



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA.**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. MAQUEDA TENORIO SILVIA ELENA**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. ESTHER LOMBARDO ABURTO**

**ASESORES METODOLÓGICOS
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



Ciudad de México

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



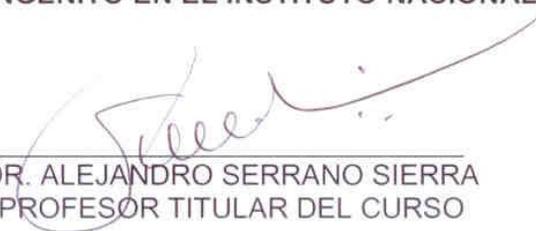
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.



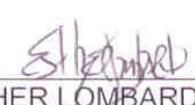
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. ESTHER LOMBARDO ABURTO
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO
QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN
CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

**TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

Alumno: Silvia Elena Maqueda Tenorio

Tutor: Dra. Esther Lombardo Aburto

Asesores metodológicos: Dra. Patricia Cravioto

Fis. Mat. Fernando Galván Castillo

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
3. JUSTIFICACIÓN.....	22
4. OBJETIVOS.....	23
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
7. RESULTADOS.....	33
8. DISCUSIÓN.....	53
9. CONCLUSIONES.....	55
10. BIBLIOGRAFÍA.....	56
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	59

1 ANTECEDENTES

1.1 Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más frecuente de discapacidad intelectual prevenible y la enfermedad endocrinológica más frecuente en los recién nacidos y lactantes menores, se define como un trastorno en donde hay una alteración en el funcionamiento, síntesis, almacenamiento y/o producción de hormonas tiroideas al nacimiento.¹

La enfermedad es conocida desde hace más de dos siglos, en la época de Paracelso, conocida como cretinismo y caracterizada por retardo en el crecimiento y neurodesarrollo. En el año de 1850 Curling describió el primer niño con manifestaciones de hipotiroidismo congénito asociado a la ausencia de la glándula tiroidea en la autopsia.² Osler relacionó que la deficiencia de la función tiroidea estaba asociada a cretinismo esporádico.

En el año de 1944, Bruchy y McCune, describieron que el retraso en el desarrollo mental de niños con hipotiroidismo congénito se podría prevenir con tratamiento adecuado, pero fue hasta el año 1972 cuando Klein y colaboradores documentaron que el inicio del tratamiento antes de los 3 meses de edad mejora el pronóstico neurológico. En la década de los 70 se inició el programa de tamiz neonatal en Canadá, para la detección temprana y prevención en el retardo del neurodesarrollo.³

4

La glándula tiroidea se desarrolla a partir de un divertículo de una invaginación de endodermo, situado en el piso de la faringe entre la primera y segunda bolsa faríngea desde las 4 semanas de gestación. A la séptima semana de gestación la glándula se encuentra ya diferenciada con 2 lóbulos los cuales se encuentran unidos con un istmo central. A finales del primer trimestre e inicio del cuarto mes se acumula el coloide y se forma como tal el folículo tiroideo.⁴ Hacia la semana 14 de gestación tiene la capacidad de sintetizar hormonas tiroideas y en la semana 29, tiroglobulina.

A nivel prenatal la secreción de la hormona tiroidea se incrementa con rapidez como resultado de un aumento en la función del eje hipotálamo-hipófisis tiroideas.

La hipófisis podrá formar y segregar hormona estimulante de tiroideas (TSH) desde la semana 10 a 12, madurando este proceso en las semanas 18 a 26 cuando la hormona liberadora de tirotropina (TRH) es efectiva para la síntesis de TSH. ⁵

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina que estimula a la hipófisis para la secreción de hormona estimulante de tiroideas la cual estimula el crecimiento tiroideo, la síntesis y secreción de triyodotironina (T3) y fundamentalmente de tiroxina (T4), las cuales circulan unidas a proteínas y entran a los tejidos periféricos gracias a las deiodinasas.

En los tejidos periféricos, las hormonas tiroideas actúan uniéndose a receptores específicos en el DNA (TR α 1, TR β 1, TR β 2, TR β 3) en donde actúan regulando la tasa de transcripción de genes, la cual se ejerce a nivel del núcleo celular mediante la regulación de la transcripción, teniendo como resultado el control de la expresión regional y temporal de un gran número de genes que participan en numerosos procesos fisiológicos^{6, 7}

Al nacimiento se produce un aumento secretor de TRH, provocando un incremento secundario en los niveles de TSH, durante las primeras 24 horas de vida, motivo por lo que el tamizaje se realiza a las 72 horas de vida. Por otro lado, la elevación de la TSH da lugar a un aumento en la captación y la sensibilidad al yodo radiactivo y al yodo contaminante, siendo esta la causa de contraindicación del uso de antisépticos yodados en el periodo neonatal.

1.2 Epidemiología

A nivel mundial, la incidencia del hipotiroidismo congénito previo al inicio del tamizaje neonatal era de 1:7,000-1:10,000, con la implementación del tamizaje la incidencia disminuyó a 1:3,000 a 1:4,000. ²

Harris y Pass realizaron un estudio retrospectivo de 1978 al 2005 en el Estado de Nueva York, Estados Unidos, en donde detectan una mayor incidencia en el tiempo de hipotiroidismo sin encontrar una causa directa.⁹

La incidencia del hipotiroidismo congénito presenta variaciones en la frecuencia geográfica y poblacional (raza y género). En el mismo estudio, las niñas presentaron una mayor incidencia del 10% que los niños; la población infantil asiática tiene 65% mayor probabilidad de presentarla y la población infantil negra tiene la menor incidencia (los de raza blanca tienen 5%, los hispanos tienen 22%).⁸

Otro estudio realizado en Francia durante 20 años reportó una incidencia en 1:10,000, y en la población griega chipriota se registra en 1:800.⁹

Una característica epidemiológica del hipotiroidismo congénito primario, es que el sexo femenino predomina, sin embargo, no se sabe con exactitud si las mujeres son más susceptibles de desarrollarlo o si los fetos femeninos con hipotiroidismo tienen mayor sobrevivencia uterina comparada con los masculinos.^{8,9}

En México se estima una incidencia de 1:2,400 nacidos vivos.¹⁰ Existen reportados dos estudios epidemiológicos de hipotiroidismo congénito. El primero realizado por el Dr. Rendón et al. en el Instituto Mexicano del Seguro Social que reporta una incidencia de 4.3 x 10,000 recién nacidos, con una cobertura del 95%¹¹. El segundo realizado por la Dra. Vela-Amieva a nivel de la Secretaría de Salud de tipo transversal en el año 2001 al 2002 con una prevalencia de 4.12 x 10,000 recién nacidos, predominando el sexo femenino (66.84%).

Se reportan diferencias en los estados con una mayor prevalencia en Quintana Roo (8.13 x 10,000 recién nacidos) y mínima en Sinaloa (0.62 X 10,000). En relación a su etiología, predominó la disgenesia tiroidea (57.46% tiroides ectópicas, 35.91% agenesias tiroideas) y en menor porcentaje los defectos de la función de las hormonas tiroideas con un 6.63%.

El tiempo para iniciar el tratamiento sustitutivo tuvo variaciones, el Estado de Nuevo León lo inició en el tiempo más corto con una edad promedio 24.5 días y el Estado de Morelos con el mayor retraso de 106 días.¹²

El Instituto Nacional de Pediatría, en el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo reporta que de cada 10,000 recién nacidos a los que se les realizó tamiz neonatal, 5 niños presentan la enfermedad, 28 son sospechosos y siete de ellos son femeninos. La disgenesia tiroidea es la forma más común de la enfermedad (90%) ya sean ectopias tiroideas o agenesia de la glándula.¹³

1.3 Etiología.

El hipotiroidismo congénito se clasifica, según su etiología en primario, central o periférico. Los dos primeros a su vez pueden dividirse en permanente o transitorio.

Tabla 1. Etiología de hipotiroidismo congénito

Hipotiroidismo congénito primario	Hipotiroidismo congénito central	Hipotiroidismo congénito periférico
Permanente -Disgenesias tiroideas -Dishormonogénesis	Permanente -Déficit de TRH -Deficiencia aislada de TSH -Panhipopituitarismo	Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas. Defectos en el transporte de las hormonas tiroideas
Transitorio -Iatrogenia - Déficit de yodo -Inmunológico -Genético	Transitorio -Recién nacido prematuro -Recién nacido hijo de madre hipertiroidea con enfermedad de Graves	

Bibliografía usada: Grob L Francisca, Martínez-Aguayo Alejandro. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2012 Oct [citado 2017 Mayo 13]; 83(5): 482-491.

E Mayayo Dehesa. Hipotiroidismo y bocio. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2011;1:150-65

1.3.1 Hipotiroidismo congénito primario.

En este grupo se engloban aquellas patologías en donde hay afección directamente en la glándula tiroidea. Se clasifican en permanentes y transitorias.

- Permanentes

Disgenesia tiroidea:

Son las responsables del 80-90% de la causa de hipotiroidismo congénito, con una frecuencia de aparición de 1:4000 con predominio del sexo femenino y son de carácter esporádico.¹⁴ Se definen como alteraciones del desarrollo embrionario de la glándula tiroidea. Se dividen en tres grupos: agenesia o atirosis (10%); hipoplasia (20%), y la ectopia (40-60%).¹⁵

Dishormonogénesis:

La dishormonogénesis tiroidea constituye el 10-15% del hipotiroidismo congénito permanente, con una frecuencia de 1:40,000 nacidos vivos. Es un grupo heterogéneo de errores congénitos hereditarios de forma autosómica recesiva, que consisten en bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas¹⁶

A continuación se enlistan los errores congénitos con su frecuencia de aparición.

a) Defectos de captación y transporte de yodo.

b) Defectos de la organificación del yodo:

1) Defecto de tiroperoxidasa (TPO) 1:66,000 a 1:177,000

2) Defecto en el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H₂O₂)
1:44,000.

3) Defecto de Pendrina. 1: 50,000

c) Defectos de la síntesis de tiroglobulina (Tg). 1:67,000 a 1:71,000

d) Defectos de desyodación (raro)

e) Defectos de respuesta o insensibilidad a la TSH.

- Transitorio

Representa el 10%, con normalización de la función tiroidea, en tiempo variable, las causas pueden ser por:

Iatrogenia: exceso de yodo (Efecto Wolff- Chaikoff) y fármacos antitiroideos administrados durante el embarazo.

El efecto Wolff-Chaikoff es el exceso de yodo el cual produce inhibición de la yodación de la tiroglobulina, con disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y aumento consiguiente de la TSH.

Déficit de yodo: Varía la prevalencia en relación a la zona geográfica, afecta más a la los recién nacidos prematuros.

Inmunitarias: Debido al paso de anticuerpos maternos transplacentarios entre los que se encuentran: antitiroglobulina, antimicrosomales, anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH.

