

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

***NIVELES DE TIROXINA Y HORMONA ESTIMULANTE DEL  
TIROIDES EN RECIEN NACIDOS GUATEMALTECOS***

Estudio descriptivo, retrospectivo de los valores séricos de T4 y TSH de los recién nacidos incluidos en el Programa de Detección Temprana del Hipotiroidismo Congénito del Hospital General San Juan de Dios, en el periodo de 1994 a 1996.

***KARLA BEATRIZ CORDON PINEDA***

***MEDICO Y CIRUJANO***

GUATEMALA, AGOSTO DE 1997

## *INDICE DE CONTENIDOS*

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	2
III.	JUSTIFICACION	4
IV.	OBJETIVOS	5
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	6
VI.	METODOLOGIA	24
VII.	PRESENTACION DE TABLAS Y GRAFICAS	29
VIII.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	41
IX.	CONCLUSIONES	45
X.	RECOMENDACIONES	46
XI.	RESUMEN	47
XII.	BIBLIOGRAFIA	48
XIII.	ANEXOS	53

## INTRODUCCION

El Hipotiroidismo Congénito es una alteración que consiste en la no producción de hormonas tiroideas en el momento del nacimiento, o en los primeros meses de vida, siendo la principal causa de retraso mental prevenible en la niñez.

Debido a esto, se han estimulado programas de detección precoz, como el iniciado en Guatemala dentro del Hospital General San Juan de Dios, desde 1986, el cual utiliza el tamizaje de TSH y T4 como métodos diagnósticos.

El presente estudio tiene como objetivo principal describir los valores de presentación de TSH y T4 en los recién nacidos incluidos dentro del Programa en el período de 1994 a 1996.

Para realizar el estudio se trabajó con el total de la población y los resultados fueron analizados por medio de medidas de tendencia central y con la ayuda de la caja de Tukey, la que nos ayudó a visualizar los grupos de estudio y compararlos por medio de percentiles.

El estudio describe la distribución de los valores de T4 y TSH por sexo, peso al nacer y edad gestacional, en donde no se encontraron diferencias significativas entre los valores de las variables.

Se espera que el estudio contribuya a una mejor evaluación bioquímica de los recién nacidos y así disminuir las consecuencias permanentes del Hipotiroidismo Congénito no detectado tempranamente.

## DEFINICION DEL PROBLEMA

El Hipotiroidismo Congénito es un estado hipometabólico con disminución de los niveles séricos de hormona Tiroxina y Triyodotironina (T4 y T3) y un aumento de la hormona Estimulante del Tiroides (TSH). Cuando ello ocurre en el momento del nacimiento o en los primeros meses de vida se produce una enfermedad conocida desde la antigüedad como cretinismo o hipotiroidismo congénito. (3,36)

En Guatemala la incidencia de Hipotiroidismo Congénito es de 1:1350 nacidos vivos (10), valor más alto que lo reportado en literatura de países desarrollados (1,25,42) y otras regiones hispanoamericanas (19,20,24,29,37). El Hospital General San Juan de Dios cuenta con un Programa de Detección Temprana de Hipotiroidismo Congénito el cual desde 1991 ha realizado pruebas de tamizaje con papel filtro de T4 y TSH por medio de radioinmunoanálisis, a los recién nacidos productos de partos atendidos en el departamento de Obstetricia, al inicio se realizaron pruebas piloto tomando las muestras de sangre de cordón umbilical, pero a partir de 1994 se inició a tomar las muestras de sangre venosa del recién nacido y solamente se analiza inicialmente, los valores de TSH, si ésta hormona se encuentra elevada se realiza una segunda toma de muestra entre los 18 y 20 días de vida y se realiza una nueva medición de TSH la que se complementa con la medición de T4 para establecer definitivamente el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito.(10) El Programa utiliza como referencia valores que han sido el resultado de estudios realizados en países en donde los programas de detección precoz de Hipotiroidismo Congénito están institucionalizados y regidos por leyes para su efecto.

En nuestro medio no están descritos valores normales de presentación de hormonas tiroideas en recién nacidos, y los que se utilizan como referencia en el Programa no hacen discriminación por sexo, edad gestacional y peso al nacer, lo que podría manifestarse en una elevada proporción de falsos positivos (recién nacidos sin Hipotiroidismo, pero con resultados positivos de laboratorio) y falsos negativos (recién nacidos con Hipotiroidismo, pero con resultados negativos de laboratorio), lo que conlleva por una parte a gastos innecesarios para el Programa al tamizar nuevamente a recién nacidos sanos, y por otra parte al no hacer un diagnóstico y perder la oportunidad de reincorporar un ser humano útil a la sociedad por medio de instauración de un tratamiento oportuno.

## JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

El Hipotiroidismo Congénito es un proceso que tiene gran importancia epidemiológica, su incidencia a nivel mundial ha estimulado los programas de detección, ya que sus efectos sobre el desarrollo cerebral pueden ser evitados con la instauración precoz del tratamiento antes de las 6 primeras semanas de vida y así se logra evitar el ingreso a la población de un grupo de individuos que constituyen una carga para ellos mismos y para sus familias, a la vez que se deja de utilizar un potencial creativo que estaría presente en esos cerebros, si fueran normales.(15)

Tomando en cuenta que la incidencia de Hipotiroidismo Congénito en nuestro país es de 1:1350 nacidos vivos, que un 95% de los recién nacidos no presentan manifestaciones clínicas y que es 21 veces más rentable diagnosticar un caso de Hipotiroidismo Congénito por medio de tamizaje, que invertir en costos de manutención de 1 niño con secuelas irreversibles (10,33,37), es de suma importancia hacer un diagnóstico certero lo más temprano posible, y la forma más adecuada de hacerlo es por medio del tamizaje de T4 y TSH. Dado que en nuestro medio no conocemos sus valores de presentación es necesario describirlos y determinar las diferencias que se pudieran estar dando en cada recién nacido dependiendo del sexo, edad gestacional y peso al nacer, con el único fin de diagnosticar todos los casos de Hipotiroidismo Congénito que se pudieran estar presentando diariamente en la sala de Neonatología.

## OBJETIVOS

### GENERAL

Describir los valores de presentación de Tiroxina y Hormona Estimulante del Tiroides en los recién nacidos incluidos en el Programa de Detección Temprana de Hipotiroidismo Congénito del Hospital General San Juan de Dios, durante el período de 1994 a 1996.

### ESPECIFICOS

Establecer los valores de T4 y TSH neonatal de acuerdo a la edad gestacional.

Determinar los valores de T4 y TSH neonatal de acuerdo al sexo.

Establecer los valores de T4 y TSH neonatal de acuerdo al peso al nacer.

Describir las diferencias encontradas de valores de T4 y TSH neonatal según peso al nacer, edad gestacional y sexo.

## **HISTORIA**

Existen fuentes que indican que en el año de 1,555 Paracelsus mencionó por primera vez la relación entre retardo mental e hipotiroidismo. En 1,850, Curling describió el primer caso de un niño con clínica de hipotiroidismo y ausencia de glándula tiroidea en la necropsia. En 1,897, William Osler descubrió los primeros casos de cretinismo. En 1,891, Murray introdujo el uso de extracto tiroideo para el tratamiento de hipotiroidismo y en 1,977, Franchi y colaboradores informaron acerca de un niño de dos días de vida sin signos clínicos de hipotiroidismo que presentaba niveles altos de TSH y bajos de T4, que se recuperó espontáneamente a las 8 semanas, siendo este el primer caso reportado de hipotiroidismo transitorio. (36)

Debido a que el diagnóstico clínico de hipotiroidismo congénito se hace muy difícil en sus etapas tempranas se han tenido que desarrollar métodos que hagan posible su detección. Con el avance tecnológico se han podido realizar programas masivos como el tamizaje neonatal, utilizando las mediciones de T4 y TSH de muestras sanguíneas en los primeros días de vida y analizadas por Radioinmunoanálisis. (RIA) (20).

Estos programas de tamizaje han sido adaptados en diferentes regiones del mundo como Norteamérica, Europa y Asia suroriental, en donde encuestas realizadas recientemente indican una incidencia de Hipotiroidismo Congénito (HC) entre 1:3,000 a 4,000 de los niños nacidos vivos, siendo estas cifras más altas en aquellas áreas donde existe una deficiencia crónica en la ingesta de Yodo.(5)

Al principio, en Norteamérica, solo se determinaban los niveles de T4 pero la experiencia europea demostró que la TSH neonatal es más sensible para el diagnóstico, ya que si se mide T4 solamente, se dejan de detectar las 2/3 partes de los casos producidos por tiroidea ectópica.(8). Aún existe controversia en cuanto a qué valores de hormonas tiroideas (T4 y TSH) considerar como límites ó puntos de corte para establecer el diagnóstico y los que existen han sido estipulados en cada país en donde los Programas de Detección Temprana de HC se han institucionalizado como medida de prevención de retraso mental.

En 1993 el Programa de Tamizaje en Holanda dio a conocer algunas recomendaciones para la medición primaria de T4: la muestra debe ser obtenida a través de la punción del talón, se debe recolectar por medio de papel filtro, debe realizarse entre el 6to y 8vo. día de vida, si la medición de T4 se encuentra por abajo del 20% de todos los valores del día, se debe hacer la medición de TSH.

Los neonatos con valores de TSH entre 50 uU/ml o más y/o valores de T4 en -3 desviaciones estándar o menos de la mediana de los valores del día, deben ser referidos al endocrinólogo pediátra.

Si los valores de TSH se encuentran en el intervalo de 25-50 uU/ml y los valores de T4 en -2 desviaciones estándar, se debe realizar una segunda toma de muestra sanguínea para confirmar el diagnóstico. En éste Programa para los neonatos con peso al nacer (PAN) igual o menor a 2,500 gramos y edad gestacional menor de 37 semanas, solamente se evalúan niveles de TSH, ya que se ha observado que este grupo presenta una alta prevalencia de valores límites ó anormalmente bajos de T4 por su condición de prematuridad. (42)

En 1996 se realizó en New Jersey el análisis de un estudio de cohortes que tomó como sujeto de estudio a recién nacidos con edad gestacional de 33 semanas o menos y PAN de 2,000 gramos o menos. En este estudio se realizó un tamizaje de T4 en la primera semana de vida, adecuando los valores obtenidos a la edad gestacional y otros factores prenatales y perinatales que influirían en los resultados, a los 2 años de edad de estos recién nacidos evaluados se realizaron pruebas de habilidad mental, llegando a la conclusión de que la hipotiroxinemia, considerada un proceso común en el grupo de estudio por una inmadurez temporal del sistema hipotalámico-hipofisiario, cuando es severa puede ser una importante causa de bajo desarrollo mental y neurológico en estos recién nacidos considerados con niveles de T4 normales al nacimiento.(39)

En Brazil, el Programa de Tamizaje Neonatal para HC fue iniciado en 1982, ellos consideran valores de TSH por abajo de 40uU/ml como normales, no establecen diferencias por PAN o edad gestacional. (24)

En Costa Rica, el tamizaje de HC fue iniciado en 1990 y han reportado una incidencia de 1 caso en 6,136 nacimientos. En 1993 establecieron como rango normal de T4 en 10,55ug/dl, para prematuros lo establecieron en 2.8-1.3ug/dl y para TSH en 25uU/ml. (34)

En Guatemala, desde 1986 se iniciaron las primeras 517 mediciones de T4 y TSH en sangre seca en papel filtro utilizando reactivos comerciales. Por su alto costo se procedió a la optimización de los sistemas de RIA en 1989 (31). Con el apoyo del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) se introdujeron reactivos locales para medición de T4 y TSH, en sangre de cordón umbilical a 1,687 RN y se establecieron valores de referencia (T4 de 7.58 Ug/dl y de TSH de 20 Uu/ml). La prevalencia de HC fue de 1 en 1,687 nacidos vivos, mostrando un porcentaje de reevaluación del 19.38%, si se emplea únicamente T4; 1.1% si se emplea únicamente TSH y 0.3% si se analiza T4 y TSH al mismo tiempo (32).

