



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN
NIÑOS DE LA ZONA NORESTE DE LA CIUDAD DE
MEXICO Y DEL MUNICIPIO DE NEZAHUALCOYOTL
ESTADO DE MEXICO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
DIAZ SOTO MARTHA ELISA

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO EXAMINÓ EN
SU INSTITUTO DE INVESTIGACIONES

ASESORES: Q.F.B. JOSE PONCE GUERRERO
Q.F.B. JUAN FCO. SANCHEZ RUIZ

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

**ESTA TESIS FUE REALIZADA EN EL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR
DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL**

No. 25 DEL IMSS.

"GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "

JURADO

PRESIDENTE

Q.F.B. JOSE PONCE GUERRERO

VOCAL

Q.F.B. JUAN FRANCISCO SANCHEZ RUIZ

SECRETARIO

Q.F.B. GEORGINA ROSALES RIVERA

SUPLENTE

Q.F.B. MARTHA A. SANCHEZ RODRIGUEZ

SUPLENTE

Q.F.B. Ma. DEL PILAR CEDILLO MARTINEZ

DEDICATORIAS

A mis padres.

Sr. José Díaz Alvarado.

Sra. Ma. del Refugio Soto Velasco.

*Gracias por todo el apoyo,
ayuda y consejos que me han
brindado en el transcurso de mi vida.*

A mis hermanos y parientes.

Con cariño y agradecimiento.

A mis amigas.

*Rocio, Guadalupe, Irma, Nico, Yola, Mary, Celia,
Romy, Martha e Sigisela.* Por los inolvidables tiempos
transcurridos juntas.

AGRADECIMIENTOS

Al H. Jurado.

Presidente

Q. F. B. José Benito Cuerrero

Vocal

Q. F. B. Juan Fe. Sánchez Ruiz

Secretario

Q. F. B. Gregorio Pinales Rivero

Suplente

Q. F. B. Martha A. Sánchez Rodríguez

Suplente

Q. F. B. Ma. del Pilar Codillo Martínez

Por la valiosa orientación
en la realización de este trabajo.

Con profundo agradecimiento al
Q. F. B. José Benito Cuerrero.

Por su apreciable ayuda,
que ha contribuido con sus
conocimientos y dirección para
el logro de este trabajo.

*La comisa sincera acompañada de una mirada profunda
con el más grande Heraldo de Agradecimiento.*

Enslaguio Martínez del Río Logano.

*Más allá.
el mejor premio que paga la vida
es que tu trabajo deje algo a los demás.*

Roger Patrón Luján.

INDICE

| | PAGINA |
|--|--------|
| Resumen | 1 |
| 1.- Introducción. | 3 |
| 2.- Marco teórico | 6 |
| 2.1.- Generalidades | 6 |
| 2.1.1.- Glándula tiroidea | 6 |
| 2.2.- Hormonas tiroideas | 7 |
| 2.2.1.- Síntesis de hormonas tiroideas | 8 |
| 2.2.2.- Regulación de la función tiroidea. | 9 |
| 2.2.3.- Eje hipotálamo- hipófisis- tiroidea. | 11 |
| 2.3.- Hipotiroidismo congénito | 11 |
| 2.4.- Tratamiento | 15 |
| 2.5.- Programas de tamizaje neonatal para detección de hipotiroidismo congénito | 16 |
| 2.6.- Hormona Estimulante de Tiroidea. | 17 |
| 2.7.- Radioinmunoanálisis | 19 |
| 2.8.- Análisis inmunoradiométrico | 22 |
| 2.9.- Yodo-125 como radioisótopo en el campo clínico | 25 |
| 2.9.1.- Decaimiento del yodo-125 | 26 |
| 2.9.2.- Radiotoxicidad. | 28 |
| 3.- Planteamiento del problema | 29 |
| 4.- Objetivos | 31 |
| 5.- Hipótesis | 31 |
| 6.- Material y equipo. | 32 |
| 6.1.- Material | 32 |
| 6.2.- Aparatos. | 33 |
| 6.3.- Reactivos | 33 |
| 7.- Metodología. | 34 |
| 7.1.- Tipo de estudio. | 34 |
| 7.2.- Universo | 34 |
| 7.3.- Criterios de inclusión. | 34 |
| 7.4.- Criterios no inclusión. | 34 |
| 7.5.- Toma de muestra. | 35 |

| | | PAGINA |
|-------|--------------------------|---------------|
| 7.6.- | Técnica. | 36 |
| 7.7.- | Diagrama de flujo | 38 |
| 8.- | Diseño estadístico. | 39 |
| 9.- | Resultados. | 41 |
| 10.- | Discusión de resultados. | 54 |
| 11.- | Conclusiones. | 61 |
| 12.- | Sugerencia. | 62 |
| 13.- | Bibliografía. | 65 |

RESUMEN

La disminución de la mortalidad infantil por causa infecciosa ha provocado que en las últimas décadas se ponga mayor atención a las enfermedades genéticas. Sin embargo, en México es poco lo que se ha hecho por el hipotiroidismo congénito, en cuanto a su prevención, diagnóstico (programas permanentes) y tratamiento. Los escasos estudios epidemiológicos realizados han condicionado al desconocimiento generalizado y la creencia de que los Errores Innatos del Metabolismo y por ende, el hipotiroidismo congénito son pocos frecuentes.

Con el propósito de probar esta hipótesis se decidió realizar un estudio de tipo prospectivo, observacional, transversal y descriptivo para determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito en la zona noreste de la Ciudad de México y Municipios de Nezahualcóyotl, Chalco, Valle de Chalco, Iztapaluca y Chimalhuacán, pertenecientes al Estado de México, tomando una muestra de 60 neonatos de una población total de 3666 niños nacidos entre los meses de junio a diciembre de 1996, cuyas edades estaban comprendidas entre los 7 a los 120 días con una media de 21 días. El criterio de inclusión que se utilizó para seleccionar a los niños fue la presencia de signos y/o síntomas sugestivos de la enfermedad. Se les determinó la concentración de tirotrópina en sangre por el método de análisis inmunoradiométrico, observándose una incidencia de hipotiroidismo congénito de 1:367 nacidos vivos, con un predominio del sexo femenino de 4:1. Concluyéndose que el área de estudio es una zona de alta prevalencia donde existe un alto índice de sospecha para el hipotiroidismo congénito, y por ende, recalcar la necesidad urgente de implantar programas de tamizaje neonatal permanentes para detectar este padecimiento en la población infantil nacida en esas entidades.

Este trabajo muestra las dificultades que representa llevar a cabo el tamiz neonatal en México. La finalidad de los programas de tamizaje neonatal es la detección tem-

prana de hipotiroidismo congénito y de otras alteraciones congénitas del metabolismo que ocasionan retraso mental, estos programas provocan un mejoramiento de la calidad de vida de los niños y un pronóstico de vida similar al de la población general. Considerando que el retraso mental una vez establecido no tiene curación, su prevención adquiere gran relevancia, además el costo social de los afectados por el hipotiroidismo congénito es superior al de la detección y al del tratamiento.

INTRODUCCION .

A medida que un país se vuelve más y más dependiente de la tecnología científica e industrial, el retardo mental se presenta como un problema de salud pública, por el gran impacto económico, emocional y social que desencadena, ya que una vez establecido no tiene curación. Pero en los últimos años se ha comprobado que algunas causas de retardo mental pueden ser prevenidas. Por ejemplo, el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria.^{1,2}

El hipotiroidismo congénito es uno de los pocos trastornos del metabolismo, que pueden tratarse sólo con la terapia sustitutiva de la hormona. Los signos y síntomas clínicos desaparecen (o se evitan), por lo cual es muy importante que se inicie el tratamiento lo más tempranamente posible, ya que las secuelas más severas de esta endocrinopatía ocurren en el sistema nervioso central. El tratamiento oportuno evita el daño neurológico irreversible y preserva todas las funciones cerebrales que aún no hayan sido dañadas.^{1,4} Por otra parte, el hipotiroidismo congénito no se diagnostica con oportunidad, debido a lo difícil de reconocerlo clínicamente, aunado a la pobre información sobre esta enfermedad por parte de algunos médicos generales, además una gran parte de la población no cuenta con atención médica neonatal ni pediátrica, y sólo buscan los servicios médicos cuando el problema es muy obvio y ya se ha producido daño cerebral irreversible.^{1,5-7} Más del 70 % de los casos se diagnostican tardíamente, el 40 % de los casos, se efectúa después de los dos años de edad, cuando el hipotiroidismo es severo y hay una franca anomalía en el crecimiento y desarrollo, y lo más triste es que cerca del 10 % de los casos, el diagnóstico llega al extremo de que se efectúe en la pubertad.⁷

La dificultad de reconocer clínicamente el hipotiroidismo congénito se debe a que las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo en los neonatos son variables; desde un hipotiroidismo franco con o sin bocio hasta ser totalmente asintomático. Esta gran variedad de manifestaciones clínicas provoca que el hipotiroidismo congénito sea

confundido con otras enfermedades con un alto riesgo de deterioro en el sistema nervioso central. ^{1-2,6}

De lo anterior, queda claro, que el realizar un diagnóstico temprano con base en datos clínicos, plantea grandes dificultades, por esta razón algunos países (Estados Unidos de América, Canadá y algunos países de Europa) han desarrollado programas de tamizaje neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito mediante una determinación hormonal (T4 o TSH). ¹ En el caso de nuestro país, el tamizaje neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez entre 1973 y 1977, estaba dirigido a la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedades de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia, siendo cancelado en 1977. Posteriormente se estableció un nuevo programa en 1986, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, inicialmente abarcaba solo la ciudad de México y subsecuentemente se le unieron otros estados de la República Mexicana (Estado de México y Tlaxcala). A partir de enero de 1994 se pusieron en funcionamiento tres nuevos laboratorios en las ciudades de Torreón, León y Mérida, que junto con el del Distrito Federal prestan servicio a niños nacidos en hospitales de la Secretaría de Salud (SS), que atiende a población abierta. En 1993 se firmó un convenio de colaboración para realizar el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito entre la Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ⁸ el cual se sigue practicando en hospitales de tercer nivel, un ejemplo muy particular es el caso del Instituto Nacional de Pediatría (INP) donde la determinación de hipotiroidismo congénito se realiza a todos los recién nacidos remitidos a esta institución. En el sistema privado, la cantidad de maternidades del país en las que se realiza el tamizaje neonatal va en aumento, pero los programas de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito están en etapa inicial de cobertura. ⁸⁻¹⁰

Los programas de tamizaje neonatal realizados en México han arrojado información sumamente valiosa en cuanto a la epidemiología del hipotiroidismo congénito,

encontrando una incidencia más alta que la reportada en otros países. Por ejemplo, en un estudio realizado durante un periodo de cinco años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez reporta una incidencia de 1:3500 a 1:5000 recién nacidos vivos diagnosticados por manifestaciones clínicas. El Programa de Prevención de Retraso Mental de Origen Metabólico (PREMEREM) que se implantó en el año de 1990, teniendo como base los programas piloto de los años de 1975-1977, 1986-1988, en el cual participaron varias instituciones del sector salud (IMSS, ISSSTE, PEMEX, DDF, INP, SS, Hospital de la Marina, Hospital Infantil de México), donde se tamizaron 47,783 neonatos, se observó una incidencia de hipotiroidismo congénito de 1:980 en la población general, 1:1599 en clínicas materno-infantil y 1:360 en los hospitales pediátricos. Otro estudio realizado en el Distrito Federal y en los estados de México y Tlaxcala, reporta una incidencia de 1:1797 recién nacidos vivos. Este programa fue iniciado en el año de 1986 y en él participaron tres tipos de instituciones que conforman el sistema de salud de México (maternidades privadas, instituciones gubernamentales de seguridad social y hospitales dependientes de la Secretaría de Salud).⁷⁻¹⁰

El propósito de este estudio consistió en determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos en la zona noreste de la ciudad de México y Municipios de Nezahualcóyotl, Chalco, Valle de Chalco, Iztapalapa y Chimalhuacán Estado de México, utilizando una técnica inmunoradiométrica para cuantificar la hormona estimulante de la tiroides.

MARCO TEORICO.