Genético: Mutaciones del gen DUOX2/THOX2 pueden causar hipotiroidismo congénito transitorio o permanente.¹⁰

1.3.2 Hipotiroidismo Central

Se define como la disminución de total o parcial de la síntesis, secreción o bioactividad de la TSH, teniendo como resultado la falta del estímulo sobre la glándula tiroides, teniendo una prevalencia de 1:16,000 recién nacidos y una incidencia de 1 en 31,000 neonatos.¹⁷ Se puede clasificar en permanente y transitorio.

- Permanente

Defecto de la subunidad beta de TSH: Se trata de la causa más frecuente dentro del hipotiroidismo congénito central, siendo una mutación de herencia autosómica recesiva, la afección se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1, en donde se han identificado 6 mutaciones homocigotas.¹¹

Déficit de TRH: Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva, por mutaciones en el gen receptor de TRH.

Panhipopituitarismo: Puede ser esporádico o genético.

- Transitorio

En este grupo se engloban:

Los recién nacidos pretérmino por la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas y los hijos de madre con enfermedad de Graves.¹⁰

1.3.3 Hipotiroidismo Periférico

Se define como un déficit permanente de hormonas tiroideas presente desde el nacimiento, consecuencia de defectos periféricos en el metabolismo de las hormonas tiroideas. Se desconoce la prevalencia⁸. Puede ser causado por:

Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas

Se define como disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. La gran mayoría de los casos se deben a mutaciones en el gen Thyroid Hormone Receptor Beta (THRB). Existe también una forma clínica de resistencia de causa desconocida.²

Defectos en el transporte de las hormonas tiroideas, el más conocido en este grupo, es el síndrome de AllanHerndon-Dudley, el cual se define como alteración neurológica ligada al cromosoma X, presenta mutaciones en el transportador de T3 y T4 MCT8.¹⁸

Defecto del metabolismo de las hormonas tiroideas con afectación al gen SECISBP2.

1.4 Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas al nacimiento solo se encuentran presentes en el 3-5% de los recién nacidos con la enfermedad, esto se debe al paso de hormonas tiroideas maternas durante la gestación a través de la placenta, lo que protege al

feto, siempre y cuando la madre no tenga deficiencia en la síntesis o producción de las hormonas tiroideas.

Los niños que no fueron diagnosticados por tamizaje, lo harán después del 2°-3° mes de vida. Por lo tanto, es importante tomar en consideración los siguientes antecedentes y manifestaciones clínicas al nacimiento como “focos rojos” que nos pueden hacer sospechar hipotiroidismo congénito.

- Antecedentes: edad gestacional superior a 41 semanas de gestación (20%), peso al nacimiento sobre el percentil 90 (30%).¹⁹

- Manifestaciones clínicas: letargia, macrosomía, hipotermia, piel marmórea y fría, hirsutismo en la frente, fontanela posterior amplia (mayor de 5 mm), retraso en la evacuación del meconio, bocio y bradicardia.

Posterior al mes sin tratamiento sustitutivo: fascies tosca inexpresiva, párpados y labios gruesos, nariz corta con base deprimido, orificios dirigidos hacia adelante, con lengua gruesa que sobresale, hipoactividad, somnolencia, dificultad a la alimentación, alteraciones respiratorias, detención del crecimiento, distensión abdominal, constipación, ictericia prolongada.

En los lactantes y en edad escolar inician datos de retraso en el crecimiento tanto físico (talla baja, extremidades cortas, no ganancia ponderal, retardo en la maduración ósea) y mental (retraso en el desarrollo psicomotor, disminución del coeficiente intelectual) y continúan la existencia de piel y anexos secos, piel moteada, hernia umbilical, macroglosia, mixedema, llanto ronco, hipotonía piel gruesa, implantación baja del cabello.²⁰

El índice de Letarte, consiste en la determinación de manifestaciones clínicas a las que se les asigna una puntuación, si el puntaje total es igual o mayor a 4, se debe realizar un perfil tiroideo para descartar hipotiroidismo congénito.

Este índice tiene la desventaja que no se encuentra validado a nivel mundial.

Tabla 2 Índice de Letarte

Manifestación clínica	Puntuación
Problemas de alimentación	1 punto
Hipotonía/ poca actividad	1 punto
Hernia Umbilical	1 punto
Macroglosia	1 punto
Piel Marmórea	1 punto
Piel seca	1.5 puntos
Fontanela posterior abierta	1.5 puntos
Fascies típica	3 puntos

Tomado de R. Calzada-León et. Al, Utilidad y limitaciones del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito, Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo & Nutrición. 2017;4.

1.5 Malformaciones congénitas asociadas:

Se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones congénitas únicas o asociadas a síndromes genéticos en los pacientes portadores de hipotiroidismo congénito a nivel mundial.

La prevalencia varía dependiendo de la zona geográfica por ejemplo en Italia 8.4%, Francia 10.5%, Israel 15.6% y en México del 24%.

Siendo mucho más frecuente y con mayor grado de severidad en aquellos pacientes con atirosis como diagnóstico.

Las malformaciones asociadas con mayor frecuencia son las cardiopatías congénitas con riesgo de presentación entre 4-7 veces más que la población general. Las más frecuentes son el conducto arterioso persistente, los defectos del septo tanto atrial como ventricular, la estenosis pulmonar y la estenosis de la válvula tricúspide. ^{21, 22, 23}

1.6 Diagnóstico:

El hipotiroidismo congénito presenta escasas manifestaciones clínicas al nacer y debido a la necesidad de iniciar manejo oportuno, el tamiz metabólico se ha convertido después de las vacunas, en un estudio preventivo costo efectivo de gran utilidad para la sospecha de diversas enfermedades metabólicas.

Si el tamiz neonatal es sospechoso para hipotiroidismo es necesario su confirmación con la realización de un perfil tiroideo que incluye: T4 libre, TSH, T3 total, T4 total y/o tiroglobulina.

1.6.1 Tamiz Metabólico:

El tamiz neonatal se define como un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves, irreversibles como lo es el hipotiroidismo congénito.

En 1973 se estableció el primer Programa de Tamiz para Hipotiroidismo Congénito, siendo Canadá el primer país en implementarlo, seguido por los Estados Unidos en 1975.²⁴

En México, en el año de 1988 se emitió la primera norma técnica que establece la realización obligatoria del tamiz neonatal a nivel institucional. En 1995 dicha norma se transformó en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993; en donde se convierte en obligatoria la detección del hipotiroidismo congénito.²⁵

Dentro del tamiz neonatal existen diversas estrategias:

- La medición primaria de TSH y utilizando la determinación de T4 en la confirmación:

Dentro de las ventajas que ofrece este estudio es la identificación rápida de hipotiroidismo congénito primario moderado a severo, compensado, hipotiroidismo congénito moderado transitorio o permanente, inmadurez del

eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y resistencia a TSH, presenta baja tasa de recitación (0,05 %) en el primer test.

Sin embargo presenta las siguientes desventajas: No detecta aumento retrasado de TSH, así como deficiencia de Globulina transportadora de tiroxina (TBG), hipotiroxinemia en niños críticamente enfermos y con bajo y muy bajo peso al nacer, no identifica los casos de hipotiroidismo congénito central y presenta elevada tasa de recitación en muestras colectadas antes de las 12 horas de vida.

- La medición primaria de tetrayodotironina (T4) y la confirmación con la medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH). Esta prueba es utilizada en algunos estados de Estados Unidos.

Dentro de las ventajas de esta estrategia destaca la detección de prácticamente todas las formas de hipotiroidismo congénito, es utilizado para neonatos de muy bajo peso (< 1500 g), y no resulta afectado por la recolección de muestras antes de las 12 horas de vida. Sin embargo no existe un consenso establecido para definir el valor de corte de T4 total, presentando falsos negativos en hipotiroidismo congénito compensados con T4 normal, y tiene elevada tasa de recitación por T4 disminuidas (0,30 %).

- La realización del tamizaje determinando inicialmente a base de T4 y TSH en todas las muestras pesquisadas. Esta estrategia es la ideal sin embargo es muy costosa y poco operacional ^{26, 5}

En México se utiliza la primera estrategia, para ella la muestra debe de ser mediante el análisis de 6 gotas de sangre recolectadas en papel filtro especial (tarjeta de Guthrie), por punción del talón, entre los 3 y 5 días de vida (aceptable entre las 48 horas y 7 días de vida), realizándose la cuantificación de la tirotrópina (TSH) o en el transcurso de la primera media hora a través de sangre del cordón umbilical, lo que debe explicitarse en la hoja del papel filtro que se envía al laboratorio y éste deberá

de entregar el resultado en un lapso no mayor a 15 días de vida del recién nacido .

27

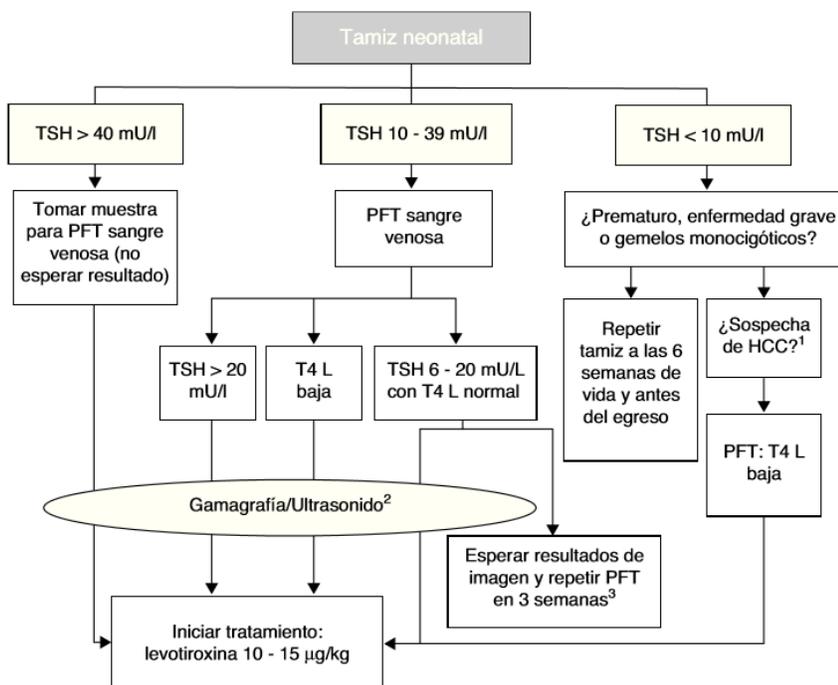


Ilustración 1 Algoritmo del resultado de tamiz neonatal. Tomado de M.F. Castilla Peón,

Hipotiroidismo congénito, Bol Med Hosp Infant Mex. 2015; 72 (2):140-148.

Tabla 3. Valores del tamiz neonatal

Valor de TSH en papel filtro	Valor Positivo	Valor sospechoso	Valor normal
Muestra del talón	TSH= > 40 Mui/ml	TSH= 10-39 Mui/ml	TSH = <10 Mui/ml
Muestra del cordón umbilical	TSH= >25Mui/ml		

El valor de TSH para solicitar estudios confirmatorios e iniciar terapia sustitutiva es de 10mU/l determinada por fluoroinmunoensayo o por ELISA.

