

La suplencia tiroidea incrementa la secreción de hormona de crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico

Guido Lastra, Adolfo Bayona

Se estudiaron 13 niños con diagnósticos de hipotiroidismo subclínico y baja talla, quienes presentaban un retardo importante en la edad ósea (28.8%) y en la edad por talla con respecto a la edad cronológica.

Se exploró la dinámica en la secreción de Hormona de Crecimiento (GH) con estímulo hipoglicémico, antes y tres meses después de iniciar la administración de suplencia tiroidea.

Se observó al final de este período un aumento significativo en la secreción de GH durante la hipoglicemia. La velocidad de crecimiento fue de 0.22 ± 0.05 y 0.55 ± 0.02 cm/mes pre y post tratamiento respectivamente, obteniéndose un incremento del 150% ($p < 0.05$).

Se concluye que los pacientes con hipotiroidismo subclínico y baja talla presentan una respuesta disminuida de la secreción de GH inducida por hipoglicemia, lo cual posiblemente se encuentre relacionado con su baja velocidad de crecimiento; la administración de Hormona Tiroidea incrementó la secreción de GH y normalizó la velocidad de crecimiento en estos pacientes.

INTRODUCCION

El crecimiento es un proceso multifactorial que involucra un adecuado estado nutricional y emocional, factores hormonales tales como la hormona de crecimiento (GH), hormonas tiroideas (HT),

esteroides sexuales, y la mediación de factores de crecimiento como las somatomedinas (1, 2). La Insulina y la Vitamina D también parecen ejercer efectos importantes (1,3). En la actualidad parece claro el concepto de que las tironinas constituyen un requerimiento absoluto para el crecimiento normal (4), siendo particularmente importantes para el desarrollo del Sistema Nervioso Central (5-7).

En los últimos años se ha acumulado abundante información sobre la interacción entre las HT y la GH, a nivel del hipotálamo, hipófisis y tejidos periféricos (8,9). Se ha demostrado que en humanos o animales hipotiroideos la GH sola no promueve el crecimiento longitudinal (1) en concordancia con la evidencia de que las HT ejercen efectos moduladores sobre la síntesis, secreción y acción de la GH. En el hipotiroideo humano así como en animales de experimentación hipotiroideos las concentraciones séricas basales de HG están deprimidas y las respuestas secretorias a varias pruebas de estímulo están disminuidas (10-13), la restauración del estado eutiroideo es seguida de la normalización en la secreción de GH (14, 15). En animales hipotiroideos el contenido de GH hipofisiario está marcadamente disminuido (15, 16). La síntesis de GH se incrementa al exponer a los somatotrofos a la triyodotironina (T3), tanto *in vivo* como *in vitro* (17,18). Por último se ha podido demostrar que la T3 estimula la velocidad de transcripción del gene de la GH en líneas de somatotrofos, siendo proporcional el estímulo a la concentración del complejo T3-receptor nuclear (19).

De las anteriores investigaciones se ha podido

Dr. Guido Lastra L., MD. D. Sc., Profesor Asociado Unidad de Endocrinología Universidad Nacional, Hospital San Juan de Dios, Bogotá. Dr. Adolfo Bayona Z., MD., Endocrinólogo, Docente Especial Universidad del Quindío, Armenia.

Solicitud de separatas al Dr. Lastra.

establecer una estrecha relación entre las HT y la síntesis, secreción y actividad de la GH, demostrándose alteraciones importantes en los estados de profunda hipofunción tiroidea.

Sin embargo, el hipotiroidismo comprende una amplia gama de alteraciones que van desde síntomas, signos y paraclínicos característicos de franca hipofunción, hasta las anomalías sutiles del hipotiroidismo subclínico (20), casos en los cuales las determinaciones de T3, T4 y de TSH pueden no ser francamente patológicas, lo cual define bioquímicamente a esta entidad. Para evidenciar estos grados leves de hipofunción, se necesitan pruebas dinámicas como la determinación de TSH post estímulo con su factor liberador (TRH).

Ahora bien, puesto que Colombia es un país con bocio endémico, hemos pensado que el hipotiroidismo subclínico puede encontrarse igualmente en gran proporción y que posiblemente la baja talla promedio entre nosotros sea una de las manifestaciones sutiles del hipotiroidismo subclínico.