2.1 Generalidades

2.1.1 Glándula tiroides.

Al revisar la literatura publicada sobre el tema de la glándula tiroides, no podemos menos que sorprendernos que se nos diga que ésta es esencial para la vida, ya que la ausencia o mal funcionamiento del tiroides trae como consecuencia diferentes trastornos que pueden poner en peligro la vida misma del individuo.^{11,12}

La glándula tiroides está compuesta de dos lóbulos unidos por una banda delgada de tejido: el istmo. Los lóbulos laterales tienen forma cónica y asimétrica por mayor crecimiento del lóbulo derecho. En promedio el tiroides pesa alrededor de 20 a 30 gramos, lo cual depende de la edad, sitio de residencia, contenido de yodo en la dieta etc.¹²⁻¹⁴

El tiroides está íntimamente unido mediante tejido conectivo laxo a la cara anterior y laterales de la tráquea. El límite superior del istmo está situado justamente por debajo del cartilago cricoide, que proporciona una buena referencia para la localización de la glándula.

La glándula tiroides es un órgano muy vascularizado, teniendo un flujo sanguíneo superior al del riñón. El aporte arterial se hace a través de dos pares de vasos: las arterias tiroideas superiores, ramas de la carótida externa y las arterias tiroideas inferiores, ramas de la subclavia. En ocasiones existe una arteria denominada tiroidea media que proviene del arco de la aorta. Las venas forman un plexo por debajo de la cápsula y terminan drenando en la vena yugular interna.¹³⁻¹⁵

El tiroides está inervado por nervios adrenérgicos y colinérgicos que provienen respectivamente, de los ganglios cervicales y del vago. Una de las funciones de los estímulos neurógenos es regular el flujo sanguíneo del tiroides.

La unidad funcional del tiroides es el folículo o acini. El interior del folículo está relleno del coloide, el cual constituye la mayor parte de la masa tiroidea. El diámetro de los folículos es muy variable y oscila alrededor de 200 micras. La tiroides contiene otras células llamadas parafoliculares o células C, que son muy importantes, ya que producen calcitonina. ¹²⁻¹³

2.2 Hormonas tiroideas.

En sí la función principal del tiroides es la de sintetizar y almacenar L-3,5,3',5'-Tetrayodotironina (T4), L-3,5,3'-Triyodotironina (T3) y liberarlas según la requiera el organismo.

Las hormonas tiroideas son básicas para el crecimiento y el desarrollo del sistema esquelético y del sistema nervioso central, durante la vida fetal y en los primeros años de la existencia extrauterina. Por ello, el período prenatal y postnatal es crítico para el desarrollo del sistema nervioso central, abarcando los últimos meses del desarrollo fetal y el primer año de vida postnatal. ^{1,13,14,16,17}

La influencia de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo y desarrollo cerebral en animales de laboratorio ha sido estudiada, en estas investigaciones se ha provocado a los animales un hipotiroidismo antes y después del nacimiento, en ellos se muestra menor síntesis de RNA y proteínas, menor actividad de enzimas específicas del sistema nervioso central, una población de células neuronales reducidas, interacciones sinápticas diezmadas y déficit de mielina. Muchos de estos defectos parecen provocar una lesión irreparable en el cerebro. ^{17,18}

En el humano el período crítico ya mencionado está asociado con una rápida mielinización, intensa proliferación de procesos dentrítricos y axonales, así como de células gliales y continua división de neuroblastos. ^{1,17}

2.2.1 Síntesis de hormonas tiroideas.

La formación de cantidades adecuadas de hormonas tiroideas depende en última instancia de la disponibilidad de cantidades adecuadas de yodo exógeno, el yodo es el elemento esencial de las hormonas tiroideas. La principal fuente de yodo es la dieta, que suministra de 50 a más de 300 $\mu\text{g}/\text{día}$, que es absorbido a través del intestino delgado y depurado en los riñones y el tiroides; una tercera parte es tomada por el tiroides y el resto se elimina a través de la orina.¹²⁻¹⁴

Los pasos en la síntesis de las hormonas tiroideas son :

- 1.- Captación o transporte de yodo (Bomba de yodo).
- 2.- Oxidación del yodo (Peroxidasa).
- 3.- Organificación .
- 4.- Acoplamiento de las monoyodotirosinas y diyodotirosinas .
- 5.- Proteólisis de la tiroglobulina (Proteasas y peptidasas).
- 6.- Desyodinación de las monoyodotirosinas y diyodotirosinas (Deshalogenasa).¹²

El transporte del yodo al interior de la célula folicular se realiza a través de un proceso activo (bomba de yodo). En la célula folicular la organificación del yodo, es decir, su incorporación al proceso de biosíntesis, se lleva a cabo por un sistema de peroxidasa en el cual el yoduro inorgánico se oxida.¹²

La precursora de todas las hormonas tiroideas es la tiroglobulina, glucoproteína que constituye la principal proteína en el coloide del interior folicular (75 % del peso de la glándula), tiene un peso molecular de 660000 Daltons, contiene aproximadamen-

te 120 residuos de tirosina, en esos residuos se lleva a cabo la yodación para producir monoyodotirosina, precursor necesario de la diyodotirosina ^{13,15}

La formación de yodotirosinas (T4 y T3) se realiza mediante la acción de enzimas acopladoras que unen dos diyodotirosinas para formar T4 o bien, diyodotirosina con monoyodotirosina y producir T3.

Las monoyodotirosinas y diyodotirosinas que no fueron acoplados pierden el átomo de yodo al actuar sobre ellas una enzima (deshalogenasa) Los átomos de yodo son reutilizados para la formación de hormonas tiroideas ^{12,11}

Las hormonas tiroideas biológicamente activas (T4 y T3) son liberadas de la tiroglobulina por un proceso de proteólisis, que se inicia con el estímulo de la tirotrópina u hormona estimulante de la tiroides (TSH), y éstas son transportadas hasta la circulación sanguínea. En la sangre el 99.97 % de la T4 y el 99.70 % de la T3 se encuentran ligadas a proteínas séricas (globulina transportadora de tiroxina, prealbúmina y albúmina). Las hormonas tiroideas unidas a proteínas séricas son metabólicamente inactivas y actúan como fuente de almacenamiento, y sólo una pequeña porción de estas hormonas tiroideas circulantes se encuentran en forma libre (el 0.03% de T4 y el 0.3% de T3) ^{12,14}

La mayor parte de T3 circulante, que es la hormona tiroidea más bioactiva, se deriva de la conversión extratiroidea de T4 por un mecanismo de desyodación. En la figura 1 se ilustra los pasos que intervienen en la síntesis de hormonas tiroideas. ^{13,16}

2.2.2 Regulación de la función tiroidea.

Se dividen en dos tipos:

- 1.- Mecanismos intratiroideos (autorreguladores).
- 2.- Mecanismos extratiroideos (tirotrópina).

El primero depende del aporte y concentración de yodo orgánico, creando una relación inversa, es decir, a menor concentración de yodo orgánico, mayor síntesis de hormonas tiroideas. De esta forma se mantiene constante la concentración hormonal intraglandular.

Los mecanismos de regulación neurohumoral tienen por objeto mantener constante la concentración sanguínea y tisular de hormonas tiroideas.^{12,13}

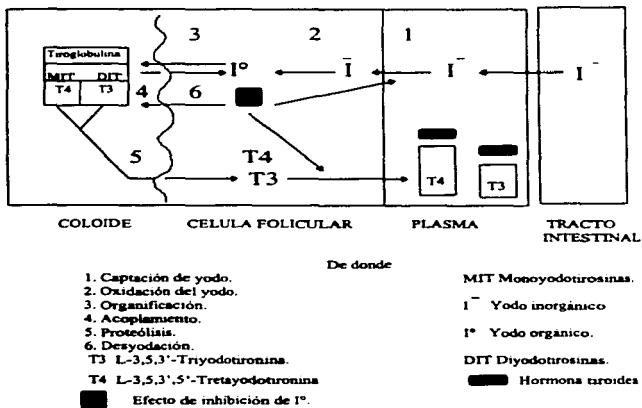


Fig 1. Esquema que muestra la síntesis de hormonas tiroideas.

Tomada de: Malacara J M. 1990.

2.2.3 Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

La TSH es una glucoproteína secretada por células especializadas (tirotropas) en la adenohipófisis. Su peso molecular es de 28 Kd del cual el 15 % es carbohidrato. Está constituida por dos cadenas peptídicas designadas alfa y beta.

La secreción de TSH por la hipófisis se modula por la hormona tiroidea, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, cuyo ajuste, a su vez, se modula por un tripéptido conocido como hormona liberadora de TSH (TRH), que se encuentra en el hipotálamo. La producción y liberación hipotalámica de TRH son controladas por vías nerviosas, llega a la adenohipófisis desde el hipotálamo a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario y después de unirse a los receptores específicos en las tirotropas, provoca un incremento en la síntesis y secreción de TSH. En la figura 2 se representa el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.^{12,16-19}

2.3 Hipotiroidismo congénito.

El hipotiroidismo congénito es un trastorno clínico resultante de la deficiencia de hormonas tiroideas circulantes, que trae como consecuencia un trastorno en el crecimiento y desarrollo, es por esto que en las últimas tres décadas se a puesto mucha atención en este padecimiento, debido a que se ha encontrado que es la enfermedad endócrina más común de la medicina pediátrica. Desde que se iniciaron los programas de tamizaje neonatal tiroideo (screening), han demostrado una alta incidencia de esta endocrinopatía.

Después de la diabetes mellitus, el hipotiroidismo congénito o también llamado neonatal es la alteración endocrina más frecuente en la infancia.^{1,16,17}

El término cretinismo es a veces utilizado como sinónimo de hipotiroidismo congénito, aunque algunos autores no están de acuerdo con esto, ya que el cretinismo es un síndrome más complejo y variado y se prefiere el término hipotiroidismo congé-

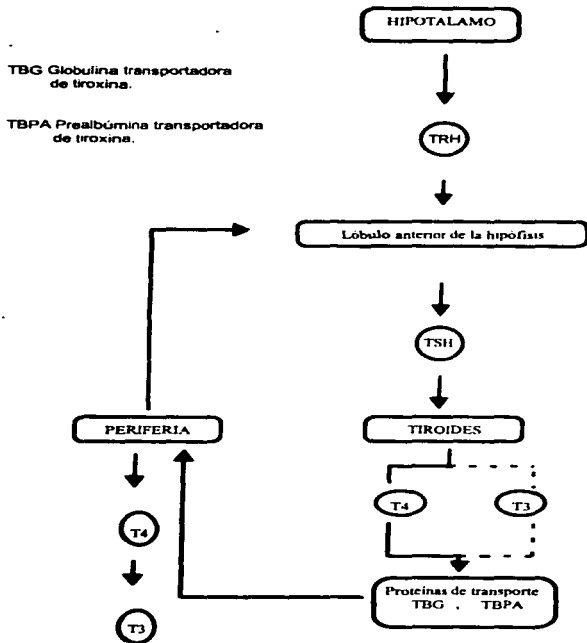


Fig 2 . Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Tomada de: Greenspan F. 1993.

nito, porque es menos desagradable llamarlo así, y además es más común utilizar este término en zonas donde hay alta prevalencia de bocio.

El hipotiroidismo congénito se clasifica:

1.- PRIMARIO.

- A. Disgenesia tiroidea (90 %).
 - a. Ectopia (70 %).
 - b. Agenesia o hipoplasia (30 %).
- B. Defectos de la biosíntesis de hormona tiroidea (10 - 15 %).
- C. Ingestión materna de medicamentos durante el embarazo.
 - a. Yodo radioactivo.
 - b. Drogas anti-tiroideas.
- D. Deficiencias de yodo.

2.- SECUNDARIO.

- A. Hipoplasia de hipófisis.
- B. Defectos de la producción de tirotrópica. (TSH).

3. Terciario .

- A. Defectos del desarrollo hipotalámico.
- B. Deficiencia de producción de hormona liberadora de tirotrópica (TRH).²⁰

Como se puede observar la disgenesia tiroidea es la causa más común del hipotiroidismo congénito.

La deficiencia de hormonas tiroideas afecta todos los tejidos corporales de tal manera que los síntomas son múltiples y las manifestaciones clínicas dependen de la edad de aparición y el grado de interferencia con la producción de éstas. ^{6,16,21 24}

Si el daño se produce en la vida intrauterina, por una ageneia (desarrollo incompleto o defectuoso) completa de la glándula tiroides, el neonato presentará síntomas evidentes de hipotiroidismo congénito. En cambio si el daño a la glándula tiroides no es tan severo, el recién nacido puede parecer normal, es decir, no presentar síntomas y signos de hipotiroidismo, por lo cual es difícil reconocerlo clínicamente durante el primer período de vida del niño. Además el cuadro completo se desarrolla lentamente, de aquí que la deficiencia de hormonas tiroideas provoca una gama amplia de manifestaciones clínicas, que abarcan signos y/o síntomas inespecíficos hasta estados severos de alteración mental, como son los trastornos de conducta y grados variables de retraso mental. ^{1,6,17,23,25}

Los síntomas más tempranos son inespecíficos y pueden pasar desapercibidos por el médico, como son: dificultad para comer, constipación, persistencia de la ictericia neonatal, piel marmórea, somnolencia, gritos roncacos, estreñimiento. En casi todos los niños de término, presentan un peso corporal mayor a 2.500 Kg, a la vez de sequedad del cabello y la piel.

