

11237

182  
74.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ  
I. S. S. S. T. E.

DETECCION DE RETRASO MENTAL EN  
RECIEN NACIDOS  
POR DETECCION DE TAMIZ NEONATAL

## TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :

**Dra. Teresa de Jesús Sánchez Gil**

ASESOR DRA. MARIA EUGENIA ESPINOSA PEREZ



ISSSTE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **INDICE**

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Historia y Generalidades</b>	<b>3</b>
<b>Epidemiología y Etiología</b>	<b>10</b>
<b>Fisiología</b>	<b>13</b>
<b>Patogenia</b>	<b>16</b>
<b>Laboratorio</b>	<b>21</b>
<b>Métodos de tamiz neonatal</b>	<b>24</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>30</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>34</b>
<b>Control de seguimiento</b>	<b>40</b>
<b>Resultados</b>	<b>42</b>
<b>Discusión</b>	<b>45</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>47</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>51</b>

Gracias señor por las dichas que me has  
dado, por mis padres, mis hermanos, mis  
amigos y por las bendiciones que he  
recibido.

A mis padres: Octavio y Gloria.

A mis hermanos: Lourdes, Octavio y Gloria  
Sin su apoyo, estímulo, paciencia y  
comprensión no hubiera sido posible mi  
formación.

A mis maestros y compañeros residentes  
gracias por todo su apoyo y enseñanza en  
especial a la Dra. María Eugenia Espinosa  
por su especial ayuda en el manejo del  
recién nacido.

A todo el personal de enfermería  
Pediátrica, en especial a las que  
participaron en forma activa en este  
trabajo.

## INTRODUCCION

México se encuentra en una etapa de transición epidemiológica, existiendo aún una alta prevalencia de las llamadas enfermedades de la pobreza, de origen ambiental y al mismo tiempo con una carga creciente de padecimientos de componente genético importante frecuentes en países de mayor desarrollo.

Durante la última década, el tamiz neonatal se ha convertido en una importante actividad sanitaria en la mayor parte de los países desarrollados. Estos programas de tamiz no solamente han sido beneficiosos para los pacientes y sus familias, sino que también han contribuido a proporcionar nueva información sobre la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea en la infancia y otras (7).

Se considera al hipotiroidismo congénito una urgencia pediátrica debido a que el retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento tendrán repercusiones muy importantes, del sistema nervioso, ya que el daño causado es irreversible, por lo que para que el tratamiento sea efectivo se requiere iniciarlo en las primeras semanas de vida, lo que a su vez exige el diagnóstico oportuno (28).

De lo anterior se desprende la necesidad de estudiar a todos los neonatos y lactantes menores antes de que se produzca el daño cerebral. Esto es posible gracias al descubrimiento de Guthrie, de

que si se recogen gotas de sangre capilar en papel filtro y se guardan secas, gran parte de sus moléculas permanecen intactas en condiciones ambientales normales, por periodos hasta de meses o incluso años.

Originalmente fue demostrado para compuestos pequeños, como el aminoácido fenilalanina, pero después se ha extendido a macromoléculas incluyendo enzimas, anticuerpos y recientemente al propio DNA.

Además, si el papel filtro reúne ciertas características, es constante el volumen de sangre recogido por unidad de área, que permite cuantificar con gran precisión la concentración de moléculas sanguíneas por procedimientos tan variados como ensayos bacteriológicos, fluorométricos, radioinmunoanálisis (23), ELISA (36) y análisis de DNA recombinante.

En México, se han venido estudiando pacientes con errores innatos del metabolismo desde 1972 (37). A partir de 1986-1988 se llevó a cabo una fase piloto del programa de prevención del retraso mental por taniz neonatal. El programa se efectuó entre varias dependencias de todas las Instituciones del Sector Salud en la ciudad de México y la Universidad Nacional Autónoma de México.

## HISTORIA Y GENERALIDADES

El cretinismo (hipotiroidismo congénito) es una afección muy vieja que se remonta a 1500 a 2400 años de civilizaciones occidentales; sin embargo la primera descripción de casos de cretinismo esporádico atiróideo fue publicada por Thomas Curling en Gran Bretaña en 1850. Osler revisó 60 casos de cretinismo esporádico en Estados Unidos en 1897; solo 7 de estos pacientes tenían bocio. Gordon en 1922 revisó 340 casos de cretinismo esporádico en la Unión Americana, observando solo 10 sujetos con bocio. Como la mayor parte de los casos diferían en este sintoma importante de los casos de cretinismo endémico en Europa, propuso utilizar el término cretinismo para la enfermedad endémica con Bocio en Europa y otros países, y el término mixedema infantil para la enfermedad esporádica, generalmente sin bocio, que se observaba en Norteamérica (13).

Después de la Segunda Guerra Mundial la disponibilidad de yodo radiactivo, permitió adelantos importantes en los conocimientos sobre hipotiroidismo congénito. En Alemania, utilizando este nuevo medio, Hurst y Von Harnnack (1953), describieron tejido tiroideo ectópico en niños con enfermedad esporádica, y estudios posteriores, por varios investigadores, caracterizaron un espectro de embriogénesis tiroidea alterada en sujetos con hipotiroidismo congénito. El yodo radiactivo también permitió a Stanbury y colaboradores en una serie de trabajos que ya son clásicos,

caracterizar los defectos biosintéticos de la hormonogénesis tiroidea que intervienen en la etiología del hipotiroidismo congénito bociogéno (13).

Aunque los efectos beneficiosos del tratamiento con hormona tiroidea fueron descritos a inicios de 1930, el retraso mental seguía siendo una característica frecuente del hipotiroidismo congénito, incluso después del tratamiento, Brush y McCune fueron los primeros en relacionar el retraso mental de los niños hipotiroideos con un adecuado tratamiento, antes de los 3 meses mejora el pronóstico en desarrollo mental (27).

Los adelantos en los conocimientos de fisiología tiroidea fetal neonatal; la disponibilidad del método de radioinmunovaloración sensible para medir la tiroxina en sangre (T<sub>4</sub>) y la hormona estimulante del tiroides (TSH), durante el decenio de 1960 y comienzos de la de 1970, prepararon el ambiente para la selección de recién nacidos y en 1974 se llevó a cabo en Quebec, Canadá por Dussault y colaboradores (17) un estudio de detección de una población en busca de hipotiroidismo congénito. Estos investigadores adoptaron una radioinmunovaloración sensible para T<sub>4</sub> a manchas de sangre en papel filtro y se inició la detección de concentraciones de T<sub>4</sub> en sangre completa utilizando la infraestructura del programa existente para detección neonatal de fenilcetonuria (PKU). Se identificaron los lactantes con el valor más bajo 1.5 por 100 de T<sub>4</sub> y se llamaron nuevamente para repetir las mediciones de T<sub>4</sub> y



las concentraciones séricas de Tirotropina (TSH) con el fin de descubrir los que tenían persistentemente valor bajo de T4 con niveles altos de TSH característicos del hipotiroidismo primario. Se valoraron los lactantes con valores persistentemente bajos de T4 sin aumento de TSH, y se estudiaron como posibles casos de deficiencia de la proteína portadora de T4 (Globulina Fijadora de Tiroxina <TGB>) o de hipotiroidismo hipotalámico hipofisiario (deficiencia de TSH). En el primer informe definitivo, se descubrieron 28 casos afectados en una población de 175 000 lactantes estudiados. 26 niños tenían hipotiroidismo primario y 2 tenían pequeños bocios; otros 2 lactantes presentaban valor bajo de T4 y sin valor alto de TSH diagnosticándoseles hipotiroidismo hipotalámico hipofisiario. En esta pequeña serie la prevalencia de hipotiroidismo congénito fue de aproximadamente 1 caso por cada 6000 nacimientos (15,21).

Al disponer de un antisuero muy sensible anti-TSH humano, Parlow, midió las concentraciones de TSH en manchas de sangre en papel filtro que contenían 3-5 microlitros, modificándose rápidamente los programas de detección de T4 para incorporar las mediciones de TSH en papel filtro (16). Las mediciones de T4 en papel filtro se realizaron en todas las muestras y las mediciones de TSH en papel filtro en las muestras que tenían los resultados menores del percentil 3 a 4 para T4, con esto fueron necesarias mediciones séricas de vigilancia sólo en 4 de 8 casos con

resultados de detección positivos (T4 bajo, TSH alto) por cada individuo descubierto con hipotiroidismo congénito primario comprobado.

En Europa y Japón se llevó a cabo la detección neonatal para tiroi- des mediante valoración de TSH en las muestras. Esto se hizo en todos los recién nacidos con manchas de sangre en papel filtro y obtuvieron muestras de suero para vigilancia en todas las pruebas con valores altos de TSH obtenidos en las primeras determinacio- nes. Estos programas demostraron que los pacientes con hipotiroi- dismo congénito primario tenían valores séricos de T4 alrededor de 12 microgramos por decilitro, o sea el percentil bajo de 8 a 10 para la población neonatal (12).