En el presente estudio exploramos la dinámica de la secreción de GH en niños de ambos sexos con retardo en el crecimiento e hipotiroidismo subclínico así como los cambios ocurridos posteriormente a la suplencia tiroidea.

MATERIAL Y METODOS

Población. La población inicial estuvo constituida por 19 niños, 13 varones y seis mujeres, seleccionados de la población que consulta al Servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá (HSJD), con base en dos criterios de inclusión: baja talla e hipotiroidismo subclínico. Sus edades se encontraban comprendidas entre los cuatro y once años para los hombres y cuatro y nueve años para las mujeres. Los pacientes fueron evaluados inicialmente y tres meses después de iniciado el tratamiento. Seis pacientes que no completaron el estudio, fueron excluidos; los datos se presentan por consiguiente sobre 13 pacientes: nueve de sexo masculino y cuatro de sexo femenino, en estado de desarrollo prepuberal, según los criterios de Tanner (21).

Deficiencias clínicas. Se practicó historia clíni-

ca completa, con especial énfasis en un buen estado nutricional, ausencia de rasgos dismórficos, presencia o ausencia de tiroides palpable. Se solicitaron exámenes complementarios cuando se estimó conveniente. La evaluación de la talla se realizó siguiendo las Tablas de Tanner (22). Se consideró baja talla cuando el paciente se encontraba 2 desviaciones estándar por debajo del percentil 50 para su edad. Todas las mediciones fueron efectuadas por el mismo examinador.

La velocidad de crecimiento previa a la primera consulta se calculó asumiendo una estatura de un metro a la edad de cuatro años, con la siguiente relación; Talla en cms $-100/\text{edad}$ en meses -48 .

Pruebas de secreción de TSH. Previa toma de muestra en ayunas para determinación del nivel basal, se inyectaron 200 μg de TRH (Prem IV, con toma posterior de muestra a los 30 minutos. Ningún paciente presentó reacción adversa a la droga. Se consideró que los pacientes padecían hipotiroidismo subclínico cuando las cifras de TSH basales eran superiores a 4.5 ($\mu\text{U}/\text{mL}$ o la respuesta a la TRH era mayor de 15 ($\mu\text{U}/\text{mL}$) (23).

Secreción de GH. Se determinó mediante la prueba de estímulo con hipoglicemia, la cual se provocó mediante la administración de 0.05 unidades de insulina cristalina por kg de peso. Se tomaron muestras de sangre a los 0, 15, 30, 60 y 90 minutos, para determinación de glicemia e insulina simultáneamente. Se consideró válido el estímulo cuando se obtuvo una disminución de la glicemia igual o mayor de un 40% de la cifra basal. Esta prueba se realizó en los 19 pacientes iniciales y sólo en 13 al final de los tres meses posteriores al inicio de la suplencia tiroidea.

La respuesta de GH fue evaluada tanto por los valores absolutos, como mediante la determinación del área bajo la curva, utilizando el método trapezoidal.

Laboratorio. Glicemia: se determinó por el método de la glucosa oxidasa.

Determinaciones hormonales. Se llevaron a cabo por radio-inmuno-ensayo, utilizando técnicas de doble anticuerpo, en duplicado, con kits comerciales (DPC).

Estudios radiológicos. Se determinó la edad

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Paciente No.	EC años	Sexo	EO años	Talla cm	ET años	Tiroides grado
1	11.25	M	6.0	102.0	3.91	O
2	7.66	M	6.0	111.5	5.25	O
3	9.25	F	8.0	124.0	7.58	Ob
4	5.41	M	2.0	104.0	4.16	Ob
5	6.58	M	6.0	107.8	4.66	Ob
6	4.50	M	3.0	98.5	3.41	Ob
7	5.83	M	4.0	103.0	4.00	Ob
8	10.00	M	8.0	123.5	7.33	Ob
9	6.25	F	4.8	98.2	3.50	Ob
10	11.00	M	7.8	123.0	7.25	O
11	9.58	M	6.0	115.2	5.83	Ob
12	8.41	F	6.0	108.0	4.91	Ob
13	7.75	F	6.0	112.8	5.66	Ob
\bar{X}	7.95		5.66	110.10	5.18	
\pm SEM	0.60		0.51	2.55	0.40	
EC = edad cronológica EO = edad ósea ET = edad para la talla						

ósea antes de la iniciación del tratamiento, mediante carpograma, según las tablas de Greulich y Pyle (24); interpretadas por el Departamento de Radiología del HSJD.