Para 1991, se inició un programa piloto cuantificando TSH en sangre de cordón a 2,094 niños, esto dió un nuevo intervalo de referencia (7.8-23.76 Uu/ml, con un promedio de 15.78 Uu/ml). A partir de 1992 el laboratorio de la Dirección de Energía Nuclear ofreció a la comunidad guatemalteca la medición de T4 y TSH en neonatos de las salas del Hospital General y de la Cruz Roja, obtenidas por papel filtro al día del egreso. Así se muestrearon 2,650 RN, y se encontraron 19 neonatos con anormalidades hormonales bioquímicas, globalmente se evidenció una prevalencia de 0.32% de HC bioquímico.(32) En 1995, García Benítez realizó un estudio de prevalencia de HC en los neonatos atendidos en el Hospital general San Juan de Dios de 1991 a 1994, determinando una prevalencia de 1 en 1,350 nacidos vivos.(10) A partir de 1994 el programa de detección temprana de HC del HGSJD solamente ha utilizado como prueba inicial de diagnóstico la medición única de TSH por motivos de costo, estando conscientes de las desventajas que esta conlleva.

## ANATOMIA DE LA GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides ocupa la cara anterior del cuello, situada a los lados y por delante de los conductos respiratorio y digestivo, entre las dos carótidas primitivas y detrás de los músculos infrahioides.

La tiroides en estado normal tiene una coloración *gris rosada con matices amarillentos*, ésta coloración varía según el estado de la circulación de la misma; una congestión activa da a la glándula un tinte rojizo, mientras que una éstasis por cualquier obstáculo da una tonalidad violácea. La Tiroides es un órgano blando que se deja deprimir fácilmente, su consistencia varía según el grado de desarrollo de sus tabiques conjuntivos que separan los lóbulos y los lobulillos, pero también varía según la cantidad y la tensión de la sustancia líquida que se halla en los folículos.(12,39)

La glándula mide, en circunstancias normales, de 6 a 7 cmts. de ancho por 3 de alto, con un grosor de 4 a 6 milímetros, variando según el sexo (39). La observación nos ha enseñado que es más voluminosa en la mujer que en el hombre, diferencia escasa gracias al poco desarrollo que tiene en la mujer el relieve anterior del cartilago tiroides. Hay que añadir que el volumen de la glándula, en la mujer, aumenta en el período de la menstruación y el embarazo (4).

El peso de la glándula es tan variable como su volumen. En un grado de desarrollo medio pesa de 2 a 3 gramos en el recién nacido y de 25 a 30 gramos en el adulto, sufriendo grandes variaciones durante varias etapas de la vida ya que ésta se desarrolla muy activamente en el curso del 3ero. y 4to. meses de la vida fetal y alcanza hacia el quinto mes su más elevado valor, este queda sensiblemente estacionario durante el resto del período prenatal en el que el órgano ya experimenta un proporcional desarrollo general del cuerpo.

La glándula está formada por tres partes fundamentales: dos lóbulos y una parte media llamada el Istmo, este último se conoce como *la Pirámide de Lalouette* y se extiende de un lóbulo a otro, es el plano transversal de la H mayúscula.

Presenta variedades individuales, a veces se le ve, más desarrollado de lo ordinario, alcanzar las mismas dimensiones que los lóbulos laterales y al contrario puede reducirse mucho de volumen y aún faltar por completo (39).

Los lóbulos del cuerpo Tiroides se distinguen en uno derecho y otro izquierdo, anchos y gruesos en su extremo inferior se reducen gradualmente para terminar arriba y detras en una especie de punta. Cada uno de ellos se parece bastante a una pirámide triangular de vértice superior y por eso se consideran en ella: una base, un vértice, tres caras y tres bordes.

#### **VAINA PERITIROIDEA Y RELACIONES VASCULONERVIOSAS**

La glándula está rodeada en todo su contorno por una envoltura fibroconjuntiva que recibe el nombre de Vaina Peritiroidea distinta de la cápsula de la glándula. Esta vaina contituye un saco cerrado por todas partes y que contiene toda la glándula formando una hoja continua sin adherirse y es allí donde discurren los vasos antes de penetrar en el interior del parénquima.

El Tiroides posee una abundante irrigación, cuatro arterias voluminosas irrigan sus redes capilares, las venas, vías de salida de la secreción tiroidea, son tambien importantes.

Cuatro arterias, dos a cada lado, contribuyen a la irrigación. Son las Tiroideas Superiores, ramas de la Carótida Externa, y las Tiroideas Inferiores, ramas de la arteria Subclavia, a estas arterias, que son constantes se añade una quinta arteria impar y media, La Tiroidea Media ó Tiroidea de Neubauer (39). Tambien existen anastomosis con otras ramas de la Carótida Externa y la Subclavia. La ligadura de las cuatro arterias principales no siempre motiva la necrosis de la glándula. Tampoco es capaz de reducir eficazmente el funcionamiento exagerado de la tiroides enferma (Hipertiroidismo), ya que las anastomosis intrínsecas están muy desarrolladas entre las arterias Superior e Inferior de un mismo lóbulo y son muy variables de un lóbulo a otro.

Las venas, nacidas de las venas Foliculares, se dirigen hacia la superficie exterior a la par de las arterias pero en sentido inverso.

Al llegar a la superficie se anastomosan de manera que forman el Plexo Tiroideo por delante de la glándula y según la dirección que toman se pueden dividir en tres grandes grupos: las venas tiroideas superiores, las venas tiroideas inferiores y las venas tiroideas medias. Todas las venas tiroideas extra e intraglandulares están provistas de válvulas y por consiguiente se llenan fácilmente.

La red linfática es abundante, pues los linfáticos representan una de las vías de excreción, la más importante, de la glándula y están divididos en cuatro grandes grupos: la red de origen intralobulillar, la red interlobulillar, la red peritiroidea y la red eferente de la red peritiroidea.( 26,39).

#### **EMBRIOLOGIA DE LA TIROIDES**

La glándula tiroides se desarrolla durante el primer mes de gestación, a partir de la diverticulización del endodermo intestinal anterior del suelo de la faringe (agujero ciego). Este tejido desciende progresivamente hacia el cartilago tiroides, permaneciendo conectado a la base de la lengua por el conducto tirogloso. Pueden observarse remanentes del conducto desde el forámen ciego hasta el istmo de la glándula (2,7).

La síntesis de TGB es la primera manifestación de actividad tiroidea y ocurre desde la octava semana de vida intrauterina; a la décima semana ya hay retención de yodo; en la décima primera semana hay yodación de la tirosina y durante la 10ma. semana existe formación de coloide. En esta misma etapa del desarrollo, la hipófisis fetal es capaz de secretar TSH, se desarrolla el sistema porta de vasos y, hacia la mitad del embarazo, funciona completamente el eje hipotalamo-hipofisis-tiroides en el feto,(2,6,23) totalmente independiente del eje materno, con retroalimentación normal.

La T4 aumenta progresivamente a partir de mitad de la gestación, y llega a alcanzar niveles de 11.5 ug/dl en el feto a término. Se cree que esto es secundario a la aparición de TGB, al aumento intrínscico de secreción tiroidea y a la elevación de TSH, reflejo de la maduración del hipotalamo fetal que inicia la producción de hormona liberadora de tirotropina (TRH).

Contrariamente los niveles de T3 en sangre fetal son indetectables antes de las 30 semanas de gestación y aumentan hasta 50ng/dl al llegar al término del embarazo(2). La triyodotironina inversa (rT3) presenta concentraciones altas tanto en la sangre como en el líquido amniótico (250ng/dl) hacia la trigésima semana, y disminuye a 150 ng/dl al nacimiento (6). Estas diferencias son secundarias a alteraciones cualitativas del metabolismo de la T4 fetal. La secreción de TSH es máxima entre la 20 y la 24 semanas de gestación.

El nacimiento estimula la secreción de TSH por el estrés, frío de la sala de partos, corte del cordón,etc. y alcanza su pico máximo a los 30 minutos de vida (hasta 80 uU/ml) con un brusco descenso luego de 24 horas (7). El alza de TSH y la mayor conversión periférica de T4 a T3 produce, dentro de las primeras cuatro horas de vida el incremento de T3 y T4 que llegan a cifras tóxicas pico a las 24 horas de vida y disminuyen gradualmente a niveles normales luego del 5to. día de vida. En la primera semana de vida extrauterina, los valores de T3 bajan desde los 300 ng/dl a menos de 200 ng/dl (3,7).

## **FISIOLOGIA HORMONAL TIROIDEA**

### **HORMONA**

**DEFINICION:** es una sustancia química secretada en los líquidos corporales por una célula o un grupo de células, y que ejerce efecto fisiológico sobre el control de otras células de la economía.(11,23)

La TSH es una hormona glucoprotéica compuesta por una subunidad alfa, que comparte con la LH, FSH y hCG, y una subunidad beta característica que le otorga especificidad. La TSH se produce en las células tirotróficas, que representan aproximadamente el 10% de las células de la Hipófisis. La TSH regula biosíntesis, almacenamiento y liberación de hormonas tiroideas y determina el tamaño de la glándula tiroidea. La TSH aparece inicialmente en la Hipófisis fetal a las 10 semanas de gestación.(12)

La hormona Liberadora de Tirotropina (TRH), el factor hipotalámico más importante de liberación de TSH, es una tripéptido, cuya concentración máxima se detecta en la división medial de los núcleos paraventriculares hipotalámicos y en la eminencia media.(12)

La glándula tiroides produce dos hormonas principales: 3,5,3-triyodotironina (T3) Y 3,5,3',5' tetrayodotironina (T4 o Tiroxina) las cuales son de gran importancia en la regulación del metabolismo,desarrollo y diferenciación tisular. La glándula secreta además calcitonina, hormona importante en el metabolismo del calcio (11).

La TGB, una proteína glicosilada, es el precursor de T3 y T4, siendo la forma de almacenamiento de las mismas, y el constituyente principal del coloide, que es el líquido de los folículos (23). Cada molécula de TGB contiene aminoácidos de tirosina que constituyen el sustrato principal que se combina con el yodo para formar las hormonas tiroideas. La tirosina es yodurada primero a monoyodotirosina y luego a diyodotirosina; siendo el producto de la reacción de acoplamiento de las mismas moléculas de tiroxina y triyodotironina.

