



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

P R E S E N T A:

DRA. MAGNOLIA MATAMOROS MARQUEZ

TUTORA: DRA. MARTHA LUCIA GRANADOS CEPEDA



MEXICO, D. F. INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA 2002





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

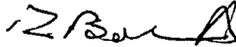
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL



Handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bolanos'.



Handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bolanos'.

DR. RUBEN BOLANOS ANCONA
Director de Enseñanza

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
TEL. 5622 2200



Handwritten signature in black ink, appearing to be 'Luis Alberto Fernandez Carrocera'.

DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA
Profesor Titular del Curso Universitario de la UNAM



Handwritten signature in black ink, appearing to be 'Martha Lucia Granados Cepeda'.

DRA MARTHA LUCIA GRANADOS CEPEDA
Tutora de Tesis



Handwritten signature in black ink, appearing to be 'Magnolia Matamoros Marquez'.

DRA MAGNOLIA MATAMOROS MARQUEZ
Tesisista

Dedicatoria

Dios por darme su abrigo.

A mis padres por darme su cariño y apoyo incondicional.

A mis hermanos y hermanas por darme unión.

A mi sobrinita por darme esperanza.

A la Dra. Martha Granados por darme la confianza para la elaboración de este trabajo y por sus enseñanzas, pero sobre todo le admiro el compromiso que siente con los pacientes.

INDICE

I.	Resumen	1
II.	Introducción	3
III.	Antecedentes	5
	A) Antecedentes Históricos	5
	B) Antecedentes del Programa de Tamiz Neonatal en México	5
	C) Antecedentes del Programa de Tamiz Neonatal en el INPer	7
	D) Clasificación del Tamiz Neonatal	9
	E) Lineamientos del Programa de Tamiz Neonatal	9
	F) Hipotiroidismo Congénito	11
	a) Aspectos clínicos	11
	b) Tiroides del feto y del Recién Nacido	11
	c) Definición	12
	d) Frecuencia	12
	e) Clasificación	13
	f) Cuadro clínico	14
	g) Aspectos genéticos	16
	h) Diagnóstico	16
	i) Tratamiento	18
	j) Seguimiento	18
	k) Pronóstico	19
IV.	Planteamiento del Problema	20
V.	Justificación	21
VI.	Objetivos	22
VII.	Material y Métodos	23
VIII.	Resultados	28
IX.	Discusión	29
X.	Bibliografía	31
XI.	Tablas y Gráficas	38

I. RESUMEN

Introducción: El Hipotiroidismo Congénito (HC) es una de las endocrinopatías con mayor frecuencia a nivel mundial, ocasionando graves secuelas a nivel intelectual cuando no se trata en forma oportuna.

El diagnóstico y tratamiento de los niños con HC ha surgido con la implementación del Tamiz Neonatal (TN), siendo considerado como uno de los pocos Programas de Medicina Preventiva con un evidente impacto en la Salud Pública.

En México el Tamiz Neonatal para Hipotiroidismo Congénito fue incluido en la Norma Oficial Mexicana desde 1993, reportándose en los últimos años una frecuencia de 1: 2,693 Recién Nacidos Vivos (RNV) con una cobertura total del 90%.

El Instituto Nacional de Perinatología (INPer) es un Hospital de Tercer Nivel de atención y Centro de Referencia para embarazos de alto riesgo, observándose una frecuencia de HC mucho más alta que la nacional, siendo importante el estudio de este grupo de población para determinar los factores de riesgo asociados con la misma.

Objetivos: Determinar la frecuencia de HC en el Instituto, señalar la cobertura lograda en el tamizaje neonatal para esta enfermedad y describir las características específicas de la población de Recién Nacidos (RN) con Hipotiroidismo Congénito.

Material y Métodos: Desde enero de 1997 y hasta diciembre del 2001 se efectuó el TN en 24,006 RN, mediante la técnica de gotas de sangre sobre papel filtro (entre las 48 horas de vida y antes del mes de edad) por punción del talón; realizándose en el Instituto la determinación de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) por el método de ensayo inmuno enzimático "ELISA" y las pruebas confirmatorias (caso comprobado con TSH > 5 μ UI/ml y T4 libre < 0.7 ng/dl en suero). El tratamiento se inició antes del mes de edad con 10 – 12 μ g de L-tiroxina/kg/día. Los pacientes fueron incluidos en los

Programas de Seguimiento Endocrinológico y/o Pediátrico del Hospital. Para la descripción del estudio se utilizaron frecuencias, proporciones y porcentajes.

Resultados: La cobertura global alcanzada fue de 96.0% (25,014 RNV), detectándose 23 casos de HC con una frecuencia de 1:1,043 RNV. Quince (0.652) de los 23 embarazos fueron de madres sanas y 8 (0.348) con patología. Dieciocho (0.783) se clasificaron como RN de término y 5 (0.217) prematuros, uno de éstos fue cuatrillizo. Doce (0,522) de los RN correspondieron al sexo femenino y 11 (0.478) al masculino. Once (0.478) de los RN no presentaron patología al nacimiento y 12 (0.522) requirieron cuidados especiales. La gammagrafía tiroidea se efectuó únicamente en 10 pacientes (siendo referidos a otro hospital para su realización) 2 normales, 4 nódulos ectópicos, 3 mostraron agenesia tiroidea y en un caso se sospechó dishormonogénesis. De los 23 RN, 18 (0.783) se incluyeron en el Programa de Seguimiento Pediátrico del hospital, 3 (0.130) únicamente en el Seguimiento Endocrinológico y 2 (0.087) en otros Hospitales del Sector Salud. De los 21 RN con seguimiento 17 (0.808) son sanos y 4 (0.192) tienen alteración neurológica en grado diverso.

Discusión: La frecuencia de HC ha sido en los últimos cinco años en el Hospital (1:1,043) casi 3 veces mayor que la nacional (1: 2,693 RNV), debido a que la población es seleccionada con patologías de alto riesgo materno y fetal; se observa la enfermedad tiroidea materna en una proporción mayor (0.625) en relación con las demás patologías, así como las secuelas neurológicas en forma predominante en los pretérmino (0.750). La prevención del retraso mental se ve reflejada en el número de RN sanos (0.808). Todo lo anterior impulsa a incrementar en lo posible la cobertura, además de efectuar la gammagrafía tiroidea y los Seguimientos Endocrinológico y Pediátrico en toda la población diagnosticada.

Palabras guía: Hipotiroidismo congénito, tamiz neonatal, hormona estimulante de tiroides.