Para confirmar el diagnóstico, es necesario medir TSH y T4 total y/o libre en suero de sangre venosa en las siguientes 24 horas de comunicado del resultado.¹⁰

Una concentración de TSH mayor de 40 mU/l o mayor de 20 mU/l acompañada de T4 menor de 5g/dl son 100% específicos para el diagnóstico de HC permanente. De los casos con TSH entre 20 y 39 mU/l en el tamiz, el 75% son falsos positivos o casos de hipotiroidismo transitorio. Los casos de HC no detectados con los programas de tamiz neonatal pueden alcanzar hasta el 5%, la mayoría de ellos se deben a errores humanos en la toma de la muestra o en su proceso.

Valores normales para pruebas de función tiroidea basados en la edad

Edad	T4 libre (ng/dl)	TSH (mIU/L)	T4 (mcg/dL)	T3 (ng/dL)	T3 libre (ng/dL)	TBG (mcg/mL)
Day of birth	0.94–4.39	2.43–24.3	5.85–18.68	19.53–266.26	19.53–358.70	19.17–44.7
1 Sem	0.96–4.08	0.58–5.58*	5.90–18.58	20.83–265.61	19.53–338.52	19.16–44.68
1 mes	1.00–3.44	0.58–5.57*	6.06–18.27	25.39–264.31	19.53–283.84	19.12–44.59
3 mes	1.04–2.86	0.58–5.57*	6.39–17.66	36.46–259.75	19.53–197.90	19.02–44.35
6 mes	1.07–2.44	0.58–5.56*	6.75–17.04	51.43–252.59	19.53–137.36	18.87–44
1 año	1.10–2.19	0.57–5.54	7.10–16.16	74.87–240.87	18.23–85.93	18.56–43.28
2 año	1.11–2.05	0.57–5.51	7.16–14.98	103.51–228.50	16.93–55.99	17.94–41.82
5 año	1.08–1.93	0.56–5.41	6.39–12.94	131.50–212.23	13.02–35.81	16–37.3
8 año	1.04–1.87	0.55–5.31	5.72–11.71	130.85–202.46	11.72–30.60	14.2–33.09
12 año	0.99–1.81	0.53–5.16	5.08–10.58	119.78–192.70	11.07–27.99	12.54–29.24
15 año	1.03–1.77	0.52–5.05	4.84–10.13	110.02–184.88	10.42–27.34	11.96–27.89
18 año	0.93–1.73	0.51–4.93		101.56–179.03	10.42–26.04	

T3 Triiodotironina, T4 tiroxina, TBG Tiroglobulina, TSH, Hormona Estimuladora de tiroides

Tomado de Manual Harriet Lane de pediatría: para la asistencia pediátrica ambulatoria. Jason Robertson, Johns Hopkins Hospital. Elsevier España, 20 edición, pag 220.

Ilustración 2. Valores normales de función tiroidea con base en la edad

Diagnóstico confirmatorio:

Niveles de T4 bajos y TSH elevados para la edad hacen el diagnóstico de hipotiroidismo. Ilustración 2

1.6.2 Diagnóstico etiológico:

La importancia del conocimiento de la etiología en los pacientes con hipotiroidismo congénito radica en el valor pronóstico y en la consejería genética.

Los estudios que nos ayudan a conocer la etiología del hipotiroidismo congénito son la gammagrafía, el ultrasonido, la medición de tiroglobulina y de anticuerpos.

Ultrasonido:

El USG ayuda a conocer la anatomía de la glándula: tamaño, aspecto, localización, flujo vascular, presencia de tejido ectópico y así orientar a la posible causa del trastorno.

En un estudio realizado en Chile por Karla Moëne B.1 y et als, identifico 4 patrones morfológicos, los cuales pueden orientarnos a determinadas etiologías.²⁸

Tabla 4. Etiología según el patrón morfológico de ultrasonido

Patrón morfológico	Probable etiología
Tiroides normal	HC transitorio (supresión de TSH por tratamiento, transferencia de anticuerpos maternos o degeneración quístico)
Tiroides aumentada de tamaño	Dishormonogénesis Uso materno de medicamentos antitiroideos durante el embarazo.
Tiroides disminuida de tamaño	Disgenesia tiroidea Dishormonogénesis
Tiroides ausente -Ausencia total - Tiroides ectópico	Disgenesia tiroidea

Gammagrafía tiroidea

Permite una evaluación funcional de la glándula tiroidea mediante medicina nuclear, utilizando I^{123} o Tc^{99m} , siendo este último el radiofármaco de elección.

Se ha empleado clásicamente para detectar agenesia o ectopia tiroidea, a pesar que la ausencia de captación no descarta la presencia de tejido tiroideo. Es necesario realizar este estudio en los primeros 5 días de iniciado el tratamiento ya que después de ese tiempo el resultado no es confiable.

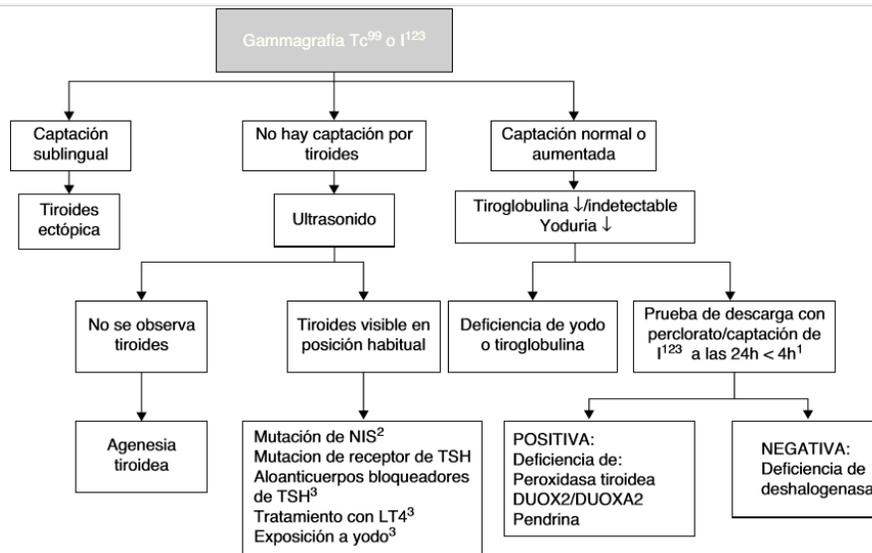


Figura 2 Diagnóstico etiológico de hipotiroidismo congénito primario.

¹ El perclorato no está disponible en nuestro medio, pero una captación de I^{123} que disminuye a las 24 horas en comparación con la captación a las 4 horas orienta a dishormogénesis.

² NIS: cotransportador de sodio/yodo.

³ TSH: hormona estimulante de la tiroides; LT4: levotiroxina. Puede existir captación baja.

Ilustración 3 Algoritmo de diagnóstico etiológico. Tomado de M.F. Castilla Peón, Hipotiroidismo

congénito, Bol Med Hosp Infant Mex. 2015; 72 (2):140-148.

Medición de tiroglobulina/ yoduria.

La medición de anticuerpos y de tiroglobulina nos ayuda a identificar causas de tipo de dishomogénesis.

1.7 Tratamiento:

La meta del tratamiento es asegurar un crecimiento y desarrollo mental y físico similar a la población general.

Aunque la triyodotironina (T3) es la hormona biológicamente activa, la mayor parte del cerebro utiliza la T3 que se deriva de la desyodación local de T4; Por lo tanto, no es necesario utilizar T3, siendo de elección la levotiroxina (L-T4).

Levotiroxina

Tanto el momento y la dosis de reemplazo de la hormona tiroidea son importantes. La Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) y la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) recomiendan una dosis inicial de L-T4 de 10 a 15 mcg/kg/día, así como inicio precoz del tratamiento, siendo este antes de los 15 días de vida.^{1,21,29}

Administración: Debe ser administrada por vía oral, en dosis única diaria, en una cuchara de metal, ya que no es hidrosoluble y se adhiere a la superficie de plástico. Debe ser en ayunas, por lo menos 30 minutos antes de la primera toma de alimento para no interferir en su absorción.^{6,14}

Metas del tratamiento:

Restaurar la concentración sérica de T4 a $> 10 \text{ mcg} / \text{dL}$ ($> 129 \text{ nmol} / \text{L}$) o un T4 libre de suero (fT4) en la mitad superior del rango normal para la edad en la primera semana de iniciado el tratamiento.

Normalizar la TSH sérica, mantener los niveles entre 0.5 y 2mU/l que puede tardar hasta dos a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento.³⁰

Aquellos lactantes con concentraciones séricas de T4 (por debajo de $10 \mu\text{g} / \text{dL}$ [129 nmol/L]) y una concentración de TSH superior a 15 mU/L durante el primer año de vida tienen valores de coeficiente intelectual menores que los pacientes cuyas concentraciones de T4 se mantuvieron constantes. A partir de entonces, los valores

de la prueba de la función tiroidea deben mantenerse en concentraciones apropiadas para la edad.²¹

Los pacientes con mayor riesgo de tener una disfunción subclínica o evidente, son aquellos con agenesia de la tiroides, retraso en la maduración ósea al momento del diagnóstico, o bien, que tengan concentraciones de tiroxina (antes de iniciar el tratamiento) menores a 43 nmL/L. También se encuentran en riesgo los infantes que reciban una dosis inicial de levotiroxina, menor a 8 µg/kg/día, o que tengan un mal control endocrinológico durante el primer año de vida.

1.8 Seguimiento

La evaluación clínica debe realizarse de manera continua durante los primeros tres años de vida. La evaluación de laboratorio debe realizarse con mayor frecuencia para asegurar una dosis óptima de L-T4.

La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomienda la medición de la T4 sérica o T4 y TSH en los siguientes contextos:

- Dos semanas después del inicio del tratamiento con L-T4, y cada 2 semanas hasta que el nivel sérico de TSH se normaliza.
- Cada 1 a 3 meses durante los primeros 12 meses de vida (en lactantes con hipotiroidismo moderado a severo, normalmente monitoreamos el extremo frecuente de este rango, como se explica a continuación)
- Cada 2 a 4 meses entre 1 y 3 años de edad (pero sugerimos cada 1 a 3 meses)
- Cada 6 a 12 meses después hasta que se complete el crecimiento
- Cuatro a seis semanas después de cualquier cambio en la dosis
- A intervalos más frecuentes cuando se cuestiona el cumplimiento o se obtienen resultados anormales

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial y en México el hipotiroidismo congénito es la primera causa de retraso mental prevenible, teniendo una incidencia de 1:4,000 recién nacidos, debido a ello, a nivel mundial se implementó el tamiz neonatal, siendo de carácter obligatorio en México desde el año de 1988.

En México según la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, se debe de tomar la muestra para el tamiz metabólico neonatal, a partir de las 72 horas del nacimiento hasta los 5 días de vida, asegurando el envío en menos de 5 días y la entrega de resultados en menos de 15 días. El objetivo principal es el diagnóstico temprano e inicio del tratamiento al momento del diagnóstico para prevenir el retraso mental.