Estos desarrollos metodológicos han permitido el establecimiento de programas de tamiz neonatal (10), que se llevan a cabo en la casi totalidad de los países desarrollados, tanto capitalistas como socialistas (35). Aunque inicialmente estos programas buscaban errores innatos del metabolismo como la PKU, abarcan ahora una gama más amplia incluyendo hipotiroidismo congénito (18), toxoplasmosis congénita activa, fibrosis quística (1), SIDA (34) e hiperplasia suprarrenal congénita (14).

En México se estudiaron pacientes con errores innatos del metabo- lismo desde 1972 y se efectuó un primer programa de tamiz neona- tal para la detección de alguno de ellos entre 1975 y 1977, en 1977 al cambiar la administración pública, el programa fue cance-

lado sin haber sido sometido a una evaluación previa a esta decisión. De 1986 a 1988 se llevó a cabo la fase piloto de un nuevo programa de prevención de retraso mental por medio del tamiz neonatal, con objeto de conocer la frecuencia de estos trastornos en la población y averiguar diferentes aspectos de la realización de este tipo de acciones en nuestro medio, incluyendo problemas para su ejecución, estrategias para enfrentarlos y análisis de costo-beneficio (36). En la primera fase entre 1975 y 1977 se muestrearon a 38,027 neonatos, detectándose 2 casos de PKU y 6 casos de tirosinemia neonatal (37). En la fase piloto se estudiaron 11 756 niños, 5 561 del sexo masculino y 6 195 del sexo femenino en los servicios obstétricos se tomaron las muestras en las salas de cuna y la consulta externa, detectándose 101 casos probables, 14 sospechosos de hipotiroidismo y confirmando el diagnóstico en 12 y sólo se localizó al 54% de los casos probables de aminoaciduria y ninguno resultó permanente; 33% correspondió a tirosinemia neonatal.

La frecuencia de hipotiroidismo congénito en hospitales obstétricos en la muestra estudiada fue de 1:980. 5 de los 6 casos descubiertos correspondieron a nódulos sublinguales y en el sexto no se practicó gammagrafía tiroidea. En ninguno se sospechó clínicamente la presencia de hipotiroidismo congénito, todos fueron del sexo femenino, la edad gestacional varió de 37 a 40 semanas y el peso fue de 2700 a 3000 gramos, todos fueron productos de embara-

zos normales y ninguno presentó malformaciones congénitas agregadas, todos fueron neonatos y la toma de sangre se realizó en la sala de cuneros, los pacientes recibieron tratamiento antes de la la tercera semana de vida y su desarrollo físico y mental se reportó normal.

En los servicios pediátricos se detectaron otros 6 niños con hipotiroidismo congénito, todos lactantes menores de 3 meses de edad. En 5 no existió sospecha clínica de la enfermedad y en uno se detectó ictericia prolongada, 5 fueron atiroideos y uno tuvo un nódulo sublingual; uno fue del sexo masculino y 5 fueron del sexo femenino .

La principal dificultad que encontraron en este estudio consistió en no poder obtener muestras de un porcentaje alto de recién nacidos, debido a que la mayor parte de los neonatos fueron dados de alta de las maternidades en forma temprana, antes de la edad reglamentaria para la toma de la muestra. En la población que se estudió el 82% fue dado de alta antes de las 48 horas de vida pero en la muestra que se estudió sólo el 21% correspondió a niños dados de alta tempranamente y que regresaron con posterioridad para la toma de la muestra. Otras causas fueron información y motivación insuficiente a los padres y al personal de salud e inadecuada selección de este personal para la toma de la muestra. Para incrementar la cobertura, se probó una estrategia consistente en informar y motivar a los padres por medio de una historieta

Gráfica diseñada ex-profeso, el porcentaje de padres que regresó con sus hijos para la prueba aumentó de 11 a 27% con una diferencia estadísticamente significativa (figura 1) .



## EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

La displasia tiroidea consiste en un trastorno en el que el tejido tiroideo se encuentra ectópico, hipoplásico o con una agenesia total. Se relaciona la mayor parte de los casos con una disminución de la función tiroidea detectada en los programas de tamiz neonatal.

No se conoce la etiología de la displasia tiroidea. Este trastorno es más frecuente en las mujeres que en los hombres en una relación 3:1. Aunque la mayoría de las veces son casos esporádicos se han descrito casos con incidencia familiar y por tanto este riesgo es tan alto que puede justificar la práctica precoz del tamiz neonatal en los hermanos siguientes (8).

Cuando se diagnóstica un caso esporádico de hipotiroidismo debe considerarse la posibilidad de consanguinidad para indicar origen genético. Si hay consanguinidad en los padres, el patrón de herencia autosómica recesiva es altamente indicativo de trastorno (28). Con los métodos de detección primaria de TSH o combinada de T4-TSH la detección neonatal rápidamente se extendió por todo el mundo. La prevalencia de hipotiroidismo congénito ha sido bastante uniforme en todo el mundo, aproximadamente un caso por cada 4500 recién nacidos, la distribución relativa de trastornos tiroideos establecidos por los programas de detección se resumen en el cuadro 1.

La excepción es el hipotiroidismo neonatal pasajero, que es más

frecuente en Europa y zonas donde hay deficiencia endémica de Yodo. En zonas de bocio no endémico, las causas más comunes de enfermedad neonatal pasajera son drogas bociógenas como yoduro, medios de contraste radiográficos yodados, drogas antitiroideas o anticuerpos bloqueador de receptor de TSH proveniente de la madre (13).

Las alteraciones transitorias (11):

- a) T4 baja, TSH normal, TBG normal. La mayoría son prematuros y puede deberse a un retraso de la maduración del eje hipofisoti roideo, un estrés o una exposición perinatal al yodo. Los valores se normalizan al cabo de 1 a 4 semanas.
- b) TSH elevada, T4 y T3 normal. Las cifras se normalizan en 9 meses.
- c) T4 baja y TSH elevada. Se ha observado en recién nacidos sometidos a estrés, que han padecido una exposición perinatal al propiltiouracilo o al yodo y en el recién nacido que posea anticuerpos recibidos transplacentariamente.

CUADRO 1

PREVALENCIA DE TRANSTORNOS RELACIONADOS CON TIROIDES EN PROGRAMAS DE DETECCION DE RECIEN NACIDOS.

TRANSTORNO	PREVALENCIA
a) Disgenesia tiroidea (aplasia, hipoplasia, ectopia)	1 : 4500
b) Dishormonogénesis tiroidea (todos los defectos innatos de síntesis de hormona tiroidea)	1 : 30 000
c) Deficiencia hipotalámica-hipofisaria. (TSH).	1 : 100 000
d) Hipotiroidismo pasajero	1 : 200*
e) Hipotiroidismo neonatal pasajero	Variable +

\* la mayoría en prematuros.

+ comúnmente en zonas de deficiencia de yodo. puede tratarse con yoduro o con T4; menos frecuentemente en otros lugares o causado por exposición a drogas antitiroideas, sobrecarga de yodo, bociógenos o anticuerpos anti-TSH placentarios.

Fisher. Detección en recién nacidos para hipotiroidismo congénito.  
Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Volumen 4 1987.



## FISIOLOGIA.

La función tiroidea del feto se desarrolla independientemente de la función tiroidea materna. La placenta es impermeable a la hormona estimulante del tiroides (TSH) y ni la tiroxina (T4) ni la triyodotironina (T3) atraviezan la barrera placentaria. La embriogénesis tiroidea tiene lugar durante las primeras 12 semanas de gestación. Las yodotironinas se fabrican a las 8 a 11 semanas, haciéndose medibles la TSH y la T4. Sin embargo la producción tiroidea fetal permanece baja hasta la mitad de la gestación. La primera hormona en elevarse es la TSH-hipofisiaria (11).

El eje neuroendócrino-tiroideo continúa madurando hasta el término de la gestación, particularmente con respecto a la autorregulación de la síntesis de T4. Los niveles de T4 se incrementan más despacio y alcanzan su pico máximo hasta las 34-35 semanas. La hormona metabólicamente activa, la T3 permanece ausente de la circulación hasta la semana 32 en que se eleva lentamente, presentando un pequeño pico inducido por cortisol en la semana que precede al parto. En cambio el isómero inactivo, la T3 reversa se incrementa rápidamente a partir de la semana 12 y alcanza sus concentraciones máximas a las 28 semanas predominando sus concentraciones durante toda la vida fetal (5,15).

El nacimiento produce un pico máximo de 30 minutos en la TSH y una liberación de T4. La TSH disminuye a menos de 20 microunidades por mililitro a los 3 días de edad en recién nacidos. En el

momento del parto, la súbita exposición del feto al frío del entorno extrauterino ocasiona elevación importante de TSH hipofisiaria y como consecuencia se estimula la liberación de hormonas tiroideas. El valor medio en sangre de cordón de T4 es de 11 a 12 microgramos/mililitro, aumentando a 16 microgramos por decilitro a las 24 a 36 horas, y disminuye después paulatinamente hasta normalizarse a las tres semanas postnatales. La T3 aumenta más rápidamente debido a un incremento brusco de la conversión periférica de T4 a T3, que aparentemente es desencadenado por el corte del cordón umbilical. Los días subsiguientes desciende lentamente hasta normalizarse al final de la primera semana.

