquímico que aparecen al realizar estudios en ratas malnutridas (197). Este término fue introducido por MULINOS Y POMERANTZ (167), en sus clásicos estudios de los efectos de la implantación de tejido pituitario a ratas jóvenes, en las que el crecimiento se hallaba parado por deprivación calórica. Sin embargo, estudios metabólicos en niños con malnutrición proteo-energética no sostuvieron la hipótesis de la pseudohipofisectomía. Es verdad que el retraso severo de crecimiento ocurre siempre en la MEP; sin embargo, la respuesta a la alimentación con proteínas y energía es sorprendente. El balance de N se convierte en muy positivo y es igual al encontrado en recién nacidos (97, 99). Esto está acompañado por una ganancia rápida en peso una vez el edema desaparecido y con una marcada mejora de las condiciones generales del paciente. Parece probable que los niños malnutridos dejan de crecer debido a una deficiencia del apropiado estímulo hormonal. Otra evidencia del funcionamiento de los órganos endocrinos ha sido probada por el hallazgo de aldosterona en la orina (136), no necesariamente relacionada con el edema, y la presencia de esteroides urinarios (33, 137). Por otra parte hay que mencionar que, aunque la tolerancia a la glucosa es anormal

(26), no ha habido nunca evidencia a la glucosuria o acetoneuria para sugerir un síndrome diabético.

Los hallazgos de MONCKEBERG (161) en 1963 de que los niños chilenos no crecían adecuadamente si no se les administraba hormona de crecimiento (HGH), hizo pensar en la posibilidad de que existiese alguna diferencia fundamental en el tipo de malnutrición que originase distintas respuestas (98).

Hace años se observó que las células acidófilas de la pituitaria anterior se hallaban atrofiadas y degranuladas en la inanición (167). La involución del tiroides, adrenales y gónadas hallados en posteriores estudios llevaron a la conclusión de que la ausencia de aminoácidos en la dieta impedía la síntesis normal de hormonas pituitarias, es decir, producían un estado de pseudohipofisectomía. Sin embargo, la mayoría de los investigadores no han encontrado cambios en la glándula pituitaria de niños desnutridos (242) y actualmente incluso se ha sugerido un aumento en la función pituitaria en los adultos malnutridos (251).

2.2.2.1.- Hormona estimulante del tiroides (TSH)

En niños malnutridos se ha observado al administrarles TSH exógeno una significativa elevación del BEI, captación de I^{131} y consumo de oxígeno. Estos resultados se han interpretado en el sentido de que la reducida actividad tiroidea era debida a una disminución de la estimulación de TSH.

Sin embargo, se hallaron valores normales y elevados en kwashiorkor, con una exagerada respuesta a la TRH y normal supresión con T_3 (80, 201).

Los niveles de TSH dependen de la proporción entre la síntesis, liberación y utilización a nivel periférico.

La tendencia a altos niveles de TSH en niños marasmo-kwashiorkor respecto a los verdaderos marasmos (81) puede ser debido a su catabolismo hormonal deteriorado y/o una disfunción renal. Sin embargo, el catabolismo alterado podría reducir la secreción pituitaria de TSH para mantener los niveles adecuados si la TSH fuese normalmente supresible, como parece ser debido a la supresión con T_3 correcta.

Los elevados niveles de TSH y las altas respuestas a TRH son respuestas reminiscentes al hipotiroidismo primario (182). Los datos que existen sobre el efecto modificado de la TSH sobre el tiroides en malnutrición experimental (90, 36) así como la sugerencia de una dishormonogénesis, hace pensar en una leve disfunción del tiroides más que en una disfunción pituitaria.

2.2.2.2.- Hormona de crecimiento (HGH)

Los estudios realizados por PIMSTONE (199, 204) revelan que hay una elevación sustancial de HGH en marasmo y kwashiorkor que se normaliza después de dos o tres semanas de alimenta-

ción. Con una sobrecarga de glucosa oral, que induce una hiperglucemia, se producía una gran descompresión y una retrasada supresión de HGH que se volvía normal en la recuperación (198). Con una dieta alta en proteínas los altos niveles de HGH disminuían a los tres días mientras que permanecían elevados con una dieta de carbohidratos exenta de proteínas (199). Se ha comprobado que existe una significativa correlación inversa entre la concentración de albúmina sérica y la HGH (22). Por lo tanto, parece que la HGH a pesar de esta correlación inversa, depende más de la ingesta de proteínas en la dieta y del estado nutricional que de la concentración de la albúmina sérica en sí. En estudios más recientes se sugiere que los niveles de aminoácidos en sangre, particularmente la alanina, pueden tener una mayor interrelación.

Los niveles de HGH hallados por MONCKEBERG y col. (158, 161) contrastan con los hallados por HANSEN (98) que ha encontrado niveles mayores y también con los publicados por MILNER y col. (152, 153) en los que aparece un rápido aumento de HGH después de la administración de glucagón y del stress producidos por la punción (152, 153).

La explicación de estas diferencias (18) podría ser debido a que los casos estudiados por MONCKEBERG y col. pertenecen a un grupo especial en los que ha habido desnutrición crónica desde una edad muy temprana. Podemos, en suma, decir que la llamada pseudohipofisectomía, no ocurre en la malnutrición energetico-proteínica, excepto quizás en un grupo espe-

cial de niños crónicamente desnutridos desde el nacimiento. La secreción de HGH considerada por muchos como el test más sensitivo de la función pituitaria anterior aparece normal o supranormal en estos niños y se observa un intenso anabolismo y crecimiento cuando se les da una dieta suplementaria de proteínas y energía.

2.2.2.3.- Función adrenal

Los primeros estudios realizados sobre las adrenales y la malnutrición demostraron que había atrofia de las glándulas adrenales en el kwashiorkor (245), aunque otros autores (69) sugirieron que el cuadro final de la atrofia no reflejaba realmente la situación "in vivo".

El trabajo más interesante en este tema se ha realizado por los autores del llamado grupo de Jamaica ALLEYNE y col. (9), que han visto que el cortisol plasmático es alto en los niños malnutridos y cae en la recuperación.

Los niveles de cortisol son significativamente mayores en niños marásmicos que en los que tienen kwashiorkor según los hallazgos encontrados por investigadores en la India (209). No se conoce bien el significado de estas diferencias entre los dos tipos de MEP. Es posible que haya disminución en el transporte de cortisol en el plasma de niños malnutridos (129). Esto puede explicar algunos hechos de la función hipercorticoidea, tales como la cara de luna, anormal tole-

rancia a la glucosa y tendencia al edema. Por lo tanto, hasta el momento hay evidencia de una buena función adrenal en la PEM y que por lo tanto, la función corticotropa de la hipófisis tampoco se afecta.

2.2.2.4.- Insulina

En general, después de la ingestión oral de glucosa, la secreción de insulina es anormalmente baja en los pacientes con kwashiorkor y en la mayoría de los que sufren marasmo. En ambos grupos de enfermos aparece una marcada mejoría después de tres a seis semanas de alimentación correcta y dos a diez meses después los niveles de insulina se encuentran entre límites normales (23).

En algunos casos la secreción de insulina está retrasada después de administrar glucosa oral o intravenosa. Este retraso está posiblemente producido por una deficiencia en el intestino del factor B-citotrófico, resultado de la atrofia de la mucosa intestinal (23). También puede estar causado tanto por alteraciones de las membranas como por un exceso de antagonistas de la insulina circulante, tales como HGM, cortisol y ácidos grasos libres.

2.2.2.5.- Gonadotrofinas y función gonadal

Hasta recientemente, sólo se conocían datos sobre la función gonadal en la malnutrición en modelos experimentales en los

que aparecía atrofia gonadal (230), niveles bajos de gonadotrofinas (189) y retraso en la maduración sexual (257). En niños malnutridos la pubertad aparecía retrasada (44). Sin embargo, parecía que la malnutrición no tenía consecuencias sobre fertilidad. Recientemente se han medido mediante radioinmunoensayo, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) basales y tras administración de hormona liberadora de gonadotrofinas (LHRH) en niños malnutridos, encontramos bajas respuestas de LH y una reducción más variable de FSH tras administrar LHRH comparados con controles existiendo una mejora lenta durante la realimentación (203). Estos datos contrastan con otros índices de la función pituitaria tales como HGH, TSH y ACTH que se hallan normales o elevados. Esta especial susceptibilidad de las gonadotrofinas a la malnutrición es desconocida y concuerda con los datos hallados en la anorexia nerviosa (166).

2.2.2.6.- Función tiroidea en malnutrición

Los estudios realizados en animales de experimentación y en humanos han sugerido una involución del tiroides en la malnutrición (231, 243, 125, 207). En ratas malnutridas se encontró que el peso de la glándula tiroides era menor que el de las ratas controles, aunque al relacionar el peso del tiroides con el peso total del animal, se observó que el peso relativo de la glándula era mayor en ratas malnutridas que en ratas controles (228). Este hecho también se observó en niños sufriendo malnutrición, no hallando en ninguno de

ellos alteraciones histológicas del tiroides (237).

Existen, sin embargo, diversos estudios en los que aparecen modificaciones histológicas del tiroides. Así en niños gravemente malnutridos en Guatemala (220) y Bolivia (71) se ha descrito fibrosis del tiroides.

La tasa metabólica basal se ha hallado disminuída en el marasmo (249, 186, 160) y normal (157) o disminuída (163, 164) en Kwashiorkor. La interpretación de estos datos es difícil debido a las diferencias en los parámetros de referencia: peso, altura y área corporal. MONCKEBERG y col. (160), estudiando niños marásmicos en Chile, interpretó sus resultados como indicativos de una verdadera hipofunción tiroidea, en cuanto que, en la opinión de MONTGOMERY (163), los pacientes en Jamaica englobados como marasmo-Kwashiorkor, el descenso de la TMB reflejaba solamente un deterioro de las células periféricas. Recientemente PARRA y col. (186) han encontrado que la baja TMB en niños marásmicos en la admisión al hospital coincide con una reducción de ATP y creatínfosfato en las células de los músculos. Esto sugiere que cambios cuantitativos en el metabolismo de los tejidos puede contribuir a una baja TMB en el marasmo.

Por otro lado, el consumo de oxígeno está bien correlacionado con la ingesta de calorías, (186) y tiende a aumentar constantemente durante la recuperación.

Un descenso del iodo ligado a proteínas (PBI) (73,77,247), del iodo extraíble por butanol (BEI) (17, 135) y de la concentración

de tiroxina (80) se han hallado en la MPE. Estos valores aumentan con la recuperación. Esto no implica obligatoriamente una disminución de la actividad tiroidea, pudiéndose pensar en una actividad tiroidea normal mediante una elevación de la fracción hormonal libre y por una aceleración del metabolismo del iodo intratiroideo capaz de compensar. Esta disminución podría reflejar una baja TBG (107) y prealbúmina (109). Los niveles séricos de T_4 libre se han hallado normales o elevados en el Kwashiorkor, y normales o bajos en el marasmo (80). El hecho de que existan niveles normales o elevados de T_4 libre frente a valores normales o elevados de TSH hace pensar en que los niveles de T_4 no ejerzan el apropiado control feed-back sobre la TSH.

La captación de radioiodo por el tiroides está reducida o normal en el marasmo (17, 159); la excreción urinaria de radioiodo está aumentada (238). En el Kwashiorkor, la captación tiroidea (77) y la excreción urinaria de I^{131} son normales. Recientes resultados (61) muestran que no hay modificación en la captación de ^{125}I en el marasmo, con una elevación del $PB^{125}I$, aunque los pacientes objeto de este estudio presentaban una malnutrición moderada. En general no se han encontrado correlaciones entre la captación de iodo y los niveles de PBI y BEI. La captación de iodo por el tiroides puede estar influenciada por una reducción del aclaramiento del iodo y por una retención secundaria de iodo por el cuerpo, hecho que se ha demostrado

en ratas malnutridas y que sin embargo no se ha estudiado en la malnutrición infantil, aún cuando la tasa de filtración glomerular puede hallarse gravemente reducida en estas condiciones (61). Una falta de incorporación del iodo en la glándula tiroidea en la MEP, se sugiere por un BEI proporcionalmente menos disminuido que el PBI (135), y en algunos casos por una captación normal de ^{131}I en presencia de PBI reducido (77).

Se han realizado análisis cromatográficos para conocer el iodo orgánico en plasma en la MEP (135). Se ha comprobado la acumulación anormal de los precursores inactivos de las hormonas tiroideas (MIT y DIT) y también de péptidos halogenados. La T_4 y T_3 se hallaron disminuidas. Estas anormalidades fueron persistentes a pesar de la recuperación alimentaria. En ratas desnutridas (61) se ha hallado un descenso transitorio de T_4 y T_3 del contenido de la tiroides, mientras que el contenido de MIT y DIT estaban significativamente aumentadas.

Pocos datos se conocen sobre el transporte en plasma y catabolismo de tiroxina en niños malnutridos. La TBG y TBPA poseen una capacidad de ligazón que se ha hallado disminuída en Kwashiorkor (80), existiendo una función tiroidea normal confirmada por una elevación de T_4 libre en los casos estudiados.

La posibilidad de una disfunción en la degradación de las

hormonas tiroideas, debido al hígado dañado que existe en la MEP, no ha sido confirmado, pero contrariamente a lo que ocurre en la hepatitis, PBI y T_4 no se hallan aumentadas en el Kwashiorkor.

Estos hallazgos clínicos y experimentales podrían reflejar una alteración no específica de la hormonogénesis intratiroidea relacionada con una baja concentración de iodo tiroideo o una alteración de la deshalogenación de la tiroxina en la periferia.

Cuando se comienza la realimentación no hay evidencia clínica de hipotiroidismo a juzgar por la excelente respuesta de crecimiento.

3.- MATERIAL Y METODOS

3.1.- PACIENTES ESTUDIADOS

Hemos analizado los niveles séricos de tiroxina (T_4), triiodotironina (T_3), índice de captación de T_3 e índice de tiroxina libre (ITL) en un total de 120 individuos, estableciendo los siguientes grupos:

3.1.1.- Controles

Se han establecido los niveles normales de T_4 , T_3 , índice de captación de T_3 e ITL mediante la determinación de dichos parámetros en un grupo de 52 niños sanos y de ambos sexos, procedentes del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Provincial de Barcelona y del Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria Virgen de Lluch de Palma de Mallorca. Todos presentaban una talla normal para su edad. En ninguno de ellos aparecían trastornos endocrinos, nutritivos o circulatorios.

Para su estudio se han establecido los siguientes grupos:

3.1.1.1.- Recién Nacidos

Está formado por un grupo de 8 niños de ambos sexos cuyas edades están comprendidas entre dos y diez días.

La clasificación del recién nacido se ha realizado atendiendo al peso y a la edad gestacional según BATAGLIA y

LUBCHENCO (173), admitiendo los recién nacidos a término y adecuados para la edad de gestación. Se eliminaron los recién nacidos grandes y pequeños para la edad de gestación de acuerdo con la clasificación utilizada (Tabla II).

3.1.1.2.- Lactantes

Se halla formado por un grupo de 29 niños de ambos sexos y de edades comprendidas entre 0,8 y 12 meses.

Para su estudio se han dividido en tres grupos, en función de la edad: lactantes de edades comprendidas entre 0,8 y 3 meses (Tabla III); entre 4 y 6 meses (Tabla IV) y entre 7 y 12 meses (Tabla V).

3.1.1.3.- Niños en la primera infancia

Lo constituyen 22 niños de ambos sexos y de edades comprendidas entre 1 y 3 años. Para su estudio se han agrupado en función de la edad, formando tres grupos: niños de edades comprendidas entre 13 y 18 meses (Tabla VI); entre 19 y 24 meses (Tabla VII) y entre 25 y 42 meses (Tabla VIII).

TABLA II

GRUPO CONTROL DE NIÑOS RECIEN NACIDOS

NºCASO	PACIENTE	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	PESO (Kg)
1	NLG	v	0,06	49,0	0,205	3,550
2	MNM	v	0,06	49,0	0,207	3,560
3	MAL	h	0,1	49,0	0,202	3,460
4	AMM	h	0,1	48,0	0,188	2,910
5	JMM	v	0,1	50,0	0,211	3,600
6	CYL	h	0,1	49,0	0,205	3,550
7	ACM	v	0,23	48,0	0,200	3,370
8	PGP	v	0,33	50,0	0,198	3,100

v = varón

h = hembra.

TABLA III

GRUPO CONTROL DE LACTANTES DESDE 0,8 a 3 MESES

NºCASO	PACIENTE	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	PESO (Kg)
1	JMM	v	0,80	52,0	0,210	3,300
2	FVA	v	1,3	57,0	0,227	3,400
3	JRR	h	1,5	57,0	0,228	3,450
4	AGN	h	1,5	57,0	0,243	4,100
5	JMG	v	2,0	58,0	0,255	4,400
6	FSO	v	2,0	58,0	0,275	5,270
7	RGG	v	2,0	58,0	0,265	4,800
8	ARZ	v	2,0	59,0	0,275	5,100
9	LAR	v	2,0	59,0	0,275	5,150
10	GGC	h	2,5	55,0	0,260	5,220
11	MIFV	h	3,0	63,0	0,292	5,300
12	SCP	h	3,0	60,0	0,292	5,800

TABLA IV

GRUPO CONTROL DE LACTANTES DESDE 4 a 6 MESES

NºCASO	PACIENTE	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	PESO (Kg)
1	PVR	h	4,0	63,0	0,292	5,300
2	PVR	h	4,0	63,0	0,290	5,500
3	MGV	v	5,0	66,5	0,331	6,540
4	NHM	v	5,0	67,0	0,375	8,600
5	ECH	h	6,0	68,0	0,325	6,000
6	SGO	v	6,0	67,0	0,365	8,150
7	RFE	v	6,0	66,0	0,325	6,300
8	PVJ	v	6,0	68,0	0,350	7,020
9	AOM	v	6,0	71,0	0,375	7,850
10	EMCF	h	6,0	67,0	0,340	6,800

TABLA V

GRUPO CONTROL DE LACTANTES DESDE 7 a 12 MESES

NºCASO	PACIENTE	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	PESO (Kg)
1	GCA	v	8,0	66,0	0,370	8,500
2	GCA	v	8,0	68,0	0,370	8,500
3	MAGV	h	10,0	73,0	0,415	9,410
4	EPP	v	10,0	75,0	0,415	9,050
5	JMFR	v	10,0	75,0	0,412	9,000
6	CNT	h	12,0	78,0	0,463	11,600
7	RCC	v	12,0	84,0	0,475	10,380

TABLA VI

GRUPO CONTROL DE NIÑOS DESDE 13 a 18 MESES

NºCASO	PACIENTE	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	PESO (Kg)
1	DRB	v	14,0	83,0	0,512	12,550
2	BMT	h	15,0	77,0	0,470	11,400
3	AZA	v	15,0	75,0	0,455	11,100
4	RMC	v	15,0	79,0	0,450	10,250
5	MCV	h	16,0	66,0	0,387	9,720
6	AMC	h	16,0	75,0	0,432	10,000
7	JRS	v	17,0	78,5	0,462	10,750
8	FMP	h	17,0	83,0	0,482	10,850
9	PNG	v	18,0	85,0	0,485	10,600
10	FMG	h	18,0	81,0	0,470	10,650

TABLA VII

GRUPO CONTROL DE NIÑOS DESDE 19 a 24 MESES

NºCASO	PACIENTE	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	PESO (Kg)
1	JAB	v	19,0	85,0	0,545	14,000
2	AVP	v	20,0	81,0	0,500	12,200
3	MSM	v	20,0	86,0	0,520	12,150
4	JMSG	v	20,0	81,0	0,470	10,700
5	JBG	v	22,0	80,0	0,500	12,200
6	MAGR	h	24,0	75,0	0,475	11,200
7	BRG	h	24,0	81,0	0,510	12,700

TABLA VIII

GRUPO CONTROL DE NIÑOS DESDE 25 a 42 MESES

NºCASO	PACIENTE	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	PESO (Kg)
1	LLC	v	32,0	90,0	0,575	14,200
2	MECM	h	35,0	96,0	0,602	14,300
3	NLS	h	36,0	97,0	0,582	13,000
4	DMC	v	40,0	102,0	0,680	17,100
5	YSR	h	42,0	101,0	0,641	15,500

3.1.2.- Malnutrición

Se han analizado los niveles sérico de T_4 , T_3 , índice de captación de T_3 e ITL, en un total de 66 individuos procedentes del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Provincial de Barcelona, que se hallaban en estado de desnutrición.

Se han establecido los siguientes grupos:

3.1.2.1.- Lactantes malnutridos

Está formado por un total de 38 niños de ambos sexos, en estado de desnutrición. Sus edades están comprendidas entre 2 y 12 meses, divididos, en función de su edad, en los siguientes grupos: lactantes cuyas edades están comprendidas entre 2 y 3 meses (Tabla IX); entre 4 y 6 meses (Tabla X) y entre 7 y 12 meses (Tabla XI).

3.1.2.2.- Niños malnutridos en la primera infancia

Lo constituyen 28 niños de ambos sexos de edades comprendidas entre 1 y 3 años. Para su estudio se han clasificado en tres grupos, en función de la edad: niños de edades comprendidas entre 13 y 18 meses (Tabla XII); entre 19 y 24 meses (Tabla XIII) y entre 25 y 42 meses (Tabla XIV).

TABLA IX

GRUPO DE LACTANTES MALNUTRIDOS DESDE 2 a 3 MESES.

N° CASO	PACI.	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA (meses)	PESO (kg)	PLIEGUE CUTANEO		PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO
								a	s			
1	PHB	v	2,0	53,8	0,230	0-3	3,850	3,2	4,3	3,000	3	Sociopatía
2	JJF	v	2,0	54,0	0,228	0-3	3,800	3,1	4,1	2,200	3	"
3	LCM	h	2,0	53,0	0,221	0-3	3,700	5,0	3,0	3,800	3	Gastroenteritis
4	MTM	v	3,0	57,5	0,248	0-3	4,200	2,9	5,3	4,350	3	"
5	SLC	h	3,0	53,0	0,215	0-3	3,500	2,4	3,3	3,000	3	Gastroenteritis y sociopatía
6	DGA	v	3,0	51,5	0,219	0-3	3,850	4,0	4,3	2,100	3	Otitis
7	NCR	h	3,0	54,0	0,225	0-3	3,800	2,3	3,0	2,400	3	Sociopatía

TABLA X

GRUPO DE LACTANTES MALNUTRIDOS DESDE 4 a 6 MESES.

Nº CASO	PACI.	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA (meses)	PESO (kg)	PLIEGUE CUTANEO		PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO
								a	s			
1	MLC	v	3,2	57,0	0,239	0-3	3,950	2,0	2,3	3,250	3	Gastroenteritis
2	JDG	v	4,0	59,0	0,238	0-3	3,580	2,1	3,0	3,600	3	"
3	GBJ	v	4,0	60,0	0,258	3	4,350	2,0	3,2	3,000	3	Gastroenteritis y sociopatía
4	JGG	v	5,0	64,0	0,295	3	5,300	4,2	5,0	3,200	3	Sociopatía
5	AFS	v	5,0	63,5	0,290	3	5,200	3,3	4,0	3,350	3	Intoxicación vitamina D
6	GBJ	v	5,0	63,0	0,275	3	4,600	3,1	3,9	3,000	3	Gastroenteritis
7	LDH	h	6,0	58,7	0,275	2	5,250	3,2	3,4	3,700	3	Sociopatía
8	JGG	v	6,0	66,0	0,310	-	5,700	3,0	4,0	3,000	3	Bronconeumonía
9	MTM	v	6,0	64,0	0,303	0-3	5,650	3,2	3,3	4,350	3	"
10	YVBA	v	6,0	62,5	0,285	3	5,140	3,2	3,4	3,080	3	Hernia de hiatus
11	JMN	h	6,0	66,0	0,291	6	4,900	3,1	3,5	2,500	3	Gastroenteritis y sociopatía

TABLA XI

GRUPO DE LACTANTES MALNUTRIDOS DESDE 7 a 12 MESES.

N° CASO	PACI.	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA (meses)	PESO (Kg)	PLIEGUE		PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO
								CUTANEO	a s			
1	ESP	h	7,0	58,0	0,253	4	4,400	4,1	5,1	2,500	3	Sociopatía
2	AMM	h	7,0	62,0	0,295	3-4	5,680	3,2	3,1	2,500	3	Gastroenteritis
3	JMSP	v	8,0	64,5	0,316	0-3	6,500	4,0	5,0	2,800	3	Sociopatía
4	DHG	h	8,0	65,5	0,315	0-3	5,850	4,5	5,0	2,500	3	"
5	MTB	v	8,0	67,5	0,338	6-8	6,600	3,2	3,2	3,600	3	Gastroenteritis
6	DVC	v	8,0	65,0	0,285	-	4,800	2,4	4,3	2,450	3	Gastroenteritis y sociopatía
7	AGF	v	8,5	70,0	0,340	-	6,450	3,1	3,6	4,000	3	Gastroenteritis
8	MRV	v	10,0	65,0	0,328	6	6,700	6,2	6,1	2,530	3	Sociopatía
9	MTM	v	10,0	67,5	0,360	6	7,600	4,0	5,0	4,500	3	Bronconeumonía
10	JMLL	v	11,0	70,0	0,355	0-3	7,100	2,0	4,0	3,100	3	Cardiopatía

(continúa en la página siguiente)

TABLA XI (continuación).

N° CASO	PACI.	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA (meses)	PESO (Kg)	PLIEGUE		PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO
								a	s			
11	JMP	v	11,0	68,3	0,342	10	6,830	2,5	3,1	2,800	3	Bronconeumonía
12	MNM	h	11,0	62,0	0,296	6	5,780	3,2	3,2	3,800	3	Bronconeumonía y sociopatía
13	DPV	v	11,0	65,5	0,314	6	5,900	2,3	4,2	3,900	3	Gastroenteritis
14	AMF	v	11,0	68,0	0,327	6	6,120	2,3	4,1	2,800	3	Sociopatía
15	EGG	v	11,0	69,0	0,360	6	7,500	7,2	6,3	3,000	3	Bronconeumonía
16	JACM	v	12,0	67,0	0,316	3-6	5,850	3,1	3,0	3,000	3	"
17	JFH	v	12,0	68,0	0,365	12	7,600	2,6	2,9	3,000	3	Gastroenteritis y sociopatía
18	PFA	v	12,0	64,5	0,301	11	5,630	1,4	2,2	2,900	3	Sociopatía
19	IVA	v	12,0	69,0	0,375	-	8,130	3,1	3,9	3,000	3	"
20	EMGP	h	12,0	74,0	0,385	12	7,700	3,2	4,2	3,500	3	"

TABLA XII

GRUPO DE NIÑOS MALNUTRIDOS DESDE 13 a 18 MESES.

Nº CASO	PACI.	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA (meses)	PESO (Kg)	PLIEGUE		PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO
								CUTANEO	a s			
1	ROE	h	13,0	64,3	0,332	4	7,100	5,0	7,2	2,800	3	Sociopatía
2	GBJ	v	13,0	66,0	0,350	-	7,300	3,0	3,2	3,000	3	"
3	OCG	v	13,5	69,0	0,360	3	7,460	3,3	3,4	3,600	3	"
4	FSC	v	15,0	69,0	0,340	6-9	6,550	3,2	5,2	2,800	3	Gastroenteritis
5	JLT	v	15,0	71,3	0,370	10-12	7,450	2,2	3,4	3,100	3	Sociopatía
6	IMR	h	15,0	71,0	0,344	-	6,450	3,1	3,4	3,150	3	Gastroenteritis
7	RFS	h	16,0	73,0	0,395	-	8,300	2,9	3,2	3,000	3	"
8	FHH	h	16,0	77,0	0,410	16	8,300	3,0	3,3	4,200	3	"

(continúa en la página siguiente)

TABLA XII (continuación).

Nº	PACI.	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA (meses)	PESO (Kg)	PLIEGUE CUTANEO	PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO	
CASO								a	s	<		
9	JMP	v	17,0	76,0	0,405	6	8,300	3,1	3,5	3,100	3	Sociopatía
10	SPG	v	17,5	75,0	0,418	16	9,250	3,4	3,2	3,500	3	Hernia ingui- nal derecha
11	ASF	h	18,0	70,0	0,376	17	8,100	3,2	4,1	3,250	3	Bronconeumonía
12	IAA	v	18,0	77,0	0,422	14	9,150	2,3	4,1	3,100	3	Sociopatía
13	SNV	h	18,0	75,0	0,390	-	7,800	2,6	3,9	3,800	3	Bronconeumonía
14	MMM	h	18,0	81,0	0,435	-	8,800	4,3	4,5	2,500	3	"

TABLA XIII

GRUPO DE NIÑOS MALNUTRIDOS DESDE 19 a 24 MESES.

Nº CASO	PACI. SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA (meses)	PESO (Kg)	PLIEGUE CUTANEO		PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO	
							a	s				
1	JADM	v	19,0	79,0	0,365	-	6,150	3,6	4,1	2,800	3	Sociopatía
2	FSP	v	19,0	79,0	0,440	15-18	9,450	3,2	3,8	3,050	3	Bronconeumonía
3	MCJL	h	20,0	67,0	0,370	8	8,300	2,4	6,0	2,800	3	Eczema seborreico
4	CJM	h	20,0	76,0	0,411	15-18	8,700	4,2	5,2	2,900	3	Impértigo
5	PSS	h	20,0	81,0	0,450	-	8,800	3,2	4,4	2,800	3	Gastroenteritis y sociopatía
6	MJPP	h	21,0	78,0	0,430	21	3,400	5,2	5,4	3,400	3	Sociopatía
7	BAM	v	22,0	77,0	0,432	18-20	9,650	4,1	4,2	2,900	3	"
8	TGP	v	24,0	70,5	0,375	3-6	8,050	4,0	4,1	3,100	3	"
9	CCG	h	24,0	81,0	0,460	21	9,650	3,4	4,0	2,750	3	Gastroenteritis

TABLA XIV

GRUPO DE NIÑOS MALNUTRIDOS DESDE 25 a 40 MESES.

Nº CASO	PACI.	SEXO	EDAD (meses)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CUTANEA	EDAD OSEA	PESO (Kg)	PLIEGUE CUTANEO		PESO NACIM.	GRADO NUTRIC.	DIAGNOSTICO
								a	s			
1	MCS	h	27,0	80,0	0,455	21	9,900	3,4	4,0	3,700	3	Bronconeumonía
2	CMZ	h	37,0	80,0	0,427	36	8,700	4,1	4,2	3,500	3	Sociopatía
3	JAC	v	37,0	81,0	0,480	26	11,000	3,8	3,9	3,600	3	Bronconeumonía
4	MGG	h	38,0	80,0	0,480	24	11,200	3,4	4,0	3,000	3	Sociopatía
5	EOR	v	40,0	90,0	0,530	24	11,900	4,2	4,3	3,100	3	"

3.2.- ESTUDIOS AUXOLOGICOS

3.2.1.- Talla y Peso

Para evaluar el retraso de crecimiento se han utilizado las tablas de TANNER y col. (240).

Las desviaciones de talla y peso se expresan respecto a los percentiles establecidos por dicho autor. La edad estatural corresponde a la del percentil 50, es decir aquella edad en la que el 50% de los niños alcanzan la talla real del paciente.

3.2.2.- Maduración ósea

Se establece la observación de los núcleos de osificación en radiografías de muñecas y manos. Se calcula según las normas de GREULICH y PYLE (85).

3.2.3.- Nutrición

Para el estudio de la malnutrición se utilizaron los estándares de Boston (173). El peso normal para la edad se tomó como el correspondiente al percentil 50 de dichos estándares. Los pacientes estudiados se hallaban siempre por debajo del tercer percentil según dichos estándares (Fig. 4 y 5).

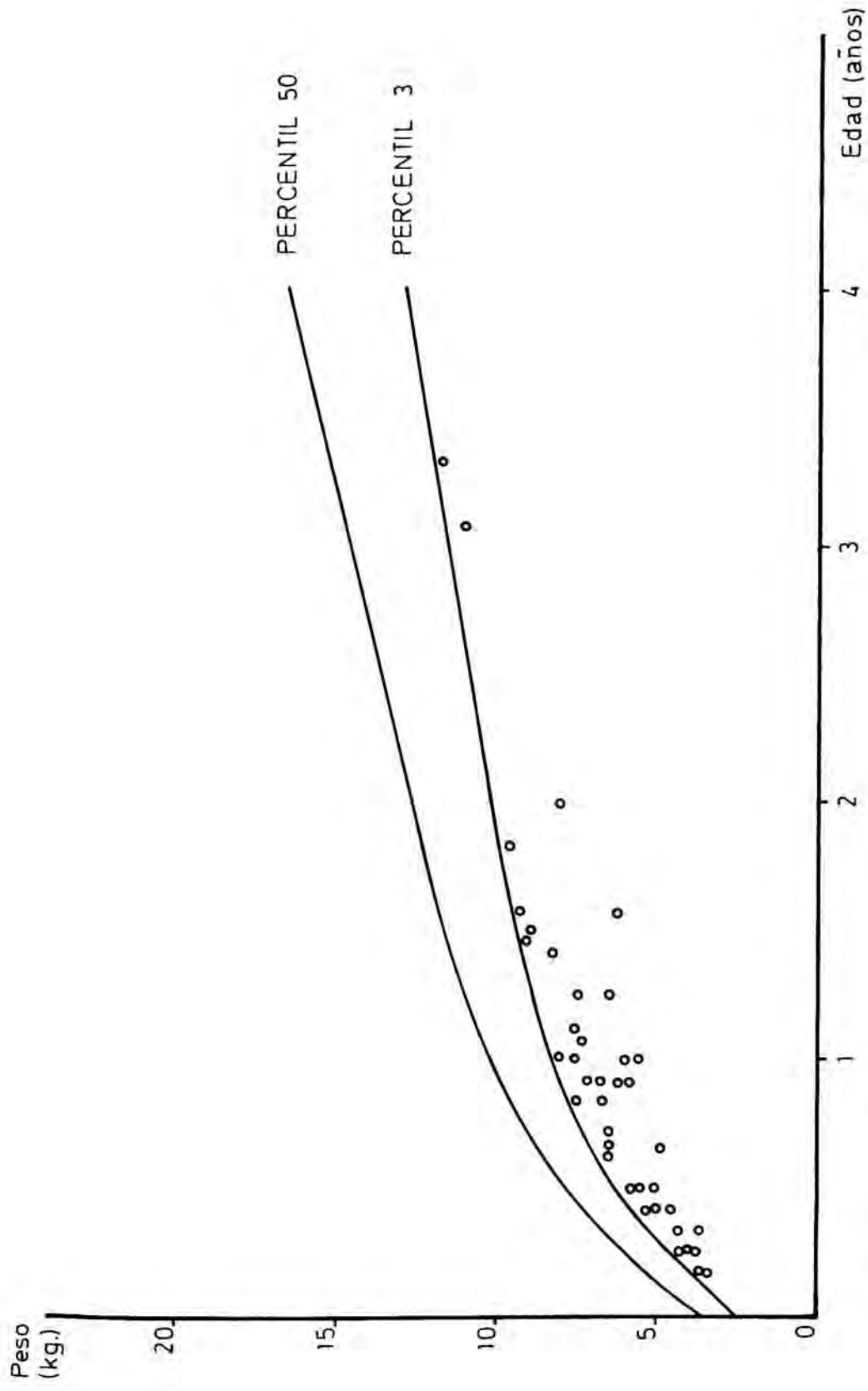


FIGURA 4 : Representación gráfica del peso respecto a la edad de los varones malnutridos estudiados (o).
 Percentil 50 y 3 de peso para varones según TANNER y col (240).