Debido a ello surgen las siguientes preguntas: ¿Cuál es el tiempo de instauración de la administración de fármaco sustitutivo en el paciente con hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuál es el método diagnóstico de estos niños y si hay relación entre el método usado y el tiempo de instauración de tratamiento en los pacientes que llegan a la Consulta Externa de Pediatría?

3. JUSTIFICACIÓN

El hipotiroidismo congénito es la enfermedad endocrinológica más frecuente así como la causa de retraso mental reversible. Los pacientes que no reciben tratamiento oportuno sufren diversos grados tanto de retraso mental como retraso del crecimiento los cuales limitarán su inclusión en la sociedad y en la vida por lo que será importante determinar el tiempo de instauración de tratamiento.

El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel en donde se concentra población de diversos estados de la República Mexicana, por lo que

indirectamente nos permite conocer un panorama general en relación a este tema en el tercer nivel de atención.

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo general.

Estimar el tiempo de inicio del tratamiento sustitutivo así como el método diagnóstico, en pacientes que ingresan al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Pediatría con hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional de Pediatría del primero de enero del 2000 al 31 de diciembre de 2017, con la finalidad de brindar información a aquellas instituciones en el país en donde se realiza el seguimiento del recién nacido.

4.2 Objetivos Específicos:

- *Determinar* si el diagnóstico se realizó por tamizaje o por manifestaciones clínicas en los niños con hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Estimar la frecuencia de las manifestaciones clínicas en la población con hipotiroidismo congénito de la Consulta Externa de Pediatría en el Instituto Nacional de Pediatría.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Metodología de la Búsqueda

Bases de datos consultadas

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos y agencias de evaluación de tecnología en salud desde 1984 hasta 2017 en MEDLINE, EMBASE, en la biblioteca Cochrane Plus, en la biblioteca de la EBSCO, en la base de datos virtual SCIELO.

-Palabras:

Se buscó artículos con las palabras hipotiroidismo congénito, etiología, diagnóstico, tratamiento, tamizaje, pronóstico.

- Criterios de inclusión

Humanos; idiomas inglés y español; tipo de artículos: ensayos clínicos, meta análisis y revisiones sistemáticas.

5.2 Tipo De Estudio.

1. Por su control de asignación es: *observacional*
2. Por su finalidad es: *descriptivo*
3. Por su secuencia temporal es: *transversal*
4. Por su cronología es: *retrospectivo*

5.3 Población Objetivo

Pacientes con hipotiroidismo congénito

5.4 Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con hipotiroidismo congénito en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero 2017.

5.5 Criterios de Inclusión

- Expedientes de pacientes de cualquier género con diagnóstico de hipotiroidismo congénito
- Expedientes de pacientes detectados o con seguimiento por la Consulta Externa de Pediatría en el Instituto Nacional de Pediatría

5.6 Criterios de Exclusión

- La presencia de otras comorbilidades en los expedientes.

- Expedientes con pacientes con síndrome de Down
- Expedientes con antecedentes de enfermedad materna tiroidea
- Expedientes que no tengan especificado la edad de inicio de tratamiento sustitutivo

5.7 Ubicación del Estudio

- Servicio de la Consulta Externa de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría

5.8 Variables

5. Tabla de variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Cualitativa nominal Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativa continua	Años con meses
Procedencia	Esta variable hace referencia al lugar de donde es originario el paciente.	Cualitativa nominal Politómica	Aguascalientes Baja California Baja California Sur Campeche Chiapas Chihuahua Coahuila Colima

			Durango Estado de México Guanajuato Guerrero Hidalgo Jalisco Michoacán Morelos Nayarit Nuevo León Oaxaca Puebla Querétaro Quintana Roo San Luis Potosí Sinaloa Sonora Tabasco Tamaulipas Tlaxcala Veracruz Yucatán Zacatecas Azcapotzalco Benito Juárez Coyoacán Cuajimalpa de Morelos Cuauhtémoc
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>Gustavo A. Madero Iztacalco Iztapalapa Magdalena Contreras Miguel Hidalgo Milpa Alta Tlalpan Tláhuac Venustiano Carranza Xochimilco Álvaro Obregón</p>
Diagnóstico	<p>Del <u>griego</u> <i>diagnostikós</i>, a su vez del prefijo <i>día-</i>, "a través", y <i>gnosis</i>, "conocimiento" o "apto para conocer") alude, en general, al análisis que se realiza para determinar cualquier situación y cuáles son las tendencias. La importancia es conocer la forma en que se llegó al diagnóstico en nuestra población de estudio.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Tamiz metabólico Manifestaciones clínicas</p>

Tamiz alterado	Hace referencia al resultado de tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito. Es importante para conocer los falsos negativos.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Edad a la toma del tamiz	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la toma del tamiz neonatal.	Cuantitativa continua	Número de días
Edad de llegada al instituto	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta su llegada al instituto.	Cuantitativa continua	Número de días
Edad de inicio de tratamiento	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la instauración del tratamiento con levotiroxina. La importancia de ésta variable es que a menor edad de inicio del mismo, mejor pronóstico.	Cuantitativa continua	Número de días
Dosis	Es la cantidad de medicamento administrado por primera vez a un	Cuantitativa continua	mcg/kg/do

	paciente con diagnóstico de hipotiroidismo congénito.		
Manifestaciones clínicas	Son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, que en conjunto pueden orientar a la realización de un diagnóstico.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Llanto ronco	Llanto que se caracteriza por ser áspero, grave y en ocasiones velado.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Succión débil	Extracción de la leche materna la cual se realiza con poca fuerza.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Facies tosca	Se designa al aspecto y expresión de la cara de un paciente portador de hipotiroidismo congénito	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Hipoactividad	Se caracteriza por menor actividad.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No

Bocio	Tumefacción de la glándula tiroides que origina una prominencia o un aumento de tamaño de la parte anterior e inferior del cuello	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Estreñimiento	El estreñimiento consiste en un trastorno del hábito intestinal definido subjetivamente como una disminución en la frecuencia evacuatoria de heces demasiado duras o difíciles de expulsar.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel y las mucosas	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Hernia umbilical	Protrusión del contenido de la cavidad abdominal por un punto débil del anillo umbilical debido a un defecto en el cierre de la pared abdominal.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Fontanela posterior amplia	Situada entre los parietales y la concha del occipital, es de	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No

	forma triangular o puntiforme.		
Piel seca	Mal funcionamiento de las glándulas sebáceas que no producen suficientes fluidos para lubricar la piel y proteger contra las pérdidas de agua.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Alteración neurológica	Son enfermedades del sistema nervioso central y periférico, es decir, del cerebro, la médula espinal, los nervios craneales y periféricos, las raíces nerviosas, el sistema nervioso autónomo, la placa neuromuscular, y los músculos.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Macroglosia	Trastorno en el que la lengua es más grande de lo normal (en posición de reposo protruye más allá del reborde alveolar)	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Etiología	Deriva del griego "aitiología" que quiere decir "dar una razón para"; ciencia	Cualitativa nomina politómica	No especificado Disgenesia no especificada

	encargada del estudio y análisis de las causas o procedencias de las cosas.		Atirosis Nódulo sublingual Hipoplasia Dishormogénesis Central Transitorio Hipertirotropinemia Bocio
Antecedentes perinatales	Se emplea para referirse a todo aquello que es en materia de tiempo inmediatamente anterior o posterior al momento del nacimiento del bebé, es decir, desde la semana 28 de gestación aproximadamente hasta los primeros siete días después del parto	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Antecedente tiroideo familiar	Hace referencia si la madre del paciente presenta hipotiroidismo, se utilizará como criterio de exclusión en este estudio.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No

Patología asociada al nacimiento	Se refiere a la presencia de otras enfermedades al momento del nacimiento (enfermedades cardiacas, sindromáticas, renales, endocrinológicas). Se utilizará como criterio de exclusión.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Peso al nacer	Medida internacional expresada en gramos.	Cuantitativa continua	Gramos
Secuelas	Se refiere a la patología que se instaura si no se realiza un diagnóstico oportuno o tratamiento.	Cualitativa nominal Polilitómica	Alteración motora Déficit cognitivo secundario Discapacidad leve Discapacidad moderada Ninguna Retraso en el lenguaje Retraso global en el neurodesarrollo Retraso leve en el neurodesarrollo Retraso mental

			Retraso mental moderado
			Retraso psicomotor
			Síndrome de Kocher Debré Semelaigne
			Síndrome hipercínético
			Trastorno del aprendizaje

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conformó una base de datos en el programa Excel utilizando las variables mencionadas, el cual se exportó al programa estadístico SPSS versión 25 con el que se llevó a cabo el análisis descriptivo del estudio.

7. RESULTADOS

Se revisó un total de 496 expedientes, de los cuales no se incluyeron en la base de datos 150 (104 por no tener diagnóstico de hipotiroidismo congénito y 46 por no tener seguimiento adecuado en la consulta externa) quedando de esta manera 346 expedientes a los cuales se les aplicó los criterios de exclusión quedando un total de 213 expedientes.

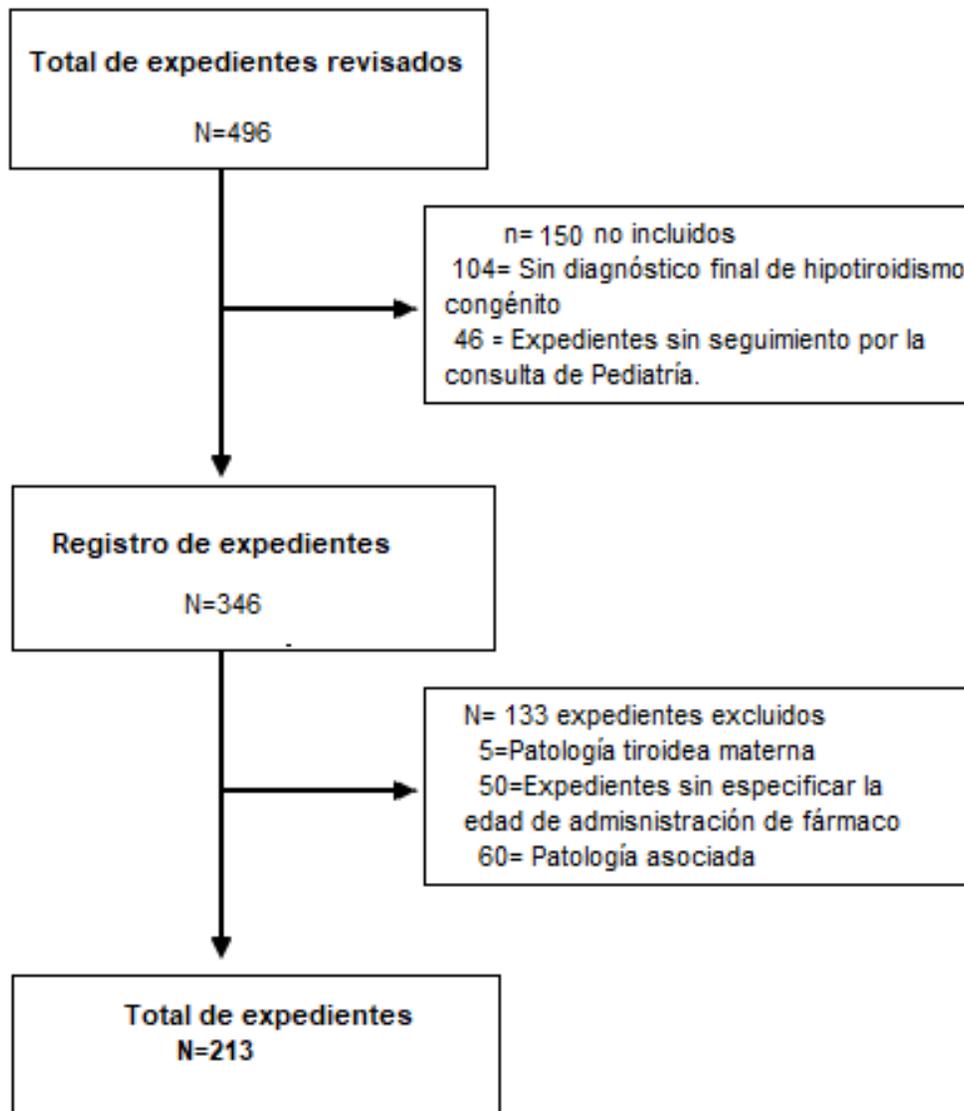


Ilustración 4. Muestra analizada

Se procedió a analizar cada una de las variables

Características de la población del estudio

Sexo:

