

Caso clínico

Enfermedad de Graves neonatal. Presentación de un caso

Mariana Herrera Pen,* Salvador Ruiz Pérez,† Robert Luis Hamilton Holman,§
Rocío Isabel Camacho Ramírez,|| Nora Inés Velázquez Quintana,* Ricardo Ávila Reyes*

* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Infantil de Tamaulipas.

† Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional de Pemex. Cd. Madero, Tamaulipas.

§ Departamento y Laboratorio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil de Tamaulipas.

|| Departamento de Epidemiología. Hospital Infantil de Tamaulipas.

Resumen

Introducción: El hipertiroidismo neonatal ligado a la enfermedad de Graves materna se le considera como enfermedad de Graves neonatal y se caracteriza por elevación de las hormonas tiroideas T4 y T3 y depleción de la TSH. Tiene repercusiones maternas fetales y neonatales. Entre los datos clínicos relevantes en el neonato están el bocio, exoftalmos, retraso en el crecimiento intrauterino, taquicardia, insuficiencia cardiaca. Se presenta un caso de Graves neonatal.

Caso clínico: Recién nacido femenino, hija de madre con enfermedad de Graves desarrollada en el tercer trimestre del embarazo. Nace a las 34 semanas de gestación con peso de 1,600 g y 40 cm de estatura. Características clínicas: exoftalmos, bocio, cardiopatía congénita acianógena tipo CIV, retraso en el crecimiento intrauterino, taquicardia con insuficiencia cardiaca, dilatación ventricular cerebral; hormonas tiroideas TSH baja y T4 libre elevada. Recibe tratamiento con digoxina, propanolol y metimazol. Se egrera en buenas condiciones generales de salud y descenso de T4 libre.

Discusión: El caso actual de enfermedad de Graves neonatal es muy semejante a lo descrito en la literatura desde los antecedentes maternos hasta su presentación clínica. Es necesario mantener eutiroidea a la madre durante el periodo gestacional, de lo contrario puede tener consecuencias fatales. En madres gestantes con hipertiroidismo se debe tener vigilancia prenatal, gestacional y posterior al nacimiento del producto; ciertos casos no requieren de tratamiento porque es transitorio el hipertiroidismo. En los casos que requieran de tratamiento con drogas antitiroideas se debe cuantificar periódicamente en el neonato la TSH, T4 y T3.

Palabras clave: Enfermedad de Graves, hipertiroidismo neonatal.

Abstract

Introduction: Neonatal hyperthyroidism linked to maternal Graves disease is considered as Neonatal Graves disease and is characterized by elevated T4 and T3 thyroid hormones and lack of TSH. It has maternal, fetal and neonatal effects. Among the outstanding clinical data are goiter, exophthalmos, intrauterine growth restriction, tachycardia and heart failure. We report a case of neonatal Graves disease.

Clinical case: Female newborn, mother with Graves disease diagnosed in the third trimester of pregnancy. Born at 34 weeks gestation weighing 1,600 g, height 40 cm. Newborn clinical signs were exophthalmos, goiter, congenital heart disease IVC type, intrauterine growth restriction, tachycardia progressing to heart failure and cerebral ventricular dilatation. Low TSH and elevated fT4. Treated with digoxin, propranolol and methimazole. Discharged in good general health and fT4 decreasing.

Discussion: The current case of neonatal Graves disease is very similar to that described in the literature from maternal history and clinical presentation. It is necessary to keep the mother euthyroid during the gestational period, otherwise, it could be fatal. The pregnant women with hyperthyroidism must be closely monitored before, during and after pregnancy. Certain cases require no treatment because hyperthyroidism is transient. In cases that require treatment with antithyroid drugs should be periodically monitored TSH, T3 and T4 levels in the neonate.

Key words: Graves disease, neonatal hyperthyroidism.