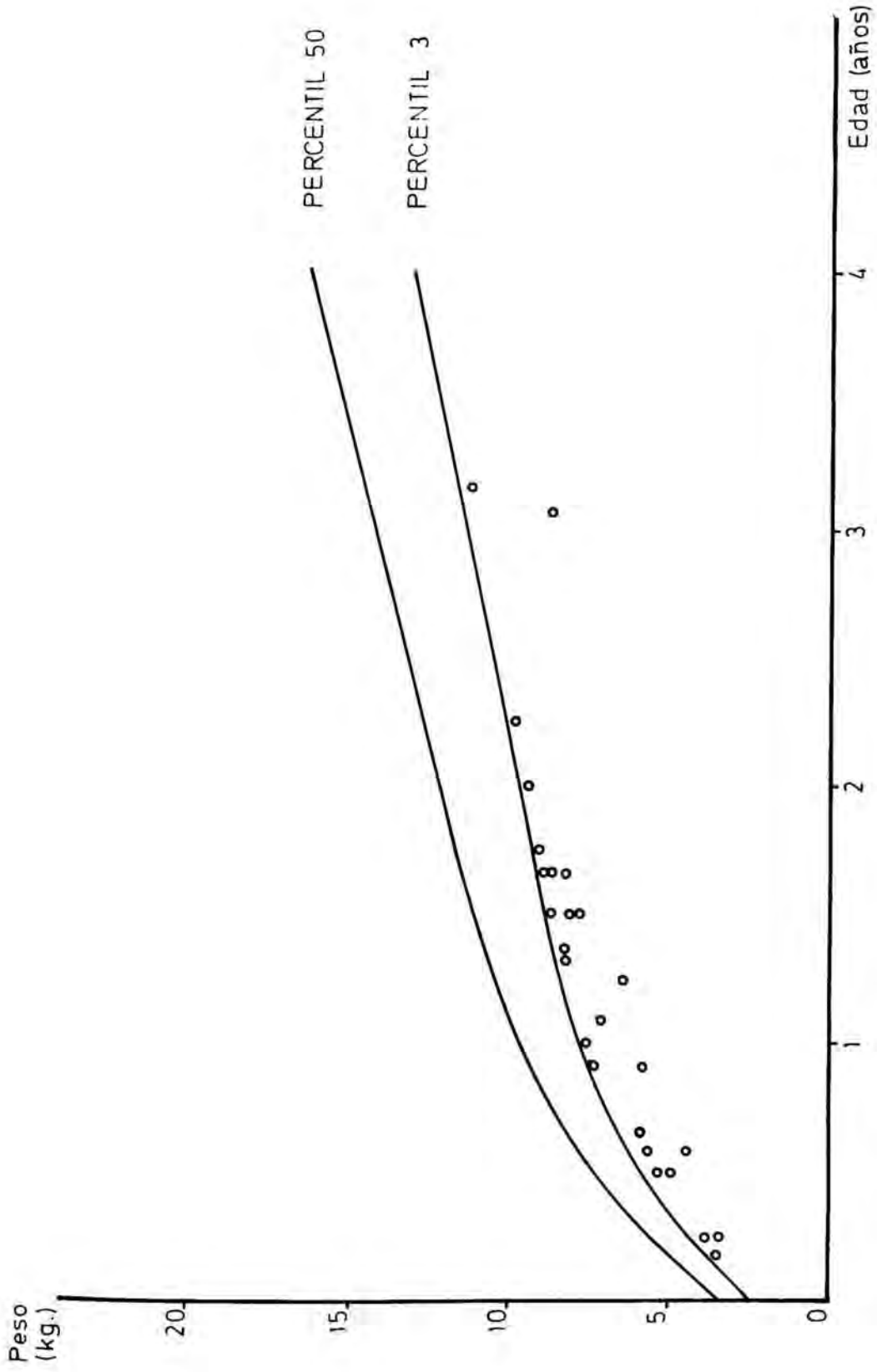


FIGURA 5 : Representación gráfica del peso respecto a la edad de las hembras malnutridas estudiadas (o) Percentil 50 y 3 de peso para hembras según TANNER y col. (240).

3.3.- RECOGIDA DE MUESTRAS

Las extracciones se realizaron a las 8 de la mañana, en ayuno, por punción en vena femoral.

La sangre obtenida se deja 1 hora en reposo a temperatura ambiente. Luego se centrifuga a 2.500 x g durante 5 minutos. Una vez obtenido el suero se congela a -20º C hasta el momento de la valoración.

Para realizar los ensayos, los sueros deben ser descongelados y haber alcanzado una temperatura igual a la del ambiente.

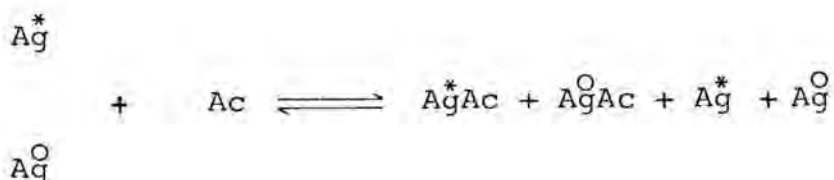
3.4.- METODOS ANALITICOS

Por constituir el objetivo inicial de nuestro trabajo, y por tratarse de unas técnicas de reciente introducción, describiremos con detalle los métodos analíticos.

3.4.1.- Determinación radioinmunológica de T₃

El análisis radioinmunológico se basa en la técnica descrita por primera vez en 1960 por YALON y BERSON (261), para la evaluación de insulina.

Esencialmente consiste en una reacción inmunológica en la que se establece una competencia entre un antígeno, marcado con un isótopo radiactivo, y el mismo antígeno frío (no marcado) para formar un complejo antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) frente a anticuerpos específicos.



Ag* antígeno marcado

Ag^o antígeno frío

Si el comportamiento inmunológico de ambos tipos de antígeno es idéntico, y se mantienen constantes las cantidades

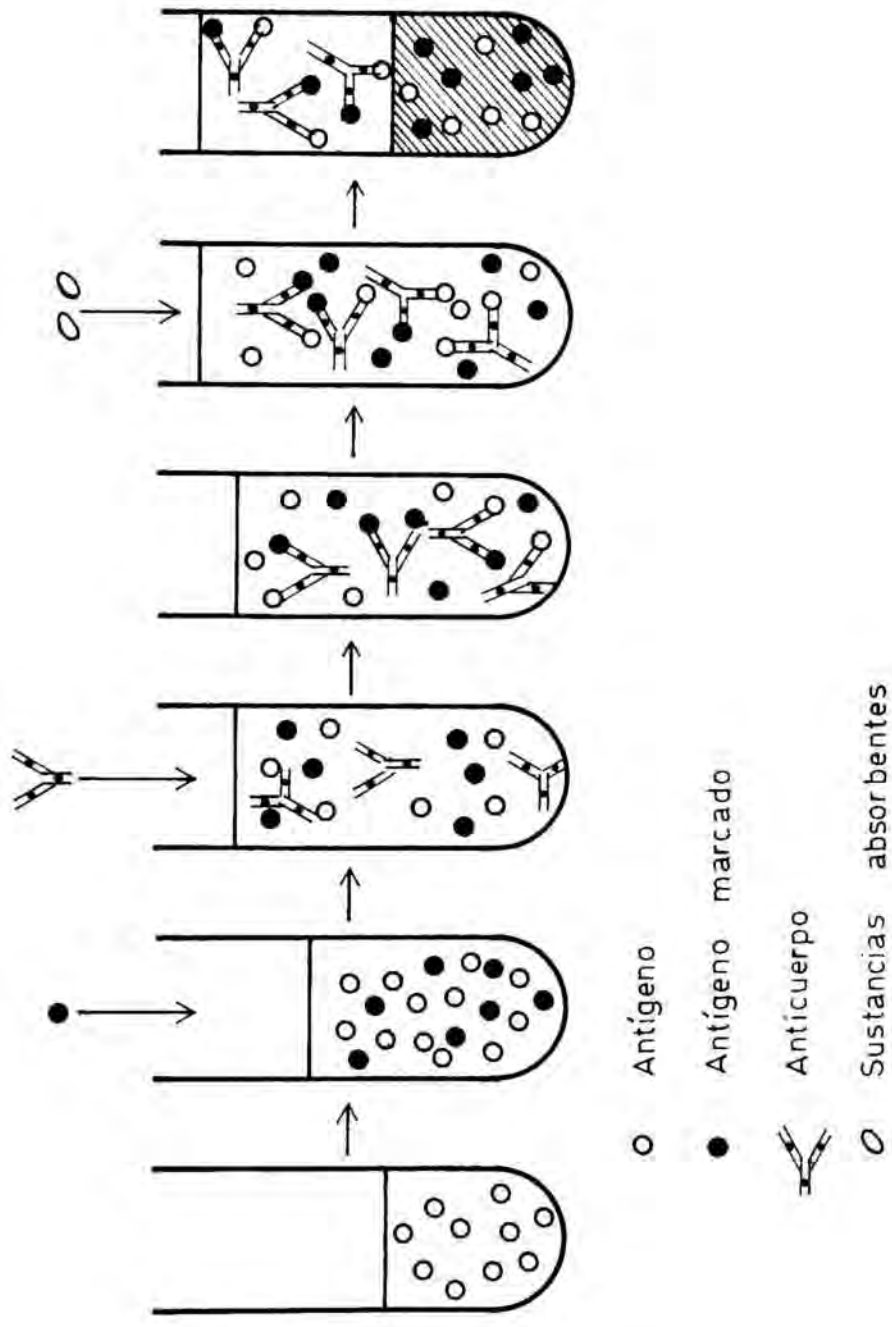


FIGURA 6 : Fundamento del radioinmunoensayo.

de anticuerpo y de antígeno marcado, cualquier aumento en la cantidad de antígeno frío implica una reducción de la radiactividad del complejo que se forma.

En cada valoración es preciso establecer una curva de referencia o curva estándar (Fig. 7) que se construye tomando en abscisas las distintas concentraciones de antígeno no marcado (hormona estándar) añadidas al medio de incubación y en ordenadas, la radiactividad del complejo hormona-anticuerpo. Dicha radiactividad, (como se deduce de la Fig. 7), está relacionada inversamente con la cantidad de hormona no marcada presente.

La reacción química antígeno-anticuerpo obedece a la ley de acción de masas, pero en la reacción inmunológica, interviene, además, el principio de dilución isotópica. Así, un incremento de la cantidad de hormona no marcada en el medio de incubación, produce un aumento de la cantidad total de complejo hormona-anticuerpo y, a la vez, una disminución de la cantidad de antígeno no marcado que se fija a los anticuerpos.

Para la saturación de los puntos de unión del anticuerpo por las dos clases de antígeno pueden utilizarse dos tipos de técnicas denominadas:

- a- Técnicas de equilibrio de saturación.
- b- Técnicas de saturación secuencial.

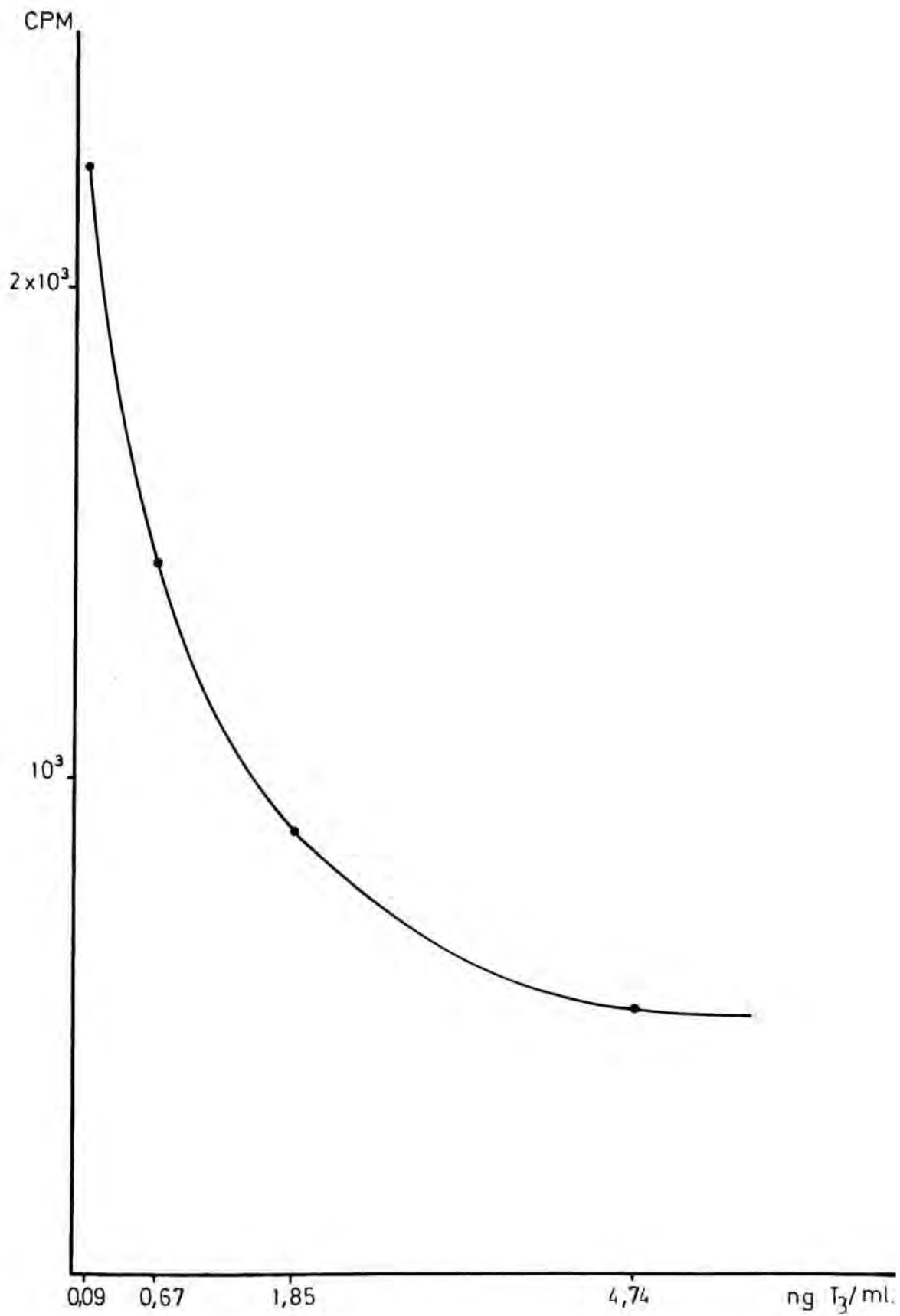


FIGURA 7 : Curva estándar de T₃

Ambas se diferencian en que, en las del primer tipo, la reacción entre el antígeno frío, el marcado y el anticuerpo se realiza de un modo simultáneo, estableciéndose una verdadera competencia entre los antígenos por ocupar los puntos de unión del anticuerpo.

En las técnicas de saturación secuencial, en cambio, la reacción presenta dos fases: la primera en la que se hace reaccionar el anticuerpo con el antígeno frío; la segunda en la que el antígeno marcado ocupará los puntos de unión del anticuerpo que haya dejado libre el anterior.

En la fase final de la reacción, y en ambos tipos de técnicas, se mide la radiactividad del complejo antígeno-anticuerpo, previa separación del antígeno marcado libre.

Para la separación del antígeno libre se han descrito varios procedimientos: cromatoelectroforesis (212), absorción del mismo sobre un sustrato sólido (como resinas aniónicas, (124), carbón activado (260), talco o sílice precipitada (215)). En otros sistemas se utilizan anticuerpos fijados, previamente, a Sephadex (258) o bien se precipita el complejo Ag-Ac haciéndolo reaccionar con un segundo anticuerpo (25, 34, 165, 217).

Nuestro método de radioinmunoensayo para la triiodotironina (T_3) consiste en la competición por los lugares de unión del anticuerpo específico de la triiodotironina entre una concentración conocida de T_3 marcada y la T_3 existente en el

suero que deseamos analizar. La proporción de T_3 marcada unida al anticuerpo es inversa a la concentración de la T_3 presente en el suero. Esta proporción se mide separando la T_3 libre por adsorción en una matriz sólida y estimando la radiactividad de la fracción ligada que permanece en solución. La curva estándar se constituye midiendo la radiactividad ligada en presencia de cuatro sueros estándares de los que se conoce la concentración de T_3 . La concentración de T_3 en sueros problemas se realiza por interpolación.

3.4.1.1.- Reactivos utilizados

Los reactivos inmunológicos que se citan a continuación, han sido suministrados por la Casa Amersham.

- T_3 estándar: preparado y calibrado en suero humano con unas concentraciones conocidas de T_3 que han oscilado en cuatro concentraciones diferentes, aproximadamente de: 0; 0,7; 2 y 5 mg T_3 /ml dependiendo del lote de procedencia.
- Antígeno marcado ($^{125}\text{IT}_3$), obtenido por marcaje con I^{125} y que contiene al menos 5 μCi de I^{125} en el momento de marcaje. Se halla tamponado con 100 mg de barbitol sódico. Se añade a cada tubo aproximadamente 0,095 μCi .
- Anticuerpo (Anti- T_3): obtenido por administración sucesiva a conejos con T_3 , diluido en solución salina y con

coadyuvante de Freund. Se halla liofilizado y en 100 mg de tampón barbital sódico.

- Polvo adsorbente que contiene 200 mg de barbital sódico para la separación de T_3 libre y ligada al antisuero.

- Solución tampón de barbital sódico de pH 8,2 obtenido a partir de las soluciones siguientes:

A- Solución 0,2 M de barbital sódico (veronal) (41.2 g en 1000 ml)

B- Acido clorhídrico 0,2 M.

mezcladas en la proporción de:

50 ml de A y 12,7 ml de B diluido con un total de 200 ml en agua.

Esta solución se ha utilizado en la dilución de sueros problema.

3.4.1.2.- Otros materiales

Se han utilizado pipetas automáticas Oxford de 50 μ l, 200 μ l y 1,0 ml y una pipeta Eppendorf de 500 μ l, de punta desechable.

Los tubos en los que se verifica la reacción radioinmunológica fueron de 2 ml de capacidad, de plástico que no necesitan estar siliconados (para reducir la adsorción de proteínas sobre las paredes) .

Los tubos en que se realiza el contaje son de plástico con una capacidad de 1,5 ml.

3.4.1.3.- Procedimiento seguido en la valoración

SUERO	Vol. suero μ l	$T_3^{125}I$	Antisuero
Estándar 1	50	200	200
Estándar 2	50	200	200
Estándar 3	50	200	200
Estándar 4	50	200	200
Suero problema	50	200	200

1- Se reconstituyen los sueros estándar liofilizados añadiendo 0,5 ml de agua destilada en cada uno, dejando disolver a temperatura ambiente, hasta obtener una solución homogénea.

2- Se reconstituye el antisuero y T_3 marcado añadiendo 10,5 ml de agua destilada hasta total disolución.

3- Se pipetea 50 μ l de cada suero estándar en sucesivos tubos y 50 μ l del suero problema en los tubos restantes. Cada ensayo se hace por triplicado.

- 4- Se añade a cada tubo anterior 200 μ l de solución tamponada de T_3 marcado con ^{125}I que se mezclan a continuación durante 1 segundo.
- 5- Se pipetea 200 μ l de la solución de antisuero en todos los tubos y se mezclan todos los tubos con un agitador.
- 6- Se incuban a temperatura ambiente (15-25 $^{\circ}$) durante 16 horas.
- 7- Se reconstituye la sustancia adsorbente para la separación, adicionando 55 ml de agua destilada.
- 8- Se pipetea 1,0 ml de la suspensión, en agitación continua, mediante un agitador magnético, en cada uno de los tubos que se hallaban en incubación.
- 9- Una vez añadida la sustancia adsorbente se ponen en un agitador rotatorio durante 60 minutos a temperatura ambiente (15-25 $^{\circ}$).
- 10- Transcurridos los 60 minutos se dejan reposar los tubos durante 10 minutos.
- 11- Se recoge 1 ml del sobrenadante de cada vial y se introduce en tubos para proceder al contaje de radiactividad. Se determina el tiempo de contaje de modo que se acumulen al menos 20.000 cuentas en el tubo con el estándar más bajo.

3.4.1.4.- Cálculos

Realizado el contaje de cada uno de los viales obtenemos, en primer lugar, el promedio de radiactividad para cada punto, expresada en cuentas por segundo (c.p.s.). Si uno de los valores individuales se desvía más del 5% respecto a los otros dos, lo despreciamos. Si los tres son discordantes, es preciso repetir la determinación para dicho punto.

Los promedios de radiactividad corregidos de cada punto de la curva estándar, o de los problemas, se expresan como tal valor cps en el eje de ordenadas. En abscisa, se representan los ngT_3/ml , obteniendo una curva como la Fig. 8. Interpolando en dicha curva los valores de radiactividad de cada uno de los problemas, podemos deducir la cantidad de T_3 contenida en la mezcla de incubación correspondiente. Si se representa la inversa de la radiactividad en el eje de ordenadas y la concentración de T_3 como ng/ml en el de abscisas, vemos que existe una correlación entre ambos parámetros. Los coeficientes de correlación (r) obtenidos en una serie de 9 curvas patrón, han oscilado entre 0,9979 y 0,9865 ($p < 0,001$). Esta linearización de la curva patrón permite reducir el error de apreciación cuando, por interpolación, calculamos la cantidad de T_3 de una muestra problema.

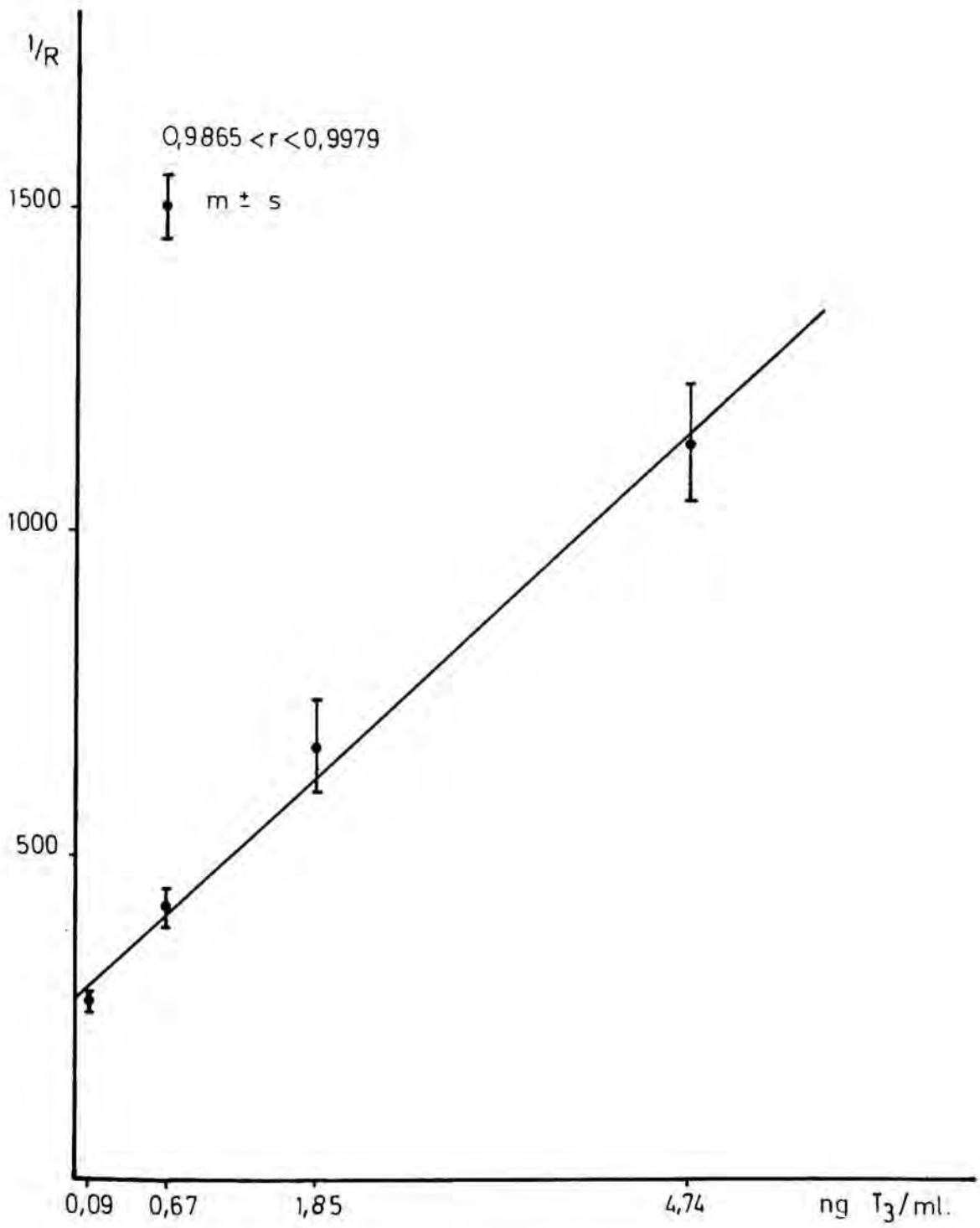


FIGURA 8 : Linearización de la curva estándar de T₃ (9 curvas).

En la Fig. 8 se representan los puntos de la curva patrón correspondientes a 9 determinaciones, junto a la desviación estándar, que informa sobre su variabilidad.

3.4.1.5.- Comprobación de la afinidad antígeno-anticuerpo

La valoración es válida cuando el anticuerpo anti-T₃ fija del 40-60% de la hormona marcada añadida. Este porcentaje se obtiene calculando para cada curva, el siguiente cociente:

$$\frac{C_o}{C_t} \times 100$$

donde C_o = promedio de radiactividad del cero

C_t = radiactividad total

Un valor de este cociente inferior a 40 significa que ha habido pérdida de la capacidad inmunológica del anticuerpo y/o autoradiolisis de la T₃ ¹²⁵I. Es preciso entonces, repetir la valoración con reactivo de preparación más reciente.

En una serie de 15 determinaciones los valores de dicho cociente han oscilado entre 36 y 48 % (m = 37,4).

3.4.1.6.- Reproductividad intraensayo

Para establecer la reproductividad de los resultados se ha determinado, once veces, el contenido de T_3 en un suero en un mismo ensayo.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

1,23

1,16

1,17

1,18

1,35

1,16

1,26

1,26

1,33

1,33

1,48

n 11

m 1,26

s 0,10

CV 7,94

La reproductibilidad del método podemos concluir que es correcta para fines diagnósticos, ya que el CV es menor al 10%.

3.4.1.7.- Reproducibilidad interensayo

Se ha determinado el valor de T_3 en dos sueros en sucesivos ensayos para determinar la reproducibilidad interensayo. Cada una de las valoraciones se ha efectuado utilizando curvas patrón distintas.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

	Suero 1	Suero 2
	2,04	1,26
	1,44	1,14
	1,51	1,37
	1,33	1,40
	2,04	1,37
	1,24	1,69
	1,37	1,69
	1,30	1,38
	1,53	1,52
n	9	9
m	1,53	1,42
s	0,30	0,18
CV	19,60%	12,85%

La reproducibilidad del método es admisible para fines diagnósticos, ya que el CV es menor al 20%.

3.4.1.8.- Diferencia entre valores hallados en suero y plasma

Se ha ensayado la determinación de T_3 en suero y plasma procedentes de un mismo individuo, simultáneamente y en determinaciones sucesivas.

Se han obtenido los siguientes resultados:

	Suero	Plasma
	1,44	1,41
	1,51	1,37
	2,04	1,89
	1,33	1,31
	2,04	1,93
	1,24	1,13
	1,37	1,51
	1,30	1,23
	1,53	1,31
n	9	9
m	1,53	1,45
s	0,30	0,28

De los resultados se deduce que no existe diferencia significativa al valorar T_3 en suero v plasma ($p > 0,05$).

3.4.1.9.- Efecto de la congelación

Se ha efectuado una prueba en la que una alícuota de un suero se valoraba tras un proceso de congelación mientras que otra alícuota del mismo suero se valoraba tras un proceso de congelación, descongelación y nueva congelación. Esta prueba se ha realizado en ensayos sucesivos.

Los resultados obtenidos han sido:

	CONGELACION	DOBLE CONGELACION
	1,20	1,30
	1,14	1,22
	1,37	1,22
	1,40	1,36
	1,37	1,46
	1,69	1,49
	1,69	1,71
	1,38	1,61
	1,52	1,28
n	9	9
m	1,42	1,40
s	0,18	0,17

De los resultados se deduce que no existe diferencia significativa en los valores de T_3 de sueros que han sufrido un proceso de doble congelación.

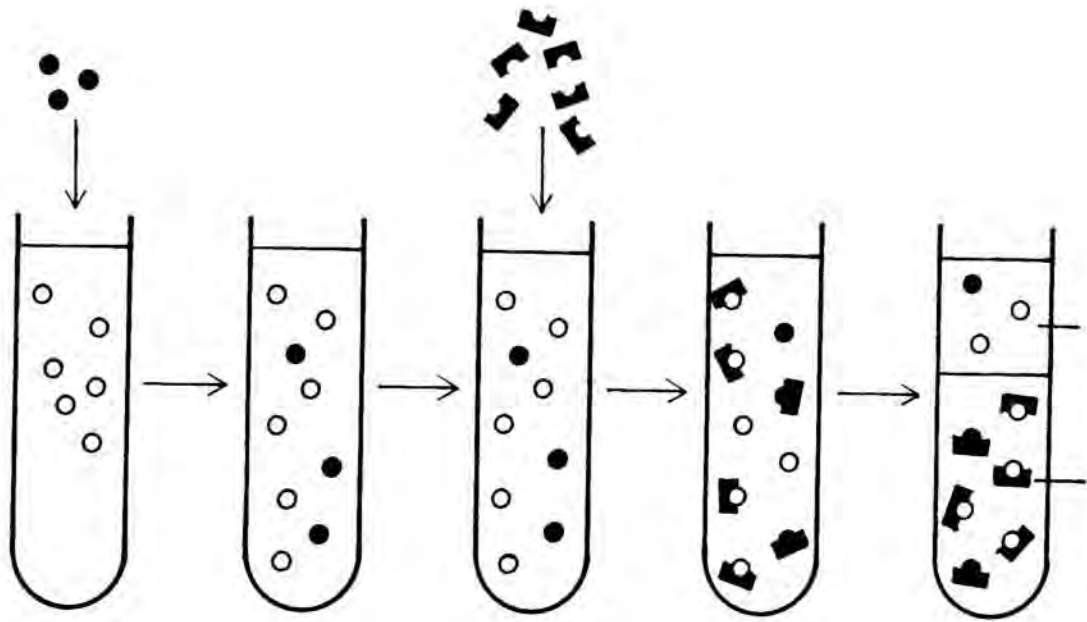
3.4.2.- Determinación de T_4 por radioensayo competitivo

EKINS (47) fue el primero en usar la propiedad de las proteínas para ligar tiroxina como base del llamado análisis de saturación.

MURPHY y PATTEE (170) basados en la específica pero limitada capacidad de la TBG para ligar T_4 desarrollaron el método del radioensayo competitivo. Un gran número de modificaciones basadas en este principio han sido estudiadas. En nuestro método, la tiroxina se extrae del suero con etanol y se añade a un vial que contiene tiroxina marcada con ^{125}I , proteína fijadora de tiroxina (TBG), gránulos absorbentes y tampón. Se establece la competición de la tiroxina existente del suero y la tiroxina marcada por los lugares de unión de la TBG que se hallan limitados. La cantidad de radiactividad ligada a TBG es inversamente proporcional a la cantidad de tiroxina en la muestra de suero.

La separación de los componentes ligados y libres del sistema se realiza por la presencia de la sustancia absorbente que participa en un equilibrio entre tiroxina libre y absorbida.

Para establecer los valores se utilizan sueros estándares con concentración de T_4 conocida, que son tratados idénticamente a los sueros problemas, con lo que se obtiene una curva estándar de modo que las concentraciones de T_4 de los sueros en estudio se hallan por interpolación.



- Hormona
- Hormona marcada
- Proteína específica

FIGURA 9 : Fundamento del radioensayo competitivo

2- Se prepara 1,0 ml de etanol en tubos para proceder a la extracción de la tiroxina. A cada tubo se le añaden 0,5 ml de suero estándar o suero problema.

3- Se agita bruscamente cada tubo en la mano para favorecer la precipitación de las proteínas y se deja en un rotador durante 2 minutos.

4- Seguidamente se centrifugan los tubos durante 5 minutos a 2000 g.

5- Se recoge 0,5 ml del sobrenadante de cada tubo y se adicionan a sucesivos viales de Thyonac-4, asegurándose que no se añade ninguna proporción de proteína desnaturalizada.

6- Los viales se dejan en rotación a temperatura ambiente durante 30 minutos.

7- Se recoge 1,0 ml del sobrenadante de cada vial que se introduce en sucesivos tubos para proceder al contaje de modo que se acumulen al menos 20.000 cuentas.

Los valores de cada punto problema se han obtenido por duplicado. Los puntos de la curva estándar por triplicado.

3.4.2.3.- Cálculos

Se calcula para cada muestra, tanto estándar como problema,

1/c donde:

$$1/c = \frac{10^7}{\text{cuentas obtenidas} - \text{cuentas del fondo}}$$

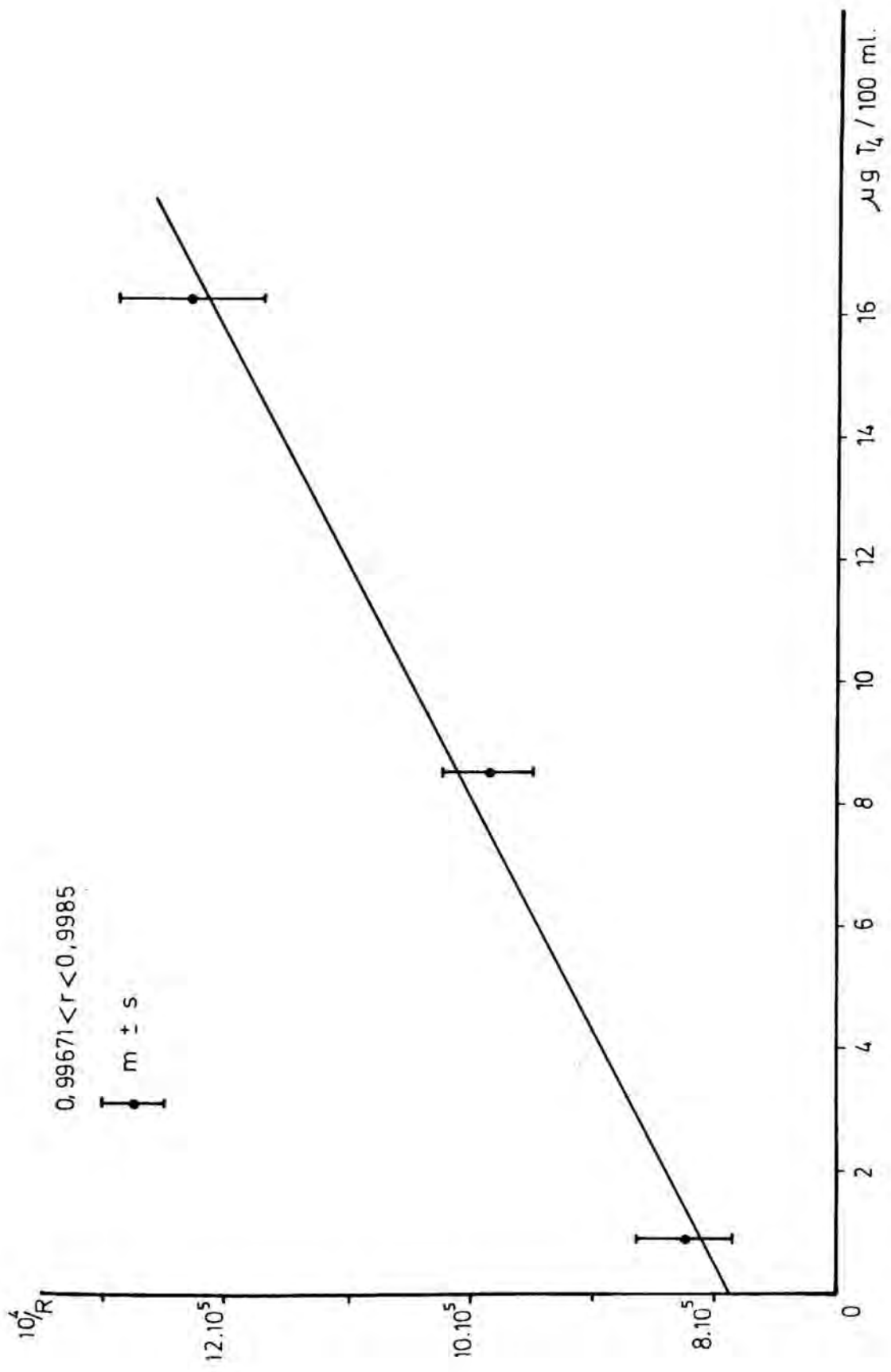


FIGURA 10 : Linearización de la curva estándar de T_4 (5 curvas).

Una vez obtenido este valor para cada estándar, se grafica en papel lineal tomando en abscisas la concentración de T_4 y en ordenadas $1/c$ (Fig. 10). Los valores de T_4 de los sueros problemas se hallan por interpolación.

Matemáticamente los valores de T_4 se pueden obtener de acuerdo a:

$$m = \frac{\left(\frac{\text{cuentas estándar inf.}}{\text{cuentas estándar sup.}}\right)^{-1}}{\text{conc. estándar sup.} - \text{conc. estándar inf.}} (\mu\text{g}T_4/100\text{ml})^{-1}$$

$$\text{Valor del suero problema} = \text{estándar inf.} \frac{\left(\frac{\text{cuentas estándar inf.}}{\text{cuentas problema}}\right)^{-1}}{m} \cdot \mu\text{g}T_4/100 \text{ ml}$$

3.4.2.4.- Reproducibilidad intraensayo

Para conocer la reproductibilidad de los resultados se ha determinado, repetidas veces, el contenido de T_4 en un mismo suero, en el mismo ensayo.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

6,6

6,25

6,11

7,07

(continuación)

	6,99
	7,90
	7,80
	7,90
	7,70
	7,44
n	10
m	7,18
s	0,68
CV	9,46%

3.4.2.5.- Reproducibilidad interensayo

Para establecer la reproducibilidad de los resultados se ha determinado, repetidas veces, el contenido de T_4 en tres sueros con diferentes concentraciones de dicha hormona. Cada una de las valoraciones se ha efectuado utilizando curvas patrón distintas.

Se han obtenido los siguientes resultados:

Suero 1	Suero 2	Suero 3
7,18	18,46	34,78
7,26	17,38	31,76
6,99	15,29	30,40

(continuación)

	Suero 1	Suero 2	Suero 3
	7,50	16,02	33,62
	6,7	17,20	32,50
n	5	5	5
m	7,13	16,87	32,61
s	0,30	1,24	1,68
CV	4,21%	7,33%	5,17%

La reproductibilidad del método es suficiente para fines diagnósticos, sobre todo si tenemos en cuenta que los valores normales se sitúan en el centro de la curva patrón.