II. INTRODUCCION

El Hipotiroidismo Congénito (HC) es una de las endocrinopatías con mayor frecuencia a nivel mundial, las repercusiones de la enfermedad cuando no se trata en forma oportuna pueden ser muy graves, especialmente a nivel intelectual. ¹⁻³

El diagnóstico y tratamiento adecuado de los niños con HC ha surgido de manera importante con el advenimiento del Tamiz Neonatal (TN), siendo considerado como uno de los pocos Programas de Medicina Preventiva con evidente impacto en la Salud Pública y un positivo costo/beneficio para la población (10:1). ^{4,5}

El Tamiz Neonatal se define como "Estudio para seleccionar, identificar y clasificar enfermedades en el Recién Nacido (RN), antes de que éstas se manifiesten; pudiendo aplicar el tratamiento adecuado desde los primeros días de vida para prevenir secuelas psicomotoras o la muerte". ⁶ El TN incluye la detección de: ^{1,7,8}

- **Endocrinopatías**

Hipotiroidismo Congénito

Hiperplasia Suprarrenal Congénita

Diabetes Mellitus tipo 1

- **Errores innatos del metabolismo**

Fenilcetonuria

Galactosemia

Deficiencia de biotinidasa

Homocistinuria

Enfermedad de orina de maple (arce)

Tirosinemia

Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa

Fibrosis quística

- **Infecciones Congénitas**

Citomegalovirus

Toxoplasmosis

HIV

- **Auditivo**
- **Contaminación Ambiental**
- **Atresia de vías biliares**

El TN para Hipotiroidismo Congénito se estableció en 1974 en Quebec, Canadá,⁹ desde entonces más de 150,000,000 RN han sido tamizados y aproximadamente 42,000 detectados; se estima que un millón de RN se estudia cada año y 2,800 son diagnosticados oportunamente.¹⁰

En los países industrializados el tamizaje para HC se efectúa en forma rutinaria, sin embargo, en los países en vías de desarrollo se hace difícil, convirtiéndose en un reto y problema de Salud Pública.¹¹

Los países con programas bien establecidos para tamizaje de HC y con coberturas satisfactorias incluyen Japón (99.9%), Reino Unido (98.3%) y Estados Unidos (> 95%), en contraste con Sur Africa (60%) y China (2%).¹²

En América Latina los Programas de TN para HC se iniciaron en 1976, actualmente alcanzan únicamente una cobertura global del 53.5%, siete entidades destacan en el continente:¹³ Cuba (98.0%), Uruguay (99.0%), Chile (96.5%), Costa Rica (91.0%), México (90.0%), Brasil (60.0%) y Argentina (44.5%).

En México el tamizaje para HC fue incluido en la Norma Oficial Mexicana desde 1993,¹⁴ ocupando en la actualidad el quinto lugar en Latinoamérica.

III. ANTECEDENTES

A) Antecedentes históricos

- 1961 El Dr. Robert Guthrie, pionero del TN, desarrolló en Estados Unidos un método para detectar Fenilcetonuria mediante una muestra de sangre seca sobre un papel filtro (Método de Guthrie de inhibición bacteriana); poco después se probó que la misma se podría utilizar para otras enfermedades, iniciando así la etapa del "TAMIZ NEONATAL".¹⁵
- 1973 En Quebec, Canadá, John Dussault introdujo una de las pruebas de mayor impacto en el TN, el microanálisis en papel filtro de Tiroxina (T4) para la detección de hipotiroidismo congénito.¹⁶
- 1975 Hiroshi Naruse e Irie, en Japón, implementaron una técnica más sensible para el mismo padecimiento (hipotiroidismo congénito), mediante la medición de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH).¹⁷
- 1976 En América Latina se inician los Programas para el TN de hipotiroidismo congénito.¹³

B) Antecedentes del Programa de Tamiz Neonatal en México^{4,18}

- 1972 Se inicia el estudio de pacientes con errores innatos del metabolismo.
- 1975-1977 Se desarrolla la primera fase piloto del TN para la detección de algunas enfermedades, por parte del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, con apoyo técnico y financiero del CONACYT.

- 1986-1988 Se lleva a cabo la segunda fase piloto del Programa de Prevención del Retraso Mental por medio del TN, incluyéndose la detección de HC y fenilcetonuria, en la muestra estudiada se reportó una frecuencia de 1:2,000 Recién Nacidos Vivos (RNV) y 1:20,000 RNV respectivamente; investigadores de la Facultad de Contaduría y Administración de la UNAM, efectuaron un análisis de costo-beneficio, el cual mostró que para HC existe un beneficio neto de más de 10,000 dólares por cada niño enfermo descubierto y tratado en forma temprana.
- 1988 La Secretaría de Salud (SSA), emite la Norma Técnica N° 321 para la prevención del retraso mental producido por HC.
- 1991 Se cambia la técnica de medición de TSH por RIA (radio inmunoanálisis) a la técnica de ELISA (ensayo inmuno enzimático).
- 1993 El 23 de octubre el programa fue incluido como parte de la Norma Oficial Mexicana, NOM-007-SSA-1993 Atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido, en la que se establece tomar la muestra de sangre a todos los RN entre las 48 horas de vida y el mes de edad, para detectar oportunamente los niños con HC y darles el tratamiento adecuado, previniendo de esta manera el retraso mental irreversible. En el mismo año se amplió la cobertura, incorporándose las 17 entidades federativas faltantes.
- 1997 En el Sector Salud la cobertura alcanza de 30.0 a 35.0% de los RNV. En septiembre se tamiza al niño número un millón ocupando México el 9no lugar en América Latina en tamizaje neonatal para HC. El corte al final del año reportó una frecuencia de HC en México de 1:2,150 RNV, siendo de las más altas a nivel mundial.

- 1998 Se incluye en el programa a todos los RN del Sector Salud; la Secretaría de Salud logra una cobertura del 90.0% sin embargo, en el país el total acumulado es solamente del 38.5%.
El corte al final del año reportó una frecuencia de HC en México de 1:2,557 RNV.
- 2000 La cobertura nacional se incrementa al 60.0%.
- 2001 En este año la cobertura en el país aumenta en forma significativa, logrando el 90.0% y el 5to lugar en América Latina con una frecuencia de 1:2,693 a 1:3,600 RNV.

Fuente: Coordinación Nacional del Programa para la prevención del Retraso Mental producido por Hipotiroidismo Congénito.

C) Antecedentes del programa de Tamiz Neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) ¹⁹

- 1987 El 23 de noviembre inicia el Programa del TN para HC en el INPer, estando a cargo del Departamento de Investigación Comunitaria. ²⁰
- 1989 En agosto el programa queda bajo la coordinación del Departamento de Genética.
- 1990 Por acuerdo Institucional la coordinación del TN se asigna al Servicio de Enfermería, lográndose una cobertura del 73.0% con una frecuencia mayor a la de la población general (1:1,217 RNV), probablemente por los embarazos de riesgo de la Institución. ²¹ Las muestras se procesan en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

- 1992 No se efectúa tamizaje en este año por reajustes del programa a nivel nacional.
- 1993-1994 Se observa un incremento paulatino en el número de RN tamizados, alcanzando alrededor del 90.0%.
- 1996 En julio se inicia el procesamiento de las muestras en el INPer en el Laboratorio de Inmunología de la Torre de Investigación. En octubre del mismo año se incluye la toma de muestras en todos los Servicios de Hospitalización de la División de Neonatología.
- 1997 Se integran como grupo de trabajo los Servicios de Enfermería y Neonatología, además se inicia la entrega de un tríptico elaborado por el Instituto a los padres de familia, lográndose una cobertura del 92.4% y una frecuencia alta de 1:700 RNV, debido al número de RN tamizados y a la población de riesgo mencionados.
- 1998 Se inicia el Proyecto del Comité del Tamiz Neonatal en el INPer (COTAN-INPer), participando todos los servicios involucrados en el Programa y a cargo de la Dirección Médica del Instituto; la cobertura se incrementa a 93.6%
- 1999 El Programa del Tamiz Neonatal del Instituto alcanza una cobertura del 98.4%. En este año se realizan las primeras determinaciones piloto de 17 α -OHP con el método de ELISA para la detección de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC).²²
- 2000 Se inicia en el INPer la determinación de 17 α -OHP en forma sistematizada a toda la población de RNV, para la detección oportuna de HSC; la cobertura para HC es de 97.7%.