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo constituye la patología tiroidea más frecuente de la gestación y se presenta aproximadamente en el 0.05 al 0.2% de los embarazos; la causa más común de hipertiroidismo durante la gestación es la enfermedad de Graves; otras causas incluyen al bocio nodular tóxico, tiroiditis crónica, enfermedad trofoblástica e hiperémesis gravídica; la frecuencia

de hipertiroidismo neonatal es igual en varones que en mujeres. El hipertiroidismo neonatal ligado a la enfermedad de Graves materna se considera como enfermedad de Graves neonatal.¹⁻⁴ El hipertiroidismo neonatal está dado por el conjunto de síntomas y signos que se presentan por el aumento de las hormonas tiroideas libres (T4-T3) ocasionando metabolismo acelerado de los tejidos corporales. Las manifestaciones clínicas que se presentan intraútero son: taquicardia fetal (frecuencia cardíaca

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/pediatriademexico>

superior a 160 lat/min) en el tercer trimestre del embarazo, retardo del crecimiento intrauterino, así como parto prematuro y, pocas horas después del nacimiento o entre los 2 y 10 días de nacido, irritabilidad, bocio que puede ocasionar dificultad respiratoria por compresión de la tráquea, exoftalmos, fiebre, vómito, diarrea, avidez por la alimentación, taquicardia, que puede llegar a la insuficiencia cardiaca con cardiomegalia, hepatosplenomegalia, linfoadenomegalia, trombocitopenia, síndrome de hiperviscosidad sanguínea e incluso hipertensión endocraneana. Si el cuadro clínico es severo y no se trata adecuadamente, pueden ocurrir insuficiencia cardiaca y muerte. La mortalidad es alta, entre un 15-30%.¹⁻³ Siendo un padecimiento infrecuente, resulta relevante reconocer el cuadro clínico y su tratamiento adecuado para evitar la muerte del neonato. Se presenta el caso de una paciente con enfermedad de Graves durante el tercer trimestre del embarazo con repercusiones en el neonato con hipertiroidismo neonatal.

CASO CLÍNICO

Recién nacido hijo de madre de 17 años de edad, gesta 1, embarazo de evolución aparentemente normal, con seis consultas prenatales; recibe medicación con ácido fólico e hierro; evolución en aparente orden; dos meses previos a su resolución obstétrica desarrolla en el tercer trimestre de su embarazo enfermedad de Graves tratada con propiltiouracilo sin especificar la dosis; dos semanas previas a su resolución obstétrica recibe alfametildopa e hidralazina por hipertensión arterial sistémica. Desencadena trabajo de parto, por lo que recibe esteroides para maduración pulmonar, completa el esquema y se decide interrumpir el embarazo por ruptura prematura de membranas de más de 18 horas sin desencadenar el parto y presencia de meconio. Nace en Hospital General «Dr. Alfredo Pumarejo» de Matamoros, Tam. producto de 34 semanas de gestación, sexo femenino con 1,600 g, 40 cm de estatura y perímetro cefálico de 26 cm. Amerita asistencia con ventilación mecánica por espacio de ocho días; posteriormente se logra extubar a pesar de desarrollar múltiples atelectasias cambiantes, bilaterales, de difícil remisión. Se solicita envío a hospital de tercer nivel por presentar, además, datos de cardiopatía congénita, acianógena. Ingresa a los 24 días de vida con catéter de venodisección en yugular externa izquierda y tolerando 18 mL de fórmula de soya por sonda de alimentación; se recibe reactiva, facies expresiva, con apertura ocular y mirada vívida, exoftalmos (*Figura 1*), bocio grado IB, ruidos cardíacos con soplo holosistólico en cuarto espacio intercostal izquierdo, grado III/VI, taquicardia, hígado congestivo en 2-3-3 cm debajo de reborde costal derecho, reflejos exaltados, hiperexcitable, resto de exploración con datos de retraso en el crecimiento intrauterino (*Figuras 2 y 3*).

Se solicitan estudios de laboratorio y gabinete, se inicia manejo con digoxina por considerarse insuficiencia cardíaca. Se reporta T4 libre 4.99 ng/dL y TSH 0.01 μUI/mL; el ecocardiograma reporta CIV muscular apical de 2.8 mm,