3.4.3.- Determinación del índice de captación de triiodotironina (T_3)

Las hormonas tiroideas en la sangre se hallan transportadas por las proteínas, especialmente por la globulina fijadora de tiroxina (TBG) y, en menor proporción, por la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) y por la albúmina. La afinidad de estas proteínas es mucho mayor por la T_4 , que se halla fuertemente ligada a ellas. La T_4 desplaza a la T_3 , de modo que cuando los lugares de unión están saturados por T_4 , la T_3 se vuelve disponible para ligarse a

locus secundarios. Este hecho fue utilizado por HAMOLSKY (96,95) al comprobar la capacidad de unión de T_3 a los glóbulos rojos como lugares secundarios. Para hallar la capacidad de captación remanente de las proteínas séricas, adicionaba T_3 ^{125}I a sangre, comprobando la cantidad de hormonas que se ligaba a los glóbulos rojos. Esto da una medida de la capacidad remanente de las proteínas séricas para ligar hormonas tiroideas. Este método "in vitro" presenta dificultades, debido a lo que se han sustituido los glóbulos rojos por diferentes adsorbentes que presentan la capacidad de unión de T_3 como lugares secundarios.

El test Thyopac-3 usado por nosotros, está basado en este método, donde se han sustituido los glóbulos rojos por una sustancia adsorbente, capaz de fijar T_3 ^{125}I (76). Una cantidad de hormona radiactiva es añadida al suero en estudio, de modo que sea capaz de saturar los lugares libres de la TBG. La cantidad sobrenadante de T_3 ^{125}I se une a los gránulos adsorbentes pudiéndose cuantificar la reacción.

3.4.3.1.- Reactivos

Se han utilizado los reactivos preparados por Radiochemical Centre. Dichos reactivos son:

- Solución tamponada de triiodotironina - ^{125}I en suspensión con gránulos adsorbentes. La cantidad de radiactividad con-

tenida en cada tubo es aproximadamente de $0,5 \mu\text{Ci } ^{125}\text{I}$.

- Suero estándar liofilizado, cuyo valor Thyopac-3 está calibrado y sirve de referencia para establecer el valor Thyopac-3 de los sueros en estudio.

3.4.3.2.- Procedimiento seguido en la valoración

Los componentes del equipo de reactivos deben hallarse a temperatura ambiente antes de proceder al test.

El suero estándar liofilizado se reconstituye añadiendo 1,0 ml de agua destilada y dejando disolver a temperatura ambiente.

El suero problema se descongela hasta alcanzar la temperatura ambiente. A los viales conteniendo solución tamponada de triiodotironina - ^{125}I en suspensión con gránulos adsorbentes, se les añade 0,1 ml del nuevo estándar de referencia o 0,1 ml del suero problema. Se realiza siempre por triplicado.

Una vez añadido cada suero en cada vial se mezcla al menos durante 10 minutos realizándose simultáneamente el proceso con los sueros estándar y problema. El rotador debe invertir los tubos cada dos o tres segundos. En este proceso se produce la saturación de los lugares de unión libres de las proteínas séricas por el T_3^{125}I .

El tiempo de contaje ha sido elegido de modo que se acumulen al menos 10.000 cuentas por lo cual ha sido suficiente un tiempo de 40 segundos.

El valor Thyopac-3 del suero estándar viene indicado en cada equipo de reactivos.

3.4.3.3.- Cálculos

El valor Thyopac-3 de cada suero problema, se calcula según la fórmula:

Valor del Thyopac-3 del suero desconocido % =

$$= \frac{\text{cuentas suero problema}}{\text{cuentas suero estándar}} \times \text{Valor Thyopac-3 suero estándar}$$

3.4.3.4.- Reproducibilidad intraensayo

Se ha realizado el estudio de la reproducibilidad intraensayo, repitiendo 10 veces la valoración de un mismo suero en un solo ensayo. Se han obtenido los resultados:

140,64

136,12

139,30

137,40

(continuación)

	136,80
	137,80
	140,06
	139,00
	136,90
n	10
m	137,86
s	1,84
CV	1,33%

3.4.3.5.- Reproducibilidad interensayo

Para establecer la reproductibilidad interensayo se ha determinado, repetidas veces, el índice de captación de T_3 en tres sueros con distinta capacidad de captación y ensayos sucesivos.

Los resultados obtenidos han sido:

Suero 1	Suero 2	Suero 3
67,91	103,36	137,86
71,06	108,40	140,73
71,21	105,37	139,66
72,08	108,52	131,22

(continuación)

	Suero 1	Suero 2	Suero 3
	69,68	108,28	139,15
			135,92
n	5	5	6
m	70,39	106,79	137,42
s	1,63	2,32	3,46
CV	2,32%	2,18%	2,56%

La reproductibilidad del método es suficiente para fines diagnósticos.

3.4.3.6.- Efecto de la congelación

Se ha efectuado una prueba en la que una alícuota de suero se valora tras un proceso de congelación, mientras que otra alícuota del mismo suero se valora tras un proceso de congelación, descongelación y nueva congelación.

Esta prueba se ha realizado en ensayos sucesivos obteniéndose los siguientes resultados:

Congelación	doble congelación
103,36	106,09
108,40	102,96

(continuación)

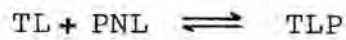
	Congelación	Doble congelación
	105,37	111,26
	108,52	106,31
	108,28	101,45
n	5	5
m	106,79	105,61
s	2,32	3,77

De los resultados se deduce que no existe diferencia significativa en sueros que han sufrido un proceso de doble congelación.

3.4.4.- Determinación del índice de tiroxina libre (ITL)

Mientras que el test de captación de T_3 nos da una medida de los lugares de ligazón de la tiroxina que se hallan desocupados, los resultados vienen afectados no sólo por la cantidad de T_4 circulante, sino también por la concentración de las proteínas transportadoras de tiroxina. La denominación del "índice de tiroxina libre", utilizando el test del índice de captación de T_3 y los valores séricos de T_4 , permiten dar unos índices más exactos de la función tiroidea, ya que nos da un conocimiento de la concentración de T_4 libre.

Este hecho es debido a que la tiroxina total del suero se halla en un 99,96% ligada a proteína, hallándose la T_4 libre y ligada en equilibrio, de acuerdo con:



donde:

TL = tiroxina libre

PNL = proteínas no ligadas

TLP = tiroxina ligada a estas proteínas

Según la ley de acción de masas, tenemos:

$$\frac{TL \times PNL}{TLP} = K$$

de donde:

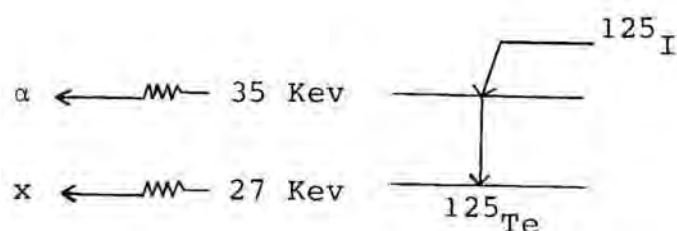
$$\frac{1}{4} TL = \frac{TLP}{PNL}$$

Al ser PNL proporcional al valor del índice de captación de T_3 y TLP igual a la concentración de T_4 total, podemos definir un INDICE DE TIROXINA LIBRE como:

$$ITL = \frac{\text{Valor de Thyopac-4}}{\text{Valor de Thyopac-3}} \cdot 100$$

3.4.5.- Cuantificación de las muestras por contaje por centelleo sólido

Los átomos de ^{125}I se desintegran siguiendo el esquema expuesto a continuación:



Este proceso ocurre en un espacio de tiempo muy corto y aparece como si en cada desintegración se emitiera una radiación única de baja energía (0,05 meV).

El poder de penetración de las radiaciones es directamente proporcional a su energía. Cuanto mayor es dicho poder de penetración, mayor también la probabilidad de que la radiación atraviese el centelleador (ya sea de tipo sólido, como los formados por ioduro sódico activado, o líquido) sin interactuar con él. Así, resulta que los isótopos emisores de radiaciones de energía elevada tienen una reducida eficiencia de contaje cuando su radiactividad se determina por el Sistema de Centelleo líquido. La escasa energía de las emisiones procedentes del ^{125}I hace que este isótopo pueda ser detectado por centelleo sólido con un grado de eficiencia aceptable.

3.4.5.1.- Fundamento

La muestra cuya radiactividad se pretende determinar, se dispone en el interior de viales adecuados de plástico de un volumen de 1,5 ml con un volumen de 1 ml de muestra radiactiva.

El detector de centelleo utilizado por nosotros consta básicamente de un cristal de NaI activado por talio y acoplado ópticamente con un fotomultiplicador.

El detector de centelleo debe su nombre a la propiedad que presentan algunas sustancias cristalinas de que al ser bombardeadas por fotones de alta energía, los remiten de nuevo, con una frecuencia muy inferior que se halla dentro del espectro visible.

El número de centros de emisión de fotones luminosos en el interior del cristal centelleador es directamente proporcional a la energía absorbida por el cristal, es decir, que la cantidad total de luz que emite el cristal dependerá de la mayor o menor energía de la radiación absorbida.

Para transformar los fotones luminosos en impulsos eléctricos, se utiliza un fotomultiplicador, que básicamente consta de un fotocátodo, que emite electrones al incidir sobre él un fotón luminoso y de una serie de electrodos denominados diodos que multiplican la corriente inicial de electrones del fotocátodo. Cada fotón absorbido por

el cristal produce un impulso de corriente en el fotomultiplicador. Este impulso depende de la mayor o menor energía absorbida por el cristal con independencia de la frecuencia de los estímulos.

Al detector de centelleo le acompaña una fuente de alta tensión para la alimentación de los diodos del fotomultiplicador. También un discriminador de impulsos que permite seleccionar el isótopo que se desea detectar. Un contador de impulsos y de tiempo nos da los resultados en forma digital y en cuentas por segundo para el cálculo de la intensidad del radioisótopo.

El contaje radiactivo se ha realizado con un contador Gamma, marca WILJ. El recuento máximo en el contador es de 10^6 cps, con unos tiempos de contaje de 10,40 y 200 segundos. La lectura es automática en cps. El contaje de fondo no ha superado nunca los 10 cps.

3.4.5.2.- Error de contaje

La desintegración de una muestra radiactiva es un proceso de azar: no puede afirmarse que un átomo de dicha muestra se desintegrará en un tiempo determinado. El "decay rate" únicamente puede establecerse considerando el efecto medio de millones de átomos. Ello implica, no obstante, que cuando se considere un período corto, se observaran variaciones en el número de desintegraciones producidas. Es

decir, que si la razón de desintegración de una muestra radiactiva determinada es, como promedio, de 100 dpm, en una observación de un minuto pueden registrarse efectivamente 100 dpm, pero es más probable que se observe un número alrededor del citado (115,116). Esto significa que una observación aislada del número de desintegraciones está asociada a cierto grado de inexactitud.

Puesto que las cpm registradas en cualquier medida están directamente relacionadas con las dpm producidas, las consideraciones anteriores pueden aplicarse también al número de cuentas registradas.

Sin embargo, la exactitud de una medida puede mejorarse aumentando el número de cuentas acumuladas de modo que, cuanto mayor sea éste, más se aproximará al "número verdadero".

Si se realiza un elevado número de contajes de una misma muestra, se obtiene una distribución de Poisson. En este tipo de distribución sabemos que la desviación estándar viene dada por \sqrt{N} (siendo N el número de cuentas observadas). Cuando N no es muy pequeño la distribución de Poisson puede considerarse como una distribución normal de desviación estándar \sqrt{N} . Por lo tanto, 2/3 de las observaciones estarán comprendidas entre el valor observado $\pm \sqrt{N}$; el 95% de las mismas entre $N \pm 2 \sqrt{N}$ y el 99% entre $N \pm 3 \sqrt{N}$.

En la tabla XV se relaciona el número de cuentas que debe acumularse para verificar un contaje con un grado de precisión (o error) prefijado.

En nuestras experiencias hemos realizado los contajes con un error máximo del 1,95% (límites de confianza del 95%), es decir, en cada una de las muestras se observaron, como mínimo, 10.000 cuentas. Con el fin de conseguir que las muestras con menor actividad dieran dicho número de cuentas, y teniendo en cuenta la eficiencia de contaje, cada una de las muestras se ha sometido a un tiempo necesario para acumular dichas cuentas.

TABLA XV
RELACION ENTRE CUENTAS OBSERVADAS Y ERROR
DE CONTAJE

Cuentas observadas (N)	Desviación Estándar (\sqrt{N})	% ERROR	
		límites de confianza 68%	95%
100	10,0	10,00	19,50
1000	31,6	3,20	6,20
10000	100,00	1,00	1,95
100000	316,0	0,32	0,62
1000000	1000,0	0,10	0,20

3.4.5.3.- Cálculo de la eficiencia del contaje

Sabiendo que 1 μ Ci equivale a 2.22×10^6 dpm (desintegraciones por minuto que produce 1 g de radio), podemos conocer la actividad de la muestra en d.p.m.

A partir de estos datos se calcula la eficiencia de contaje según:

$$E = \frac{\text{c.p.m.} - \text{c.p.m. de fondo}}{\text{d.p.m.}} \cdot 100$$

La eficiencia de contaje en nuestro caso ha sido del 57%.

3.4.5.4.- Contaje con gamma viales

Recientemente se ha descrito un sistema de contaje de emisiones por centelleo líquido en el que la muestra radiactiva no está en contacto directo con el líquido de centelleo. Para ello se precisan unos viales especiales en los que el líquido de centelleo se sitúa alrededor de un pequeño tubo que contiene la muestra radiactiva, cuya actividad se desea determinar. El líquido actúa, en este caso, como los cristales de ioduro sódico activado utilizados en el centelleo sólido. Este sistema posibilita el contaje de muestras acuosas sin necesidad de solubilizantes en el líquido de centelleo. Por otra parte, la duración del líquido es indefinida si el vial se encuentra

convenientemente cerrado para evitar pérdidas por evaporación.

Los primeros intentos de utilización de este sistema de contaje con líquidos de centelleo de composición parecida a los que se utilizan para detectar emisiones, dieron eficiencias muy bajas.

ASHCROFT (10) consiguió elevar la densidad electrónica del líquido de centelleo mediante la adición de un material de alto número atómico (tetrabutyl-estaño) con lo que aumenta la probabilidad de que un rayo sea absorbido en la solución e interaccione con ella.

Se ha descrito (10, 101) que la eficiencia de contaje, en este caso, es función del volumen de muestra radiactiva y del volumen de líquido de centelleo contenido en el vial, alcanzando valores comprendidos entre 45 y 71%.

Hemos ensayado este procedimiento de contaje utilizando viales para centelleo líquido de Nuclear Chicago, basados en la descripción de ASHCROFT (10).

Con esta técnica conseguimos eficiencias del 43%, inferiores a las obtenidas con el método de contaje directo.

El contador de centelleo líquido que se ha utilizado para esta experiencia es el MARCK II de Nuclear Chicago.

El sistema de detección de partículas utiliza un circuito por coincidencia, lo que permite reducir considerablemente el conteo de fondo. Dicho circuito está formado por dos fotomultiplicadores situados uno a cada lado de la muestra y posee un dispositivo electrónico tal que solo se registran los impulsos que llegan simultáneamente a ambos fotomultiplicadores.

3.5.- TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

3.5.1.- Consideraciones generales

La variabilidad que presentan las especies biológicas hace que se tengan que tratar los resultados obtenidos con un criterio estadístico unificado que permita evaluar si las variaciones observadas pueden o no ser consideradas fruto de la dispersión biológica (218).

3.5.2.- Indices del grado de dispersión de los resultados experimentales

3.5.2.1.- Significado y cálculo de la desviación estándar

La desviación estándar (s) constituye un índice para evaluar la variabilidad individual de los resultados en el grupo de población estudiado. Representa el conjunto de desviaciones de los valores individuales respecto a su media.

Este dato es imprescindible para realizar la comparación de los valores de un parámetro entre dos o más grupos.

La desviación estándar puede ser estimada por la siguiente fórmula:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n - 1}} \quad (1)$$

siendo:

s = la desviación tipo o raíz cuadrada de la varianza.

$\sum (x_i - m)^2$ = suma de los cuadrados de las diferencias entre cada uno de los valores de la serie y la media aritmética de los mismos.

n = número de valores observados.

La única condición necesaria para aplicar esta fórmula es que el número "n" sea > que 10, debiendo aplicar en otro caso la corrección de SHEPPARD.

3.5.2.2.- Significado y cálculo del error estándar o desviación estándar de la media

La desviación estándar de la media constituye una medida de la variabilidad de los valores medios que se tienen cuando se estudian distintos grupos de una misma población.

Está relacionada con la descrita en el apartado anterior por la expresión:

$$\epsilon \hat{\sigma}_{s_m} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

por lo que podemos escribir:

$$\epsilon \hat{\sigma}_{s_m} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n(n-1)}} \quad (2)$$

Las condiciones de aplicación son las siguientes:

Si los valores estudiados no siguen la ley normal, "n" debe ser superior a 30. Si los valores transformados o no, siguen la ley normal "n" puede ser tan pequeño como se quiera.

3.5.3.- Límites fiduciales

3.5.3.1.- Cálculo de los límites de confianza de una media observada

La media, m, de n valores observados puede proporcionarnos una información sobre su valor real en la población de la que procede el grupo estudiado, siempre que aceptemos, a priori, límites de confianza de una media observada. Dichos límites están tanto más alejados entre sí cuanto mayor sea la probabilidad de acertar que se desee.

El número de valores observados es menor que 30 ($n < 30$)

En este caso el valor medio observado (m) está relacionado con el valor medio real (μ) por la siguiente expresión:

$$\mu = m \pm t s_m$$

siendo s_m la desviación estándar de la media, podemos escribir:

$$\mu = m \pm t \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

donde:

μ = valor real de la media.

m = media observada o experimental.

t = constante de Student.

$\frac{s}{\sqrt{n}}$ = error estándar o desviación estándar de la media.

La constante de Student es una constante tabulada en función de los grados de libertad y de la probabilidad de acertar que se desee. Suele aceptarse un riesgo de error (α) del 5%, lo que equivale a un 95% de probabilidades de acertar (P). El valor de t , entonces, depende únicamente de los grados de libertad que, para una serie de n valores, es igual a $(n - 1)$.

Para poder utilizar la expresión (3) en el cálculo de los límites de confianza de una media es preciso que el carácter estudiado tenga una distribución normal en la población, es decir, que representando en abscisas los distintos valores de la variable y en ordenadas su frecuencia, se obtenga una curva gaussiana. En este caso, el valor más frecuente (moda) coincide con el valor medio.

El número de valores observados es superior a 30 ($n > 30$)

La observación de una media (m) en una muestra de n observaciones (donde $n > 30$) permite asignar a la media desconocida el intervalo de confianza de:

$$\mu = m \pm \epsilon \frac{s}{\sqrt{n}}$$

donde:

ϵ = constante tabulada en función de la probabilidad de acertar que se desee.

s = desviación estándar estimada a partir de los valores de la muestra.

Los intervalos de confianza anteriormente descrito concier~~n~~en a un valor medio e interesan, sobre todo, cuando se verifica la comparación de grupos.

3.5.3.2.- Cálculo de los límites de confianza para un sujeto

Cuando el caracter estudiado está distribuido en la población siguiendo la ley normal, el intervalo de confianza para un sujeto puede establecerse mediante la siguiente relación:

$$x = m \pm \epsilon s$$

donde ϵ y s son iguales a las descritas en el apartado anterior.

Este intervalo concierne a un individuo y permite detectar los estados patológicos, cuando el valor obtenido para un sujeto se encuentra fuera del intervalo de confianza calculado a partir de los valores obtenidos en los individuos normales.

Un diagnóstico de este tipo tiene en principio dos riesgos:

- a) Considerar como enfermo a un sujeto normal. Este riesgo se conoce y se acepta. Se llama riesgo de primera especie alfa o también probabilidad de error "P".
- b) Considerar como normal a un sujeto enfermo, este riesgo es desconocido salvo si se sabe la distribución del caracter estudiado en el grupo de sujetos enfermos. Este riesgo llamado de segunda especie o beta es tanto mayor cuanto menor sea el de primera especie.

Según estas consideraciones es preferible escoger un riesgo mayor con el fin de disminuir beta en el sentido de que es menos grave considerar como enfermo a un sujeto sano, error que otras pruebas pueden encargarse de desmentir, que considerar sano a un sujeto que es en realidad patológico.

3.5.4.- Criterios estadísticos aplicados

Siguiendo las orientaciones de SCHWARTZ (218), nosotros hemos sometido los resultados obtenidos a las pruebas estadísticas que describimos a continuación.

3.5.4.1.- Análisis de la posible significación de la diferencia entre dos medias

El análisis consiste en comparar las dos medias aplicando las fórmulas que se indican a continuación y distinguir si la diferencia encontrada debe ser considerada como fruto del azar o por el contrario dicha diferencia existe realmente. Debemos considerar dos posibilidades:

a) Si $n > 30$, la comparación se efectúa con la ayuda de las tablas de la variable reducida $/\epsilon/$ aplicando la fórmula siguiente:

$$/\epsilon/ = \frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{s_a^2}{n_a} + \frac{s_b^2}{n_b}}}$$

siendo:

n_a = el número de sujetos del grupo A

n_b = el número de sujetos del grupo B

s_a^2 = la estimación de la varianza del grupo A

s_b^2 = la estimación de la varianza del grupo B

El criterio de aceptación para un riesgo aceptado del 5% es el siguiente:

si $t > 1,96$ la diferencia es significativa y P indica el grado de significación.

si $t < 1,96$ la diferencia encontrada no es significativa.

b) Si $n < 30$, la fórmula a aplicar es la que se indica a continuación:

$$t = \frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{s_a^2}{n_a} + \frac{s_b^2}{n_b}}}$$

donde:

m_a = media del grupo A

m_b = media del grupo B

n_a = número de sujetos del grupo A

n_b = número de sujetos del grupo B

s^2 = estimación de la varianza común cuyo valor se obtiene por la siguiente expresión:

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - m_a)^2 + (x_i - m_b)^2}{n_a + n_b - 2}$$

donde:

$(x_i - m_a)^2$ y $(x_i - m_b)^2$ = suma de los cuadrados de las diferencias entre cada uno de los valores x_i y la media de su conjunto respectivo m_a ó m_b

Para aplicar esta fórmula es necesario por una parte que las distribuciones de los conjuntos de donde proceden las medias, sean normales y por otra que ambos conjuntos tengan la misma varianza.

Si llamamos t' al valor tabulado teniendo en cuenta el riesgo consentido y los grados de libertad ($n_a + n_b - 2$), el criterio de significación es el siguiente:

Si $|t| < t'$ (para una probabilidad de acertar del 95%),
 $P = 0,05$ y $n_a + n_b - 2$ grados de libertad,
 la diferencia entre los dos valores medios
 NO ES SIGNIFICATIVA.

Si $|t| > t'$ (para una probabilidad de acertar del 95%),
 $P = 0,05$ y $n_a + n_b - 2$ grados de libertad, la
 diferencia entre los valores medios ES SIGNI-
 FICATIVA.

Si $|t| > t'$ (para una probabilidad de acertar del 99%),
 $P = 0,001$ y $n_a + n_b - 2$ grados de libertad, la
 diferencia entre ambos valores medios ES ALTA-
 MENTE SIGNIFICATIVA.

Conviene puntualizar que una ausencia de significación no es en principio, un resultado absoluto y que en otras condiciones experimentales es posible observar una diferencia significativa; de modo que es preferible hablar de la imposibilidad de demostrar una diferencia significativa en las condiciones experimentales concretas más que referirse a una ausencia de significación.

Por el contrario si se observa una diferencia significativa entre dos medias, aún cuando el número de casos recogidos sea muy pequeño, este dato tiene valor absoluto de modo que en otras condiciones experimentales se podrá como máximo aumentar el grado de significación pero nunca observar una ausencia de significación.

3.5.4.2.- Coeficiente de correlación y recta de regresión

Cuando la relación (x,y) no es lineal, interesa por razones de precisión e interpolación convertirla en lineal. Para conseguirlo se pueden operar transformaciones sobre "x", sobre "y" o sobre ambas variables. En caso de que la curva obtenida sin cambio de variable sea de tipo sigmoideo o exponencial, la linearización puede conseguirse expresando los porcentajes en "logits" y las dosis en log. de "x".

En todos los casos, antes de efectuar los cálculos conviene asegurarse de que los puntos obtenidos se sitúan sobre una recta. Esta tendencia a la alineación se mide por el

coeficiente de correlación "R" cuyo cálculo, cuando se trata de problemas de regresión, es decir, cuando una de las variables toma unos valores determinados mientras la otra puede tomar cualquier valor, es el siguiente:

$$R = \frac{\sum (x - m_x) (y - m_y)}{\sqrt{\sum (x - m_x)^2 \sum (y - m_y)^2}}$$

El valor obtenido se compara con un valor teórico tabulado según el riesgo aceptado y los grados de libertad que en este caso son $(n - 2)$ siendo n el número de pares de valores.

El criterio de significación es el siguiente:

Si el valor hallado R es menor que el teórico para un riesgo del 5%, no se puede hablar de una correlación significativa.

Si el valor hallado está comprendido entre los valores teóricos de R para un riesgo del 5% al 1%, la correlación es significativa.

Si el valor hallado de R es mayor que el valor teórico correspondiente a un riesgo del 1%, la correlación es muy significativa.

Una vez comprobada la correlación existente entre los puntos, se calcula la ecuación de la recta que mejor se ajuste a dichos puntos.

La ecuación es la siguiente:

$$y = mx + b$$

donde:

y = porcentaje expresado en "logits"

x = log. de la dosis

m = pendiente de la recta cuyo cálculo viene dado por la siguiente expresión:

$$m = \frac{y - m_y}{x - m_x}$$

3.5.5.- Estudio de las distribuciones numéricas: pruebas de normalidad

3.5.5.1.- Prueba gráfica de normalidad

Para comprobar la distribución de los valores numéricos hallados se ha utilizado el método gráfico descrito por SCHWARTZ (218).

Este método, se basa en que, cuando una variable X tiene una distribución normal, la ley de probabilidades acumuladas es una curva sigmoidea que puede ser transformada en recta mediante un cambio de escala en el eje de ordenadas. Esta transformación gráfica recibe el nombre de anamorfosis y la recta obtenida se denomina recta de Henry.

El procedimiento consiste en:

- a) Calcular para cada individuo el valor de la variable transformada ($x' = \log. x$).
- b) Agrupar dichos valores en intervalos iguales.
- c) Calcular la frecuencia relativa que corresponde a cada intervalo.
- d) Representar en la escala de anamorfosis las frecuencias acumuladas relativas frente al intervalo correspondiente.

3.5.5.2.- Prueba de KOLMOGOROV

Para verificar la hipótesis de la población origen de una muestra, se ha utilizado la prueba de KOLMOGOROV (43).

La prueba se utiliza cuando la variable aleatoria estudiada es cuantitativa continua.

El análisis consiste en probar si la muestra procede de una población normal a la que denominamos distribución teórica, de media m y varianza S^2 . Para ello se calculan las diferencias D_i que hay entre los porcentajes acumulados P_i correspondientes a los valores x_i del carácter observados en la muestra y los porcentajes acumulados S_i correspondientes al mismo valor x_i en el supuesto de que dicha muestra siguiese una ley normal $N(m, S^2)$.

Estas diferencias $d_i = P_i - S_i$ son un índice de la divergencia entre la distribución empírica y la distribución teórica. Dichas referencias serán en valor absoluto tanto mayores cuanto mayor sea la discrepancia entre ambas distribuciones.

Una vez conocidas las diferencias máximas D_i de la población estudiada se lleva a unas tablas tabuladas que da los valores límites de estas diferencias para riesgos de primera especie del 5% y del 1% para diferentes tamaños de la muestra. $D(n, \alpha)$

$$D_i = |P_i - S_i| \text{ máx}/100$$

$D_i \leq D(n, \alpha)$ nada se opone en aceptar la normalidad de la población origen de la muestra.

$D_i > D(n, \alpha)$ se rechaza la hipótesis de normalidad de la población origen con riesgo.

El valor límite $D(n, \alpha)$ viene dado por la tabla de MASSEY, cuando se conocen los parámetros (m, S^2) de la población origen.

El valor límite $D(n, \alpha)$ viene dado por la tabla de LILLIEFORS cuando los parámetros de la población origen son estimados a partir de la media \bar{x} y de la varianza S^2 observadas en la muestra.

En nuestro estudio se disponía de distintas muestras de tamaño n , en la que se ha estudiado una variable aleatoria \bar{x} , sin conocer los parámetros media m y varianza S^2 de la distribución teórica. Para esto se aplica la prueba descrita, utilizando la media \bar{x} y la varianza s^2 observadas en la muestra como estimación de los parámetros (m, S^2) de la población. Se conoce la ley de probabilidad de las diferencias D_i máximas, cuando las muestras proceden de una población normal, cuyos parámetros han sido estimados a partir de la media x y de la varianza s^2 observadas en la muestra de tamaño n . La tabla de LILLIEFORS da los valores límites de estas diferencias, en función del tamaño n de la muestra y de los riesgos de primera especie del 5% y del 1%.

3.5.6.- Cálculo estadístico

El cálculo estadístico se ha efectuado con la ayuda de una calculadora electrónica programable con registro de datos impresos HEWLETT PACKARD modelo 91008. Se han utilizado los programas correspondientes a cada uno de los tests que nos interesan.

4.- RESULTADOS

4.1.- CONTROLES

4.1.1.- Niveles séricos de T_3 en función de la edad

Para el estudio de los resultados obtenidos en la determinación de T_3 en 56 niños sanos se han establecido los grupos ya descritos en el apartado "Material y Métodos" en función de la edad. Los resultados obtenidos en cada grupo establecido, se hallan en las tablas XVI a XXII y en la fig. 11.

El estudio estadístico de los resultados en función de la edad ha puesto de manifiesto que los niveles de T_3 en niños con edades comprendidas entre 0,8 y 3 meses, son significativamente mayores que los correspondientes a los demás grupos, tanto al considerar estos grupos aislados, como referido a la totalidad de la población (Tabla XXIII).

En las tablas citadas puede observarse que a partir de los 4 meses existe una disminución paulatina de la T_3 sérica que pasa desde niveles de $2,14 \pm 0,21$ ($m \pm \epsilon$) ng/ml a los 4 meses hasta $1,79 \pm 0,08$ ($m \pm \epsilon$) a los 42 meses. Sin embargo, la diferencia entre los valores obtenidos a partir de los 4 meses hasta los 42 no es estadísticamente diferente.

No hemos encontrado correlación entre los niveles de T_3 y la edad. Sin embargo, efectuando un cambio de variables,

mediante un giro de los ejes de coordenadas de 45° y según las expresiones trigonométricas:

$$X = x \cos \beta + y \operatorname{sen} \beta$$

$$Y = y \cos \beta - x \operatorname{sen} \beta$$

Hemos obtenido un coeficiente de regresión de 0,9995 y la recta de regresión que forman estos puntos (Fig. 12).

En el grupo de niños sanos estudiados por nosotros, el valor normal de T_3 sérica oscila entre 1,07 y 2,91 - (1,99 \pm 0,92 (m \pm 2S) ng T_3 /ml), excluyendo los niños que se hallaban en el período de 0,8 a 3 meses.

TABLA XVI

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN EL GRUPO CONTROL DE RECIEN NACIDOS (0 a 0,33 MESES).

NoCASO	T_3 ng/ml	T_4 μ g/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,07	17,35	95,43	18,18
2	2,48	19,30	101,28	19,06
3	1,89	12,64	102,46	12,33
4	2,06	-	96,61	-
5	2,00	-	-	-
6	2,75	-	-	-
7	1,77	13,42	97,63	13,75
8	2,21	14,43	99,90	14,40
m	2,15	14,43	98,88	15,54
s	0,32	2,80	2,76	2,90
e	0,11	1,25	1,13	1,29
et ¹	0,27	3,21	2,90	3,60

¹t para $p = 0,05$

TABLA XVII

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN CONTROLES DESDE 0,8 a 3 MESES.

NºCASO	T_3 ng/ml	T_4 µg/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,72	8,64	119,43	7,23
2	-	9,63	116,40	8,27
3	3,18	12,63	121,40	10,40
4	2,36	8,93	116,58	7,76
5	2,73	10,10	122,50	8,24
6	1,86	11,82	124,31	9,51
7	2,80	8,64	116,07	7,45
8	2,80	11,42	109,04	10,47
9	3,50	10,34	-	-
10	1,90	10,70	131,09	8,17
11	2,87	9,48	123,09	7,70
12	3,31	10,94	124,96	8,75
m	2,73	10,27	120,53	8,54
s	0,52	1,28	5,67	1,12
ε	0,16	0,36	1,70	0,33
εt	0,35	0,81	3,81	0,75

TABLA XVIII

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN CONTROLES DESDE 4 a 6 MESES.

NºCASO	T_3 ng/ml	T_4 µg/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,43	8,64	113,72	7,60
2	-	-	116,31	-
3	-	-	-	-
4	1,31	-	118,08	-
5	1,99	12,82	120,58	10,63
6	1,86	10,63	108,13	9,83
7	1,94	7,44	114,67	6,49
8	2,18	12,22	112,93	10,82
9	-	7,38	115,19	6,41
10	1,96	9,31	120,90	7,70
11	3,46	8,80	119,41	7,37
m	2,14	9,65	115,99	8,35
s	0,62	2,05	3,94	1,79
ε	0,21	0,72	1,24	0,63
εt	0,51	1,71	2,82	1,50

TABLA XIX

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN CONTROLES DESDE 7 a 12 MESES.

NºCASO	T_3 ng/ml	T_4 μ g/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,00	7,90	114,70	6,80
2	2,31	-	-	-
3	2,51	9,93	119,37	8,32
4	2,41	11,99	116,46	10,30
5	2,00	11,43	-	-
6	2,06	8,77	113,90	7,70
7	2,05	12,04	111,38	10,81
m	2,19	10,34	15,16	8,78
s	0,21	1,75	2,97	1,71
ε	0,07	0,71	1,33	0,76
Et	0,19	1,84	3,69	2,12

TABLA XX

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN CONTROLES DESDE 13 a 18 MESES.

NºCASO	T_3 ng/ml	T_4 µg/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	1,77	6,64	119,70	5,55
2	2,25	-	118,74	-
3	1,11	12,20	111,50	10,94
4	1,08	10,17	99,84	10,18
5	1,60	12,07	110,68	10,90
6	2,54	12,21	112,09	10,86
7	1,44	8,23	114,18	7,21
8	1,60	9,04	114,28	7,91
9	2,98	11,84	118,01	10,03
10	2,27	10,56	119,33	8,85
m	1,86	10,32	113,85	9,15
s	0,62	2,00	5,96	1,90
ε	0,19	0,66	1,88	0,63
εt	0,44	1,54	4,26	1,40

TABLA XXI

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN CONTROLES DESDE 19 a 24 MESES.

NºCASO	T_3 ng/ml	T_4 μ g/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,40	11,06	112,29	9,85
2	1,65	6,47	106,46	6,08
3	1,19	9,38	104,72	8,96
4	1,53	9,07	111,87	8,71
5	2,20	11,26	102,85	10,95
6	1,96	-	106,84	-
7	1,73	13,17	102,26	12,88
m	1,81	10,06	106,75	9,57
s	0,41	2,29	4,01	2,29
ϵ	0,15	0,93	1,51	0,93
ϵt	0,38	2,40	3,71	2,40

TABLA XXII

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN CONTROLES DESDE 25 a 42 MESES.