La respuesta de TSH, T3 y T4 están amortiguados en los recién nacidos prematuros. La diferencia más evidente ocurre en los niveles de T3, que son bajos al nacer y tardan casi dos semanas en alcanzar concentraciones normales. Pese a todo, el sistema enzimático de conversión periférica de T4 a T3 funciona bien y los niveles de T3 reversa caen más rápido y de manera más pronunciada que en los niños de término (4).

La glándula tiroides en desarrollo carece del mecanismo de autorregulación para modular la captación y transporte de yodo proveniente del exterior y es relativamente susceptible a la inhibición de la síntesis tiroidea producida por un exceso de yodo (efecto de Wolff-Chaikoff). Esta inmadurez del mecanismo regulatorio se manifiesta en los recién nacidos prematuros por una

elevada susceptibilidad para desarrollar hipotiroidismo bocio inducidos por yodo. La habilidad de la glándula tiroidea para defenderse de un exceso de yodo se desarrolla entre las semanas 36 a 40 de la gestación (4).

La mayor parte de T3 circulante, que es la hormona tiroidea más bioactiva, la T3 y T4 circulantes actúan sobre la hipófisis y sobre el hipotálamo modificando la secreción y liberación de TSH. El efecto de las hormonas tiroideas sobre la síntesis y secreción de TRH es incierta. Ambas hormonas circulan en sangre unidas a TGB. Su función es general, tiene múltiples acciones sobre los procesos fisiológicos del organismo como son (28-4):

intervienen en la regulación del metabolismo incrementando el consumo de oxígeno; aumenta la síntesis protéica y el crecimiento tisular así como su diferenciación.

- 1) Estimulación de la termogénesis y del consumo tisular de oxígeno.
- 2) Incremento de la síntesis protéica y por tanto del crecimiento y maduración corporal.
- 3) Incremento de la actividad metabólica de hormonas y sistemas enzimáticos en los aparatos digestivo, cardiovascular, esquelético y conectivo.
- 4) Participación en todos los aspectos del metabolismo de lípidos y carbohidratos.
- 5) Interviene en la maduración ósea.

- 6) Regulador del crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central desde el último mes de desarrollo fetal hasta el segundo año postnatal.

#### **PATOGENIA**

La carencia de hormonas tiroideas en este periodo crítico da lugar a cambios anatómo-funcionales permanentes como son:

- a) Reducción en el tamaño absoluto del cerebro y cerebelo.
- b) Disminución de la capacidad de migración y proliferación de las células gliales.
- c) Alteración de los circuitos neuronales y de la sinápsis
- d) Retraso en la mielinización.
- e) Deficiencia en la conducción axonal.
- f) Atrofia de las circonvoluciones.
- g) Disminución de las arborizaciones dendríticas.
- h) Retraso psiconeurológico de diferente magnitud.

## HALLAZGOS CLINICOS

La mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo asociado con disgenesia tiroidea están asintomáticos y pocos presentan síntomas (excepto posiblemente una maduración ósea retardada), durante las primeras semanas de vida.

No se requiere la hormona tiroidea para el crecimiento, por lo que el peso y talla de estos pacientes puede ser normal e inclusive se ha reportado que tienden a ser más grandes y de mayor peso que el promedio al nacimiento, probablemente como una consecuencia de una gestación más prolongada (8).

Puede encontrarse retraso en la osificación de las epifisis tibiales y femorales así como retraso madurativo de la bóveda craneal (fontanela anterior y posterior grandes) (4).

Tanto el mal control de la temperatura (hipotermia), el moteado, edema, distensión abdominal, retardo en la evacuación de meconio, la hipotonía y las dificultades de la alimentación debidas a letargia, como la ictericia prolongada (debida a una maduración tardía de la glucoroniltransferasa), puede observarse dificultad respiratoria y cianosis, constituyen los signos precoces en casos de hipotiroidismo congénito (11).

Los signos tardíos incluyen llanto ronco, constipación y piel seca, hipoactividad, hipotermia, hernia umbilical, macroglosia que condiciona dificultad para la alimentación, el crecimiento lineal y el aumento de peso están gravemente afectados, la alimentación

es lenta y la cantidad de leche consumida es pequeña; el retraso en el desarrollo motor y social es particularmente susceptible por las madres experimentadas, los padres del primer hijo pueden interpretar erróneamente estos signos e informar que su hijo es un bebé excepcionalmente bueno (8).

El cuadro clínico completo de hipotiroidismo congénito es inconfundible y comprende los siguientes criterios (8):

- La fascies es grotesca, debido a unos ojos separados con párpados hinchados, la nariz es corta con punta respingona y con puente nasal aplanado, la lengua esta engrosada (macroglosia) y sale de una boca que está constantemente abierta, el pelo tiene una implantación baja y la frente se encuentra arrugada.
- La piel es notable por su palidez y frialdad y a menudo está moteada.
- Se encuentran grados variables de mixedema que afecta principalmente las regiones periorbitarias, el dorso de las manos y la parte posterior del cuello.
- El acúmulo excesivo de grasa puede ser evidente como una "gibada de búfalo" o como "tumores grasos" en la parte anterior del cuello. Hay pseudohipertrofia muscular de los gemelos y pectorales fundamentalmente (Síndrome de Kocher-Debree-Senelaigne) adquiriendo un aspecto atlético, la patogenia de este fenómeno se desconoce.
- Una hernia umbilical corona un abdomen prominente.

- Las piernas son cortas, las manos cuadradas y en forma de pala; la frecuencia del pulso es lenta, aún en presencia de anemia.

Los lactantes con agenesia tiroidea completa pueden alcanzar este estado extremo de hipotiroidismo clínico en tan solo dos meses después del nacimiento (8).

Puede ocurrir excepcionalmente pubertad precoz; Van Wyk afirma que la hipófisis puede responder a una deficiencia hormonal específica, en este caso un grado deficiente de tiroxina, con sobreproducción de FSH, LH y factor liberador de hormona estimulante del tiroides.

Los casos graves con hipotiroidismo pueden presentar afectación cardíaca de grado variable con disminución del gasto cardíaco y bradicardia (28).

## CUADRO CLINICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO NEONATAL

### 0-7 DIAS DE EDAD.

- FONTANELA ANTERIOR ABIERTA MAYOR DE 5 MM.
- ICTERICIA PROLONGADA POR MAS DE 3 DIAS.
- PESO SUPERIOR AL NACER DE 4 KG.
- DIFICULTAD PARA ALIMENTACION POR SUCCION Y DEGLUCION POBRES.
- HIPOTERMIA TRANSITORIA.

### 1 A 4 SEMANAS DE EDAD.

- FALLA PARA GANAR PESO.
- CONSTIPACION PROGRESIVA.
- HIPOACTIVIDAD.
- TRANSTORNOS VASOMOTORES PERIFERICOS (PIEL MARMOREA, ACROCIAZOSIS).
- RESPIRACION NASAL RUIDOSA.

### 1 A 3 MESES DE EDAD.

- FALLA PARA CRECER.
- MACROGLOSIA.
- MIXEDEMA.
- LLANTO DISFONICO.
- HERNIA UMBILICAL.
- BRADICARDIA.

DRA. CONSUELO BARRON URIBE  
HIPOTIROIDISMO CONGENITO  
TEMAS SELECTOS SOBRE EL RN  
PREMATURO.



## LABORATORIO.

Determinación de T4 y TSH en tamiz neonatal y en suero para pruebas confirmatorias.

Valores de T4 menores de 6.5 microgramos/100 mililitros y de TSH mayores de 20 microunidades/mililitro (después del segundo día de vida).

Anemia macrocítica o normocítica y se asocia con un número disminuido de reticulocitos, que no mejora hasta que se inicia la reposición con hormona tiroidea.

Hiperbilirrubinemia no conjugada, secundaria a un retraso del desarrollo del sistema de conjugación de la bilirrubina (8).

## GABINETE

### RAYOS X.

Determinación de edad ósea. Rayos X de rodilla en el niño de término y Rayos X lateral de tobillo en el prematuro. La disminución del tamaño o la ausencia de los núcleos epifisarios esperados: proximal de tibia, distal del fémur y cuboides; justifica la determinación de T4 y TSH (4).

## GABINETE.

Realización de gammagrafía.

Es opcional con captación de I123 radiactivo y/o gammagrafía con tecnecio como segunda elección, para identificar el tejido tiroideo funcional.