2001

Se efectúa la Gammagrafía Tiroidea en todos los casos confirmados de HC, manteniendo la misma cobertura.

Fuente: Área de Enfermería del Tamiz neonatal del INPer. Comité del Tamiz Neonatal del Instituto Nacional de Perinatología (COTAN-INPer). Coordinación Nacional del Programa para la Prevención del Retraso Mental producido por Hipotiroidismo Congénito.

D) Clasificación del Tamiz Neonatal

El Tamiz Neonatal se lleva a cabo mediante el análisis de 6 gotas de sangre recolectadas en papel filtro especial (tarjeta de Guthrie), se pueden detectar desde una hasta cerca de cincuenta enfermedades cuando se utiliza espectrometría de masas en tandem; lo que ha dado lugar a la clasificación del TN en "básico" y "ampliado".⁶

1. El TN BASICO incluye la detección de una a cinco enfermedades de mayor frecuencia o incidencia en cada país, la muestra puede tomarse del cordón umbilical o del talón del recién nacido.
2. El TN AMPLIADO se realiza en países desarrollados, usando también sangre en papel filtro obtenida por punción del talón, lo cual permite diagnosticar oportunamente mediante el análisis de las acilcarnitinas (tandem) errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, acidemias orgánicas y de la oxidación de los ácidos grasos, además de hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita y galactosemia.

E) Lineamientos del Programa de Tamiz Neonatal

El programa debe cumplir con lineamientos básicos y médicos adaptables a cada población, así como con aspectos sociales, éticos y legales.^{23,24}

a) INDICACIONES GENERALES

- Alta prevalencia de la enfermedad
- Posibilidades de tratamiento
- Disponibilidad económica

b) ELEMENTOS BASICOS

- Justificación ética y médica.
- Beneficio evidente para la población.
- Voluntad política y social para el apoyo económico.
- Personal motivado y entrenado.
- Organización e infraestructura adecuados.
- Método de tamizaje apropiado.
 - Transporte de muestras en condiciones especiales.
 - Procesamiento del mayor número de muestras posible.
 - Reporte de resultados a la brevedad.
- Capacidad de automatización.
- Control de calidad incluido en el procesamiento.
- Tratamiento oportuno.
- Seguimiento de los pacientes.
- Reajuste de acuerdo a las condiciones de cada país.

c) ELEMENTOS MEDICOS

Se adecuan de acuerdo a cada enfermedad:

- Pruebas confiables con una tasa baja de resultados falsos-negativos.
- Pruebas simples y de bajo costo.
- Resultados disponibles lo antes posible para poder iniciar tratamiento preventivo.
- Pruebas confirmatorias obligadas para la identificación de casos verdaderos-positivos y la eliminación de los falsos-positivos.
- El padecimiento debe ser de una naturaleza lo suficientemente deletérea, que sin tratamiento, ocasionaría secuelas o la muerte.
- Tratamientos efectivos disponibles que cambien en forma substancial la historia natural de la enfermedad.

d) ASPECTOS SOCIALES, ETICOS Y LEGALES ²⁵

Criterios de Wilson y Junger adaptados por la Organización Mundial de la Salud:

- Beneficio para la población con el diagnóstico temprano.
- Disponibilidad de un examen para el tamizaje.
- Establecimiento de un programa adecuado.
- Disponibilidad de tratamiento y prevención.

F) Hipotiroidismo Congénito

a) Aspectos clínicos

La Glándula Tiroides (GT) es una glándula de secreción interna situada en la parte anteroinferior del cuello; tiene forma de "H" y está configurada por dos lóbulos laterales verticales unidos por un istmo horizontal, situado a su vez a nivel de los cartilagos traqueales segundo y tercero. ^{26,27}

La principal función de la GT consiste en sintetizar a las hormonas **T4** (tiroxina) y **T3** (triyodotironina), requiriendo del yodo que participa en la síntesis de las mismas; una vez elaboradas, las hormonas se almacenan en forma de tiroglobulina en la luz del folículo hasta su liberación hacia las células del cuerpo. El tiroides está regulado por la hormona estimulante del tiroides o tirotropina (**TSH**), una glucoproteína producida y secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis, la cual activa la adenilciclasa del tiroides y determina la liberación de las hormonas tiroideas; la hormona tiroidea exógena o el aumento en su síntesis, inhibe la producción de TSH. ²⁶⁻²⁸

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno, estimulan la síntesis de las proteínas, favorecen el crecimiento y la diferenciación e intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos y de las vitaminas. ^{27,28}

b) Tiroides del feto y del Recién Nacido

La forma bilobular del tiroides fetal se reconoce desde la 7ma semana de gestación y la tiroglobulina comienza a sintetizarse a partir de la 4ta, el yodo queda atrapado de las 8

a las 10 semanas y la síntesis y secreción de T4 y T3 inician a partir de las 12 semanas.

26-28

La T4 sérica y TSH del feto aumentan progresivamente desde la mitad del embarazo y hasta el término del mismo. La T4 materna desempeña un papel importante en el desarrollo fetal, especialmente del cerebro, antes de que inicie la síntesis de hormonas tiroideas fetales; por lo que el feto de una madre hipotiroidea puede sufrir lesiones neurológicas, mientras que un feto hipotiroideo puede estar parcialmente protegido por la T4 materna hasta el momento del nacimiento.²⁸⁻³²

Al nacer se produce una liberación brusca de TSH, lo cual produce a su vez y en condiciones normales un incremento significativo de T4 en las primeras 4 horas de vida, para presentar nuevamente un descenso rápido de TSH en las siguientes 24 horas que continúa más lentamente durante otros 5 días; pequeñas cantidades de T4 atraviesan la placenta, pero no interfieren con el diagnóstico de **Hipotiroidismo Congénito** del RN.²⁸

c) Definición

El hipotiroidismo congénito es una alteración de la glándula tiroides debida a una producción insuficiente de hormona tiroidea o a un defecto en su receptor, la enfermedad puede manifestarse desde el nacimiento,^{27,28} sin embargo, si los síntomas aparecen después de un periodo de función tiroidea normal, la patología puede ser "adquirida" o deberse a uno de los déficit congénitos con manifestaciones tardías.²⁸

d) Frecuencia

México es un país con una frecuencia de HC de las más altas, reportándose en los últimos años entre 1: 2,693 (SSA, IMSS – Solidaridad) a 1: 3,600 (IMSS, ISSSTE); la frecuencia mundial oscila entre 1: 3,000 a 1: 4,000.³³⁻³⁵

e) Clasificación ^{27,28,36}

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

- Defecto en la embriogénesis tiroidea.
 - Agenesia (atireosis).
 - Disgenesia.
 1. Hipoplasia: Remanente de tiroides en posición normal.
 2. Ectopia: Glándula tiroidea ectópica o mal descendida.