NO CASO	T_3 ng/ml	T_4 μ g/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	1,88	11,59	112,71	10,28
2	2,00	11,57	119,41	9,69
3	1,92	8,80	97,30	9,04
4	1,60	9,13	94,91	9,62
5	1,56	10,10	105,87	9,54
m	1,79	10,24	106,04	9,63
s	0,20	1,31	10,29	0,44
ϵ	0,08	0,58	4,6	0,19
ϵt	0,24	1,63	12,78	0,50

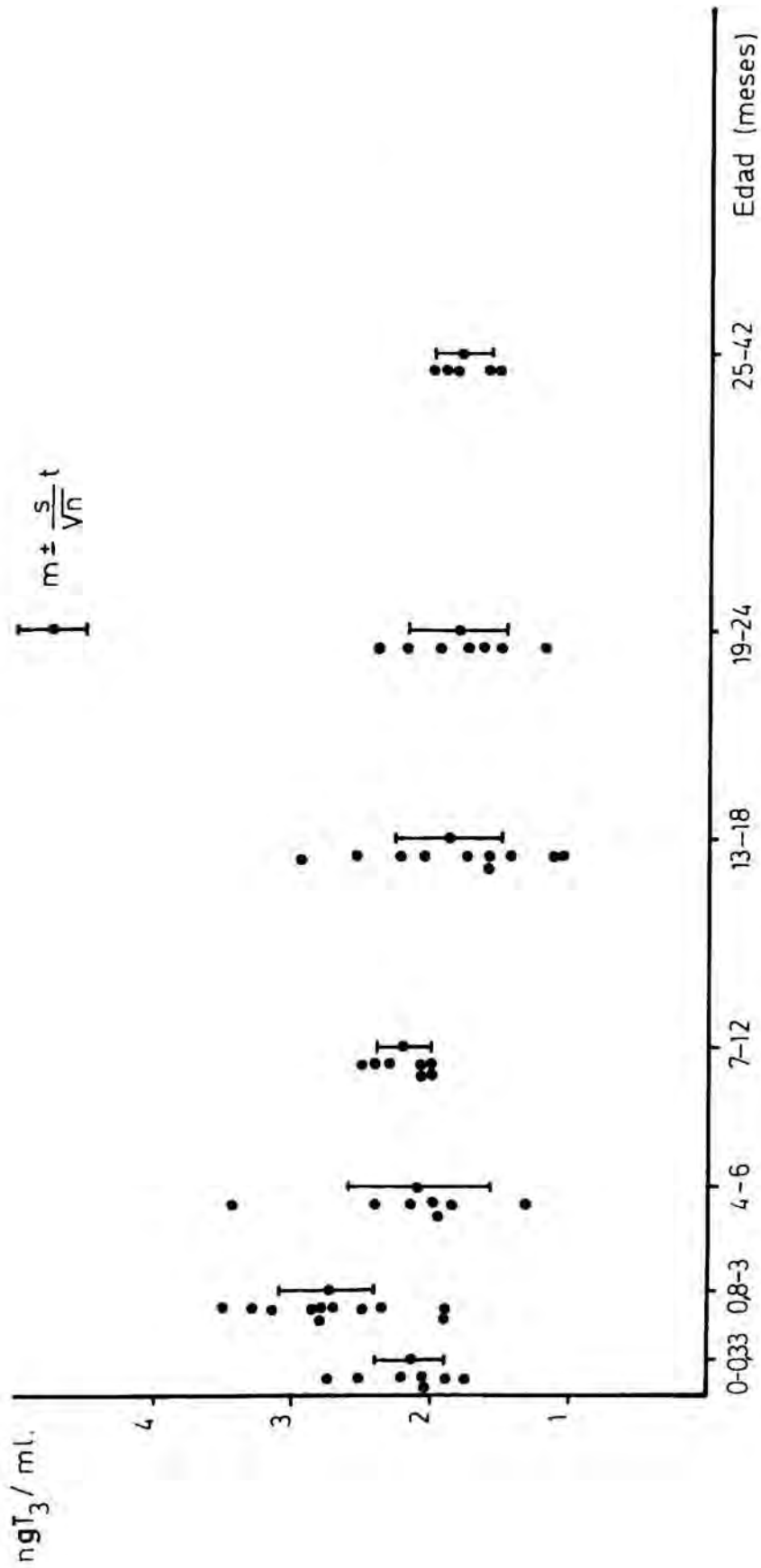


FIGURA 11 : Valores séricos de T₃ en el grupo de niños sanos.

TABLA XXIII

NIVELES SERICOS DE T₃: COMPARACION ESTADISTICA DEL GRUPO CONTROL DE 0,8 a 3 MESES (columna 2) FRENTE A LOS OTROS SEIS INTERVALOS DE EDAD Y TOTALIDAD DE POBLACION ESTUDIADA (columna 1).

DA (columna 1).

EDAD (meses)	m ₁	s ₁	n ₁	m ₂	s ₂	n ₂	t	p<
0 - 0,33	2,15	0,32	8	2,73	0,52	11	2,7826	0,05
4 - 6	2,14	0,62	8	2,73	0,52	11	2,2540	0,05
7 - 12	2,19	0,21	7	2,73	0,52	11	2,8330	0,05
13 - 18	1,86	0,62	10	2,73	0,52	11	3,4960	0,01
19 - 24	1,81	0,41	7	2,73	0,52	11	3,9502	0,01
25 - 42	1,79	0,20	5	2,73	0,52	11	3,8532	0,01
TOTAL	1,99	0,46	45	2,73	0,52	11	4,5462	0,001

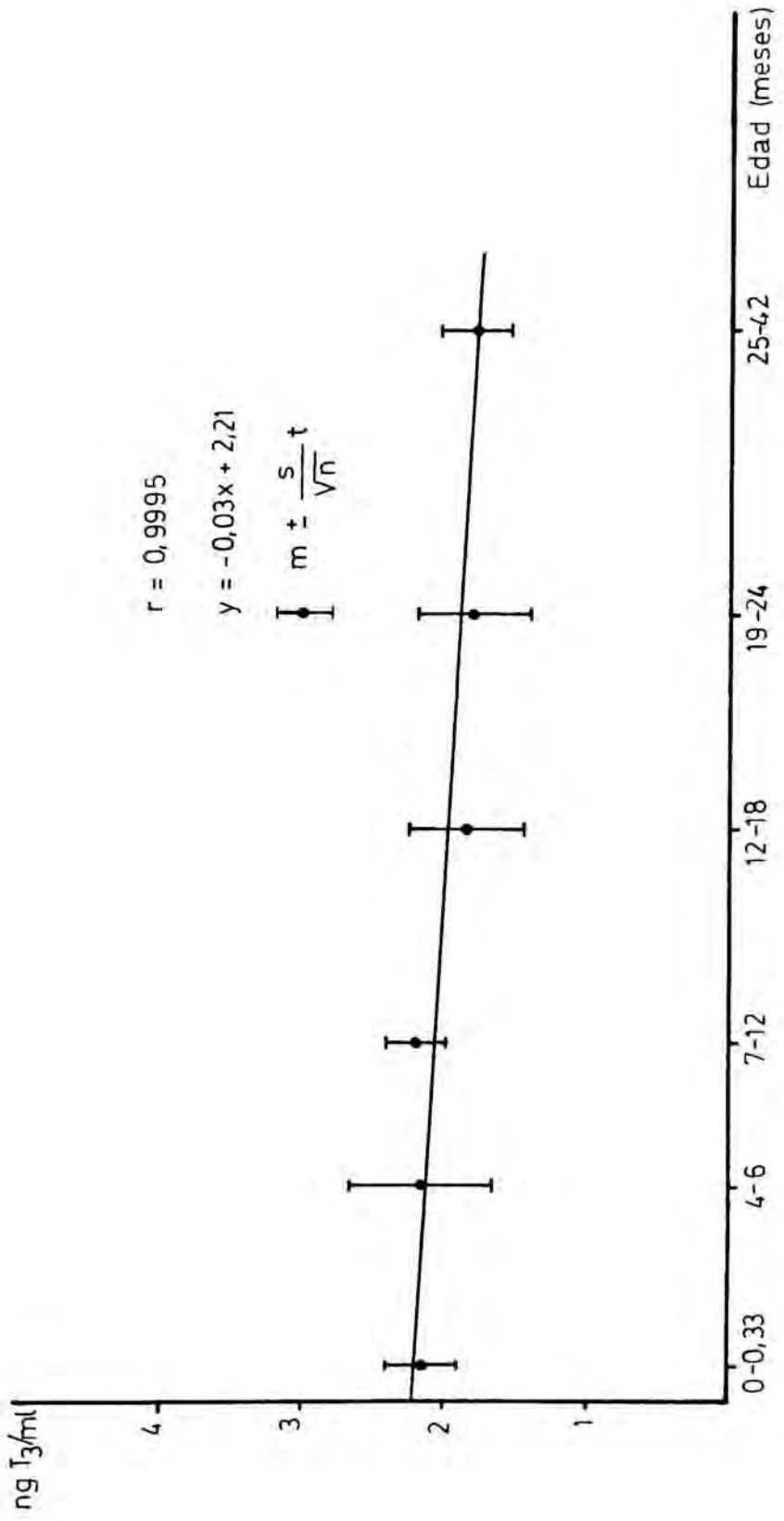


FIGURA 12 : Recta de regresión de los valores séricos de T₃ en niños sanos.

4.1.2.- Relación entre T_3 y el sexo de los niños sanos estudiados

Los resultados de la comprobación de los niveles de T_3 en función del sexo se resumen en la Tabla XXIV.

TABLA XXIV

COMPARACION DE LOS NIVELES DE T_3 SEGUN EL SEXO

	NIÑOS			NIÑAS			p >
	m	s	n	m	s	n	
T_3	2,05	0,55	33	2,26	0,64	23	0,05

4.1.3.- Niveles séricos de T_4 en función de la edad

Para el estudio de los resultados obtenidos en la determinación de T_4 en niños sanos se han establecido los grupos ya descritos en función de la edad. Los resultados obtenidos en cada grupo establecido, así como su representación gráfica, se hallan respectivamente en las tablas XVI a XXII y en la Fig. 13.

El estudio estadístico de los resultados en función de la edad ha puesto de manifiesto que los niveles de T_4 en niños

recién nacidos (0 a 0,33 meses), son significativamente mayores que los correspondientes a los demás grupos, tanto al considerar estos grupos aislados, como referido a la totalidad de la población (Tabla XXV).

En las tablas citadas puede observarse que a partir de los 0,8 meses hasta los 42 meses, los valores séricos de T_4 permanecen constantes.

No hemos hallado correlación entre estos valores y la edad. Al realizar la transformación trigonométrica de las variables correspondientes, hemos obtenido una recta de regresión con un coeficiente de 0,9949 (Fig. 14).

En el grupo de niños sanos estudiados por nosotros, el valor normal de T_4 oscila entre 6,71 y 13,59 ($10,15 \pm 3,44$ ($m \pm 2s$) $\mu\text{g}/100\text{ml}$), excluyendo el grupo de recién nacidos.

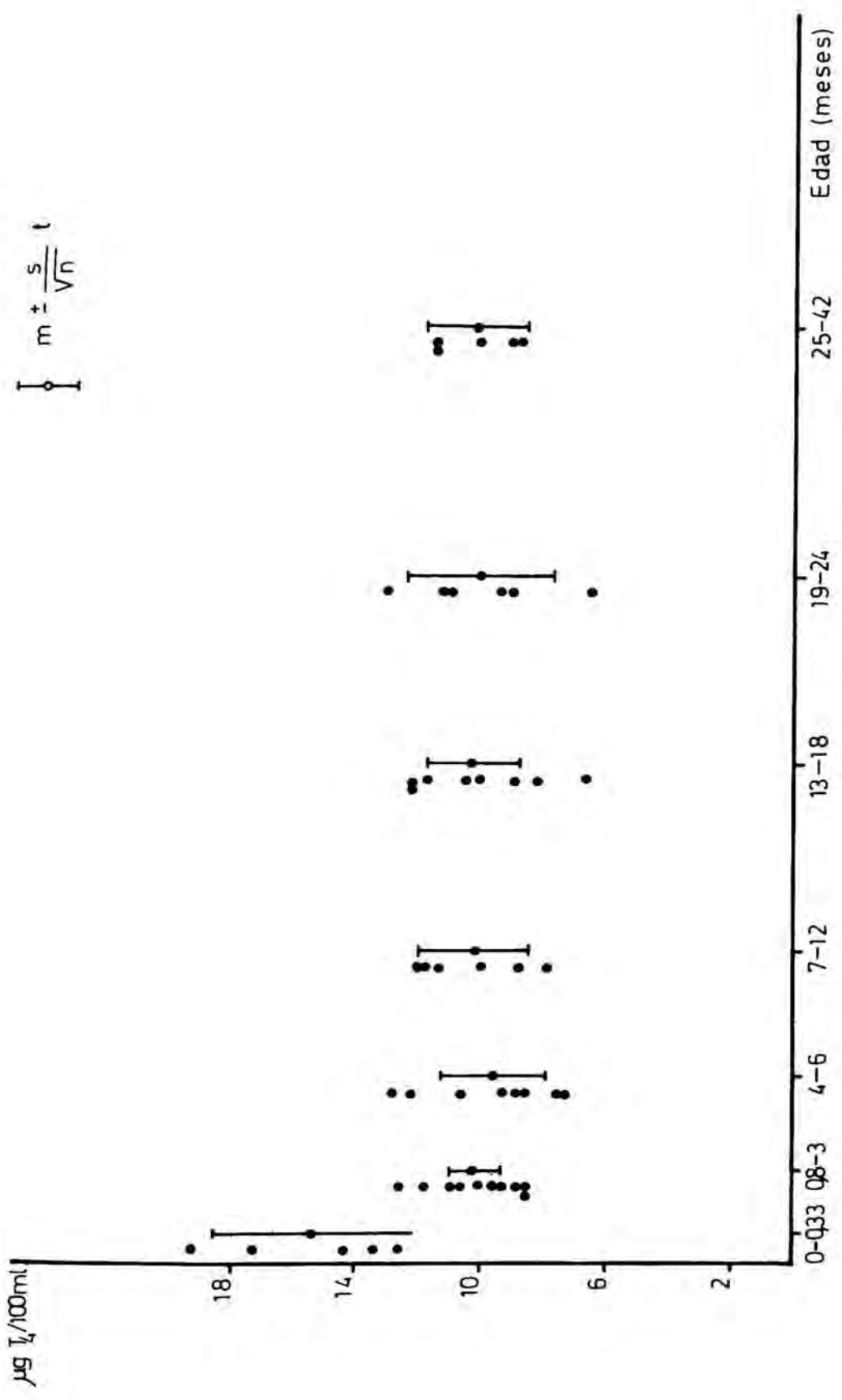


FIGURA 13 : Valores séricos de T₄ en el grupo de niños sanos.

TABLA XXV

NIVELES SERICOS DE T₄: COMPARACION ESTADISTICA DEL GRUPO CONTROL DE RECIEN NACIDOS (columna 2) FRENTE A LOS SEIS INTERVALOS DE EDAD Y TOTALIDAD DE POBLACION ESTUDIADA (columna 1).

EDAD (meses)	m ₁	s ₁	n ₁	m ₂	s ₂	n ₂	t	p<
0,8 - 3	10,27	1,28	12	15,43	2,8	5	5,3427	0,001
4 - 6	9,65	2,05	8	15,43	2,8	5	4,3133	0,01
7 - 12	10,34	1,75	6	15,43	2,8	5	3,6912	0,01
13 - 18	10,32	2,00	9	15,43	2,8	5	3,9870	0,01
19 - 24	10,06	2,29	6	15,43	2,8	5	3,5061	0,01
25 - 42	10,24	1,31	5	15,43	2,8	5	3,2967	0,05
TOTAL	10,15	1,72	46	15,43	2,8	5	6,1057	0,001

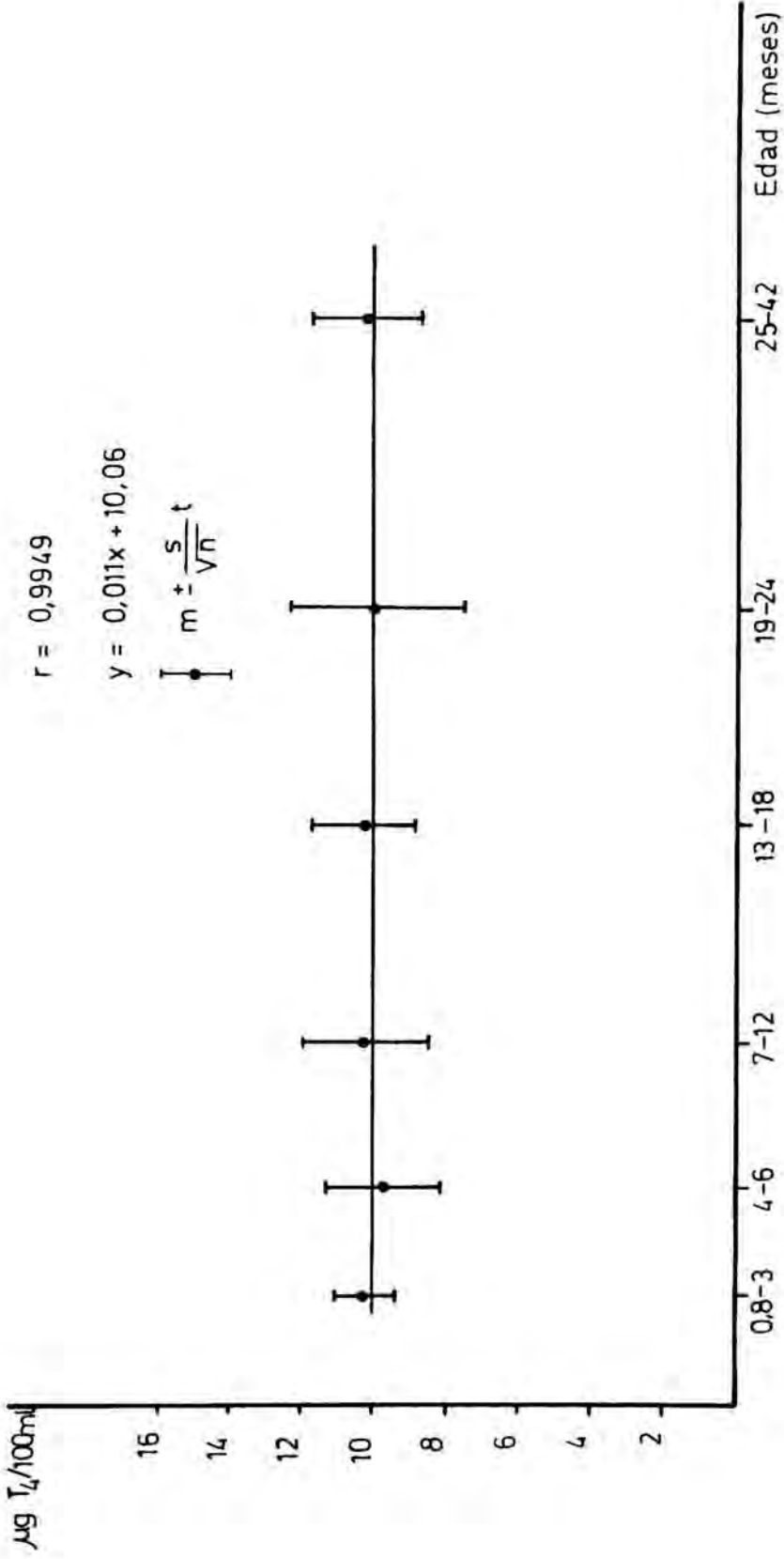


FIGURA 14 : Recta de regresión de los valores séricos de T₄ en niños sanos.

4.1.4.- Relación entre T_4 y el sexo de los niños sanos estudiados

Los resultados de la comparación de los niveles de T_4 en función del sexo se resumen en la Tabla XXVI.

TABLA XXVI

COMPARACION DE LOS NIVELES DE T_4 SEGUN EL SEXO

	NIÑOS			NIÑAS			p >
	m	s	n	m	s	n	
T_4	10,77	2,81	32	10,5	1,51	19	0,05

De la misma se deduce que la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa.

4.1.5.- Indice de captación de T_3 en función de la edad

Para el estudio de los resultados obtenidos en la determinación del índice de captación de T_3 en niños sanos se han establecido los grupos ya descritos en función de la edad. Los resultados obtenidos en cada grupo, así como su representación gráfica se hallan respectivamente en las

tablas XVI a XXII y en la Fig. 15.

El estudio estadístico de los resultados en función de la edad ha puesto de manifiesto que los índices de captación de T_3 se hallan significativamente disminuídos en el grupo de recién nacidos respecto a cada uno de los intervalos establecidos como referido a la totalidad de la población (Tabla XXVII).

En las tablas citadas puede observarse que a partir de los 0,8 meses hasta los 42 meses, estos índices disminuyen significativamente con respecto a la edad, existiendo correlación lineal entre los índices de captación de T_3 y la edad.

La recta de regresión obtenida viene en la Fig. 16, con un coeficiente de regresión de 0,9553.

En el grupo de niños sanos estudiados por nosotros el valor normal del índice de captación de T_3 oscila entre 99,39 y 128,79 ($114,09 \pm 14,7$ ($m \pm 25\%$)), excluyendo el grupo de recién nacidos.

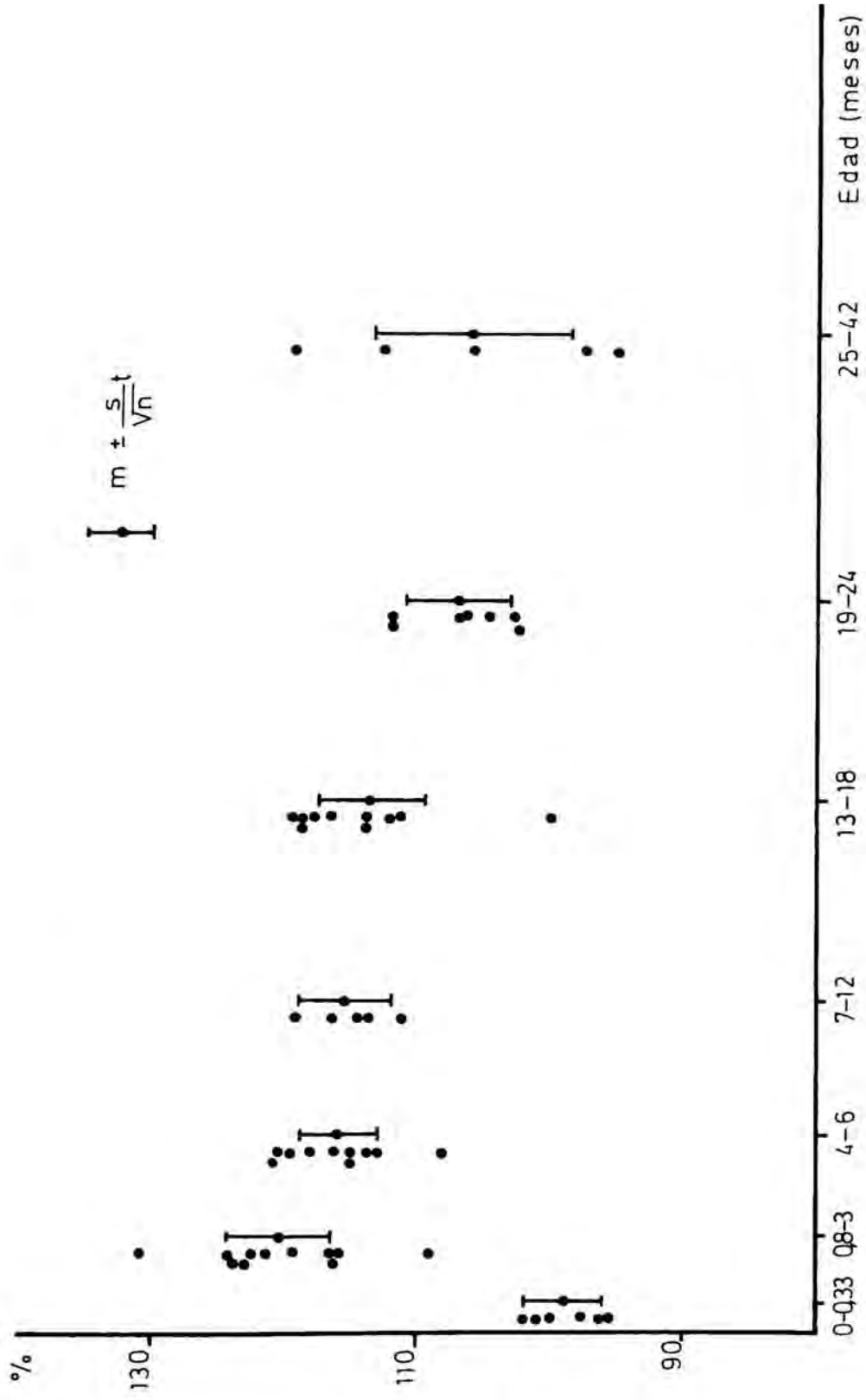


FIGURA 15 : Valores del índice de captación de T_3 en el grupo de niños sanos.

TABLA XXVII

INDICE DE CAPTACION DE T₃: COMPARACION ESTADISTICA DEL GRUPO DE RECIEN NACIDOS (columna 2) FRENTE A LOS SEIS INTERVALOS DE EDAD Y TOTALIDAD DE POBLACION ESTUDIADA (columna 1).

EDAD (meses)	m ₁	s ₁	n ₁	m ₂	s ₂	n ₁	t	p<
0,8 - 3	120,35	5,67	11	98,88	2,76	6	8,6403	0,001
4 - 6	115,99	3,94	10	98,88	2,76	6	9,2974	0,001
7 - 12	115,16	2,97	5	98,88	2,76	6	9,4162	0,001
13 - 18	113,85	5,96	10	98,88	2,76	6	5,7345	0,001
19 - 24	106,75	4,01	7	98,88	2,76	6	4,0444	0,01
24 - 42	106,04	10,29	5	98,88	2,76	6	1,6510	-
TOTAL	114,09	7,35	48	98,88	2,76	6	4,9895	0,001

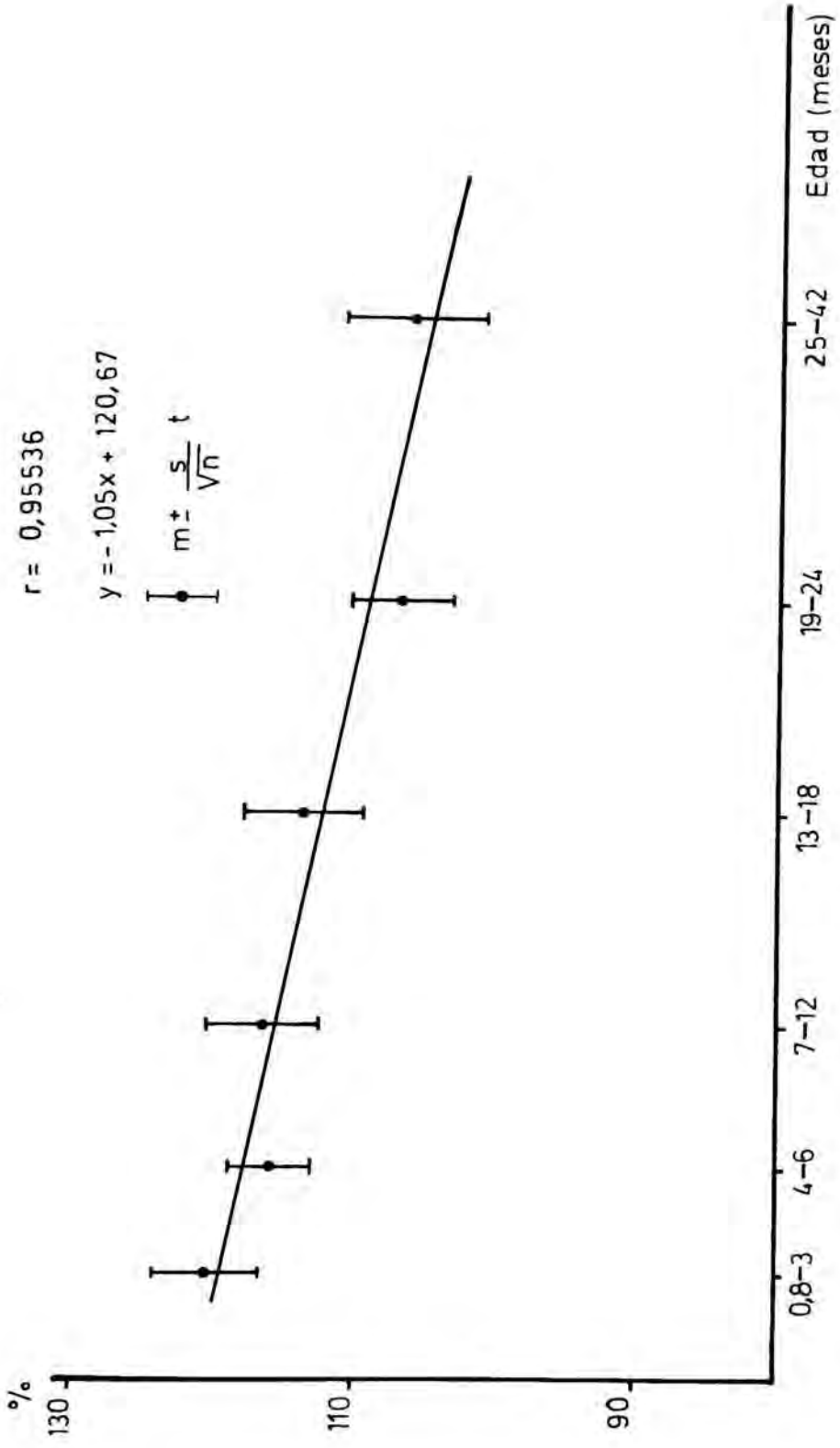


FIGURA 16 : Recta de regresión de los valores del índice de captación de T_3 en niños sanos.

4.1.6.- Relación entre el índice de captación de T_3 y el sexo de los niños sanos estudiados

Los resultados de la comparación de los índices de captación de T_3 en función del sexo se resumen en la Tabla XXVIII.

TABLA XXVIII

COMPARACION DE LOS INDICES DE CAPTACION DE T_3 SEGUN EL SEXO

	NIÑOS			NIÑAS			
	m	s	n	m	s	n	p >
Th-3	111,48	8,24	31	113,64	8,83	23	0,05

Se deduce que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

4.1.7.- Índice de tiroxina libre en función de la edad

Para el estudio de los resultados obtenidos en la determinación del índice de tiroxina libre en niños sanos, se han establecido los grupos ya descritos en función de la edad.

Los resultados obtenidos en cada grupo, así como su representación gráfica, se hallan respectivamente en las tablas XVI a XXII y en la Fig. 17.

El estudio estadístico de los resultados en función de la edad, ha puesto de manifiesto que los índices de tiroxina libre en niños recién nacidos (0 a 0,33 meses), son significativamente mayores que los correspondientes a los demás grupos, como referido a la totalidad de la población (Tabla XXIX).

En dichas tablas puede observarse que a partir de los 0,8 meses hasta los 42 meses, los índices de tiroxina libre aumenta ligeramente desde un valor de $8,54 \pm 0,33$ hasta $9,63 \pm 0,19$ ($m \pm \epsilon$), sin que exista diferencia estadísticamente diferente.

No hemos hallado correlación entre los índices de tiroxina libre y la edad. Al realizar la transformación trigonométrica de las variables, antes descrita, hemos obtenido una recta de regresión con un coeficiente de 0,9981 -- (Fig. 18).

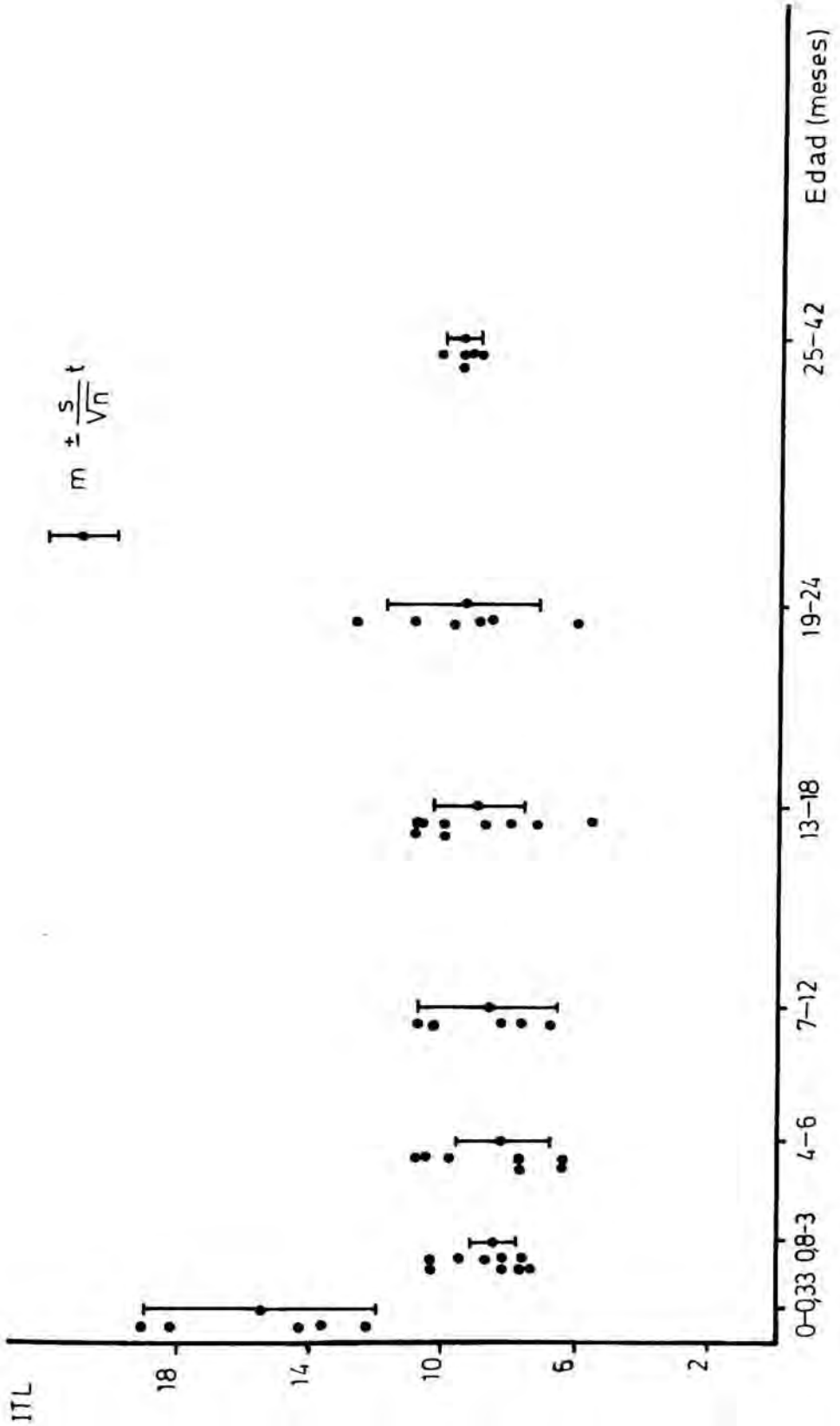


FIGURA 17 : Valores del índice de tiroxina libre en el grupo de niños sanos.

TABLA XXIX

INDICE DE TIROXINA LIBRE: COMPARACION ESTADISTICA DEL GRUPO DE RECIEN NACIDOS (columna 2) FRENTE A LOS SEIS INTERVALOS DE EDAD Y TOTALIDAD DE POBLACION ESTUDIADA (columna 1).

EDAD (meses)	m_1	s_1	n_1	m_2	s_2	n_2	t	p<
0,8 - 3	8,54	1,12	11	15,54	2,9	5	7,1456	0,001
4 - 6	8,35	1,79	8	15,54	2,9	5	5,5863	0,001
7 - 12	8,78	1,71	5	15,54	2,9	5	4,4899	0,01
13 - 18	9,15	1,90	9	15,54	2,9	5	5,0191	0,001
19 - 24	9,75	2,29	6	15,54	2,9	5	3,8229	0,01
25 - 42	9,63	0,44	5	15,54	2,9	5	3,9479	0,01
TOTAL	8,91	1,63	44	15,54	2,9	5	7,8636	0,001

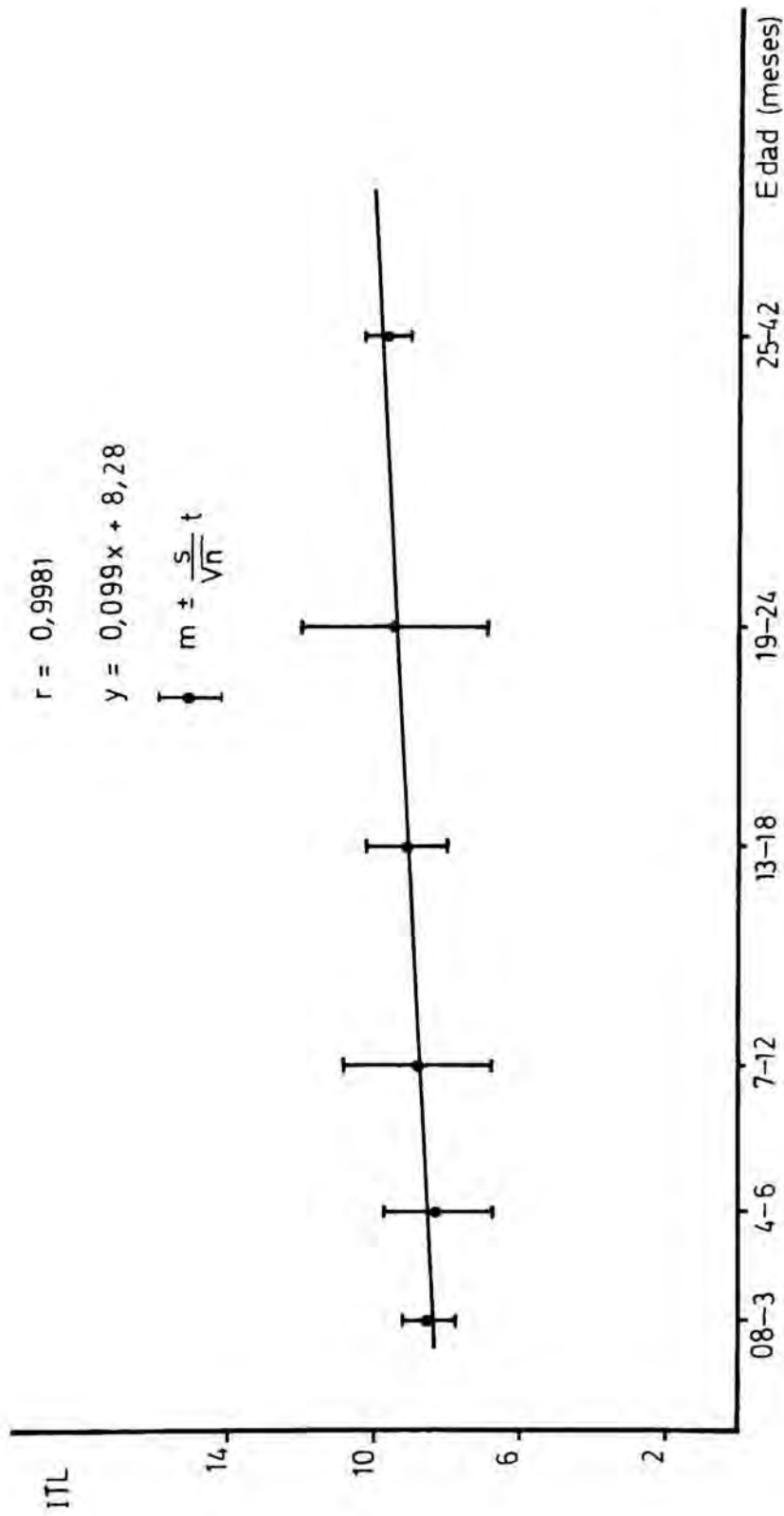


FIGURA 18 : Recta de regresión de los valores del índice de tiroxina libre en niños sanos.