Seguimiento de los pacientes. Una vez determinada la función tiroidea y la secreción de GH, se inició manejo con hormonas tiroideas en forma de tabletas que contenían 120 μ g de T4 y 30 (μ g de T3, VO. A los tres meses se determinó nuevamente la secreción de GH en forma dinámica así como la velocidad de crecimiento obtenida durante este lapso.

Análisis estadístico. Fueron practicados utilizando programas computarizados (Epistat) (25). Los datos se expresa a como el promedio (\bar{X}) \pm SEM. Se consideraron válidas las diferencias cuando el valor p fue menor de 0.05.

RESULTADOS

Características clínicas. Las características clínicas de los 13 pacientes que terminaron el estudio se presentan en la Tabla 1. El promedio de la edad cronológica (EC) fue de 7.95 ± 0.6 años sin diferencia significativa entre los dos sexos.

La edad ósea (EO) estuvo en todos los casos por

debajo de la edad cronológica y fue muy similar a la edad por talla (ET). Los promedios respectivos fueron: 5.66 ± 0.51 años para la EO y 5.18 ± 0.4 para la ET. El promedio de retardo de la EO con respecto a EC fue de 2.29 años, lo cual corresponde a 28.8%, sin diferencia entre los sexos.

De los 13 pacientes, 10 (76.9%) presentaban un aumento (Ob) mínimo del tiroides (WHO) (26).

El promedio de crecimiento se encontraba en 0.22 ± 0.05 cm/mes. No se realizó evaluación de la EO a los tres meses postratamiento ya que se consideró muy corto este período para obtener diferencias cuantificables.

Secreción de TSH. Los resultados de TSH basal y post TRH se presentan en la Tabla 2. El promedio de TSH basal estuvo en 1.84 ± 0.23 μ UI/mL la aplicación de TRH elevó esta cifra a 42 ± 5.13 μ UI/mL a los 30 minutos.

Secreción de GH antes del tratamiento. La Tabla 3 ilustra los promedios de las glicemias basales y las obtenidas luego de la aplicación de insulina cristalina. En el período previo al tratamiento la glicemia basal de 80.7 ± 2.39 mg/dL (4.44 ± 0.13 mmol/L) descendió a 37.8 ± 2.13 mg/dL (2.08 ± 0.11 mmol/L) lo cual corresponde a un porcen-

Tabla 2. Prueba de estímulo con TRH

Paciente No.	TSH Basal ($\mu\text{UI/mL}$)	TSH 30 min ($\mu\text{UI/mL}$)
1	2.7	32
2	1.6	60
3	0.5	16
4	2.6	60
5	1.7	60
6	1.5	36
7	0.5	30
8	2.0	20
9	1.5	60
10	3.6	60
11	2.3	60
12	2.0	36
13	1.5	16
X \pm SEM	1.84 \pm 0.2	42.0 \pm 5.1

taje de disminución de $53.2 \pm 4.16\%$, post tratamiento el descenso de la glicemia fue discretamente inferior, 44.5% .

Tabla 3. Prueba de hipoglicemia

Prueba	Glicemia basal	Hipoglicemia obtenida	% Disminución
Pre-tratamiento			
X mg/dL (mmol/L)	80.70 (4.44)	37.80 (2.08)	53.20
\pm SEM	2.40 (0.13)	2.10 (0.11)	4.20
Post-tratamiento			
X mg/dL (mmol/L)	74.50 (4.1)	41.40 (2.28)	44.50
\pm SEM	1.50 (0.08)	1.45 (0.07)	1.02

En la Tabla 4 se pueden observar los valores promedio de GH de los 13 pacientes, dos (Nos. 1 y 3) no incrementaron las concentraciones de GH a pesar de la comprobada hipoglicemia.