Existe controversia en la relación riesgo-beneficio de la realización de la gammagrafía tiroidea precoz. Los beneficios pueden resumirse:

- a) Si se demuestra la presencia de glándula ectópica, la persistencia de la enfermedad tiroidea queda establecida.
- b) La ausencia de captación por parte de la glándula tiroidea, más frecuentemente asociada a una atrofia o hipoplasia de la misma, casi siempre indica la existencia de un hipotiroidismo permanente; no obstante, a veces no se visualiza la glándula en los niños normales en la gammagrafía con tecnecio.
- c) Una gammagrafía normal (o bocio) sugieren un defecto enzimático y alertan al médico sobre la posible naturaleza hereditaria de la enfermedad; la presencia de cualquier déficit enzimático es de especial importancia en las familias que plantean tener más hijos; la gammagrafía capacita al médico para aconsejar adecuadamente a este respecto.
- d) Algunos niños con una gammagrafía normal al nacer pueden presentar una enfermedad transitoria debida a anticuerpos bloqueadores o a fármacos, y por ello deben ser sometidos a una

evaluación cuidadosa a los 3 o 4 años de edad.

Si la gammagrafía con I123 no se realiza en el curso de los primeros días después de haber iniciado el tratamiento, cualquier tipo de función tiroidea residual puede verse comprometida como consecuencia de la inhibición de la TSH por la medicación tiroidea exógena. El tratamiento no debe retrasarse para obtener una gammagrafía satisfactoria. Si se necesita puede posponerse hasta que el niño tenga edad suficiente para permitir la suspensión del tratamiento brevemente sin peligro para su sistema nervioso central en desarrollo.

A pesar de los argumentos en favor de la gammagrafía del tiroides, existe la posibilidad de un pequeño e indefinible riesgo de exposición a la radiación. El isótopo de elección para una gammagrafía óptima es el I123, que no está a disposición de todos los laboratorios (7).

## LOS METODOS DE TAMIZ NEONATAL.

### 1. T4-TSH.

La mayor parte de los programas norteamericanos utilizan el enfoque analítico de dos fases: la determinación inicial de T4 se sigue de una determinación de TSH en las muestras con valores bajos de T4. Además de detectar a los niños con hipotiroidismo primario (T4 bajo o normal bajo con TSH elevada; prevalencia de 1:3 500 a 4 500 recién nacidos), este enfoque puede además identificar a los niños con déficit de globulina fijadora de tiroxina (TBG), y algunos casos de hipotiroidismo hipotalámico hipofisiario (T4 bajo o normal bajo con TSH normal; prevalencia de 1:5 000 a 10 000 y de 1:50 000 a 150 000 recién nacidos respectivamente).

Los programas que cuantifican T4 tienen la posibilidad de identificar a los recién nacidos con hipertiroxinemia (prevalencia de 1: 20 000 a 40 000 recién nacidos). Por otro lado este dejará de detectar a los niños con valores normales de T4 pero con TSH elevada. Tales niños son relativamente frecuentes en los programas europeos (7).

### 2.- TSH.

La mayor parte de los programas europeos y japoneses están a favor del tamiz de determinaciones iniciales de TSH, completadas por

determinaciones de T4 en niños con valores elevados de TSH. Con este enfoque no pueden ser detectados los niños con déficit de TGB, hipo o hipertiroxinemia o hipotiroidismo hipotalámico hipofisiario (7).

## RESULTADOS DE LOS TIPOS DE PRUEBAS DE TAMIZ NEONATAL.

### 1) T4 NORMAL

Los límites normales para los valores de T4 y el nivel límite para los valores de TSH son establecidos habitualmente según cada programa individual. Generalmente, el valor límite varía entre 1 1/2 a 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la variación normal. No obstante, muchos programas han optado por utilizar un valor límite del percentil.

No se han descrito los controles de seguimiento a largo plazo de los casos de comienzo tardío. Los programas en los que se obtienen segundas muestras (entre cuatro a seis semanas) indican que el 10% de los niños hipotiroideos con T4 normal y TSH elevada, o con valores inicialmente bajos de TSH, habrían pasado desapercibidos en el tamiz inicial.

Es evidente que un niño puede desarrollar un hipotiroidismo infantil incluso cuando el tamiz de T4 da resultados normales. Deberían repetirse los análisis en suero durante la infancia,

siempre que exista la sospecha clínica de hipotiroidismo o cuando existe una historia familiar de enfermedad tiroidea durante el embarazo o una dishormonogénesis tiroidea familiar.

## 2) T4 BAJA, TSH ELEVADA.

Cualquier niño con una T4 baja y un valor de TSH superior a 40 microunidades/mililitro se considera afecto de hipotiroidismo hasta que no se demuestre lo contrario. Estos niños deben ser examinados inmediatamente y ser sometidos a análisis de suero para la confirmación del diagnóstico. Un reducido número de niños con valores anormales en el tamiz presentan un hipotiroidismo transitorio, como lo demuestran los valores normales de T4 y TSH en los análisis de confirmación. Este hipotiroidismo transitorio frecuentemente es el resultado de una exposición intrauterina a fármacos antitiroideos (incluyendo el yodo). Se han descrito casos asociados a un pseudohipoparatiroidismo y a la exposición prenatal o postnatal a un exceso de yoduros (povidona yodada, materiales de contraste yodados). Como el hipotiroidismo transitorio no puede detectarse en algunos niños, su tratamiento inicial será similar al de cualquier niño afecto de hipotiroidismo infantil permanente. Por este motivo es importante determinar, tan pronto como sea posible, si es hipotiroidismo permanente o no y si el niño requiere de hecho un tratamiento permanente. La única excepción reconocida a esto la constituye el

niño afecto de hipotiroidismo transitorio cuya madre está siendo sometida a un tratamiento antitiroideo. En prácticamente la totalidad de estos casos, los valores de T4 y TSH se normalizan sin tratamiento en el curso de la tres primeras semanas después del nacimiento.

### 3) T4 BAJA, TSH NORMAL.

Los niños con valores bajos de T4 (aproximadamente dos desviaciones estándar por debajo de la media de la variación normal) pero con valores normales de TSH, raramente presentan insuficiencia tiroidea. El perfil de T4 baja y TSH normal, que se observa en un 3 a 5 % de los recién nacidos, se asocia a alteraciones en la fijación a las proteínas, como el déficit de TGB (prevalencia de 1: 5 000 a 10 000 recién nacidos), un estado benigno, de inmadurez hipotalámica, hipotiroidismo hipotalámico-hipofisiario (prevalencia de 1: 50 000 a 150 000 recién nacidos) o a un hipotiroidismo primario en un niño con un retraso de la respuesta a la TSH (prevalencia de 1: 100 000 recién nacidos). Los prematuros y los recién nacidos patológicos presentan una elevada frecuencia de este patrón de valores de laboratorio. Dado que no existe un consenso claro con respecto al control de seguimiento, los programas han escogido:

- a) no realizar ningún tipo de actuación posterior;
- b) realizar un control de seguimiento del niño hasta que se

normalize la T4;

- c) solicitar una nueva muestra de sangre para la determinación de TGB y de las concentraciones libres de T4; o
- d) realizar un análisis de TRH para el diagnóstico de un hipotiroidismo hipotalámico hipofisiario.

#### 4) T4 BAJA, ELEVACION TARDIA DE LA TSH.

Algunos niños con hipotiroidismo congénito pueden nacer con concentraciones bajas de T4 y valores de TSH entre límites normales. En estos niños, los valores séricos de TSH aumentan durante las primeras semanas de vida hasta alcanzar valores característicos del hipotiroidismo primario. Es importante, pues, realizar una repetición de la prueba en cualquier niño que aparezcan signos clínicos de hipotiroidismo. La prevalencia de estos casos es de 1: 50 000 recién nacidos.

La posibilidad de que estos niños, además de aquellos con valores de TSH elevados pero con concentraciones normales de T4, pasen desapercibidos en el tamiz inicial ha determinado que algunos programas incluyan la reevaluación de todos los recién nacidos a las dos o cuatro semanas de edad(31). A pesar de las importantes tasas de detección en el segundo tamiz, a las dos o cuatro semanas la mayoría de los programas no han establecido un protocolo de rutina para esta segunda evaluación, porque:



- a) los costos de esta segunda valoración son elevados;
- b) existe un reducido número de casos;
- c) existe una dilución y diversificación del personal clave;
- d) incapacidad para la puesta en marcha de nuevos programas; y
- e) el pronóstico es dudoso en estos niños.

Aún realizada la prueba pueden presentarse falsos negativos(22):

- Variantes biológicas.- Hipotiroidismo hipotalámico-hipofisiario.  
Elevación de TSH retrasada.  
Enfermedad leve (T4 normal, TSH aumentada).
- Error en la obtención.- Obtención de muestras.  
Elaboración de muestras.  
Informe y tratamiento.