4.2.- MALNUTRICION

4.2.1.- Niveles séricos de T_3 en función de la edad

Para el estudio de valores séricos de T_3 con grado de malnutrición por debajo del tercer percentil, se han establecido grupos iguales a los controles. Los resultados obtenidos en cada uno de ellos se presentan en las Tablas XXX a XXXV y en la Fig. 19.

Hemos comprobado que los niveles de T_3 son significativamente superiores en niños malnutridos entre 2 y 3 meses respecto a los obtenidos con los demás grupos, así como al compararlos con la totalidad del grupo (Tabla XXXVI).

Se observa, pues, que desde unos valores de $3,13 \pm 0,08$ ($m \pm \epsilon$) ng/ml entre los 2 y 3 meses se produce un descenso hasta valores de $2,19 \pm 0,5$ ($m \pm \epsilon$) a los 4 meses. A partir de los 4 meses los niveles séricos descienden paulatinamente hasta $2,09 \pm 0,38$ ($m \pm \epsilon$) a los 42 meses. No existe diferencia significativa entre estos valores y los obtenidos a los 4 meses.

No hemos encontrado correlación entre los niveles de T_3 y la edad en niños malnutridos. Al realizar la transformación trigonométrica de las variables correspondientes, hemos obtenido una recta de regresión (Fig. 20) con un coeficiente de 0,9996.

El valor medio de la T_3 sérica en niños con grado de malnutrición inferior al tercer percentil a partir de los 4 meses es de $2,17 \pm 0,07$ (m \pm ϵ) ng/ml.

TABLA XXX

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN LACTANTES MALNUTRIDOS DESDE 2 a 3 MESES.

N ^o CASO	T_3 ng/ml	T_4 μ g/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	4,57	6,77	118,48	5,71
2	3,24	12,77	124,80	10,53
3	3,04	12,20	117,57	10,37
4	2,12	9,30	131,43	7,09
5	2,30	5,49	128,90	4,26
6	2,79	11,02	116,20	9,48
7	3,85	12,40	124,15	9,99
m	3,13	9,98	123,07	8,16
s	0,86	2,91	5,86	2,47
e	0,33	1,10	2,21	0,93
et ¹	0,80	2,69	5,42	2,30

¹t para p = 0,05

TABLA XXXI

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICES DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN LACTANTES MALNUTRIDOS DESDE 4 a 6 MESES.

N ^o CASO	T_3 ng/ml	T_4 µg/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,08	7,80	118,23	6,60
2	2,32	8,20	128,07	6,41
3	2,36	7,96	114,00	6,98
4	2,06	-	117,13	-
5	1,82	6,06	120,55	5,03
6	1,70	5,47	123,70	4,42
7	2,47	6,52	116,69	5,59
8	1,31	13,62	116,45	11,70
9	3,95	12,82	113,75	11,27
10	3,33	-	128,34	-
11	1,85	7,13	124,12	5,74
m	2,29	8,40	120,09	7,08
s	0,75	2,81	5,25	2,60
ε	0,23	0,94	1,58	0,86
εt	0,50	2,16	3,53	1,99

TABLA XXXII

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN LACTANTES MALNUTRIDOS DESDE 7 a 12 MESES.

N ^o CASO	T_3 ng/ml	T_4 µg/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	-	11,61	113,33	10,24
2	3,08	9,92	121,57	8,16
3	2,51	8,30	121,79	6,82
4	1,32	5,82	125,90	4,62
5	-	14,85	120,49	12,32
6	2,55	-	127,54	-
7	1,66	11,40	114,30	10,00
8	-	15,30	119,80	12,76
9	2,07	6,67	114,12	5,84
10	2,49	10,61	127,80	8,30
11	3,20	4,44	107,66	4,11
12	1,87	-	113,90	-
13	2,10	5,90	119,20	5,00
14	2,75	7,93	115,75	6,85
15	2,40	7,31	129,46	5,65
16	1,94	6,14	111,50	5,50

(Continúa en la página siguiente).

TABLA XXXII (continuación).

N ^o CASO	T ₃ ng/ml	T ₄ μg/100 ml	IC - T ₃ %	ITL
17	1,99	8,53	126,56	6,74
18	-	10,70	100,00	10,70
19	2,12	6,31	101,37	6,22
20	1,90	10,02	115,86	8,65
m	2,24	8,99	117,39	7,69
s	0,50	3,07	8,31	2,61
ε	0,12	0,72	1,86	0,61
εt	0,27	1,53	3,89	1,29

TABLA XXXIII

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN NIÑOS MALNUTRIDOS DESDE 13 a 18 MESES.

N ^o CASOS	T_3 ng/ml	T_4 μ g/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,56	7,79	119,06	6,54
2	2,34	4,65	122,92	3,78
3	3,10	11,37	111,42	10,20
4	1,75	13,00	-	-
5	1,71	-	122,49	-
6	1,62	6,56	119,25	5,50
7	2,43	9,34	120,90	7,72
8	2,04	7,31	113,26	6,45
9	2,27	9,63	115,50	8,34
10	1,92	13,42	118,80	11,29
11	1,57	4,91	122,10	4,02
12	2,87	10,31	119,57	8,62
13	1,28	7,56	107,24	7,05
14	1,79	-	111,38	-
m	2,08	8,82	117,22	7,23
s	0,52	2,87	4,99	2,34
ε	0,13	0,82	1,38	0,70
εt	0,30	1,82	3,02	1,60

TABLA XXXIV

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN NIÑOS MALNUTRIDOS DESDE 19 a 24 MESES.

N ^o CASO	T_3 ng/ml	T_4 µg/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	2,13	4,94	104,17	4,74
2	2,22	11,40	118,97	9,61
3	1,99	5,08	112,09	4,50
4	2,67	-	107,80	-
5	1,63	9,04	122,67	7,37
6	2,03	6,49	125,10	5,19
7	1,76	10,37	122,12	8,49
8	1,42	8,05	99,50	8,10
9	2,38	8,92	113,58	7,85
m	2,02	8,98	114,00	7,91
s	0,38	3,61	8,93	3,32
e	0,13	1,20	2,97	1,10
et	0,29	2,78	6,86	2,55

TABLA XXXV

VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T_3), TIROXINA (T_4), INDICE DE CAPTACION DE T_3 (IC- T_3) E INDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL) EN NIÑOS MALNUTRIDOS DESDE 25 a 42 MESES.

Nº CASO	T_3 ng/ml	T_4 μ g/100 ml	IC - T_3 %	ITL
1	1,74	10,61	117,64	9,02
2	2,50	8,95	104,95	8,59
3	2,30	8,50	108,00	7,87
4	2,00	9,10	110,50	8,24
5	1,90	9,50	112,10	8,47
m	2,09	9,33	110,64	8,44
s	0,31	0,80	4,76	0,43
ε	0,14	0,35	2,13	0,19
εt	0,38	0,99	6,21	0,53

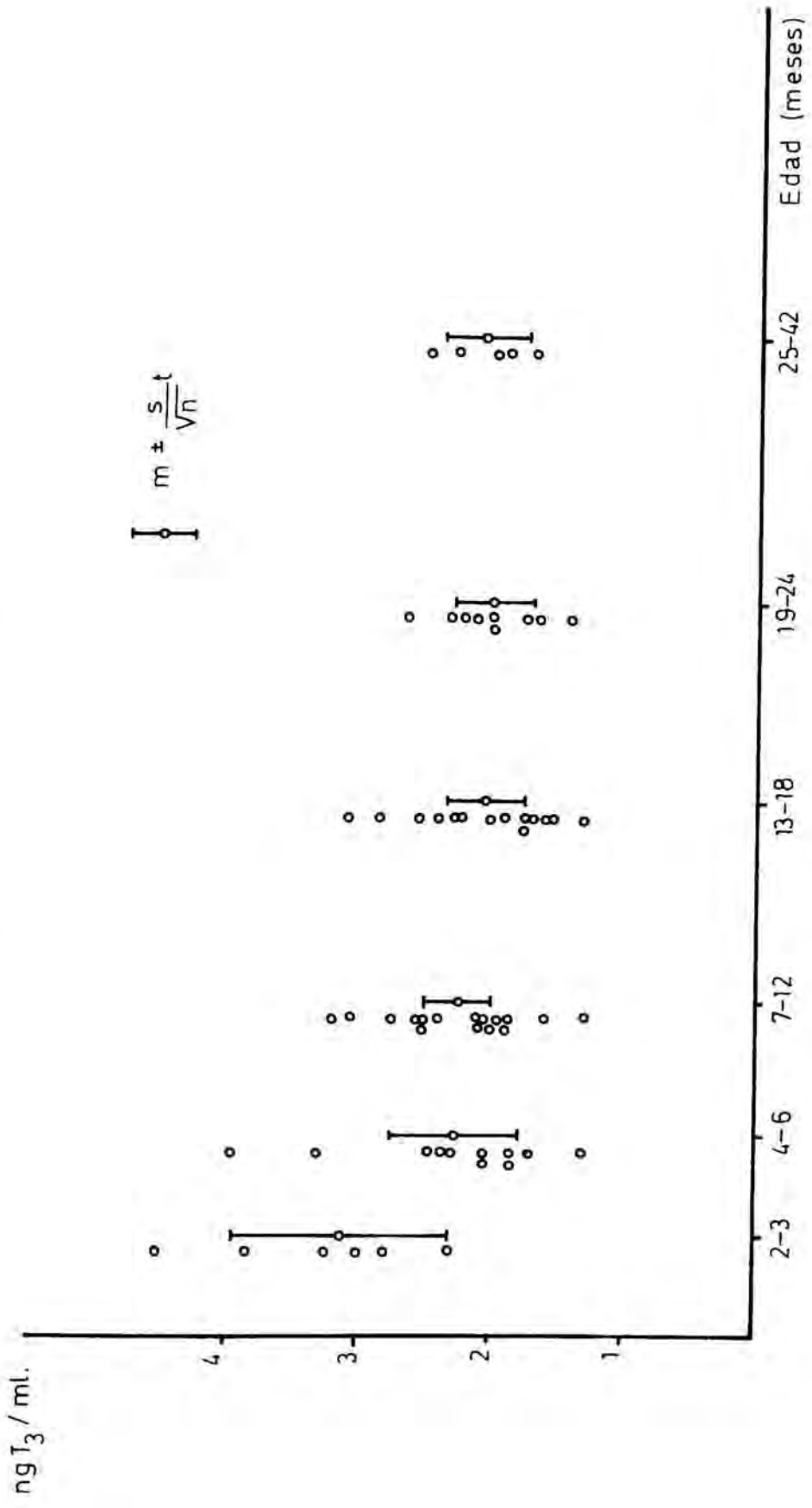


FIGURA 19 : Valores séricos de T₃ en niños malnutridos.

TABLA XXXVI

NIVELES SERICOS DE T₃: COMPARACION ESTADISTICA DEL GRUPO DE NIÑOS MALNUTRIDOS DE 0,8 a 3 MESES (columna 2) FRENTE A LOS OTROS SEIS INTERVALOS DE EDAD Y TOTALIDAD DE POBLACION MALNUTRIDA ESTUDIADA (columna 1).

EDAD (meses)	m ₁	s ₁	n ₁	m ₂	s ₂	n ₂	t	p<
4 - 6	2,29	0,75	11	3,13	0,86	7	2,1908	0,05
7 - 12	2,24	0,50	16	3,13	0,86	7	3,1453	0,01
13 - 18	2,08	0,52	14	3,13	0,86	7	3,5060	0,01
19 - 24	2,02	0,38	9	3,13	0,86	7	3,4848	0,01
25 - 40	2,09	0,31	5	3,13	0,86	7	2,5578	0,05
TOTAL	2,17	0,53	55	3,13	0,86	7	4,1849	0,001

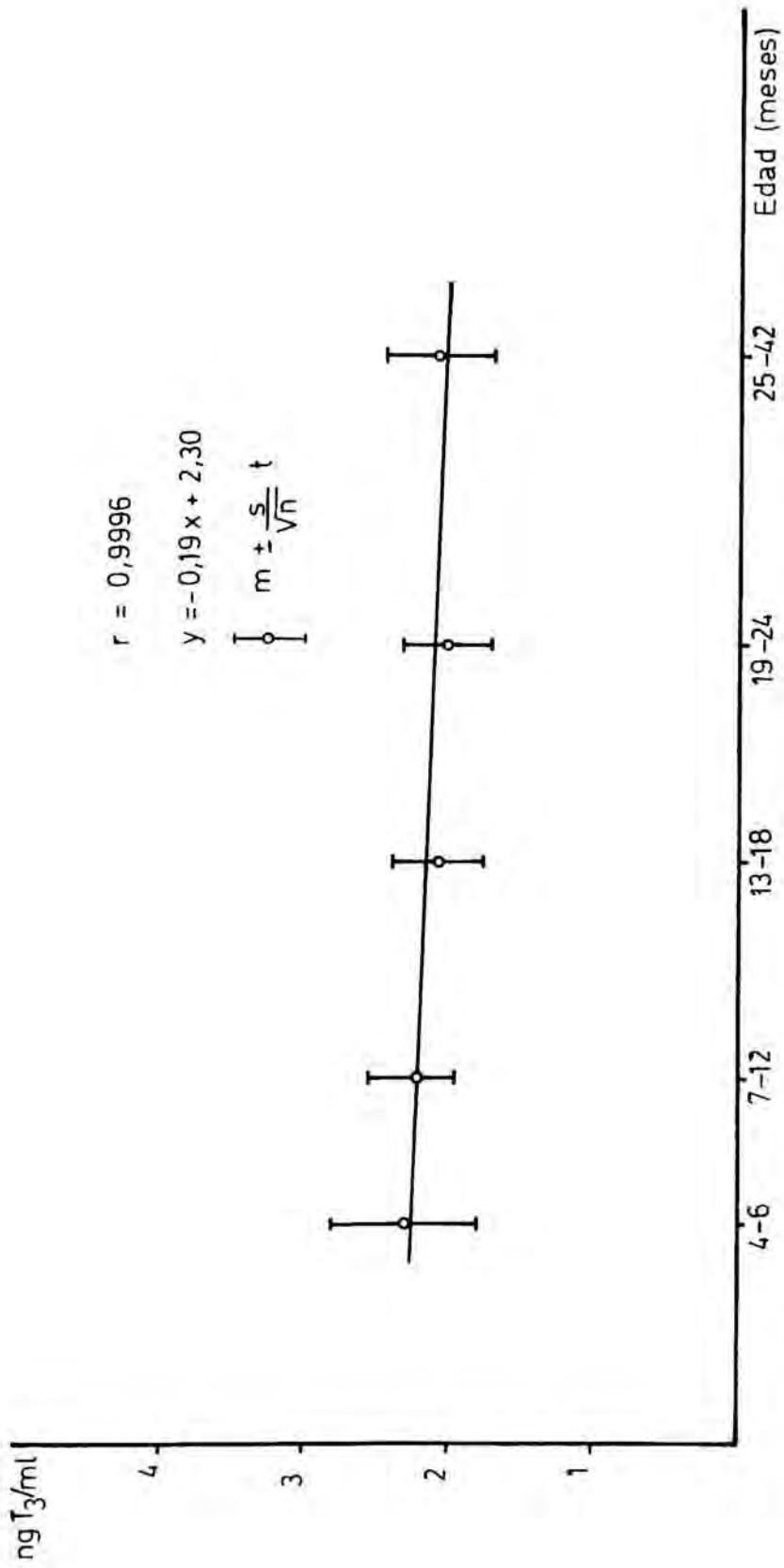


FIGURA 20 : Recta de regresión de los valores séricos de T₃ en niños malnutridos.

4.2.2.- Relación entre T_3 y el sexo de los niños malnutridos estudiados

Los resultados de la comparación de los niveles de T_3 en función del sexo se resumen en la Tabla XXXVII.

TABLA XXXVII

COMPARACION DE LOS NIVELES DE T_3 SEGUN EL SEXO EN NIÑOS MALNUTRIDOS

NIÑOS			NIÑAS			p >
m	s	n	m	s	n	
2,34	0,67	37	2,17	0,58	25	0,05

De la misma se deduce que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

4.2.3.- Niveles séricos de T_4 en función de la edad

Para el estudio de los valores séricos de T_4 en niños con grado de malnutrición por debajo del tercer percentil, se han establecido grupos iguales a los controles. Los resultados obtenidos en cada uno de ellos se presentan en las Tablas XXX a XXXV y en la Fig. 21.

Hemos comprobado que los niveles de T_4 a partir de los 2 meses permanecen constantes sin que exista diferencia estadística entre ninguno de los grupos establecidos. No hemos hallado, pues, correlación entre los niveles séricos de T_4 y la edad en el intervalo de 2 a 42 meses estudiado. Sin embargo, al realizar la transformación trigonométrica de las variables correspondientes mediante una rotación de ejes de coordenadas de 45° , hemos hallado un coeficiente de regresión de 0,9785 (Fig. 22). El valor medio de la T_4 sérica en niños con grado de malnutrición inferior al tercer percentil en el intervalo estudiado ha sido de $9,01 \pm 0,38$ ($m \pm \epsilon$) $\mu\text{g/ml}$.

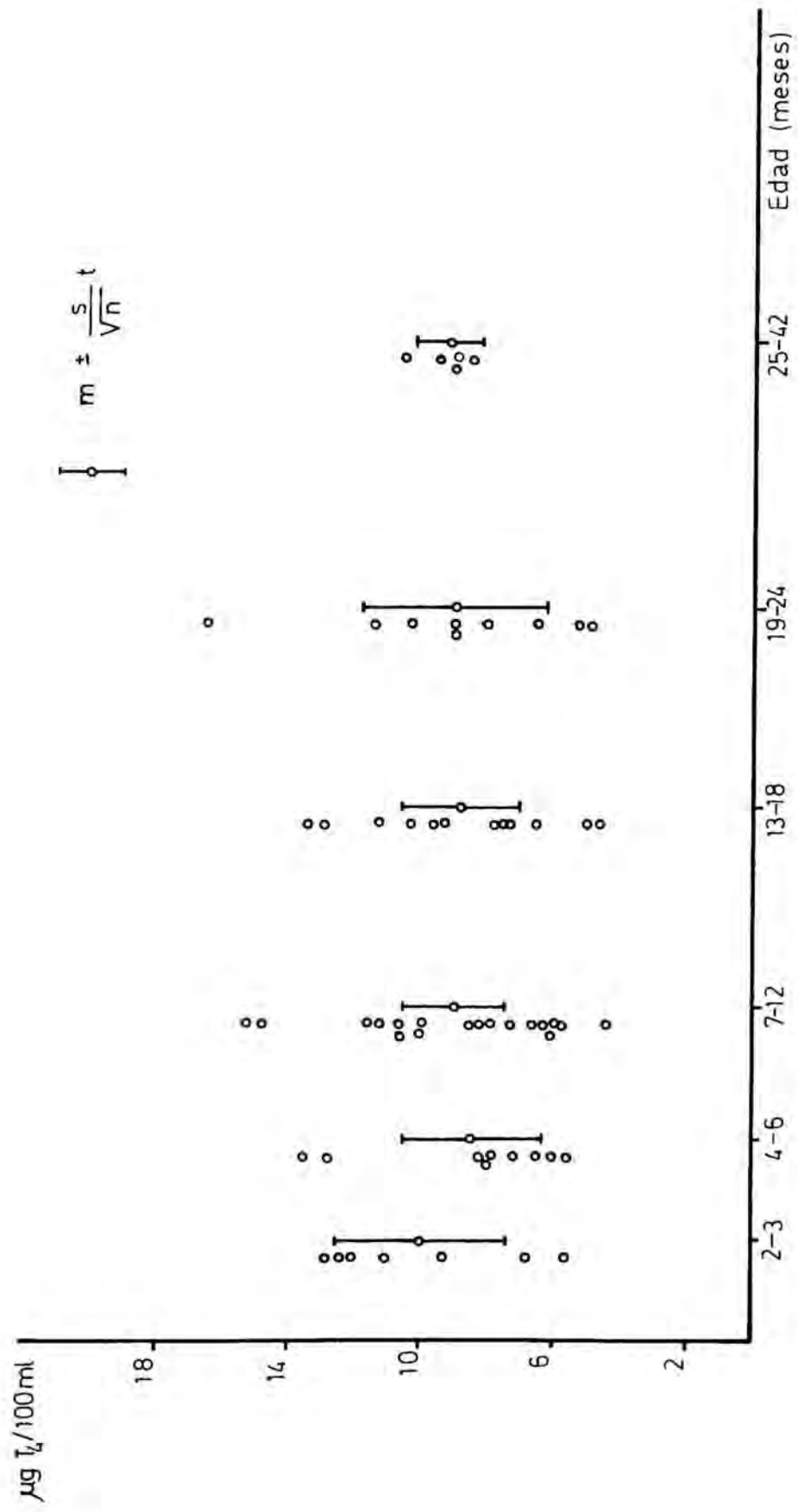


FIGURA 21 : Valores séricos de T_4 en niños malnutridos.

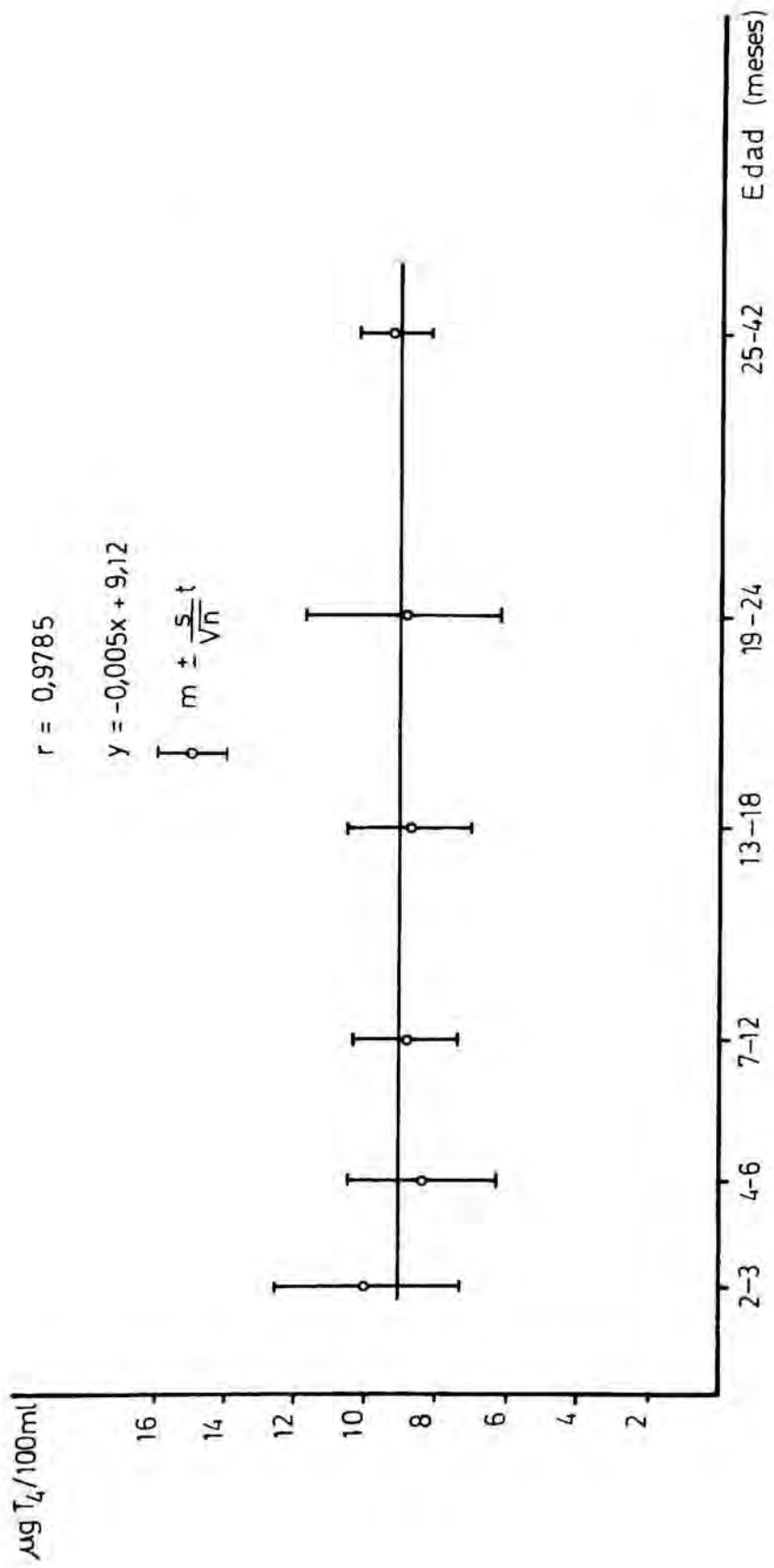


FIGURA 22 : Recta de regresión de los valores séricos de T_4 en niños malnutridos.

4.2.4.- Relación entre T_4 y el sexo de los niños malnutridos estudiados

Los resultados de la comparación de los niveles de T_4 en función del sexo se resumen en la Tabla XXXVIII.

TABLA XXXVIII

COMPARACION DE LOS NIVELES DE T_4 SEGUN EL SEXO EN NIÑOS MALNUTRIDOS

	NIÑOS			NIÑAS			p >
	m	s	n	m	s	n	
T_4	9,27	2,96	36	8,91	2,74	24	0,05

De la misma se deduce que la diferencia entre ambos grupos no ha sido estadísticamente significativa.

4.2.5.- Indice de captación en función de la edad

Para el estudio del índice de captación de T_3 en niños con grado de desnutrición por debajo del tercer percentil, se han establecido grupos iguales a los controles. Los resultados obtenidos en cada uno de ellos se presentan en las Tablas XXX a XXXV y en la Fig. 23.

Hemos comprobado que los valores disminuyen significativamente desde unos valores de $123,07 \pm 2,21$ ($m \pm \epsilon$)% a la edad de 2 meses, hasta $110,64 \pm 2,13$ % a los 42 meses, hallándose los índices de captación de T_3 en correlación lineal con la edad. La recta de regresión obtenida en este intervalo de edad tiene un coeficiente de regresión de 0,9749 (Fig. 24).

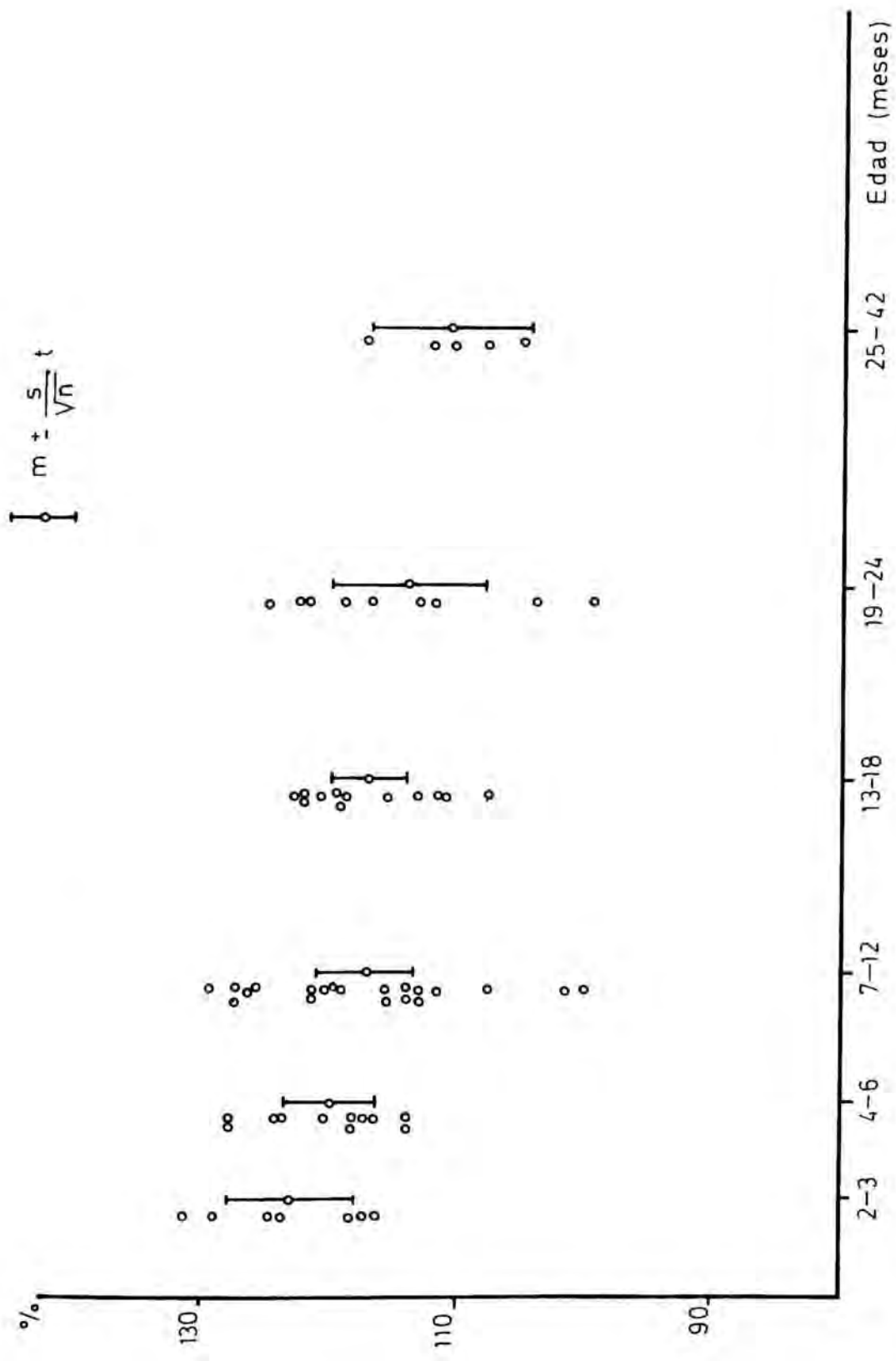


FIGURA 23 : Valores del índice de captación de T_3 en niños malnutridos.

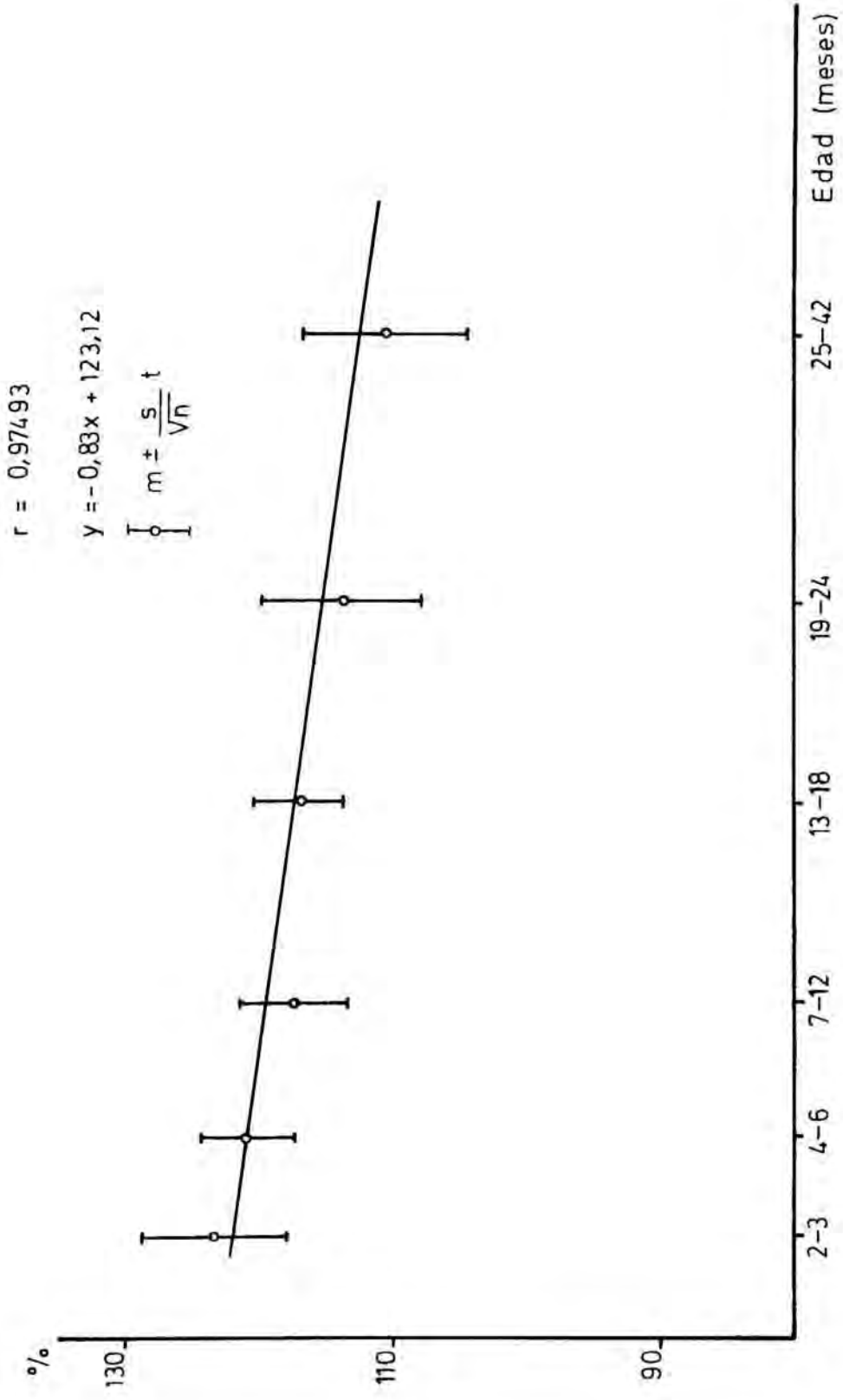


FIGURA 24 : Recta de regresión de los valores del índice de captación de T_3 en niños malnutridos.

4.2.6.- Relación entre el índice de captación de T_3 y el sexo de los niños malnutridos estudiados

Los resultados de la comparación de los índices de captación de T_3 en función del sexo se resumen en la Tabla - XXXIX.

TABLA XXXIX

COMPARACION DE LOS INDICES DE CAPTACION DE T_3 SEGUN EL SEXO EN NIÑOS MALNUTRIDOS

	NIÑOS			NIÑAS			p >
	m	s	n	m	s	n	
Th-3	117,29	7,86	39	117,65	6,66	26	0,05

De la misma se deduce que la diferencia entre ambos grupos no ha sido estadísticamente significativa.

4.2.7.- Índice de tiroxina libre en función de la edad

Para el estudio del índice de tiroxina libre en función de la edad en niños con grado de malnutrición por debajo del tercer percentil, se han establecido grupos iguales a los controles. Los resultados obtenidos en cada uno de ellos se

presentan en las Tablas XXX a XXXV y en la Fig. 25.

Hemos comprobado que los índices de tiroxina libre a partir de los 2 meses hasta los 42 permanecen constantes sin que exista diferencia estadísticamente significativa entre los grupos establecidos.

No hemos hallado correlación entre los índices de tiroxina libre y la edad en el intervalo de edad estudiado. Sin embargo, al realizar la transformación trigonométrica de las variables correspondientes, mediante una rotación de ejes de coordenadas de 45° , hemos hallado un coeficiente de regresión de 0,9832 (Fig. 26).

El valor medio del índice de tiroxina libre en niños con grado de malnutrición inferior al tercer percentil en el intervalo estudiado, ha sido de $7,49 \pm 0,31$ ($m \pm \epsilon$).