Los signos tardíos son: aspecto facial tosco con nariz ancha, labios gruesos y lengua saliente, hernia umbilical, distensión abdominal, zonas de mixedema en cuello y hombros, conducta perezosa, cierre tardío de las fontanelas, se atrasa el desarrollo físico y mental. ^{14,15,17,26}

Algunos estudios muestran que el desarrollo mental de los niños con hipotiroidismo congénito depende de la duración del período de la deficiencia tiroidea prenatal y postnatal, y que ese retraso mental, contrariamente al del crecimiento, no puede compensarse más tarde, incluso mediante una terapéutica sustitutiva óptima con hormona tiroidea. ^{17,23,24}

Otras investigaciones muestran relaciones entre la edad a la que se inicia el tratamiento con la hormona (T4) y el grado de deficiencia mental (medido por el coeficiente intelectual, IQ), reportando que los pacientes tratados antes de los tres meses de edad, un 70 % tienen un IQ sobre 85 puntos, en cambio cuando el tratamiento se inicia de tres a siete meses de edad, el 85 % tienen definitivamente deficiencia mental. Otros estudios indican que los niños tratados desde los tres meses de edad presentan un IQ muy por encima de 85 a 90 puntos respecto a los tratados después de los tres meses. De los 80 recién nacidos tratados antes de las seis semanas, 75 % tenían coeficientes intelectuales de 90 ó superiores, en contraste con solamente el 30% de 42 niños en los cuales el tratamiento se inició entre la séptima y duodécima semana de vida. Otro reporte indica que los niños hipotiroideos tratados antes de los tres meses de edad tuvieron IQ medio de 89, los tratados entre los tres y los seis meses de edad tuvieron de 70, en tanto que otros niños tratados después de los siete meses presentaron IQ medio de 54 puntos. ^{1,17,26-29}

En resumen, se puede decir que el resultado general del desarrollo mental en un determinado niño depende de manera evidente de la duración prenatal de la deficiencia hormonal y del grado de la deficiencia tiroidea en el momento del parto. El acortamiento de la duración de esa deficiencia tiroidea postnatal mediante una rápida sustitución con hormona indudablemente desempeña un importante papel en el ulterior desarrollo de la inteligencia. Por lo cual el diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito es vital. ^{2,30}

2.4 Tratamiento

La levotiroxina sintética es el fármaco de elección para el tratamiento del hipotiroidismo congénito, esta disponible en forma pura, es estable y su costo es bajo. La

levotiroxina es transformada en el organismo en parte a T3, de tal modo que ambas hormonas tiroideas están disponibles a pesar de que sólo se administre una.

La dosis es de 6 mg/Kg/día que debe ajustarse en función de las concentraciones de hormonas circulantes. Por ello, hay que cuantificar constantemente las concentraciones séricas de TSH y hormonas tiroideas durante el tratamiento, por consiguiente el lactante debe estar permanentemente bajo vigilancia médica.^{6,13-15}

2.5 Programas de tamizaje neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.

Considerando la necesidad de identificar el hipotiroidismo congénito tan precozmente como sea posible, se introdujeron y desarrollaron pruebas de laboratorio que facilitarían su diagnóstico y que se pudieran utilizar en programas de tamizaje neonatal a nivel nacional. Un programa óptimo, como se ha hecho en otros países (Canadá, Suiza, Estados Unidos de América, etc.), debe comprender la determinación de T4 y TSH en todos los neonatos, lo que a veces no es factible por razones económicas.^{1,17}

En los Estados Unidos de América las pruebas de detección de hipotiroidismo congénito se suelen realizar determinando la T4 en la sangre obtenida en los días 2-5 después del parto con la posterior determinación de TSH para confirmar los casos positivos. En Europa la detección de hipotiroidismo congénito se realiza mediante la determinación de tirotropina y, para evitar falsos positivos, la sangre del recién nacido debe extraerse después de 4-5 días de su nacimiento.^{17,31,32}

Los programas de tamizaje neonatal que se han realizado en México han proporcionado información valiosa en cuanto a la epidemiología del hipotiroidismo congénito, pero se cancelan por falta de presupuesto. Estos programas muestran que la incidencia del hipotiroidismo congénito en nuestro país es más alta que la reportada en otros países. Por ejemplo, el Programa de Prevención de Retraso Mental de Ori-

gen Metabólico (**PREMEREM**) reportan una incidencia de 1:1599, Velázquez y colaboradores de 1:1797, Dámaso y colaboradores de 1:1428.^{5,7,8,9} En cambio, en Estados Unidos de América la incidencia es de 1:3600, en Canadá, es de 1:4000, en España, es de 1:2168, en Argentina, es de 1:3447, en Chile, es de 1:3200 y en Cuba, es de 1:2503.^{2,4,31,32}

Por otro lado, el estudio realizado por Lorey y Cunningham en el Estado de California EUA, sugiere que la alta prevalencia de hipotiroidismo congénito que se observa en algunas etnias está asociada a la composición genética del grupo en particular, ellos encontraron que los hispanos y pieles rojas son los grupos de más alta prevalencia, y por tanto, los consideran como grupo de alto riesgo para contraer este padecimiento.^{33,34}

Lo anterior subraya la importancia de los programas de tamizaje metabólico neonatal de hipotiroidismo congénito en la población, que se han implementado en muchos países y que en México están aún en la etapa inicial de cobertura, aunque desde 1988 la Secretaría de Salud estableció la Norma Oficial Mexicana para la atención de mujeres en el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido , donde dictamina que toda unidad de salud que atiende partos y recién nacidos debe efectuar el examen tamiz neonatal entre las 48 horas y preferentemente antes de la segunda semana de vida, cosa que no se lleva a cabo, y sólo se realiza en hospitales de tercer nivel y en algunas maternidades privadas.^{8,35}

2.6 Hormona Estimulante del Tiroides (TSH).

Como ya se dijo con anterioridad la hormona estimulante de la tiroides es una glucoproteína segregada por las células tirotropas de la hipófisis, que es capaz de estimular la síntesis y secreción de tiroxina y triyodotironina por la glándula tiroides.

Al igual que otras hormonas glucoproteicas: Hormona Luteinizante (HL), Hormona Foliculoestimulante (FSH) y Gonadotropina Coriónica (hCG), la TSH está compuesta de dos subunidades diferentes α y β que mantienen unidas por enlaces covalentes. Dentro de algunas especies, las subunidades α de estas hormonas son virtualmente idénticas por lo que se refiere a su secuencia de aminoácidos, aunque existen diferencias entre sus componentes de oligosacáridos. Mayores diferencias son evidentes en la composición de las subunidades β específicas entre ellas, pero, no obstante, son bastante similares. ^{19,36}

La especificidad inmunológica y la actividad fisiológica, parece que residen en la subunidad β . La vida media plasmática está entre 30 - 100 minutos. Las tasas diarias de secreción oscilan entre 104 y 240 mUI. La concentración de TSH varía según un ritmo diario (circadiano), cuyas concentraciones máximas ocurre entre las cero horas y 04 horas, y se supone que la TSH se segrega de manera pulsátil. ^{12,14,15}

Además de estimular la secreción de T4 y T3 por parte del tiroides, la TSH estimula la bomba de yodo y la organificación de yodo, incrementa en la glándula tiroides la oxidación de la glucosa, el consumo de oxígeno, la síntesis de fosfolípidos, el transporte de aminoácidos y la síntesis de ADN-ARN y proteínas. ^{13,14,17,24}

Anteriormente la medición de TSH dependía sólo de ensayos biológicos que eran largos, tediosos, poco sensibles e inespecíficos. Sin embargo la posterior disponibilidad de TSH humana purificada, permitió que la medición de TSH sérica se convirtiera en un ensayo de rutina, para evaluar el estado tiroideológico, entonces fue posible la preparación de anticuerpos específicos y se dispuso de hormona para ser usada como referencia en técnicas analíticas conocidas como radioinmunoanálisis (RIA) para la tirotropina humana. ^{36,37}

Gracias a las mejoras de la técnica del RIA se puede medir de forma fiable la TSH en el suero. Los valores normales de TSH en suero de individuos normales oscila de 0.4 μ UI/mL a 4 μ UI/mL y los valores superiores de 5 μ UI/mL se consideran eleva-

dos e indicativos de hipotiroidismo, pero este valor de corte varía entre las diferentes casas comerciales que expenden los equipos para la medición de la hormona. ^{15,38}

2.7 Radioinmunoanálisis .

El desarrollo de la técnica del RIA ha tenido un inmenso impacto en muchas áreas de la medicina, ya que su sensibilidad y especificidad permiten la cuantificación de una gran variedad de compuestos biológicos importantes, tales como las hormonas, vitaminas y fármacos presentes en líquidos biológicos. La técnica o sus variaciones basadas en los mismos principios se han utilizado para determinar centenares de sustancias diferentes, algunas de las cuales están presentes en la sangre en cantidades del orden de ng/mL o pg/mL. ^{36,37,39}

En la década de 1950, Berson y Yalow desarrollaron el radioinmunoanálisis, al estudiar el comportamiento de la insulina marcada con yodo-131. Ellos observaron que, cuando se trataban con insulina pacientes que tenían diabetes mellitus, presentaban la formación de anticuerpos fijadores de insulina contra la insulina inyectada, éste fue un descubrimiento revolucionario, porque en esos años se aceptaba, en general, que las moléculas tan pequeñas como la insulina no podían ser inmunogénicas. Posteriormente estos investigadores pioneros, consiguieron producir en animales un anticuerpo contra la insulina. Además observaron utilizando un sistema "in vitro", que la insulina no marcada desplazaba la insulina marcada radioactivamente del anticuerpo de la insulina.

Berson y Yalow demostraron que la adición de insulina no marcada competía por sitios de unión de anticuerpos con la insulina radiomarcada, y que la proporción ligada tenía relación cuantitativa con la concentración de insulina no radioactiva cuando trazador y anticuerpo se mantenían constante. Así reconocieron y fueron los

primeros en aprovechar el enorme potencial metodológico de una interacción específica de unión para análisis cuantitativo. ^{37,39-42}

Los reactivos necesarios para realizar una valoración por medio del RIA, de una determinada sustancia o antígeno incluyen un anticuerpo específico para el antígeno, antígeno marcado (trazador), una preparación estándar del antígeno y un sistema para eliminar la fracción ligada al anticuerpo de la no ligada o libre. La valoración se realiza utilizando una serie de tubos que contienen una concentración fija de anticuerpo, una cantidad fija de marcador, cantidades adecuadas de tampón y una parte alícuota de patrón o problema. En cada valoración se determinan varios patrones y controles conjuntamente con ciertos parámetros que definen la fijación del anticuerpo y la totalidad de la separación. La sustancia que hay que medir en el espécimen del paciente compete con el antígeno marcado para ganar los centros de fijación al anticuerpo.

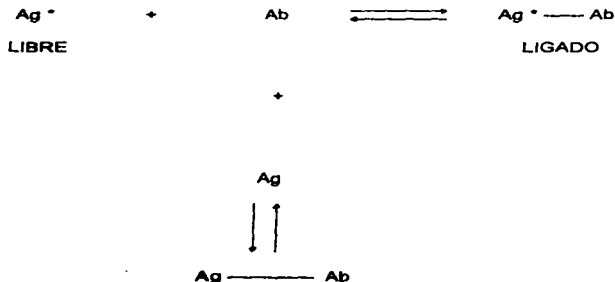


Fig 3 Principio del RIA. Ag* antígeno marcado, Ab anticuerpo, Ag antígeno problema o estándar, Ag*—Ab y Ag—Ab complejos formados.

El porcentaje de antígeno ligado al anticuerpo se relaciona con la cantidad total de antígeno presente y se refleja en la distribución del marcador radioactivo. Con cantidades crecientes de antígeno no marcado, se fijará al anticuerpo una cantidad correspondiente menor de antígeno marcado ¹⁷⁻⁴⁰

En la figura 3 se resume el principio en el cual se basa el RIA.