- Error innato en la síntesis o metabolismo de la hormona (dishormonogénesis o bocio familiar)
 - Defecto en la captación de yodo.
 - Defecto en la organificación del yodo (oxidación).
 1. Con sordera.
 2. Sin sordera (Síndrome de Pendred).
 3. Defecto en la unión de las iodotirosinas.
 4. Defecto en la desyodación.
 - Generalizado.
 - Limitado a la glándula tiroides.
 - Limitado a los tejidos periféricos.
 5. Defectos en la síntesis de tiroglobulina.
 6. Bocio con calcificación.
 7. Resistencia tisular periférica a la hormona tiroidea.
 8. Falla en la respuesta de la glándula tiroides a TSH.

- Cretinismo bociógeno causado por ingesta materna de bociógenos.
- Deficiencia de yodo (bocio endémico).
- Hipotiroidismo neonatal transitorio.

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO Y TERCIARIO

- Deficiencia de la hormona estimulante del tiroides (TSH).
- Deficiencia de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

La causa más común de este tipo de hipotiroidismo es la tiroiditis linfocitaria; dicha enfermedad autoinmune puede formar parte de los síndromes poliglandulares como en el Síndrome de Down, Turner y Klinefelter.²⁸

f) Cuadro clínico

El hipotiroidismo congénito es más frecuente en el sexo femenino en una relación 2:1; ^{27,28} observándose mayor porcentaje en los prematuros (15%) en comparación con los de término (1 a 2 %), debido al retardo en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, estrés o exposición pre o postnatal al yodo.^{28,37,38}

Los síntomas de HC generalmente están ausentes en las primeras semanas de vida, por lo que en la mayoría de los casos el cuadro clínico característico es tardío:^{1,27,28}

Cuadro clínico inicial

- Asintomático (> 95% de los casos).
- Postmadurez e hipertrofia.
- Fontanela posterior amplia (> 0.5 x 0.5 cm).
- Dificultad respiratoria a la alimentación.
- Hipotermia e hipoactividad.
- Bradicardia y acrocianosis.
- Mixedema.
- Estreñimiento y distensión abdominal.

Cuadro clínico tardío

- Hipoactividad e hipotermia.
- Rechazo a la vía oral y estreñimiento.
- Macroglosia y mixedema.
- Episodios de apnea con respiración ruidosa debido al tamaño de la lengua.
- Llanto ronco.
- Piel y cabello secos.
- Hernia umbilical.

- Ictericia prolongada.
- Baja ganancia ponderal.
- Fontanela posterior amplia (> 1.0 cm).
- Pulso lento, soplos, cardiomegalia y derrame pericárdico asintomático.

De una manera esquemática, la sintomatología general de estos enfermos se agrupa en tres apartados: ^{26,28}

1. Retraso en el crecimiento y desarrollo: Desde del momento del nacimiento en los casos congénitos, y de la instalación del proceso en los adquiridos, el crecimiento longitudinal se afecta, pudiendo llegar a constituirse enanismos graves, secundario al retardo en el desarrollo y edad óseos de estos pacientes. La erupción dental también se retrasa, siendo los dientes frágiles, rompiéndose con facilidad, además de presentar constantemente caries. El punto de mayor importancia y que condiciona el pronóstico de la enfermedad es que la insuficiencia tiroidea interfiere con el desarrollo intelectual, en ocasiones en grado muy significativo; cuando la deficiencia de la hormona tiroidea es congénita, el deterioro mental es constante si no se inicia el tratamiento.

2. Síntomas dismórficos: El recién nacido presenta cráneo relativamente grande, cuello corto, tronco largo y miembros cortos, manteniendo a lo largo del tiempo las proporciones infantiles; tienen un aspecto musculoso, sobre todo a nivel de los miembros inferiores, resultando llamativa la hipertrofia de los gemelos (síndrome de Debré-Semelaigne). En conjunto impresionan como individuos toscos, con una cara hipoplásica, inexpresiva, frente estrecha, fruncida por surcos transversales, nariz chata, párpados tumefactos y labios gruesos, la boca a menudo está entreabierta, lo que permite apreciar una macroglosia. El cabello es grueso, áspero y con poco brillo. La piel es fría, seca y áspera, teniendo un tinte levemente amarillento y frecuentemente un aspecto marmóreo. A nivel abdominal suele haber hernia umbilical y finalmente las manos y los pies son en general anchos, cortos y toscos.

3. **Alteraciones funcionales:** Son numerosas y diversas; debido al mixedema submucoso que existe, es relativamente común que algunos pacientes, sobre todo los muy pequeños, respiren por la nariz en forma ruidosa, por la misma causa la voz y el llanto son bastante roncós. El apetito suele ser escaso y sufren de constipación. La frecuencia cardíaca es lenta, siendo bradipsíquicos e indiferentes con movimientos lentos. Los reflejos están disminuidos y los trazos en el EEG también son lentos.

Cuadro clínico del hipotiroidismo adquirido

Se observa normalmente en la adolescencia, sin embargo, puede aparecer en los dos primeros años de vida: ²⁸

- Disminución en la velocidad de crecimiento (suele ser la primera manifestación).
- Rendimiento escolar normal.
- Retardo en la maduración ósea.
- En niños pequeños puede haber galactorrea o pubertad pseudoprecoz (desarrollo mamario en niñas y macroorquidia en niños).
- Pubertad tardía en los adolescentes.

g) Aspectos genéticos

La herencia es generalmente esporádica, sin embargo, las alteraciones de la hormonogénesis tiroidea (bocio familiar), pueden ser de carácter autosómico recesivo con un riesgo de recurrencia en el siguiente embarazo del 25% y una frecuencia de 10 a 15%, debiéndose sospechar cuando existan antecedentes de consanguinidad. ^{1,28,36}

h) Diagnóstico

Es importante interrogar los antecedentes perinatales:

- Enfermedad tiroidea materna o familiar: Se ha asociado la disfunción tiroidea materna con secuelas neurológicas en el RN. ^{29,39-41}
- Fármacos administrados a la madre: Yodo, propiltiuracilo (dosis, tiempo y vía de administración), los cuales pueden causar hipotiroidismo neonatal transitorio. ^{27,28,41}

El Tamiz Neonatal es la prueba poblacional para la detección oportuna de HC, ^{6,42} el estudio bioquímico de tamizaje puede llevarse a cabo al determinar en la sangre del recién nacido los niveles de T4, TSH o ambas; lo ideal sería precisar la cantidad de las dos hormonas, sin embargo, es el sistema de mayor gasto económico por lo que es poco utilizado. ⁴³

La cuantificación única de T4 (niveles bajos sugieren hipotiroidismo) tiene la ventaja de identificar toda clase de hipotiroidismo (primarios, secundarios y terciarios), además de proporcionar muy pocos falsos negativos, sin embargo, reporta bastantes falsos positivos, lo que obliga a realizar una mayor cantidad de pruebas confirmatorias y visitas médicas posteriores, incrementando en forma significativa los costos. ⁴⁴

La determinación de la Hormona Estimulante de Tiroides (niveles elevados sugieren hipotiroidismo) es actualmente la prueba más procesada en México y a nivel mundial, siendo de utilidad en los recién nacidos asintomáticos, sin embargo, el HC de origen hipotalámico o hipofisario puede pasar desapercibido, así como el déficit de la proteína transportadora; sin embargo todas estas entidades son poco frecuentes, además de que por su escasa profundidad, pocas veces tienen graves repercusiones neurológicas. La medición de TSH ofrece las ventajas de ser más económica y tener un bajo número de falsos positivos. ^{17,45}

En los neonatos con datos clínicos se toma en forma simultánea el perfil tiroideo lo antes posible.