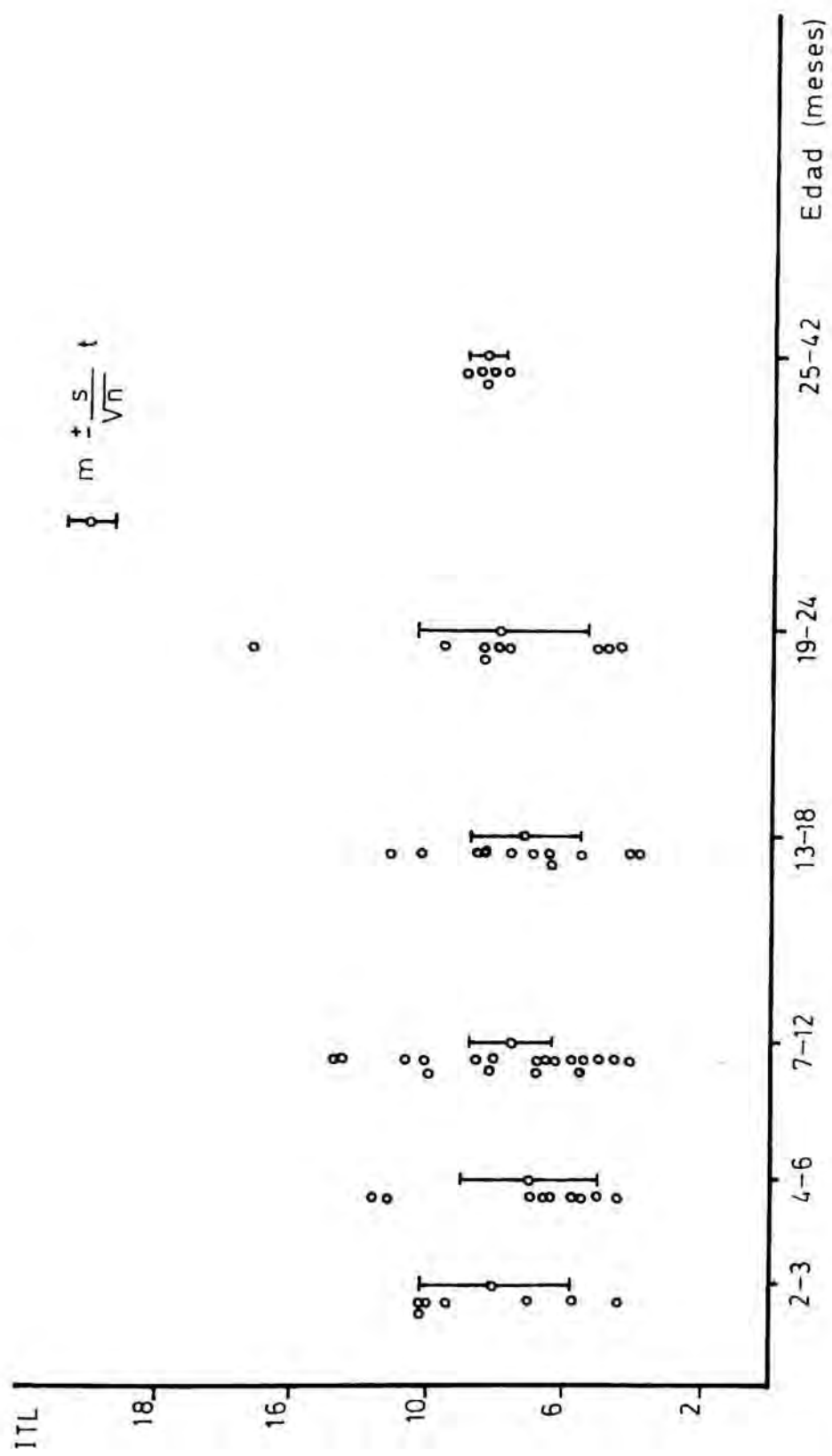


FIGURA 25 : Valores del índice de tiroxina libre en niños malnutridos.

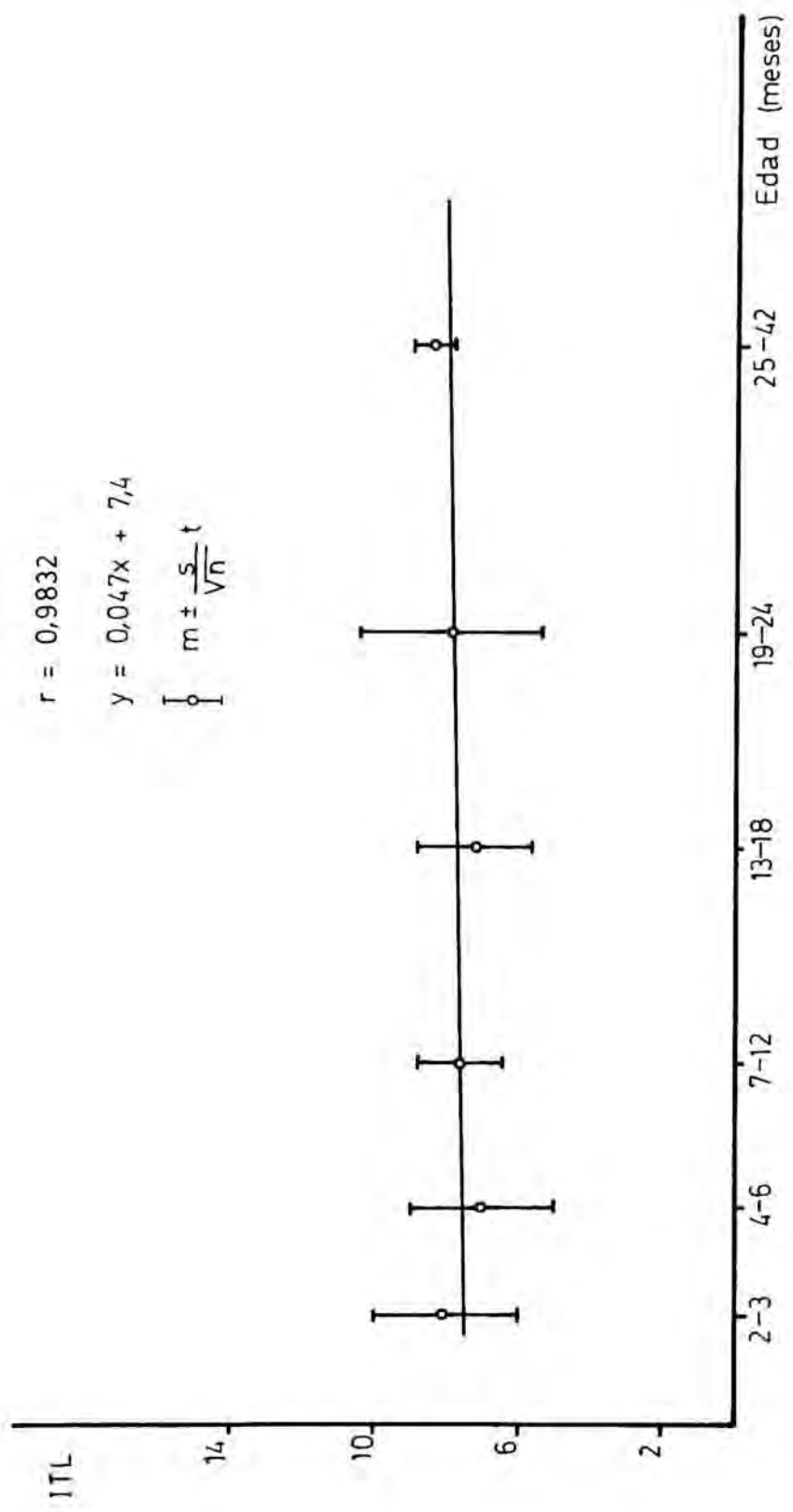


FIGURA 26 : Recta de regresión de los valores del índice de tiroxina libre en niños malnutridos

4.3.- ESTUDIO COMPARATIVO

4.3.1.- Niveles séricos de T_3 en niños sanos y malnutridos

El estudio comparativo de los niveles de T_3 sérica entre los grupos de niños sanos y los correspondientes malnutridos no ha evidenciado la existencia de diferencias estadísticas significativas (Tabla XL, Fig. 27), aún cuando los valores hallados en niños malnutridos están ligeramente aumentados respecto a los controles.

Observamos que las variaciones de los valores séricos de T_3 en función de la edad presentan un comportamiento paralelo en ambas poblaciones, existiendo una elevación de T_3 en el período comprendido entre 1 y 3 meses, alcanzando valores prácticamente constantes a partir de los 4 meses.

Las rectas de regresión obtenidas mediante transformación trigonométrica de las variables, tanto en la población sana como malnutrida, excluyendo el intervalo de edad entre 1 y 3 meses, se presentan en la Fig. 28.

Las rectas de regresión de ambas poblaciones se mantienen a lo largo de este período paralelas entre sí, no existiendo diferencia significativa entre sus pendientes.

TABLA XL

COMPARACION ESTADISTICA DE LOS VALORES DE T_3 EN LOS DIFERENTES INTERVALOS DE EDAD ENTRE NIÑOS SANOS Y MALNUTRIDOS.

EDAD (meses)	SANOS			MALNUTRIDOS			p<
	m	s	n	m	s	n	
0,8 - 3	2,73	0,52	11	3,13	0,86	7	1,2383
4 - 6	2,14	0,62	8	2,29	0,75	11	0,4616
7 - 12	2,19	0,21	7	2,24	0,50	16	0,2524
13 - 18	1,86	0,62	10	2,08	0,52	14	0,9437
19 - 24	1,81	0,41	7	2,02	0,38	9	1,0599
25 - 42	1,79	0,20	5	2,09	0,31	5	1,8183
4 - 42	1,99	0,46	45	2,17	0,53	55	1,6909

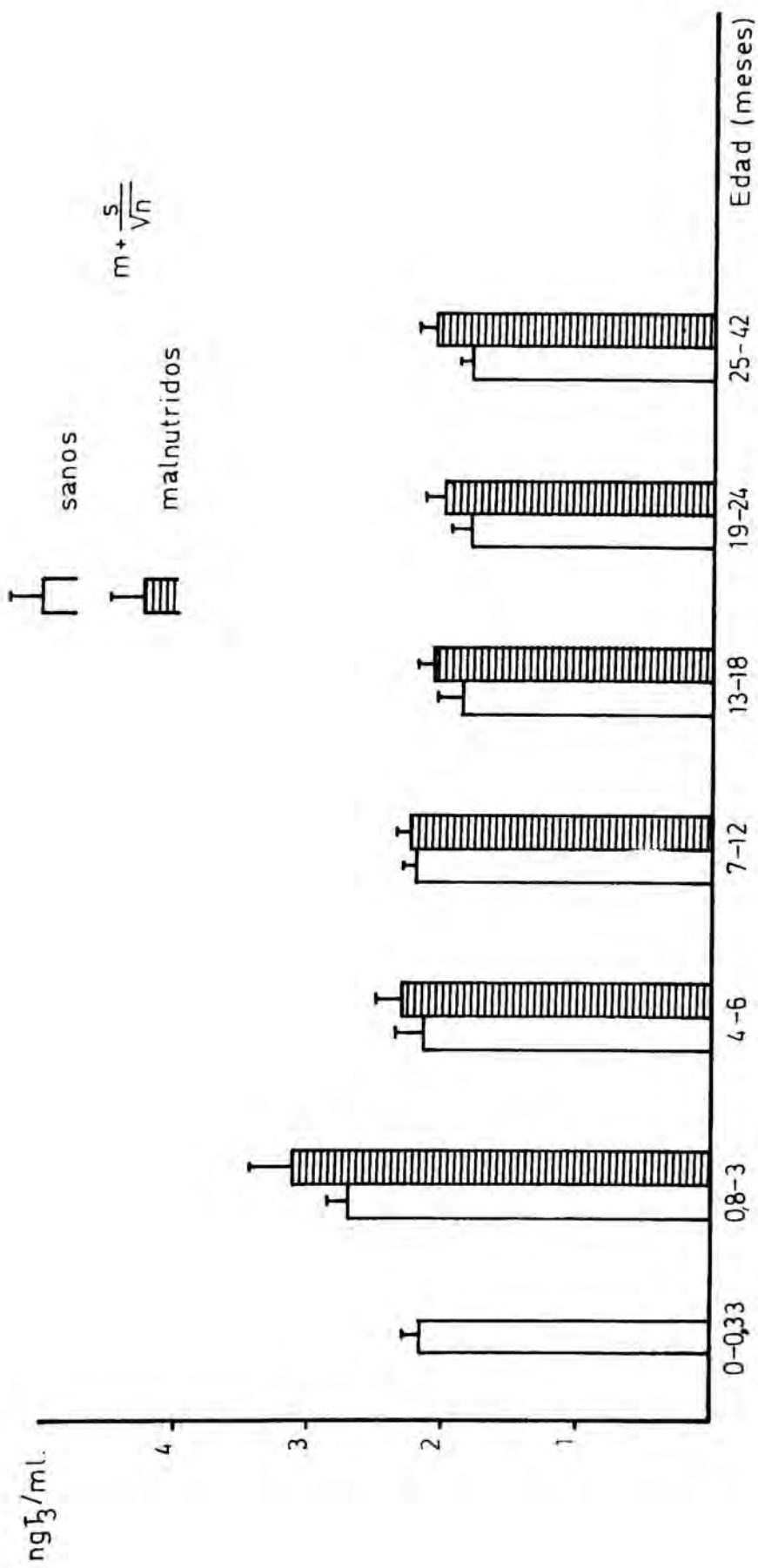


FIGURA 27 : Comparación de los niveles séricos de T_3 entre niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad.

$$r = 0,9995$$

$$y = -0,031x + 2,21$$

$$\bullet \quad m - \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$r' = 0,9996$$

$$y' = -0,194x' + 2,30$$

$$\circ \quad m + \frac{s}{\sqrt{n}}$$

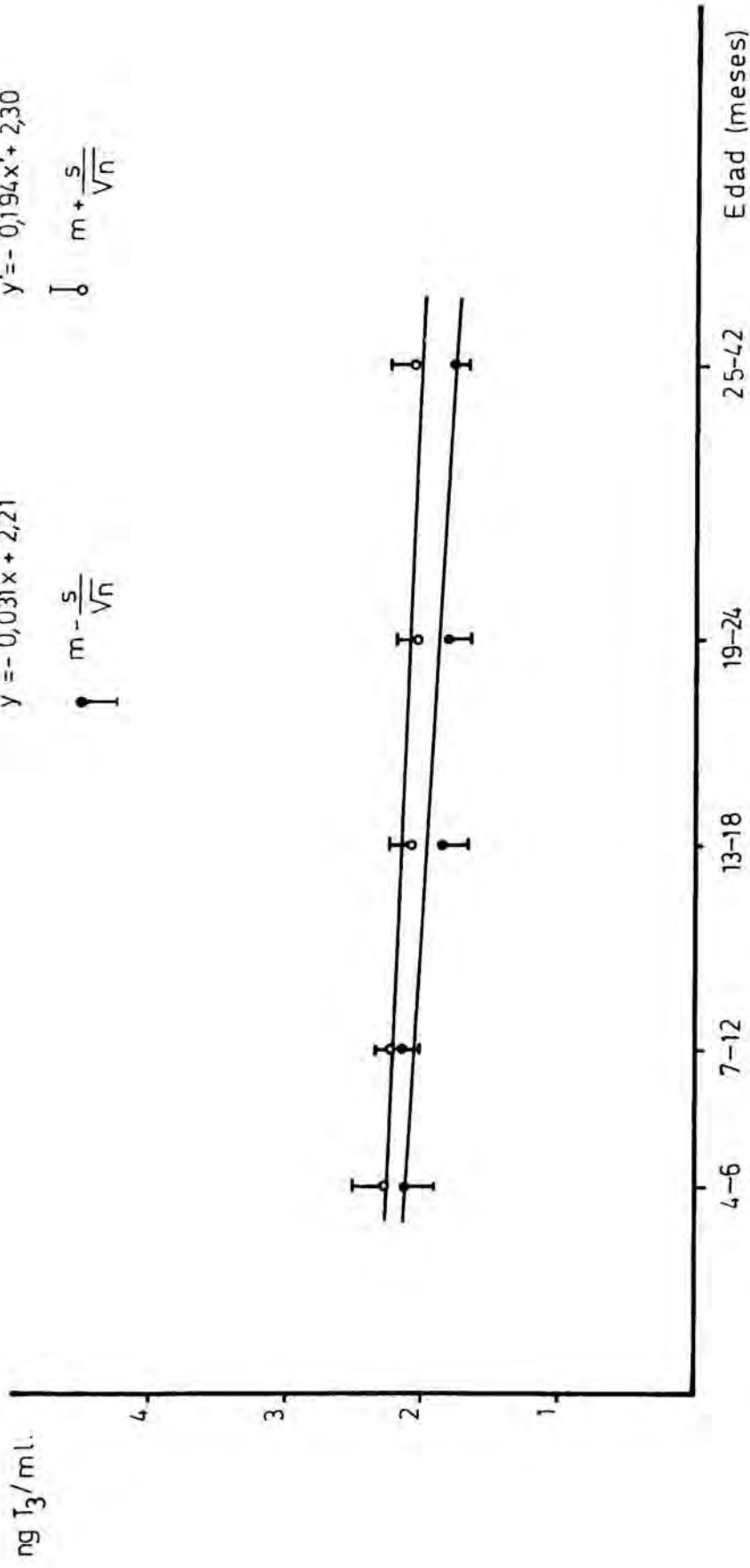


FIGURA 28 : Rectas de regresión de los valores séricos de T₃ en niños sanos (●) y malnutridos (○).

4.3.2.- Niveles séricos de T₄ en niños sanos y malnutridos

El estudio comparativo de los niveles de T₄ sérica entre los grupos de niños sanos y los correspondientes malnutridos, no ha evidenciado la existencia de diferencias significativas (Fig. 29). Sin embargo, debido al comportamiento a lo largo del intervalo estudiado, en el que observamos que los valores séricos de T₃ tanto en sanos como en malnutridos, permanecen constantes y que las rectas de regresión obtenidas mediante transformación trigonométrica de las variables permanecen paralelas entre sí, hemos establecido la comparación entre sanos y malnutridos en su totalidad, viendo que aparecen diferencias estadísticamente significativas (Fig. 30).

El valor medio de T₄ en la población sana ha sido de $10,15 \pm 0,25$ (m \pm ϵ) y en la malnutrida de $9,00 \pm 0,38$ $\mu\text{g}/100$ ml, hallándose los valores séricos de T₄ significativamente disminuídos en los niños malnutridos respecto de los controles.

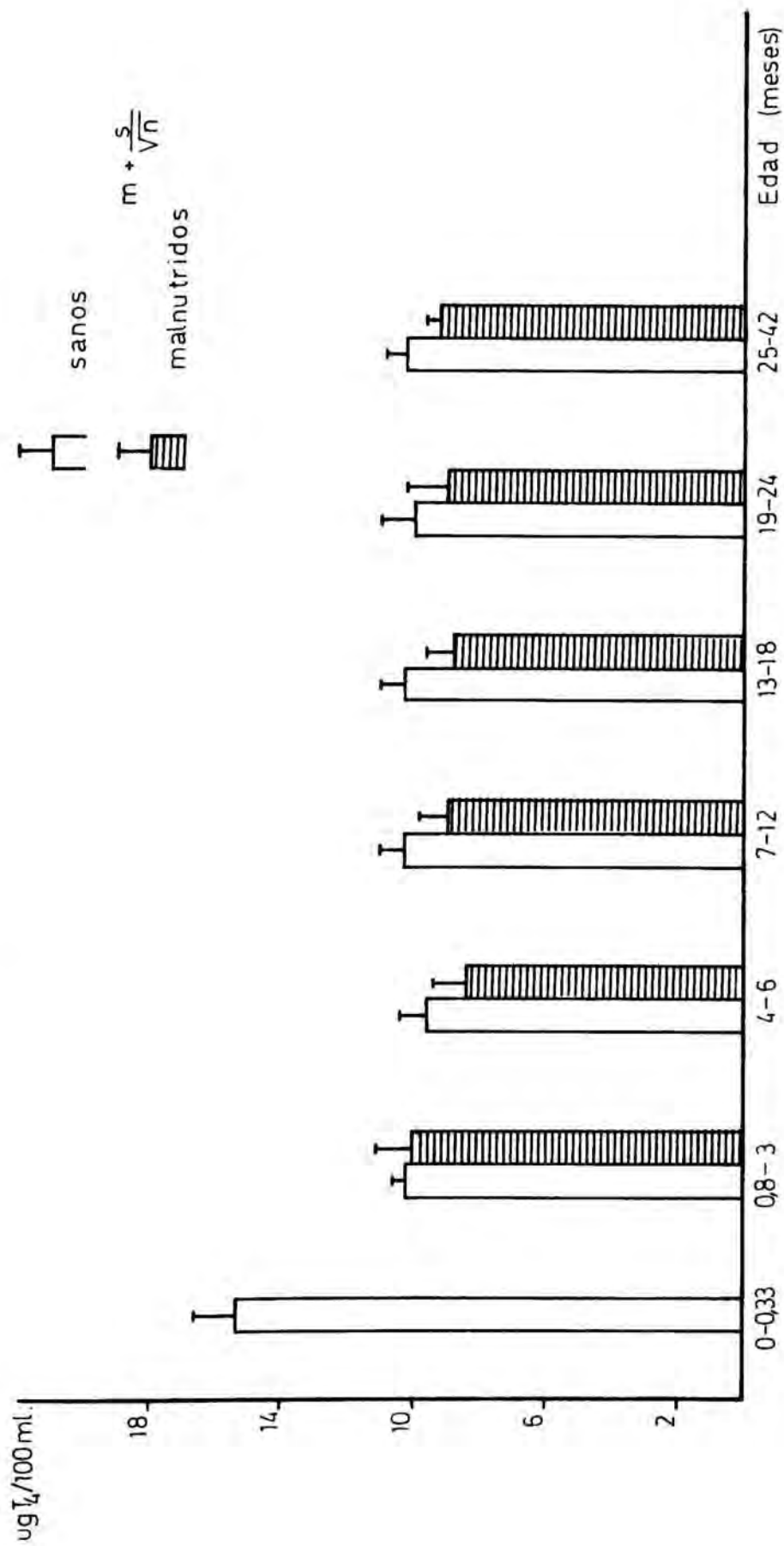


FIGURA 29 : Comparación de los niveles séricos de I₄ entre niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad.

$$r = 0,9949$$

$$y = 0,011x + 10,06$$

$$\bullet \quad m + \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$r' = 0,9785$$

$$y = -0,0005x' + 9,12$$

$$\circ \quad m - \frac{s}{\sqrt{n}}$$

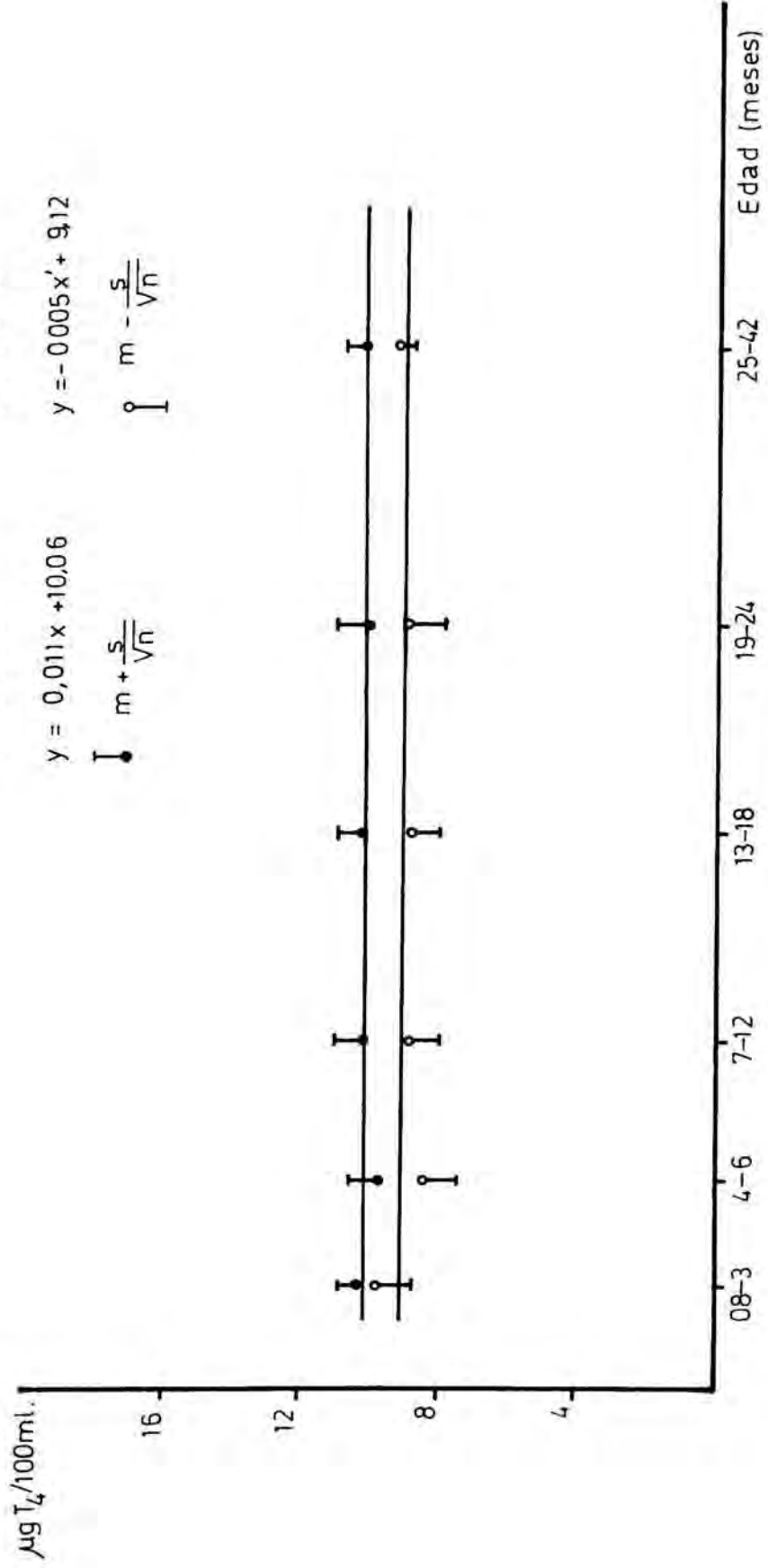


FIGURA 30 : Rectas de regresión de los valores séricos de T_4 en niños sanos (●) y malnutridos (○) .

4.3.3.- Índice de captación de T_3 en niños sanos y malnutridos

El estudio comparativo de los índices de captación de T_3 en niños sanos y malnutridos indica que los valores hallados en malnutridos se halla significativamente aumentado respecto de los controles, aún cuando al realizar la comparación entre cada uno de los grupos no exista diferencia significativa, debido al bajo número de casos que los forman (Fig. 31).

Las rectas de regresión que forman, tanto la población sana como la malnutrida, son paralelas entre sí, ya que no hemos hallado diferencia estadísticamente significativa entre sus pendientes (Fig. 32).

El valor medio del índice de captación de T_3 en la población sana es de $114,09 \pm 1,06$ ($m \pm \epsilon$) % y en la malnutrida de $117,78 \pm 0,93$, hallándose éstos significativamente aumentados respecto de los controles.

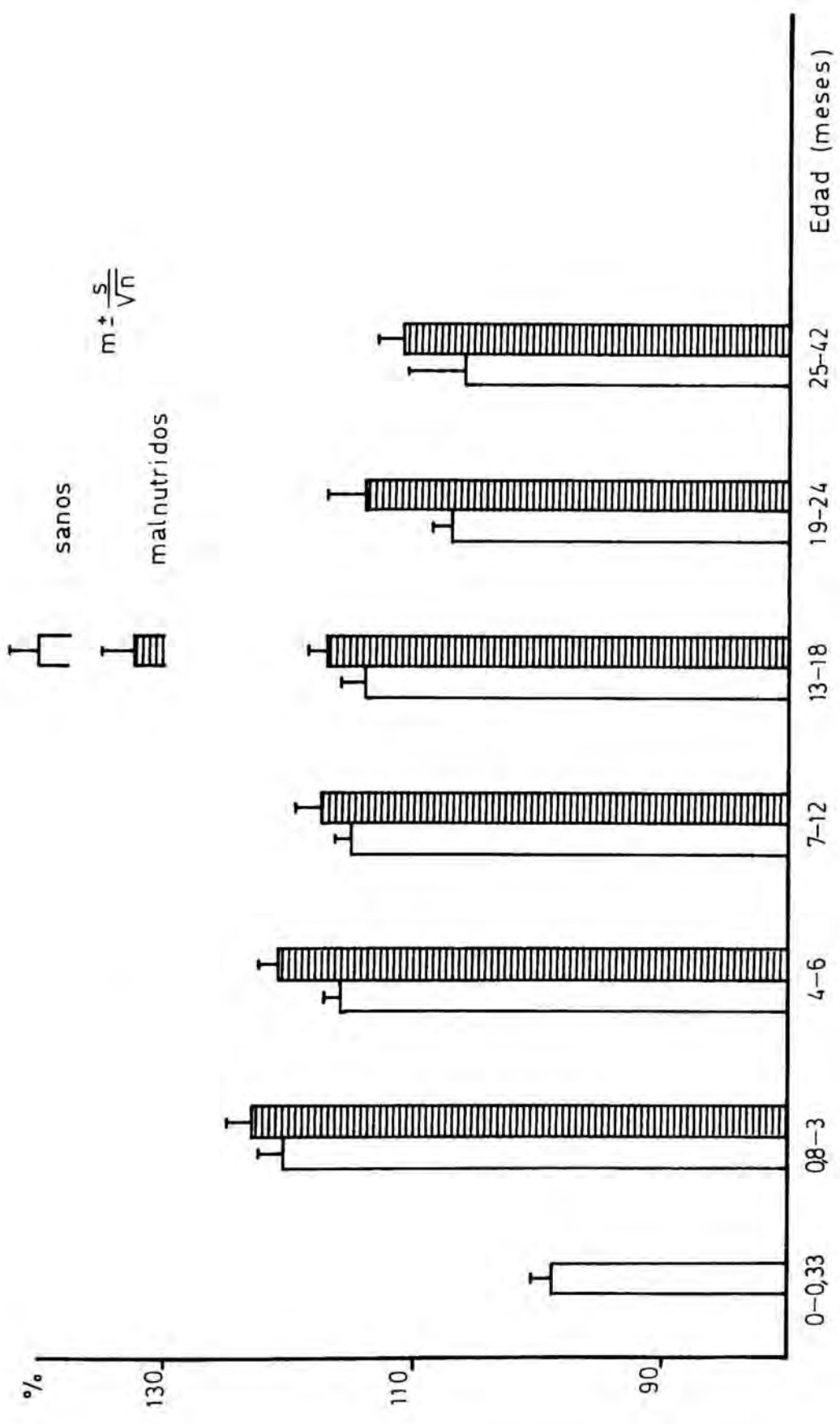


FIGURA 31 : Comparación de los índices de captación de T_3 en niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad.

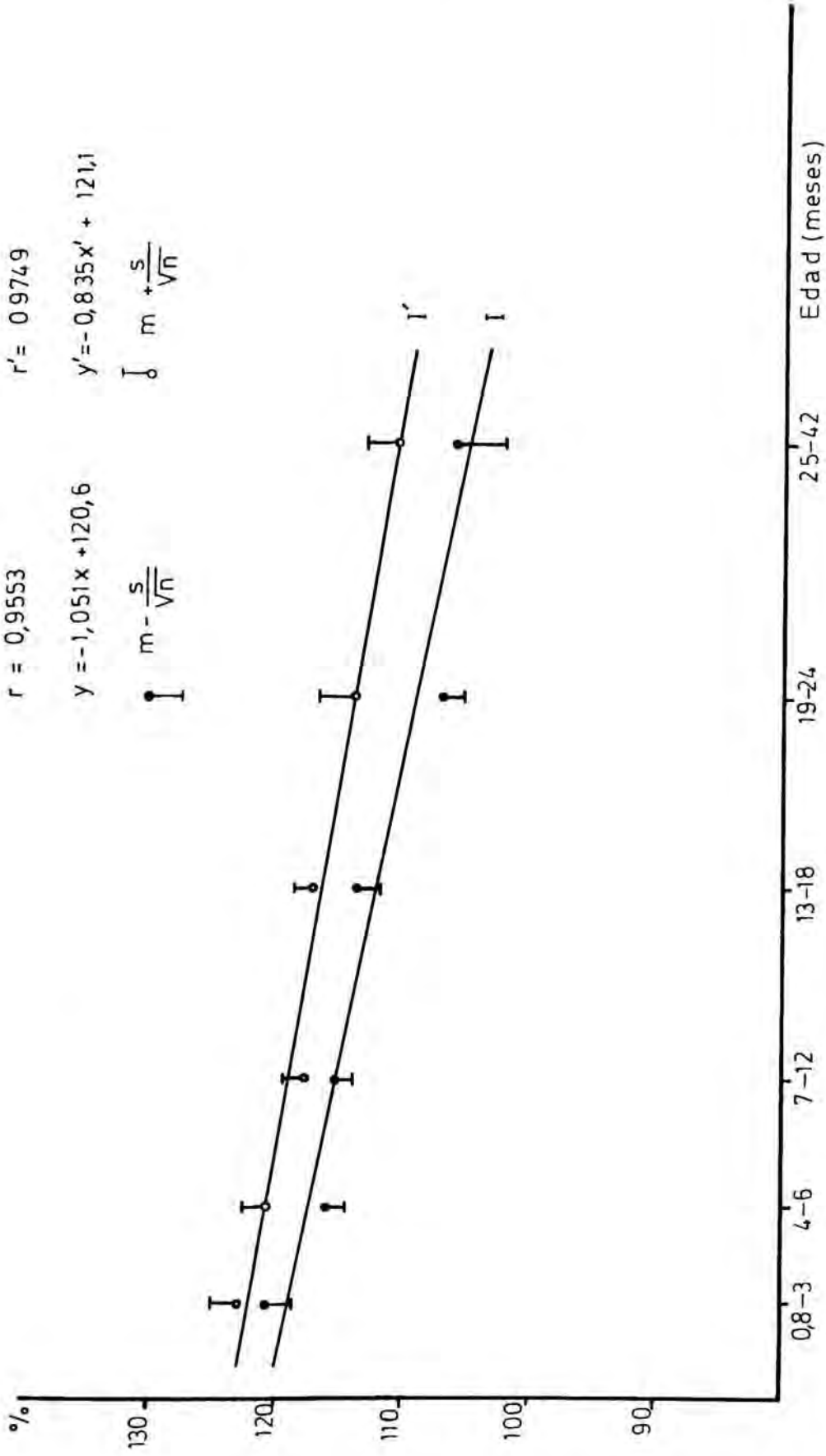


FIGURA 32 : Rectas de regresión de los índices de captación de T_3 en niños sanos (\circ) y malnutridos (\bullet).

4.3.4.- Índice de tiroxina libre en niños sanos y malnutridos

El estudio comparativo de los niveles de tiroxina libre entre los grupos de niños sanos y los correspondientes malnutridos, no ha evidenciado la existencia de diferencias estadísticamente significativas (Fig. 33). Sin embargo, debido al comportamiento a lo largo del intervalo estudiado, en el que observamos que los índices de tiroxina libre, tanto en sanos como en malnutridos, permanecen constantes y que las rectas de regresión obtenidas mediante transformación trigonométrica de las variables permanecen paralelas entre sí, hemos establecido la comparación entre la totalidad de sanos y malnutridos, viendo que aparecen diferencias estadísticamente significativas (Fig. 34).

El valor medio del índice de tiroxina libre en la población sana ha sido de $8,91 \pm 0,24$ ($m \pm \epsilon$) y en la malnutrida de $7,49 \pm 0,31$, hallándose los índices de tiroxina libre significativamente disminuídos en los niños malnutridos respecto de los controles.