## TRATAMIENTO.

La L-tiroxina sintética es el fármaco de elección en el tratamiento. Su costo es bajo y su potencia más uniforme que del tiroides desecado. La dosis es de 0.025 a 0.05 mg/día (10 microgramos/kg.), 0.035 mg/día para niños de término y esta dosis se incrementa a 0.05 mg/día a las cuatro a seis semanas hasta que la TSH sea de 20 microunidades/mlilitro y la T4 sea de 10 a 15 microunidades/decilitro. Las dosis deben ajustarse a cada niño basándose en las determinaciones de los valores de T4 y TSH. Debe mantenerse la T4 por encima de 10 microgramos/100 ml. durante el primer año de vida, por encima de 8 microgramos al segundo año y por encima de 7 microgramos después (11). Se inicia con un cuarto de la dosis total y se incrementa cada 4 a 6 días, en cuartos hasta alcanzar la dosis final (28).

En nuestro país no es disponible la L-tiroxina y sólo contamos con la mezcla tiroxina-triyodotironina (Liotrix) 4:1. Ya que in vitro la actividad de T3 es cuatro veces más potente que T4, la mezcla liótrica de 30/7.5, que teóricamente proporciona 60 mcg. de T4 y es la que se utiliza habitualmente. A nivel institucional únicamente contamos con este preparado. Se refieren que las combinaciones de tiroxina y T3 producen picos máximos no fisiológicos y probablemente indeseables de T3 poco después de su ingestión. En contraste, una sola dosis diaria de tiroxina por vía oral produce niveles fisiológicos estables de ambas hormonas (4).

La evolución clínica del enfermo en desarrollo psicomotor y en el crecimiento físico, así como la modificación hacia la desaparición de estigmas de hipotiroidismo, señalarán la eficacia de la dosis administrada. El inicio de la reposición de la hormona tiroidea origina una rápida mejoría en el aspecto, apetito, actividad, color de la piel, mixedema y estreñimiento. Es útil advertir a los padres que su hijo experimentará una pérdida del cabello cuando una nueva generación de cabello en crecimiento desplaze al cabello inactivo.

Debe evitarse la sobredosis, que provoca aceleración de la maduración esquelética, cierre prematuro de las suturas craneales, aumento ocasional de la presión intracraneana, pérdida de peso, diáforesis, irritabilidad, diarrea y taquicardia.

El tratamiento debe incluir:

- visitar al niño en cuanto se detecta,
- completar la historia clínica incluyendo el estado tiroideo de los padres (drogas y medicaciones), además de un examen físico,
- control de seguimiento.

Rovet estudió el efecto del tratamiento con hormona tiroidea en la conducta infantil, en 50 niños con hipotiroidismo congénito detectado por medio de tamiz neonatal. La conducta difícil fue asociado con un incremento en la sensibilidad del sistema nervioso central, reflejos musculares aumentados y una disminución de respuesta a estímulos externos y encontró que esto

**UNIAIA — SECTOR SALUD**  
**PREVENCIÓN DEL RETRASO MENTAL POR TAMIZ NEONATAL**

Sexo Niño: M  F

¿Está sano: SI  NO

**DATOS NACIMIENTO**

Fecha        
 Día Mes Año

No. del Papel Filtro con la Sangre

**TOMA MUESTRA**

Fecha        
 Día Mes Año

**ALIMENTACIÓN ACTUAL**

Lecho materna   
 Lactancia artificial   
 Mista   
 Ab lactación

Lugar Ciudad Edo.

Lugar Ciudad Edo.

Institución

Institución

Edad Gest.

**DATOS FAMILIARES**

Madre con Enform. Tiroidea  
 SI  No   
 Hermanos con Retraso Mental:  
 SI  No

En cunero  Cons. Ext.

Peso Nacim.

Parto: Eutócico

Cesárea  Causa:

Nombre completo de la madre

Registro No.

Domicilio completo Calle y número

Coloría Teléfono

Nombre de la persona que toma la muestra

Nº 7757



Nombre \_\_\_\_\_  
 Hospital \_\_\_\_\_

persistió hasta los dos años de edad y se asoció con niveles elevados circulantes en suero de triyodotironina y tiroxina entre 1 y 3 meses de edad y prevealecia en niños con bocio o con defectos enzimáticos; y no contribuía en alteraciones en la función intelectual pero se asoció con mejores reflejos motores y perceptuales a la edad de 3 años. Este estudio demuestra que factores hormonales pueden modificar la conducta en especial en alteraciones de excitación; similares relaciones han sido reportados con niños con PKU entre los niveles de fenilalanina al inicio de la dieta especial en la primera infancia y subsecuentes cambios en la conducta. Esto sugiere que las recomendaciones habituales de las dosis de T4 podrían no ser apropiadas para todos los niños con hipotiroidismo congénito. Por lo que la dosis de inicio de T4 debe ser individualizada a las necesidades de cada niño (32,25).



**MANUAL PARA  
MÉDICOS Y ENFERMERAS**

## MATERIAL Y METODOS.

### MUESTRA.

Se tomaron muestras de sangre de todos los recién nacidos en el Hospital Dr. Fernando Quiróz Gutiérrez (ISSSTE) en el período comprendido del 1 de Julio de 1988 al 31 de Diciembre de 1988.

Todas las muestras se obtuvieron antes de abandonar la sala de neonatos posterior a las 48 horas de recién nacidos.

Las muestras fueron tomadas por el personal de enfermería de la sala de neonatos.

### MATERIAL.

- 1) Torunda con alcohol (no usar antiséptico yodado).
- 2) Lanceta estéril.
- 3) Tarjeta de papel filtro.
- 4) Ficha de control.

### TECNICA PARA LA TOMA DE LA MUESTRA DE SANGRE.

Las muestras de sangre se obtienen del talón del bebé a través de una punción con lanceta estéril.

- 1) Identifique el área a puncionar (talón), a los lados de dos líneas imaginarias, una que vá de la mitad del primer dedo hacia el talón y la otra que vá del pliegue interdigital del cuarto y quinto dedo hacia el talón.

- 2) Inmovilice el pie.
- 3) Limpie el área a puncionar con un algodón impregnado en alcohol y deje evaporar el exceso.
- 4) Introduzca la punta de la lanceta en la zona marcada del tálon haciendo un sólo movimiento rápido y seguro en dirección casi perpendicular al pie. Tenga cuidado de no exprimir el área vecina ya que produciría hemólisis mezclándose líquido intersticial con las gotas de sangre.
- 5) Si la sangre no fluyera, coloque el pie por debajo del nivel del corazón y frote la pierna para producir una mayor afluencia de sangre al pie.
- 6) Elimine la primera gota de sangre con un algodón limpio y espere a que se forme una segunda gota.
- 7) Ponga en contacto la superficie de la tarjeta con la gota de sangre y deje que se impregne por completo el círculo. Cuide que la piel no toque la tarjeta.
- 8) Observe que se haya impregnado la parte posterior de las tarjetas de papel filtro (la gota debe ser suficientemente grande para saturar el círculo por completo).
- 9) Espere una nueva gota.
- 10) Vuelva a poner en contacto la tarjeta con la gota de sangre para llenar el segundo círculo.
- 11) Repita el mismo procedimiento hasta que se hayan llenado los seis círculos de la tarjeta.



- 12) Una vez completa la recolección de sangre, levante el pie del niño por arriba del nivel del corazón y presione el área puncionada con un algodón limpio.
- 13) Deje secar la tarjeta y procure no tocar con los dedos los círculos que contienen las muestras de sangre.
- 14) Anote claramente los datos del niño en la ficha de control.
- 15) Ponga la tarjeta y la ficha de control en el sobre y envíela al laboratorio para su estudio.

La precisión de los resultados depende de la calidad de las manchas de sangre recogidas ( Figura 2).

#### **MUESTRAS DE SANGRE INACEPTABLES.**

- 1) Las muestras de sangre técnicamente deficientes o con sangre insuficiente deberán ser desechadas.
  - a) la gota de sangre invade el círculo vecino. Esto puede suceder cuando la gota de sangre se desparrama sobre la piel. Limpie el talón con algodón limpio y obtenga una nueva gota de sangre.
  - b) Muestra sobresaturada (se impregnan varias gotas sobre un mismo círculo).
  - c) Muestra con sangre insuficiente en la tarjeta:
    - no lleno el círculo.
    - no impregno la parte posterior de la tarjeta.
  - d) Muestra diluida y descolorida (se mezcla sangre con alcohol).

- 2) Las muestras deben ser recogidas en papel filtro tipo aprobado, secadas a temperatura ambiente y no ser sometidas a calor excesivo.
- 3) La sangre deberá saturar completamente el papel filtro y ser aplicada solamente sobre un lado.
- 4) Los filtros no deberán ser manipulados, colocados en superficies mojadas o contaminadas con otras sustancias.

Todo ello podrá invalidar los resultados sea cual sea el método utilizado. Se instruyó al personal de enfermería así como se dio un manual escrito (Figura 3).