La razón de T4:T3 en el coloide es de aproximadamente 7:1 (12). La liberación a la sangre de T3 y T4 se lleva a cabo por hidrólisis de la TGB por acción de la hormona estimulante del tiroides (TSH o Tirotropina).

Esta hormona se une a receptores específicos en la superficie celular, activando la adenilciclase de la hormona con el consiguiente aumento del AMP cíclico en la célula, que actúa como segundo mensajero activando prácticamente todos los sistemas de la célula tiroidea.(11).

La TRH producida por la Hipófisis anterior regula la producción de TSH, aumentando la secreción del mismo. Es así como se forma un mecanismo de retroalimentación negativa cuyos componentes primarios son T3, T4, TSH y TRH. T3 y T4 causan inhibición de su propia síntesis evitando la producción y liberación de TRH por el Hipotálamo. El estímulo para el aumento en la liberación de TRH y TSH es una disminución en la concentración de hormona tiroidea libre en la sangre, T3 y T4 a su vez aumentan la liberación de Somatostatina (SRIH) del Hipotálamo, la cual inhibe la liberación de TSH. Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos inhiben la liberación de TRH y posteriormente pueden también inhibir la liberación de TSH (11,12).

T3 y T4 viajan en la sangre mayormente unidas a dos proteínas: la globulina fijadora de tiroxina (TBPA), siendo la primera cuantitativamente más importante. La pequeña cantidad de hormona tiroidea libre es la responsable por la actividad biológica. Cualquier cambio en la concentración de TBPA alterará por lo tanto, la cantidad de T3 y T4 total.

Las investigaciones muestran que aproximadamente el 30-40% de la T4 circulante es convertida a T3 en los tejidos periféricos vía monodeyodación.(18). T3 posee aproximadamente 10 veces más afinidad para unirse con los receptores en el núcleo de las células blanco, pudiendo ejercer así su acción. Su vida media por otro lado es más corta.

La vida media de la T3 en plasma es de 1.5 días mientras que la vida en plasma de T4 es de 6.7 días; Una explicación posible para la menor vida media de la T3 es que ésta se une a la TGB mucho menos firmemente que la T4 (18).

### **MODIFICACIONES DE LOS PARAMETROS DE FUNCION TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO**

Las variaciones de la tasa de crecimiento global constituyen una de las consecuencias más generales de los efectos de las hormonas tiroideas y está bien demostrado el trascendental efecto del tiroides sobre la diferenciación, organización e integridad del sistema nervioso central. (7). La función tiroidea muestra cambios en el curso de la gestación que es necesario tener en cuenta a la hora de valorarla correctamente.

El embarazo induce cambios en el metabolismo del yodo, en las concentraciones de hormonas tiroideas y modificaciones en el sistema inmune. Respecto al metabolismo del Yodo, este produce un incremento del aclaramiento renal por reabsorción tubular disminuída así como transferencia placentaria el cual ya es atrapado por el Tiroides fetal a la 10ma. semana de gestación.

El tiroides fetal es muy sensible al Yodo ya que no posee un mecanismo de regulación. Con la gestación se produce una elevación de la concentración plasmática de T4, es segregada a una tasa de 8 a 10 veces superior a la T3, siendo esta última de 3 a 4 veces más potente. El aumento de estrógenos asociado a la gestación produce una elevación de TBG que llega a duplicar sus concentraciones, y consiguientemente eleva los niveles de T4 y T3 totales. (7)

Las concentraciones de hormonas libres presentan variaciones a lo largo de la gestación habiéndose descrito elevaciones de T4 y T3 al inicio de la gestación (43), que a las 5 semanas algunos encuentran hasta un 50% más altas que en mujeres gestantes.

Estos valores disminuyen a lo largo de la gestación y llegan a ser más bajos en el tercer trimestre, pero aún dentro de límites normales. Todos estos cambios están probablemente relacionados con la función de la hGC, la cual también podría ser la responsable del aumento del tamaño de la glándula y del aumento de la TGB.

La gestación disminuye la actividad inmunológica, y por mecanismos no muy bien conocidos, son más frecuentes procesos autoinmunes tales como: Graves, Tiroiditis Autoinmune Crónica.(16) Durante la gestación hay que vigilar la aparición de una disfunción tiroidea ya que su identificación permitirá evitar su presencia en el postparto y sobre todo por lo que se refiere a Hipotiroidismo Neonatal. Cuando se sospecha su presencia se debe evaluar la función tiroidea de la madre, practicar ecografías pélvicas para detectar retrasos en el desarrollo, medir por cordocentesis T4 y T3 (las mediciones en líquido amniótico tiene poco valor).(4)

Contrariamente al concepto aceptado clásicamente, estudios recientes realizados tanto en animales de experimentación como en humanos demuestran un paso significativo de hormona tiroidea materna a través de la placenta, durante el período gestacional. (7,36) Se propone en base a estos resultados, que la maduración de ciertos tejidos tales como el Sistema Nervioso Central (SNC), están sujetos a la acción de la hormona materna, en las etapas iniciales del desarrollo, cuando aún la tiroides fetal y el sistema enzimático responsable del metabolismo periférico no han madurado, o cuando la función tiroidea fetal es deficiente.

## **HIPOTIROIDISMO CONGENITO**

### **DEFINICION**

Alteración que consiste en la no producción de hormonas tiroideas en el momento del nacimiento, ó en los primeros meses de vida, o por el contrario en algunos casos falta la glándula. Las causas congénitas de hipotiroidismo pueden ser esporádicas o familiares, con bocio o sin bocio.

En muchos casos, existen déficits graves de hormonas tiroideas, que se hace sintomática en las primeras semanas de vida. En otros existen grados menores de deficiencia y pueden retrasarse las manifestaciones durante meses o años. (2,21)

Existen dos variedades clínicas descritas: variedad *mixedematosa*, que se caracteriza por la ausencia de bocio, irritabilidad, alteración del reflejo de succión, el cuadro clínico es idéntico a cualquier otra causa que produzca hipotiroidismo durante el período de vida fetal; la variedad *neurológica* se caracteriza por retardo mental severo, asociado a sordomudez, bocio, aunque el paciente esté clínicamente eutiroides. Los niveles de TSH, T3 y T4 pueden encontrarse dentro del rango normal o discretamente alterados y los trastornos neurológicos más frecuentes son alteraciones motoras severas, ataxia y estrabismo. (36)

## **CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO**

### **APLASIA:**

Esto se debe a una anomalía en el desarrollo embrionario o destrucción de la glándula tiroidea fetal por autoanticuerpos transmitidos por la madre.(33)

### **DISHORMONOGENESIS:**

Es la segunda causa de Hipotiroidismo Congénito. La incidencia es casi igual en ambos sexos y los niños pueden nacer con bocio o desarrollarlo a los pocos meses de nacidos. La captación de Yodo es normal en estos niños a diferencia de la Aplasia donde es ausente.(36)

### **INCAPACIDAD PARA RESPONDER A TSH:**

Es un trastorno poco frecuente en el cual la secreción de TSH es normal o alta pero la glándula tiroidea no es capaz de responder a su acción.

### **DEFECTO DE ATRAPAMIENTO:**

Es un trastorno poco frecuente que resulta de la insuficiencia de la bomba de yoduro en la membrana celular.

### **DEFECTO DE LA CONJUGACION DE YODURO ORGANICO:**

Es un trastorno muy frecuente que resulta de la deficiencia de peroxidasa tiroidea y de la incapacidad de oxidar el yoduro en yodo para que pueda conjugarse el residuo de tirosina de la tiroglobulina.

### **DEFECTO DE LA DESYODACION:**

Al haber falta de desyodación de las yodotironinas no ocurre la recirculación del yodo. Es un trastorno poco frecuente.

### **PRODUCCION DE TIROPROTEINA ANORMAL:**

Es un defecto en la síntesis de la proteína corriente, la tiroglobulina; esta tiroproteína anormal no libera de manera normal T4 y T3 hacia la circulación, es poco frecuente.

### **INSUFICIENCIA DE LA SECRECION DE HORMONA TIROIDEA:**

Este defecto resulta de la insuficiencia de las enzimas proteolíticas en los fagolisosomas cuya tarea es digerir la tiroglobulina antes de liberar T4 y T3 hacia la circulación.

### **RESISTENCIA PERIFERICA PARCIAL A LAS HORMONAS TIROIDEAS**

Es el defecto en el cual la T4 sérica es alta, la T3 es normal, y sin embargo, hay caracteres clínicos de hipotiroidismo. Este defecto puede resultar de la conjugación de la hormona tiroidea al receptor nuclear, de modo que no puede actuar normalmente. A diferencia de los trastornos autosómicos recesivos antes mencionados, este defecto es autosómico dominante, pero es poco frecuente.

### **BOCIO ENDEMICO:**

En regiones de bocio endémico es frecuente observar recién nacidos con bocio debido a la carencia de yodo en la dieta de la madre. Lo más frecuente es que el niño sea eutiroides al nacer, pero pueden existir signos de hipotiroidismo tales como retraso en la aparición de núcleos óseos o disgenesia epifisiaria. La hiperplasia compensadora de la glándula tiroidea fetal es consecuencia tanto de la carencia de yodo como la insuficiente cantidad de tiroxina que la madre puede proporcionarle.(20,36)

### **INGESTION MATERNA DE SUSTANCIAS BOCIÓGENAS:**

Las sustancias bociógenas o antitiroideas más frecuentes usadas son: tioureas, sulfonamidas, ácido paraaminosalicílico, percloratos, cobalto, arsénico. Así mismo se ha descrito que ciertos vegetales como la coliflor, repollo, rábano pueden ser bociógenos.

Los factores antitiroideos atraviesan la placenta (también son excretados por la leche) y bloquean la síntesis de tiroxina de la glándula tiroidea fetal, que aumenta de tamaño por estimulación de la TSH fetal. Esta hiperplasia en la mayoría de los casos previene la aparición de hipotiroidismo en el recién nacido pero en muchos casos aparecen pequeños signos como torpeza, escasa circulación periférica y retraso en la maduración ósea.(7,16)

Los síntomas más severos se ven en hijos de madres hipotiroideas tratadas con tiouracilos.(7) Después del nacimiento, el bocio y los síntomas de hipotiroidismo desaparecen espontáneamente (siempre que la madre en tratamiento no amamante a su hijo) pero, cuando el bocio es acentuado, puede producir compresión traqueal, la que requiere tratamiento quirúrgico de emergencia, sección o resección del istmo; nunca traqueostomía porque la compresión puede ser baja. El hipotiroidismo debe tratarse con grandes dosis de hormona tiroidea. El yodo no debe usarse porque aumenta el tamaño de la glándula tiroidea. (1,2)

## **HIPOTIROIDISMO TRANSITORIO:**

Este trastorno puede producirse por diversas causas: tiroxinemia, la que obedece a una etapa normal del desarrollo del sistema tiroideo, se corrige a las cuatro y cinco semanas del nacimiento y es común observarla en niños prematuros y también se puede observar en zonas en donde la deficiencia de yodo es marcada. (36)

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Las características clínicas del HC suelen no presentarse o son inespecíficas o sutiles en la primera etapa de la vida, de modo que la mayoría de los pacientes tienen aspecto normal al nacer. (1,2,7)

La prolongación de la ictericia fisiológica, por retraso de la maduración de la glucorono-conjugación, puede ser el signo más precoz. A menudo aparecen durante el primer mes de vida dificultades de la alimentación, inactividad, falta de interés, somnolencia y crisis de sofocación durante las tomas.