cortocircuito izquierda derecha, insuficiencia tricuspídea y mitral moderada-severa, aorta trivalva, arco aórtico izquierdo sin obstrucción. *Diagnóstico:* recién nacido prematuro de 34 SDG, CIV muscular apical pequeña, insuficiencia moderada a severa en ambas válvulas (*sic*). Se cambia la soya por fórmula para prematuro. Valorado por el Servicio de Endocrinología Pediátrica, inicia propanolol a 1 mg/kg y metimazol 2 mg/kg. A la semana de estancia continúa con alimentación por sonda; aún muestra algunos reflejos exaltados; hígado no congestivo; se reportan niveles de T4 libre 1.55 ng/dL y TSH 0.01 μUI/mL. Desarrolla sepsis tardía por *Staphylococcus epidermidis* y se da manejo farmacológico con cefepime por 10 días. Estabilizada la insuficiencia cardiaca, se retira la digital. Los controles del perfil tiroideo semanal se reportan en T4 libre 1.96 ng/dL y TSH 0.01 μUI/mL y T4 libre 1.93 ng/dL y TSH 0.01 μUI/mL. Se logra alimentar por succión. Ultrasonido cerebral y TAC cerebral previo a su egreso reporta dilatación ventricular, perfil para TORCH negativo, retinopatía del prematuro grado I plus. Se egrera a los 28 días de estancia con 1,860 g y se cita a control para vigilancia de perfil tiroideo.

DISCUSIÓN

El hipertiroidismo se presenta como consecuencia del aumento de las hormonas tiroideas libres (T4-T3). La causa más común en la etapa neonatal es el paso transplacentario de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSH-Rs), lo cual sucede en el 1-3% de las mujeres con antecedente de enfermedad de Graves.⁴ La frecuencia en el periodo neonatal es igual en ambos sexos y se estima su presentación en la población general en 1 de 50,000 neonatos.^{1,6}



Figura 1. Facies y exoftalmos del paciente hipertiroido.



Figura 2. Aspecto clínico del paciente con hipertiroidismo, se nota escaso panículo adiposo.



Figura 3. Extremidad pélvica izquierda del paciente con hipertiroidismo congénito, denota piel con abundantes pliegues, semejando «sobrarle» piel.

Aun cuando puede afectar la etapa fetal, es raro que se presenten con severidad en dicho periodo debido a la alta actividad placentaria de la desyodinasa tipo III que transforma la T4 (tiroxina) en rT3 (T3 inversa), la cual es metabólicamente inactiva, constituyendo un mecanismo de protección contra concentraciones altas de hormonas tiroideas, con lo cual su mayor gravedad clínica se da en la etapa neonatal.⁵

El hipertiroidismo neonatal suele ser transitorio; ocurre en el 1-2% al final del embarazo en madres con enfermedad de Graves.¹⁻⁴ En una casuística de 29 casos detectados a lo largo de 10 años, el hipertiroidismo neonatal se asoció en el 96.5% de las gestantes a la enfermedad de Graves y en el 3.5% restante a bocio nodular tóxico.² La morbilidad asociada a hipertiroidismo materno es aborto, prematurez, hipertensión, insuficiencia cardiaca y tormenta tiroidea. Los síntomas y signos pueden estar presentes en el neonato al nacimiento, aunque usualmente son aparentes alrededor del décimo día y pueden presentarse hasta 45 días después del nacimiento.⁷

Las alteraciones fetales incluyen irritabilidad, edema periorbital y exoftalmos, taquicardia, hipertensión pulmonar, apetito voraz, diarrea, pobre ganancia ponderal, retraso en el crecimiento intrauterino, craneosinostosis, muerte intrauterina, insuficiencia cardiaca y disfunción tiroidea. La tirotoxicosis neonatal se caracteriza por taquicardia, bocio, hiperexcitabilidad, pobre ganancia ponderal, exoftalmos y, en los casos severos, hepatosplenomegalia, ictericia, hipertensión pulmonar, trombocitopenia, linfoadenomegalia, hiperviscosidad sanguínea e, incluso, hipertensión endocraneana, craneosinostosis, insuficiencia cardiaca, falla hepática y, en algunos casos, se reporta hipermanonemia.¹⁻⁹ El neonato es susceptible de padecer tirotoxicosis si los niveles circulantes de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides se elevan cinco veces de su