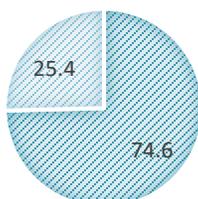
De los 213 pacientes 156 pacientes fueron femeninos (74.6%) y 54 pacientes masculinos (25.4%) de los expedientes revisados

Tabla 6. Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Femenino	159	74.6	74.6	74.6
Masculino	54	25.4	25.4	100.0
Total	213	100.0	100.0	

SEXO

■ Femenino ■ Masculino

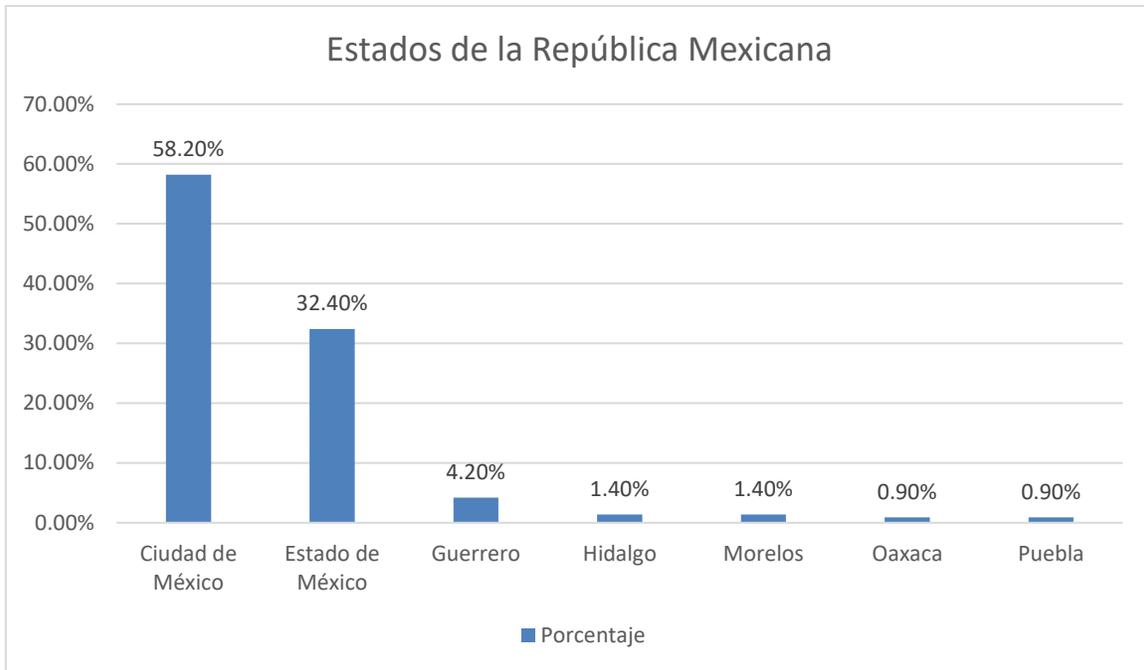


Gráfica.1. Porcentaje en relación al sexo

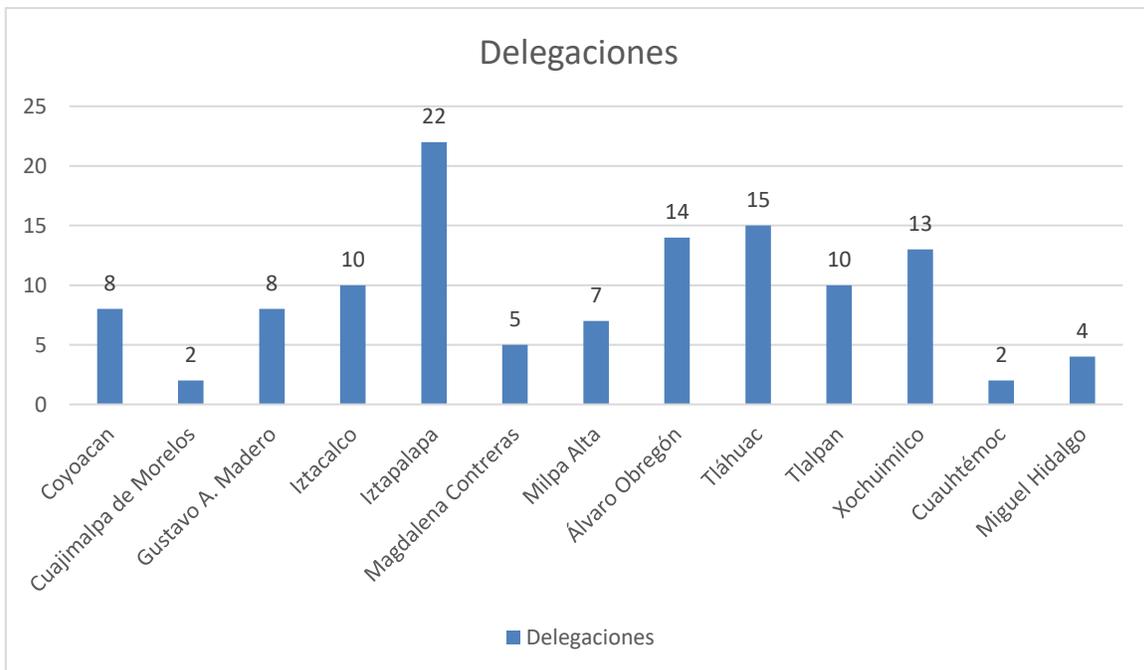
Procedencia:

La mayor procedencia fue la Ciudad de México con el 58.2% (la delegación de Iztapalapa ocupó el primer lugar con un 10.3%) le sigue el estado de México en frecuencia con un porcentaje de 32.4%.

Uno de los expedientes no tenía la procedencia el cual se refiere en la siguiente tabla con .000



Gráfica 2. Procedencia de los casos revisados.



Gráfica 3. Procedencia de acuerdo con delegaciones.

Edad en días al ingreso al Instituto Nacional de pediatría

La mediana de los días al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría fue de 56 días, con un mínimo de 9 y un máximo de 4060 días.

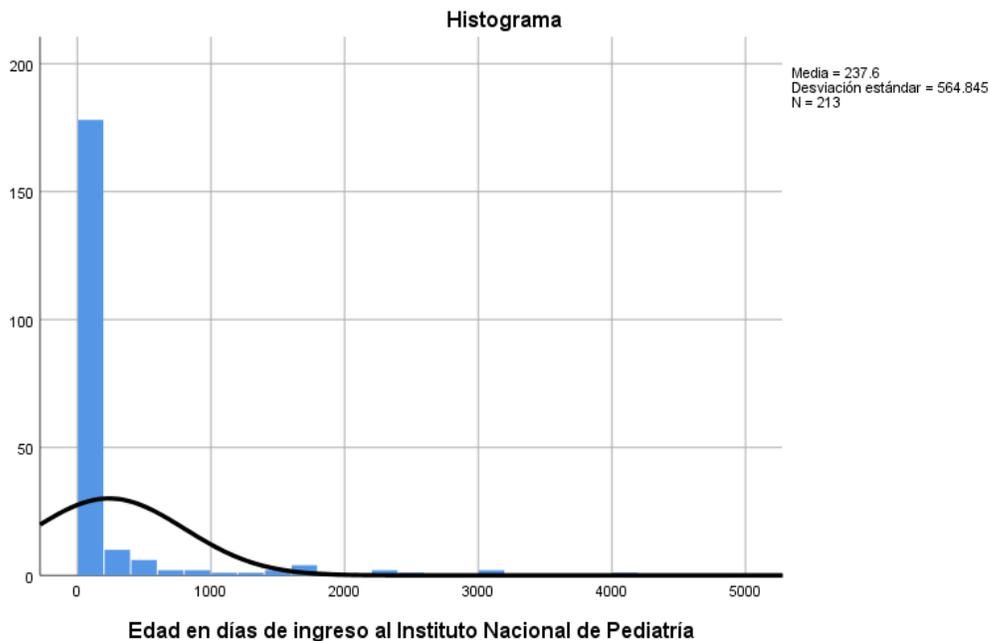


Gráfico 4. Edad en días al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría

Tamiz neonatal metabólico

Tamizaje:

Del 100% de los expedientes revisados, el 93.4% de la muestra se realizó tamiz metabólico neonatal de los cuales el 83.6% se reportó alterado siendo éste el motivo de consulta y el 9.8% tuvo un resultado normal.

El 6.6% no se realizó prueba de tamizaje para detección de hipotiroidismo congénito con un total de 14 expedientes.

Tabla 7. Tamizaje

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	199	93.4	93.4	93.4
	No	14	6.6	6.6	100.0
	Total	213	100.0	100.0	

Tabla 8. Resultados del Tamiz neonatal

Muestra de tamiz	Tomada	Porcentaje
Alterado	178	83.6%
Normal	21	9.8%
Total general	199	93.4

Tamizaje



Gráfica 5 Tamizaje en la muestra y sus resultados

Del 100% de los pacientes al 99.5% se les confirmó con perfil tiroideo y el 0.5% que corresponde a un caso no se confirmó.

En relación con la edad de toma del tamiz se encontró que de los 213 expedientes, el 50.7% no tenían especificado la edad de la toma del tamiz en la historia clínica y de los que tuvieron el dato la edad más frecuente en la toma del tamiz neonatal fueron al nacimiento, correspondiendo a un total de 16 expedientes lo que representó el 17.4% de la muestra. La edad mínima de la toma del tamiz se registró al nacimiento con una máxima de 55 días de vida.