Secreción de GH post tratamiento. La Tabla 4 muestra que los niveles de secreción de GH, posteriores a tres meses de suplencia tiroidea, se incrementaron en forma notable, el nivel basal presentó incremento que no fue estadísticamente significativo, pero en todos los otros momentos las elevaciones sí fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

Tabla 4. Hormona de crecimiento pre y postratamiento

Tiempo (Min)	GH ng/mL ($\mu\text{g/L}$)				
	0	15	30	60	90
Pretratamiento	3.16	7.69	8.29	7.03	5.19
X \pm SEM	0.51	1.58	1.41	1.08	0.76
Postratamiento	4.16	13.05	16.47	11.63	8.24
X \pm SEM	0.42	1.28	2.61	1.83	0.93
p	NS	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
GH = hormona del crecimiento NS = No significativa					

Igualmente en la Figura 1 se muestran en forma de histograma estas elevaciones en la secreción de GH: básicamente el incremento fue de 31.6% (NS), a los 15 minutos fue de 69.7% ($p < 0.02$), a los 30 minutos 98.6% ($p < 0.02$); a los 60 minutos, 65.4% ($p < 0.05$) y a los 90 minutos 58.7% ($p < 0.05$).

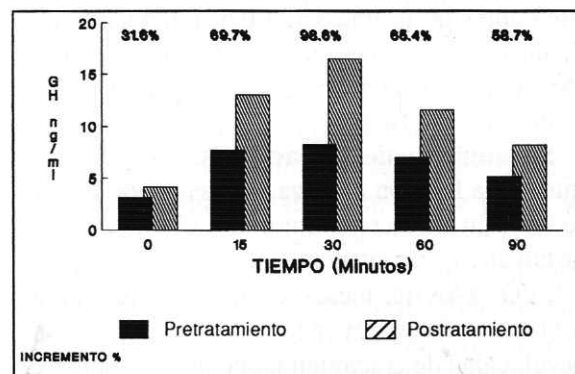


Figura 1. Prueba de secreción de hormona de crecimiento (GH) mediante estímulo hipoglucémico antes y después de suplencia tiroidea.

El área bajo la curva, Figura 2, en la prueba de secreción dinámica presentó un aumento integrado de 73.2% , siendo los valores 614 ± 88 vs 1065.13 ± 132.2 ng/mL-min ($\mu\text{g/L-min}$), antes y después de la suplencia tiroidea respectivamente ($P < 0.02$).

Velocidad de crecimiento. El crecimiento calculado inicialmente, Tabla 5, fue de 0.22 ± 0.05 cm/mes, el cual pasó después de los tres meses de suplencia tiroidea a un promedio de 0.55 ± 0.02 cm/mes ($p < 0.05$), con un incremento correspondiente al 150% .

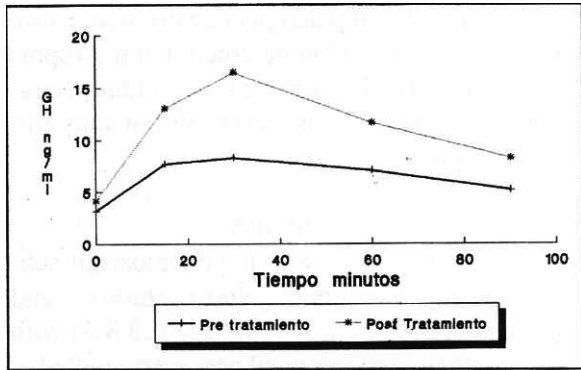


Figura 2. Curvas de secreción de hormona de crecimiento (GH) mediante estímulo hipoglucémico, antes y después de suplencia tiroidea, utilizadas para calcular la respuesta de GH mediante la determinación del área bajo la curva, utilizando el método trapezoidal.

Tabla 5. Velocidad de crecimiento pre y post-tratamiento (cm/mes)

Paciente No.	Pretratamiento	Post-tratamiento
1	0.02	0.40
2	0.26	0.50
3	0.38	0.56
4	0.23	0.56
5	0.25	0.56
6	0.22	0.80
7	0.13	0.40
8	0.32	0.56
9	0.22	0.60
10	0.22	0.56
11	0.22	0.60
12	0.15	0.50
13	0.26	0.56
X ± SEM	0.22 ± 0.05*	0.55 ± 0.02*

* p < 0.05

DISCUSIÓN

En el presente trabajo evaluamos la secreción de GH estimulada por hipoglicemia y la velocidad de crecimiento, antes y después de la administración de suplencia tiroidea, en un grupo de niños con hipotiroidismo subclínico y baja talla.