normalidad y desaparece al bajar los anticuerpos maternos y usualmente es alrededor del primer mes de vida; no obstante, en algunos casos las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides en el hipertiroidismo fetal y neonatal pueden tener niveles maternos mucho más bajos.⁶⁻¹¹ Sin embargo, la magnitud de los signos clínicos es variable y probablemente algunos neonatos nacidos de madres con hipertiroidismo autoinmune cursen con hipertiroidismo transitorio que no se detecta. Se ha descrito que los trastornos de tiroides pueden afectar a neonatos nacidos de madres con enfermedad de Graves en: 1) el hipertiroidismo neonatal debido al paso transplacentario de anticuerpos estimulantes maternos, 2) hipotiroidismo primario, a) por causa transitoria debido al paso transplacentario de drogas antitiroideas administradas a la madre durante el embarazo, o por el paso transplacentario de anticuerpos bloqueadores maternos, b) causa persistente por disgenesia tiroidea, y 3) hipotiroidismo hipotalámico-pituitario debido al aumento del paso transplacentario de hormona tiroidea al feto que interfiere con la maduración del eje tiroideo y modifica la retroalimentación pituitaria, punto de ajuste para la secreción de tirotropina (TSH). Por otra parte, en madres que reciben drogas antitiroideas (DAT), se puede postergar el inicio del hipertiroidismo fetal y neonatal; es frecuente observar, al nacimiento, una fase de eutiroidismo con signos de hipertiroidismo tardío.⁶ El diagnóstico se confirma por los niveles elevados de T3 y T4 total o libre, así como por la disminución o supresión de los niveles séricos de TSH. El tratamiento del hipertiroidismo neonatal comprende el uso de betabloqueadores como propanolol a razón de 2 mg/kg, inhibe la acción de la hormona tiroidea T4, la cual incrementa la producción de los receptores beta adrenérgica, aparte de que disminuye la desyodinación de T4 a T3; si existe insuficiencia cardiaca como parte del hipertiroidismo neonatal puede adicionarse el manejo con

digoxina.^{1,11} Una droga antitiroidea (DAT) como propiltiouracilo, 5-10 mg/kg en tres dosis diarias, inhibe la síntesis de la hormona tiroidea, y la desyonización de T4 a la hormona más activa, la T3. Carbimazol 0.5-3 mg/kg/día.^{1,10} La solución de Lugol que contiene 8 mg de yodo por gota puede ofrecerse a razón de 1 a 3 gotas por día. Las soluciones yodadas suprime la síntesis de la hormona tiroidea y la secreción de la hormona tiroidea. Del yodo potásico (48 mg de yodo por gota) se prescribe una gota al día. El ácido yopanoico o ipodato de sodio (400-500 mg cada tres días vía oral), usado como material de contraste, puede emplearse en el tratamiento de hipertiroidismo en virtud de su contenido de yodo y la capacidad de inhibir la conversión de T4 a T3, así como de inhibir la secreción tiroidea, con efectos más rápidos y menor riesgo de hipotiroidismo, y con la ventaja de no presentar efectos tóxicos.^{1,13-15} Finalmente, la prednisona puede usarse a dosis de 2 mg/kg por día. La dosis de las DAT se deben ajustar para mantener niveles normales de TSH, T4 y T4 libre, previniendo no provocar el desarrollo de hipotiroidismo neonatal iatrogénico que puede alterar el desarrollo normal y la madurez del recién nacido.⁶ Algunos casos pueden mostrar remisión espontánea, aunque otros pueden requerir de DAT por manifestaciones clínicas severas de hipertiroidismo neonatal. Esta persistencia de manifestaciones puede deberse a que algunos pacientes suelen tener mutaciones activas de los receptores de la TSH o mutaciones de la proteína G en el síndrome McCune-Albright. Existen casos de madres con enfermedad de Graves, quienes fueron tiroidectomizadas y hubo persistencia de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides circulante, incluso recaída de la enfermedad varios años después de la cirugía,⁹ provocando hipertiroidismo neonatal. En otros casos, los pacientes cursan con hipotiroidismo primario que quizás no requiera de manejo farmacológico debido a que el hipotiroidismo es transitorio, secundario al paso transplacentario de DAT administrada a la madre y remiten rápidamente. Las DAT transferidas por la placenta pueden desarrollar hipotiroidismo fetal y neonatal que usualmente se detecta por el tamiz neonatal. Los niveles elevados de TSH pueden descender en un lapso de 7-10 días de acuerdo a la vida media de las DAT. Así mismo, los anticuerpos pueden bloquear a los receptores de tirotropina y causar hipotiroidismo en neonatos de madres hipertiroides. Se describe que esta condición puede prolongarse por 3-6 meses; incluso se ha observado que en la enfermedad de Graves, tratada en forma inadecuada, conlleva el riesgo de provocar hipotiroidismo definitivo secundario a disgenesia. Se especula que la insuficiente secreción de TSH debido o secundario al excesivo paso de hormona tiroidea inhibe fisiológicamente el crecimiento y desarrollo de la tiroides del niño. En estos casos, los niños deben tratarse como con un hipotiroidismo neonatal transitorio hasta que no se requiera readjustar el tratamiento para mantener la tasa de crecimiento, o bien hasta

que el niño cumpla cuatro años de edad; se considera que en este momento se pueda optar por suspender el tratamiento durante varias semanas para evaluar la función tiroidea y determinar si el niño continúa siendo hipotiroido; se propone incluso el uso de TSH recombinante humana, ecosonografía y gammagrafía para distinguir entre las formas transitorias y las permanentes de hipotiroidismo neonatal, evitando así la interrupción del tratamiento.¹³ El hipotiroidismo congénito central requiere manejo con tiroxina. Se describe que el hipotiroidismo pituitario-hipotalámico se presenta en hijos de madres con enfermedad de Graves mal tratadas durante el embarazo, planteando la hipótesis de que el hipertiroidismo deteriora el eje pituitario-hipotalámico fetal. La secreción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la TSH están inhibidas y no responden a la disminución de las hormonas tiroideas presentes al nacer y los niveles de concentración sérica de TSH en esos neonatos pueden permanecer suprimidos por varias semanas o incluso meses. Esta forma de hipotiroidismo central no se detecta en el tamiz neonatal en México (que sólo cuantifica TSH). Esta condición es extremadamente rara pero la mejor estrategia de su prevención es preservar eutiroidea a la madre con enfermedad de Graves durante el embarazo.⁶⁻⁹ Para evitar el hipertiroidismo neonatal es preciso un adecuado seguimiento, incluso antes de la gestación en la madre con enfermedad de Graves. Se deben de mantener vigiladas las hormonas tiroideas, TSH, así como inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides y el bienestar fetal a lo largo de la gestación, lo que ayudará a prevenir el cuadro y en su caso tratarlo con propiltiouracilo, metimazol o carbimazol, manteniendo a la madre ligeramente hipertiroida para prevenir el hipotiroidismo neonatal. Tales fármacos, salvo en dosis muy elevadas, no contraindican la lactancia materna. Tras el nacimiento, está indicado el seguimiento clínico y analítico del binomio. Es importante remarcar que aun cuando la severidad clínica de la tirotoxicosis materna es pobre predictor de la función tiroidea neonatal, la enfermedad de Graves se presenta casi siempre en madres con valores altos de TSH-Rs (por ejemplo cinco veces el valor de referencia), lo cual brinda la posibilidad de seguir estrechamente dichos casos. El pronóstico depende de las complicaciones asociadas y su tratamiento oportuno; la enfermedad de Graves neonatal desaparece de manera espontánea en cuanto desaparecen los TSH-Rs; la vida media de la inmunoglobulina G es de 14 días y dependiendo de las concentraciones de TSH-Rs al momento del parto la tirotoxicosis desaparecerá en 3-12 semanas.¹⁴

El presente caso cumple lo referido en la literatura: una madre que desarrolla enfermedad de Graves, en el tercer trimestre del embarazo en etapa veraniega, recibe manejo farmacológico con propiltiouracilo y desencadena trabajo de parto prematuro con producto que muestra retraso en el crecimiento intrauterino, además de los signos y morbilidades ya comentadas. Se logra

estabilizar con manejo para la insuficiencia cardiaca y se egresa en condiciones generales aceptables. Lo relevante, aparte de ser un caso de enfermedad de Graves neonatal, es que desarrolla dilatación ventricular, según lo reportado por ecosonografía y tomografía axial; tal alteración neurológica se ha referido poco en

la literatura.¹⁵ Se torna relevante el caso por su escasa frecuencia de presentación pero con morbilidades asociadas que de no ser atendidas en forma multidisciplinaria pueden traer consecuencias fatales. Por último, en el *cuadro I* se mencionan los signos y síntomas fetales y neonatales de hipertiroidismo neonatal.