Tabla 9. Edad en días de la toma del tamiz

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	16	7.5	17.4	17.4
	1	3	1.4	3.3	20.7
	2	5	2.3	5.4	26.1
	3	7	3.3	7.6	33.7
	4	14	6.6	15.2	48.9
	5	12	5.6	13.0	62.0
	6	3	1.4	3.3	65.2
	7	9	4.2	9.8	75.0
	8	7	3.3	7.6	82.6
	9	1	.5	1.1	83.7
	10	3	1.4	3.3	87.0
	12	1	.5	1.1	88.0
	14	1	.5	1.1	89.1
	15	4	1.9	4.3	93.5
	17	1	.5	1.1	94.6
	20	1	.5	1.1	95.7
	23	1	.5	1.1	96.7
	25	1	.5	1.1	97.8
	45	1	.5	1.1	98.9
	55	1	.5	1.1	100.0

	Total	92	43.2	100.0	
Perdidos	88	108	50.7		
	99	13	6.1		
	Total	121	56.8		
Total		213	100.0		

En relación con la edad de reporte del tamiz neonatal, el 49.3% de los casos no tenían especificado el dato dentro del expediente. De los 50.7% de los expedientes que contenían el dato se observó que la edad mínima de resultado del tamiz fue a los 6 días de vida y la edad máxima fue a los 290 días de vida.

Tabla 10. Edad en días al resultado de tamiz neonatal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	6	1	.5	.9	.9
	8	2	.9	1.9	2.8
	9	1	.5	.9	3.7
	10	2	.9	1.9	5.6
	12	1	.5	.9	6.5
	14	6	2.8	5.6	12.0
	15	9	4.2	8.3	20.4
	16	2	.9	1.9	22.2
	17	2	.9	1.9	24.1
	19	1	.5	.9	25.0
	20	5	2.3	4.6	29.6
	21	4	1.9	3.7	33.3
	24	1	.5	.9	34.3
	25	5	2.3	4.6	38.9
	26	1	.5	.9	39.8
28	2	.9	1.9	41.7	

29	1	.5	.9	42.6
30	12	5.6	11.1	53.7
31	3	1.4	2.8	56.5
33	2	.9	1.9	58.3
35	2	.9	1.9	60.2
36	1	.5	.9	61.1
42	1	.5	.9	62.0
45	3	1.4	2.8	64.8
47	1	.5	.9	65.7
49	1	.5	.9	66.7
60	6	2.8	5.6	72.2
62	1	.5	.9	73.1
70	1	.5	.9	74.1
71	1	.5	.9	75.0
76	1	.5	.9	75.9
81	1	.5	.9	76.9
84	1	.5	.9	77.8
86	1	.5	.9	78.7
90	2	.9	1.9	80.6
97	1	.5	.9	81.5
99	12	5.6	11.1	92.6
118	1	.5	.9	93.5
120	1	.5	.9	94.4
121	1	.5	.9	95.4
137	1	.5	.9	96.3
150	1	.5	.9	97.2
194	1	.5	.9	98.1
259	1	.5	.9	99.1
290	1	.5	.9	100.0
Total	108	50.7	100.0	

Perdidos	888	105	49.3		
Total		213	100.0		

Etiología

La causa más frecuente fue la disgenesia tiroidea en un 72.3% el cual se compone por agenesia tiroidea en un 36.6% (78); tiroides ectópica por nódulo sublingual con un 28.2% (60); hipoplasia en un 7% (15) y un caso de disgenesia tiroidea no especificada con el 0.5%.

En el 16.5% (35) no se estableció diagnóstico etiológico.

La dishormonogénesis comprendió el 17 casos (8%); 3 casos (1.4%) por hipotiroidismo congénito transitorio y la última causa fue el bocio junto con hipertirotropinemia aislada con un caso (0.5%)

Tabla 11. Etiología

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No especificado	35	16.4	16.4	16.4
	Disgenesia no especificada	1	.5	.5	16.9
	Agenesia	78	36.6	36.6	53.5
	Nódulo sublingual	60	28.2	28.2	81.7
	Hipoplasia	15	7.0	7.0	88.7
	Dishormonogénesis	17	8.0	8.0	96.7
	Central	2	.9	.9	97.7
	Transitorio	3	1.4	1.4	99.1
	Hipertirotropinemia	1	.5	.5	99.5
	Bocio	1	.5	.5	100.0
	Total	213	100.0	100.0	

Cuadro clínico

Manifestaciones clínicas

De los 213 expedientes revisados, 172 presentaron alguna manifestación clínica a su diagnóstico lo que corresponde a un 80.8%. El 19.2% sin manifestación clínica por lo que el motivo de consulta fue la alteración en el tamiz neonatal lo que corresponde a 41 expedientes.

Tabla 12. Características clínicas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	172	80.8	80.8	80.8
	No	41	19.2	19.2	100.0
	Total	213	100.0	100.0	

Se analizaron 12 variables como manifestaciones clínicas en el hipotiroidismo congénito con las siguientes frecuencias y porcentajes:

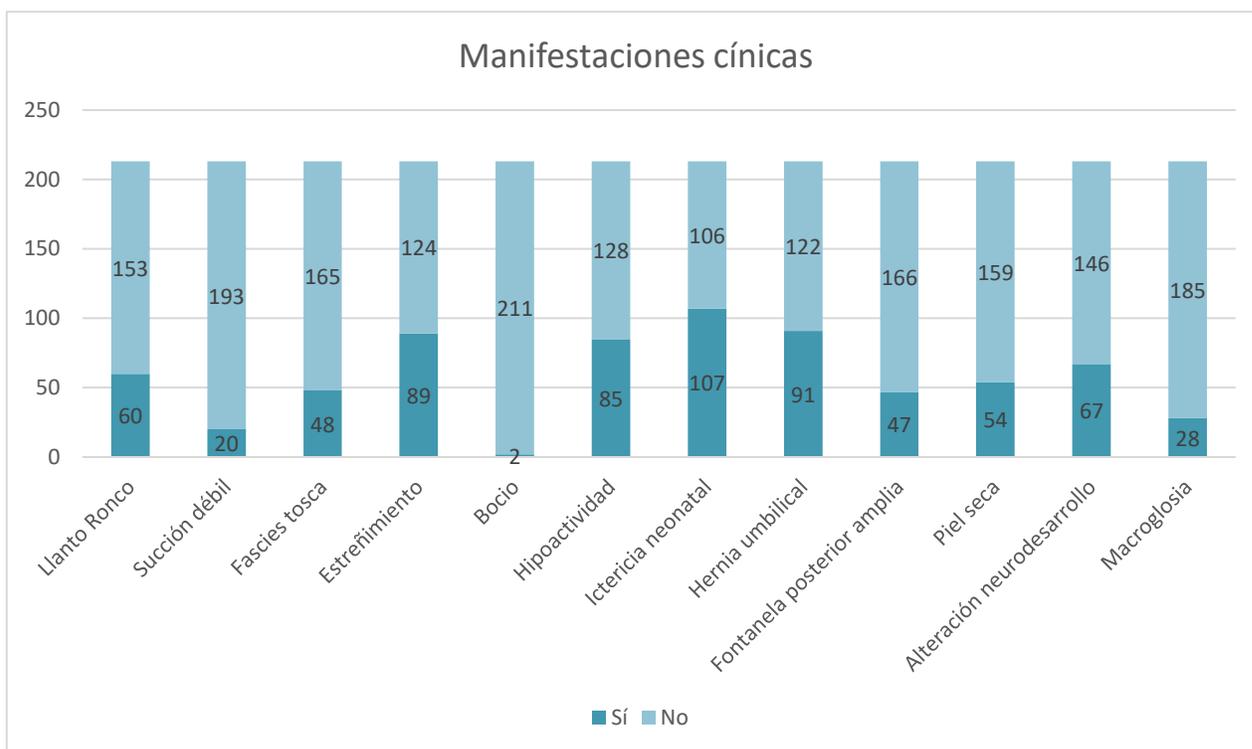
La manifestación clínica más frecuente en los casos revisados fue la ictericia neonatal en un 15.3% (107) seguido en el 13% (91) por presentar hernia umbilical, el estreñimiento crónico se presentó en el 12.8% (89).

La manifestación clínica menos frecuente fue la presencia de bocio en el 0.3%, seguido por succión débil o incapacidad para alimentación con un 2.9%.

A continuación se muestra una tabla con las frecuencias y el porcentaje de cada una de las manifestaciones clínicas.

Tabla 13. Frecuencia y porcentaje de las manifestaciones clínicas

		Respuestas		Porcentaje de casos
		N	Porcentaje	
Manifestaciones clínicas	Llanto ronco	60	8.6%	34.9%
	Succión débil	20	2.9%	11.6%
	Fascies tosca	48	6.9%	27.9%
	Estreñimiento	89	12.8%	51.7%
	Bocio	2	0.3%	1.2%
	Hipoactividad	85	12.2%	49.4%
	Ictericia	107	15.3%	62.2%
	Hernia umbilical	91	13.0%	52.9%
	Fontanela posterior	47	6.7%	27.3%
	Piel seca	54	7.7%	31.4%
	Alteración en el neurodesarrollo	67	9.6%	39.0%
	Macroglosia	28	4.0%	16.3%
Total		698	100.0%	405.8%



Gráfica 6. Frecuencia en manifestaciones clínicas.

Los pacientes que tuvieron más de 4 manifestaciones al diagnóstico fueron 96 casos (45.1%).