En México el Tamiz Neonatal para HC es de observancia obligatoria, estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, ATENCION A LA MUJER DURANTE EL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO Y DEL RECIEN NACIDO. ¹⁴

Las muestras se deben enviar al laboratorio correspondiente dentro de las primeras 24 horas siguientes, además de obtener los resultados a la brevedad y en un periodo no mayor de 7 días después de haber tomado la muestra; el reporte se interpreta de

acuerdo a los puntos de corte de cada laboratorio (**ver ruta crítica**), oscilan como resultados alterados los niveles de TSH >10 , >20 ó >25 $\mu\text{UI/ml}$, considerándose únicamente casos probables de HC, ^{36,46,47} a los cuales sería un error iniciarles tratamiento sin la prueba confirmatoria.

A los casos probables se les localiza inmediatamente para efectuarles el PERFIL TIROIDEO, se consideran CASOS COMPROBADOS los niveles de TSH > 5 $\mu\text{UI/ml}$ y T4 libre < 0.7 ng/dl (los valores pueden variar ligeramente según el laboratorio), los niveles fuera de estos rangos son "FALSOS POSITIVOS". ^{1,27,28,36,48}

A los CASOS COMPROBADOS se les efectúa además edad ósea y gammagrafía tiroidea, idealmente antes de iniciar el tratamiento para poder integrar el diagnóstico con la etiología y poder determinar si el paciente requiere o no tratamiento de por vida. ^{27,28,36,48}

i) Tratamiento

La levotiroxina (L-tiroxina) sódica por vía oral representa el tratamiento de elección; en los recién nacidos la dosis necesaria para producir una concentración de T4 en límite normal alto después de dos semanas de manejo es de 10 a 12 $\mu\text{g/kg/día}$ (Norma Oficial Mexicana); el tratamiento de estos pacientes debe ser instituido por el Pediatra Endocrinólogo. ^{1,27,28,36,49,50}

Los comprimidos de tiroxina NO se deben MEZCLAR con las fórmulas de proteína de soya ni el hierro, ya que fijan la T4 e impiden su absorción.²⁸

j) Seguimiento

Los niños con HC deben ser incluidos en los programas de Seguimiento Pediátrico y Endocrinológico de los Hospitales; el control mensual del crecimiento, desarrollo, así como los niveles de la hormona tiroidea se llevarán a cabo por los mismos especialistas. ^{14,27,28,36,51}

En las consultas periódicas y de acuerdo a los resultados del perfil tiroideo control, se reajustan las dosis del medicamento para mantener niveles de TSH $\leq 10 \mu\text{UI/ml}$ y T4 entre 7 a 11 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, ya que una dosis excesiva puede ocasionar craneosinostosis y alteraciones en el temperamento; además de prestar especial atención en cualquier déficit neurológico o del desarrollo.^{14,28}

El control y tratamiento del paciente debe continuarse y por ningún motivo suspenderse hasta que alcance una edad neurológica equivalente a los 2 años; en algunos lactantes entre los 2 y 3 años de vida, se puede interrumpir durante 3 a 4 semanas el tratamiento para excluir la posibilidad de un hipotiroidismo transitorio, una intensa elevación en los niveles de TSH establece el diagnóstico de hipotiroidismo permanente.^{14,28,36}

k) Pronóstico

Los pacientes que no se detectan y tratan oportunamente, desarrollan retraso mental; secuelas neurológicas con falta de coordinación, hipo o hipertonia, disminución de la capacidad de atención y problemas del habla; retardo en el crecimiento y sordera neurosensorial (20%), así como síntomas de hipometabolismo (estreñimiento, bradicardia y mixedema).^{1,28}

El daño neurológico secundario a HC es variable, en diferentes estudios se reporta un coeficiente intelectual (IQ) promedio de 80 en pacientes no tratados, sin embargo, el grado de discapacidad se relaciona además con la causa del hipotiroidismo.^{1-3,28,36,52}

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Perinatología es un Hospital de Tercer Nivel de atención y Centro de Referencia de Embarazos de Alto Riesgo con diversas patologías (endocrinas, autoinmunes, cardiovasculares, hematológicas, neumopatías, neuropatías, nefropatías, enfermedades de transmisión sexual, embarazos con productos múltiples y madres adolescentes, entre otras) observándose una frecuencia de Hipotiroidismo Congénito más alta que la nacional, ²¹ por lo que resulta de suma importancia el estudio de este grupo de población para determinar los factores de riesgo inherentes a la misma. Se incluye en el presente estudio la recopilación de 5 años consecutivos completos, 1997 al 2001, utilizando los datos registrados en la Coordinación del Programa del Tamiz Neonatal del INPer y en los expedientes clínicos de los casos positivos.

V. JUSTIFICACIÓN

El Hipotiroidismo Congénito que no es detectado y tratado en forma temprana puede producir graves secuelas neurológicas, ¹⁻³ por lo que el periodo neonatal es determinante para el diagnóstico precoz e inicio del manejo temprano, ^{27,28,36,49,50} pudiendo incidir de esta manera substancialmente en las expectativas de calidad de vida del recién nacido; ^{1,28} siendo de suma importancia el diagnóstico oportuno; así como también la identificación de la población con factores de riesgo con el fin de enfatizar el estudio en la misma y poder proporcionar el manejo adecuado con el evidente costo/beneficio. ^{4,5}

VI. OBJETIVOS

A) General

- Determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito en la población de una Institución de Tercer Nivel de atención.

B) Específicos

- Señalar la cobertura lograda desde 1997 al 2001.
- Indicar la frecuencia de casos de Hipotiroidismo Congénito detectados por año en nuestra Institución.
- Describir las características específicas de la población de Recién Nacidos con Hipotiroidismo Congénito del INPer.