Las dificultades respiratorias, en parte debidas al gran tamaño de la lengua, comprenden episodios de apnea, respiración ruidosa y obstrucción nasal.

Los lactantes lloran poco, duermen mucho, tienen escaso apetito y generalmente permanecen inactivos. Puede existir estreñimiento, que no suele mejorar con el tratamiento. El abdomen es grande y suele existir hernia umbilical, y puede que la caída del cordón sea tardía (alrededor de los 15 días). (7,8,17)

También se puede palpar apertura permanente de la fontanela posterior; temperatura es infranormal, a menudo por debajo de los 35° C. y la piel especialmente en las extremidades suele ser fría y moteada. Puede existir edema de genitales e extremidades, el pulso es lento, son comunes los soplos cardíacos y la cardiomegalia, a menudo existe anemia, que es refractaria a hematinicos; como los síntomas se instauran gradualmente, con frecuencia el diagnóstico se retrasa. (36)

## **MÉTODOS DIAGNOSTICOS**

### DIAGNOSTICO PRENATAL

Se realiza a partir de la cuantificación de T3 reversa (rT3) obtenida por amniocentesis, podría detectar los estados tempranos de hipotiroidismo en el feto con riesgo, pero existen reportes que mencionan que la rT3 obtenida en suero de cordón no puede ser utilizada como una prueba de detección de H.C. (17)

La amniocentesis debe limitarse a aquellos casos en los cuales existe riesgo de disfunción fetal tiroidea, de tratamiento con yodo radiomarcado o drogas potencialmente bociógenas. (17)

### DIAGNOSTICO POSTNATAL

Actualmente está bien establecido que el estado hipotiroideo es detectable desde el nacimiento midiendo la T4 por RIA y la TSH por el método Inmunoradiométrico (IRMA) o ambas. Durante el nacimiento se da un apareamiento fisiológico de TSH que incrementa notablemente la concentración de T4 durante las primeras 24 a 36 horas de vida. Esta estimulación endógena de TSH permite distinguir recién nacidos eutiroideos (en los cuales se observará la elevación de T4 descrita) de recién nacidos hipotiroideos en los cuales no habrá aumento de T4 a pesar del estímulo de TSH. (55)

## DATOS DE LABORATORIO EN HIPOTIROIDISMO CONGENITO

Las pruebas rutinarias más importantes para el diagnóstico del hipotiroidismo son: TSH y T4 en suero, sangre de cordón umbilical o sangre venosa del recién nacido. Como pruebas confirmatorias podemos mencionar las siguientes: índice sérico de T4 libre, rT3, TGB y respuesta de TSH a la TRH. (31,32)

Los niveles de T3 y T4 están anormalmente bajos o están en el límite inferior aceptable. Si el defecto es primariamente tiroideo, los niveles de TSH en suero excederán las 20uU/ml y habitualmente estarán por encima de los 100uU/ml. En la mayoría de los estudios de tamizaje que se realizan en el período neonatal se miden los niveles de T4 pero el diagnóstico es confirmado con la medición de TSH. (6,18,27,28)

Entre las ventajas de medir TSH están: una frecuencia baja de resultados falsos positivos, el análisis de TSH es más sensible que los análisis de T4 para hipotiroidismo primario, y los niveles séricos se estabilizan en el período postnatal más rápido que los de T4. (17)

La combinación de las determinaciones de T4 seguidas de TSH fallará ocasionalmente para identificar a un niño que presente T4 en límite normal pero con una concentración claramente elevada de TSH. Por otra parte utilizando únicamente TSH, no se identificarán los niños cuyos valores de T4 son bajos en las primeras semanas de vida con concentración normal de TSH. (5,8)

El desarrollo óseo puede observarse radiográficamente retardado en el momento del nacimiento en el 60 por ciento de los niños con H.C., lo que indica carencia de hormona tiroidea durante la vida intrauterina. A menudo no se observa la epífisis distal femoral. En pacientes no tratados se incrementa la discrepancia entre la edad ósea y la edad cronológica. La epífisis tiene a menudo múltiples puntos de osificación y es frecuente la deformidad de las vértebras dorsal 12 y lumbares 1 y 2. (22,35)

El electrocardiograma puede mostrar ondas P y T de bajo voltaje con disminución de la amplitud de los complejos QRS. (22)

## PRONOSTICO

Sin tratamiento los lactantes afectados pueden fallecer de insuficiencia respiratoria por obstrucción o por infecciones recurrentes, y los que llegan a sobrevivir pueden convertirse en enanos con retraso mental. (33)

Se ha determinado que si el tratamiento se instaure antes de los tres meses de vida, más del 80% de los niños obtendrán un coeficiente normal, en cambio, un 77% de los niños no tratados presentarán riesgo de daño cerebral. (36)

## METODOLOGIA

- A. Tipo de estudio:**  
Se realizó un estudio de tipo descriptivo, con diseño retrospectivo, se establecieron los valores de presentación de hormonas tiroideas (T4 y TSH) neonatal, en un período de 3 años comprendidos desde 1994 a 1996.
- B. Unidad de análisis:**  
Se estudiaron los valores de T4 Y TSH de los recién nacidos, producto de partos atendidos en el departamento de Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios en el período de 1994 a 1996.
- C. Tamaño de la población:**  
Se trabajó con los resultados de 19,142 recién nacidos tamizados, que representan la totalidad de recién nacidos incluidos dentro del programa de detección temprana de Hipotiroidismo Congénito.
- D. Criterios de Inclusión y Exclusión:**  
Se incluyeron en el estudio todo recién nacido tamizado en el Programa, en el período de 1994 a 1996, en el Hospital General San Juan de Dios. Se excluyeron del estudio a los recién nacidos no incluidos en el Programa por haber nacido los días domingo, los cuales no fueron tamizados.

## E. VARIABLES

### 1. RECIEN NACIDO:

Definición conceptual: Etapa del crecimiento que comprende las cuatro primeras semanas de vida después del parto.

Definición Operacional: Intervalo que se estableció entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de la muestra de laboratorio.

Escala de medición: Nominal.

Unidad de medida: Días.

### 2. EDAD GESTACIONAL:

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde la fecundación del óvulo hasta el nacimiento del producto.

Definición Operacional: Edad por Ballard (26) que aparezcan en el registro.

Escala de medición: Numérica.

Unidad de medida: semanas.

### 3. SEXO:

Definición Conceptual: Condición orgánica que diferencia a los machos de las hembras en la mayoría de las especies.

Definición operacional: El que aparezca en el registro.

Escala de medición: Nominal.

Unidadde medida: Masculino ó Femenino.

### 4. PESO AL NACER:

Definición conceptual: La suma de todos los compartimientos corporales en cada nivel de su composición.

Definición operacional: Peso que aparezca en los registros.

Escala de medición: Numérica.

Unidad de medida: Gramos.

5. TIROXINA:

Definición conceptual: Hormona producto de la glándula Tiroides resultado de la unión de dos moléculas de Diyodotirosina.

Definición operacional: Valor obtenido de la medición de la hormona en papel filtro, que aparezca en los registros.

Escala de medición: Numérica.

Unidad de medida: ug/dl

6. HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES:

Definición conceptual: Hormona sintetizada en el lóbulo anterior de la Hipófisis que estimula la producción de T4 y T3 en el Tiroides.

Definición operacional: Valor obtenido de la medición de la hormona en papel filtro, que aparezca en los registros.

Escala de medición: Numérica.

Unidad de medida: uU/ml

**CUADROS**

CUADRO No.1

**NIVELES DE HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES NEONATAL  
EN PAPEL FILTRO, DISTRIBUCION POR SEXO.  
Hospital General San Juan de Dios, 1994-1996.**

SEXO	HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES					
	Obs.	Media	Dev. Std.	Mínimo	Mediana	Máximo
Masculino	7716	12.00	19.13	0.02	6.43	561.10
Femenino	7344	11.63	21.08	0.02	5.62	514.63

Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

CUADRO No.2

**NIVELES DE HORMONA TIROXINA NEONATAL EN PAPEL FILTRO,  
DISTRIBUCION POR SEXO.**

SEXO	HORMONA TIROXINA (ug/dl)					
	Obs.	Media	Dev. Std.	Mínimo	Mediana	Máximo
Masculino	627	8.81	5.38	0.49	8.00	36.00
Femenino	590	8.90	6.43	0.01	7.50	66.66

Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

CUADRO No. 3

**NIVELES DE HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES NEONATAL  
EN PAPEL FILTRO, DISTRIBUCION POR CATEGORIAS DE PESO AL  
NACER.**

PESO AL NACER	HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES (uU/ml)					
	Obs.	Media	Dev. Std.	Mínimo	Mediana	Máximo
Muy bajo peso*	507	13.00	31.12	0.05	6.24	513.00
Bajo peso**	2007	12.62	21.44	0.06	6.56	450.70
Adecuado peso***	15573	11.91	18.94	0.02	6.60	561.10
Alto Peso****	43	10.66	25.64	0.78	3.95	142.70

Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

- \* Menor de 1500 g.
- \*\* 1500 a 2499 g.
- \*\*\* 2500 a 4499 g.
- \*\*\*\* Mayor de 4499 g.

CUADRO No.4

**NIVELES DE HORMONA TIROXINA NEONATAL EN PAPEL FILTRO,  
DISTRIBUCION POR CATEGORIAS DE PESO AL NACER.**

PESO AL NACER	HORMONA TIROXINA (ug/dl)					
	Obs.	Media	Dev. Std.	Mínimo	Mediana	Máximo
Muy bajo peso*	33	8.20	7.23	1.40	6.00	39.00
Bajo peso**	155	7.97	5.31	0.23	6.80	30.00
Adecuado peso***	1062	9.00	5.90	0.01	8.00	66.66
Alto Peso****	1	8.00	0.00	8.00	8.00	8.00

Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

CUADRO No.5

**NIVELES DE HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES NEONATAL  
EN PAPEL FILTRO, DISTRIBUCION POR EDAD GESTACIONAL.**

EDAD GESTACIONAL	HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES (Uu/ml)					
	Obs.	Media	Dev. Std.	Mínimo	Mediana	Máximo
Muy Prematuro*	747	13.43	29.37	0.06	7.73	513.00
Prematuro**	2019	13.51	19.37	0.04	7.10	245.80
Término***	15293	11.75	19.13	0.02	6.41	561.10
Postérmino****	71	10.90	14.15	0.48	4.53	61.17

Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

- \* 28 a 34 semanas de gestación.
- \*\* 35 a 37 semanas de gestación.
- \*\*\* 38 a 42 semanas de gestación.
- \*\*\*\* Mayor de 42 semanas de gestación.