Tratando de resumir, en el RIA existe una competencia entre una cantidad constante de un antígeno marcado y el antígeno presente en el suero del paciente por un número fijo y limitado de sitios de unión con el anticuerpo. Además, une en un sólo método la especificidad de los sistemas inmunológicos y la gran sensibilidad de detección de los radioisótopos, entendiéndose como especificidad al grado de exclusividad con que se fija la sustancia valorada en los sitios de unión del anticuerpo. Frecuentemente la especificidad no es absoluta, y puede presentarse reacción cruzada con otra u otras sustancias de estructura similar. Por ejemplo, la TSH es estructuralmente similar a la HL, FSH, y hGC, por lo consiguiente, el anticuerpo contra la TSH puede reaccionar de forma cruzada con las anteriores hormonas. Esto se debe en parte a la presencia de anticuerpos dirigidos contra la subunidad alfa. Una estrategia para aumentar la especificidad del RIA para TSH es absorbiendo los anticuerpos con reactividad cruzada del antisero mediante suficiente cantidad de hCG. ^{36,37,39}

La sensibilidad del RIA depende de forma predominante de la afinidad del anticuerpo utilizado, entendiéndose como afinidad a la fuerza de unión de la reacción antígeno-anticuerpo, así es que, cuanto mayor es el valor de la constante de equilibrio de asociación de la reacción, mayor es la afinidad operacional del sistema y más sensible el análisis. ^{37,43}

Debe quedar claro que el RIA mide la actividad inmunológica y no la actividad biológica, es decir, que porciones de la molécula reconocida por el anticuerpo no coinciden necesariamente con las porciones requeridas para la actividad biológica.

Sin embargo, toda la información sobre este tema indican que hay una buena correlación entre la actividad inmunológica y la actividad biológica.³⁶

2.8 Análisis Inmunorradiométrico.

En un intento de mejorar los sistemas de ensayo respecto a su sensibilidad y precisión, se desarrolló la técnica del ensayo inmunorradiométrico (IRMA). Este ensayo difiere de los sistemas convencionales de radioinmunoensayo en que el compuesto que hay que determinar se combina directamente con anticuerpos marcados radioactivamente.

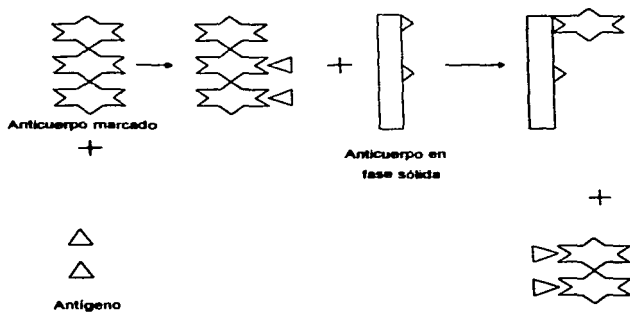


Fig 4. Representación esquemática del principio del IRMA.

En este ensayo se provoca la reacción de patrones o muestras con un exceso de anticuerpo marcado, a continuación se añade un inmunoabsorbente que consiste en antígeno acoplado a una fase sólida para fijar el anticuerpo que no ha reaccionado, el cual después se separa por centrifugación (véase figura 4).^{17,19}

Una variante es el denominado ensayo inmunoradiométrico de dos centros (o la técnica de "sandwich"). Este método determina al antígeno directamente por reacción con un exceso de anticuerpos específicos radiomarcados y no por competencia con una molécula de antígeno radiomarcado por un número fijo de centros de unión en una cantidad limitada de anticuerpos. En general, las muestras que contienen el antígeno se hacen reaccionar con un anticuerpo radiomarcado dirigido contra un sólo sitio de la molécula del antígeno y con un anticuerpo inmovilizado en fase sólida dirigido contra otro sitio antigénico de la molécula del antígeno, diferente del anterior. El complejo anticuerpo radiomarcado / antígeno / anticuerpo en fase sólida se separa de la mezcla de reacción y se lava, determinándose luego su radioactividad (véase la figura 5). Esta es directamente proporcional a la concentración de antígeno presente en la muestra.^{36,37}

El IRMA no es afectado por la presencia de anticuerpos heterofílicos circulantes, los cuales pueden causar que los niveles del antígeno se sobrevaloren. Es un método altamente sensible, preciso y reproducible. Con la utilización de anticuerpos que reaccionan con epítopes específicos del antígeno se ha logrado aumentar la especificidad del método.^{17,40}

Si bien la técnica del RIA es más usada para el ensayo de la TSH, el IRMA de dos sitios está ganando aceptación. En el método del "sandwich" el anticuerpo marcado es usualmente más estable y puede tener mayor actividad específica que el antígeno marcado empleado en el RIA. Además, este método teóricamente es más específico ya que sólo las moléculas que poseen los dos sitios inmunorreactivos serán determi-

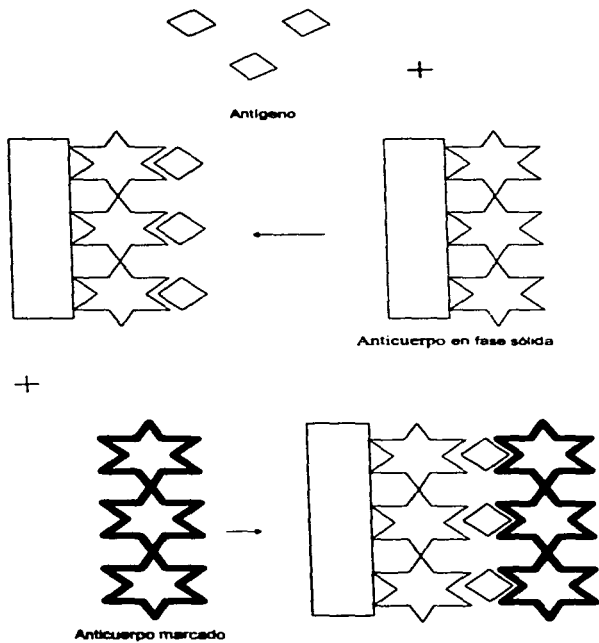


Fig 5. Representación esquemática del principio del IRMA
 (ensayo de dos centros).

nados por el ensayo y evitando por así decirlo, los graves problemas relacionados con la actividad cruzada que es una desventaja del RIA convencional

También es más sensible ya que la reactividad depende de la actividad específica de los anticuerpos radiomarcados, así como de la avidéz del antisuero. Esta última es el factor limitante más importante para determinar la sensibilidad del RIA

Sin embargo, el método del "sandwich" requiere dos anticuerpos purificados capaces de reconocer dos sitios antigénicos sobre la misma molécula de antígeno, lo cual, requiere mucho trabajo inmunoquímico, para la selección y purificación de anticuerpos haciéndolo un proceso largo y tedioso. Estos problemas se simplifican mediante el empleo de la tecnología de anticuerpos monoclonales que pueden proporcionar propiedades inmunoquímicas definidas en forma precisa.^{16,43}

Los métodos del RIA e IRMA actualmente asequibles se diferencian básicamente en tres características: calidad, manejabilidad y precios

La calidad está influenciada por muchos factores, como la especificidad de los anticuerpos, la actividad específica del trazador, la actividad máxima por tubo, el enlace máximo del trazador y el sistema de separación entre la fase libre y la ligada. La manejabilidad implica que, siendo la técnica precisa y reproducible, el método seleccionado sea rápido y versátil, el costo es un reflejo de las dos características antes señaladas. En nuestro medio el RIA e IRMA son metodologías costosas, debido al empleo de sus reactivos, que tienen material radioactivo de corta duración, requieren de aparatos para medir radiación y de personal especializado, por lo que no es un procedimiento de rutina en todos los laboratorios.^{16,17,44}

2.9 Yodo-125 como radioisótopo en el campo clínico.

Aunque tienen diversas desventajas los marcadores radioactivos se han utilizado en el diagnóstico clínico, debido a su flexibilidad y sensibilidad. Las desventajas inclu-

yen los posibles peligros para la salud, la inestabilidad del marcador y el costo del equipo de detección. ⁴⁵

Los isótopos utilizados para marcar ligandos se dividen en dos grupos :

- 1) Isótopos emisores beta (tritio , ¹⁴C).
- 2) Isótopos emisores gamma (¹²⁵I , ¹³¹I).

El yodo-125 ha sustituido al yodo-131 y es en la actualidad el isótopo emisor de partícula gamma más utilizado. No obstante que tiene una actividad específica menor que el ¹³¹I .

Las ventajas que representa el ¹²⁵I con respecto al ¹³¹I son:

- 1) Mayor abundancia isotópica. El ¹³¹I sólo se obtiene del reactor en abundancia isotópica entre un 15 a 30 %, mientras que el yodo-125 se obtiene con pureza isotópica esencial de 100 %.
- 2) Mejor eficacia de recuento porque los rayos gamma que emite el yodo-125 son menos energéticos.
- 3) La vida media de 60 días permite gran actividad específica pero no requiere uso inmediato de análisis como en el caso del yodo-131 que su vida media es de ocho días.
- 4) Los compuestos con ¹²⁵I tienden a ser más estables que los que tienen ¹³¹I. ³⁰

2.9.1 Decaimiento del Yodo - 125

El decaimiento radioactivo es el fenómeno de degradación energética producido en los núcleos radioactivos al emitir partículas cargadas o radiación electromagnética,

convirtiéndose en un isótopo de otro elemento en el primer caso o en otro del mismo elemento con diferente estado de energía en el segundo caso. ^{40,45} En otras palabras, todos los átomos de un elemento radioactivo están destinados a transformarse en átomos de otro elemento, tal proceso no es instantáneo sino que primero se desintegran unos átomos y después otros, es decir, el proceso es gradual en el tiempo. Rutherford y Soddy, observaron que para cada material radioactivo se podía asignar un tiempo en el que decaían la mitad de los átomos de la actividad original, este tiempo recibió el nombre de vida media. Después de transcurrir una vida media la especie radioactiva determinada disminuye aproximadamente a la mitad de la actividad original, después de dos vidas medias, la cuarta parte, y así sucesivamente hasta que ya no se registre actividad. ⁴⁵

Tipos de decaimiento:

Emisión alfa (α).

Emisión beta (β).

Emisión gamma (γ), por transición isomérica.

Captura electrónica.

Conversión interna. ⁴⁵

En la figura 6 se muestra el tipo de decaimiento que sigue el yodo-125.

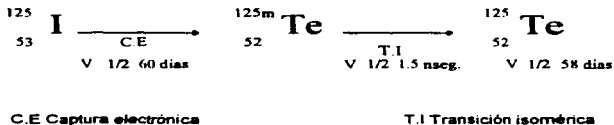


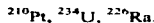
Fig 6. Serie de decaimiento del yodo-125.

2.9.2 Radiotoxicidad.

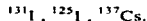
La radiotoxicidad se define como la propiedad tanto física como química que tienen los isótopos radioactivos en cuanto a su: tipo de emisión, vida media, energía de emisión, toxicidad como fármaco, ionización específica y selectividad de permanencia en el órgano de elección en que se deposita dentro del cuerpo humano.^{42,43}

Los radioisótopos se clasifican de acuerdo a su radioactividad en cuatro grupos.

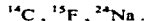
Grupo 1. Toxicidad muy alta.



Grupo 2. Toxicidad alta.



Grupo 3. Toxicidad moderada.



Grupo 4. Toxicidad baja.



Se debe reducir hasta donde sea posible el riesgo que implica el uso de material radioactivo, esto se logra aplicando medidas de seguridad preventivas, como es el uso de guantes, bata larga, no ingerir alimentos ni fumar. Cuando se toman las precauciones adecuadas, el manejo de las radiaciones ionizantes puede considerarse una operación segura para el usuario.^{39,41-43,45}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

México es un país en vías de desarrollo, por lo cual se encuentra en una etapa de transición epidemiológica, donde aún prevalecen en forma importante las enfermedades de la pobreza. En nuestro país no existen estadísticas de incidencia de hipotiroidismo congénito obtenidas a partir de un programa de tamizaje neonatal, que haya englobado a todos los estados de la República Mexicana. Es más, no existe información epidemiológica de esta endocrinopatía en una institución de la talla del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Dr. Manuel Martínez Báez (INDRE), que es una dependencia de SS.³³

Aunque se ha visto que los programas de tamizaje neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito han dado buenos resultados, los programas se abandonan por falta de presupuesto, argumentando que estos son caros y que los recursos que se otorgan a la salud no alcanzarían para dar la atención médica y además realizar los programas de tamizaje neonatal. Pero de ninguna manera se debe tomar como justificante la crisis económica por la cual esta cursando el país, porque el costo social de los afectados por el hipotiroidismo congénito es muy superior al de la detección y al del tratamiento de los así descubiertos, y lo más importante, el costo afectivo a nivel familiar y social de los individuos afectados no tiene precio. Entonces la justificación práctica de los programas para la detección de hipotiroidismo congénito se consideran en aspectos económicos, éticos y humanos.