VII. MATERIAL Y METODOS

a) Diseño del estudio

Serie de casos consecutivos, no aleatorizados

Retrospectivo

Descriptivo

b) Lugar

Instituto Nacional de Perinatología

c) Duración

Enero de 1997 a Diciembre de 2001

d) Universo

Todos los recién nacidos vivos del Instituto Nacional de Perinatología dentro del periodo de estudio, independientemente de la vía de nacimiento, edad gestacional o enfermedad materna.

d) Unidades de observación

Expedientes clínicos

e) Tamaño de la muestra

No se requiere

f) Métodos de muestreo

Desde enero de 1997 y hasta diciembre del 2001 se efectuó el tamiz neonatal en 24,006 recién nacidos, mediante la técnica de 6 gotas de sangre sobre papel filtro (Schleicher y Schuell No, 903) por punción del talón entre las 48 horas de vida y antes del mes de edad.^{15,46}

Se hizo la determinación de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) por el método de ensayo inmunoenzimático "ELISA"; utilizando dos productos comerciales de acuerdo a lo provisto por la Coordinación Nacional del Programa; de 1997 a 1999 (ICN Pharmaceuticals, Inc) y en el 2000 y 2001 (Labsystems Oy) considerándose casos probables de Hipotiroidismo Congénito los niveles $> 20 \mu\text{UI/ml}$ y $> 10 \mu\text{UI/ml}$ respectivamente. ^{17,45} El control de calidad externo del laboratorio se supervisó en la Coordinación Nacional del Programa de Tamiz Neonatal de la Secretaría de Salud y el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta. ^{46,47}

Las pruebas confirmatorias fueron obtenidas en suero, comprobándose el diagnóstico de HC con TSH $> 5 \mu\text{UI/ml}$ y T4 libre $< 0.7 \text{ ng/dl}$, cuando fue posible se efectuó la gammagrafía tiroidea. ^{1,27,28,36,48}

El tratamiento se inició antes del mes de edad con $10 - 12 \mu\text{g}$ de L-tiroxina/kg/día. ^{1,27,28,36,49,50} Los pacientes fueron incluidos en los Programas de Seguimiento Endocrinológico y/o Pediátrico del Instituto. ^{14,27,28,36,51}

g) Criterios de inclusión

Todos los RNV en el INPer con el Tamiz Neonatal para la detección de Hipotiroidismo Congénito

h) Criterios de no inclusión

Muerte neonatal temprana dentro de las primeras 48 horas de vida

i) Criterios de exclusión

RNV que se trasladan a otra institución antes de las 48 horas de vida

j) Variables en estudio

- Variables independientes

Patología materna: El término incluye un grupo heterogéneo de padecimientos que pueden presentarse antes o durante el embarazo, pudiendo afectar en diverso grado

al feto.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: P: Presente; A: Ausente

Edad gestacional: Expresada como la valoración en semanas de la edad gestacional (SEG) por fecha de la última menstruación o por la exploración física de Capurro o Ballard.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: Pretérmino: igual o menor a 36.6 SEG; Término: 37.0 a 41.6 SEG; Postérmino: igual o mayor a 42.0 SEG.

Sexo: Se asigna al momento del nacimiento

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: F: Femenino; M: Masculino

Patología neonatal: Es la condición de morbilidad del RN presente durante su estancia en el Instituto

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: P: Presente; A: Ausente

Secuelas neurológicas: Es el daño del sistema nervioso central diagnosticado durante el Seguimiento Pediátrico de los pacientes y clasificado en diverso grado.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: P: Presente; A: Ausente

- Variable dependiente

Hipotiroidismo congénito: Alteración de la glándula tiroidea debida a una producción insuficiente de la hormona tiroidea o a un defecto en su receptor.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de medición: P: Presente; A: Ausente

k) Recolección de datos

Los resultados se obtuvieron de los expedientes clínicos de los casos reportados positivos y confirmados, tomados del archivo clínico del Instituto Nacional de Perinatología y realizándose una base de datos.

l) Análisis estadístico

Para la descripción del estudio se utilizaron frecuencias, proporciones y porcentajes.

Tablas y gráficas

m) Recursos

- **Humanos**

Residente de V año de Neonatología

Enfermeras del área de Tamiz Neonatal

Químicos de Laboratorio de Inmunología

Médico Adscrito de la Subdirección de Neonatología

Médico Adscrito del Departamento de Endocrinología

Radiólogo del Instituto Nacional de Pediatría

- **Materiales**

Papel filtro Schleicher & Schuell (S&S 903)

Lancetas estériles (Biodist)

Reactivos para la determinación de la Hormona Estimulante de Tiroides por el método de ensayo inmunoenzimático "ELISA"

Homogeneizador de microplacas

Lavador automático de microplacas

Fotocolorímetro automatizado

n) Aspectos éticos

Investigación con riesgo mínimo, no requiere carta de consentimiento de los padres; el TN para HC es una prueba obligatoria, incluido en la Norma Oficial Mexicana. ¹⁴

VIII. RESULTADOS

La cobertura global alcanzada durante los 5 años fue del 96.0% (25,014 RNV) (Tabla 1), detectándose 23 casos de hipotiroidismo congénito con una frecuencia de 1: 1,043 RNV (Tabla 2).

Quince (0.652) de los 23 embarazos fueron de madres sanas y 8 (0.348) con patología (4 hipertiroideas, 1 hipotiroidea, 1 Diabetes Mellitus IIB, 1 Diabetes gestacional y 1 asmática). Dieciocho (0.783) de los neonatos enfermos fueron RN de término y 5 (0.217) prematuros, uno de éstos fue cuatrillizo. Doce (0.522) de los RN correspondieron al sexo femenino y 11 (0.478) al masculino. Once (0.478) de los RN no presentaron patología al nacimiento y 12 (0,522) requirieron cuidados especiales (7 hiperbilirrubinemia, 2 neumonía congénita, 2 hipoglicemia, 1 taquipnea transitoria del RN) (Tablas 3, 4, 5 y 6).

La gammagrafía tiroidea fue efectuada únicamente en 10 pacientes (siendo referidos a otro hospital para su realización), 2 resultaron normales, 4 nódulos ectópicos, 3 agenesias tiroideas y una sospecha de dishomonogénesis.

De los 23 RN, 18 (0.783) se incluyeron en el Programa de Seguimiento Pediátrico del Hospital, 3 (0.130) únicamente en el Seguimiento Endocrinológico y 2 (0.087) en otros Hospitales del Sector Salud. De los 21 RN con seguimiento 17 (0.808) son sanos, uno (0.048) tiene el diagnóstico de retraso psicomotor con hemorragia intraventricular grado III, uno (0.048) hipoacusia izquierda periférica, uno (0.048) leve retraso psicomotor y uno (0.048) disfunción auditiva bilateral.

IX. DISCUSION

La cobertura alcanzada en el presente estudio para el tamizaje de Hipotiroidismo Congénito es mucho más alta que la nacional (90.0%),^{13,33} encontrándose el Instituto Nacional de Perinatología al nivel de los países desarrollados (> 95.0%),¹² debido probablemente a las estrategias utilizadas en el hospital durante los últimos años.^{18,19}

La frecuencia de HC en la población del Instituto (1: 1,043) ha sido en los últimos 5 años casi 3 veces mayor que la reportada en el país (1: 2,2,693 RNV),^{33,34} debido a que la población es seleccionada con patologías de alto riesgo materno y fetal. Se observa la enfermedad tiroidea materna en una proporción mayor (0.625) en relación con las demás patologías, lo cual se hace evidente en sus productos.^{27-29,39-41}

No hubo diferencias entre sexos, en contraposición con lo reportado por la literatura en que se refiere predominio del femenino con una relación 2:1,²⁷⁻²⁸ reflejándose en los datos obtenidos en el presente estudio una relación casi igual 1:1.