CUADRO No.6

**NIVELES DE HORMONA TIROXINA NEONATAL EN PAPEL FILTRO,  
DISTRIBUCION POR EDAD GESTACIONAL.**

EDAD GESTACIONAL	HORMONA TIROXINA (ug/dl)					
	Obs.	Media	Dev. Std.	Mínimo	Mediana	Máximo
Muy Prematuro*	43	9.84	10.68	1.00	7.50	66.66
Prematuro**	101	7.97	5.66	1.00	6.60	32.00
Término***	1100	8.90	5.64	0.01	8.00	59.99
Postérmino****	7	6.88	1.92	4.80	7.00	10.50

Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

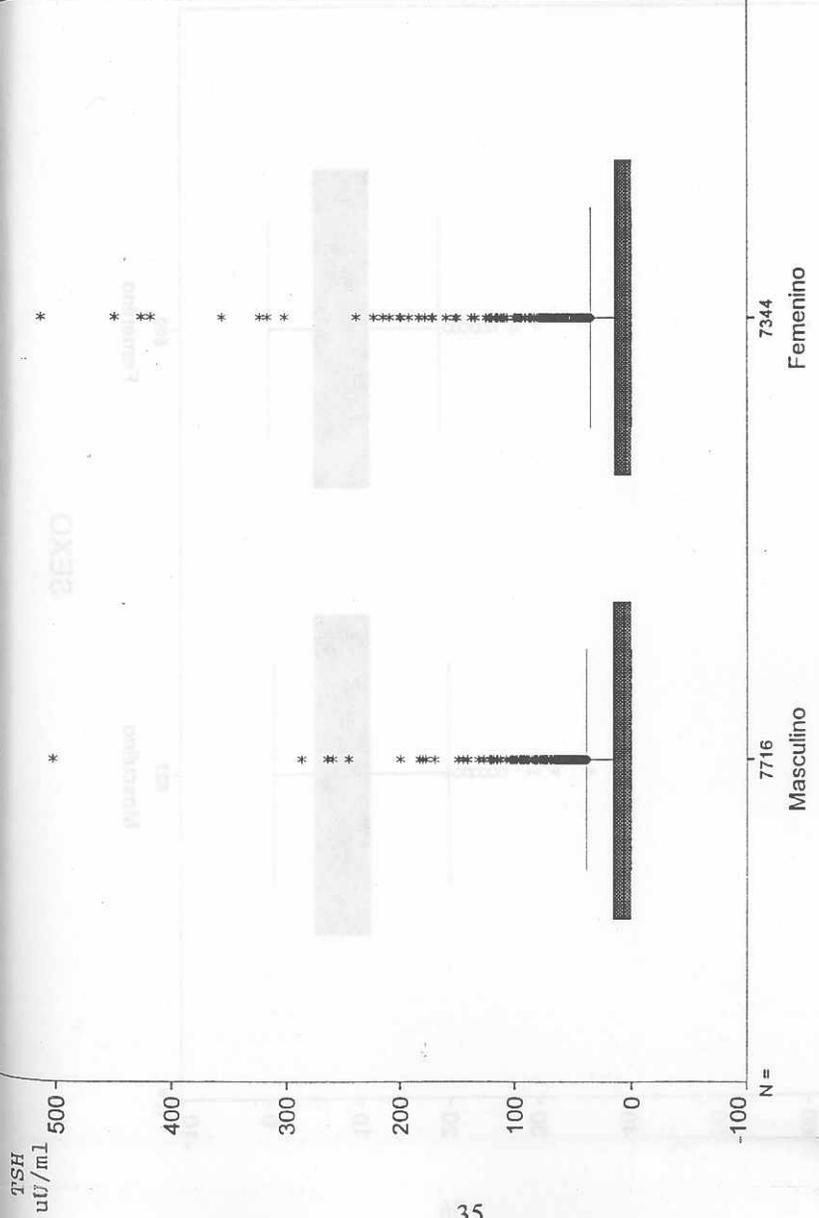
**GRAFICAS**

CUADRO No 6

VALORES DE HORMONA TIROXINA NEONATAL EN PAPEL FILTRO  
DISTRIBUCIÓN POR EDAD GESTACIONAL

EDAD GESTACIONAL	HORMONA TIROXINA (uU/ml)					
	Gen.	Meda	Dev. Std.	Mínimo	Máximo	Casos
May Pretermo*	41	9.61	10.59	1.92	7.30	6640
Pretermo**	101	7.97	5.66	1.00	6.80	3270
Termo***	1100	8.30	6.01	2.00	8.00	7040
Post-termo****	7	6.80	1.92	4.00	7.00	1030

\*Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

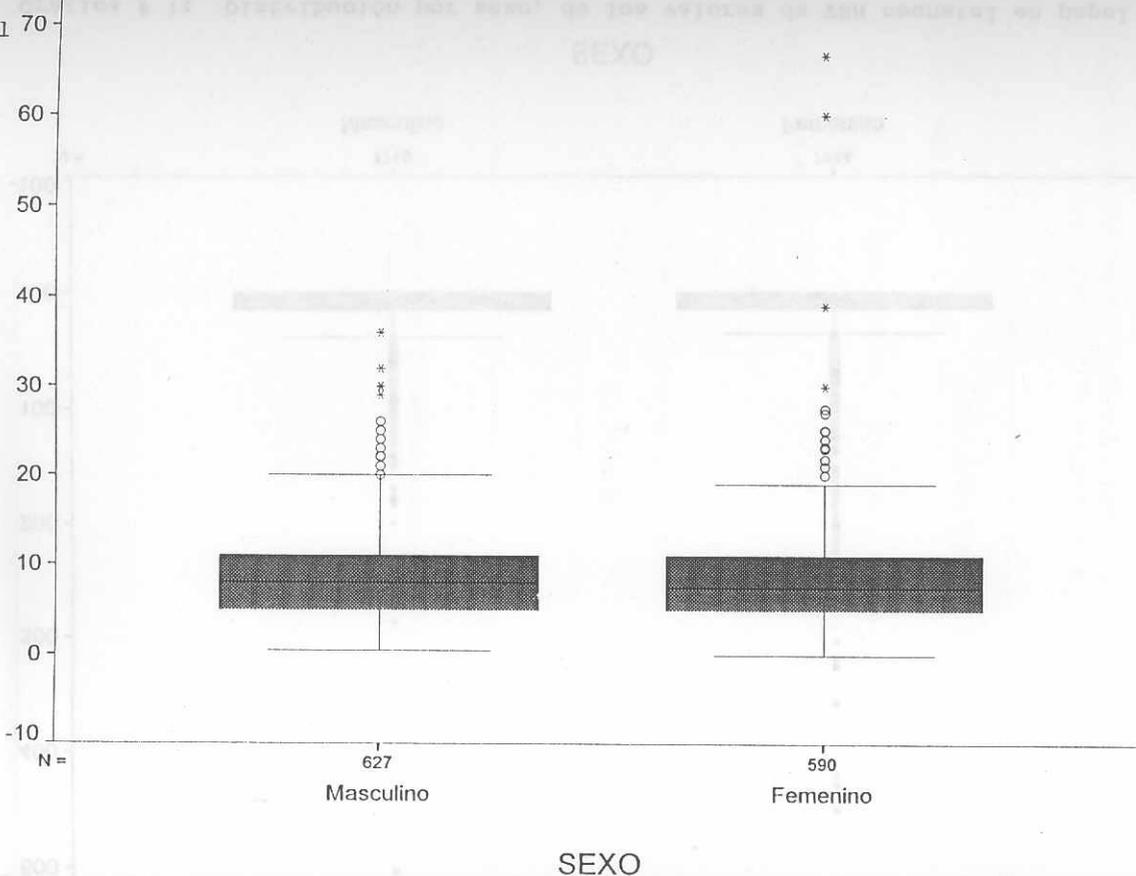


SEXO

Gráfica # 1: Distribución por sexo, de los valores de TSH neonatal en papel filtro a través de percentiles.  
Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

T4  
ug/dl

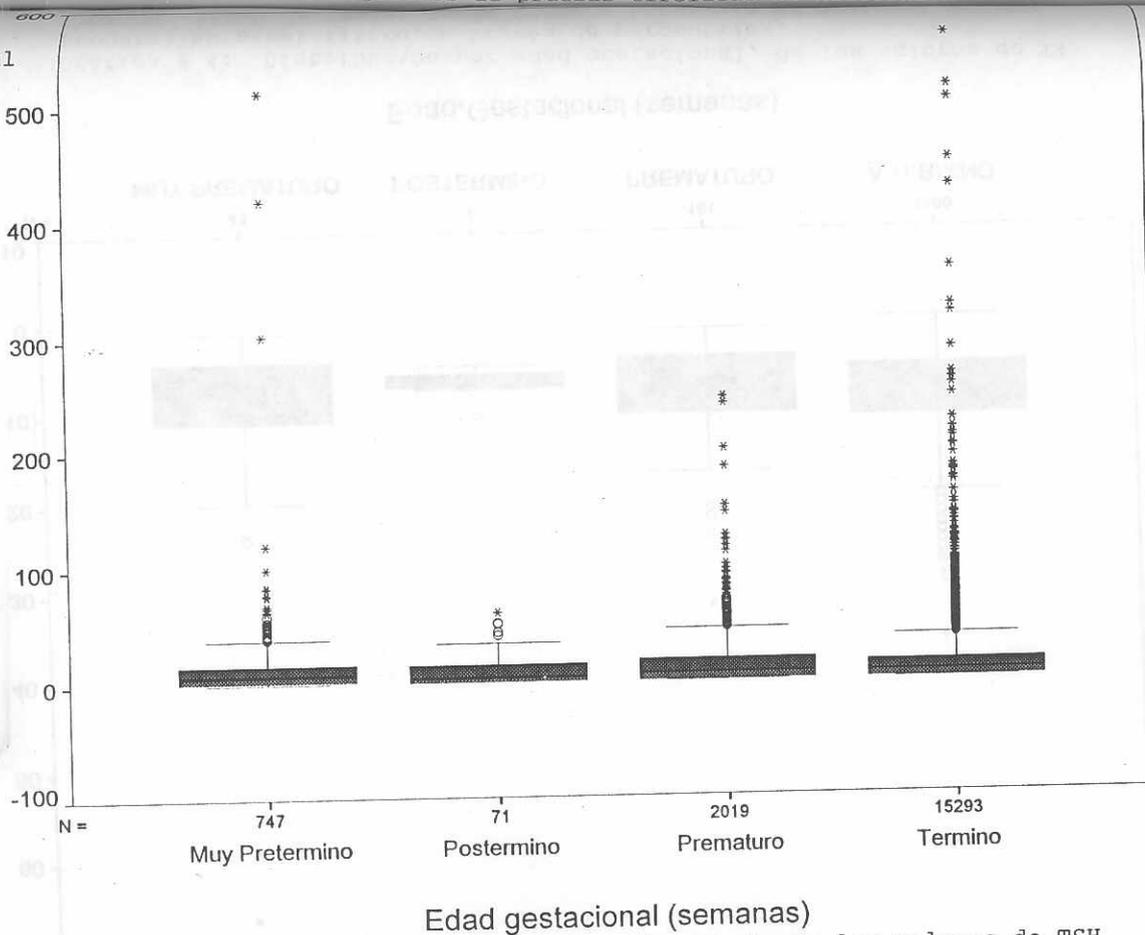
36



Gráfica # 2: Distribución por sexo, de los valores de T4 neonatal en papel filtro a través de percentiles.  
Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

TSH  
uU/ml

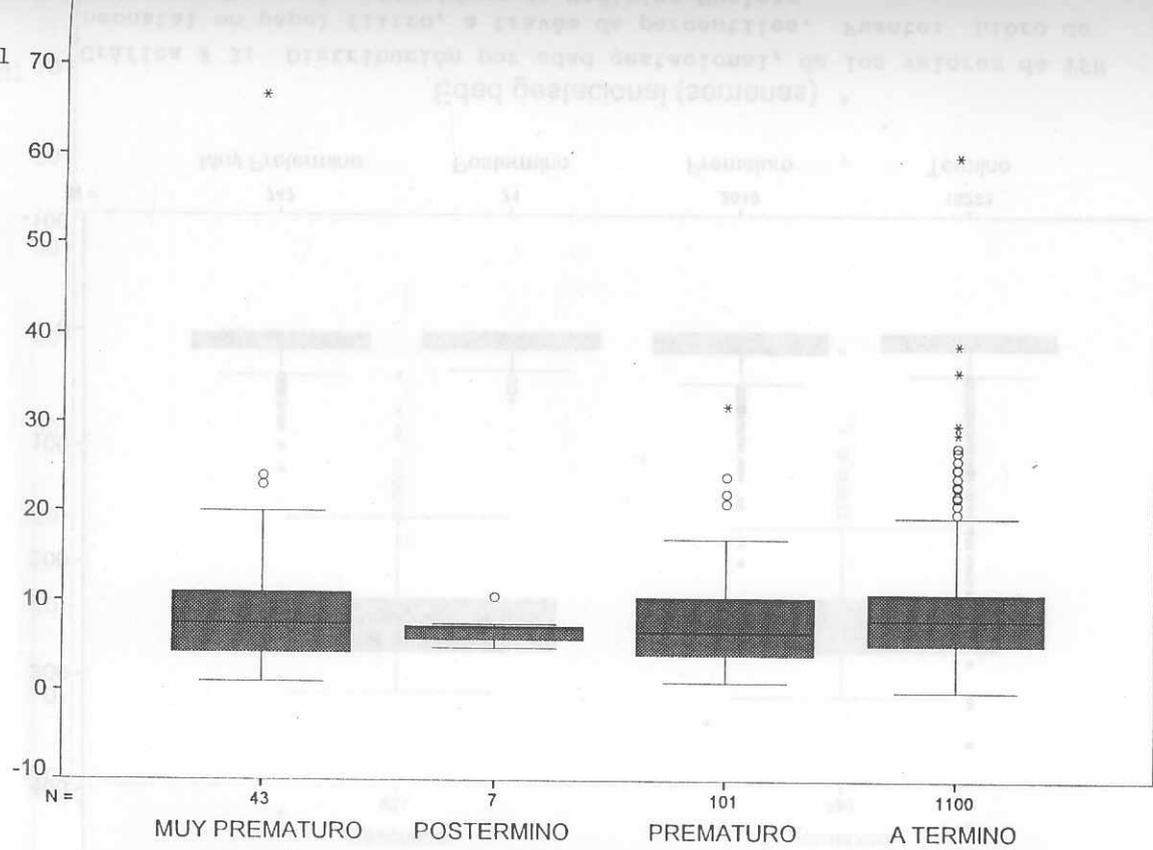
37



Gráfica # 3: Distribución por edad gestacional, de los valores de TSH neonatal en papel filtro, a través de percentiles. Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

T4  
ug/dl

38

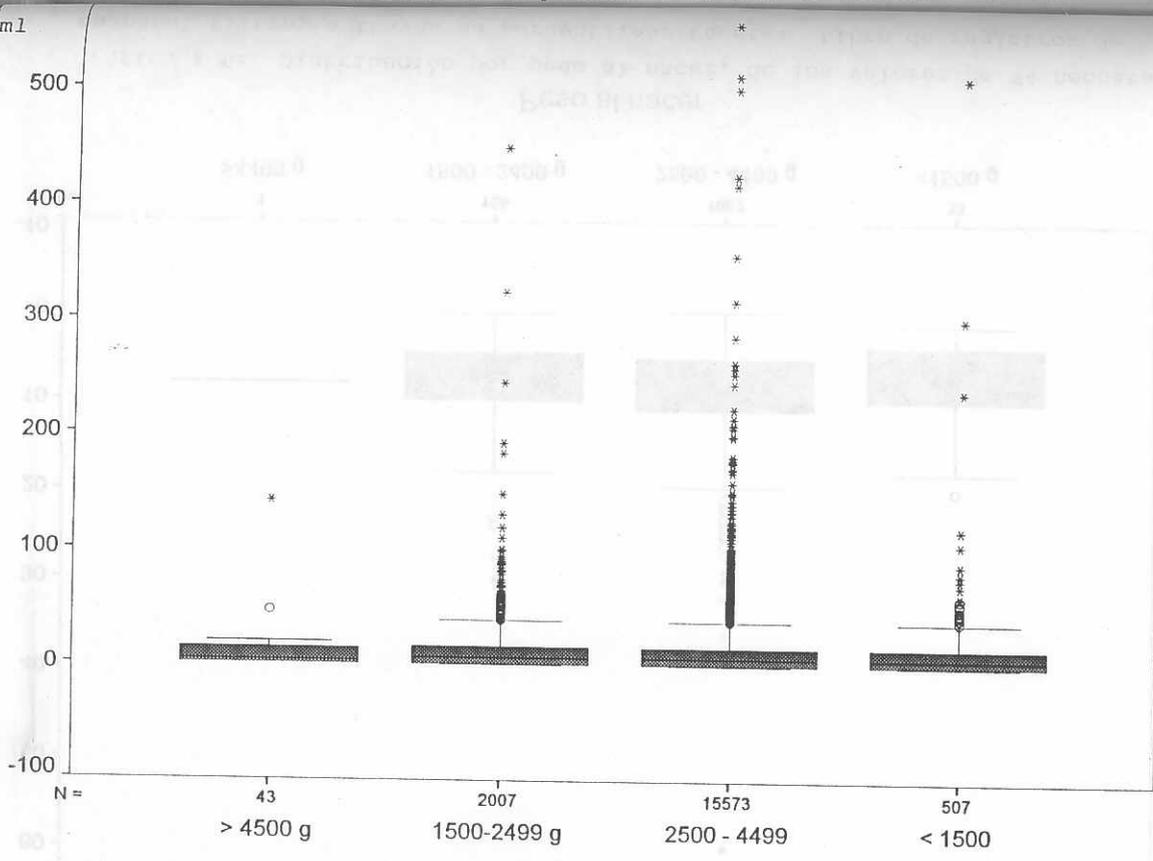


### Edad Gestacional (semanas)

Gráfica # 4: Distribución por edad gestacional, de los valores de T4 neonatal en papel filtro, a través de percentiles.  
Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.

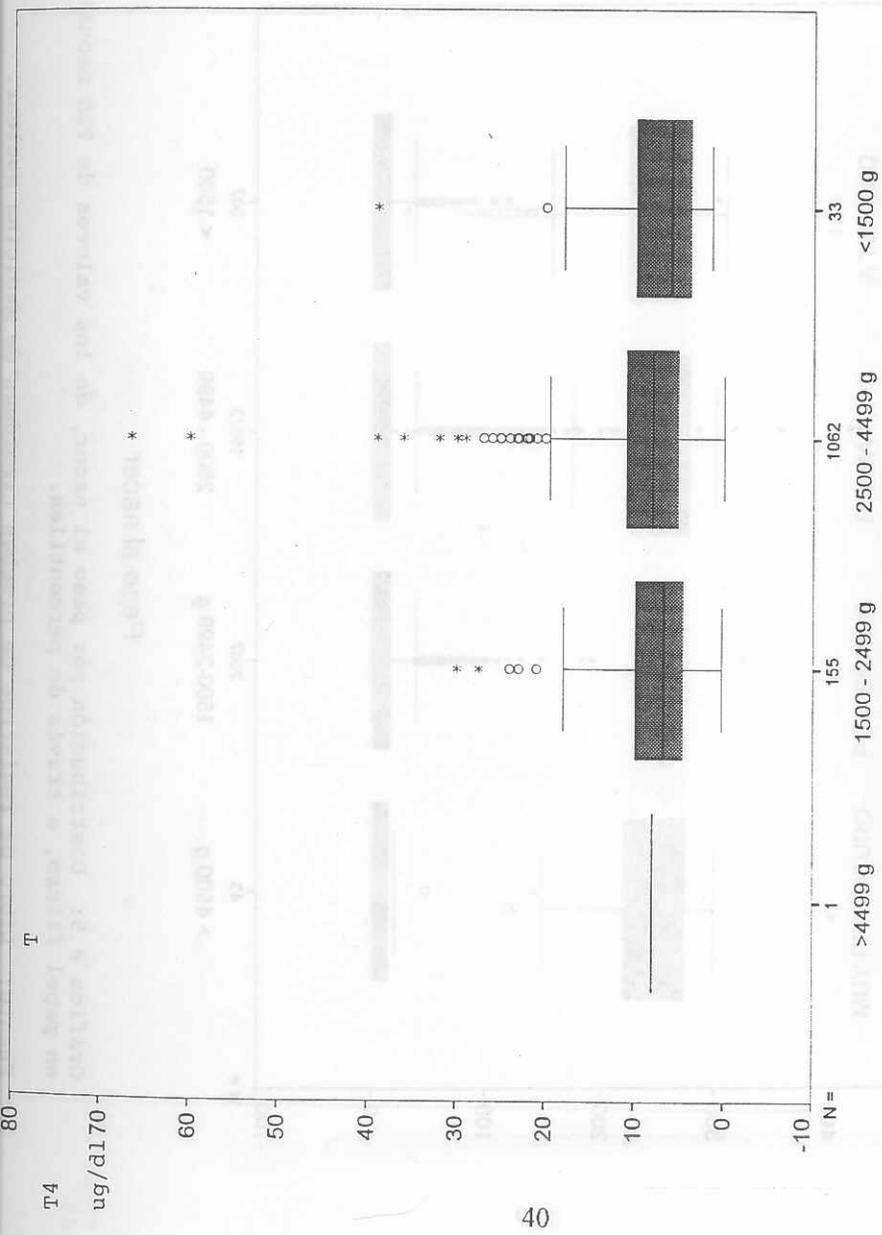
TSH  
uU/ml

39



### Peso al nacer

Gráfica # 5: Distribución por peso al nacer, de los valores de TSH neonatal en papel filtro, a través de percentiles.  
Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear.



Gráfica # 6: Distribución por peso al nacer, de los valores de T4 neonatal en papel filtro, a través de percentiles. Fuente: Libro de registros de pruebas tiroideas de Medicina Nuclear

### ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Para el presente estudio fueron analizados los resultados de valores hormonales de T4 y TSH en papel filtro de 19,142 recién nacidos incluidos en el Programa de Detección Temprana de Hipotiroidismo Congénito. Los valores fueron obtenidos de los libros de Medicina Nuclear. Las muestras fueron previamente procesadas por ellos, a partir de sangre periférica obtenida durante al primer día de vida (80.6%), y analizadas por RIA. (32,35)

Del total de la población estudiada, un 43% correspondió al sexo **masculino**, un 41% al sexo **femenino**, y en un 16% el sexo no estaba determinado en el registro. La distribución por peso al nacer fue la siguiente: Recién nacidos con muy bajo peso al nacer 2.8%, bajo peso al nacer 11.1%, peso normal 85.9% y muy alto peso 0.2%.

La distribución por edad gestacional fue establecida por evaluación con el método de Ballard obteniéndose los siguientes datos: Recién nacidos muy prematuros 4%; prematuros 11%; a término un 85% y postérmino un 0.4%, se debe mencionar que el momento de la recolección de los datos se observó la existencia de una gran cantidad de recién nacidos que fueron clasificados a término, no presentaban una relación directa con el peso al nacer, lo que hizo dudar de la veracidad de la evaluación por Ballard.

Del total de resultados hormonales analizados un 95% fueron valores de TSH y solamente un 5% lo fueron de T4, esto se debe a que dentro del Programa está establecido realizar únicamente la medición de TSH durante el primer contacto con el recién nacido, si ésta está por arriba de los valores de referencia se realiza una segunda, si persisten niveles anormales se cita al recién nacido y se miden TSH y T4 séricas para confirmar el diagnóstico. Solamente en un corto periodo de tiempo, en 1994 se realizó la primera medición hormonal con T4, no dando buenos resultados, por lo que se reinició la medición única de TSH.(31)

Del total de la población a un 6% se le realizaron controles séricos, de los cuales un 99.08% fueron controles de TSH y solamente un 0.92% de T4. Los controles se realizaron en un promedio de 15 días después que se realiza la primera medición. En el cuadro 1, se describen los valores de TSH por sexo, en el cual se observa que la media y la mediana son totalmente distintas, esto se debe probablemente a que la distribución no es normal, lo que significa que existen valores extremos que alteran la distribución, siendo la mediana el mejor punto de comparación entre los dos grupos, observando así que el sexo femenino presentó valores menores que los del sexo masculino pero sin ser estos significativos.

En la gráfica 1, se observa que los valores que están desviando la distribución se encuentran arriba del 90 percentil (28.70 uU/ml) para sexo masculino y femenino (27.90 uU/ml), valores que probablemente no pertenezcan a la población normal y allí se estén dando los casos de Hipotiroidismo Congénito, presentándose en mayor cantidad en las niñas, lo que concuerda con otros estudios en los que se reporta que la incidencia se de 2:1 con predominio en el sexo femenino. (36) Esto contrasta con el valor que se tiene como límite en el Programa, ya que solo por arriba de 40 uU/ml se realiza un recontrol de TSH, por lo tanto se dejarían de diagnosticar algunos casos. El cuadro 2, describe los valores de T4 por sexo, en el que se observa que la media y la mediana son muy similares, lo que nos hace pensar en una distribución normal, no observándose diferencia entre hombres y mujeres. En la gráfica 2 se observan distribuciones similares, sí se encuentran valores extremos pero estos son escasos, pudiéndose deber esto a que durante el nacimiento se da un apareamiento fisiológico que incrementa notablemente la concentración de T4 durante las primeras 24 a 36 Hrs. de vida. (7,16)

En el cuadro 3, se describen los valores de TSH por peso al nacer, observándose una distribución anormal, al comparar las medianas notamos que los valores van en incremento con el peso, pero se tiene un descenso notable en los niños de alto peso, esto puede explicarse ya que en nuestro medio es común que los niños con alto peso presenten patologías que los hacen ser inmaduros.

En la gráfica 3, se observa nuevamente que el grupo con mayor variabilidad son los que pesan arriba de 4,500 gramos con valores que van desde 0.78 hasta 41.86 uU/ml. También se observa una gran cantidad de valores arriba del 90 percentil en el grupo de 2,500 a 4499 gramos (37.81 uU/ml), valores que no están siendo controlados dentro del programa, era de esperar que éste último grupo fuera más disperso ya que es el que cuenta con el mayor número de observaciones.

En el cuadro 4, se describen los valores de T4 y peso al nacer, donde se observa que tienen una distribución normal no se encuentran diferencias notables, estableciéndose un valor promedio de 8.29 ug/dl. para todos los grupos. En la gráfica 4 sí se observa que el grupo más variable es el de menos de 1,500 gramos con valores desde 2.80 hasta 25.69 ug/dl, explicándose los valores más bajos por el proceso de inmadurez temporal del sistema Hipotalámico-Hipofisiario y los más altos por el estímulo fisiológico de TSH al nacimiento ó por la presencia de niños con retardo del crecimiento intrauterino dentro de la población.(11,28)

En el cuadro 5, se presentan los valores de TSH por edad gestacional, donde se observa que la distribución no es normal, los valores van en descenso a medida que aumenta la edad gestacional, contrario a lo esperado, ya que a mayor edad gestacional mayor maduración del hipotálamo fetal que iniciaría la producción de TRH, por lo tanto la elevación de la TSH. Contrariamente a lo aceptado clásicamente se ha demostrado un paso significativo de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta, cuando aún la tiroides fetal y el sistema enzimático del metabolismo periférico no han madurado, por lo que se propone que este paso materno-fetal vaya en decremento al finalizar la gestación y esto provoca los valores más bajos en los niños postérmino. También se puede pensar que los niños postérmino, por su misma madurez, presenten niveles más altos de T4 con la consiguiente disminución de los niveles de TSH.(30,43). En la gráfica 5, se observan muchos valores extremos en los niños a término lo cual es de esperarse por el número de observaciones (15.293), así como también se observan muchos valores extremos en los niños pre-término los cuales no necesariamente serán hipotiroides. (baja T4 eleva la TSH fisiológicamente)

En el cuadro 6, se presentan los valores de T4 por edad gestacional, se observa que es una distribución normal, con diferencias leves entre las medias y medianas, pero sí llama la atención que el grupo de niños muy prematuros presentan el mayor valor en la media, aunque en las medianas los recién nacidos a término tienen los valores más altos.

Esto se puede deber a que las muestras han sido recolectadas en su mayoría durante el primer día de vida por lo tanto estamos observando aún el efecto del traspaso materno-fetal de hormonas tiroideas.(16)

En la gráfica 6, se observan diferencias en las distribuciones, principalmente entre los prematuros y los postérmino, en los primeros los valores tienden a presentarse por arriba del 50 percentil (6.60 ug/dl) y en los segundos por debajo del 50 percentil (7.0 ug/dl).

## CONCLUSIONES

1. No se identificó diferencia en la distribución por sexo, de los valores de TSH y T4 neonatal en papel filtro.
2. Los recién nacidos con peso al nacer mayor de 4,500 g. presentaron los valores más bajos de TSH neonatal en comparación con los otros grupos de estudio.
3. No se identificó aumento de T4 y TSH neonatal al incrementarse la edad gestacional.
4. No se identificó hipotiroxinemia en recién nacidos pre-término.
5. Se identificó la ausencia de recontroles y por consiguiente de evaluación endocrinológica en recién nacidos con valores elevados de TSH, ya que los controles se realizan por arriba de los valores promedio observados en los recién nacidos del estudio.
6. No se justifica el uso de intervalos de referencia por sexo, peso al nacer y edad gestacional dentro de Programa de Detección Temprana de Hipotiroidismo Congénito, ya que no se establecieron diferencias significativas entre los valores de las variables.

## RECOMENDACIONES

1. Realizar de forma coordinada entre Departamento de Pediatría y Químico Biólogos del Departamento de Medicina Nuclear, un protocolo de manejo de resultados (recontroles y referencias a Endocrinología) con el fin de evitar recontroles innecesarios o ausencia de diagnósticos oportunos.
2. Concientizar a las madres que asisten al Departamento de Obstetricia para la atención del parto, en proporcionar datos reales de identificación, ya que de lo contrario se detectarán casos de Hipotiroidismo Congénito los cuales no podrán ser localizados para la instauración del tratamiento.
3. Investigar todo caso de Hipotiroidismo Congénito transitorio, ya que esto puede ser la manifestación o consecuencia de la deficiencia de Yodo en la ingesta diaria de la madre, el cual amerita tratamiento inmediato.
4. Implementar de forma estandarizada los programas de detección temprano de Hipotiroidismo Congénito en los principales centros hospitalarios de la región, regidos por una ley establecida para su desarrollo.
5. Promover campañas de prevención nacional de Hipotiroidismo Congénito a través del Ministerio de Salud Pública y asistencia Social.

## RESUMEN

El presente estudio, sobre los niveles de Tiroxina y Hormona Estimulante del Tiroides en recién nacidos guatemaltecos, describe y analiza los resultados obtenidos de la revisión de los registros de resultados hormonales de 19,142 recién nacidos incluidos dentro del Programa de Detección Temprana de Hipotiroidismo Congénito del Hospital General San Juan de Dios, en el período comprendido de marzo de 1994 a diciembre de 1996.

Se procedió a la introducción de la información en una base de datos, se tabularon, fueron graficados y analizados utilizando la Caja de Tukey. El estudio describió los valores de presentación de T4 y TSH por sexo, peso al nacer y edad gestacional, detectandose diferencias que no son significativas, por lo que consideramos que en nuestra población no se justifica el uso de intervalos de referencia por sexo, edad gestacional y peso al nacer.

Además se detectaron deficiencias en la forma de interpretar los resultados y por ende la no referencia de casos que ameritan estudio y tratamiento endocrinológico.

Estos datos servirán para que tanto personal médico como de laboratorio tengan información disponible para un mejor desarrollo del Programa de Detección Temprana de Hipotiroidismo Congénito, y como fin último la promoción de dicho programa a nivel nacional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bacos, George, et al. *A PRACTICAL APPROACH TO PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY*. 3ra. Edición. 1992.
2. Behram. *TRATADO DE PEDIATRIA DE NELSON*. 14va. edición. Editorial Interamericana. Tomo I y II. 1992, Madrid España. pp. 1280-1300
3. Burrow, GN, et al. *NEONATAL THYROID SCREENING IN EUROPE*. New York Raben Press, 1980; 347 p.
4. Davidson, K.M. et al. *SUCCESSFUL IN THE UTERO TREATMENT OF FETAL GOITER HYPOTHYROIDISM*. New England, J.Med. 1991, pp. 324.543-546
5. Delange, F. *NEONATAL THYROID SCREENING*. New York: Raben Press, 1980; 107-31.
6. Desai, M.P. et al. *NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM USING THE FILTER PAPER THYROXINE TECHNIQUE*, Indian Journal Medicine, julio 1994, pp. 100;36-42.
7. Dieguez, C. *FRONTERAS EN ENDOCRINOLOGIA*, Ediciones Díaz Santos, S.A. España 1992.
8. Dussault, JH, Morissette J. J. Clin. Endocrinol Metab, 1983; 56:849.
9. Edelhoeh H. *STRUCTURE OF THYROGLOBULIN AND HIS ROLE IN IODINATION* Resent Prog-Horm. Res. 1988; 21: 1-31.
10. García, Benítez, Vilma R. *PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS*, Tesis-Médico y Cirujano. Guatemala: Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín, 1995.
11. Ganong, Williams. *FISIOLOGIA MEDICA*, 13ava edición, Editorial Manual Moderno México, 1992. pp.289-303.
12. Harrison. *PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA*. 12ava. edición, Editorial Panamericana, México 1991, Tomo II, pp. 1975-1977.
13. INCAP. *ENCUESTA NACIONAL DE MICRONUTRIENTES*, Ministerio de Educación y Asistencia Social, 1996.
14. Kohler, B. et al. *TRANSIENT CONGENITAL HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROTROPINEMIA: Normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 Years*. J. Clin. Endocrinol-Metab. 1996 Apr; 81:1563-7.
15. Layrisse, Miguel. *SEGUNDO TALLER SUBREGIONAL SOBRE EL CONTROL DE LAS ANEMIAS NUTRICIONALES Y LA DEFICIENCIA DE YODO*. ONU, OPS, INN. Editorial Cavendes, México-Venezuela.
16. Lazarus, J.H. *THYROID DISEASE IN RELATION TO THE PREGNANCY*, Clinical Endocrinology, 1991, 34:91-98.
17. Letarte, J. et al. *PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY: Clinical and Laboratory Investigation of early detected hypothyroid infant*, New York: Raben Press. 1981, 760 pp.
18. Medicina Nuclear, *JUEGO DE RADIOACTIVOS PARA RADIOINMUNOANALISIS ENSAYO DE I 125 Y T3*, Hospital General San Juan De Dios, 1994.
19. Medicina Nuclear. *ARTICULOS SUGERIDOS PARA EL DECRETO REGLAMENTARIO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO Y FENILCETONURIA*, HGSJD, No. 250, total 3 pp.
20. Medenos, Geraldio. *IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM*, Escuela Paulista de Medicina, División endocrinológica, 1986.

21. Meléndez, Rocío. **PREVALENCIA DE BOCIO ENDEMICO Y SITUACION DE YODO EN SAL DE CONSUMO HUMANO**, Teisi-Médico y Cirujano. Guatemala Facultad de Medicina, USAC, 1995.
22. Meneghello, I. **PEDIATRIA**. 4ta, edición, Editorial Mediterraneo, Santiago de Chile. Tomo II, pp 81:1358-1372.
23. Mengidi, C., et al **THE SCREENING PROGRAM FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM GREECE**. Acta Pediátrica, Marzo 1994. pp. 394:47-51.
24. Naciél, Rui. **NEONATAL TRYROID SCREENING OF A MULTIPLE GENETIC PROGRAM IN BRAZIL**. Raven Press, 1989.
25. Naruse, H.N. **NEONATAL TRYROID SCREENING OF A MULTIPLE GENETIC PROGRAM IN JAPAN**. Raven Press, 1980.
26. Pérez, Sánchez. **OBSTETRICIA**. 8va. edición, Chile: Edit. Panamericana. 1994. 484.
27. Piyasena, R. **RADIOINMUNOANALISIS APLICADO A LA SALUD HUMANA EN LOS PAISES EN DESARROLLO**. Boletín de la OIEA. 1989.
28. Pranchis, L.A. **HIPOTIROIDISMO**. Clínica Pediátrica de Norteamérica. Vol. I 1979. pp.37-54.
29. Prevención del retardo mental, Manual para médicos y enfermeras. UNAM-Sector Salud, México.
30. Rems, Mary. **THE RELATION ON TRANSIENT HYPOTHYROXINEMIA IN PRETERMS INFANTS TO NEUROLOGIC DEVELOPMENT AT TWO YEAR OF AGE**. New England of Medicine, Vol. 334, No.13. Marzo 28, 1996.

31. Richter, C. **PRODUCCION Y OPTIMIZACION DE UN RADIOINMUNO ENSAYO PARA EL DIAGNOSTICO OPORTUNO DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO**, Documento Medicina Nuclear, HGSJDD.

32. Richter, C. **DIAGNOSTICO TEMPRANO DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO MEDIANTE LA CUANTIFICACION DE T4 Y TSH NEONATAL POR RADIO INMUNOANALISIS**. Dirección General de Energía Nuclear.

33. Rodas, Mayner. **ESTIMACION DE LA RELACION COSTO-BENEFICIO DE UN PROGRAMA DE DETECCION PRECOZ DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN GUATEMALA**. Tesis-Químico Biólogo. Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC 1995

34. Rodríguez, S. **TECNICAS NUCLEARES PARA DETECCION TEMPRANA DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL EN COSTA RICA**. julio, 1993.

35. Roman, Nineth. **CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CLINICAS Y DE DIAGNOSTICO DEL NIÑO HIPOTIROIDEO**, Tesis-MédicoCirujano. Guatemala: Facultad de Medicina, USAC 1996.

36. Taller Nacional Sobre Deficiencia de Yodo. 2do. , Caracas, Venezuela, 1993. **DEFICIENCIA DE YODO EN VENEZUELA Y SU PREVENCION**. Caracas: Edición Cavendes, 1993. 80p.

37. Técnicas Nucleares para la detección temprana del Hipotiroidismo Neonatal en Costa Rica, INCIESA, San José, Costa Rica, 1993, p.p 1-11.

38. Tercer Taller Regional sobre deficiencias de vitamina A y otros micronutrientes en América Latina y el Caribe. Brasil, Agosto de 1993.

39. Testut, L. Latarget, A. **ANATOMIA HUMANA**. 9na. Edición. Barcelona España: Salvat editores, S.A. 1985. 1025-1051 pp.

40. Tsai, W. et al. **PREVALENCY OF PERMANENT PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN TAIWAN.** 1995. 94-5:271-3 pp.

41. UNICEF. **ESCUELAS CENTINELAS MICRONUTRIENTES.** Ministerio de Educación, fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Guatemala, 1995.

42. Verkerk, Paul. et al. **CONGENITAL HYPOTHYROIDISM SCREENING AND CUTOFF FOR THYROTROPIN MEASUREMENT,** American Juornal of Public Health. Junio 1993. Vol. 83 No.6.

43. Week, J. et al. **A LONGITUDINAL STUDY OF SERUM TSH AN TOTAL AND FREE IODO THYRONINES DURING NORMAL PREGNANCY.**Acta Endocrinal,1988, 101;531-537.

ANEXO No.1

DISTRIBUCION DE NIVELES DE HORMONAS TIROIDIAS MENTALES EN PORCENTAJES, DISTRIBUCION, OJA, SELVA

Porcent	T4		TSH	
	Masculino	Femenino	Porcent	Porcent
10	5.17	4.00	0.75	1.78
25	5.01	6.00	0.75	0.77
50	5.01	7.99	0.75	0.64
75	15.00	11.00	10.00	14.35
90	15.00	15.00	20.00	27.79
I.C. 80%	3.49-9.20	3.50-11.00	11.00-12.00	11.10-15.10
Porcent	75.51	76.10	26.10	31.61
600	0.50	0.50	15.00	13.60

ANEXOS

Kruskal-Wallis  
Chi Cuadrado: 0.3670  
P: 0.5795

Kruskal-Wallis  
Chi Cuadrado: 18.75  
P: 0.003

**ANEXO No.1**

**DISTRIBUCION DE NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS NEONATALES EN PERCENTILES, DISTRIBUCION POR SEXO.**

Percentil	T4		TSH	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
10	3.17	2.90	0.78	0.78
25	5.00	5.00	0.78	0.78
50	8.00	7.50	6.43	5.62
75	11.00	11.00	15.98	14.66
90	16.00	16.00	28.70	27.90
I.C. 95%	8.39-9.23	8.37-9.41	11.56-12.42	11.14-12.10
Rango	35.51	66.65	561.08	514.61
RIC	6.00	6.00	15.20	13.88

Kruskall-Wallis  
Chi Cuadrado: 0.3070  
P: 0.5795

Kruskall-Wallis  
Chi Cuadrado: 13.95  
P: 0.0302

**ANEXO No. 2**

**DISTRIBUCION DE NIVELES DE TSH Y T4 NEONATALES EN PERCENTILES, DISTRIBUCION POR PESO AL NACER.**

Percentil	T4			TSH			
	Menor 1500g	1550-2499g	2500-4499g	Menor 1500g	1500-2499g	2500-4499g	Mayor 4500g.
10	2.8	2.56	2.00	0.78	0.78	0.78	0.78
25	3.75	4.60	3.20	0.78	0.78	0.78	0.78
50	6.00	6.80	8.00	6.24	6.56	6.24	3.95
75	10.00	10.00	9.02	17.12	16.16	15.87	14.88
90	25.69	18.60	20.00	37.81	44.86	37.81	41.86
I.C. 95%	5.63-10.76	7.13-8.82	8.64-9.35	10.27-15.70	11.68-13.56	11.61-12.20	3.72-17.60
Rango	37.65	5.31	66.65	512.95	450.64	561.08	141.92
RIC	6.25	5.40	5.82	16.34	15.09	15.09	14.1
IC 95%M				5.52-0.72	6.03-7.09	6.42-6.78	0.58-7.32

Kruskall-Wallis  
Chi Cuadrado: 50.431  
P: 0.0377

Kruskall-Wallis  
Chi Cuadrado: 133.29  
P: 0.3565

54

**ANEXO No. 3**

**DISTRIBUCION DE TSH NEONATAL EN PERCENTILES, POR EDAD GESTACIONAL**

Percentiles	Muy Prematuro	Prematuro	A término	Postérmino
10	0.78	0.78	0.78	0.78
25	1.8	0.78	0.78	0.78
50	7.73	7.1	6.41	4.53
75	16.71	18.8	15.5	15.7
90	28.14	34.2	39	33.04
IC 95%	11.32-15.54	12.66-14.35	11.45-12.05	7.55-14.25
Rango	512.94	245.76	561.08	60.69
RIC	14.95	18.03	14.72	17.22

Kruskall-Wallis  
Chi Cuadrado: 50.4316  
P: 0.0377

55

DISTRIBUCION DE T4 NEONATAL EN PERCENTILES,  
POR EDAD GESTACIONAL

Percentiles	Muy Prematuro	Prematuro	A término	Posttérmino
10	2	2.1	3.2	4.8
25	4.2	4	5.2	4.8
50	7.5	6.6	8	7
75	11.5	10.5	11	7.5
90	19.59	14.9	16	0
IC 95%	6.55-13.13	6.85-9.08	8.56-9.23	5.10-8.66
Rango	65.66	31	59.98	5.7
RIC	7.3	6.5	5.8	2.7

Kruskall-Wallis

Chi Cuadrado: 50.4316

P: 0.0300

## INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

1. Historia clínica No. \_\_\_\_\_
2. Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_
3. Fecha de toma de muestra: \_\_\_\_\_
4. Hora de toma de la muestra: \_\_\_\_\_
5. Sexo del Recién Nacido: \_\_\_\_\_
6. Peso al Nacer: \_\_\_\_\_
7. Edad Gestacional: \_\_\_\_\_ Semanas por Ballard.
8. Concentración de TSH \_\_\_\_\_ uU/ml.
9. Concentración de T4: \_\_\_\_\_ ug/dl.