Las muestras de sangre capilar se obtuvieron por punción del talón con una lanceta estéril. Se recogieron seis gotas grandes en círculos impresos en una tarjeta foliada de papel filtro tipo Schleicher & Schull # 903 y se anotaron los datos de identificación (Figura 2). Las muestras fueron tomadas después de las primeras 48 horas de vida ( en niños que estaban siendo alimentados con leche) ya que hacerlo antes resulta en un número elevado de falsos positivos para hipotiroidismo congénito (20) y en número muy grande de falsos negativos para aminoacidopatías (29).

Las muestras se tomaron en la sala de neonatos por el personal de enfermería, en los pacientes que por alguna razón fuerón dados de alta antes de las 48 horas de edad, las muestras se obtuvieron en el servicio de medicina preventiva o en la sala de cunas antes de

que cumplieran las 48 horas de vida, en los casos de los niños prematuros o gravemente enfermos la muestra se recogió con un promedio de 7 a 15 días de vida o cuando mejoraron las condiciones clínicas.

Las muestras obtenidas en las primeras 24 a 48 horas de vida pueden proporcionar en ocasiones falsos resultados positivos en las pruebas de tamiz para el hipotiroidismo primario ( al utilizar la TSH como análisis inicial ya que pueden aparecer niveles elevados poco tiempo después del nacimiento).

No obstante es preferible realizar el tamiz antes de que el niño abandone la sala de neonatos, que pasar por alto el diagnóstico de hipotiroidismo como resultado de la falta de una política bien definida en relación a la responsabilidad de la recogida de la muestra de sangre en los niños con alta precoz (7).

La repetición en la toma de muestras en un niño a causa de la falta de calidad de la toma anterior provoca un retraso innecesario en el diagnóstico y tratamiento de un recién nacido con hipotiroidismo. El análisis de una muestra insatisfactoria a causa de sangre insuficiente puede dar resultados falsamente negativos para los valores de TSH; estos pueden aparecer como resultado de un error en el procesamiento de muestras de sangre satisfactorias o en informe erróneo de resultados (7).

Una vez en la Unidad de Genética Nacional (UGN), las muestras fueron registradas y la información ingresada a una base de datos computarizada.

Como prueba de tamiz para hipotiroidismo congénito se cuantificó tirotrópina (TSH) por radioinmunoanálisis (2). De cada una de las muestras se cortó un círculo más pequeño impregnado con sangre y se colocó en un tubo buffer durante la noche para eluir la hormona. Después se realizó la determinación utilizando un estuche diagnóstico (kit) comercial. El valor de tirotrópina de corte entre normales y sospechoso de hipotiroidismo congénito es de 25 microunidades/mililitro, sin embargo, por consideraciones logísticas sólo se localizaron a niños con concentraciones por arriba de 100. Para la detección de errores innatos del metabolismo como la PKU se estudiaron los aminoácidos por cromatografía unidimensional en capa fina (9). La intensidad de las manchas correspondientes a estos compuestos fue comparada con la de estándares auténticos aplicados en las concentraciones de corte, entre valores normales altos (generalmente 4 mg/dl). Para efectuar el control de calidad, se utilizaron tarjetas de papel filtro impregnados con sangre que simulaban corresponder a muestras de recién nacidos, pero que contenían en realidad sangre con concentraciones conocidas de las sustancias que se determinan en las pruebas de tamiz (tirotrópina, aminoácidos). Estas tarjetas se recogieron en los laboratorios junto con otras de recién nacidos y el técnico laboratorista ignoraba que eran muestras de control. Además cada dos meses se recibieron de Heilderberg, Alemania, diez muestras para un control de calidad

externo de las pruebas de tamiz para hipotiroidismo congénito, PKU, enfermedad de jarabe de arce y homocistinuria (30).

Aquellos pacientes con resultados normales o dudosos fueron localizados en su domicilio para su estudio clínico y determinación de pruebas confirmatorias. Cuando la sospecha era de hipotiroidismo congénito, se determinaron en suero hormonas tiroideas (T3 y T4) y tirotropina y gammagrafía de la glándula; en los casos probables de aminoacidurias, se midieron aminoácidos plasmáticos por cromatografía líquida de alta presión y en la orina de diversos metabolitos, dependiendo del defecto metabólico en estudio; y en el caso de sospecha de toxoplasmosis congénita se determinaron anticuerpos IgM específicos contra toxoplasma gondii en una muestra de suero con intervalo de dos semanas en una segunda muestra.

La detección de PKU se hizo en la Unidad de Genética de la Nutrición (UGN) del Instituto de Investigación Biomédica, la detección de hipotiroidismo en la UGN del Instituto Nacional de Pediatría (UNAM-INP-DIF).

## CONTROL DE SEGUIMIENTO.

- 1) Debe realizarse un examen clínico entre las dos y cuatro semanas después del inicio de tratamiento y obtenerse muestras de sangre para proceder a determinaciones de T4 y TSH.
- 2) Debe realizarse un examen físico y determinaciones de TSH y T4 cuatro semanas después de cualquier cambio en la dosificación de tiroxina.
- 3) Deben realizarse exámenes clínicos rutinarios (incluyendo curvas de crecimiento) y realizarse determinaciones de T4 y TSH a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y en cada cumpleaños sucesivo y cada cambio de dosificación. Como la mayoría de los procedimientos de dosificación no están diseñados para detectar niveles elevados de T4, la sangre de los papeles filtro no debe ser utilizada para el control de las concentraciones absolutas de la T4 circulante en el niño.
- 4) Una sucesión de la elevación de los valores séricos de T4 por encima de la mitad superior de los límites normales entre la segunda y cuarta semanas y/o una falta de disminución de la concentración de TSH por debajo de las 20 microunidades/mililitro entre la sexta y novena semana después de la iniciación del tratamiento con L-tiroxina, debe alertar al médico sobre la posibilidad de que el niño no este recibiendo la tiroxina adecuada y de forma regular. Debe realizarse una investigación cuidadosa en relación al

cumplimiento del tratamiento, dosis y método de administración.

Al intentar alcanzar el nivel óptimo de tiroxina circulante, los médicos deben siempre tener presente el riesgo de una excesiva medicación (es decir, una craneosinostosis prematura) y por tanto estar preparados para controlar los niveles de T4 en sangre a intervalos breves (7).

El seguimiento lo realiza la Institución donde se detecta y se le proporcionan los resultados de T3, T4 y TSH y la gammagrafía tomada en el DIF. El medicamento lo proporciona la Institución y se realiza el control por la consulta externa de Pediatría con seguimiento de curvas de crecimiento, seguimiento neurológico con la Amiel Tyson durante el primer año de vida y posteriormente con pruebas de Denver; se realiza detección de familiares afectados (Árbol genealógico); graduación de las dosis de acuerdo a peso y controles cada 3 meses.

## RESULTADOS.

Se estudiaron 1770 recién nacidos en el Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez en el periodo comprendido entre el 1 de Julio de 1988 al 31 de Diciembre de 1989, tomándose las muestras de tamiz neonatal por el personal de enfermería, en la sala de cuneros de acuerdo con la técnica descrita y enviándose al laboratorio ya especificado y tomándose los datos de referencia de cada paciente por el personal médico residente. Obteniéndose los siguientes datos:

- 1.- Fecha de nacimiento y fecha de toma de la muestra.
- 2.- Sexo y peso.
- 3.- Método de obtención y Apgar.
- 4.- Nombre de la madre y expediente.
- 5.- Domicilio.
- 6.- Antecedentes de consanguinidad entre los padres.
- 7.- Antecedentes de retraso mental en la familia.

Se proporcionaron pláticas sencillas y material ilustrativo a los los padres (Figura 3) acerca de la prueba de tamiz neonatal tanto por el personal médico como de enfermería y las razones por las cuales el recién nacido permanecía 48 horas mínimas en el servicio de cuneros, en los que se obtuvieron por eutocia ya que se egresan a las madres en 24 horas como promedio posterior al parto; en los recién nacidos obtenidos por cesárea no se presentaron dificultades dado que las madres permanecieron en el



**servicio de obstetricia por 72 horas.**

Se obtuvo una cobertura en la sala de neonatos del 96.6 %, 50 niños se egresaron del servicio antes de las 48 horas y no se obtuvo la muestra en la sala de cunas, tomándose en un promedio entre el tercero y quinto día de vida por el servicio de la consulta externa o de medicina preventiva, de los 15 pacientes no regresaron el 0.84%.

**En las 1770 muestras se reportaron:**

- 2 muestras contaminadas.
- 2 muestras para repetirse.
- 1 muestra insuficiente.
- 1 muestra positiva.

En la población estudiada durante 17 meses se tomaron un total de 1770 recién nacidos, 820 femeninos (46.3%) y 950 masculinos (53.7%). El 8.7% (120) correspondió a prematuros, el 3.1% (55) correspondió a postmaduros y el 88.1% (1595) correspondió a recién nacidos de término.

Se reporto un caso positivo en Septiembre de 1989 con los siguientes antecedentes:

**Fecha de nacimiento.- 13 de Julio de 1989 21:00 hrs.**

**Fecha de toma de la muestra.- 18 de Julio de 1989.**

**Sexo.- femenino.**

**Peso.- 3250 gr.**

**Obtenido por eutocia con APGAR de 9-9-9 en tiempos convencionales.**

Antecedentes de consanguinidad y retraso mental negativos. Transtornos tiroideos familiares en primos y hermanos. Producto de la gesta nueve de madre de 43 años de edad, control prenatal cursando con diabetes gestacional y con periodo intergénésico prolongado de 10 años, nacimiento sin complicaciones cursando con ictericia del 2do. al 6to. día de vida extrauterina ameritando fototerapia por 48 horas y reportándose a los dos meses tamiz neonatal positivo, realizándose pruebas confirmatorias con determinación en el DIF de T4, T3 y TSH y gammagrafía tiroidea con un nódulo tiroideo ectópico. No se detectaron alteraciones clínicas a su nacimiento. Iniciándose tratamiento con triyodotironina-tiroxina a 25 mg/kg/día a los dos meses de edad y controlándose por la Consulta Externa de Pediatría cada 2 a 3 meses y por la Consulta Externa de Endocrinología cada 3 meses, actualmente se encuentra con desarrollo psicomotor y neurológico normal y con peso en límites bajos. Al año se realiza control hormonal rayos X, no gammagrafía.

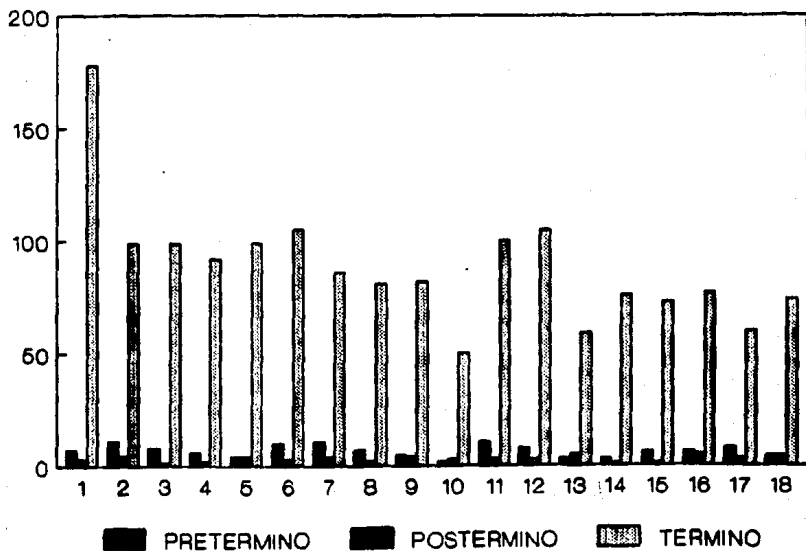
## DISCUSION.

Por mucho éxito que hayan tenido los programas de detección tiroidea para neonatos es probable que niños afectados pasen inadvertidos. Fisher en California refiere que la información disponible sugiere que niños afectados con deficiencia hipotálamica-hipofisiaria, quizá 5 (límites de 3 a 14) con aumento retrasado de TSH en el suero y quizá 4 (límites de 3 a 8) víctimas de errores en la toma de la muestra o en su elaboración pasarán inadvertidos por cada 100 lactantes descubiertos con hipotiroidismo congénito, esto se traduciría en un total de 12 lactantes inadvertidos por 450 000 detectados, o sea 1 por 37500 estudiados. Claro esta los pediatras y otros médicos que cuidan neonatos y niños deben recordar la posibilidad de descubrir un caso de hipotiroidismo no diagnosticado. El desarrollo retrasado (crecimiento lento, ganancia de peso baja, desarrollo tardío de signos de referencia), alimentación difícil, estreñimiento, ictericia prolongada, lengua voluminosa, hernia umbilical y fontanela anterior agrandada o un grito ronco deben hacer sospechar y obligan a preguntar detalladamente acerca de pruebas neonatales y a medir concentraciones de T4 y TSH (13).

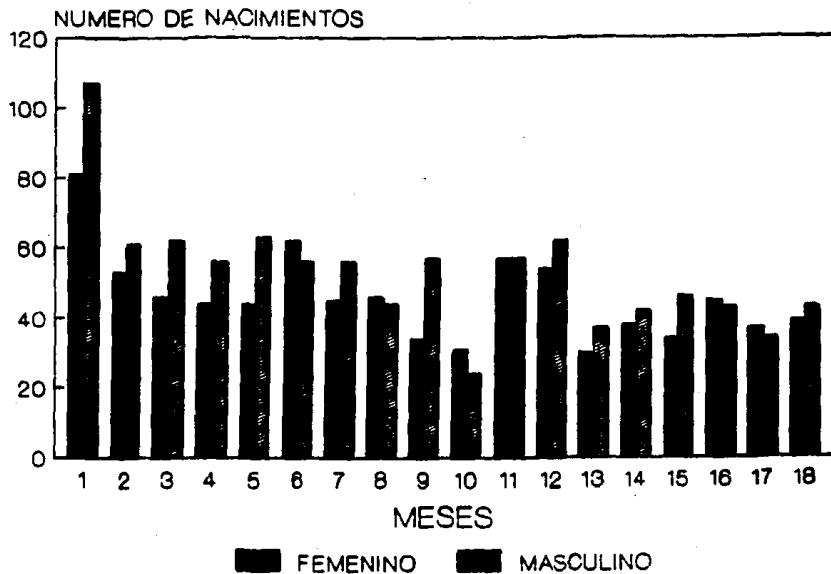
Finalmente los médicos no pueden ni deben renunciar a su juicio clínico y a su experiencia ante unos resultados normales en las pruebas tiroideas del recién nacido. El hipotiroidismo puede

provocar un retraso del desarrollo normal en niños con resultados normales en las pruebas de tamiz o más raramente los resultados sean erróneos (7).

# EDAD GESTACIONAL / MES



# DISTRIBUCION POR SEXOS



## CONCLUSIONES.

Este programa de detección de tamiz muestra la factibilidad y los beneficios de la prevención del retraso mental, lo es especialmente para hipotiroidismo congénito dada su frecuencia, la facilidad y el bajo costo de su tratamiento y porque todas las Instituciones del Sector Salud cuentan con la infraestructura y capacidad técnica para su detección neonatal.

Consideramos que existió una buena cobertura en el presente trabajo, que fue del 86.6%, el principal problema con el que nos encontramos fue el que se egresaron pacientes antes de las 48 horas de vida por problemas administrativos, se citaron a los pacientes y el 0.84% no se presentó a la toma de la muestra; después son las muestras insuficientes con dificultades para volverse a tomar ya que se nos reportaron hasta después de dos meses y algunos ya se encontraban en el tercer mes de vida que es el límite para la toma de la muestra.

Este trabajo se ha continuado y debe de continuar ya que está proporcionando datos positivos que son en costo-beneficio mayor para la Institución que el tratarse a un paciente hipotiroideo no detectado a tiempo y además de no evitarse un retraso mental. El costo de la detección oportuna es considerablemente más bajo que los costos que ocasionaría el retraso mental en el paciente hasta la edad de 20 años (cuadro número 3)(6).

Mis sugerencias para que se continúe el estudio es que cada año

se continúa adiestrando al personal de enfermería , médico y administrativo para la toma adecuada de las muestras, convencer a las autoridades de que todo niño se egrese posterior a las 48 horas de vida ya una vez realizada la prueba de tamiz neonatal. Nuestra frecuencia en 17 meses fue de 1:1770 con predominio del sexo femenino que concuerda con los datos reportados en la literatura nacional y en otros países, además de que no se encontró relación con la edad gestacional, ni alteraciones clínicas a su nacimiento.

Aunque el tamiz neonatal se efectúa en casi la totalidad de países altamente industrializados son pocos los llamados del tercer mundo en donde se lleva a cabo. El tamiz se realiza cuando menos en 7 países de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Costa Rica, Cuba, Chile, Paraguay y República Dominicana), pero sólo tiene expansión nacional en Cuba, en donde casi la totalidad de los recién nacidos son estudiados. En otros países con excepción de Brasil se efectúa sólo en las capitales, si bien abarca algunas áreas rurales en Costa Rica y Ecuador. Los métodos de laboratorio que se realizan son muy variados:

ensayo de inhibición bacteriana de Gutrie, cromatografía unidimensional de aminoácidos, espectrofluorometría, radioinmunoanálisis y ELISA.

En México se han estudiado pacientes desde 1972, primero por un tamiz de alto riesgo en una población de niños ya con



manifestaciones clínicas, más tarde se realizó el tamiz neonatal dirigido a todos los recién nacidos, sin ninguna selección clínica. La frecuencia en estos estudios para hipotiroidismo fue de 1:1600 nacidos vivos, de las más altas observadas en zonas no endémicas (18,24,26).

En México constituye una acción gubernamental con colaboración universitaria incorporado a sus programas oficiales de Medicina Preventiva, a partir de 1989, pero actualmente sólo es llevado a cabo en la capital del país, realizándose en Instituciones de la Unidad Genética de la Nutrición (UNAM-IMP-DIF), Instituciones Nacionales de Pediatría y Perinatología, Facultad de Contaduría y Administración de la UNAM, Hospital de la Mujer e Instituciones del Sector Salud (IMSS-ISSSTE-SSA)(33).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**CUADRO 3**

**ANALISIS COSTO : BENEFICIO DE LA DETECCION**

**NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO**

(Suponiendo una frecuencia de 1 en 2000 recién nacidos)

=====

Costos de detección (toma de muestras y pruebas de laboratorio de 2000 recién nacidos) y tratamiento de un hipotiroido.	8 200 Dólares
---	---------------

Gastos por concepto de atención médica y escuela especial durante los primeros 20 años de vida	19 200 Dólares
--	----------------

<b>BENEFICIO NETO</b>	<b>13 000 Dólares</b>
-----------------------	-----------------------

=====

C. Carrasco y S. Ruiz de Chávez,  
Facultad de Contaduría y Administración,  
UNAM.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Ad Hoc Committee Task Force on Neonatal Screening. Cystic Fibrosis Foundation. Neonatal screening for cystic fibrosis: position paper. Pediatrics 72:741-745, 1983.
- 2.- Avila E, Rodriguez M, Velázquez A, Santana R. A pilot program of neonatal screening for hypothyroidism in Mexico. En: Advances in neonatal screening (Therrell BL, ed.). Excerpta Medica, Amsterdam, 1987. Págs. 453-460.
- 3.- Avila Ramirez E, Santana Vázquez R. Estudio de la función tiroidea en niños. Bol Med Hosp Infant Mex Volumen 44-8, Agosto 1987. Págs. 480-485.
- 4.- Barrón Uribe C. Hipotiroidismo congénito. Temas selectos sobre el recién nacido prematuro. Dr. Manuel Gómez. Págs' 179-185.
- 5.- Bongiovanni A, Moshang T. Enfermedades endocrinas del recién nacido. Fisiología y manejo del recién nacido. Gordon B. Avery págs. 1097-1103.
- 6.- Carrasco C, Ruiz-de-Chávez S, Rodriguez-Budelli M, Velázquez A. Cost benefit analysis of the Mexican neonatal screening program for inborn errors of metabolism. En: Advances in neonatal screening (Therrell BL, ed.). Excerpta Medica, Amsterdam, 1987. Págs. 447-448.
- 7.- Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics y .Committee on neonatal screening, American Thyroid Association.

- Pautas recomendadas para el screening neonatal del hipotiroidismo congénito. Pediatrics (ed. esp.) Vol. 24. Núm. 5, págs. 329-332. 1987.
- 8.- Constantine S. Anast. Transtornos de la glándula tiroidea. Enfermedades del Recién Nacido. Sta. edición. M. E. Avery Schaffer, págs. 510-520.
- 9.- Culley WJ. A rapid and simple thin-layer chromatographic method for amino acids in blood. Clin Chem 15:902-905, 1969.
- 10.- Childs B, Simopoulos AP (eds). Genetic screening: programs, principles and research. National Academy of Sciences, Washington, 1975.
- 11.- Deming Scott Mary. Alteraciones tiroideas materno-fetales. Manual de cuidados neonatale. Jhon P. Cloherty, Ann R. Stark 2da. Edición. Págs. 14-19.
- 12.- Delange F, Beckers C, Hofer R et al: Progress report in neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In Burrow GN, Dussault JH (eds): Neonatal Thyroid Screening. New York, Raven Press, 1980, pp 107-131.
- 13.- Delbert A. Fisher. Eficacia de los programas dedetección en recién nacidos para hipotiroidismo congénito: prevalencia de casos inadvertidos. Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Patrick Mahoney. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Volumen 4, págs 943-952. 1987.
- 14.- Dhonht JL, Dorche C, Farriaux JP, Courte C. Neonatal

- screening for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study in France. *J Inher Metab Dis* 9 suppl 1:147-151,1986.
- 15.- Dussault JH, Letarte J, Guyda H et al: Thyroid function in neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 89:541-544,1976.
- 16.- Dussault JH, Parlow AF, Letarte J et al: TSH measurements from blood spots on filter paper: A confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 89:550-552.
- 17.- Dussault JH: Neonatal screening for congenital hypothyroidism. In Delange F, Fisher DA, Malvaux P (eds): *Pediatric Thyroidology*. Base, S Karger, 1985, pp 108-116.
- 18.- Fraga JM, Alonso Fernández JR. Neonatal screening programmes in Spain: 1982-1986. En: *Advances in neonatal screening* (Therrell BL, ed). Excerpta Medica, Amsterdam, 1987. Págs. 487-488.
- 19.- Fisher DA, Burrow GN, Dussault JH, Hollingsworth DR, Larsen PR, Man EB, Walfish PG. Recommendations for screening programs for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 89:682-694,1976.
- 20.- Foley J., et al. Experience with primary thyrotropin TSH screening for congenital hypothyroidism in Pittsburg, Pa. En *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism* (Bickel H, Guthrie R, Hammersen G, eds.). Springer-Verlag, Berlin, 1980. Págs. 194-197.
- 21.- Cheryl E. Hanna, Krainz P, Skeels M, Miyahira R, Sesser E, La Franchi S. Detection of congenital hypopituitary

- hypothyroidism: Ten-year experience in The Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr*, December 1986, pp 959-964.
- 22.- Holtzman C, Slazyk WE, Cordero JF et al: Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. In Andrews LB (ed): *Legal liability and Quality Assurance in Newborn Screening*. Chicago, IL. American Bar Foundations, 1985, pp 28-37.
- 23.- Illig R. Neonatal screening for hypothyroidism by TSH determination in dried blood. En: *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism* (Bickel H, Gutthrie R, Hammersen G eds.) Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- 24.- Irie M, Nakajima H, Inonata M, Naruse H, Suwa S, Takasugi N. Screening of neonatal hypothyroidism in Japan. En: *Advances in neonatal screening* (Therrel BL, ed). Excerpta Medica, Amsterdam, 1987. Págs. 487-488.
- 25.- Kemper K, Bergman B. Temperament problems and congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, August 1989. Pag. 334.
- 26.- Kochupillai N. Incidence of neonatal chemical hypothyroidism in areas of severe enviromental iodine deficiencyand endemic cretinism. En: *Advances in neonatal screening* (Therrell BL, ed). Excerpta Medica, Amsterdam, 1987. Págs. 53-56.
- 27.- La Franchi S, Hanna CE, Krainz PL et al: Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest regional screening program. *Pediatrics* 76: 734-740, 1985.

- 28.- Loreda Abdala A. Hipotiroidismo congénito. Medicina Interna  
Pediátrica. 1985 Interamericana. Pags. 17-27.
- 29.- Mc Ready RA, Wood K, Karolkewicz V, Brown WT. Procedures  
used in Massachusetts screening program. En: Phenylketonuria  
detection in the newborn infant as a routine hospital procedure  
(Guthrie R, Whitney S, eds.). U.S. Department of Health,  
Education and Welfare (Children's Bureau), Washington, 1984.  
Pags. 453-460.
- 30.- Mathias D. Results of external quality control in neonatal  
screening for West Germany and centers in other countries. En:  
Advances in neonatal screening (Therrell BL, ed.). Excerpta  
Medica, Amsterdam, 1987. Pags. 541-544.
- 31.- Miyai K: Defect in hypothalamic-pituitary function. In  
Delange F, Fisher DA, Malvaux P (eds): Pediatric Thyroidology.  
Basel, S Karger, 1985, pp 143-153.
- 32.- Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D: Effect of thyroid hormone  
level on temperament in infants with congenital hypothyroidism  
detected by screening of neonates. J Pediatr, January 1989.  
pags 63-68.
- 33.- Secretaria de Salud. Norma Técnica número 321, para la  
prevención del retraso mental por hipotiroidismo congénito.  
Diario Oficial de la Federación, 22 de Septiembre de 1988.  
Págs. 88-90.
- 34.- Shea B. Update on the Massachusetts study of HIV

seroprevalence in childbearing women obtained by testing neonates blood. Infant Screening 11: 12-13, 1988'

- 35.- Therrell BL. Advances in neonatal screening. Excerpta Medica, Amsterdam, 1987. Pág. 591.
- 36.- Velázquez A. La prevención del retraso mental causado por errores congénitos del metabolismo. Análisis de resultados preliminares. Expectativas. Rev Med del DF. Vol 5 2da. época, págs 1-3.
- 37.- Velázquez A. Investigación clínica en la Universidad: prototipo basado en el descubrimiento, tratamiento y prevención de enfermedad metabólica hereditaria. Bol Estud Méd Biol. Méx, 32 (Supl):309-317, 1983.