La proporción de prematuros hipotiroideos (0.217) fue mayor en relación a las estadísticas internacionales (0,150), posiblemente por la población seleccionada y el número de RN que ingresa a las Terapias Neonatales, encontrándose con mayor riesgo al estrés y exposición a productos yodados.^{27-28,41}

El número de RN que ingresa a las Terapias Neonatales es más alto en relación con todos los del hospital (52.1% vs 30.0%); aunándose a los factores de riesgo la patología materna en forma significativa.^{27-29,39-41}

Se aprecia en forma predominante la hiperbilirrubinemia (0.583) como patología al nacimiento, lo cual coincide con uno de los aspectos evidentes del cuadro clínico del Hipotiroidismo Congénito.²⁸⁻²⁸

La prevención del retraso mental secundario a HC con el diagnóstico oportuno y tratamiento temprano, se ven reflejados en el número total de neonatos sanos (0.808), siendo esto muy importante, ya que por cada mes de retraso en la terapéutica, se pierden 7 puntos en promedio del coeficiente intelectual.^{1-3,28,36,52}

Las secuelas neurológicas se presentaron en forma predominante en los pacientes pretérmino, tres de cuatro (0.750), lo cual es un factor de riesgo agregado para las mismas. El único paciente gravemente afectado tiene retraso psicomotor secundario a la hemorragia intraventricular G III con 28 semanas de edad gestacional; los que presentaron alteración auditiva y leve retraso psicomotor se encuentran en rehabilitación, todos en la actualidad están incluidos en Los Programas de Seguimiento del Instituto.

El presente trabajo impulsa a incrementar en lo posible la cobertura del Programa de Tamiz Neonatal en los Hospitales con Embarazos de Alto Riesgo, debido a la alta frecuencia con que se presenta el HC; justificándose en casos especiales como RN con riesgo de muerte neonatal o transfusiones tempranas, el tomar muestras basales de cordón umbilical, ya que el TN es un estudio importante y de ayuda diagnóstica en los RN con pronóstico desfavorable,⁵³ además de incluir la gammagrafía tiroidea y los Seguimientos Endocrinológico y Pediátrico en toda la población diagnosticada.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; 98: 473-501.
2. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 1988; 24: 6-8.
3. Tillotson S, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *Br Med J* 1994; 309: 440-5.
4. Programa para la Prevención del Retraso Mental Producido por Hipotiroidismo Congénito. México: Secretaría de Salud; Reseña Testimonial 1988-1994: 291-94.
5. Leutwyler K. The price of prevention. *Sci Am* 1995; 10: 122-9.
6. Vela-Amieva M, Jiménez-Sánchez G, Cicerón-Arellano I, Velázquez-Arellano A. Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo: el tamiz neonatal. *PAC* 1998; (P1 - Pt D); 28.
7. Cerone R, Caruso E, editores. Proceedings of the fifth Meeting of the International Society for Neonatal Screening; 2002 Jun 26-29; Génova. Génova: Algraphy, 2002.
8. Takasugi N, Naruse H, editores. New trends in neonatal screening. Proceedings of the first Asian Pacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening; 1993 Jun 21-23; Sapporo. Sapporo: Hokkaido University Press, 1994.
9. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86: 670-4.

10. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4332-4.
11. Velázquez A. Neonatal screening in countries with socioeconomic developmental problems: results of an international inquiry. En: Farriaux J-P, Dhont J-L, editores. *New horizons in neonatal screening*. New York: Elsevier, 1994: 301-3.
12. Stockholm Convention Bureau, editores. *Proceedings of the Fourth Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1999 Jun 13-16; Estocolmo. Estocolmo: Elanders Gotab, 1999.
13. Cornejo EV, Raimann BE, Colombo CM, editores. *Memorias del Segundo Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal*; 1999 Oct 24-27; Santiago de Chile. Santiago de Chile: Caupolican, 1999.
14. Norma Oficial Mexicana. *Atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para la prestación del servicio*. México: Diario Oficial de la Federación. Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos; 1995 ene. NOM-007-SSA2-1993.
15. Guthrie R, Susie A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
16. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine determination in dried blood by radioimmunoassay. A screening method for neonatal hypothyroidism? *Union Med Can* 1973; 102: 2062-4.
17. Naruse H. *Developmental of neonatal screening in Japan*. Tokio: Tokio Institute of Medical Science, Kyorin University; 1995 Feb.

18. Granados-Cepeda ML. Comité del Tamiz Neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología (COTAN-INPer). México. D.F: Instituto Nacional de Perinatología; 1988.
19. Granados-Cepeda ML, Dámaso-Ortiz B, Lara-Sánchez J. Memorias del Cuarto Curso-Taller de Tamiz Neonatal; 2002 Sep 4-6; México. D.F: Instituto Nacional de Perinatología, 2002.
20. Casanueva E, Abarca R, Jiménez A, Lorenzana S, Palomino C, Sánchez B, y col. Programa de prevención del retardo mental por tamiz neonatal. Estrategias para optimizar la cobertura. *Perinatol Reprod Hum* 1988; 2: 149-54.
21. Dámaso-Ortiz B, San Pedro-Suárez MC, Figueroa-Damián R, López-García R. Examen de tamiz neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 244-8.
22. Chau-Chang JVA, Granados-Cepeda ML. Frecuencia de hiperplasia suprarrenal congénita en el Instituto Nacional de Perinatología. Tesis, Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., 2000.
23. Buist NRM, et al. The practitioner's role in newborn screening. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 199.
24. Mamunes P. Newborn screening test. *Pediatr Clin North Am* 1980; 27: 733.
25. World Health Organization. Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Service. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics. Geneva, 1997.
26. Casado de Frías E, Ruibal-Francisco JL, Bueno-Lozano G. Glándula tiroidea. En: Rodríguez-Weber MA, Gamboa-Marrufo JD, Arnaiz-Toledo CJ, Escobar-Picasso E,

- Aparicio-Frías E, editores. Temas de pediatría: endocrinología. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 1998: 59-90.
27. Kalhan SC, Saker F. Metabolic and endocrine disorders. En: Fanaroff AA, Martin RJ, editores. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 6th ed. St. Louis: Mosby, 1997: vol 2: 1439-1563.
 28. LaFranchi S. Transtornos de la glándula tiroidea. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. Nelson tratado de pediatría. 16th ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2001: vol II: 1850-9.
 29. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Hornsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3561-6.
 30. Pop VJ, Kuijpers JS, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50: 149-55.
 31. Haddow JE, Palomaki GH, Allan WC, Williams JF, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341: 549-55.
 32. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid 1999; 9: 631-5.
 33. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. J Med Screen 1999; 6: 77-9.