Tabla 14. Total de manifestaciones clínicas en un mismo paciente

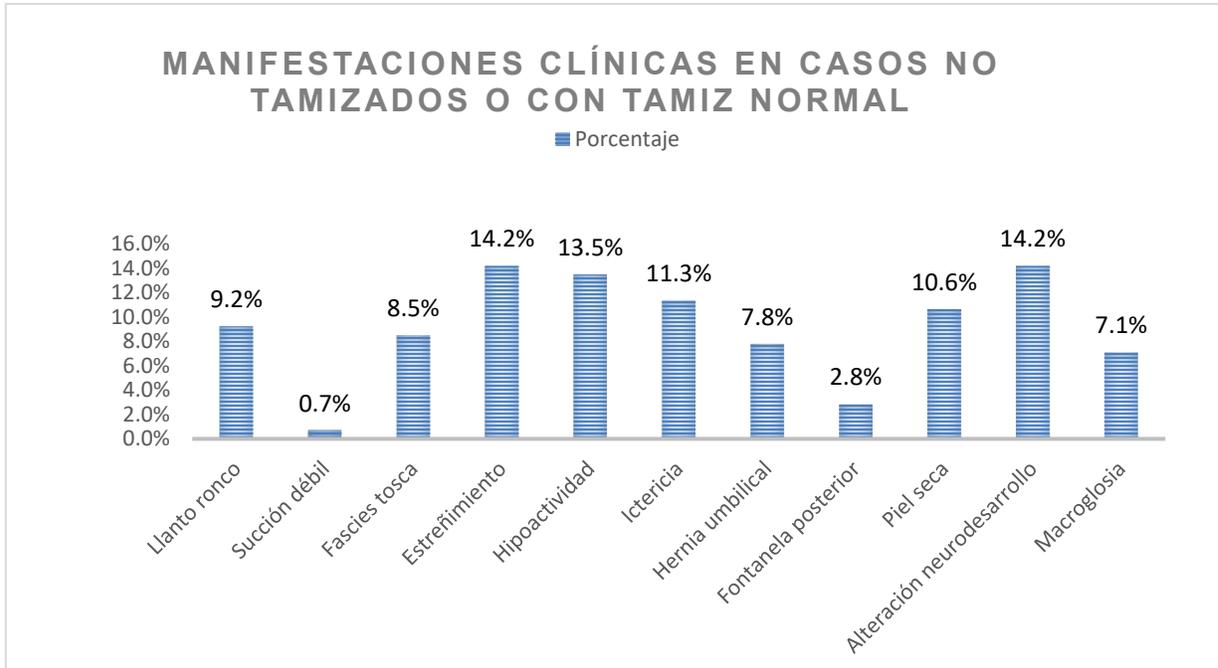
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	.00	41	19.2	19.2	19.2
	1.00	25	11.7	11.7	31.0
	2.00	30	14.1	14.1	45.1
	3.00	21	9.9	9.9	54.9
	4.00	22	10.3	10.3	65.3
	5.00	22	10.3	10.3	75.6
	6.00	26	12.2	12.2	87.8

7.00	13	6.1	6.1	93.9
8.00	12	5.6	5.6	99.5
9.00	1	.5	.5	100.0
Total	213	100.0	100.0	

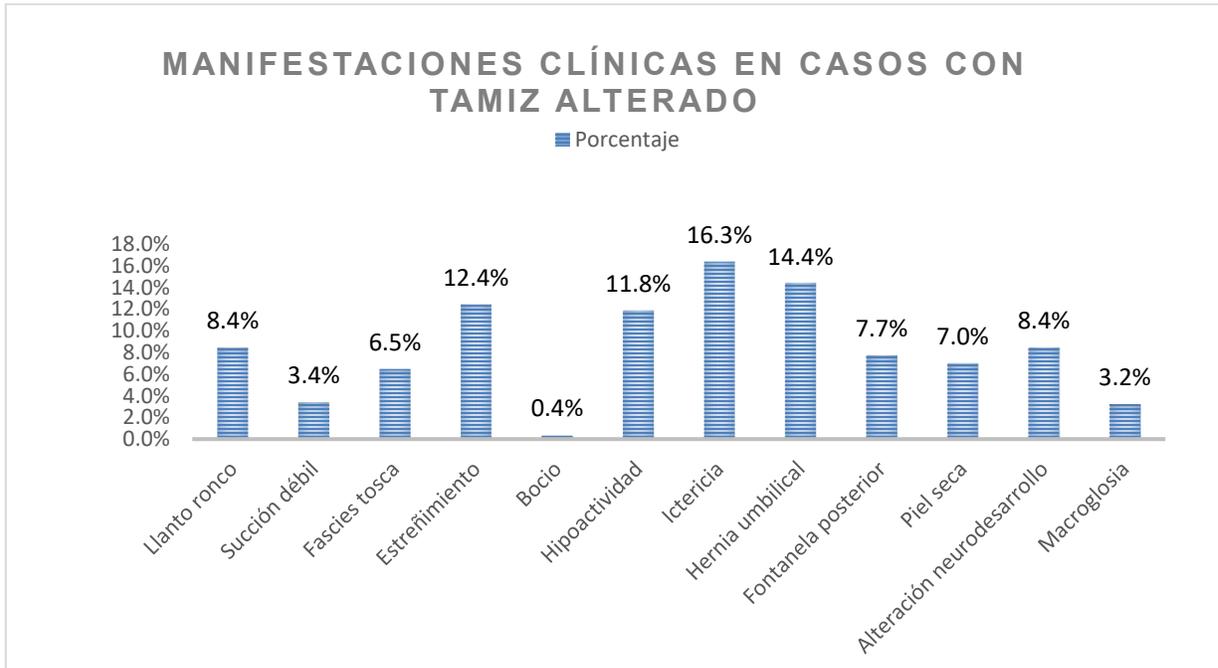
Se analizaron las manifestaciones clínicas de acuerdo con el método de diagnóstico:

En paciente con tamiz alterado se encontró la siguiente distribución en el primer grupo: ictericia (16.3%), hernia umbilical (14.4%) estreñimiento (12.4%), hipoactividad (11.8%) llanto ronco (8.4%), alteración en el neurodesarrollo (8.4%), presencia de fontanela posterior abierta (7.7%), piel seca (7%), fascies tosca (6.5%), y macroglosia y succión pobre (3.4%).

Pacientes con tamiz neonatal normal: se encontró la siguiente distribución: alteración en el neurodesarrollo (14.2%), estreñimiento (14.2%), hipoactividad (13.5%), ictericia (11.3%), piel seca (10.6%), llanto ronco (9.2%), fascies tosca (8.5%), hernia umbilical (7.8%) macroglosia (7.1%) presencia de fontanela posterior abierta (2.8%), succión pobre (0.7%).



Gráfica 7. Manifestaciones clínicas en los casos con tamiz neonatal normal o no tamizados



Gráfica 8. Manifestaciones clínicas en los casos con tamiz alterado.

Tratamiento

La edad de inicio de administración de fármacos en promedio fue de 168.7 días, con una mediana de 49, teniendo como edad mínima de inicio 10 días y un máximo de 4060 días. De los casos analizados solo el 4.2% recibió tratamiento antes de los 15 días de vida. El 50% de los casos recibió tratamiento antes de los 49 días de vida. En la siguiente tabla se expresan los días de inicio de la edad de administración de fármaco y el porcentaje acumulado de la misma.

Tabla 15. Edad en días de administración de fármaco

N	Válido	213
	Perdidos	0
Media		168.79
Error estándar de la media		33.004
Mediana		49.00
Moda		45
Desv. Desviación		481.672
Varianza		232007.674
Rango		4059
Mínimo		10
Máximo		4069

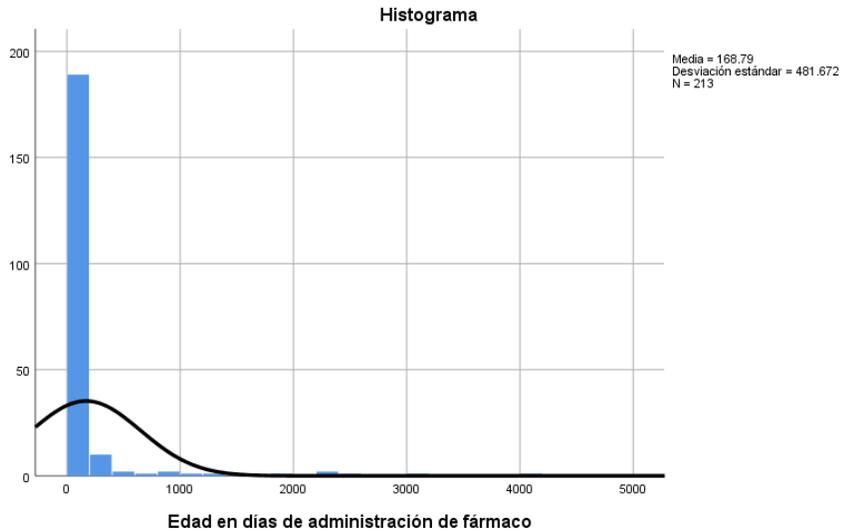


Gráfico 9. Edad en días de administración de fármacos

Dosis de levotiroxina ponderal

La media de la dosis administrada en los expedientes analizados fue de 11 mcgkgdía, con una mediana de 12.1 mcgkgdía y una moda de 15 mcgkgdía. El porcentaje acumulado de los pacientes que recibieron una dosis ponderal entre 10-15 mcgkgdía fue 75.5%, lo que corresponde a 151 expedientes.

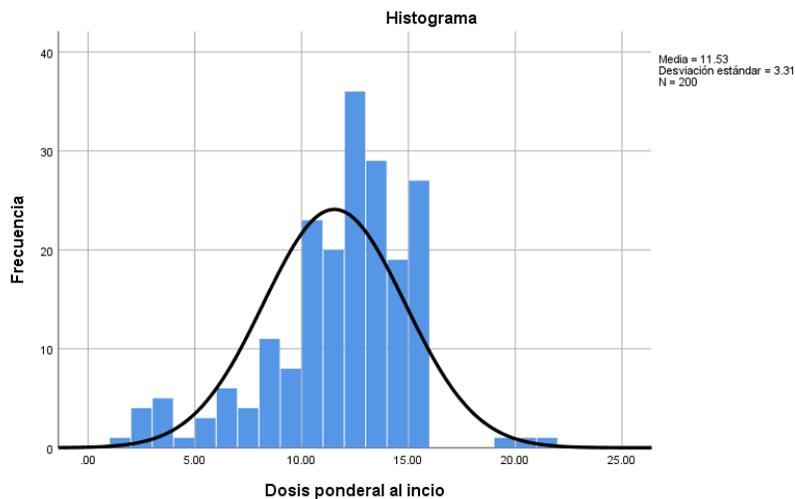


Gráfico 10. Dosis usada en un inicio de levotiroxina por peso

Secuelas

Alteración neurológica

Se realizó una tabla cruzada utilizando las variables de etiología y alteraciones en el neurodesarrollo en donde se observó que la etiología que causó más alteraciones neurológicas fue la agenesia tiroidea con una frecuencia de 23 casos.

Tabla 16. Secuelas en relación a la etiología del hipotiroidismo congénito.

		Alteración neurodesarrollo		Total
		No	Sí	
Etiología	No especificado	16	19	35
	Disgenesia no especificada	1	0	1
	Agnesia	55	23	78
	Nódulo sublingual	48	12	60
	Hipoplasia	8	7	15
	Dishormonogénesis	14	3	17
	Central	0	2	2
	Transitorio	3	0	3
	Hipertirotropinemia	0	1	1
	Bocio	1	0	1
	Total	146	67	213

La alteración neurológica que se asoció con mayor frecuencia al hipotiroidismo congénito fue el retraso en el lenguaje con una frecuencia de 35 lo que corresponde a un 16.4% de la muestra. En la siguiente tabla se muestran los diagnósticos neurológicos con sus frecuencias y porcentajes.