Se seleccionaron los pacientes en un estado de desarrollo prepuberal evitando de este modo la influencia de los esteroides sexuales sobre la maduración ósea o sobre el crecimiento somático, garantizando así que los cambios observados fue-

ran debidos sólo a la administración de la suplencia tiroidea.

Todos los pacientes se caracterizaron por tener buena salud, estado nutricional aceptable, retardo en el crecimiento y en la edad ósea, así como un tiroideo Ob en el 78% de la población.

Los valores de TSH basales fueron normales y sólo el estímulo con TRH puso de manifiesto el aumento de la TSH hipofisiaria que caracteriza al hipotiroidismo subclínico.

Aun cuando ha sido demostrado que las HT modulan la síntesis, secreción y actividad de la GH, los mecanismos exactos de estas interacciones no han sido perfectamente aclarados.

Las HT también tienen importancia en la regulación de varios factores del crecimiento como las somatomedinas. Marek y col (27) demostraron un aumento en la actividad de la somatomedina C (IGF I) en pacientes hipertiroideos así como una disminución de su actividad con el hipotiroidismo. Cavaliere (28) observó igualmente niveles bajos de somatomedina C en pacientes con hipotiroidismo primario, incrementándose la actividad luego de la administración de hormonas tiroideas; el autor sugiere la posibilidad de una acción aditiva entre la GH y las HT en cuanto a la secreción de IGF I. Otra posibilidad es la acción directa de las HT sobre el cartílago en unión con las somatomedinas, hecho igualmente documentado (29). En este trabajo no se exploraron los niveles de IGF I.

Mientras que es incuestionable la necesidad de suplencia tiroidea para el crecimiento en el hipotiroidismo evidente, la utilidad de esta terapia en el hipotiroidismo subclínico ha sido poco estudiada. Para algunos investigadores la administración de la suplencia no ofrece dudas, al sopesar los beneficios de evitar el desarrollo posterior eventual de un hipotiroidismo contra los riesgos nulos de una suplencia tiroidea adecuada (30). Kasatkina y col (31) en sus estudios sobre la función tiroidea de niños con bocio juvenil recomiendan igualmente la suplencia tiroidea.

El cuadro clínico y paraclínico de nuestros pacientes concuerda con lo hallado por Lala (32) en un grupo de niños con retardo constitucional del crecimiento, en un 25% de los cuales encontré

hipersecreción de TSH post aplicación de TRH. Este cuadro se denomina hipofunción tiroidea mínima y en dicho estudio la administración de suplencia tiroidea incrementó significativamente (140%) la velocidad anual de crecimiento, muy semejante a la que hemos obtenido nosotros (150%).

El hecho de no haber encontrado inicialmente aumento en la secreción de GH al estímulo con hipoglicemia en dos de nuestros pacientes (Nos 1 y 3) podría hacer pensar en una deficiencia primaria de esta hormona en ellos, sin embargo la normalización ulterior de la secreción, posterior a la suplencia tiroidea, estaría en favor de una disfunción hipofisiaria o hipotalámica que ha sido asociada con estados de hipofunción tiroidea en numerosos estudios (11,14,33,34).

Esta observación nos parece particularmente relevante en un país con bocio endémico en donde la tasa de hipotiroidismo subclínico puede ser elevada y una reacción primaria podría ser la administración inmediata de GH.

Después de tres meses de suplencia tiroidea observamos en nuestros pacientes una franca mejoría en la respuesta de la GH a la hipoglicemia. Williams (34) ha informado hallazgos similares en pacientes tiroidectomizados a quienes se les administró igual tratamiento. Dieguez (35) realizó un trabajo de igual diseño en animales de experimentación, con resultados muy parecidos.

El estudio de Hermosa y Sobel (36) demostró aceleración en la velocidad de crecimiento en ocho de diez pacientes con baja talla tratados con suplencia tiroidea, a pesar de no presentar laboratorio de hipofunción tiroidea, medido mediante los niveles de T3 y T4, en dicho estudio no se practicó estímulo con TRH.