Un análisis de costo-beneficio realizado por Layde, demuestra que el costo total por cada caso detectado y tratado fue de 3729 salarios mínimos de 1997.

Entre tanto los beneficios económicos (costos de educación especial, institucionalización y disminución de la productividad) son estimados en 33180 salarios mínimos por caso detectado, dando una proporción de 1:8.9, en otras palabras, a la sociedad

se le regresará aproximadamente \$ 8.9 por cada dólar gastado en el control para hipotiroidismo congénito. ^{8,46}

Por otro parte, el costo reciente de una determinación de TSH en laboratorios privados va de los tres a los ocho salarios mínimos, es evidente que estos costos se pueden abatir si se realiza un tamiz neonatal masivo en instituciones oficiales.

El hipotiroidismo congénito representa un problema de salud pública por el gran número de niños afectados y el daño cerebral irreversible que ocasiona, tanto así, que en septiembre de 1988 se publicó en el Diario Oficial de la Federación un decreto, el cual dice que se debe realizar la prueba hormonal de TSH para la detección de hipotiroidismo congénito a todos los recién nacidos, cosa que no se lleva a cabo en la mayoría de ellos y sólo se realiza cuando se sospecha de este padecimiento. ³⁵

Además una parte importante de la población mexicana no cuenta con servicio médico y la atención al recién nacido es mínima y sólo se recurre a éste cuando las manifestaciones clínicas son evidentes.

Pero algunas instituciones de salud (SS, IMSS, INP, ISSSTE) han puesto gran interés en los programas de tamizaje metabólico neonatal, porque con estos estudios se puede obtener la incidencia, además de instaurar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno a fin de permitir un crecimiento y desarrollo dentro de parámetros normales a los pacientes detectados con hipotiroidismo congénito. ⁷⁻⁹

Lo anterior nos plantea las siguientes preguntas:

¿Cuál es la incidencia del hipotiroidismo congénito en la zona de estudio ? ¿ Qué método de laboratorio puede utilizarse como prueba inicial para la detección del hipotiroidismo congénito ? ¿ Es superior el costo de detección y tratamiento precoz de los niños afectados con hipotiroidismo congénito al costo de tratamiento y atención de los enfermos hipotiroideos no detectados a tiempo ?

Las que nos motivaron a realizar el presente trabajo.

OBJETIVOS:

- Determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito en la población de recién nacidos de la zona noreste de la ciudad de México y de los Municipios de Nezahualcóyotl, Valle de Chalco, Chalco, Iztapaluca y Chimalhuacán.
- Aplicar el método IRMA para la determinación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH neonatal).
- Valorar la importancia que tiene la detección de hipotiroidismo congénito por medio de la prueba de TSH neonatal en los recién nacidos.
- Establecer la asociación de hipotiroidismo congénito y el nivel socioeconómico.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Considerando que el hipotiroidismo congénito es una de las endocrinopatías más comunes en la medicina pediátrica, y su incidencia en otros países es alta (1: 4000); suponemos que en la zona de estudio se obtendrá una incidencia mayor a la reportada.

MATERIAL Y EQUIPO.

MATERIAL.

Torundas de algodón.

Agujas y adaptador para el sistema Vacuntainer.

Tubos al vacío Vacuntáiner con anticoagulante.

Tubos de plástico con tapón. Lote 42 SP.

Etiquetas de identificación.

Gradillas de plástico.

Tarjetas de papel filtro Scheleicher and Schuel 903 (S&S 903).

Pipeta automática de 500 μ L SOCOREX (Suiza). Rango de aplicación 200-1000 μ L con ajuste de volumen.

Pipeta automática de 25 μ L HT TRASFER-PETT (Alemania).

Pipetas Pasteur.

Puntas para pipeta automática.

Pipetor automático multidosis de 1 - 10 mL.

Tijeras.

Lápiz graso.

Papel absorbente.

Equipo de diagnóstico para TSH neonatal ELSA-TSH-NN. Cis bio internacional.
Lote 154 A.

MATERIAL BIOLÓGICO.

Sangre total.

APARATOS.

Agitador rotatorio horizontal. Cis bio internacional.

Sistema de extracción al vacío.

Contador de pozos para radiación Gamma. Beckman Counting System Gamma 5500.

Software para agrupación y análisis de datos del contador Gamma

(Immunofit. Beckman Co. 1986).

Refrigerador (- 20° C). Nieto.

Computadora personal IBM.

REACTIVOS.

Alcohol etílico.

LUGAR DONDE SE REALIZO EL TRABAJO EXPERIMENTAL.

Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Regional No. 25 IMSS

METODOLOGIA.

TIPO DE ESTUDIO.

Se llevó a cabo un estudio de tipo prospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

UNIVERSO.

Se trabajó con una muestra constituida por 60 pacientes, tomada de una población total de 3666 neonatos nacidos en la zona noreste de la ciudad de México y Municipios de Nezahualcóyotl, Chalco, Valle de Chalco, Iztapaluca, Chimalhuacán, pertenecientes al Estado de México que colinda con esta zona, cuyas edades oscilaban entre los 7 a los 120 días, durante un período de seis meses (junio - diciembre de 1996). Por otra parte, se revisaron los expedientes clínicos de los 60 recién nacidos seleccionados en el estudio y se recogieron los siguientes datos: sexo, peso que presentó el neonato al nacer, presencia de hipoxia al nacer y posición socioeconómica de los padres. Esta información fue proporcionada por el archivo del IMSS.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Uno de los criterios de inclusión que se consideró para seleccionar la muestra fue la sospecha de hipotiroidismo congénito en el recién nacido, por presencia de signos y/o síntomas sugestivos. Los signos y síntomas principales que se tomaron en consideración fueron los siguientes: ictericia, hernia umbilical, problemas para la alimentación, constipación, inactividad, piel seca, fontanelas amplias, piel moteada, hipotonía y facies toscas. Otro criterio para la inclusión fue la de considerar todos los recién nacidos cuyas madres cursaran con hipotiroidismo durante el embarazo o que el feto hubiera sido expuesto al yodo radioactivo.

CRITERIO DE NO INCLUSION.

El criterio que se consideró para no incluir a un recién nacido en la muestra fue el siguiente: que no presentara signos y síntomas sugerentes de hipotiroidismo congéni-

to. Se considere un neonato normal. Y que el niño no estuviera expuesto a factores de riesgo para padecer hipotiroidismo congénito.

TOMA DE MUESTRA SANGUINEA.

La muestra de sangre se obtuvo por venopunción en el brazo y fue almacenada a cuatro grados centígrados.

Obtenidas las 60 muestras se procedió a realizar la determinación de TSH neonatal. Tanto las muestras como los reactivos contenidos en el equipo comercial se sacaron del refrigerador para que tomaran la temperatura ambiente.

El equipo comercial contenía los siguientes reactivos:

- Tubos de plástico con anticuerpo monoclonal anti-TSH ligado en el fondo de éste.
- Anticuerpo monoclonal anti-TSH marcado con yodo-125.
- Estándares y controles.

Concentración de TSH en $\mu\text{UI/mL}$

| | |
|-----------------|-------------|
| Estándar cero | 0.0 |
| Estándar uno | 5.6 |
| Estándar dos | 19.0 |
| Estándar tres | 72.0 |
| Estándar cuatro | 180.0 |
| Estándar cinco | 400.0 |
| Control uno | 4.61 - 6.23 |
| Control dos | 16.3 - 22.1 |

Aplicados según la técnica de mancha en papel filtro S&S 903.

- Solución concentrada de Tween 20.

El Elsa-TSH-NN es un ensayo IRMA en fase sólida de dos centros. El antígeno (TSH) se hace reaccionar con anticuerpo radiomarcado dirigido contra un sólo sitio antigénico y con un anticuerpo inmovilizado en fase sólida dirigido contra otro sitio antigénico de la molécula (diferente al anterior), formandose un complejo Anti-

cuerpo marcado/ Antígeno / Anticuerpo en fase sólida que se separa fácilmente de la mezcla de reacción.

Con la ayuda de una pipeta automática de 25 μL , se aplicó la muestra de sangre total en uno de los círculos de la tarjeta de papel filtro. Este procedimiento se realizó con cada una de las 60 muestras (una punta limpia para cada muestra) y se dejó que se secase espontáneamente. Después de que se secaron las manchas de sangre se procedió a cortar círculos de 6 mm de diámetro. Este mismo procedimiento se realizó con los estándares y controles.

TECNICA.

Se agruparon en una gradilla los tubos (incluidos en el equipo) de la siguiente manera.

Dos tubos para la cuenta total.

Dos tubos para el estándar cero.

Dos tubos para el estándar uno.

Dos tubos para el estándar dos.

Dos tubos para el estándar tres.

Dos tubos para el estándar cuatro.

Dos tubos para el estándar cinco.

Un tubo para el control uno.

Un tubo para el control dos.

Un tubo para cada muestra.

Se introdujeron los círculos cortados tanto de la muestra como de los estándares en los tubos correspondientes.

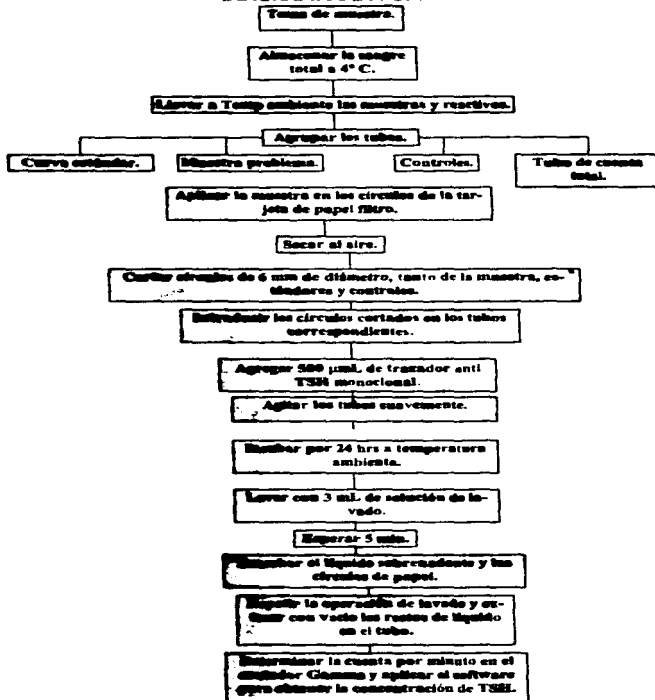
A todos los tubos se le agregaron 500 μL de trazador anti TSH MONOCLONAL, se agitaron los tubos de una manera suave, se verificó que en todos los tubos el círculo de papel filtro estuviera perfectamente sumergido en el reactivo y se taparon.

Los tubos se incubaron durante 24 horas a temperatura ambiente.

Después de este tiempo a cada tubo se le añadió 3 mL de solución de lavado, se espero 5 minutos y se desechó el líquido sobrenadante junto con los círculos de papel filtro. Se repitió el proceso una vez más y los tubos se pusieron al revés sobre una capa de papel absorbente por un lapso de 5 minutos. Se aspiró el líquido que aún quedaba en el tubo.

Posteriormente se determinaron las cuentas por minuto en el contador de centelleo de pozos para la radiación Gamma y con la ayuda del software (Immunofit) se obtuvieron las concentraciones de TSH en las muestras trabajadas, así como la curva estándar.

DIAGRAMA DE FLUJO



DISEÑO ESTADÍSTICO.

Los datos se codificaron adecuadamente y se procesaron en una computadora personal mediante el paquete SPSS / PC+

Se integraron Tablas de contingencia con las variables encontradas y se usó como estadística de prueba la ji cuadrada.

El nivel de significancia de cada prueba lo reportó la computadora para cada Tabla de contingencia.

Se realizaron gráficas de frecuencias.

La incidencia del hipotiroidismo congénito (HC) se cálculo utilizando la siguiente fórmula.

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{No. de casos nuevos de HC en un tiempo determinado}}{\text{Población con riesgo de desarrollar HC.}} \times 1000$$

RESOLUKADOS

Los neonatos seleccionados correspondieron a 1.64 % del total de los niños nacidos en el lapso de tiempo estudiado.