Tabla 17. Secuela secundarias a hipotiroidismo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Alteración motora	1	.5	.5	.9
Déficit cognitivo secundario	1	.5	.5	1.4
Discapacidad leve	1	.5	.5	1.9
Discapacidad moderada	2	.9	.9	2.8
Ninguna	144	67.6	67.6	70.4
Retraso en el lenguaje	36	17.1	17.1	87.3
Retraso global en el neurodesarrollo	6	2.8	2.8	90.1
Retraso leve en el neurodesarrollo	8	3.3	3.3	93.4
Retraso mental	1	.5	.5	93.9
Retraso mental moderado	1	.5	.5	94.4
Retraso psicomotor	7	3.3	3.3	97.7
Síndrome de Kocher Debré Semelaigne	3	1.4	1.4	99.1
Síndrome hipercínético	1	.5	.5	99.5
Trastorno del aprendizaje	1	.5	.5	100.0
Total	213	100.0	100.0	

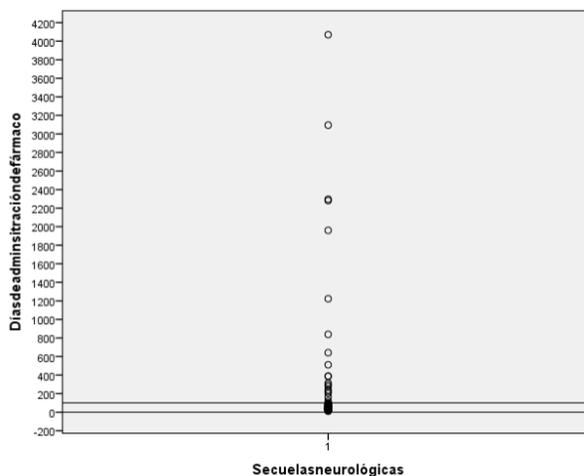
Otra manifestación encontrada en los casos con diagnóstico tardío fue el Síndrome de Kocher Debré Semelaigne el cual se presentó en 3 casos con un porcentaje de 1.4% del total de la muestra.

El primer caso con edad de inicio de tratamiento a la edad de 1.4 años con diagnóstico de atiroxis, el segundo caso con edad de 11.1 años al momento de iniciar fármaco con diagnóstico de hipoplasia y el tercer caso con dishormonogénesis con una edad de inicio de fármaco a los 8.4 años.

Tabla 18. Correlación.

			Días de administración de fármaco	Secuelas neurológicas
Rho de Spearman	Días de administración de fármaco	Coeficiente de correlación	1.000	.212**
		Sig. (bilateral)	.	.002
		N	213	213
	Secuelas neurológicas	Coeficiente de correlación	.212**	1.000
		Sig. (bilateral)	.002	.
		N	213	213

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).



Gráfica 11. Correlación entre días de administración y secuelas.

Se observa una relación débil (0.212) entre los días y las manifestaciones neurológicas la cuál es significativa de acuerdo al valor de p obtenido de .002. De acuerdo a la gráfica de puntos, vemos que los casos de secuelas se concentran más a los 100 días.

8. DISCUSIÓN

En relación con las características de la muestra, el presente estudio es congruente con otros a nivel mundial demostrando que el hipotiroidismo congénito se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino a razón de 3 a 1.^{8,9,12}

En comparación al estudio epidemiológico realizado en México por la Dra. Vela-Amieva a nivel de la Secretaría de Salud en el año 2001, así como a nivel mundial se tienen resultados parecidos en cuanto a la etiología encontrada, siendo la primera causa de esta la disgenesia tiroidea. A nivel mundial se reporta un 85%, en la Secretaría de Salud un 95% mientras que en este estudio se encontró un 72.3%, con la diferencia que el principal grupo dentro de estas, a nivel mundial es debido a ectopia tiroidea entre un 40 a 60% mientras que en nuestros casos el grupo con mayor frecuencia fue la agenesia tiroidea en un 36%.^{12,15}

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo aparecen posterior al nacimiento por lo que se estableció como obligatorio la realización de tamiz neonatal en México a partir del año 1995, en el estudio realizado se detectó que el 6.6% no cumplió con lo establecido por Norma Oficial.²⁷

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2 así como en la Academia Americana de Pediatría el inicio del tratamiento sustitutivo en pacientes con hipotiroidismo congénito debe iniciarse en los primeros 15 días de vida, en nuestro estudio solo el 4.8% de los pacientes cumplieron con la meta de instauración de tratamiento.^{1, 27,}

El índice de Letarte asigna un puntaje a cada una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en el hipotiroidismo congénito, éste índice le da más valor a las siguientes: fascies típica (3 puntos), piel seca (1.5) y fontanela posterior abierta (1.5) las cuales no fueron las más frecuentes en nuestros pacientes.

Este mismo índice sugiere la toma de perfil tiroideo en caso de cumplir más de 4 puntos, en los casos en donde se realizó el diagnóstico por sospecha clínica el 58.3% presentaron más de cuatro manifestaciones clínicas.⁴

En comparación al artículo Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fontanela posterior abierta, hernia umbilical, ictericia prolongada, fontanela anterior amplia, piel fría y seca, dificultad para la alimentación, letargo e hipotonía y llanto ronco, mientras que en este estudio las manifestaciones más frecuentes fueron: ictericia neonatal, hernia umbilical, estreñimiento crónico.³¹

Se encontró que en 70.89% no se inicia tratamiento sustitutivo en forma oportuna en el primer nivel de atención, a pesar de tener un tamiz alterado, hasta el ingreso a un tercer nivel.

Dentro de las limitaciones del estudio se tiene como sesgo que la población en estudio se concentre en el área metropolitana, en un tercer nivel por lo que se desconoce si el comportamiento del inicio de tratamiento sustitutivo sea el mismo en otras regiones del país.

9. CONCLUSIONES

A pesar de la necesidad de realizar un diagnóstico oportuno, en el presente estudio se encontró que existen aún pacientes con retraso en el mismo, por lo que se propone capacitar al personal médico en centros de salud de primero y segundo nivel sobre el impacto de la enfermedad y la importancia de iniciar tratamiento adecuado sustitutivo oportuno para prevención de retraso mental reversible.

Se propone campañas de detección oportuna del hipotiroidismo congénito que incluya la importancia del tamiz neonatal así como el conocimiento de las manifestaciones clínicas en el personal médico y la comunidad.

Es trascendental la realización de historias clínicas completas debido a que no se cuentan con datos importantes para el padecimiento actual, como es la edad de toma de tamiz, la edad de resultado del mismo y la dosis de inicio del tratamiento para realizar nuevos estudios epidemiológicos.

Se propone la realización de nuevos estudios en primero y segundo nivel de atención médica con la intención de conocer las causas del retraso desde la toma del tamiz neonatal hasta el inicio del tratamiento sustitutivo.

10. BIBLIOGRAFÍA

¹ **Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism**, American Academy of Pediatrics, Susan R. Rose, American Thyroid Association, Rosalind S. Brown, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Pediatrics 2006.6;117;2290. DOI: 10.1542/peds.2006-0915

² Jacome A. Perspectiva histórica y nuevas tendencias. Acta Médica Colombiana. 1984; 9 (5)

³ Marrero-González N, Rodríguez-Fernández C. Hipotiroidismo congénito: historia e impacto del tamizaje. Rev Biomed 2000; 11:283-292.

⁴ Dorantes A. Martínez C, Guzman A, Endocrinología clínica 4 ed., Manual Moderno, capítulo 9, generalidades de la glándula tiroideas.

⁵ Pinzón-Serrano E., Moran Barroso V., Coyote-Estrada N. Bases moleculares del hipotiroidismo congénito. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2006 Oct; 63 (5): 332-350.

⁶ Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. Endocrinol. Nutr. 2011; 58 (4): 185-196.

⁷ Beardsall K., Ogilvy-Stuart A.L. Congenital hypothyroidism. Current Paediatrics. 2004; 14: 422–429

⁸ Harris K..B., Pass K.A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. Molecular Genetics and Metabolism. 2007; 91: 268–277

⁹ Rastogi and LaFranchi. Congenital Hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010; 5:17.

-
- ¹⁰ Castilla Peón M.F. Hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015; 72 (2):140-148.
- ¹¹ Hernández Martínez J.A, et al. Hipotiroidismo congénito. Rev Invest Med Sur Mex. 2009, Julio-septiembre; 16 (3): 143-149
- ¹² Vela-Amieva M., Gamboa-Cardiel S., Pérez-Andrade ME., Ortiz-Cortés J., González-Contreras CR., Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. Salud Publica Mex 2004;46:141-148
- ¹³ Vela Amieva M. Reflexiones sobre el hipotiroidismo congénito ante un cuadro de Diego Velázquez y un poema de León Felipe. Acta Pediátrica de México. 2006 Mayo-Junio 27. Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640833009>> ISSN 0186-2391
- ¹⁴ Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2011;1:150-165.
- ¹⁵ Ares Segura S., Quero Jiménez J., Morreale de Escobar G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009 Oct; 11(16): 173-204. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000600005&lng=es
- ¹⁶ Grob L F., Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev. chil. pediatr. 2012 Oct; 83(5): 482-491. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000500011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000500011>.
- ¹⁷ García M., Moreno J.C. Hipotiroidismo Congénito Central: nuevos fenotipos, nuevos genes. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2013; 4.
- ¹⁸ Bernal J., Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral, Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; 5 (2).
- ¹⁹ Moëne K. y cols, Hipotiroidismo congénito. Aspectos clínicos y ultrasonográficos. Rev Chil Pediatr. 2014; 85 (1): 98-105.
- ²⁰ Prevención, Detección y Diagnóstico Hipotiroidismo Congénito en el Primer Nivel de Atención. Guía de Práctica Clínica México D.F. : ISSSTE; 2015 [28.06.2017]
- ²¹ Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(2):363-384. doi:10.1210/jc.2013-1891.

-
- ²² Olivieri A, Stazi M.A, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, S. De Angelis, Grandolfo M.D, Taruscio E, Cordeddu V, Sorcini M. A Population-Based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 557-562. doi: 10.1210/jcem.87.2.8235
- ²³ Calzada-León et. Al, Utilidad y limitaciones del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo & Nutrición.* 2017;4.
- ²⁴ Barba EJR. Tamiz neonatal. *Rev Mex Patol Clin.* 2004, Julio-Septiembre; 51(3):130-144.
- ²⁵ Rodríguez-León G. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito *Salud en Tabasco.* 2002 Abril; 8 (1):26-28
- ²⁶ Borrajo G, Fideleff G, Herzovich V, Testa G. Mesa 3: Hipotiroidismo Congénito: Pesquisa, Confirmación y Seguimiento. *Rev. argent. endocrinol. metab.* 2009 Dic; 46(4): 50-54. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342009000400010&lng=es.
- ²⁷ NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida.
- ²⁸ Moëne B K, Ortega E X, Pérez M. M, Mericq G. V. Hipotiroidismo congénito: Aspectos clínicos y ultrasonográficos. *Rev. chil. pediatr.* 2014 Feb; 85 (1): 98-105. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000100014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000100014>.
- ²⁹ Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement, Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670
- ³⁰ Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Laranchi SH, Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005;147(6):775.
- ³¹ Sánchez-Pérez C y cols., Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2006; 73 (6):272-279

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Abril	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene
Búsqueda bibliográfica										
Marco teórico - Antecedentes										
Marco teórico - Planteamiento del Problema										
Marco teórico - Justificación y Objetivos										
Material y métodos Análisis estadístico										
Entrega de protocolo										
Procesamiento de la información										
Análisis de la información										
Presentación de la tesis										