Nuestros resultados demuestran que una deficiencia en la función tiroidea, así sea grado mínimo como en el hipotiroidismo subclínico, puede afectar la secreción dinámica de GH, relacionada posiblemente con un retardo en el crecimiento de estos pacientes. La administración de la suplencia tiroidea incrementa esta secreción, obteniéndose paralelamente normalización de la velocidad de crecimiento. Se necesitan sin embargo, estudios

prospectivos a largo plazo para determinar si este aumento en la velocidad de crecimiento, proporciona una talla final superior a la obtenida sin terapia de suplencia en niños con hipotiroidismo subclínico y baja talla.

SUMMARY

A group of children with the diagnosis of subclinical hypothyroidism, short stature, and significant delay in their bone age (28.8%) with respect to their chronological age, were studied.

Growth hormone (GH) secretion was assessed by its response to insulin induced hypoglycemia before thyroid hormone replacement and three months later.

We observed significant elevation of GH secretion and an increase of the growth rate from 0.22.0.05 to 0.55+0.02 cm/month ($p<0.05$), which means an increase of 150%, after thyroid hormone therapy.

We concluded that patients with subclinical hypothyroidism and short stature have blunted secretion of GH, possibly related to their low growth rate; thyroid hormone therapy increased GH secretion and normalized the growth rate in these patients.

AGRADECIMIENTOS

Estudio financiado por el Fondo Especial de Investigaciones Científicas. Universidad Nacional de Colombia (FEIC-061).

REFERENCIAS

1. **Greemberg AH, Najjar S, Blizzard RM.** Effects of Thyroid hormone on growth differentiation and development. En Greer MA, Solomon DH, eds. *Handbook of Physiology*, section 7: Endocrinology (Vol III): Thyroid. Baltimore: Williams & Wilkins; 1974:377-389
2. **Hedge GA, Colby HD, Gooman RL.** Hormonal control of growth. En *Clinical Endocrine Physiology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1978:317.
3. **Hill DJ, Milner RD.** Insulin as a Growth Factor. *Pediatr Res* 1985; **19**: 879-866.
4. **Underwood LE, Van Wyk JJ.** Normal and Aberrant Growth. En Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1985: 155-205.
5. **Hetzel BS.** Iodine Deficiency Disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; **2**:1126-1129.
6. **Connolly KC, Pharoah POD, Hetzel BS.** Fetal Iodine Deficiency and Motor Performance during Childhood. *Lancet* 1979; **2**: 1149-1151.
7. **Morreale DE, Escobar G.** Thyroid hormones and the developing brain. En Madeiros-Neto G, Gaitán E, eds. *Frontiers of Thyroidology*. New York: Plenum Publishing Corp; 1986: Vol 1:5-17.
8. **Root AW, Shulman D, Root J.** The interrelationships of Thyroid and