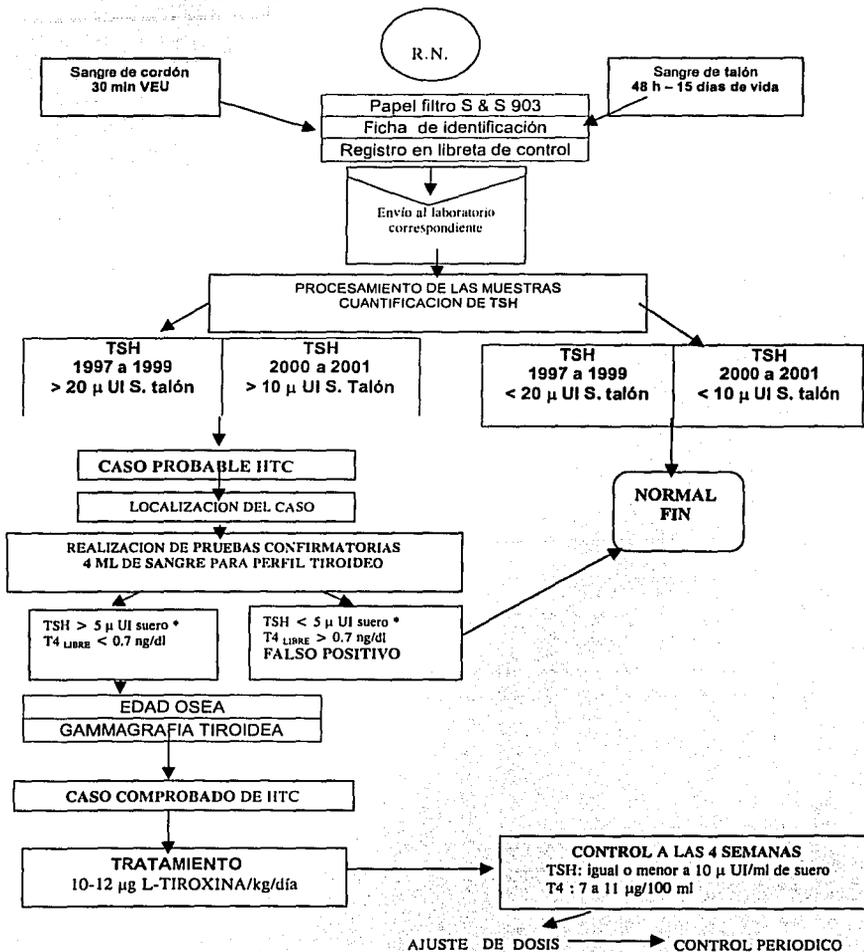
34. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, editores. Memorias del Tercer Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal; 2001 Oct 21-24; Cartagena. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana, 2001.
35. Kleyy M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (suppl 4): 19: 23.
36. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
37. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams C, Cowger K, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1147-51.
38. Fisher DA. Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999; 9: 715-20.
39. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-130.
40. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 2001; 8: 18-20.
41. Galway AB, Burrow GN. Endocrine disorders in pregnancy. En: Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Petrie RH, editores. *Medicine of the fetus & mother*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992: vol 2: 1021-49.

42. Rapaport R. Congenital hypothyroidism: expanding the spectrum. *J Pediatr* 2000; 136: 10-12.
43. Dussault JH, Mitchell ML. Regional screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants with filter paper spot T4-TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 32: 567-9.
44. Kwon C, Farrel P. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 714-8.
45. Illig R, Torresani T. TSH determination in dried blood: a reliable, efficient, and inexpensive method for neonatal thyroid screening. En: Burrow GN, Dussault JH, editores. *Neonatal thyroid screening*. New York: Raven Press, 1980: 87-94.
46. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Blood collection on filter paper for neonatal screening programs: approved standard. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards 1992. NCCLS Publication LA4-A2.
47. Elvers LH, Loeber JG. The need for standardized bloodspot TSH – calibrators in congenital hypothyroidism screening. *Early Hum Dev* 1996; 45: 179-90.
48. Muir A, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988; 142: 214-6.
49. Germak JA, Foley TP Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 117: 211-9.
50. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Shrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-7.

51. Kobistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JM, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124: 903-9.
52. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 273-4.
53. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases on inherited disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1995: 327-400.

XI. TABLAS Y GRAFICAS

RUTA CRITICA PARA EL DIAGNOSTICO OPORTUNO DE HC



* Los valores de las pruebas de función tiroidea pueden variar ligeramente según el laboratorio

FUENTE: PROGRAMA PARA LA PREVENCIÓN DEL RETRASO MENTAL PRODUCIDO POR HIPOTIROIDISMO CONGENITO

TABLAS 1 y 2

PORCENTAJE ANUAL DE EXAMENES DE TAMIZ NEONATAL PARA HIPOTIROIDISMO CONGENITO EFECTUADOS EN EL INSTITUTO

AÑO	NACIDOS VIVOS	No. EXAMENES	COBERTURA %
1997	5,303	4,900	92.4
1998	4,646	4,349	93.6
1999	4,919	4,844	98.4
2000	5,009	4,894	97.7
2001	5,137	5,019	97.7
GLOBAL	25,014	24,006	96.0

CASOS DETECTADOS DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN EL INSTITUTO CON LAS FRECUENCIAS RESPECTIVAS

AÑO	No. EXAMENES	CASOS	FRECUENCIA
1997	4,900	7	1:700
1998	4,349	5	1:870
1999	4,844	4	1:1,211
2000	4,894	3	1:1,631
2001	5,019	4	1:1,255
GLOBAL	24,006	23	1:1,043

TABLAS 3 y 4

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION DE 23 RECIEN NACIDOS CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN EL INSTITUTO

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
PATOLOGIA MATERNA	NO	Hipertiroidica	NO	NO	Diabetes Mellitus IIB	NO
MADUREZ DEL RN	Pretérmino	Término	Término	Término	Término	Término
SEXO	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
PATOLOGIA NEONATAL	Neumonía Congénita	NO	Hiperbilirrubinemia	NO	NO	NO
SECUELAS NEUROLOGICAS	Retraso psicomotor	NO	NO	NO	NO	NO

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11*	Paciente 12
PATOLOGIA MATERNA	NO	Hiper-Tiroidea	NO	NO	NO	Asmática
MADUREZ DEL RN	Término	Término	Término	Término	Término	Pretérmino
SEXO	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
PATOLOGIA NEONATAL	NO	Hiperbilirrubinemia	Hipoglucemia	NO	NO	Hiperbilirrubinemia
SECUELAS NEUROLOGICAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO

*Paciente tratado en otro Hospital del Sector Salud.

TABLAS 5 y 6

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE 23 RECIEN NACIDOS CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN EL INSTITUTO

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION	Paciente 13	Paciente 14	Paciente 15	Paciente 16	Paciente 17*	Paciente 18
PATOLOGIA MATERNA	NO	NO	Hipotiroidica	NO	NO	Hipertiroidica
MADUREZ DEL RN	Término	Término	Término	Término	Término	Pretérmino
SEXO	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino
PATOLOGIA NEONATAL	NO	NO	NO	Hipoglicemia	Hiperbilirrubinemia	Hiperbilirrubinemia
SECUELAS NEUROLOGICAS	NO	Hipoacusia izquierda periférica	NO	NO	NO	Leve retraso psicomotor

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION	Paciente 19	Paciente 20	Paciente 21	Paciente 22	Paciente 23
PATOLOGIA MATERNA	Hipertiroidica	NO	Diabetes gestacional	NO	NO
MADUREZ DEL RN	Pretérmino	Término	Término	Pretérmino	Término
SEXO	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
PATOLOGIA NEONATAL	Hiperbilirrubinemia	Hiperbilirrubinemia	Síndrome de adaptación pulmonar	Neumonía congénita	NO
SECUELAS NEUROLOGICAS	Probable disfunción auditiva bilateral	NO	NO	NO	NO

*Paciente tratado en otro Hospital del Sector Salud.