Cuadro I. Aspectos clínicos más frecuentemente encontrados en la enfermedad de Graves neonatal.

Síntomas y signos en el feto	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia, arritmias, hidrops • Hiperquinesia • Retraso en el crecimiento intrauterino • Datos por ultrasonido de bocio o edad ósea avanzada en epífisis femoral • Parto pretérmino • Muerte in utero
Síntomas y signos en el neonato	<ul style="list-style-type: none"> • Usualmente inicia alrededor del día 10 y hasta el 45 de vida • Bocio • Sistema nervioso central (SNC): irritabilidad difícil de consolar, nerviosismo • Edema periorbitario, retracción palpebral y exoftalmos • Cardiovascular: cardiomegalia, taquicardia, arritmia e insuficiencia • Hipertensión pulmonar sistémica • Hipermetabolismo: voraz apetito, diarrea, retraso del crecimiento, sudoración y taquipnea • Acrocianosis persistente • Hepatomegalia y linfadenopatía • Trombocitopenia: petequias y hematomas • Craneosinostosis, edad ósea avanzada, y microcefalia • Ictericia

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Medina JA, Peña-Ortega JA, López-Jurado RC, Espigares-Marin R. Enfermedad de Graves neonatal. Endocrinol Nutr. 2001; 48 (5): 149-151.
2. Palacios-Porras H, Solís-Villanueva J. Hipertiroidismo en gestación. Clínica, morbimortalidad materna, fetal y perinatal. Rev Med Hered. 1995; 6 (3): 107-114.
3. González-Fernández P, Cabrera-Panizo R, Carvajal-Martínez F, Chiong-Molina D. Hipertiroidismo neonatal: presentación de 2 pacientes. Rev Cubana Endocrinol. 2002; 13 (2): 154-159.
4. Lifshitz F. Pediatric endocrinology. Volume 2: Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders. 5th ed. New York: Informa Healthcare; 2007, p. 787.
5. Molina PE. Fisiología endocrina. 8va ed. México: McGraw-Hill; 2008, p. 304.
6. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Grufieiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009; 22 (6): 547-553.
7. Ogilvy-Stuart A. Practical neonatal endocrinology. Midgley P. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006, p. 230.
8. Lewis KA, Engle W, Hainline BE, Johnson N, Corkins M, Eugster EA. Neonatal graves disease associated with severe metabolic abnormalities. Pediatrics. 2011; 128 (1): e232-e236.
9. Borrás-Pérez MV, Moreno-Pérez D, Zuasnabar-Cotro A, López-Silguero JP. Neonatal hyperthyroidism in infant of mother previously thyroidectomized due to Graves' disease. J Pediatr Endocrinol & Metab. 2001; 14 (8): 1169-1172.
10. Nicasie C, Gire C, Brémont V, Minodier P, Soula F, d' Ercole C et al. Hyperthyroïdie neonatal chez premature né de mère atteinte d'une maladie de Basedow. Arch Pédiatr. 2000; 7 (5): 505-508.
11. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid. 1999; 9 (7): 727-733.
12. Romero-Narbona F, López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, Martínez Valverde A. Hipertiroidismo neonatal. An Pediatr. 2000; 52 (2): 185-188.
13. Solis JC, Valverde C. Hipotiroidismo neonatal: fisiopatogenia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos. Rev Invest Clin. 2006; 58 (4): 318-334.
14. Braverman LE. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text (Ninth Edition). New York, USA: Lippincott Williams & Wilkins (2005).
15. Kopelman AE. Delayed cerebral development in twins with congenital hyperthyroidism. Am J Dis Child. 1983; 137 (9): 842-845.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Ávila Reyes
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Hospital Infantil de Tamaulipas
Calzada Luis Caballero y Av. del Maestro s/n
Cd. Victoria, Tamps.
E-mail: avilareyes@hotmail.com