- Growth Hormone: Effect of Growth hormone releasing hormone in hypothyroid male rats. *Acta Endocrinol* 1986; **279**(s): 367-375.
9. **Katami H, Downs TR, Frohman LA.** Decreased Hypothalamic Growth Hormone-Releasing Hormone content and Pituitary Responsiveness in Hypothyroidism. *J Clin Invest* 1986; **77**:1704-1711.
 10. **Root AW, Roscnfield RL, Bongiovanni AM, Eberlein WR.** The plasma growth hormone response to Insulin induced hypoglycemia in children with Retardation of Growth. *Pediatrics* 1967; **39**: 844- 852.
 11. **Bercu BB, Shulman D, Root AW, Spiliotis BE.** Growth Hormone (GH) Provocative Testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **63**: 709-716.
 12. **MacGillivray MH, Aceto T, Frohman LA.** Plasma Growth Hormone and Growth Retardation of Hypothyroidism. *Am J Dis Chil* 1968; **115**: 273-276.
 13. **Wilkinson R, Anderson M, Smart GA.** Growth Hormone deficiency in iatrogenic Hypothyroidism. *Br Med J* 1972; **2**: 87-88.
 14. **Iwatsubo, Omori K, Okada Y, et al.** Human Growth Hormone secretion in Primary Hypothyroidism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; **27**:1751-1754.
 15. **Coiro V, Braverman LE, Christianson D, et al.** Effect of Hypothyroidism and Thyroxine Replacement on Growth Hormone in the rat. *Endocrinology* 1979; **105**:641-646.
 16. **Peake GT, Birge CA, Daughaday WH.** Alteration of Radioimmunoassayable Growth Hormone and Prolactin during Hypothyroidism. *Endocrinology* 1976; **92**:487-493.
 17. **Ivarie RD, Baxter JD, Morris JA.** Interaction of Thyroid and Glucocorticoid hormone in rat pituitary tumor cells. Specificity and diversity of the responses analyzed by two dimensional gel electrophoresis. *J Biol Chem* 1981; **256**:420-428.
 18. **Samuels HH, Shapiro LE.** Thyroid hormones stimulates de novo Growth Hormone Synthesis in cultured Gil cells: Evidence for the accumulation of a rare limiting RNA species in the induction process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; **73**:3369-3373.
 19. **Yaffe BM, Samuels HH.** Hormonal regulation of the Growth Hormone Gene. Relationships of the rates of transcription to the level of Nuclear Thyroid Hormone Receptor Complexes. *J Biol Chem* 1984; **259**: 6284-6291.
 20. **Evered DC, Ormston BJ, Smith DA, et al.** Grades of Hypothyroidism. *Br Med J* 1973; **1**: 657-662.
 21. **Tanner JM.** Clinical Longitudinal standards for height, weight, height velocity and weight velocity and the stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; **51**:170-179.
 22. **Tanner JM.** Growth at adolescence. 2d ed. Oxford: Black well Scientific Publications; 1962.
 23. **Lastra G.** Función Tiroidea en Bocio Endémico. En Enrique Osorio F, ed. IV Encuentro de Egresados, Congreso de Especialidades Clínicas y Ciencias Básicas Afines. Bogotá, 1989.
 24. **Greulich WW, Pyle SI.** Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Palo Alto Ca: Stanford University Press; 1959.
 25. **Tracy LG.** Epistat: Statistical Package for the IBM Personal Computer. Ver 3.0.1984.
 26. **Stambury JB, Ermans AM, Hetzel BS, Querido A.** The Public Health significance and Prevention of Endemic Goiter and Cretinism. *WHO Chron* 1974; **28**:220-228.
 27. **Marek J, Schullerova M, Schreiberova O, et al.** Effect of Thyroid Function on Serum Somatomedin Activity. *Acta Endocrinol* 1981; **96**: 941-947.
 28. **Cavaliere H, Lima N, Martins MC.** Plasma Somatomedin-C in Endemic Cretins and Primary Hipotiroidism: Effect of L-T4 or L-T3 Therapy. En Madeiros-Neto G, Gaitán E. eds. *frontiers of Thyroidology*. New York: Plenum Publishing Corp; 1986: Vol 2,1007-1011.
 29. **Audhya TK, Gibson KD.** Enhancement of Somatomedin Titters of normal and Hypothyroid sera by addition of L-Triiodothyronine in vitro at physiological concentrations. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; **72**: 604-608.
 30. **Wolfe LK.** Subclinical Hypothyroidism. *Southern Medical J* 1989; **82**: 679-680.
 31. **Kasatkina EP, Sorolovskaya VN, Kondratieva LK, Toritsina LK.** Function of the Hypotalamo-Hypophyseal-Thyroid system in Juvenile Enlargement. *Prob Endocrinol (Mask)* 1985; **31**: 10-12.
 32. **Lala V, Jamias P, Hermosa BD, Ray A.** Minimal Thyroid Insufficiency (MTI) in children with constitutional delayed growth (Abstract 557). *Endocrinology* 1983; **220**.
 33. **Bigos ST, Ridgway E, Kourides IA, Maalof F.** Spectrum of Pituitary alterations with Mild and Severe Thyroid Impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; **46**:317-325.
 34. **Williams T, AUCn H, Thorner AC, Frohman LA.** Blunted Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Hormone in Hypothyroidism Resolves in the Euthyroid State. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **61**:454-456.
 35. **Dieguez C, Jordan V, Valcavi C, et al.** Effects of alterations in Thyroid status on Gil responses to GRF. En Madeiros-Neto G, Gaitán E, eds. *Frontiers in Thyroidology*. New York: Plenum Publishing Corp; 1986: Vol 2,1207-1209.
 36. **Hermosa BD, Sobel EH.** Thyroid in the treatment of short stature. *J Pediatr* 1972; **80**: 988-993.