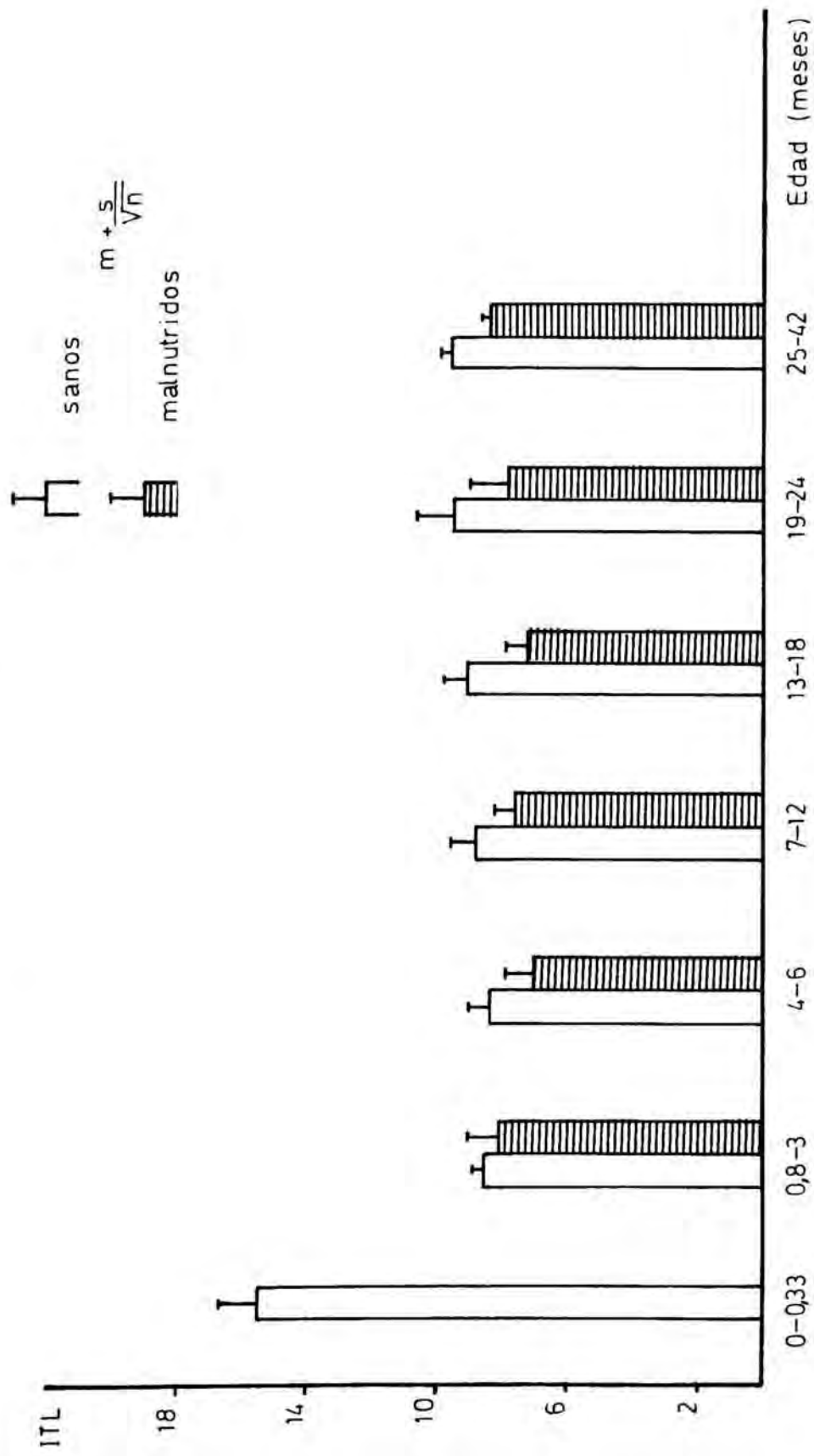


FIGURA 33 : Comparación de los índices de tiroxina libre entre niños sanos y malnutridos, en los distintos intervalos de edad.

$$r = 0,9981 \quad r' = 0,9832$$

$$y = 0,099x + 8,28 \quad y' = 0,047x' + 7,4$$

$$\downarrow \quad m + \frac{s}{\sqrt{n}} \quad \downarrow \quad m - \frac{s}{\sqrt{n}}$$

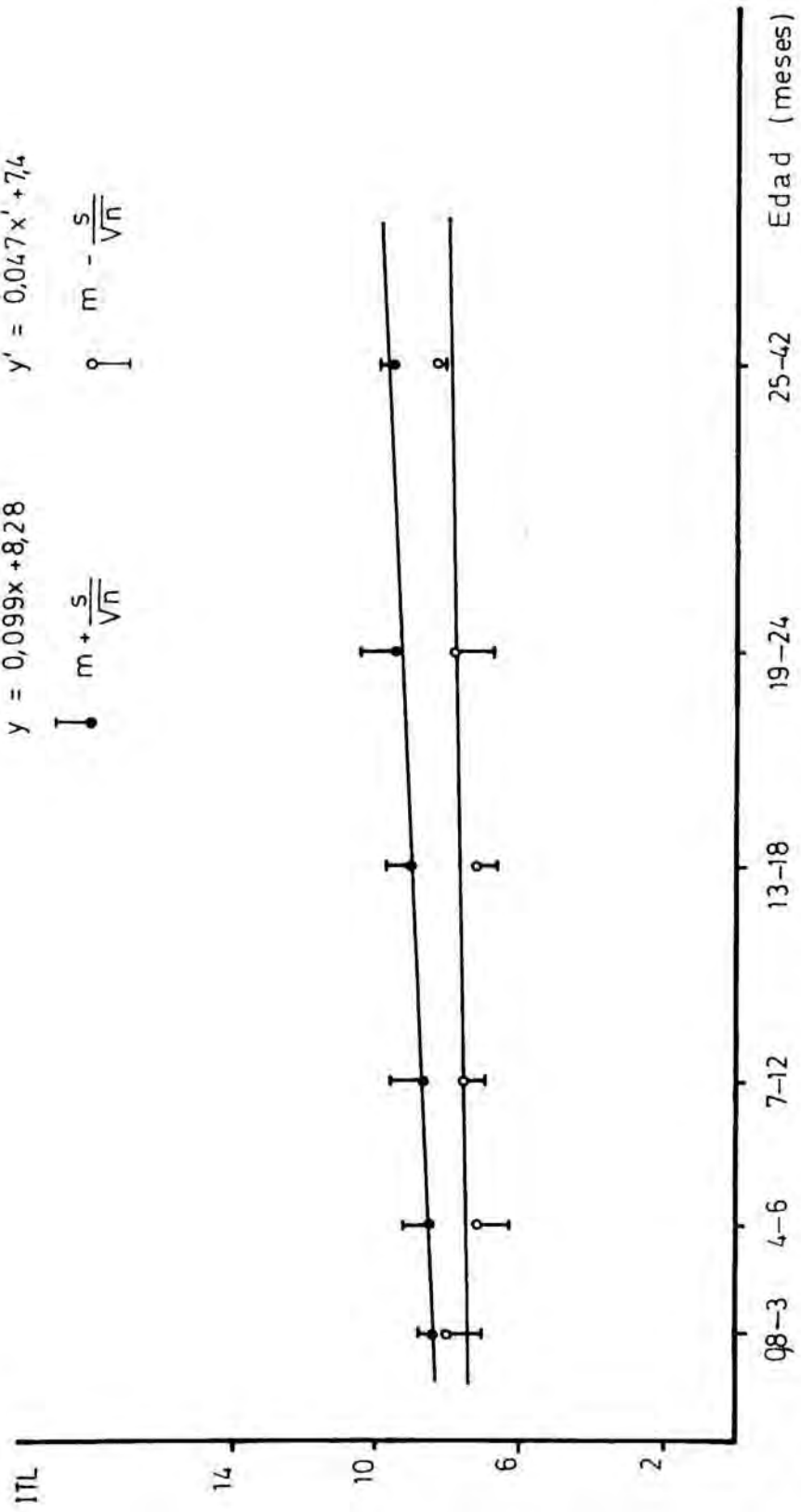


FIGURA 34 : Rectas de regresión de los índices de tiroxina libre en niños sanos (●) y malnutridos (○) .

5.- DISCUSION

Las técnicas utilizadas para la determinación de T_3 , T_4 e índice de captación de T_3 , presentan las condiciones de fiabilidad intraensayo e interensayo suficientes para la exploración de la función tiroidea, ya que en el estudio de la reproductibilidad intraensayo e interensayo no ha alcanzado en ninguna de las técnicas el 10% y 20%, respectivamente, de coeficiente de variación.

En la técnica de radioinmunoensayo para la determinación de T_3 , hemos obtenido unos límites de normalidad de 1,07 y 2,91 ($1,99 \pm 0,92$ ($m \pm 2s$) ng/ml) en la población infantil estudiada en el intervalo de 4 meses a 42 meses (Fig. 35). Estos valores normales coinciden con los valores obtenidos por GHARIB y col. (68) y por GUANSING y col. (89) mediante radioinmunoensayo. Sin embargo, resultan superiores a los hallados por otros autores (12, 155, 222). Estas diferencias pueden explicarse debido a la utilización de técnicas con anticuerpos de diverso origen, diferente titulación y que presentan distintos porcentajes de reacción cruzada con la T_4 . Existe también diferencia en el agente inhibidor de la unión de TBG a la T_3 que en nuestro caso es el mertiolato.

Junto a las diferencias que podemos hallar debido a la técnica en sí, hay que tener en cuenta que nuestras determinaciones se han realizado en una población infantil, mientras que los anteriores estudios se han realizado en una población adulta.

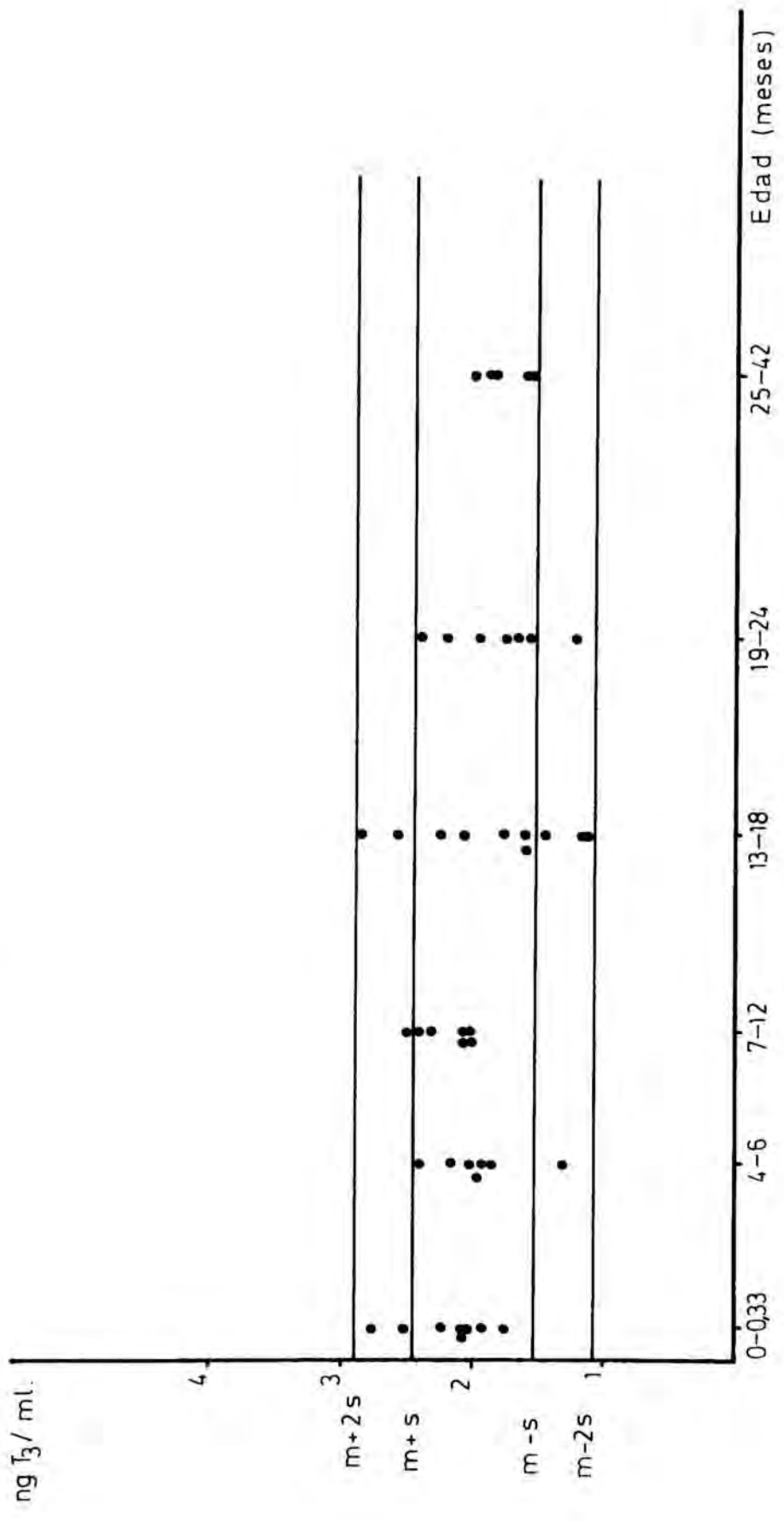


FIGURA 35 : Límites de normalidad para la T_3 sérica en niños sanos

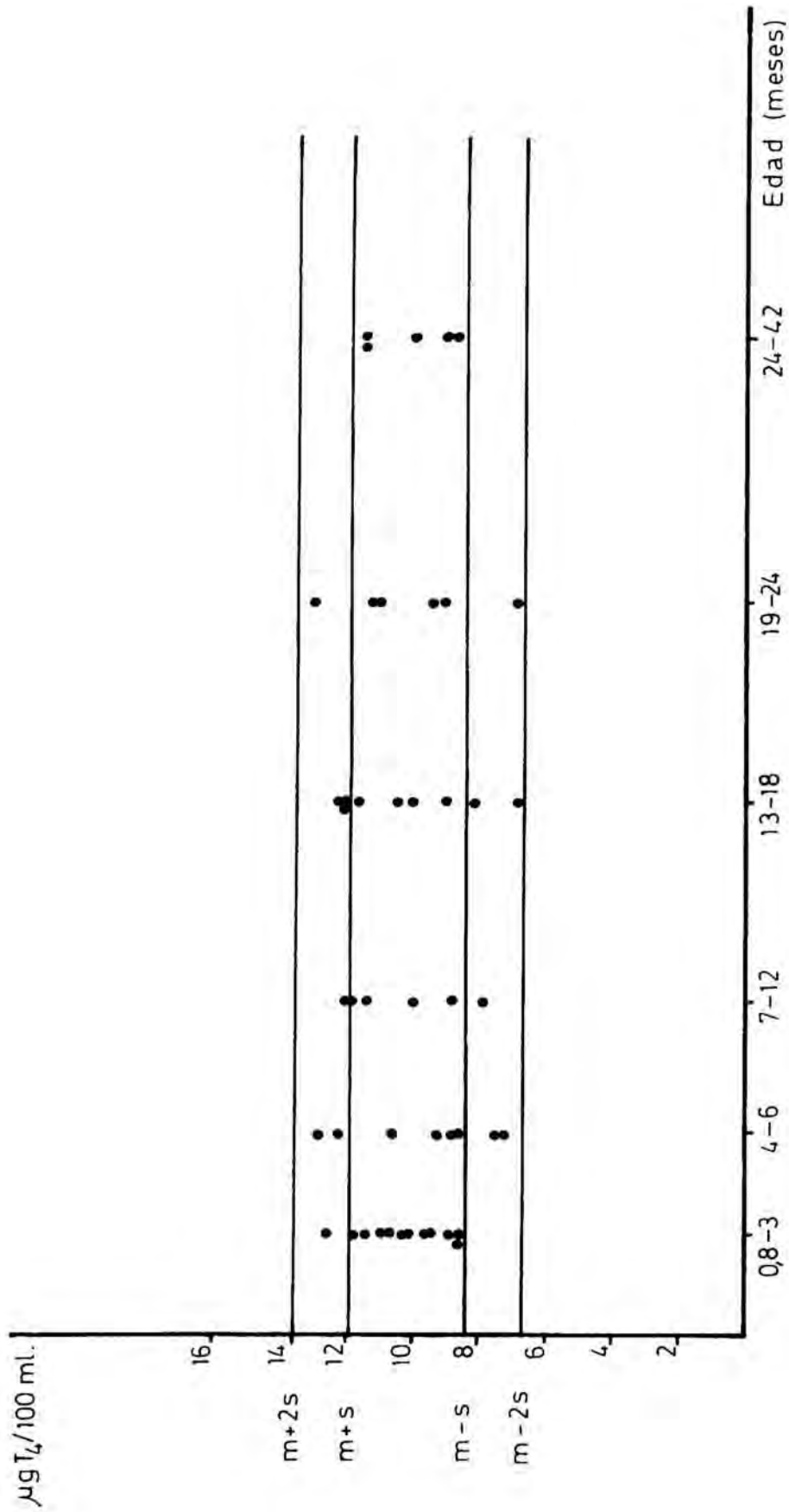


FIGURA 36 : Límites de normalidad para la T_4 sérica en niños sanos.

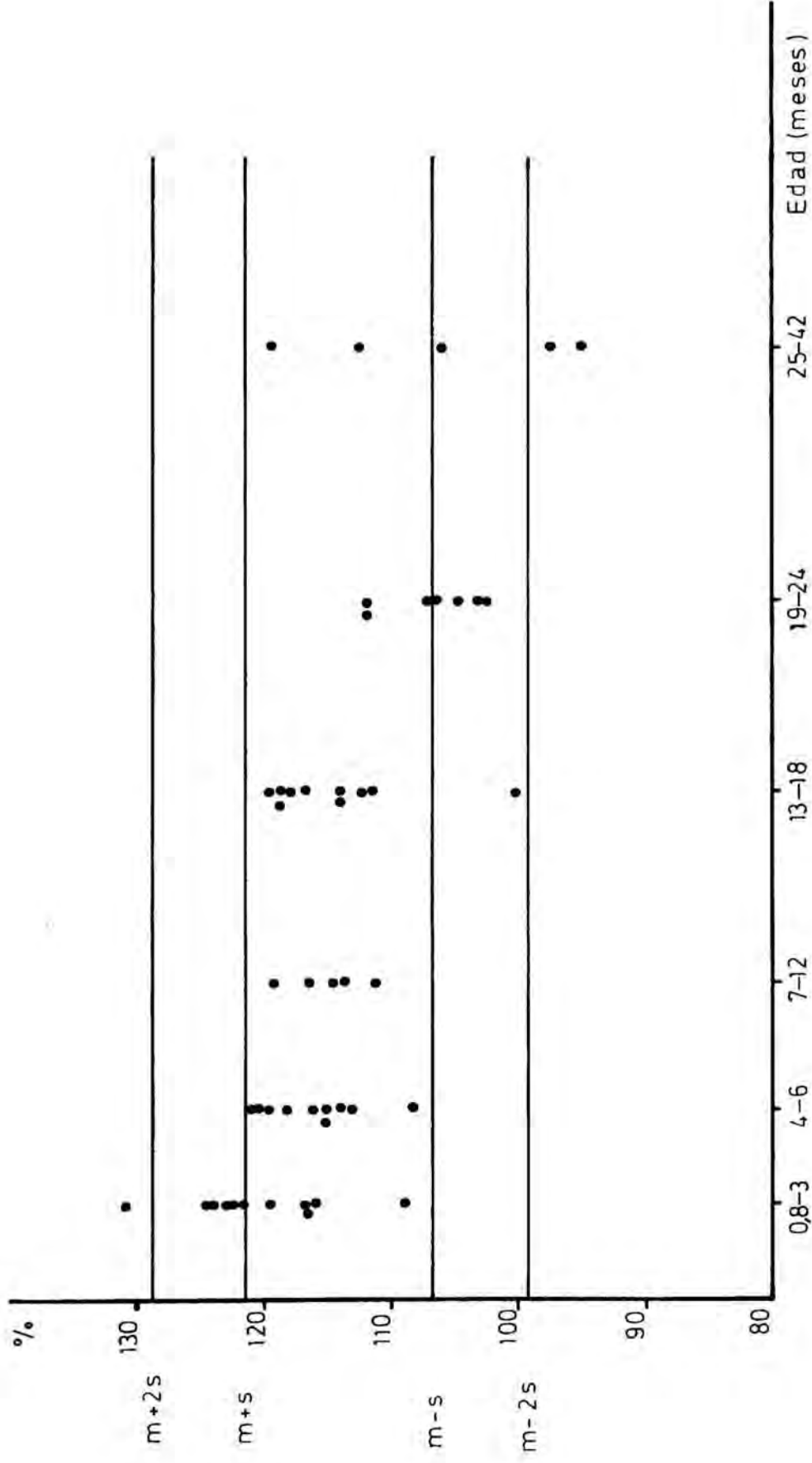


FIGURA 37 : Límites de normalidad para el índice de captación de T_3 en niños sanos.

Por otra parte, nosotros hemos demostrado que existe un descenso paulatino en el período estudiado desde los 4 a los 42 meses, lo cual explicaría los valores más bajos hallados en adultos.

En la técnica de radioensayo competitivo de T_4 hemos obtenido unos límites de normalidad de 6,71 a 13,59 -- (10,15 \pm 3,44 (m \pm 2s) μ g/100ml). (Fig. 36). Estos valores coinciden con los hallados por MURPHY y PATTEE (170) FITZGERALD y col. (58) y SPARAGANA y col. (229).

En la técnica del índice de captación de T_3 hemos obtenido unos límites de normalidad de 99,39 a 128,79 -- (114,09 \pm 14,70 (m \pm 2s)%). (Fig. 37). Valores que coinciden con los obtenidos por HAMADA y col. (94).

Al determinar valores séricos de T_3 en niños sanos observamos que durante los primeros días después del nacimiento son de 2,15 \pm 0,27 ng/ml, niveles que no difieren de los hallados a partir de los 4 meses hasta los 42 meses. Este hecho concuerda con los datos que hemos encontrado en la bibliografía. DUTAU y col. (46) afirman que desde unos valores muy bajos hallados en la sangre del cordón umbilical, estos niveles sufren un aumento tal que ya a las 24 horas alcanzan concentraciones iguales a las del adulto. Otros autores señalan este aumento a partir de los 3 días (2,3) o a partir de la primera semana de --

vida (162). Todos ellos coinciden en señalar que los niveles séricos de T_3 , siguen aumentando en los primeros meses de vida. ABUID y col. (3) señalan un valor sérico de T_3 máximo a las 6 semanas, mientras que DUTAU y col. (46) lo encuentran durante el período que comprende desde el primero al sexto mes. Nosotros hemos encontrado este aumento significativo de T_3 entre la tercera y doceava semana con unos valores de $2,73 \pm 0,75$ ng/ml. A partir del cuarto mes obtenemos valores séricos de $2,14 \pm 0,21$, que van disminuyendo paulatinamente con la edad hasta valores de $1,79 \pm 0,08$ ng/ml a los 42 meses. Aunque no hemos hallado correlación lineal entre la edad y los niveles séricos de T_3 a partir de los cuatro meses, podemos apreciar que dichos valores son descendentes en el intervalo considerado.

Los valores séricos de T_3 en los niños estudiados, incluyendo el intervalo de edad de 0,8 a 3 meses, son de $1,99 \pm 0,92$ ($m \pm 2s$) ng/ml con un intervalo de confianza del 95% desde 1,07 a 2,91.

En la determinación de T_4 sérica en la población infantil sana estudiada, observamos que existe un gran aumento de la T_4 en los primeros días después del nacimiento, con unos valores de $15,43 \pm 1,25$ ($m \pm \epsilon$) $\mu\text{g}/100\text{ml}$ que se hallan significativamente aumentados respecto a los demás intervalos de edad establecidos, a la vez que respecto a la totalidad de la

población. A partir de los 20 días, observamos que se produce un gran descenso en la concentración sérica de T_4 que permanece constante durante todo el intervalo de edad estudiado.

Podemos afirmar que los valores séricos de T_4 en los niños estudiados, excluyendo el grupo de los recién nacidos, son de $10,15 \pm 0,25$ ($m \pm 2s$) $\mu\text{g}/100\text{ml}$ con un intervalo de confianza del 95% desde 8,89 a 14,39. Este hecho concuerda con los resultados de otros investigadores. DANOWSKI y col. (41), han descrito una elevación del valor sérico de T_4 entre las 48 y 72 horas que va descendiendo hasta alcanzar cifras iguales a los adultos a partir del primer mes de vida. LEMARCHAND-BERAUD y col. (128) lo hallan entre las 3 y 12 horas primeras de vida. PICKERING y col. (191) a la vez que MAN y col. (145) hallan esta elevación entre los 4 y 5 días, restableciéndose los valores de adultos a los 20 días. ABUID y col. (2) la detectan a los 3 días. O'HALLARAN y WEBSTER (180) hallan esta elevación entre la primera y segunda semana, mientras que ROGER y col. (214) la detectan entre la segunda y octava semanas. En nuestro estudio hemos detectado esta elevación entre el segundo y décimo día, estableciendo unos valores constantes a partir de los 20 días durante todo el intervalo de edad estudiado.

En la determinación del índice de captación de T_3 en los niños sanos estudiados, hemos observado que en el grupo de

recién nacidos (de 0 a 0,33 meses) este valor se hallaba significativamente disminuído respecto a los valores hallados en el resto del intervalo de edad estudiado. Este hecho es debido a la alta concentración de T_4 hallada en este grupo de niños que mantiene saturada la TBG durante este período de edad. En el intervalo de edad comprendido entre 0,8 a 3 meses obtenemos una gran elevación del índice de captación de T_3 que va descendiendo en función de la edad durante el intervalo estudiado, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los niños que se hallan en el intervalo de 0,8 a 3 meses y los de 42 meses. Este hecho queda explicado debido a que se ha demostrado que la concentración de TBG se halla aumentada en el período neonatal y que desciende a los 100 días hasta alcanzar valores semejantes en adultos (139). En los primeros días esta TBG queda saturada debido a la gran concentración sérica de T_4 , de modo que al descender la T_4 queda la TBG menos saturada, y esto viene reflejado con un aumento en la capacidad de captación de T_3 . A partir de los 18 meses el índice de captación permanece casi constante con valores iguales a los adultos.

Al relacionar los valores de T_4 y la capacidad de captación de T_3 , se obtiene un índice de la cantidad de tiroxina libre del suero (ITL). Este índice se halla significativamente elevado en los recién nacidos sanos con unos valores

de $15,54 \pm 1,29$ ($m \pm \epsilon$) que disminuye a partir de los 10 días. ABULD y col. (2) lo detectan a los tres días, siendo significativamente mayor respecto de los valores en adultos. A partir de los 20 días se establecen unos valores que aumentan paulatinamente con la edad en el intervalo de edad estudiado sin haber encontrado correlación con la edad.

En la Fig. 38 viene representado el porcentaje de variación de los niveles de T_3 y T_4 e índices de captación de T_3 y de tiroxina libre en niños sanos con respecto a la edad, en la que hemos tomado como valores basales los del intervalo de 0 a 0,33 meses.

En ella podemos observar los cambios enunciados y establecer la correlación entre ellos.

De nuestros datos y de la bibliografía existente, podemos afirmar que en el primer año de vida se producen cambios importantes en los niveles séricos de las hormonas tiroideas.

Estos cambios, en resumen, consisten en que los recién nacidos, tanto la T_4 como el ITL se hallan significativamente aumentadas. El índice de captación de T_3 está, contrariamente, muy disminuído. Entre los 0,8 a 3 meses la T_4 disminuye a valores que permanecerán constantes. La T_3

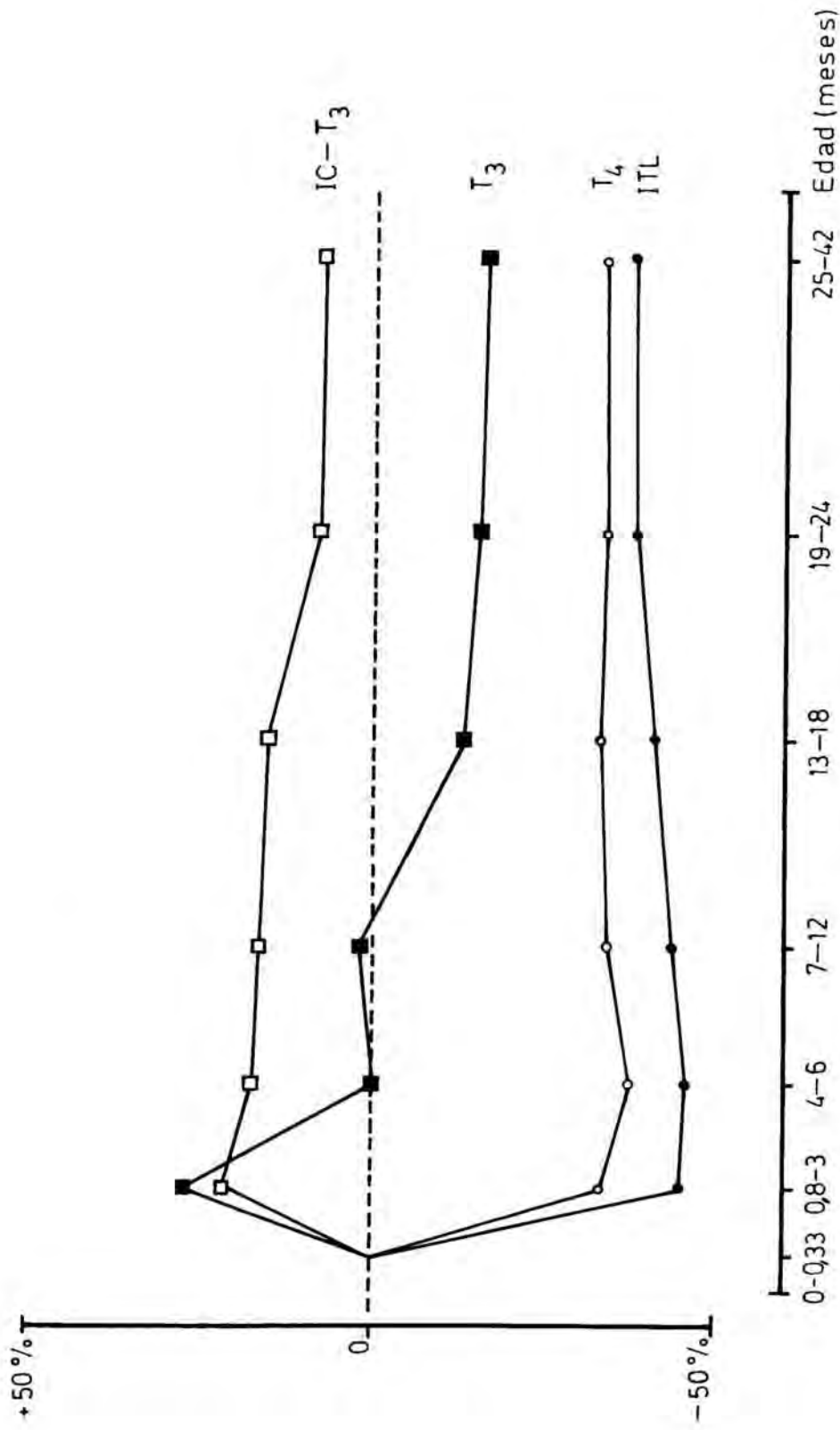


FIGURA 38 : Representación gráfica del porcentaje de variación de los niveles séricos de T_3 , T_4 , índice de captación de T_3 e índice de tiroxina libre en niños sanos con respecto a la edad. Se toman como valores basales los del intervalo de 0 a 0,33 meses.

sufre una elevación y la TBG que se halla en altas concentraciones en el período neonatal, deja de estar saturada por la T_4 que se halla disminuída. La T_3 va descendiendo paulatinamente hasta los 42 meses y también el índice de TBG. El ITL va aumentando paulatinamente debido posiblemente a que la conversión de T_4 en T_3 se reduce, como indica el descenso de T_3 sérico.

Para explicar estos cambios se han formulado diversas teorías. FISHER y col. (56) han observado que en las primeras horas de la vida se encuentran niveles muy altos de TSH sérica. Esto se explica por la rápida liberación de la reserva hipofisaria de TSH, previamente sintetizada, que es favorecida por la exposición del niño al medio extrauterino. La hiperactividad tiroidea neonatal aparece, según FISHER, como respuesta a la variación de temperatura que sufre el recién nacido. Otros autores (225, 226), han observado hiperactividad tiroidea en otras especies de mamíferos (cerdo, cordero), cuya integración hipotalámica-hipofisaria está bien desarrollada al nacer. No aparece por el contrario en especies como la rata y el cobaya, en las que la maduración hipotalámica ocurre relativamente tarde. Estos datos pueden interpretarse mediante la hipótesis de que el recién nacido responde a la exposición al medio estimulando al hipotálamo.

Después de este período neonatal hipertiroideo, la función tiroidea disminuye debido a un proceso "feed-back" negativo

que suprime la liberación de TSH, de modo que, más tarde, los valores séricos de tiroxina libre y T_4 decrecen progresivamente alcanzando un valor normal en el primer mes. Sin embargo, cuando la T_4 , el ITL y la TSH han alcanzado valores iguales a los adultos, la T_3 continúa elevada. Esto se ha explicado (2, 3) diciendo que la cantidad necesaria para la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo por T_3 es superior a la que se precisa en adultos. También podría ser debido a un aumento en la conversión de T_4 en T_3 a nivel periférico (83).

En el estudio de las hormonas tiroideas en la malnutrición, el intervalo de edad de los niños abarca desde los 2 meses a los 42 meses. No hemos considerado niños malnutridos de edades inferiores, ya que el déficit ponderal podría deberse a patología prenatal.

En la determinación de niveles séricos de T_3 en niños con grado de malnutrición por debajo del tercer percentil, no hemos obtenido diferencia significativa con los valores de los niños sanos. Sin embargo, al valorar la T_4 sérica hemos obtenido unos valores de $9,01 \pm 0,38$ ($m \pm \epsilon$) $\mu\text{g}/100\text{ml}$; significativamente más bajos que los encontrados en los niños sanos.

En la mayoría de los trabajos realizados sobre malnutrición (135, 77, 17, 73, 247, 71), se han hallado valores disminuidos

de T_4 y T_3 en el suero de los niños estudiados, mientras que otros autores (61, 80) afirman que existe una función tiroidea normal en la malnutrición. Por otro lado se ha comprobado que la concentración de TBG y la capacidad de captación de T_4 se hallan disminuídas en la malnutrición (80). En nuestro estudio hemos hallado una significativa disminución de T_4 e ITL en los niños malnutridos, un aumento del índice de captación de T_3 y unos niveles séricos de T_3 iguales a los normales. Esto nos permite afirmar que en los niños malnutridos estudiados, el estado eutiroides viene mantenido por la T_3 , aún cuando la T_4 e ITL se hallen disminuídas. Al correlacionar los cocientes entre T_4 y T_3 en niños sanos y malnutridos, observamos que en los últimos este cociente es significativamente menor por lo que podríamos considerarlo como índice de una mayor conversión de T_4 en T_3 a nivel periférico.

El hecho de hallar valores normales de T_3 en estos niños, capaces de mantener el estado eutiroides, podría indicarnos la existencia de un proceso de adaptación, o que el grado de desnutrición en los niños estudiados por nosotros, no llega a afectar gravemente los niveles séricos de la hormona tiroidea, a diferencia de lo encontrado por otros autores (106, 108), en niños afectados de grave malnutrición.

6.- CONCLUSIONES

1.-Los métodos utilizados en esta tesis para la determinación de T_3 , T_4 e índice de captación de T_3 presentan las condiciones de fiabilidad intraensayo e interensayo suficientes para el estudio de la función tiroidea.

2.-Los valores de T_3 en niños normales varían desde un nivel inicial de T_3 en niños recién nacidos de $2,15 \pm 0,27$ ng/ml hasta unos valores de $2,73 \pm 0,75$ ng/ml durante el período de 0,8 a 3 meses. A partir de los 4 meses la concentración de T_3 sérica desciende paulatinamente obteniéndose hasta los 42 meses unos valores medios de $1,99 \pm 0,07$ ng/ml.

3.-La T_4 sérica en niños recién nacidos sanos se halla significativamente aumentada con un valor de $15,43 \pm 1,25$ μ g/100 ml. A partir de los 10 días estos valores ya han disminuído alcanzando un valor de $10,15 \pm 0,25$ μ g/100 ml. Desde este momento no hemos encontrado correlación entre valores séricos de T_4 y la edad, ya que éstos se mantienen constantes.

4.-El índice de captación de T_3 es, en el grupo de recién nacidos sanos de $98,88 \pm 1,13$ %. Este índice se eleva en el período de 10 días a 3 meses a $120,53 \pm 2,21$ %, que va disminuyendo hasta alcanzar unos valores de $106,75 \pm 1,56$ % a partir del año y medio de edad.

5.-Al relacionar los valores de T_4 y la capacidad de captación de T_3 se obtiene un índice de la cantidad de tiroxina libre existente en el suero (ITL). Este índice se encuentra significativamente elevado ($15,54 \pm 1,29$) en los recién nacidos sanos y va disminuyendo a partir de los 10 días. A partir de este momento el ITL deja de estar correlacionado estadísticamente con la edad, aunque va aumentando de un modo no significativo.

6.-De los datos anteriores puede afirmarse que en el período neonatal existe un aumento en los niveles de hormonas tiroideas aunque esta hiperactividad funcional no se manifiesta clínicamente. Puede interpretarse como un proceso de adaptación al medio a través del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Más adelante los niveles de hormonas tiroideas dejan de ser función de la edad.

7.-Al determinar los valores séricos de T_3 en niños con grado de malnutrición por debajo del tercer percentil, no se observan diferencias estadísticamente significativas con los valores hallados en niños sanos. Sin embargo, al igual que en el grupo control, aparecen aumentados los niveles de T_3 en lactantes malnutridos de 2 a 3 meses. A partir de los 3 meses los valores de T_3 dejan de estar en función de la edad, llevando, por tanto, un ritmo paralelo al de los sanos.

8.-La concentración de T_4 en niños con malnutrición por debajo del tercer percentil se halla significativamente disminuída con respecto a los sanos. El valor de T_4 no se modifica con la edad a partir del primer mes.

9.- La capacidad de captación de T_3 en estos pacientes se halla significativamente aumentada con respecto a los controles, lo que indica un índice de saturación menor de la TBG que puede ser debido tanto a una disminución de la afinidad de la TBG para la tiroxina en la malnutrición como a una disminución en la concentración de T_4 .

10.-El índice de tiroxina libre (ITL) se halla significativamente disminuído en niños con grado de malnutrición por debajo del tercer percentil.

11.-En la malnutrición estudiada aún cuando aparecen disminuídos los niveles séricos de T_4 total, T_4 libre y aumentadas las captaciones de T_3 por la TBG debido a la instauración de la proteína transportadora, el estado eutiroides viene mantenido por la presencia de T_3 que se halla en concentraciones iguales que en los niños controles.