En la Tabla 1 se muestra los datos generales y la concentración de TSH neonatal obtenida de los niños seleccionados en el estudio.

El promedio de edad al diagnóstico fue de 21 días. La edad al diagnóstico se presenta en la Gráfica 1.

De los 60 casos estudiados 36 (60 %) pertenecen al sexo femenino y 24 (40 %) al sexo masculino (Gráfica 2).

Peso al nacimiento : con respecto a este parámetro se observó un total de 4 (6.7 %) niños hipotróficos y 56 (93.3 %) niños eutróficos (Gráfica 3).

En la Gráfica 4 se muestra la distribución porcentual de los casos de acuerdo con el peso al nacimiento.

29 (48.3 %) pacientes presentaron hipoxia y 31 (53.7 %) no la presentaron (Gráfica 5).

Para la determinación de TSH neonatal se fijó un valor de corte de normalidad en 10 $\mu\text{UI/mL}$, dado por la casa comercial que expende el equipo de diagnóstico, resultando 10 pacientes con concentraciones de TSH superiores a este valor de corte, lo que da un índice de incidencia de 1:367 nacidos vivos.

La concentración plasmática de TSH tuvo valor promedio de 8.6683 $\mu\text{UI/mL}$.

En la Gráfica 6 se muestra la distribución porcentual de los casos de acuerdo con la concentración plasmática de TSH.

De los 10 neonatos que resultaron positivos para el hipotiroidismo congénito se encontró que 8 (80 %) eran niñas, observándose un predominio del sexo femenino de 4 : 1 (Tabla 2).

Con referencia al nivel socioeconómico al que pertenecen los padres de los niños estudiados, se encontró que éste es bajo, los padres desempeñan trabajos como empleados u obreros y viven en colonias populares.

| MUESTRA | EDAD DIAS | PESO GR | SEXO | HIPOXIA | TSH mU/mL |
|---------|--------------|------------|------|---------|--------------|
| 1 | 16 | 3100 | F | NO | 7.9029 |
| 2 | 25 | 2900 | F | NO | 9.2708 |
| 3 | 24 | 2800 | M | NO | 1.1367 |
| 4 | 12 | 3200 | M | NO | 11.460 |
| 5 | 26 | 2790 | F | SI | 1.2273 |
| 6 | 13 | 3200 | M | SI | 6.5681 |
| 7 | 30 | 2700 | F | NO | 4.9871 |
| 8 | 17 | 2900 | M | NO | 5.0729 |
| 9 | 09 | 3100 | M | SI | 3.6279 |
| 10 | 20 | 3200 | F | SI | 7.7194 |
| 11 | 10 | 2600 | M | NO | 4.2428 |
| 12 | 15 | 3000 | F | NO | 4.2196 |
| 13 | 11 | 2600 | F | SI | 1.4379 |
| 14 | 23 | 2750 | M | SI | 2.8140 |
| 15 | 15 | 2500 | M | NO | 4.0692 |
| 16 | 22 | 2400 | F | SI | 2.4099 |
| 17 | 13 | 2800 | F | NO | 7.6909 |
| 18 | 18 | 2900 | F | NO | 7.0322 |
| 19 | 19 | 3200 | F | SI | 5.7452 |
| 20 | 10 | 2750 | M | NO | 5.5036 |
| 21 | 16 | 3200 | M | SI | 5.4792 |
| 22 | 08 | 2500 | F | SI | 5.7304 |
| 23 | 19 | 3000 | M | NO | 2.0081 |
| 24 | 22 | 2900 | M | SI | 0.0 |
| 25 | 15 | 2300 | F | SI | 3.5690 |
| 26 | 12 | 2700 | M | NO | 2.3750 |
| 27 | 11 | 2700 | F | SI | 2.3526 |
| 28 | 19 | 3000 | F | NO | 4.6470 |
| 29 | 13 | 3100 | F | NO | 2.2577 |
| 30 | 60 | 2700 | M | SI | 1.0409 |
| 31 | 21 | 2900 | M | NO | 1.7926 |
| 32 | 07 | 2800 | M | NO | 7.4151 |
| 33 | 24 | 3200 | M | SI | 0.5780 |
| 34 | 63 | 2900 | F | NO | 0.7457 |
| 35 | 120 | 3000 | F | SI | 3.3998 |
| 36 | 15 | 2850 | F | NO | 3.3903 |
| 37 | 11 | 2600 | F | NO | 13.085 |
| 38 | 27 | 3100 | F | SI | 17.5740 |
| 39 | 14 | 2500 | F | SI | 0.0 |
| 40 | 33 | 2900 | M | NO | 1.7891 |

Tabla 1. Hipotiroidismo congénito (datos generales).

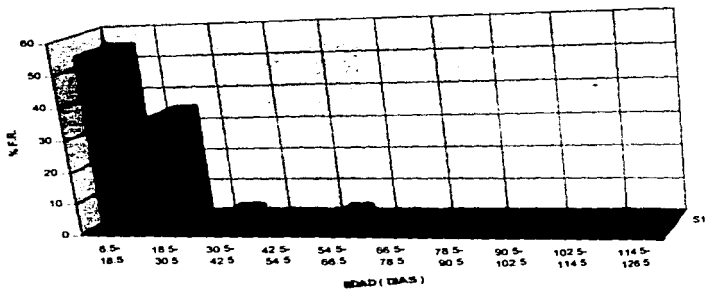
| MUESTRA | EDAD DIAS | PESO GR | SEXO | HIPOXIA | TSH mUI/mL |
|---------|--------------|------------|------|---------|---------------|
| 41 | 26 | 3100 | F | SI | 5.8108 |
| 42 | 27 | 2550 | F | NO | 10.389 |
| 43 | 22 | 3000 | M | NO | 0.3301 |
| 44 | 12 | 2850 | M | NO | 1.8448 |
| 45 | 11 | 3000 | F | SI | 3.3272 |
| 46 | 09 | 3100 | F | NO | 7.6605 |
| 47 | 11 | 2800 | F | NO | 1.1492 |
| 48 | 25 | 3000 | M | NO | 5.3999 |
| 49 | 16 | 2600 | F | SI | 1.23 |
| 50 | 08 | 2400 | F | SI | 13.756 |
| 51 | 17 | 2700 | F | NO | 1.0858 |
| 52 | 11 | 2550 | F | SI | 13.806 |
| 53 | 70 | 3100 | F | SI | 14.116 |
| 54 | 32 | 2900 | M | SI | 2.0889 |
| 55 | 20 | 2500 | F | NO | 0.6605 |
| 56 | 19 | 2400 | F | SI | 4.8349 |
| 57 | 12 | 2550 | F | NO | 217.14 |
| 58 | 08 | 2800 | M | NO | 14.399 |
| 59 | 22 | 2700 | F | SI | 17.098 |
| 60 | 16 | 2850 | M | SI | 0.5971 |

F FEMENINO

M MASCULINO

Continuación de la tabla 1.

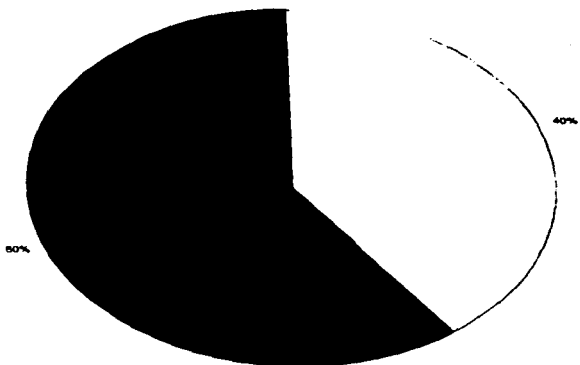
HIPOTIROIDISMO CONGENITO



F. R. FRECUENCIA RELATIVA

GRAFICA 1. Edad de los neonatos en el momento del diagnóstico.

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

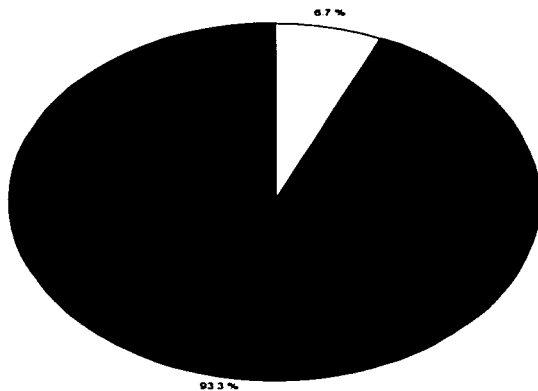


□ 1
■ 2

- 1) MASCULINO
- 2) FEMENINO

GRAFICA 2. Porcentaje de neonatos divididos por sexo.

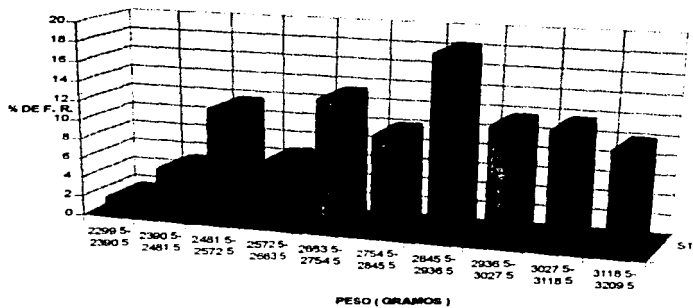
HIPOTIROIDISMO CONGENITO



- 1) HIPOTROFICOS
- 2) EUTROFICOS

GRAFICA 3. Porcentaje de neonatos divididos por peso.

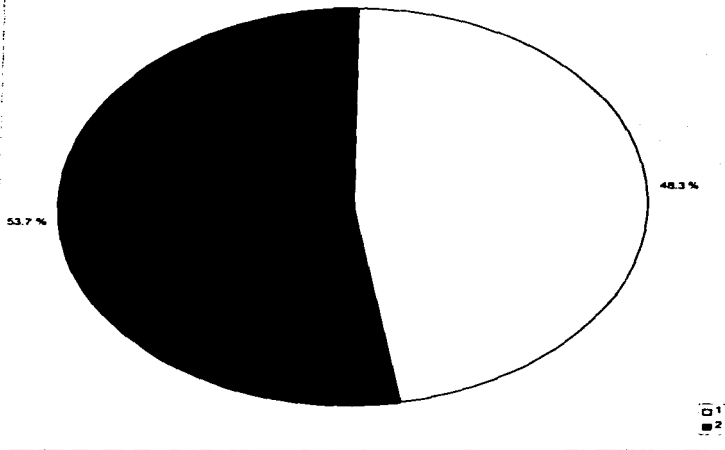
HIPOTIROIDISMO CONGENITO



F. R. FRECUENCIA RELATIVA

GRAFICA 4. Distribución porcentual de peso.

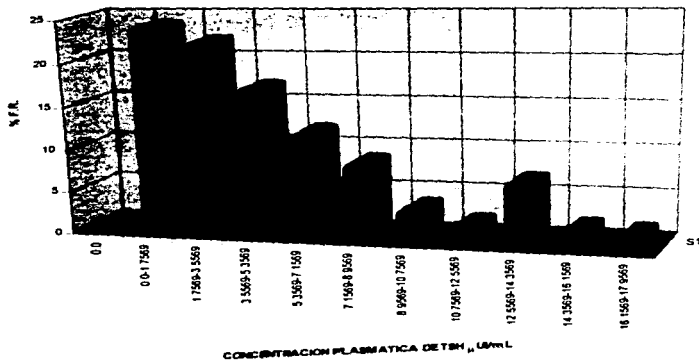
HIPOTIROIDISMO CONGENITO



- 1) HIPOXIA
- 2) NO HIPOXIA

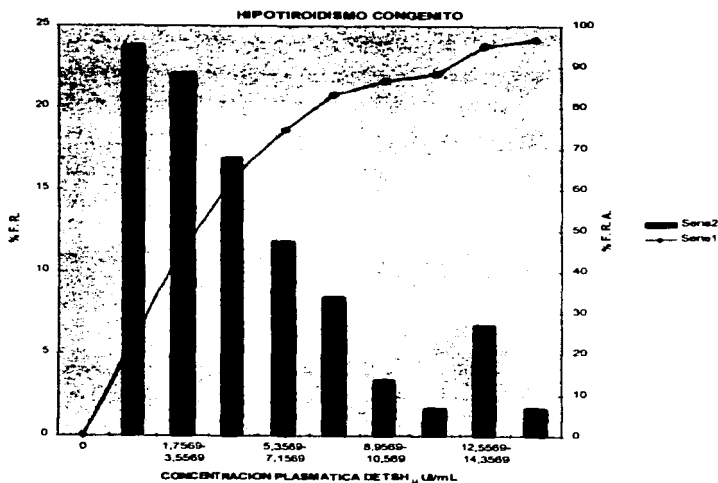
GRAFICA 5. Porcentaje de neonatos divididos por presencia de hipoxia al nacer.