12.-De acuerdo con nuestros estudios, podemos considerar que con nuestro método los valores normales de T_3 sérica en la infancia, son de $1,99 \pm 0,92$ (m \pm 2s) ng/ml, considerándose como patológicos los superiores a 2,91 y los que se encuentran por debajo de 1,07 ng/ml.

13.-Del mismo modo, se puede afirmar que los valores normales de T_4 sérica en la infancia, son de $10,15 \pm 3,44$ (m \pm 2s) ng/ml, considerándose como patológicos los superiores a 13,59 y los que se hallan por debajo de 6,71.

14.-Finalmente, los valores normales del índice de captación de T_3 en la infancia, son de $114,09 \pm 14,70$ (m \pm 2s)%, considerándose como patológicos los superiores a 128,79 y los inferiores a 99,39.

7.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- ABALLI, A.J. (1950). Rev. Cuba Pediat. 9, 3.
- 2.- ABUID, J.; KLEIN, A.H.; FOLEY, T.P.Jr. y LARSEN, P.R. (1974). J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 2, 263-268.
- 3.- ABUID, J.; STINSON, D.A. y LARSEN, P.R. (1973). J. Clin. Invest. 52, 1195-1199.
- 4.- ALLEYNE, G.A.O. (1967). Pediatrics 39, 400.
- 5.- ALLEYNE, G.A.O.; FLORES, H.; PICOU, D.I. y WATERLOW, J.C. (1972). "Nutrition and development". MYROW WINICK J. WILEX & sons. New York. 201-238.
- 6.- ALLEYNE, G.A.O.; MILLWARD, D.J.; SCUCLARD, G.H. (1970). J. Pediat. 76, 75.
- 7.- ALLEYNE, G.A.O.; PICOU, D.I. (1972). Brit. J. Hosp. Med. 41-54.
- 8.- ALLEYNE, G.A.O.; SCULLARD, G.H. (1969). Clin. Sci. 37 631.
- 9.- ALLEYNE, G.A.O.; YOUNG, U.H. (1967). Clin. Sci. 33, 189-200.
- 10.- ASHCROFT, J. (1970). Anal. Biochemistry 37, 268.
- 11.- AVERY, M.E.; CLOW, C.L.; MENKES, J.H.; RAMOS, A.; SCRIVER, C.R.; STERN, L. y WASSERMAN, B.P. (1967). Pediatrics 39, 378-384.
- 12.- AVRSTIN, T.W.; TANG, S.C.; SHENKMAN, L.; MITSUMA, T.;

- HOLLANDER, C.S. (1973). J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 235.
- 13.- BAIG, H.A.; EDOZIEN, J.C. (1965). Lancet ii, 662.
- 14.- BAILEY, K.V. (1975). Crónica de la OMS 29, 382-393.
- 15.- BALAZS, R.; BROOKSBANK, B.W.L.; DAVISON, A.N.; EAYRS J.T. y WILSON, D.A. (1969). Brain Res. 15, 219-232.
- 16.- BARKER, S.B. (1948). J. Biol. Chem. 173, 715-724.
- 17.- BEAS, F.; MONCKEBERG, F.; HORWITZ, I. y FIGUEROA, M. (1966). Pediatrics 38, 1003.
- 18.- BEAS, F.; CONTRERAS, I.; MACCIONI, A.; ARENAS, S. (1971). Brit. J. Nutr. 26, 169-175.
- 19.- BENGOA, J.M. (1969). Proceedings 8th Intern. Congress on Nutr. Prague, 14.
- 20.- BENGOA, J.M. (1974). WHO Chronicle 28, 3.
- 21.- BENGOA, J.M. (1974). J. Pharm. Soc. S. Afr. 16, 361.
- 22.- BECKER, D.J.; PIMSTONE, B.L.; HANSEN, J.D.L.; HENDRICKS, S. (1971). J. Lab. Clin. Med. 78, 865-871.
- 23.- BECKER, D.J.; PIMSTONE, B.L.; HANSEN, J.D.L.; HENDRICKS, S. (1971). Diabetes 20, 542-551.
- 24.- BODANSKY, O.; BENUN, R.S. y PENNACHIA (1958). Amer. J. Clin. Path. 30, 375.

- 25.- BODEN, G.; SOELDAER, S.J. (1967). *Diabetologia* 3, 413.
- 26.- BOWIE, M.D. (1964). *S. Afr. Med. J.* 38, 328-329.
- 27.- BUCHANAN, N. (1975). *S. Afr. Med. J.* 49, 903-905.
- 28.- BRAVERMAN, L.W.; DAWBER, N.A.C.; INGBAR, S.H. (1966). *J. Clin. Invest.* 45, 1273-1279.
- 29.- BRAVERMAN, L.E.; FOSTER, A.E. e INGBAR, S.H. (1967). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27, 227-232.
- 30.- BRAVERMAN, L.E.; INGBAR, S.H.; STERLING, K. (1970). *J. Clin. Invest.* 49, 855-864.
- 31.- CAHILL, G.F. (1970). *New Engl. J. Med.* 282, 668.
- 32.- CARTER, J.P.; KATTAB, A.; ABD-EL-HADI, K.; DAVIS, J. T.; EL-GHOLMY, A.; PATWARDHAN, V.N. (1968). *Amer. J. Clin. Nutr.* 21, 195.
- 33.- CASTELLANOS, H.; ARROYAVE, G. (1961). *Amer. J. Clin. Nutr.* 9, 186-195.
- 34.- CERASI, E.; DELLA CASA, L.; LUFT, R.; ROOVETE, A. (1966). *Acta Endocr.* 53, 101.
- 35.- COOK, G.C. (1967). *Nature (Lond)* 215, 1295.
- 36.- COWAN, J.W. y MARGOSSIAN, S. (1966). *Endocrinology* 79, 1023.
- 37.- CROUGHS, W.; VISSER, H.K.A.; WOLDRING, M.G. (1965).

- J. Pediat. 67, 343-352.
- 38.- CRUZ, M.; TORRALBA, A.; RODRIGUEZ HIERRO, F.; MOLINA, J.A.; SEGURA, R.M.; CORTADELLAS, J.; JIMENEZ, R. (1974). Arch. Pediatría, 147, 1.
- 39.- CHOPRA, I.J. (1972). J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 938.
- 40.- CHOPRA, I.J.; DUSSAULT, J.H.; FISHER, D.A. y SOLOMON, D.H. (1971). Clin. Res. 19, 560.
- 41.- DANOWSKI, T.S.; JOHNSTON, S.Y.; PRICE, W.E.; McKELVY, M.; STEVENSON, S.S. y McCLUSKEY, E.R. (1959). Pediatrics 7, 240-246.
- 42.- DAVIES, D.F. y SHOCK, N.W. (1950). J. Clin. Invest. 29, 496-507.
- 43.- DOMENECH, J.M. (1975). "Métodos estadísticos". Herder, Barcelona, 389.
- 44.- DREIZEN, S.; SPIRAKIS, C.N. y STONE, R.E. (1967). J. of Pediatrics 70, 256.
- 45.- DUSSAULT, J.; ROW, V.V.; LICKIRISH, G. y VOLPE, R. (1969). J. Clin. Endocr. Met. 29, 595.
- 46.- DUTAU, G.; BAYARD, F.; BENNET, P. y ROCHICCIOLI, P. (1974). Arch. Franç. Péd. 31, 861-874.
- 47.- EKINS, R.P. (1960). Clin. Chim. Acta 5, 453-459.

- 48.- FELIG, P.; OWEN, O.E.; WAHREN, J.; CAHILL, G.F.
(1969). J. Clin. Invest. 48, 584.
- 49.- FILETTI, S.; GALBIATI, A.; TRIMARCH, F. y VIGNERI,
R. (1975). J. Nucl. Biol. Med. 19, 2, 86-93.
- 50.- FISHER, D.A.; HOBEL, C.J.; GARZA, R. y PIERCE, C.
(1970). Pediatrics 46, 208-216.
- 51.- FISHER, D.A. y ODDIE, T.H. (1963). J. Clin. Endocri
nol. Metab. 23, 811-819.
- 52.- FISHER, D.A. y ODDIE, T.H. (1964). Am. J. Diseases
Children, 107, 574-581.
- 53.- FISHER, D.A.; ODDIE, T.H. y EPPERSON, D. (1966).
J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 878-884.
- 54.- FISHER, D.A.; ODDIE, T.H. y MAKOSKI, E.J. (1966).
Pediatrics 37, 583-591.
- 55.- FISHER, D.A.; ODDIE, T.H. y WAIT, J.C. (1964). Am.
J. Diseases Children, 107, 282-287.
- 56.- FISHER, D.A. y ODELL, W.D. (1969). J. Clin. Invest.
48, 1670-1677.
- 57.- FISHER, D.A.; ODELL, W.D.; HOBEL, C.J. y GARZA, R.
(1969). Pediatrics, 44, 526.
- 58.- FITZGERALD, L.T.; BRUNO, F.P.; GLASSMAN, A. y WIL-
LIAMS, C.M. (1970). J. Nucl. Med. 11, 11, 669-673.

- 59.- FLORES, H.; PAK, N.; MACCIONI, A.; MONCKEBERG, F. (1967). Abstracts of the 37th Annual Meeting of the Society of Ped. Res. Atlantic City. USA.
- 60.- FLORES, H.; SIERRALTA, W.; MONCKEBERG, F. (1970). J. Nutr. 100, 375.
- 61.- FLORSHEIM, W.H.; SUHR, B.Z.; MIRISE, R.C. y WILLIAMS, A.D. (1970). J. Endocr. 46, 93.
- 62.- GAFFNEY, G.W.; GREGERMAN, R.I.; YINGST, M.J. y SNOCK, N.W. (1960). J. Gerontol. 15, 234-241.
- 63.- GALI, P.; DREYFUS, Z. y DREYFUS, G. (1956). Am. Endocrinol. 17, 419-425.
- 64.- GANONG, W.F. (1976). "Manual de Fisiología Médica". Manual Moderno S.A. 5^a Ed., 270-286.
- 65.- GEEL, S.; VALEANA, T. y TIMIRAS, P.S. (1967). Brain Res. 4, 143-150.
- 66.- GELBER, S.; CAMPBELL, P.L.; DEIBLER, G.E. y SOKOLOFF L. (1964). J. Neurochem. 11, 221-229.
- 67.- GHARIB, H.; MAYBERRY, W.E. y RYAN, R.J. (1970). J. Clin. Endocrinol. Metab. 31, 709-712.
- 68.- GHARIB, H.; RYAN, R.J. y MAYBERRY, W.E. (1974). J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 509.
- 69.- GILLMAN, J. y GILLMAN, T. (1951). "Perspectives in Malnutrition". Grune & Stratton, New York.

- 70.- GITLIN, D. y BIASUCCI, A. (1969). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29, 926-935.
- 71.- GODARD, C.L. (1974). *Helv. Paediat. Acta* 29, 5-26.
- 72.- GOLDSMITH, R.E.; RAUH, J.L.; KLOTH, R. y DAHLGREN, J. (1967). *Acta Endocrinol.* 54, 494-504.
- 73.- GOMEZ, F.; RAMOS-GALVAN, R. y CRAVIOTO, J. (1955). *Rev. mex. Pediat.* 24, 94.
- 74.- GOMEZ, F.; RAMOS-GALVAN, R.; FRENK, S.; CRAVIOTO, J.M.; CHAVEZ, R.; VASQUEZ, J. (1956). *J. Trop. Pediat.* 2, 77.
- 75.- GOODMAN, A.C.; FUISZ, R.E.; CAHILL, G.F. (1966). *J. Clin. Invest.* 45, 612.
- 76.- GOOLDEN, A.W.G. y col. (1965). *J. Clin. Endocr.* 25, 127.
- 77.- GOPALAN, C. (1969). "Protein-Calorie Malnutrition". (A. von Muralt, ed.), 84. Springer, Berlin.
- 78.- GOPALAN, C. (1969). "Calories deficiencies and Protein deficiencies". McCance, R.A. & Widdowson, E.M. Eds. London, J. & A., Churchill, 49.
- 79.- GRAHAM, G.G. (1968). "Calories deficiencies and Protein deficiencies". McCance, R.A. & Widdowson, E.M. Eds. London, J. & A., Churchill, 301.
- 80.- GRAHAM, G.G.; BAERTL, J.M.; CLAEYSSEN, G.; SUSKIND,

- R.; GREENBERG, A.H.; THOMPSON, R.G. y BLIZZARD, R. M. (1973). *J. Pediat.* 83, 321.
- 81.- GRAHAM, G.G.; CORDANO, A.; BLIZZARD, R.M.; HEER, D. B. (1969). *Pediat. Res.* 3, 579.
- 82.- GREENBERG, A.H.; CZERNICHOW, P.; REBA, R.C.; TYSON, J. y BLIZZARD, R.M. (1970). *J. Clin. Invest.* 49, 1790-1803.
- 83.- GREEP, R.O.; ASTWOOD, E.; GREER, M. A.; SOLOMON, D. H.; GEIGER, S.R. (1974). "Handbook of Physiology". Vol. III. American Physiological Society, Washington, D.C.
- 84.- GREGERMAN, R.I.; GAFFNEY, G.W. y SHOCK, N.W. (1962). *J. Clin. Invest.* 41, 2065-2074.
- 85.- GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. (1969). "Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and wrist". University Press, 2^a ed., California.
- 86.- GROSS, J. y PITT-RIVERS, R. (1952). *Lancet*, 1, 439-441.
- 87.- GROSS, J.; PITT-RIVERS, R. y TROTTER, W.R. (1952). *Lancet*, 1, 1044-1045.
- 88.- GRUMBACH, M.M. y WERNER, S.C. (1956). *J. Clin. Endocr.* 16, 1392.
- 89.- GUANSING, A.R.; WEBSTER, B.R.; HUMMEL, B.C.W. (1971).

Clin. Res. 19, 772.

- 90.- GUERIN, M.T. y ASCHKENASY, A. (1960). Compte Rendu de Seances de la Société de Biologie, 154, 1405.
- 91.- HADDAD, H.M. (1960). J. Clin. Invest. 39, 1590-1594.
- 92.- HADDEN, D.R. (1967). Lancet, ii, 589.
- 93.- HALLIDAY, D. (1967). Clin. Sci. 33, 365.
- 94.- HAMADA, S.; KOSAKA, T. y TORIZUKA, K. (1975). Clin. Chim. Acta 63, 129-137.
- 95.- HAMOLSKY, M.W.; FREEDBERG, A.S.; KURLAND, G.S.; WOLSKY, L. (1953). J. Clin. Invest. 32, 453.
- 96.- HAMOLSKY, M.W.; GOLODETZ, A.; FREEDBERG, A.S. (1959). J. Clin. Endocr. 19, 103.
- 97.- HANSEN, J.D.L. (1961). Nat. Acad. Sci-Nat. Res. Counc. Publ. 843, 89.
- 98.- HANSEN, J.D.L. (1975). "Protein-Calorie Malnutrition". R.E. Olson Ed. Academic Press, New York, 231.
- 99.- HANSEN, J.D.L.; SCHENDEL, H.E.; WILKINS, J.A.; BROCK, J.F. (1960). Pediatrics 25, 258-282.
- 100.- HAVARD, C.W.H. (1975). Brit. J. Hosp. Med. 6, 69, 714-721.
- 101.- HELMAN, E.Z.; TING, P. (1973). Clin. Chem. 19, 191.

- 102.- HOLT, L.E.; SNYDERMAN, S.E.; NORTON, P.M.; ROITMANL, FINCH, J. (1963). Lancet, ii, 1343.
- 103.- HOPKINS, L.L.; RANSOME-KUTI, O.; MAJAJ, A.S. (1968). Amer. J. Clin. Nutr. 21, 203.
- 104.- HOTTELLINE, G.R. y SHERWOOD, L.M. (1971). J. Clin. Endocr. 33, 783-786.
- 105.- HWANG, U.K. y WELLS, L.J. (1959). Anat. Rec. 134, 125.
- 106.- INGENBLEEK, Y. y BECKERS, C. (1975). Lancet, 845.
- 107.- INGENBLEEK, Y.; DE NAYER, P.H. y DE VISSCHER, M. (1974). J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 1, 178-180.
- 108.- INGENBLEEK, Y.; DE NAYER, P.H. y DE VISSCHER, M. (1976). Acta Endocrinol. 81, 283-287.
- 109.- INGENBLEEK, Y.; DE VISSCHER, M. y DE NAYER, P.H. (1972). Lancet, ii, 106.
- 110.- JACKSON, C.M. (1925). "Mammalian Protein Metabolism". Vol 2, Churchill, London, 445.
- 111.- JAMES, W.P.T.; COORE, H.G. (1970). Amer. J. Clin. Nutr. 23, 386.
- 112.- JELLIFFE, D.B. (1959). J. Pediat. 54, 277.
- 113.- JELLIFFE, D.B. (1968). "Evaluación del estado de nutrición de la comunidad". OMS, Ginebra.

- 114.- JELLIFFE, D.B.; WELBOURN, H.F. (1963). Proceeding of the Bastad Conference. Swedish Nutrition Foundation.
- 115.- JOSS, E.E.; ZUPPINGER, K.A. (1972). J. Pediatrics 81, 1092.
- 116.- KAPLAN, S.L.; ABRAMS, C.L.; BELL, J.J.; CONTE, F.A.; GRUMBACH, M.M. (1968). Pediat. Res. 2, 43.
- 117.- KENNEDY, G.C.; McCANCE, R.A. (1957). "Endocrine effects of overnutrition and undernutrition". Butterworth & Co., London, 211.
- 118.- KESSLER, G. y PILEGGI, V.J. (1970). Clin. Chem. 16, 382-289.
- 119.- KEYS, A.; BROZEK, J.; HENSEHEL, A.; MICKELSEN, O. y TAYLOR, T.H. (1950). "The biology of human Starvation". Univ. of Minnesota Press. 40.
- 120.- KLAHR, S.; TRIPATHY, K.; LOTERE, M. (1970). Amer. J. Med. 48, 325.
- 121.- KLEE, C.B. y SOKOLOFF, L. (1964). J. Neurochem. 11, 709-716.
- 122.- KRIEGER, I. y TAQI, Q. (1975). Am. J. Dis. Child. 129, 830-834.
- 123.- Lancet (1970). "Classification of infantile malnutrition". Ed. The Lancet, 2, 302.
- 124.- LAZARUS, L.; YOUNG, J.D. (1966). J. Clin. Endocr. 26.

- 125.- LEATHEM, J.M. (1958). Recent Progress in Hormone Research. 14, 141.
- 126.- LEDERER, J. y BATAILLE, J.P. (1969). Ann. Endocrinol., Paris. 30, 598-603.
- 127.- LELONG, M.; VALLEE, G.; CANLORBE, P.; JOB, J.D. y DEVAUX, P.J. (1964). Pédiatrie, Paris. 19, 23-32.
- 128.- LEMARCHAND-BERAUD, Th.; GENAZZANI, A.R.; BAGNOLI, F. y CASOLI, M. (1972). Acta Endocr. (Copenh.) 70, 445-453.
- 129.- LEONARD, P.J.; MacWILLIAM, K.M. (1964). J. Endocrinol. 29, 273-276.
- 130.- LERMAN, J. (1953). J. Clin. Endocrinol. Metab. 13, 1341-1346.
- 131.- LEWIS, B.; HANSEN, J.D.L.; WITTMAN, W.; KRUT, L.H.; STEWART, F. (1964). Amer. J. Clin. Nutr. 15, 161.
- 132.- LEWIS, B.; WITTMANN, W.; KRUT, L.H.; HANSEN, J.D.L.; BROCK, J.F. (1966). Clin. Sci. 30, 371.
- 133.- LIEBLICH, J.M. y UTIGER, R.D. (1972). J. Clin. Invest. 51, 157-166.
- 134.- LIEBLICH, J.M. y UTIGER, R.D. (1973). J. Pediatrics. 82, 2, 290-292.
- 135.- LIFSHITZ, F.; CHAVARRIA, L.; CRAVIOTO, J.; FRENK, S. y MORALES, M. (1962). Bol. Med. Hosp. Infant. (Mex)

19, 319.

- 136.- LURIE, A.O.; JACKSON, W.P.U. (1962). Amer. J. Clin. Nutr. 11, 115-126.
- 137.- LURIE, A.O.; JACKSON, W.P.U. (1962). Clin. Sci., 22, 260-268.
- 138.- LUTZ, J.H. y GREGERMAN, R.I. (1969). J. Clin. Endocrinol. Metab. 29, 487-495.
- 139.- LYTT, I.; GARDNER, (1975). "Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence". W.B. Saunders Company, London.
- 140.- MACDONALD, I. (1962). Amer. J. Clin. Nutr. 10, 111.
- 141.- MALAMOS, B.; MIRAS, C.J.; KARLI-SAMOVILIDON, J.N. y KOUTRAS, D.A. (1966). J. Endocrinol. 35, 223-228.
- 142.- MALVAUX, P.; DEWAYER, P.H.; BECKERS, C.; VAN DEN SCHRIECK, H.G. y DEVISSCHER, M. (1966). J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 459-462.
- 143.- MAN, E.B. (1962). J. Lab. Clin. Med. 59, 528-532.
- 144.- MAN, E.B.; KYDD, D.M. y PETERS, J.B. (1951). J. Clin. Invest. 30, 531-538.
- 145.- MAN, E.B.; PICKERING, D.E.; WALKER, J. y COOKE, R.E. (1952). Pediatrics 9, 32.
- 146.- MARKS, J.F.; HAMLIN, M. y ZACK, P. (1966). J. Pediat. 68, 559-561.

- 147.- MATTHEWS, J. y PARTINGTON, M.W. (1967). Biol. Neonatorum, 11, 273-276.
- 148.- McCANCE, R.A. (1962). "Food, Growth and Time". Lancet II, 671.
- 149.- McGAVACH, T.H. y SEEGARS, W. (1959). Metabolism, 8, 136-150.
- 150.- MEANS, J.H.; DEGROOT, L.J. y STANBURY, J.B. (1963). "The Thyroid and its Diseases". Mc Graw Hill, New York. 130.
- 151.- METCOFF, J.; FRENK, S.; YOSHIDA, T.; TORRES-PINEDO, R.; KAISER, E.; HANSEN, J.D.L. (1966). Medecine (Baltimore), 45, 365.
- 152.- MILNER, R.D.G. (1971). Arch. Dis. Childhood, 46, 301-305.
- 153.- MILNER, R.D.G. (1971). Pediat. Res. 5, 33.
- 154.- MILNER, R.D.G. (1972). Nutr. Rev. 30, 103-106.
- 155.- MITSUMA, T.; COLUCCI, J.; SHENKMAN, L.; HOLLANDER, C.S. (1972). Biochem. Biophys. Res. Comm. 46, 2107.
- 156.- MITSUMA, T.N.; NIHEI, M.C.; GERSHENGORN, M.C. y HOLLANDER, C.S. (1971). J. Clin. Invest. 50, 2679-2688.
- 157.- MONCKEBERG, F. (1966). Toxicol. 5, 31.
- 158.- MONCKEBERG, F. (1968). "Calorie deficiencies and Pro-

- tein deficiencies". McCance, R.A. & Widdowson, E. M. Eds. London, J. & A., Churchill, 91.
- 159.- MONCKEBERG, F.; BARZELATTO, J.; BEAS, F. y WAISBLUTH, H. (1957). *Rev. chil. Pediat.* 28, 173.
- 160.- MONCKEBERG, F.; BEAS, F.; HORWITZ, I.; DABANCENS, A. y GONZALEZ, M. (1964). *Pediatrics* 33, 554.
- 161.- MONCKEBERG, F.; DONOSO, G.; OXMAN, S.; PAR, N.; MENEGHELLO, J. (1963). *Pediatrics* 31, 58-64.
- 162.- MONTALBO, J.M.; WAHNER, H.W.; MAYBERRY, W.E. y LUM, R.K. (1973). *Pediat. Res.* 7, 706-711.
- 163.- MONTGOMERY, R. (1962). *J. Clin. Invest.* 41, 1653.
- 164.- MONTGOMERY, R.D. (1962). *Arch. Dis. Childh.* 37, 383.
- 165.- MORGAN, C.R. (1966). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121, 62.
- 166.- MORTIMER, C.H.; BESSER, G.M.; McNEILLY, A.S.; MARSHALL, J.C.; HARSOULIS, P.; TUNBRUGE, W.H.G.; GOMEZ-PAN, A. y HALL, R. (1973). *Brit. Med. J.*, iv, 73.
- 167.- MULINOS, M.G.; POMERANTZ, L. (1940). *J. Nutr.* 19, 493.
- 168.- MULINOS, M.G.; POMERANTZ, L. (1941). *Endocrinology* 29, 558.
- 169.- MUNRO, H.N. (1964). "Mammalian Protein Metabolism"

Vol. I. Academic Press, New York.

- 170.- MURPHY, B.E.P. y PATTEE, C.J. (1964). J. Clin. Endocrinol. Metab. 24, 187-196.
- 171.- MURRAY, I.D.C.; JOASOO, A. y PARKIN, J. (1971). Med. J. Aust. 1, 77-79.
- 172.- NEIMANN, N.; PIERSON, M.; MARTIN, J.; CHARLES, J. M. y BURG, C. (1962). Arch. Franc. Pédiat. 19, 1329-1339.
- 173.- NELSON, W.E. (1959). "Textbook of Pediatrics". 7th ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 51.
- 174.- ODDIE, T.H. y FISHER, D.A. (1967). J. Clin. Endocrinol. Metab. 27, 89-92.
- 175.- ODDIE, T.H.; FISHER, D.A.; McCONAHEY, W.M. y THOMPSON, C.S. (1970). J. Clin. Endocrinol. Metab. 30, 659-665.
- 176.- ODDIE, T.H.; FISHER, D.A.; WAIT, J.C. y NEWTOWN, B. (1964). J. Clin. Endocrinol. Metab. 24, 54-59.
- 177.- ODDIE, T.H.; MEADE, J.H.Jr.; MYHILL, H. y FISHER, D.A. (1966). J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 1293-1296.
- 178.- ODDIE, T.H.; MELBY, J.C. y SCROGGS, J.E. (1962). J. Clin. Endocrinol. Metab. 22, 1138-1147.

- 179.- ODDIE, T.H.; MYHILL, J.; PRINIQUE, E.S. y FISHER, D.A. (1968). J. Clin. Endocrinol. Metab. 28, 776-782.
- 180.- O'HALLARAN, M.T. y WEBSTER, H.L. (1972). J. Pediat. 81, 916-919.
- 181.- OLINER, L.S.; KOHLENBRENER, R.M.; FIELDS, T. y KLIN STADTER, R.H. (1957). J. Clin. Endocrinol. Metab. 17, 67-75.
- 182.- ORMSTON, B.J.; GARRY, R.; CRYER, R.J.; BESSER, G. M. y HALL, R. (1971). Lancet, ii, 10.
- 183.- OLIN, P.; EKHOLM, R. y ALMQUIST, S. (1970). Endocr. 87, 1000-1014.
- 184.- OXMAN, S.; MACCIONI, A.; ZUÑIGA, A.; SPADA, R.; MONCKEBERG, R. (1968). Amer. J. Nutr. 21, 1285.
- 185.- PAIN, R.W. y PHILLIPS, P.J. (1976). The Lancet 202.
- 186.- PARRA, A.; GARZA, G.; GARZA, Y.; SAVARIA, J.L.; HAZLEWOOD, C.F. y NICHOLS, B.L. (1973). J. Pediat. 82, 1, 133-142.
- 187.- PERRY, R.E.; HODGMAN, J.E. y STARR, P. (1965). Pediatrics 35, 759-764.
- 188.- PETERSON, R.R. y YOUNG, W.C. (1952). Endocrinology 50, 218.

- 189.- PIACSEK, B.E. y MEITES, J. (1967). *Endocrinology* 81, 535.
- 190.- PICKERING, D.E. (1964). *Amer. J. Dis. Child.* 107, 567.
- 191.- PICKERING, D.E.; KONTAXIS, N.E.; BENSON, R.C. y MEECHAN, R.J. (1958). *Amer. J. Dis. Child.*, 95, 616-621.
- 192.- PICOU, D.; TAYLOR-ROBERTS, T. (1969). *Clin. Sci.* 36, 283.
- 193.- PIEPSZ, A. (1969). *Acta Paediat. Belg.* 23, 103-121.
- 194.- PILEGGI, V.J.; HENRY, R.J.; SEGALOVE, M. y HAMILL, G.G. (1962). *Clin. Chem.* 8, 647-653.
- 195.- PILEGGI, V.J.; SEGAL, J. y GOLUB, O.J. (1964). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24, 273-278.
- 196.- PILEGGI, V.J.; SEGAL, A.J. y LANCHANTIN, G.F. (1963). *Clin. Chim. Acta* 8, 547-551.
- 197.- PIMSTONE, B. (1976). *Clin. Endocrinology* 5, 79-95.
- 198.- PIMSTONE, B.; BARBAZAT, G.; HANSEN, J.D.L. y MURRAY, P. (1967). *Lancet* 2, 1333-1334.
- 199.- PIMSTONE, B.L.; BARBAZA, G.; HANSEN, J.D.L. y MURRAY, P. (1968). *Amer. J. Clin. Nutr.* 21, 482-487.

- 200.- PIMSTONE, B.L.; BECKER, D.J.; HANSEN, J.D.L. (1971).
 "Human growth hormone in protein-calorie malnutrition". No 244, ICS, Found. Amsterdam, 389.
- 201.- PIMSTONE, B.L.; BECKER, D. y HENDRICKS, S. (1973).
 J. Clin. Endocr. 36, 779.
- 202.- PIMSTONE, B.L.; BECKER, D.J. y KERNOFF, L. (1972).
 S. Afr. Med. J. 46, 2102.
- 203.- PIMSTONE, B.L.; BECKER, D.J. y KRONEHEIM, S. (1975).
 "Radioimmunoassay. Methodology and application in Physiology and in Clinical Studies". Hormone and Metabolic Research. Supp. 5.
- 204.- PIMSTONE, B.L.; WITTMANN, W.; HANSEN, J.D.L.; MURRAY, P. (1966). Lancet, 2, 779-780.
- 205.- PITTMAN, C.S.; CHAMBERS, J. B. y READ, V.H. (1971).
 J. Clin. Invest. 50, 1187.
- 206.- PLAITT, B.S.; HALDER, K.; DOELL, B.H. (1962). Proc. Nutr. Soc. 21, vi.
- 207.- PLATT, B.S.; STEWART, R.J.C. (1967). J. Endocrinology, 38, 121.
- 208.- PONCHON, G.; BECKERS, C. y DEVISSCHER, M. (1966).
 J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 1392-1394.
- 209.- RAD, K.S.J.; SRIKANTIA, S.G.; GOPALAN, C. (1968).

- Arch. Dis. Childhood, 43, 365-367.
- 210.- RAMOS-GALVAN, R.; MARISCAL, C.; VINIEGRA, A.; PEREZ-ORTIZ, B. (1969). "Desnutrición en el niño". Impresiones Modernas. Mexico City, 441.
- 211.- REFETOFF, S. y MATALON, R. (1970). J. Clin. Invest. 49, 78a.
- 212.- REFETOFF, S.; SONRSEN, P.H. (1970). J. Clin. Endocr. 30, 386.
- 213.- RIVLIN, R.S.; MELMON, K.L. y SJOERDSMA, A. (1965). New Engl. J. Med. 272, 1143-1148.
- 214.- ROGER, M.; SOLDAT, M.C.; LAFFI, E.; DARNAULT, J.; CANLORBE, P. y SCHOLLER, R. (1975). Ann. Pédiat. 22, 1, 27-33.
- 215.- ROSSELIN, G.; ASSAN, R.; YALOW, R. y BERSON, S.A. (1966). Nature, 22, 355.
- 216.- RYNESS, J. (1972). J. Clin. Path., 25, 726-729.
- 217.- SAWIN, T.; MITCHELL, M.L. (1970). Metabolism, 19, 897.
- 218.- SCHWARTZ, D. (1969). "Méthodes statistiques á l'usage des médecins et des biologistes". Ed. Med. Flammarion. Paris.
- 219.- SCHWARTZ, R.; DEAN, R.F.A. (1957). J. Trop. Pediat. 3, 23.

- 220.- SCRIMSHAW, N.S.; BEHAR, M.; PEREZ, C. y VITERI, F. (1955). *Pediatrics* 16, 378.
- 221.- SEGURA, R.M^a. (1974). Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.
- 222.- SEKADDE, C.B.; SLAUWHITE, W.R.; ACETO, T. (1973). *Ped. Res.* 7, 333.
- 223.- SHEPARD, T.H. (1967). *J. Clin. Endocr.* 27, 945.
- 224.- SIERSBACK-NIELSON, K. y MOLHOLM-HANSEN, J. (1967). *Acta Paediat. Scand.* 56, 141-150.
- 225.- SLEBODZINSKI, A. (1965). *J. Endocrinol.* 32, 65-72.
- 226.- SLEBODZINSKI, A. (1965). *Vet. Sci.* 6, 307-315.
- 227.- SLOANE, D.; TAITZ, L.S.; GILCHRIST, G.S. (1961). *Brit. Med. J.*, i, 32.
- 228.- SOBOTKA, T.J.; COOK, M.P. y BRODIE, R.E. (1974). *Brain Research*, 65, 443-457.
- 229.- SPARAGAND, M.; PHILLIPS, G. y KUCER, L. (1969). *J. Clin. Endocr.* 29, 191-199.
- 230.- SREBNIK, H.H. y NELSON, M.M. (1962). *Endocrinology*. 70, 723.
- 231.- STEPHENS, D.J. (1940). *Endocrinology*. 26, 485.
- 232.- STERLING, R. (1971). *New Engl. J. Med.* 284, 271-272.

- 233.- STERLING, K.; BELLABARBA, D.; NEWMAN, E.S. y BRENNER, M.A. (1969). J. Clin. Invest. 48, 1150-1158.
- 234.- STERLING, K.; BRENNER, M.A. y NEWMAN, E.S. (1970). Science, 169, 1099-1100.
- 235.- STERLING, K.; BRENNER, M.A.; NEWMAN, E.S. y BELLABARBA, D. (1971). Clin. Res. 19, 381.
- 236.- STERLING, K.; BRENNER, M.A. y SALDANHA, V.F. (1973). Science, 179, 1000-1001.
- 237.- STIRLING, G.A. (1962). Arch. Dis. Childhood, 37, 99.
- 238.- SZERDAHELYI, F.; KERTESZ, L. y PETER, F. (1963). Mschr. Kinderheilk. 111, 12.
- 239.- TANGHERONI, W.; BARTALENA, R. y DELLA MAGGIORE, V. (1958). Minerva Pediat. 10, 878-881.
- 240.- TANNER, J.M.; WITEHOUSE, R.H.; TARAISHI, M. (1966). Arch. Dis. Child. 41, 454-613.
- 241.- TAVROG, A. y CHAIKOFF, I.L. (1948). J. Biol. Chem. 176, 639-656.
- 242.- TEJADA, C. y RUSSFIELD, A. (1957). Arch. Dis. Childhood, 32, 343.
- 243.- TEJADA, C. (1958). Federation Proceedings 17, 66.
- 244.- TREVORROW, V. (1939). J. Biol. Chem. 127, 737-750.
- 245.- TROWELL, H.C.; DAVIES, J.N.P.; DEAN, R.F.A. (1954).

"Kwashiorkor". Arnold, London.

- 246.- TUBIANA, M. y RAVAUD, G. (1956). Ann. Endocrinol. Paris, 17, 175-192.
- 247.- VALLEDOR, T.; LAVERNIA, F.; BORBOLLA, L.; SATANOWSKY, C.; COSTALES, F.; PRIETO, E. y BARDELAS, A. (1959). Rev. Cuban. Pediat, 31, 533.
- 248.- VAN MIDDLES WORTH, L. (1954). Am. J. Diseases Children, 88, 439.
- 249.- VARGA, F. (1959). Pediatrics 23, 1085.
- 250.- VITERI, F.; BEHAR, M.; ARROYAVE, G. y SCRIMSHAW, . (1964). "Mammalian Protein Metabolism". Vol II. H.N. Munro and J. B. Allison Eds., New York.
- 251.- VON VEHLINGER, E. (1947). Helv. Med. Acta, 14, 584.
- 252.- WAGSTAFF, L.A.; GEEFHUYZEN, J. (1974). S. Afr. Med. J. 48, 2595.
- 253.- WATERLOW, J.C. (1948). Med. Res. Council. Special Report Series No 263, HMSO, London.
- 254.- WATERLOW, J.C. (1968). Lancet, ii, 1091.
- 255.- WATERLOW, J.C.; ALLEYNE, G.A.O. (1971). Advan. Protein. Chem. 25, 117-241.
- 256.- WHITEHEAD, R.G.; HARLAND, P.S.E.G. (1966). Brit. J. Nutr. 20, 825.

- 257.- WIDDOWSON, E.M. y COWEN, J. (1972). Brit. J. Nutr. 27, 85.
- 258.- WIDE, L.; PORATH, J. (1966). Biochim. Biophys. Acta. 130, 257.
- 259.- WINICK, M. (1969). J. Pediat. 74, 667.
- 260.- WOOL, M.S.; SELENKOW, K.A. (1968). Acta Endocr. 57, 109.
- 261.- YALOW, R.; BERHSON, S. (1960). J. Clin. Invest. 30, 1157.
- 262.- ZETTNER, A. (1973). Clin. Chem. 19, 699.