HIPOTIRROIDISMO CONGENITO



F. R. FRECUENCIA RELATIVA

GRAFICA 6. Distribución porcentual de los casos de acuerdo con la concentración de TSH.



F.R FRECUENCIA RELATIVA .

F.R.A FRECUENCIA RELATIVA ACUMULATIVA.

GRAFICA 7. Histograma y Ojiva de las concentraciones plasmáticas de TSH.

| SEXO | CONCENTRACION DE TSH MENOR A 10 μ UI/ mL | CONCENTRACION DE TSH MAYOR A 10 μ UI/mL | TOTALES POR FILA |
|---------------------|--|---|------------------|
| FEMENINO | 28 | 8 | 36 |
| MASCULINO | 22 | 2 | 24 |
| TOTALES POR COLUMNA | 50 | 10 | 60 |

Tabla 2 . Hipotiroidismo congénito, sexo contra concentración de TSH plasmática.

| PESO | CONCENTRACION DE TSH MENOR A 10 μ UI/mL | CONCENTRACION DE TSH MAYOR A 10 μ UI/mL | TOTALES POR FILA |
|--------------------------------|---|---|------------------|
| PESO MENOR A 2500 GR | 3 | 1 | 4 |
| PESO NORMAL ENTRE 2500-4000 GR | 47 | 9 | 56 |
| TOTALES POR COLUMNA | 50 | 10 | 60 |

Tabla 3. Hipotiroidismo congénito, peso contra concentración de TSH plasmática.

| HIPOXIA | CONCENTRACION DE TSH MENOR A 10 μ UI/mL | CONCENTRACION DE TSH MAYOR A 10 μ UI/mL | TOTALES POR FILA |
|---------------------|---|---|------------------|
| NO | 26 | 5 | 31 |
| SI | 24 | 5 | 29 |
| TOTALES POR COLUMNA | 50 | 10 | 60 |

Tabla 4. Hipotiroidismo congénito, hipoxia contra concentración de TSH plasmática.

| VARIABLES | ji CUADRADA | GRADO DE SIGNIFICANCIA p | INTERPRETACION |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------|------------------|
| SEXO CONTRA CONCENTRACION DE TSH | 2.0000 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| PESO CONTRA CONCENTRACION DE TSH | 0.2143 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| HIPOXIA CONTRA CONCENTRACION DE TSH | 0.0132 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| PESO CONTRA SEXO | 2.8571 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| PESO CONTRA HIPOXIA | 2.6326 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| SEXO CONTRA HIPOXIA | 1.8798 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |

Tabla 5. Recopilación de los resultados obtenidos a partir de la prueba de ji cuadrada.

| HIPOXIA | CONCENTRACION DE TSH MENOR A 10 μ UI/mL | CONCENTRACION DE TSH MAYOR A 10 μ UI/mL | TOTALES POR FILA |
|---------------------|---|---|------------------|
| NO | 26 | 5 | 31 |
| SI | 24 | 5 | 29 |
| TOTALES POR COLUMNA | 50 | 10 | 60 |

Tabla 4. Hipotiroidismo congénito, hipoxia contra concentración de TSH plasmática.

| VARIABLES | Ji CUADRADA | GRADO DE SIGNIFICANCIA p | INTERPRETACION |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------|------------------|
| SEXO CONTRA CONCENTRACION DE TSH | 2.0000 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| PESO CONTRA CONCENTRACION DE TSH | 0.2143 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| HIPOXIA CONTRA CONCENTRACION DE TSH | 0.0132 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| PESO CONTRA SEXO | 2.8571 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| PESO CONTRA HIPOXIA | 2.6326 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |
| SEXO CONTRA HIPOXIA | 1.8798 | > 0.05 | NO SIGNIFICATIVA |

Tabla 5. Recopilación de los resultados obtenidos a partir de la prueba de ji cuadrada.

DISCUSION DE RESULTADOS

DISCUSION DE RESULTADOS

La incidencia de hipotiroidismo congénito que se encontró en la población estudiada es de las más altas que se han observado en los estudios realizados con anterioridad sobre el tema y sólo se compara con la reportada por el Programa de Prevención de Retraso Mental de Origen Metabólico donde la incidencia es de 1:360 recién nacidos vivos en los hospitales pediátricos. Atribuyen este valor alto a que hubo concentración de casos con sintomatología sugestiva de este padecimiento. En nuestro caso la incidencia obtenida está afectada por este mismo hecho ya que los 60 recién nacidos tamizados fueron seleccionados con base a que mostraron signos y síntomas sospechosos de hipotiroidismo congénito.

Resulta interesante comparar la incidencia de hipotiroidismo congénito obtenida en este trabajo (1:367) con la observada en otros países, aclarando de antemano que no se realizaron bajo las mismas condiciones que nuestro estudio, ya que en esas investigaciones se utilizaron otros criterios para seleccionar la muestra de estudio. En Argentina, se informa una incidencia de hipotiroidismo congénito de 1:3447, en Brasil, de 1:4042 en Porto Alegre y de 1:9868 en Sao Paulo, en Cuba, de 1:2503, en España, de 1:991 y 1:2168, en Estados Unidos de América, de 1:3600, en Japón, de 1:7700 y en México, de 1:1797, caso informado por Velázquez y colaboradores, de 1:1428, caso informado por Dámaso y col.^{2,3,5,8} Evidentemente todas estas frecuencias de hipotiroidismo congénito son muy inferiores a la obtenida en el presente trabajo.

Algunos estudios como los realizados por Lorey Cunningham sugieren que la alta prevalencia de hipotiroidismo congénito encontrada entre algunos grupos étnicos está asociada a la composición genética del grupo en particular. Donde los hispanos y nativos americanos (piel roja) tienen la prevalencia más altas y los negros americanos la más baja. Cabe señalar que en el estado de Texas se ha encontrado un número muy grande de recién nacidos con hipotiroidismo congénito con apellidos de origen español, la mayor parte de ellos probables descendientes de mexicanos.^{8,34}

Esto podría sugerir que la alta incidencia de hipotiroidismo congénito observada en nuestro estudio se deba a la constitución genética de la población, que es una mezcla de razas (Hispana e Indoamericana), por lo que se puede considerar a los Latinos como un grupo del alto riesgo.^{33,34}

Por otra parte, observando los resultados se resalta la necesidad de realizar la prueba por duplicado, para que se pueda hacer una comparación más adecuada, ya que se puede caer en errores, por ejemplo, cuando el valor observado está muy cerca del valor de corte (10 μ UI/mL), caso del paciente 2 (concentración de TSH de 9.2708 μ UI/mL), donde la concentración de TSH neonatal está muy cercana a éste, pero como era menor no se consideró patológica y podemos caer en el error de no incluir un caso positivo, o lo contrario, como en el caso del paciente 42 (concentración de TSH de 10.389 μ UI/mL), que se considera positivo para hipotiroidismo congénito pudiendo no estar afectado por esta endocrinopatía. No queda de más, aclarar que después de detectar un caso positivo, éste debe confirmarse repitiendo la prueba con una muestra nueva y realizar otras pruebas de laboratorio (perfil tiroideo) y de esta manera saber el tipo de hipotiroidismo que padece el recién nacido. La determinación de TSH se utiliza sólo como una prueba inicial para la detección de hipotiroidismo primario.

Como se aprecia en la Gráfica 7 el 83 % de los niños tienen una concentración menor al valor de corte de normalidad y el 50 % están en un rango de concentración de TSH neonatal menor a 3.99 μ UI/mL. Un sólo paciente presentó una concentración de TSH neonatal exageradamente alta (217.14 μ UI/mL).

No se observó asociación estadísticamente significativa entre la presencia de TSH alta y la edad del recién nacido, por lo cual el hipotiroidismo congénito se puede detectar a cualquier edad (Tabla 5).

La finalidad de practicar la determinación de TSH neonatal lo más precoz que se pueda es para instaurar el diagnóstico e iniciar el tratamiento. Idealmente este lapso

debe ser menor a un mes, para lograr un pronóstico óptimo del paciente. En nuestro caso este objetivo se cumplió ya que la edad promedio al diagnóstico fue de 21 días de edad. El 55 % de los recién nacidos fueron muestreados antes de los 18 días de nacidos y el 90 % de los neonatos, antes de que cumplieran un mes de vida (Gráfica 1).

El diagnóstico más precoz se formuló a los 7 días de nacido y el más tardío a los 120 días, corriendo el riesgo de que este niño tuviera ya un daño mental irreversible. Se presentaron 4 casos donde el diagnóstico de hipotiroidismo congénito por medio de la detección de TSH neonatal, se realizó después de los dos meses de edad y sólo un paciente tuvo una concentración de TSH mayor al valor de corte. El niño contaba con 70 días de edad, aunque hay una mayor probabilidad de que el niño presente lesiones cerebrales irreversibles, todavía puede tener un buen pronóstico, debido a que la terapia sustitutiva de la hormona dada antes de los tres meses de edad puede proporcionar un crecimiento normal y un buen funcionamiento cerebral.

En nuestro trabajo se encontró un predominio de la enfermedad en el sexo femenino de 4:1, tradicionalmente se menciona al hipotiroidismo congénito como un evento al azar, donde se esperaría encontrar igual número de casos masculinos como femeninos, pero la experiencia demuestra lo contrario ya que se ha observado mayor predominio en el sexo femenino sin que hasta el momento se haya podido establecer la razón de esta situación.

Lorey y Cunningham observaron que el sexo jugaba un papel muy importante en la incidencia del hipotiroidismo congénito encontrando una proporción de 2:1 (femenino : masculino) para la mayoría de los grupos étnicos que ellos estudiaron, sin embargo la proporción entre sexos variaba entre los diferentes grupos étnicos, siendo el grupo de los hispanos con la más alta proporción (3 : 1), en cambio entre la raza negra americana no se observó tal diferencia de sexos (1 : 1). Por lo que ellos con-

sideran que el sexo es el factor de riesgo más importante en el hipotiroidismo congénito.³⁴

Paradójicamente, los datos clínicos sugestivos de hipotiroidismo congénito, utilizados para seleccionar la muestra, mostraron que el 60 % de los niños son del sexo femenino y el 40% son del sexo masculino, una proporción aproximada de 2:1 (Gráfica 2).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la concentración de TSH plasmática y la presencia de hipoxia al nacer (Tabla 5), de los 10 recién nacidos con concentración de TSH mayor a 10 $\mu\text{UI/mL}$, el 50 % presentó hipoxia y el otro 50 % no la presentó. En cuanto a los que tuvieron una concentración de TSH en los valores normales se observó un porcentaje casi similar entre los que presentaron hipoxia (56 %) y los que no la presentaron (44 %) .

No se encontró asociación importante entre la concentración de TSH y el peso del neonato al nacer (Tabla 5), el aumento de TSH puede ocurrir independientemente del peso.

Los niños hipotiroideos pueden tener un peso de nacimiento superior al de los recién nacidos normales, pero, debido a la amplia variación que existe en los pesos de nacimiento, esta observación tiene escaso valor diagnóstico. En general tienen el peso adecuado para su edad gestacional.

De los 10 pacientes diagnosticados con hipotiroidismo congénito sólo uno fue hipotrófico y ningún recién nacido tuvo peso alto al nacer (Gráfica 3). No se encontró diferencias entre el peso de las niñas y de los niños, pero se observó una tendencia a que las niñas pesaran menos.

Por otro lado, no se logró establecer ninguna asociación entre el hipotiroidismo congénito y el nivel socioeconómico de los padres de los neonatos seleccionados en el estudio, debido a que todos pertenecían al mismo nivel. En el trabajo realizado por Velázquez y colaboradores⁸ tampoco observaron asociación importante entre la pre-

sencia de esta enfermedad y el estado socioeconómico u ocupación de los padres de los niños afectados, en él participaron tres tipos diferentes de instituciones que conforman el sistema de Salud de México, (maternidades privadas, instituciones gubernamentales de seguridad social y hospitales dependientes de SS), por lo consiguiente, ellos incluyeron en su investigación a niños cuyos padres pertenecían a diferentes niveles socioeconómicos.

No se ha llegado a un consenso general en torno a que prueba de laboratorio se debe utilizar para la detección de hipotiroidismo congénito, algunos autores están a favor de la detección por medio de la T4 y otros por la TSH. Lo ideal es combinar ambas pruebas y de esta manera obtener un resultado más confiable, pero por razones económicas ésto no es posible.

Nosotros escogimos el diagnóstico de hipotiroidismo congénito por medio la determinación de la concentración de la TSH por constituir el mejor indicador de la enfermedad, debido a que el eje hipotálamo-hipófisis es muy sensible a pequeñas disminuciones en la concentración de las hormonas tiroideas circulantes, por lo que los valores de TSH pueden encontrarse elevados antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. Sin embargo sólo se detectan el 90 % de los hipotiroides debido a fallas tiroideas primarias. La determinación de TSH no detecta los casos de hipotiroidismo secundario y terciario. Además la implementación de la prueba de TSH en los programas de tamizaje metabólico para el hipotiroidismo congénito es entre 3 y 4 veces más costosa que la de T4. Pero esta ventaja se pierde, porque la utilización de la prueba de T4 requiere un porcentaje de análisis confirmativo (falsos positivos) posterior diez veces más alto, que si se utilizan ambas pruebas. La determinación de T4 puede perder hasta el 30 % de los casos positivos ya que la T4 mantiene valores normales en un 50 % de los casos de tiroides ectópica, tiene una alta proporción de rellamados, provocando el aumento en el costo de los programas de tamizaje neonatal. ^{1,4,16,17}

Bourdoux y colaboradores observaron los efectos del almacenaje de muestras de sangre colectadas en tarjetas de papel filtro, donde la TSH fue más estable. Manteniendo las muestras a temperatura ambiente se veía una significativa pérdida de la concentración de T4 a las 24 horas, mientras que la TSH era estable hasta 15 días. Muestras reanalizadas después de un año de mantenerlas almacenadas a -18°C no mostraban cambios significativos en la concentración de TSH, pero en cambio si mostraban una significativa pérdida de la concentración de T4.⁴⁷

Por lo anterior, decidimos no usar la prueba de T4 como herramienta para la pesquisa de hipotiroidismo en este trabajo.

CONCERNED CUSTOMERS

- **La incidencia de hipotiroidismo congénito es alta (1:367 recién nacidos vivos) en la zona de estudio motivo por el cual se debe tener un alto índice de sospecha y considerarla como una zona de alta prevalencia.**
- **Por otro lado el diagnóstico temprano con base en un criterio exclusivamente clínico es muy difícil de reconocer y detectar en el niño recién nacido, por tanto, las pruebas de laboratorio para la detección de hipotiroidismo congénito desempeñan un papel central.**
- **La determinación de TSH neonatal constituye el mejor indicador de hipotiroidismo congénito primario, es una técnica sencilla de alta utilidad, sensible, confiable y rápida.**
- **El hipotiroidismo congénito es más frecuente en pacientes del sexo femenino.**
- **Los recién nacidos del sexo femenino constituyen población de alto riesgo para presentar hipotiroidismo congénito.**

SUGERENCIAS.

El tratar de implantar el tamiz neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito a nivel nacional, representa aún problemas muy difíciles de resolver y pensando en la experiencia de otros investigadores que han utilizado un índice clínico para el diagnóstico de hipotiroidismo, sugerimos que éste se aplique a todos los recién nacidos, ya que puede ser de suma utilidad, debido a que permite identificar algunos signos claves.

INDICE CLINICO PARA EL DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENTO

| Signos y síntomas. | Puntos. |
|---------------------------------|----------------|
| Problemas para la alimentación. | 1 |
| Piel seca. | 1 |
| Hipotonía. | 1 |
| Fontanelas amplias. | 1 |
| Constipación. | 1 |
| Ictericia. | 1 |
| Macroglosia. | 3 |
| Inactividad. | 3 |
| Piel moteada. | 3 |
| Facies toscas. | 3 |
| Hernia umbilical. | 3 |
| | 21 |

El 85 % de los niños con hipotiroidismo a las 5 semanas de nacidos presentan un valor superior a 4 y los niños normales en más del 90 % tienen un valor inferior a 2. Por lo que se recomienda realizar la determinación hormonal a todo niño que exceda esa cifra. Se aconseja emplearlo de una manera semejante a la aplicación del índice Apgar. ⁵

Los beneficios obtenidos de programas nacionales de tamizaje metabólico neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito, superan el costo que ocasionan, ya que se evita el gasto social, emocional y económico generado por cada afectado durante su vida. Por lo tanto, creemos que establecer un programa nacional de tamiz neonatal para el descubrimiento precoz y tratamiento oportuno del hipotiroidismo congénito constituye una necesidad urgente y prioritaria en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Illig R. Congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol Metab 1979; 8 :540-545.
- 2.- Sociedad Chilena de Pediatría. Diagnóstico precoz de fenilketonuria e hipotiroidismo congénito prevención de retardo mental. Rev Chil Pediatr 1988; 59: 200-203.
- 3.- Walfish P G, Ginsbery J, Rosenberg R A, Howard N J. Results of a regional cord blood screening programe for detecting neonatal hypothyroidism. Arch Dis Child 1979; 54: 171-177.
- 4.- Wilshaw Z M E, Villarroel F C, Parodi C G, Lamas C R, Valdés G H. Detección precoz de hipotiroidismo congénito. Rev Chil Pediatr 1986; 57 : 528-530.
- 5.- Blanco López A, Amarilla T, Dorantes Alvarez L M. Evaluación clínica y de laboratorio en pacientes con hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex 1986 ; 43 : 228-232.
- 6.- De Groot J L, Cahill F G et-al. Endocrinología. Argentina: Médica Panamericana, 1981: 633-656.
- 7.- Quiroz Morales S E. Hipotiroidismo congénito. Experiencia del DIF en 10 años. Determinación de hormona tiroidea en leche humana e industrializada. Tesis para obtener el título en la especialidad de pediatría. Facultad de Medicina, UNAM, 1980.
- 8.- Velázquez A, Loera L A, Aguirre B E, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Sal Púb Mex 1994 ; 36 : 249-256.
- 9.- Dámazo Ortiz B, San Pedro Suárez M C, Figueroa Damián R, López Garcia R. Examen de tamiz neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex 1995 ; 52 : 244-248.
- 10.- Dávalos Ibáñez A, Velázquez R, Riestra Cano M C. Frecuencia del hipotiroidismo congénito en el Hospital Central Militar. Rev Sanid Milit Méx 1995 ; 49 : 169-170.

- 11.- **Ridaura Sanz C, López Corrella E.** Las causas de muerte por hipotiroidismo congénito. Un estudio realizado en necropsias. *Gac Med Méx* 1995; 131 : 141-147.
- 12.- **Malacara J M, García V M.** Fundamentos de Endocrinología Clínica. 4a ed. México: Salvat 1990: 123-173.
- 13.- **Williams, Wilson D J, Foster W D.** Textbook of Endocrinology. 8a ed. USA: W B Saunders Company, 1992: 130-237.
- 14.- **Greenspan F S, Rapoport B et-al.** Endocrinología Básica y Clínica. 2a ed. México: Manual Moderno, 1993: 203-235.
- 15.- **Labhart A.** Endocrinología Clínica. Teoría y Práctica. España: Salvat Editores, 1990: 164-200.
- 16.- **Durazo Quiroz F.** El estudio de la función tiroidea. *Lab Acta* 1995 ; 7 : 83-85.
- 17.- **Evered D.** Clínica Endocrinológica. España: Salvat Editores, 1980: 51-64.
- 18.- **Noguchi T, Sugisaki T, Satoh I, Kudo M.** Partial restoration of cerebral myelination of the congenitally hypothyroidism mouse by parenteral or breast milk administration of thyroxine. *J Neurochem* 1985; 45 : 1419-1426.
- 19.- **Boerden N C, Heiden van der.** International Congress of Clinical Chemistry (13 th, Hayve Netherlands, 1987), USA, 1989: 51-57.
- 20.- **Frassier S D.** Pediatric Endocrinologic. New York: Grune C C. Stratton, 1980.
- 21.- **La Franchi S H, Hanna Ch E, Krainz P L, Skeels M R, Miyahira R S, Sesser D E.** Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest regional screening program. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 734-739.
- 22.- **Kaiserman I, Siebner R, Sack J.** Regional and temporal fluctuations in the incidence of congenital hypothyroidism in Israel. *J Endocrinol Invest* 1995 ; 18 : 595-601.
- 23.- **Fisher D A, Klein A H.** Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304 : 702-712.

- 24.- Dussault J H, Letarte J, Guyda H, Laberge C. Thyroid function in neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1976 ; 89 : 541-544.
- 25.-Sadler W A, Lynskey C P. Blood-spot thyrotropin radioimmunoassay in a screening program for congenital hypothyroidism. *Clin Chem* 1979; 25 : 933-938.
- 26.- Tsai W Y, Lee J S, Wang T R, Chen J S, Chuang S M. Clinical characteristics of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Formos Med Assoc* 1993 ; 92 : 20- 23.
- 27.- Gleisner A A, Torres B C, Vera W P, Asenjo M S, Adiazola M A, Cafati K Y et-al. Hipotiroidismo congénito. Evaluación neurológica y sicométrica. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57 : 524-527.
- 28.- Glorieux J, Dussault J H, Morrisette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec screening program. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 913-918.
- 29.- Willi S M, Moshang T. Diagnostic dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1991 ; 38 : 555-566.
- 30.- Klein A H, Foley T P, Larsen P R, Agustin A V, Hopwood N J. Neonatal thyroid function in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1976 ; 89 : 545-549.
- 31.- Dussault J H, Parlow A, Letarte J, Guyda H, Laberge C. TSH measurements from blood spots on filter paper: A confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1976 ; 89 : 550-552.
- 32.- Dussault J H, Morissette J, Fiset P, Laberge E, Laberge C. Factors influencing results for thyroxine concentration in blood, as measured in paper filter spots in a screening program for neonatal hypothyroidism. *Clin Chem* 1976; 22 : 1392-1393.
- 33.- Sánchez González J, Rivera C A, Gallegos R M, Andrade Q M, Avila F S, Galindo E F. Importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo mediante tamizaje metabólico. *Rev Mex Patol Clin* 1995 ; 42 : 78-87.

- 34.- Lorey F W, Cunningham G C. Birth prevalence of primary congenital hypothyroidism by sex and ethnicity. *Hum Biol* 1992 ; 64 : 531-538.
- 35.- Poder Ejecutivo Federal. Norma Técnica No. 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Diario Oficial de la Federación*. 22 de Septiembre 1988 : 88-90.
- 36.- Pesce A J, Kaplan L A. *Métodos en Química Clínica*. Argentina: Panamericana, 1990 : 310-315.
- 37.- Gradwohl. *Métodos de Diagnóstico de Laboratorio Clínico*. 8a ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1986 : 63-84.
- 38.- Yeong T J, Wen C I, Maxon H R, Heminger I. A statistical method for determining normal ranges from laboratory data including values below the minimum detectable value. *Clin Chem* 1979; 25 : 2011-2014.
- 39.- Tood, Sanford, Davidsohn. *Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio*. 7a ed. España: Salvat Editores, 1984 : 381-396.
- 40.- Friedlander G, Kennedy J W. *Nuclear and Radiochemistry*. 3 ed, Republic of Singapore: John Wiley and Sons, 1981 : 413-414.
- 41.- Croft B, Rhodes B A. *Basics of Radiopharmacy*. USA: Mosby Company, 1978 : 31.
- 42.- Tubis M, Wolf W. *Radiopharmacy*. USA: John Wiley and Sons, 1976 : 833-857.
- 43.- Specer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S et-al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987; 33 : 1391-1396.
- 44.-Scriver C R, Feingold M, Mamunes P, Nadler H L. Screening for congenital metabolic disorders in the newborn infant: congenital deficiency of thyroid hormone and hyperphenylalaninemia. *Pediatrics* 1977 ; 60 : 389-395.

- 45.- Bulbulian S. La radiactividad. México: Fondo de Cultura Económica, 1987 : 36-50.
- 46.- Layde P M, von Allmen S D, Oakley G P. Congenital hypothyroidism control programs. A cost-benefit analysis. JAMA 1979 ; 241 : 2290-2292.
- 47.- Bourdoux P P, van Thi H V, Courtois P A, Ermans A M. Superiority of thyrotropin to thyroxine as a tool in the screening for congenital hypothyroidism by the filter paper spot technique. Clin Chem Acta 1991 ; 195 : 97-105.

ESTA TESIS ES DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA