



UNIVERSIDAD ANDINA "SIMÓN BOLÍVAR"

**SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN
"ANÁLISIS CLÍNICO – Versión III"**

**"PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN NEONATOS DE
0 A 7 DÍAS, EN 6 HOSPITALES DEL MUNICIPIO URBANO DE SUCRE,
JUNIO A DICIEMBRE 2013"**

**Tesis presentada para obtener el
Grado Académico de Magister en:
"Análisis Clínico"**

MAESTRANTE: Carmen Rosa Chiri Fernández

**Sucre - Bolivia
2014**



UNIVERSIDAD ANDINA “SIMÓN BOLÍVAR”

**SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN
“ANÁLISIS CLÍNICO – Versión III”**

**“PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN NEONATOS DE
0 A 7 DÍAS, EN 6 HOSPITALES DEL MUNICIPIO URBANO DE SUCRE,
JUNIO A DICIEMBRE 2013”**

**Tesis presentada para obtener el
Grado Académico de Magister en:
“Análisis Clínico”**

**MAESTRANTE: Carmen Rosa Chiri Fernández
TUTORA: Dra. Teresita Castillo Alvarez**

**Sucre - Bolivia
2014**

DEDICATORIA

A mi familia por su amor y ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida y por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

AGRADECIMIENTO

A DIOS

Por ser guía en mi camino, fortaleza para seguir adelante y encarar las adversidades con dignidad ni desfallecer en el intento.

A MI FAMILIA

Por su apoyo, consejos, comprensión, amor y ayuda en todo momento. A mi madre y hermano por su incansable apoyo. A mis hijos Percival y Dimar por su entusiasmo y aliento.

A MI TUTORA

Dra. Teresita Castillo, quien me transmitió sus conocimientos y correcciones en la investigación con mucha paciencia.

RESUMEN

Antecedentes. Numerosos trabajos científicos, demostraron la importancia y necesidad de implementar programas, para la detección precoz del hipotiroidismo congénito (HC), una de las causas de retardo mental susceptible de prevención, a través del tamizaje neonatal, en los primeros días de vida, posibilitando un tratamiento temprano, lo que evita o disminuye las consecuencias de esta enfermedad. Es importante trabajar con muestras de sangre periférica, obtenidas en papel filtro del recién nacido, para la determinación cuantitativa de la hormona estimulante de la tiroides humana (TSH), por inmunofluorimetría.

Objetivo. Determinar la prevalencia de hipotiroidismo congénito, en neonatos menores de siete días, en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre, que son el Hospital Gineco Obstétrico, Hospital San Pedro Claver, Hospital Universitario, Hospital Materno Infantil de Poconas, Hospital I.P.T.K.; de junio a diciembre 2013.

Metodología. El estudio fue de tipo: observacional, descriptivo, transversal de prevalencia. La población estudiada fueron neonatos, en quienes se efectuó la prueba de tamizaje (TSH) en muestras obtenidas del talón del pie, en papel filtro, procesadas en el laboratorio del Hospital Gineco Obstétrico. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v22, Epidat v3.1, para determinar la prevalencia, razón de prevalencia y las variables independientes: edad, sexo, semanas de gestación y peso al nacer.

Resultados. Se tamizaron a 3117 recién nacidos, con una cobertura de 96 % en toma de muestra, se obtuvieron 80 pacientes con cribado de TSH positivo (3%), de los cuales asistieron 52 (65%), a realizarse pruebas serológicas de confirmación, cuyos resultados fueron normales, excepto seis, presentaron TSH elevada y T4 libre con valores normales.

Conclusiones. No se confirmaron casos de hipotiroidismo congénito en el período de estudio; excepto seis que tenían valores compatibles con hipotiroidismo subclínico. Según cálculos estadísticos las variables no presentaron significancia estadística, durante el período de estudio.

Palabras claves: Hipotiroidismo congénito. Tamizaje.

ABSTRACT

Background. Numerous scientific studies demonstrated the importance and need to implement programs for the early detection of congenital hypothyroidism (CH), a cause of mental retardation susceptible prevention, through neonatal screening in the first days of life, enabling early treatment, which avoids or reduces the effects of this disease. It is important to work with peripheral blood samples obtained on filter paper newborn, for the quantitative determination of human stimulating hormone (TSH), for immunofluorimetry.

Objective. Determine the prevalence of congenital hypothyroidism in infants less than seven days, in six hospitals in the city of Sucre Municipality, which are the Obstetrics and Gynecology Hospital, Hospital San Pedro Claver, University Hospital, Maternity Hospital of Poconas, IPTK Hospital; from June to December 2013.

Methods. Type study was an observational, descriptive, cross-sectional prevalence. The study populations were infants, in whom the screening test (TSH) was performed on samples obtained from the heel of the foot, on filter paper, processed in the laboratory Obstetrician Gynecology Hospital. For statistical analysis SPSS v22, Epidat v3.1 was used to determine the prevalence, prevalence ratio and independent variables: age, sex, weeks of gestation and birth weight.

Results. 3117 were screened newborns, with a coverage of 96% in sampling, 80 patients with positive screening TSH (3%), which was attended by 52 (65%), serological tests performed were obtained confirmation, the results were normal except six had elevated TSH and free T4 with normal values.

Conclusions. No cases of congenital hypothyroidism were confirmed in the study period; except six had values compatible with subclinical hypothyroidism. According to statistical calculations variables showed no statistical significance during the study period.

Keywords: Congenital hypothyroidism. Screening.

ÍNDICE

CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes	2
1.1.1. Planteamiento del problema	6
1.1.2. Formulación del problema	7
1.1.3. Justificación y uso de los resultados.....	7
1.1.4. Objetivos.....	8
1.1.4.1. Objetivo general	8
1.1.4.2. Objetivos específicos	8
1.1.5. Hipótesis	9
1.1.6. Limitaciones.....	9
CAPÍTULO II.....	10
2. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL.....	10
2.1. Marco teórico.....	10
2.1.1. Glándula tiroides.....	10
2.1.1.1. Embriología de la glándula tiroidea	10
2.1.1.2. Fisiología.....	13
2.1.1.2.1. Función tiroidea fetal	13
2.1.1.2.2. Función tiroidea en el neonato.....	14
2.1.1.3. Síntesis de hormonas tiroideas	16
2.1.1.4. Transporte de hormonas tiroideas.....	17
2.1.1.5. Metabolismo de las hormonas tiroideas	18
2.1.1.6. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.....	19
2.1.1.7. Regulación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo ..	19
2.1.1.8. Mecanismo de autorregulación de la glándula tiroides.....	21
2.1.1.9. Papel de las hormonas tiroideas en algunos órganos importantes.	22
2.1.1.9.1. Sistema nervioso central	22
2.1.1.9.2. Sistema músculo esquelético	23
2.1.1.9.3. Otros órganos y sistemas	23
2.1.2. Clasificación del hipotiroidismo.....	23

2.1.3. Clínica del hipotiroidismo congénito.....	27
2.1.3.1. Principales características.....	27
2.1.3.2. Síntomas.....	28
2.1.4. Estrategias para determinar el hipotiroidismo congénito	30
2.1.5. Diagnóstico laboratorial	31
2.1.5.1. Cuantificación de la TSH.....	31
2.1.5.2. Determinación de la hormona T4 libre	35
2.1.6. Tratamiento.....	39
2.1.7. Tamizaje o screening neonatal	41
2.1.8. Consideraciones para optimizar el programa	47
2.1.8.1. El tiempo apropiado para la obtención de la muestra	47
2.1.8.2. Valores de TSH y edad gestacional	49
2.1.8.3. Marcadores bioquímicos	50
2.1.8.4. Línea o punto de corte (cut off)	51
2.1.8.5. Características del papel filtro específico para el tamizaje neonatal ..	52
2.1.8.6. Interpretación de los resultados del screening	53
2.2. Marco contextual	55
2.2.1. Población de Bolivia.....	55
2.2.2. Departamento de Chuquisaca	55
2.2.3. Hospitales del municipio urbano de Sucre que conforman la red del programa de detección de hipotiroidismo congénito.....	56
2.2.3.1. Hospital Gineco Obstétrico “Dr. Jaime Sánchez Pórcel”	56
2.2.3.2. Hospital San Pedro Claver	57
2.2.3.3. Hospital Obrero N°6 “Dr. Jaime Mendoza”	58
2.2.3.4. Hospital Universitario “Anton Boel Villadsen”	58
2.2.3.5. Hospital Materno Infantil de Poconas.....	59
2.2.3.6. Hospital “George Düez” (I.PT.K.)	59
2.2.4. Datos de hipotiroidismo en Bolivia.....	59
CAPÍTULO III	62
3. MARCO METODOLÓGICO	62
3.1. Enfoque, tipo y diseño de investigación	62
3.2. Población y muestra	63

3.2.1. Consideraciones éticas.....	63
3.3. Variables de estudio	64
3.3.1. Variable dependiente	64
3.3.2. Variables independientes.....	64
3.3.3. Diagrama de variables	64
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	65
3.5. Procedimientos para la recolección de la información	66
3.6. Plan de procesamiento y análisis de datos	78
3.7. Delimitaciones de la investigación.....	79
CAPÍTULO IV.....	80
4.1. Resultados	80
4.1.1. Resultados descriptivos	80
4.1.2. Resultados bivariados.....	86
4.1.3. Resultados del componente analítico	88
4.2. Discusión.....	90
CAPÍTULO V.....	94
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	94
5.1. Conclusiones.....	94
5.2. Recomendaciones.....	95
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	97
ANEXOS	105
Anexo N° 1 Hoja de registro laboratorial	106
Anexo N° 2 Programa de Hipotiroidismo Congénito (PRODHICO-CH).....	107
Anexo N° 3 Flujiograma de hipotiroidismo congénito	108
Anexo N° 4 Fundamento de la técnica	109
Anexo N° 5 Memoria fotográfica.....	110

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1	Glándula Tiroidea	11
Figura N° 2	Receptores	17
Figura N° 3	Regulación de hormonas tiroideas	20
Figura N° 4	Esquema confirmación de TSH y niveles T4L	26
Figura N° 5	Hipotiroidismo congénito	29
Figura N° 6	Signos de alarma	30
Figura N° 7	Prueba del talón: lugar de punción posición	67
Figura N° 8	Tarjeta con papel filtro	67
Figura N° 9	Forma correcta de toma de muestra	68
Figura N° 10	Secado de muestra	68
Figura N° 11	Muestra mal tomada	69
Figura N° 12	Carnet de Salud infantil	71
Figura N° 13	Fluorómetro de mesa WALLAC Perkin Elmer	74
Figura N° 14	Enfoque del proceso de pesquisa	78

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1	Distribución de la población de recién nacidos según hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013	80
Gráfico N° 2	Distribución de la población de recién nacidos según edad de seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013.	81
Gráfico N° 3	Distribución de la población de recién nacidos según sexo en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013.	81
Gráfico N° 4	Distribución de la población de recién nacidos según semanas de gestación en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013.	82
Gráfico N° 5	Distribución de la población de recién nacidos según peso en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013	82
Gráfico N° 6	Resultados de tamizaje de los recién nacidos en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	83
Gráfico N° 7	Valores medios de TSH de los recién nacidos según edad. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	84
Gráfico N° 8	Frecuencia de distribución de madres según antecedentes de diagnóstico y tratamiento para la función tiroidea en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	84
Gráfico N° 9	Frecuencia de Asistencia de recién nacidos con resultados positivos al tamizaje para confirmar el hipotiroidismo congénito en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	85
Gráfico N° 10	Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en recién nacidos en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013	86

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1	Valores medios de TSH de los recién nacidos según edad. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	83
Cuadro N° 2	Resultados de las pruebas confirmatorias	85
Cuadro N° 3	Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según hospitales. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	86
Cuadro N° 4	Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según edad. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	87
Cuadro N° 5	Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según sexo. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	87
Cuadro N° 6	Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según semanas de gestación. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	87
Cuadro N° 7	Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según peso al nacimiento. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	88
Cuadro N° 8	Relación de hipotiroidismo subclínico y edad del recién nacido. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	88
Cuadro N° 9	Relación de hipotiroidismo subclínico y sexo del recién nacido. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	89
Cuadro N° 10	Relación de hipotiroidismo subclínico y semanas de gestación. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	89
Cuadro N° 11	Relación de hipotiroidismo subclínico y peso del recién nacido. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.	90

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito se define como la falta de producción, secreción y acción de la hormona tiroidea, debido a una alteración morfológica y/o funcional de la glándula tiroides, durante el desarrollo intrauterino. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo y maduración cerebral principalmente, además de ser necesarias en numerosas funciones vitales, como ser el crecimiento somático, osificación, termogénesis, control de la frecuencia cardíaca y la capacidad morfogénica. El desarrollo cerebral es el más afectado, alterándose irreversiblemente, por tanto el desarrollo mental final está en relación con el tiempo de inicio del tratamiento y el pronóstico es favorable, si este se inicia antes de los 3 meses de vida. Por esta razón, la detección precoz de los casos de hipotiroidismo congénito a través del tamizaje neonatal es el método ideal, porque la mayoría de los recién nacidos afectados no presentan alteraciones clínicas evidentes; solo un 3 a 5% de los casos poseen síntomas y signos sugestivos.⁽¹⁾ Por tanto, la pesquisa o tamizaje neonatal de enfermedades congénitas, permite un diagnóstico temprano de enfermedades inaparentes como el hipotiroidismo congénito, de esta manera se previene el retardo mental, si el tratamiento se inicia precozmente, por ello, la pesquisa neonatal constituye un medio eficaz para su detección, a través de la cuantificación de la hormona tiro-estimulante (TSH)⁽²⁾ a partir del segundo día de vida.

El hipotiroidismo congénito puede considerarse como una urgencia pediátrica, ya que la rápida intervención evita, o limita el daño y la gravedad de la discapacidad ⁽³⁾ como una consecuencia de la misma.

El hipotiroidismo congénito constituye a nivel mundial, uno de los problemas importantes en salud pública, con una prevalencia de aproximadamente de 1 caso por cada 4000 recién nacidos vivos ^(1,4), en Bolivia, el departamento que

lidera las pruebas de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito es Santa Cruz, que reinició el tamizaje desde el año 2009, con una prevalencia de 1:3571; se realizan también tamizajes en Cochabamba, Chuquisaca, La Paz y Beni; abarcando cinco departamentos de los nueve que tiene Bolivia, por tal razón, no existen estadísticas nacionales de incidencia.

1.1. Antecedentes

El tamizaje o cribado se realizó a los recién nacidos en Europa y su expansión en América Latina fue a mediados del siglo XX, con los trabajos de Robert Guthrie, quien aplicó un método de inhibición bacteriana a muestras de sangre neonatal obtenidas en papel filtro, para detectar niveles de fenilalanina.⁽⁵⁾

La Sociedad Internacional de Cribado Neonatal (ISNS), divide en cinco regiones a los países del mundo ⁽⁵⁾, que realizan la detección de la fenilcetonuria (PKU) e hipotiroidismo congénito que son:

1. Los Estados Unidos, realizaron detección de la fenilcetonuria (PKU), hipotiroidismo congénito (HC), anemia de células falciformes (SCD) y la hiperplasia suprarrenal congénita (HAC), en los años 60 y 70. Actualmente, disponen de paneles para cribar 29 enfermedades principales y 25 secundarias. Canadá criba a toda la población: fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito.
2. En Latinoamérica, el hipotiroidismo congénito, es el trastorno que más cribado se realiza. Costa Rica dispone del más robusto programa de toda Latinoamérica, abarca 24 enfermedades que incluyen fenilcetonuria (PKU), hipotiroidismo congénito (HC), enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), hiperplasia suprarrenal congénita (HAC), galactosemia (GAL), anemia de células falciformes (SCD) y como estudio piloto fibrosis quística (FQ) y la deficiencia de biotinidasa (BD) y otras enfermedades.

Por tanto, el tamizaje neonatal en Latinoamérica es de:

- Implementación óptima en Cuba, Costa Rica, Chile y Uruguay.
 - Progresando positivamente en: Brasil, México, Argentina.
 - Implementación reciente en: Colombia, Paraguay, Venezuela, Nicaragua, Perú.
 - Implementación mínima en: Guatemala, República Dominicana, Bolivia, Panamá y Ecuador.
 - Los países sin ninguna actividad: El Salvador, Honduras, Haití.
3. En la zona de Asia – Pacífico, comprende 24 países, en general, el HC es la enfermedad más analizada, seguida de PKU, GAL, MSUD y HAC. Algunos países como Australia, Japón, Nueva Zelanda, y Taiwán, llegan a una cobertura del 99%, pero en otros, como Nepal y Camboya no tienen programas de cribado.
 4. En la zona de Oriente Medio y Norte de África, van adquiriendo importancia las enfermedades genéticas como el hipotiroidismo congénito.
 5. En Europa, comenzó en Irlanda el cribado neonatal el año 1966, extendiéndose a otros países europeos la detección de PKU y el HC, hasta hoy ampliaron a más de 20 trastornos cribados.

En 1968 la Organización Mundial de la Salud, publicó los «Principios y prácticas de screening para las enfermedades» (basándose en los principios de Wilson y Jünger), con el objetivo de definir los requisitos que debe tener una enfermedad para ser incluida dentro de los programas de cribado neonatal, ⁽⁶⁾ entre ellos citamos los siguientes:

1. Se pueden detectar en 24 a 48 horas después del nacimiento.
2. Debe estar disponible un test con una apropiada sensibilidad y especificidad (superior al 80%).
3. Es beneficioso la detección precoz y oportuna para un tratamiento eficaz. La enfermedad a detectar debe ser potencialmente grave o constituir un importante problema de salud, cuya historia natural debe ser conocida.
4. El costo de la detección (incluyendo diagnóstico y tratamiento) no debe ser desproporcionado en relación con el gasto sanitario en general.

5. Se debe asegurar la continuidad en el tiempo de la aplicación de las pruebas de tamizaje. La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo y no un "proyecto" de corta duración o por una vez.

Posteriormente, se realizaron tamizajes para detectar: galactosemia (GAL), deficiencia de biotinidasa (BD), hiperplasia suprarrenal congénita (HAC), anemia de células falciformes (SCD) y la fibrosis quística (FQ).

En cuanto a las prevalencias del HC, existen países con prevalencias altas, como Irán: 1 en 1403 nacimientos.⁽⁷⁾ Son relevantes los resultados alcanzados por el programa de detección precoz de HC en España, que fue incrementándose de un 96,7% para 1989, a un 99,9% en el año 2003, con una incidencia de un caso por cada 3.000 a 4.000 recién nacidos.⁽⁸⁾

Las prevalencias de HC, pueden ser también diferentes en cada región de un país, como ocurre en México, en el Estado de Chiapas tienen una prevalencia de 1: 30.000 nacidos vivos (Oel Cruz Pérez, 1977) y en el resto de este país es similar a la población blanca de EEUU, de 1: 5.526. Se observa también influencia de factores étnicos, como la prevalencia de HC en la población negra de 1: 32.378 recién nacidos^(5,9) que es bastante baja.

En América del Sur, en San Pablo, Brasil, la incidencia de HC, es de 1: 2.595 nacidos vivos, con una cobertura de pesquisa neonatal del 94.5%, examen practicado al tercer día de vida⁽¹⁰⁾.

A nivel mundial, se estima que afecta al 7% de la población general y a un 5% de la población infantil. La incidencia en el mundo de manera general se considera de 1:4.000 recién nacidos, con 85% de los casos de origen esporádico y 15% de carácter hereditario⁽¹¹⁾.

En 1996 la Sociedad Boliviana de Pediatría, organizó un Comité de pediatras y endocrinólogos para sugerir, recomendar y aplicar el cribado de TSH neonatal

en Bolivia, que según estudios aislados, como el de Queiroz Tejerina, demuestran una incidencia de un caso por cada 1.170 neonatos, el estudio de Jove: 1: 1.000 en un centro médico privado de la ciudad de La Paz, ⁽¹²⁾ recomendando la Academia Americana de Pediatría (AAP) el cribado de enfermedades que pueden ser tratadas, como el hipotiroidismo congénito y evitar secuelas posteriores, esto es beneficioso no solo para el recién nacido, sino también de su familia y la sociedad por la intervención oportuna. ⁽¹²⁾

En febrero de 1999, se implementó en Santa Cruz – Bolivia, un programa piloto de pesquisa de hipotiroidismo congénito, conocida como la “prueba del piecito”, que hasta octubre de 2003 procesó 38.806 muestras de recién nacidos, obtenidas en los principales hospitales públicos y algunos privados de la ciudad de Santa Cruz, determinando una prevalencia de 1:3571. (Datos del Servicio Departamental de Santa Cruz).

Posteriormente, el Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, declaró la pesquisa del hipotiroidismo congénito como obligatoria y gratuita mediante Resolución Ministerial Nro. 381 de fecha 21 de junio de 2006, incorporándose en el Seguro Universal Materno Infantil (SUMI). ⁽¹²⁾

En la ciudad de La Paz, desde mayo del 2008, en el Hospital Arco Iris vienen realizando actividades significativas para el tamizaje, en el laboratorio de pesquisa neonatal para hipotiroidismo congénito.

Nuevamente, en la ciudad de Santa Cruz, se reinicia el Programa de Detección del hipotiroidismo congénito (PRODHICO) en marzo de 2009, con un laboratorio de Referencia Regional en el Hospital Municipal de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez, mediante convenio con Biotech Bolivia Ltda., empresa que le permitió acceder sin costo al equipamiento (en calidad de comodato), adquiriendo los reactivos para el análisis.

Hasta la fecha, se han tamizado más de 68.800 muestras de recién nacidos y

en el informe de resultados más reciente de este programa, la prevalencia es de 1: 2.200, abarcando también las áreas rurales de este departamento.

Los Servicios Departamentales de Salud (SEDES), de Chuquisaca y Cochabamba, inauguraron los programas de detección del hipotiroidismo congénito en Junio y Septiembre de 2012 respectivamente, suscribiendo un convenio con la misma empresa Biotech, en relación al equipamiento, es decir, en calidad de comodato.

El presente trabajo de investigación, presenta los resultados de la detección del hipotiroidismo congénito, realizado en niños y niñas de 0 a 7 días de vida, nacidos en 6 Hospitales de la zona urbana de la ciudad de Sucre, de junio a diciembre de 2013, las muestras fueron procesadas en el laboratorio central del Hospital Gineco Obstétrico “Jaime Sánchez Porcel”.

1.1.1. Planteamiento del problema

La prevalencia del hipotiroidismo congénito en los recién nacidos, considera fundamental la detección, diagnóstico e inicio del tratamiento en los primeros días de vida, con consultas regulares para el seguimiento, ya que las hormonas tiroideas tienen una importancia crítica para el crecimiento físico y desarrollo mental en los niños/as y de esta manera se previene el retardo mental en los recién nacidos.

El tamizaje neonatal para el hipotiroidismo congénito, permite detectar en el recién nacido, alteraciones que no presentan síntomas, signos detectables clínicamente y una detección tardía afectaría no solo la calidad de vida del recién nacido y su familia, también representa un problema de alto costo.

El tamizaje neonatal evalúa al recién nacido para poder tomar decisiones y acciones para brindar posibilidades de un desarrollo de las personas con todas sus facultades.

Por esta razón, la detección del hipotiroidismo congénito, se realizará lo más pronto posible y antes de la alta médica materna de los centros hospitalarios, ya que es posible detectar en los primeros días (48 horas) siguientes al nacimiento. Se realizará el tamizaje con muestras de sangre capilar impregnadas en papel filtro, obtenidas en los servicios de obstetricia de las unidades médicas. Si resulta positiva la prueba de tamizaje, se confirmará en muestras serológicas, para iniciar el tratamiento correspondiente, sólo así se podrá evitar el retardo mental por hipotiroidismo congénito.

1.1.2. Formulación del problema

¿Cuál será la prevalencia de hipotiroidismo congénito en neonatos de 0 a 7 días, en 6 Hospitales del municipio urbano de Sucre, junio a diciembre 2013?

1.1.3. Justificación y uso de los resultados

Bolivia es una de las zonas endémicas con deficiencia de yodo y uno de los países de América del sur, donde la implementación del cribado neonatal, se ha iniciado en algunos departamentos.

Desde el año 2006, el cribado del hipotiroidismo congénito está incluido en las prestaciones del Seguro Universal Materno Infantil (SUMI), siendo universal y gratuita para todos los niños menores de cinco años, esto posibilita el acceso a pruebas de laboratorio que evalúan la función tiroidea.

Debido a que el hipotiroidismo congénito tiene una incidencia importante, que condiciona la incapacidad mental y motora, genera altos costos. Es importante analizar la relación costo beneficio de los programas de tamizaje, es decir el costo de un caso identificado equivale a la cuarta parte del gasto, del cuidado institucionalizado de un individuo afectado con retardo mental no diagnosticado a tiempo, además del invaluable impacto familiar y social que se presenta en la convivencia y el manejo diario de un niño con retraso psicomotor ⁽¹³⁾, por lo

tanto, previene en forma sustancial la discapacidad intelectual, por lo que se justifica su búsqueda masiva.

El diagnóstico temprano del hipotiroidismo congénito, evitará las alteraciones principalmente en el desarrollo del sistema nervioso central, que se lleva a cabo durante las primeras semanas de vida extrauterina.

Por esta razón, es importante determinar la prevalencia de hipotiroidismo congénito, en el municipio urbano de Sucre a través de un tamizaje, diagnóstico y tratamiento precoz, para evitar el retardo mental en los recién nacidos.

1.1.4. Objetivos

1.1.4.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de hipotiroidismo congénito en neonatos de 0 a 7 días, que corresponden a 6 hospitales del municipio urbano de Sucre, de junio a diciembre, 2013.

1.1.4.2. Objetivos específicos

- Describir las características de los resultados de las pruebas de tamizaje de TSH en sangre capilar de los recién nacidos menores de 7 días.
- Describir los resultados de las pruebas de tamizaje de TSH en sangre capilar de los recién nacidos menores de 7 días, en función de la edad, sexo, semanas de gestación y peso al nacer.
- Estimar la prevalencia de hipotiroidismo congénito según los resultados de TSH y T4 libre en recién nacidos que tuvieron un resultado positivo a la prueba de tamizaje.
- Caracterizar los casos de hipotiroidismo subclínicos en los recién nacidos.
- Identificar en las madres los antecedentes de hipotiroidismo y tratamiento, como factores de riesgo preconceptionales y prenatales.

1.1.5. Hipótesis

La prevalencia de hipotiroidismo congénito en recién nacidos de 0 a 7 días, en 6 Hospitales del municipio urbano de Sucre, es mayor a lo reportado en países latinoamericanos (1 en 3000).

1.1.6. Limitaciones

La determinación de la prevalencia de hipotiroidismo congénito, se realizó a través de la cuantificación de la hormona TSH neonatal, mediante la aplicación de la fluorimetría a tiempo resuelto y los resultados positivos fueron confirmados con dos pruebas; aplicados en sangre venosa tanto la TSH y T4 libre, con el mismo equipo. No se utilizó otras pruebas como la gammagrafía y radiología, por no contar con los equipos necesarios.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

2.1. Marco teórico

El hipotiroidismo congénito (HC) es la enfermedad endocrinológica, que más frecuentemente se tamiza en los programas neonatales a nivel mundial, constituyendo en pediatría la primera causa de retardo mental prevenible, como una consecuencia grave de la misma si el recién nacido no recibe un tratamiento oportuno. Es posible la detección precoz del HC, mediante el tamiz neonatal, cuantificando la hormona tirotropina (TSH), puesto que solamente un pequeño porcentaje de niños, presenta sintomatología clínica en el período neonatal. ⁽¹⁴⁾

El hipotiroidismo congénito se define como una insuficiencia tiroidea presente desde el nacimiento, debido a la ausencia de la glándula tiroidea o falta de acción de hormonas tiroideas durante la vida fetal, afectando principalmente el desarrollo del sistema nervioso central y esquelético, aunque la mayoría de los recién nacidos afectados aparentemente son normales, debido a la protección relativa y transitoria otorgada por el paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas. ⁽¹⁴⁾

2.1.1. Glándula tiroides

La glándula tiroidea produce la síntesis de las hormonas tiroideas, imprescindibles para numerosas funciones vitales.

2.1.1.1. Embriología de la glándula tiroidea

La tiroides es la primera glándula endocrina que se desarrolla en la etapa embrionaria, se identifica a los 16 – 17 días de gestación. Presenta un origen

endodérmico y se forma como apéndice en la cuarta y quinta bolsas faríngeas, posteriormente migra caudalmente a través del conducto tirogloso, alcanzando hacia los 40 – 50 días, su localización definitiva en la cara anterior del cuello, a nivel del cartílago cricoides. En el trayecto pueden observarse localizaciones ectópicas o adquirir un tamaño pequeño y función insuficiente. Las alteraciones en el desarrollo embrionario de la glándula tiroides, constituyen la primera causa de hipotiroidismo congénito, siendo la causa más frecuente el tiroides ectópico en posición sublingual, que corresponde a un 55% de los casos de hipotiroidismo primario congénito permanente. ⁽¹⁵⁾

Es importante mencionar que el primordio tiroideo, aparece en los días 24 y 32, por un engrosamiento del endodermo ubicado en la base de la línea media embrionaria faríngea, que corresponde a la base de la lengua, denominado foramen o agujero ciego. En la 3ra y 4ta semana de gestación, las células forman un divertículo que desciende adherido a la faringe por medio del conducto tirogloso. En la séptima semana de desarrollo intrauterino, la glándula tiroides migra y se ubica en la porción media anterior del cuello entre el 3º y 6º anillo traqueal.

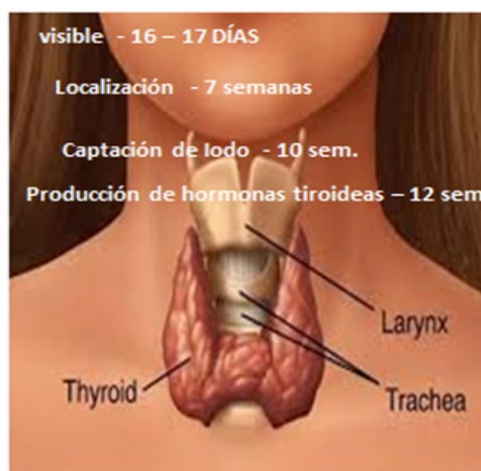


Figura N° 1 Glándula Tiroidea

Fuente: Material proporcionado por el Programa de hipotiroidismo congénito de Santa Cruz.

En la octava semana, de gestación se identifica un pequeño istmo y los dos lóbulos laterales, un error en este período produce alteraciones anatómicas del tiroides, es decir, disemбриogénesis o disgenesia tiroidea (aplasia, hipoplasia o

ectopia tiroidea). La glándula tiroidea y pituitaria fetal formada entre la 10 y 12 semanas de gestación, madura entre las semanas 16 a 26, cuando la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) induce la síntesis de TSH. ^(3,16)

La unidad básica de la glándula tiroides, es el folículo tiroideo, cuya pared interior tiene dos tipos celulares (columnares y cuboideos), que comienzan a desarrollarse a partir de células epiteliales, en cuyo interior se encuentra material proteináceo denominado coloide, donde se presentan los procesos de yodación, exocitosis y fase inicial de formación de hormonas tiroideas en la semana 11, iniciando la producción de T4 hacia el tercer mes. ^(15,16)

El desarrollo anatómico del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo ocurre durante el primer trimestre del embarazo, aunque la tiroides humana, no es capaz de sintetizar T4 eficientemente hasta la semana 26.

Si el embrión no desarrolla su glándula tiroidea, tiene una atireosis o una agenesia tiroidea, aunque las hormonas tiroideas de la madre atraviesan la placenta y ayudan al desarrollo embrionario y fetal, los recién nacidos sin tiroides o agenesia tiroidea, nacen absolutamente normales, si sus madres tienen niveles normales de hormonas tiroideas. Culminado su desarrollo, adquiere la glándula tiroides, una coloración gris rosada, hacia el amarillo, con un volumen que varía según los individuos, la edad y el sexo, mide unos 6 a 7 centímetros por 3 de alto y 15 a 20 milímetros de grosor y alcanza un peso en el adulto de 25 a 30 gramos con una vascularización muy rica. ⁽¹⁶⁾

El ultrasonido es el método más seguro para calcular el volumen tiroideo. En el recién nacido normal, la glándula tiroidea tienen una longitud de 18 a 20 mm con un diámetro de 8 a 9 mm. ^(3,17)

La glándula tiroides está situada en el cuello, por debajo de la laringe, entre el cartílago cricoides y la escotadura yugular del esternón, consta de dos lóbulos laterales, tanto derecha como izquierda, ubicados a cada lado de la tráquea

abrazando estrechamente a la tráquea y esófago; conectando los lóbulos se encuentra una masa de tejido denominado istmo, que descansa sobre la cara anterior de la tráquea, por debajo del cartílago hioides en la región anatómica denominada infrahioidea. ⁽¹⁷⁾

2.1.1.2. Fisiología

Las células tiroideas de origen epitelial, se agrupan formando folículos, de forma esférica, con una cavidad central rellena de una sustancia coloide y están rodeadas de células cuboideas. La membrana distal, con numerosas microvellosidades, están en relación con la sustancia coloide, constituida por una solución de proteínas (75%) entre los folículos se encuentran células parafoliculares, productoras de calcitonina. Mediante esta estructura folicular, se almacena un oligoelemento muy escaso, el yodo, su liberación y secreción se regula según necesidades del organismo. La glándula tiroidea regula el crecimiento y posee un papel importante en la maduración de los tejidos del organismo, con la participación importante del yodo que es fundamental. ⁽¹⁸⁾

2.1.1.2.1. Función tiroidea fetal

La síntesis de tiroglobulina, es el primer signo de función tiroidea, hacia las 8 semanas de gestación. A la décima semana, la glándula tiroidea es capaz de atrapar yodo comenzando la yodación de las tirosinas. A la duodécima semana, se detecta TSH fetal, comienza la producción de hormonas tiroideas (T3-T4) y se almacena la sustancia coloide, la glándula tiroidea fetal es independiente del materno. Los niveles fetales de TSH, T4 y T3 aumentan gradualmente, alcanzando cifras similares a las del adulto hacia las 36 semanas de gestación. Pero, el feto hipotiroideo está protegido por la transferencia placentaria de T4 materna. Estudios experimentales han demostrado que en situaciones de hipotiroidismo aumenta la actividad enzimática de la desyodasa tipo II a nivel cerebral, esto es suficiente para producir concentraciones de T3 en el cerebro fetal prácticamente normal. El

aporte de T4 materno es primordial en casos de hipofunción tiroidea fetal, de manera que las gestantes con hipotiroidismo en tratamiento precisan aumentar su dosis de levo-tiroxina para obtener niveles adecuados de TSH, porque en el embarazo existe hiperfiltración glomerular con pérdida de yodo. ⁽¹⁹⁾

Cualquier deficiencia de la hormona tiroidea fetal, incide sobre todo en la maduración cerebral, que puede ser reversible, si la sustitución tiroidea posnatal se establece precozmente. Esto ocurre, si la función tiroidea de la mujer embarazada es normal, en el caso de una madre hipotiroidea gestante, aumentará la dosis de sustitución tiroidea entre el 30 a 50%, para que en el primer y segundo trimestre del embarazo, la hormona tiroidea sea suplementada por la madre, para el desarrollo y maduración del sistema nervioso central, por esta razón, el hipotiroidismo en la madre, en los estadios tempranos del embarazo puede causar daño severo y permanente en la función neurointelectual del feto, en las etapas tardías, el compromiso neurocognitivo puede ser menos significativo y en parte reversible. ^(14, 18, 20)

La detección precoz del hipotiroidismo congénito, logra revertir los efectos del déficit de hormonas tiroideas, excepto, si los recién nacidos son atireóticos, o con un paso placentario inadecuado de T4 durante el embarazo, que provoca una lesión cerebral en el recién nacido, iniciado desde la etapa prenatal.

2.1.1.2.2. Función tiroidea en el neonato

En el momento del nacimiento, se produce fisiológicamente (hipotermia ambiental) una elevación de los niveles de TSH, a los 30 minutos de la expulsión, oscilan de 60 a 80 mU/L, para después presentar una caída repentina en las primeras 24 horas; seguida de una disminución más lenta hasta menos de 10 mU/L, después de la primera semana de nacimiento. También los niveles plasmáticos de T3 y T4, son elevados en las primeras 24 horas (300 ug/dL y 15-20 ug/dL respectivamente) ^(18,20). En los primeros días de vida se incrementa la captación de yodo por la glándula tiroidea, aumentando la

sensibilidad de la misma al exceso de yodo.

La T3 incrementa sus niveles séricos 3 a 6 veces en las primeras cuatro horas de vida extrauterina, con un pico menos pronunciado entre las 24 y 36 horas de edad y después comienza a descender lentamente hasta alcanzar los niveles normales al cabo de una semana.

Este marcado incremento, obedece no solo a la elevación de la TSH, sino también, a la maduración de la actividad de las desyodinasas, que transforman la T4 en T3. En los prematuros, después del nacimiento, hay una elevación de TSH y T4 análoga a la observada en los recién nacidos a término, pero de una magnitud menor, aproximadamente alrededor de 40 mU/L, pero con una caída más dramática de la T4, en las siguientes dos semanas y particularmente significativa; en los recién nacidos con peso menor a 1500 gramos y con menos de 30 semanas de gestación, en quienes la T4 puede ser indetectable. La T4 total, suele estar más afectada que la T4 libre, como resultado del bajo nivel de proteínas transportadoras y tiroglobulina (TGB).⁽²⁰⁾

Se menciona también un mecanismo genético en la patogenia, se han involucrado genes, hasta un 2% se han identificado mutaciones en los factores de transcripción PAX8, NKX2-1, FOXE1, NKX2-5;^(16,20) deduciéndose que la mayoría de los genes implicados en el desarrollo tiroideo aún no han sido identificados. La agenesia, hipoplasia y la ectopia tiroidea son eventos esporádicos, mientras que los errores innatos del metabolismo de las hormonas tiroideas se heredan principalmente de forma autosómica recesiva y en estos casos es necesario la interconsulta con el médico genetista. Si se demuestra la presencia de una glándula ectópica o agenesia hipoplásica, se establece el diagnóstico de un hipotiroidismo permanente que requerirá tratamiento de por vida.⁽²¹⁾

2.1.1.3. Síntesis de hormonas tiroideas

Para la síntesis de hormonas tiroideas, se requiere yodo, que depende exclusivamente de la ingesta en la dieta. El yodo, es absorbido en el interior del intestino delgado proximal, tanto en la forma orgánica como inorgánica. La liberación del yoduro, por hidrólisis enzimática, se completa posteriormente en el hígado y el riñón. Este yoduro, a su paso por el torrente circulatorio, se une a proteínas séricas como la albúmina y es captada por el riñón, la glándula tiroidea, células gástricas y glándulas salivales. La eliminación del yodo, se realiza fundamentalmente por el riñón, en forma de yoduro y en menor cantidad por las heces como yodo orgánico. ⁽²¹⁾

En la síntesis y secreción de hormonas tiroideas por la célula folicular se distinguen las siguientes fases:

1. El atrapamiento de yodo, es activamente transportado al interior de la glándula tiroidea, por acción de una proteína de la membrana, llamada proteína transportadora de yoduro sódico (NIS).
2. Organificación. La enzima tiroideo–peroxidasa, empleando tirosina y yodo como sustrato, forma yodotirosinas inactivas: 3-monoyodotirosina (MIT) y 3,5-diyodotirosina (DIT). Los residuos de tirosina MIT y DIT son incorporados dentro de una proteína soluble, llamada tiroglobulina, que es almacenada como coloide en el lumen folicular. La tiroglobulina, es una glucoproteína de gran tamaño, sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso de la célula folicular, es modificada en el aparato de Golgi y se almacena en vesículas secretoras, posteriormente, sufre un proceso de exocitosis y se libera tiroglobulina a la luz del folículo. Cada molécula de tiroglobulina, contiene al menos 135 unidades de tirosina, que constituye el principal sustrato, que se combina con el yodo para formar las hormonas tiroideas.
3. Acoplamiento. la enzima tirideoperoxidasa, cataliza el acoplamiento de MIT y DIT para formar T3 y el acoplamiento de DIT – DIT para formar T4.

4. Liberación. La proteólisis de la tiroglobulina, produce las formas activas de las hormonas T4 y T3, las cuales son secretadas a la sangre.

Aproximadamente, el 90% de hormonas tiroideas secretadas, están en la forma de T4 y 10% en la forma de T3, el resto de T3, es producido por deiodinación periférica de T4. La forma activa de la hormona tiroidea (T3), se une a receptores nucleares específicos en el DNA: TRa1, TRp1, TRp2, TRp3. ⁽²²⁾

La TSH juega un papel importante para la secreción de hormonas tiroideas, la TSH, se enlaza con receptores específicos en la membrana de la célula tiroidea y activa la ciclase de adenilo, que cataliza la formación de AMP cíclico (AMPc), provocando la fosforilación de proteínas. De esta manera la TSH, actúa estimulando el crecimiento glandular y síntesis de hormonas tiroideas; estableciéndose una retroalimentación negativa entre la pituitaria y la glándula tiroides, la liberación de TSH, es inhibida en la pituitaria por elevados niveles circulantes de tiroxina (T4), que es convertida al interior de la pituitaria a triyodotironina (T3) por la acción de la deiodinasa tipo II. ⁽²²⁾

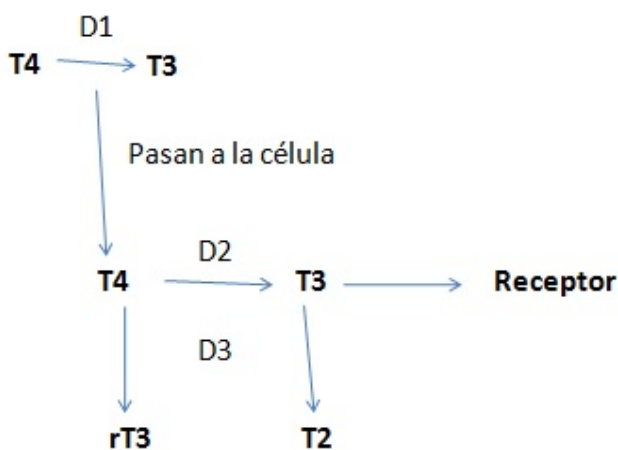


Figura N° 2 Receptores

Fuente: Sánchez, 2014 ⁽²³⁾

2.1.1.4. Transporte de hormonas tiroideas

El transporte de las hormonas tiroideas, lo hace unidas a las proteínas y solo las fracciones libres, tienen actividad biológica disponible en los tejidos, se

dispone de T3 y T4 libre (0,5% y 0,05% respectivamente). Estas proteínas son la proteína fijadora de tiroxina (TBG=*thyroid binding globuline*), o llamada también globulina ligada a la tiroides, sintetizada en el hígado y es una sialoproteína y la pre albúmina fijadora de tiroxina o transtirretina (TTR o TBPA). Estas tres proteínas transportadoras (albúmina, TBG, TTR), se producen en el hígado y una alteración en las mismas, producen cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas, por ejemplo, la producción de TBG, está bajo el control de los estrógenos, por lo que existe aumento de TBG y de las concentraciones de T4 y T3, en mujeres que reciben anticonceptivos orales y en el embarazo. ^(21,24)

La T4 se une a TBG en 70 %, a la albúmina en 20% y a TTR en 10%.

La T3 se une principalmente a la TBG en 80 % y el resto a la albúmina y TTR. La T3 reversa también es producida por deiodinación de T4; cuando hay estados de hipertiroidismo, esta T3 reversa no es fisiológicamente activa. ⁽²⁴⁾

2.1.1.5. Metabolismo de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas pueden ser metabolizadas por distintas vías: desyodación, sulfatación, conjugación con el ácido glucurónico, descarboxilación y desaminación. La desyodación es la más importante, catalizada por enzimas denominadas desyodasas, que son selenoproteínas, es decir, en su secuencia contiene el aminoácido selenocisteína.

La T4, es una prohormona cuya desyodación da lugar a hormonas activas, como la T3, e inactivas como la T3 reversa. Esta biotransformación, es catalizada por las selenoenzimas, denominadas genéricamente desyodasas. Por lo tanto, durante el desarrollo prenatal y posnatal inmediato, tanto hipófisis como el cerebro, obtienen la mayor parte de T3 (metabólicamente activa) por desyodación intracerebral de la T4, en los astrositos y que posteriormente es internalizada en las neuronas. Esta es la razón, por la que el tratamiento de

elección del hipotiroidismo congénito es la administración de T4 (tiroxina).⁽²⁴⁾

2.1.1.6. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas, producen efectos biológicos, fundamentalmente, a nivel nuclear, controlando la expresión de genes sensibles a ellas. En los tejidos, la T3, se une a los receptores nucleares específicos, denominados alfa y beta, con dos subformas cada una de ellas; mediante este proceso, se activará o inhibirá un proceso biológico, dependiente de las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas, intervienen prácticamente en la totalidad de las funciones orgánicas, activando y manteniendo el ritmo vital⁽²⁴⁾ como ser:

- Son necesarias para el crecimiento y desarrollo.
- Tienen acción calorígena y termorreguladora.
- Aumentan el consumo de oxígeno.
- Estimulan la síntesis y degradación de proteínas.
- Regulan las mucoproteínas y el agua extracelular.
- Actúan en la síntesis y degradación de las grasas.
- Intervienen en la síntesis de glucógeno y en la utilización de la glucosa.
- Son necesarias para la formación de la vitamina A, a partir de los carotenos.
- Son imprescindibles para el desarrollo del sistema nervioso central y periférico.
- Intervienen en procesos de contracción y motilidad intestinal.

2.1.1.7. Regulación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo

La función de la glándula tiroides, es controlada por mecanismos extrínsecos, principalmente la TSH y por mecanismos intrínsecos (autorreguladores).

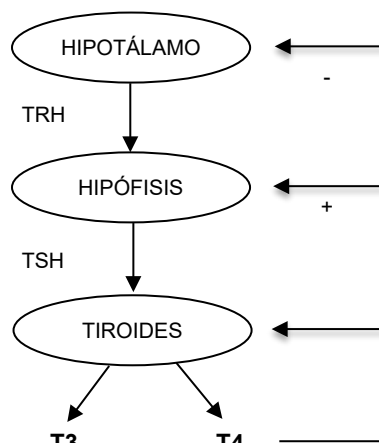


Figura N° 3 Regulación de hormonas tiroideas

Fuente: Vela M. 2004 ⁽²⁴⁾

La hormona liberadora de la tirotropina (TRH), es un péptido sintetizado en el hipotálamo y secretado hacia la hipófisis (pituitaria), a través del sistema venoso portal. En la pituitaria anterior, la TRH se une a un receptor específico, activando una proteína G y subsecuentemente a la fosfolipasa C; estimulando de esta forma la producción, glicosilación y secreción de tirotropina (TSH). La TRH, es inactivada por una ectopeptidasa específica, llamada piroglutamil aminopeptidasa II, presente en la superficie de las células pituitarias. ⁽²⁴⁾

La TSH, es una glucoproteína segregada por las células tirotropas adenohipofisarias. Está compuesta por dos cadenas α y β . La cadena alfa es idéntica a la hormona luteinizante (LH), a la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona gonadotropina coriónica (HCG). La cadena beta es reconocida por el receptor de membrana del tirocito. Ambas cadenas, deben estar unidas para que la hormona posea actividad biológica.

Los valores de TSH, aumentan progresivamente desde valores de aproximadamente 4 mUI/L, a las 12 semanas de gestación, hasta valores de 8 a 10 mUI/L a término. Paralelamente, aumentan también los niveles de T4 libre en plasma de 0,1 ng/dL a 1,5. Inmediatamente después del parto, el nivel de T3 se incrementa por la conversión de T4 a T3 en los tejidos, se eleva la TSH neonatal, con un máximo a los 30 minutos posteriores, para luego descender gradualmente en las primeras 24 horas. El eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo

fetal, funciona en forma independiente del sistema materno, la placenta es impermeable a la TSH materna y a las hormonas T3 y T4 de origen materno, aunque existe algún paso transplacentario de T4 al feto, importante para mantenerlo eutiroideo en forma transitoria, es por eso, que en el feto atiroideo, o con ectopia tiroidea, a pesar de tener una TSH elevada, el crecimiento somático y el desarrollo neurológico transcurren normalmente. La glándula tiroidea fetal, es capaz de concentrar yodo y sintetizar yodotironina, a partir de los 70 días de gestación. A partir del segundo trimestre, ya se detectan en plasma hormonas tiroideas de síntesis fetal, aumentando progresivamente estos niveles hasta el final de la gestación. ⁽²⁴⁾

La secreción central de TSH y TRH aumenta o disminuye en respuesta a las concentraciones reducidas o incrementadas de hormonas tiroideas en la circulación general. Su aumento frena la secreción de TSH y por el contrario, su disminución estimula su síntesis y secreción, la hormona más sensible para presumir una hipofunción de la glándula tiroidea en su inicio es la determinación de TSH. ⁽²⁴⁾

2.1.1.8. Mecanismo de autorregulación de la glándula tiroides

La glándula tiroides, tiene su propio mecanismo de autorregulación, para limitar la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormona tiroidea que sintetiza. El objetivo es controlar la secreción hormonal, en situaciones de aumento brusco de la disponibilidad de yodo circulante, como la absorción de yodo a través de la piel (antisépticos), ingesta de medicamentos que contengan yodo, exposición a contrastes radio-opacos. En estos casos, se deprime la respuesta de las células tiroideas a la TSH, disminuyendo la síntesis de tiroglobulina, su yodación y la liberación de hormonas tiroideas. Este efecto se conoce como fenómeno de Wolff-Chaikoff. Una glándula normal es capaz de escapar a este efecto inhibitorio y restablecer la producción hormonal en cifras semejantes a las previas al bloqueo. Evita así el hipertiroidismo inicial por exceso de yodo y el hipotiroidismo por mantenimiento prolongado del bloqueo. ^(24,25)

2.1.1.9. Papel de las hormonas tiroideas en algunos órganos importantes

Los efectos de las hormonas tiroideas, se extienden prácticamente a todos los órganos y tejidos del organismo, intervienen en procesos fisiológicos como ser: estimulación de la termogénesis y del consumo tisular de oxígeno, incremento de la síntesis proteica, incremento de la actividad de hormonas y sistemas enzimáticos del aparato digestivo, cardiovascular, esquelético y conectivo, participación en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, además de regular el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central.

2.1.1.9.1. Sistema nervioso central

La deficiencia de hormonas tiroideas en los primeros años de vida, produce cambios anatomofuncionales permanentes, como ser: reducción del tamaño absoluto del cerebro y cerebelo, disminución de la capacidad de migración neuronal y proliferación de las células gliales, retraso en la mielinización, deficiencia en la conducción axonal, disminución de las arborizaciones dendríticas, vascularización, atrofia de las circunvoluciones y retraso psiconeurológico de diferente magnitud. ⁽²⁶⁾

A nivel sistémico, interfiere con todos los procesos metabólicos y de maduración del organismo sobre todo en el tejido óseo y por lo tanto en el crecimiento. A diferencia del crecimiento y desarrollo fetal, que es independiente del estado tiroideo. La participación de las hormonas tiroideas en el crecimiento es importante en el periodo postnatal donde se ha demostrado un sinergismo en la síntesis de hormona de crecimiento y tiroidea; por lo que se deduce que el feto con HC nace con talla normal y luego se va alterando.

La disponibilidad de hormonas tiroideas para las neuronas está regulada por varios factores que incluyen las concentraciones de T4 libre en suero, los transportadores (TBG y MCT8) y la afinidad de las enzimas desyodinasas. ⁽²⁶⁾

2.1.1.9.2. Sistema músculo esquelético

Las hormonas tiroideas actúan sobre el cartílago de crecimiento fetal y posnatal. En el hipotiroidismo congénito se produce un intenso hipocrecimiento y retraso de la maduración ósea.

2.1.1.9.3. Otros órganos y sistemas

Las hormonas tiroideas desempeñan un importante efecto estimulador, en el proceso de maduración perinatal del corazón y tracto gastrointestinal.

Al presentarse una deficiencia de hormonas tiroideas en los primeros años de vida, produce cambios anatomofuncionales permanentes, a pesar de que al nacer, el peso y tamaño del recién nacido habitualmente son normales, con una circunferencia craneana mayor. Durante los 3 primeros meses de vida aparecerá letargia, hipotonía, aumento del tamaño de la lengua, llanto ronco, hernia umbilical, piel seca y moteada, constipación e ictericia prolongada, retardo en el crecimiento y desarrollo, dimorfismo y alteraciones funcionales. La mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito no presentan sintomatología clínica típica de deficiencia alguna y solo en el 3 a 5% se puede sospechar clínicamente, por lo que se dificulta la detección temprana de la enfermedad. ^(25,26)

2.1.2. Clasificación del hipotiroidismo

El hipotiroidismo se clasifica según:

1. **El sitio donde se localiza la lesión**, el hipotiroidismo puede ser:
 - a. **Hipotiroidismo primario**, si el daño es en la glándula tiroides.
 - b. **Hipotiroidismo secundario**, si la lesión es en la hipófisis.
 - c. **Hipotiroidismo terciario**, si la lesión o alteración es hipotalámica (déficit de hormona liberadora de tirotrópina o TRH).

En relación al hipotiroidismo congénito secundario y terciario, se

presenta con niveles bajos de T4 con TSH bajo o normal y tiene una incidencia de 1:60.000 o 1:100.000. (27)

- d. **Hipotiroidismo periférico**, dado por la resistencia a las hormonas tiroideas en los tejidos diana, por defectos en el sitio de acción hormonal o a nivel del receptor.

2. Según el momento en que se presenta la lesión:

- I. **Hipotiroidismo congénito**: se presenta al nacimiento, el 87,2% de los casos identificados se refieren a defectos de la glándula tiroidea (disgenesia). De este porcentaje se encuentran un 45% como ectopia; 38,9% como agenesia y 3,3% como hipoplasia. Por otro lado el 2,8% se relaciona con la dishormonogénesis, con una producción alterada de las hormonas.

Se diferencia en:

a. Permanente:

- Hipotálamo – hipofisiario
- Tiroideo : - Disembriogénesis
- Dishormonogénesis

b. Transitorio: puede atribuirse al paso transplacentario de fármacos antitiroideos, anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH y deficiencia de yodo.

- Iatrogénico (exceso de yodo o antitiroideos)
- Carencia de yodo
- Inmunológico
- Idiopático

La hipotiroxinemia transitoria, se presenta hasta en un 50% de los pacientes prematuros y se manifiesta por niveles bajos de T4 libre y normales de TSH y una respuesta normal de elevación de TSH ante el estímulo con TRH1. La mayoría de los casos son secundarios a inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea. A menor edad, niveles más bajos de T4 libre. Esta se corrige habitualmente en las primeras 6 a

10 semanas cuando ocurre un crecimiento posnatal adecuado y no se reportan repercusiones en el desarrollo neurológico posterior. ⁽²⁸⁾

II. **Hipotiroidismo adquirido:** se presenta posterior a un funcionamiento normal de la glándula, es menos severo, sin secuelas mentales irreversibles, siempre después del tercer año de edad.

Esta se diferencia en:

a. Tiroideo:

- Tiroiditis autoinmune
- Iatrogénico (antitiroideos, yodo, cirugía, radiación)
- Congénito primario de inicio tardío
- Tumores o infiltrativo
 - Cistinosis
 - Histiocitosis

b. Hipotalámica – hipofisario.

c. Carencia de yodo

d. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.

e. Hipotiroidismo subclínico

f. Puede presentarse un **hipotiroidismo asociado** a algunos síndromes como:

1. Síndrome de Down (tardío).
2. Síndrome de Edwards.
3. Anomalia de Pierre-Robin.
4. Parálisis cerebral.

Es una clase de hipotiroidismo hipofisario, en la cual los niños presentan una TSH elevada, con un nivel de tiroxina libre circulante normal, considerada anteriormente como hipotiroidismo limítrofe o transitorio.

La primera controversia surge en su definición, ya que algunos autores consideran el hipotiroidismo subclínico, cuando las cifras de TSH superan los

valores de referencia, mientras otros requieren que dichos valores sean superiores a 5 mU/L.

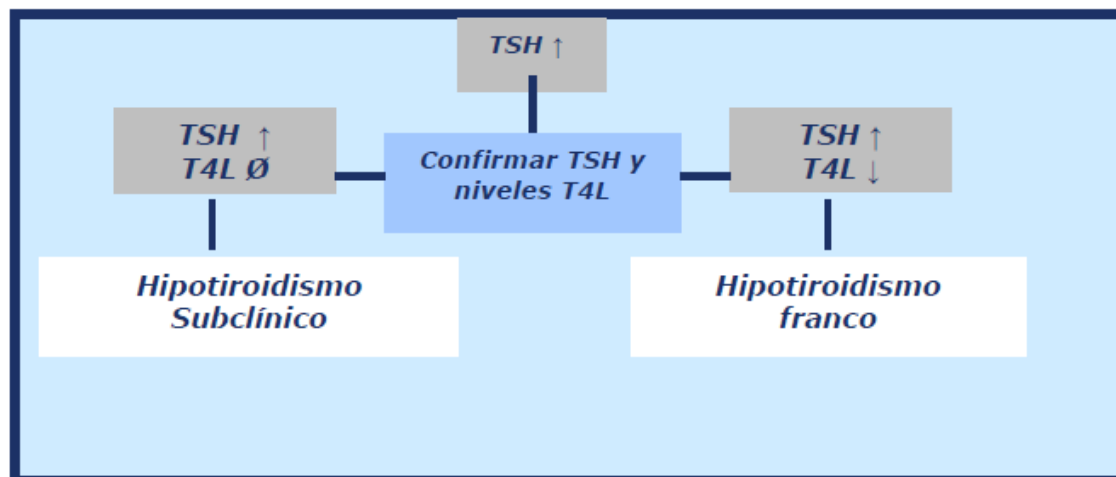


Figura N° 4 Esquema confirmación de TSH y niveles T4L

Fuente: Martínez A. 2007 ⁽²⁸⁾

Es una situación relativamente frecuente, cuya prevalencia en España parece ser sensiblemente inferior a la estimada en otros países y oscila entre el 0,9 a 15% de la población general.

El hipotiroidismo subclínico neonatal, debe ser tratado con dosis bajas de levotiroxina suficientes para normalizar la TSH durante los primeros 3 años de vida, según recomendación de algunos autores, por la fase crítica del desarrollo cerebral. Es más frecuente en mujeres con una prevalencia de 7,5-8% y de 2,8 – 4-4% en hombres, se denomina hipertirotrpinemia en el período neonatal y probablemente correspondan al grupo de los falsos positivos del tamizaje de hipotiroidismo; pero hasta un 4 a 18 % progresarán de estos pacientes, recomendándose mantener una vigilancia estricta en los primeros tres meses, realizando seguimiento con pruebas tiroideas mensualmente para identificar un hipotiroidismo subclínico persistente, si en el 30% de estos pacientes persiste una respuesta exagerada de TSH, es compatible con insuficiencia funcional tiroidea. ⁽²⁸⁾

2.1.3. Clínica del hipotiroidismo congénito

La identificación de signos clínicos del hipotiroidismo congénito es muy difícil en los recién nacidos, debido a que presentan pocos o ningún síntoma.

2.1.3.1. Principales características

Las principales características generales son:

1. Retardo en el crecimiento y desarrollo.
2. Dimorfismo.
3. Alteraciones funcionales.

Se recomienda en niños con Trisomía 21, con un tamiz neonatal normal, realizar un control en forma anual para la valoración de hormonas tiroideas a partir de los 12 meses, porque existe la probabilidad de hasta el 30% de los casos de hipotiroidismo en pacientes con trisomía 21 y además cardiopatía, desarrollada en los primeros 3 años de vida, como ya se mencionó anteriormente, donde los efectos sobre el desarrollo sicomotor son de mayor impacto.

Los datos clínicos más frecuentes de hipotiroidismo congénito, en un estudio realizado en la Secretaría de Salud de México (SSA) , fueron: hernia umbilical (43.73%), ictericia (41.58%), piel seca (36.92%), estreñimiento (36.74%), facies tosca (36.20%), llanto ronco (34.05 %), fontanela posterior amplia (33.87%), edema (32.08%), macroglosia (29.21%), somnolencia (26.52%), hipoactividad (24.01%), hipotonía (23.48%), lentitud de ingesta (19.53%), hipotermia (12.90%) y sin registro de datos clínicos (28.49%).^(29,30)

Se ha observado en los niños con hipotiroidismo congénito, asociación con malformaciones congénitas. Las más frecuentes son las malformaciones cardíacas en un 73.9%, seguidas de anomalías músculo esqueléticas, del

sistema nervioso central, del sistema digestivo, labio y paladar hendido y anomalías de los ojos principalmente. ⁽³⁰⁾

2.1.3.2. Síntomas

Los síntomas del Hipotiroidismo Congénito pueden ser imperceptibles al momento de nacer, incluso en pacientes con hipotiroidismo severo, debido al paso de hormonas tiroideas maternas durante el desarrollo neurológico fetal.

Al nacer, el peso y tamaño del recién nacido habitualmente son normales, con una circunferencia craneana mayor. Durante los 3 primeros meses de vida aparecerá letargia, hipotonía, aumento del tamaño de la lengua, llanto ronco, hernia umbilical, piel seca y moteada, constipación e ictericia prolongada. ^(14,31)

1. En el recién nacido:

- a. Peso mayor a los recién nacidos normales.
- b. Retardo de la caída del cordón umbilical
- c. Ictericia fisiológica prolongada
- d. No aparición de la epífisis distal del fémur o proximal de la tibia.
- e. Hipotonía muscular.

2. En los primeros 6 meses de vida:

- a. Dificultad en la alimentación, por pereza, falta de interés, somnolencia y crisis de sofocación durante la lactancia.
- b. Dificultad respiratoria, por episodios de apnea ruidosa y obstrucción nasal por aumento del tamaño de la lengua.
- c. Abdomen globuloso, con frecuencia acompañado de hernia umbilical.
- d. Temperatura subnormal, piel fría y moteada (livedo reticularis).
- e. Retraso psicomotor.
- f. Retraso de la edad ósea.

- g. Constipación.
- h. Llanto ronco.

3. Pacientes con más de 6 meses:



Figura N° 5 Hipotiroidismo congénito

Fuente: Núñez O. 2013 ⁽²⁹⁾

- a. Retraso del crecimiento.
- b. Proporciones infantiles del esqueleto (con predominio del segmento superior sobre el inferior), no acordes con su edad.
- c. En la cabeza se encuentran:
 - Fontanela anterior ampliamente abierta.
 - Facies infantil.
 - Hipertelorismo
 - Nariz trilobulada con depresión en su raíz.
 - Hendiduras palpebrales estrechas.
 - Párpados tumefactos.
 - Lengua gruesa y ancha que sobresale de la boca abierta.
 - Retraso de la dentición y tendencia a las caries.
 - Cuero cabelludo engrosado, con cabellos asperos y quebradizos.
- d. Mixedema, mas ostensible en la cara, dorso de las manos, genitales externos y región supraclavicular.
- e. Piel seca, fría y escamosa, además de una transpiración escasa.
- f. Coloración amarilla de la piel por carotinemia.
- g. Pulso lento.
- h. Anemia.

Las características clásicas del hipotiroidismo congénito, casi no se observan hoy en día en los países que cuentan con programas de tamizaje neonatal, es por esto que la sospecha clínica debe ser aún mayor.

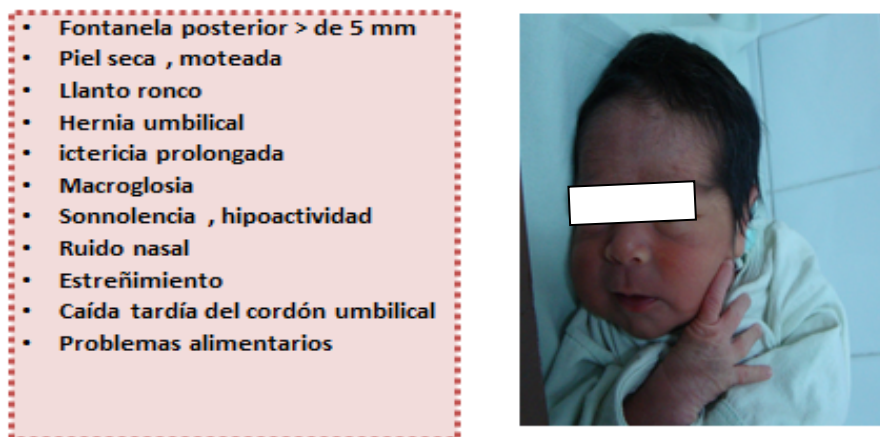


Figura N° 6 Signos de alarma

Fuente: Material proporcionado por el programa de hipotiroidismo congénito de Santa Cruz.

2.1.4. Estrategias para determinar el hipotiroidismo congénito

El objetivo principal de los programas de tamizaje neonatal, es la detección precoz, para una pronta instauración de terapia sustitutiva con hormona tiroidea y evitar el retardo mental, disminuyendo los costos socioeconómicos propios de la rehabilitación.

El método ideal es la determinación de TSH, en muestras de sangre total en papel filtro, obtenidas a partir de las 48 horas de vida del recién nacido y evitar los falsos positivos, por la elevación fisiológica neonatal de TSH.

Existen 3 estrategias de tamizaje que se pueden seguir:

1. T4 inicial, si el resultado se encuentra bajo el punto de corte, se realiza TSH.
2. TSH inicial
3. TSH y T4 inicial combinados.

Frente a una prueba de tamizaje alterada, los recién nacidos deben ser contactados en forma inmediata para ser evaluados y confirmar el resultado cuantificando TSH y T4 total en una muestra de sangre venosa. Idealmente, se debe preferir medir niveles de T4 libre antes que T4 total; porque la determinación de T4 total obliga a determinar además la globulina fijadora de tiroxina (TBG), para descartar un déficit de esta proteína cuando la TSH es normal con T4 total baja. Si la TSH es superior a 10 uUI/mL y la T4 es inferior a 10 ug/dL se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. ^(28,32)

2.1.5. Diagnóstico laboratorial

El eje tiroideo está conformado por diferentes hormonas: la T4 total (T4T), T3 total (T3T), T4 libre (T4L), T3 libre (T3L), TSH, Tiroglobulina, proteína transportadora de la tiroxina (TBG), anticuerpos anti tiroglobulina (Anti-TG), anticuerpos anti peroxidasa (Anti TPO). Los cuales se pueden medir por diferentes métodos como ser: radioinmunoanálisis (RIA), ensayos inmunométricos (IMA), que son más sensibles y específicos que el RIA y quimioluminiscencia y otros.

El objetivo principal de los programas de tamizaje neonatal para el hipotiroidismo congénito, es la detección precoz, así como la pronta instauración de terapia sustitutiva con hormona tiroidea, a fin de evitar el retardo mental y disminuir los costos socioeconómicos propios de la rehabilitación. El método ideal es la determinación de TSH en muestras en papel filtro, como se utiliza en Europa, Japón y la mayoría de países Latinoamericanos.

2.1.5.1. Cuantificación de la TSH

La hormona estimulante de la tiroides (TSH), es una hormona de la hipófisis, que por su acción sobre la glándula tiroides, juega un papel importante en el mantenimiento de los niveles circulantes normales de T3 y T4.

Para el cribado del hipotiroidismo congénito, se recomienda como prueba primaria la medición de la TSH y de manera complementaria, la medición de tiroxina (T4). El método analítico elegido deberá cumplir como objetivo de calidad en precisión, que su coeficiente de variación, a cualquier nivel de concentración no exceda de 10-15% y los valores de aceptación ($\pm 2SD$) asignados a los materiales de control comerciales, clasificados en 2 niveles de concentración medio y alto suponen un coeficiente de variación (CV) de reproducibilidad intralaboratorio de 10%, que es por lo tanto adecuado para la monitorización del cumplimiento de los objetivos de calidad de precisión.⁽³⁴⁾

Para la determinación de TSH se utilizaba el método de radioinmunoanálisis (RIA), que luego fueron reemplazados por ensayos inmunométricos (IMA) que son más sensibles y específicos disponibles para una variedad de autoanalizadores y permiten medir concentraciones muy bajas de TSH, por ejemplo en suero, en este ensayo se emplean dos anticuerpos, uno de ellos se dirige contra la subunidad beta de la TSH, normalmente el primer anticuerpo se inmoviliza en una superficie sólida, se agrega la muestra de TSH, seguida por el segundo anticuerpo para formar un "emparedado" o sándwich; el segundo anticuerpo se marca con un radioisótopo, una enzima o un marcador fluorescente o quimioluminiscente que permite medir la TSH.⁽³⁴⁾

Los ensayos para el *screening* del HC, requieren pequeñas gotas de sangre, entre 3 y 4 mm de diámetro y los métodos de "tercera generación" IMA para determinar TSH con sensibilidad funcional de 0,02 mUI/L son adecuados para este objetivo. Sin embargo, no todos los fabricantes han desarrollado ensayos de TSH para gotas de sangre capilar, porque se considera un mercado especializado y limitado. Los ensayos en microplacas que utilizan señales no isotópicas, como el de fluorescencia de tiempo resuelto, son adecuados para muestras de gotas de sangre y su uso se encuentra generalizado. Una ventaja de estos sistemas es que a medida que se realiza la elución de la gota de sangre en la microplaca, la TSH de la muestra, está disponible para unirse al anticuerpo monoclonal que recubre la pared del pocillo de la placa. Estos

métodos, en general, requieren efectuar la elución de la TSH de la gota de sangre en forma separada y medir una muestra del eluido en un autoanalizador para los inmunoensayos. Estos sistemas, incorporan la identificación de muestras positivas y de esta manera aumentan la seguridad de la identificación correcta de un resultado elevado, además, se ha diseñado la perforación automática del papel de filtro, que contiene la gota de sangre para que se puedan leer los códigos de barras ubicados en los tubos de elución o en las microplacas, antes de la perforación. El autoanalizador, lee el mismo código de barras en la etiqueta de los tubos de elución y los resultados se imprimen o se cargan en la computadora, contra el número exclusivo de identificación y la información demográfica del paciente si se han ingresado estos datos. ⁽³⁶⁾

Se recomienda para el screening de recién nacidos con TSH en gotas de sangre, aplicar métodos con una sensibilidad funcional del ensayo de TSH de por lo menos de 1,0 mUI/L, un coeficiente de variación inter-ensayo de <10% y no mayor de 20%. Las muestras de control de calidad interno deberían cubrir el rango informable e incluirse en cada corrida. Lo ideal sería utilizar al menos una de las muestras de control de calidad de un fabricante que no sea el mismo responsable del reactivo de TSH utilizado. Los estándares deberían prepararse con sangre entera, es decir ser idénticos a las muestras ensayadas y usar el mismo tipo de papel de filtro para las muestras, estándares y controles. Es esencial la participación en programas de control de calidad externos nacionales e internacionales.

En algunos países se recoge al mismo tiempo una muestra de sangre de la madre, para evaluar la función tiroidea materna. Específicamente, los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH, presentes en las madres con hipotiroidismo (aun cuando estén recibiendo un tratamiento de reemplazo adecuado con levo-tiroxina) pueden provocar hipotiroidismo transitorio en los recién nacidos (en 1:180.000 neonatos) ⁽³⁶⁾

En cuanto al valor de punto de corte, el programa del departamento de Santa

Cruz, utiliza 10 uU/mL de TSH como referencia, para evitar falsos negativos, pero con el riesgo de incrementar los falsos positivos, por recomendación del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Especializado de Salud del Niño. ⁽²⁷⁾

Por recomendación de la Asociación de Bioquímica Clínica Latinoamericana,⁽³⁶⁾ se toma en cuenta las siguientes acciones:

- TSH en gota de sangre inicial < 10 mUI/L de sangre entera: ninguna acción posterior.
- TSH en gota de sangre inicial 10-20 mUI/L de sangre entera: repetir la determinación en una segunda gota de sangre.
- TSH en gota de sangre inicial >20 mUI/L de sangre entera: recitar al infante para su evaluación por el endocrinólogo pediatra y realizar ensayos confirmatorios, en muestras de sangre obtenidas por punción venosa.
- Algunos programas en Europa proponen ensayos de seguimiento, sólo para el infante y en algunos casos también se investiga el estado tiroideo de la madre utilizando determinaciones de tiroxina libre (T4L), TSH y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAb). También se verifican la presencia de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH en la madre.

En países como Chile, Costa Rica y Argentina, se emplea un nivel de corte para TSH de 20 mU/L, para muestra de sangre de talón tomadas entre el segundo y el séptimo día de vida, mientras que en Estados Unidos, se emplea 30 mU/L para muestras antes de las 24 horas y de 25 mU/L para aquellas tomadas a las 24 horas o más.

En el hipotiroidismo primario, con una disminución en la producción de hormonas tiroideas, el nivel de TSH está generalmente elevado. En el hipertiroidismo el nivel de TSH está disminuido en relación a los valores normales, ambas se deben correlacionar con las manifestaciones clínicas y una ecografía de la glándula tiroides.

2.1.5.2. Determinación de la hormona T4 libre

Aunque la T4 libre, está presente como una fracción muy baja de la T4 total (sólo el 0,02 % del total), es el mejor indicador del estado de la glándula tiroidea, que la T4 total, porque la T4 libre, es la que penetra en las células y experimenta una transformación para convertirse metabólicamente en T3.

La T3, incrementa sus niveles séricos 3 a 6 veces en las primeras cuatro horas de vida extrauterina, posteriormente tiene un pico menos pronunciado entre las 24 y 36 horas de edad y después comienza a descender lentamente hasta alcanzar los niveles normales al cabo de una semana. Este marcado incremento obedece no solo a la elevación de la TSH, sino también a la maduración de la actividad de las desyodinasas que transforman la T4 en T3.

Se puede medir también la T4 libre por RIA, ensayos inmunométricos que utilizan anticuerpos monoclonales marcados con sustancias quimioluminiscentes, se produce una competencia entre la T4 libre de la muestra y su conjugado de T4, por los sitios de enlace con los anticuerpos marcados. La quimioluminiscencia, que se detecta como recuento de fotones con un luminómetro es inversamente proporcional a la concentración de T4 libre. Se recomienda utilizar valores de referencia ajustados por edades, para todos los análisis, se sugiere tomar en cuenta, el punto de corte, establecido en el percentil 97,5 para cada grupo de edad, esto provocaría una reducción del 50% en el número de valores anormales. ^(8,27)

Se maneja un rango normal para la T4 libre de 0,8 a 2 ng/dL, que varía según la metodología utilizada. En casos de hipertiroidismo se pueden presentar una elevación de T4 libre con disminución de TSH. ^(21,36)

Se utilizan también pruebas de imagen tiroidea (fundamentalmente ecografía y gammagrafía) que sirven para establecer la etiología del hipotiroidismo y optimizar el tratamiento.

De acuerdo a Hannon ⁽³⁷⁾ un tamizaje neonatal es un sistema formado con 6 componentes: educación, tamizaje, seguimiento, diagnóstico y tratamiento, administración y evaluación.

Para el tamizaje neonatal se considera las siguientes fases laboratoriales:

a. Fase Pre analítica:

Comprende: la toma de muestra, secado y conservación de muestras, el control de calidad de las muestras, solicitud de la prueba y remisión al laboratorio de procesamiento analítico.

Involucra por otra parte las actividades de información, educación al equipo de salud y a los padres sobre el programa, entrenamiento al personal en la toma adecuada de la muestra del talón del pie, en papel filtro.

Es muy importante la toma de muestra, porque las catalogadas como mal tomadas o inaceptables, son aquellas cuya aplicación en el papel filtro no asegura una distribución uniforme, o se coagularon, son insuficientes o excesivas o están diluídas. De la calidad de la muestra depende la exactitud de los valores del TSH y el origen de los falsos positivos o negativos en el tamizaje.

b. Fase Analítica:

Comienza con el manejo de la muestra, en el laboratorio, vigilando la recepción y registro, el procesamiento por la metodología seleccionada y que cumpla los requisitos de calidad (control de calidad interno y externo).

Tomar en cuenta que todos los reactivos, estándares y calibradores deben ser usados antes de la fecha de caducidad. Por cada corrida analítica se debe hacer una curva de calibración, para que la corrida sea válida. El coeficiente de

variación para cada punto de la curva no debe ser mayor de $\pm 15\%$ de su valor nominal.

Cada placa debe tener una serie de puntos control, éstos deben cumplir los intervalos de aceptación establecidos en el certificado analítico proporcionado por el proveedor y no mezclar reactivos de lotes diferentes en una misma placa. El control de la calidad analítica permite detectar funcionamiento incorrecto en el sistema analítico, que pueden afectar al análisis de las muestras, generalmente se realiza analizando materiales estables de concentración conocida en los métodos habituales (de rutina) y calculando los parámetros estadísticos. El control interno de la calidad se utiliza para medir el error aleatorio del método y asegurar su precisión, así, se puede tomar una acción correctiva si el resultado analítico no se ajusta a los criterios especificados. Preferiblemente deben analizarse los controles por duplicado, a diferentes concentraciones y cercanos a los valores discriminantes.⁽³⁸⁾

Para el seguimiento pueden utilizarse tablas de control gráfico de Levey Jennings que pueden incluir reglas múltiples para el rechazo, al objeto de minimizar el riesgo de rechazo de series válidas.

De igual forma es útil el empleo de tablas de control de Shewhart para realizar el seguimiento de las medias y los intervalos. El hecho de que se encuentren más de 5 valores que superen los límites a un lado del valor diana indica que es necesario realizar un estudio de causas que puedan motivar esa tendencia que apunta a un problema en el sistema analítico, ya que sólo existe un 2% de posibilidades de que sea explicada por el azar. Por el contrario, el hecho de que no se encuentren valores que salen fuera de los límites establecidos no quiere decir que el sistema sea estable sino que nuestro control de calidad no detecta inestabilidades.⁽³⁸⁾

La evaluación externa de la calidad se utiliza para estimar el cumplimiento de especificaciones de exactitud y precisión para evaluar el error sistemático.

c. Fase Pos analítica:

En esta etapa se encuentra la responsabilidad del laboratorio, en la entrega oportuna de los resultados de todos los niños tamizados en un lapso no mayor de 7 días, en los casos sospechosos, se realizará el perfil tiroideo para confirmar el diagnóstico y descartar los casos de falsos positivos.

La notificación de casos sospechosos, se debe realizar directamente al personal responsable del programa de tamiz neonatal, para su localización y realización de pruebas confirmatorias, además de un seguimiento de casos positivos, para el cumplimiento del tratamiento del paciente que obtuvo un resultado positivo confirmado.

Los exámenes y procedimientos auxiliares para confirmar el diagnóstico son radiografía de rodillas en edad neonatal y de pie izquierdo hasta los 2 años. gammagrafía tiroidea (de preferencia con tecnecio 99), con fines de precisión etiológica. Si tiene antecedentes maternos de patología tiroidea se miden anticuerpos como la enzima peroxidasa tiroidea (TPO), antitiroglobulina (ATG), anticuerpos anti receptor de TSH (TRAB).

Se recomienda realizar estudios de valoración para estrabismo, sordera, coeficiente intelectual periódicamente en todos los niños con hipotiroidismo congénito.

En niños con hipotiroidismo congénito, se les debe evaluar agudeza auditiva, además es importante conocer que los valores de TSH y T4 pueden tener algunas variaciones dependientes de la edad gestacional, la edad postnatal y las condiciones de salud o enfermedad del neonato, por lo que el resultado del tamiz neonatal debe interpretarse de manera individualizada, y preferentemente por un endocrinólogo pediátrico. ^(22,40)

2.1.6. Tratamiento

Un tratamiento precoz, en dosis suficientes y el mantenimiento de concentraciones hormonales séricas adecuadas, son puntos críticos para conseguir un crecimiento, desarrollo intelectual y físico óptimo y una función neurocognitiva dentro de parámetros normales.

El tratamiento con levo-tiroxina puede administrarse inmediatamente ante la sospecha de un caso positivo en el tamizaje, el mismo día en que se toma la muestra de sangre para la confirmación diagnóstica, antes de disponer de los resultados. Si posteriormente no se confirma, se suspende el tratamiento al recibirse los resultados de las pruebas confirmatorias.

La levo-tiroxina es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo congénito, con una dosis inicial recomendada de 10-15 ug/kg/día, en una sola toma, vía oral y preferentemente en ayunas. ^(28,41)

Se recomienda administrar la tableta, previamente triturada y mezclada con agua en una cuchara y posteriormente, colocar en forma directa en la boca procurando que todos los residuos queden adheridos a estas mucosas. No debe alimentarse antes de 30 minutos, posteriores a su administración. La medicación debe llevarse a cabo los primeros 7 días de la semana, en dosis equivalentes. Debe evitarse la administración concomitante de soya, hierro, calcio y alimentos con alto contenido de fibra porque puede interferir con la absorción de tiroxina libre y ser suspendidas en cuanto sea posible. La administración de la hormona tiroidea debe ser en ayunas y no mezclada con la leche del biberón.

Esta dosis elevará los niveles de T4 en 1 o 2 semanas. La edad de inicio del tratamiento debe ser inferior a los 15 días de vida, especialmente en aquellos niños con deficiencia severa de hormona tiroidea. En la infancia se recomienda su administración 30 minutos antes de una de las tomas de alimento para

asegurar su absorción. El período crítico de tratamiento se extiende durante el primer año de vida. No existe levo-tiroxina en gotas, por su inestabilidad, por lo que deberá triturarse la fracción del comprimido. ⁽⁴²⁾

Con la administración de un tratamiento adecuado, los niveles séricos de T4 libre se deben normalizar en 2 semanas y los de TSH en 1 mes.

Se consideran necesarias las determinaciones séricas frecuentes de T4 libre y TSH según el siguiente protocolo:

- A las 2 y 4 semanas después de iniciado el tratamiento con levo-tiroxina
- Cada 1 a 2 meses durante los primeros 6 meses de vida.
- Cada 2 a 3 meses hasta el primer año.
- Cada 3 a 4 meses hasta los 3 años.
- Cada 6 meses hasta que se completa el crecimiento.

Los análisis de control durante el tratamiento se realizarán, sin la toma de la medicación previa, que se pospondrá al momento posterior a la extracción de la muestra, manteniendo un intervalo de tiempo mínimo de 12 horas entre la toma del fármaco y la extracción de sangre para el control. El tratamiento debe ser mantenido a lo largo de toda la vida del sujeto, excepto para los casos de hipotiroidismo congénito transitorio.

Se incluyen en la reevaluación diagnóstica a todos los casos de HC, excepto a las ectopias glandulares confirmadas en el período neonatal.

En el país existen presentaciones de levo-tiroxina en tabletas de 25, 50,75, 100 y 125 mg. La administración simultánea de fórmula de soya, hierro, calcio y alimentos con alto contenido de fibra puede interferir con la absorción de tiroxina libre, por lo tanto, deben ser suspendidas.

Cuando se inició tratamiento, sin diagnóstico definitivo de hipotiroidismo o se

sospeche dishormonogénesis, debe reevaluarse la función tiroidea a la edad de tres años. Se suspenden las hormonas 4 semanas antes para confirmar un diagnóstico.

A todos los niños con hipotiroidismo congénito serán evaluados la agudeza auditiva entre el 2^{do} y 3^{er} mes de vida, porque el desarrollo del órgano de corti es tiroideo dependiente. ⁽⁴³⁾

2.1.7. Tamizaje o screening neonatal

El término de “screening”, cuya traducción literal es selección, protección contra, pantalla, cedazo o tamiz, por tanto, “screening test” se define como “exploración selectiva o detección selectiva” ^(13,44)

Aplicando este término con fines médicos, sería una pesquisa, un monitoreo, tamizaje, para detectar una enfermedad con el fin de prevenir sus consecuencia; aplicados a una población con el objeto de separar a los individuos que presentan alguna característica distinta a los demás. El tamiz neonatal, es un estudio que “separa” a niños que nacen con alteraciones del metabolismo, que los hace distintos a los demás, para tratarlos oportunamente y evitar las consecuencias, como el retardo mental o la muerte. Los programas de tamiz neonatal, también conocidos como detección, pesquisa, cribado, selección o escrutinio neonatal (screening en inglés), deben ser aplicados a todos recién nacidos, para poder encontrar a los afectados. No es un procedimiento de diagnóstico, porque los resultados sospechosos deben someterse a pruebas confirmatorias. Es importante, señalar que el tamiz neonatal, implica tanto la recolección de muestras, su análisis laboratorial, el informe de los resultados, sea este sospechoso o negativo, para localizar a la niña o niño y confirmar o descartar el diagnóstico de HC, para brindar un tratamiento, seguimiento y rehabilitación oportunos. ⁽⁴⁴⁾

Los test de screening se utilizan en la detección precoz de una enfermedad,

según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre screening dice:

“Es la identificación presuntiva de enfermedad o defecto no reconocido mediante la aplicación de test, exámenes u otros procedimientos los cuales pueden ser aplicados rápidamente. Los test de screening seleccionan personas aparentemente sanas quienes probablemente no tienen una enfermedad de aquellas quienes probablemente tienen la enfermedad. Un test de screening no está pensado para hacer diagnóstico. Personas con respuestas positivas o sospechosas deben ser referidas a sus médicos para el diagnóstico y tratamiento necesario” ⁽⁴⁵⁾

Un programa de screening debe reunir ciertas características:

- a. Los métodos empleados sean simples, no costosos y extensivos a un gran número de personas.
- b. Orientado a una enfermedad grave, frecuente, conocida, diagnosticable y tratable.
- c. El marcador sea fiable, con alta sensibilidad y especificidad y empleado en el momento adecuado de la historia natural de la enfermedad.
- d. Debe ser posible su aplicación masiva.

El hipotiroidismo congénito, se trata de una enfermedad grave, que si no es tratada precozmente, lleva al retardo mental y compromiso de diversas alteraciones metabólicas, es una de las enfermedades que más frecuentemente es pesquisada al nacer. La identificación del recién nacido en riesgo, mediante el tamizaje, permite establecer una conducta preventiva, adecuada de la enfermedad aún asintomática, es decir, antes que los cambios orgánicos propios de la enfermedad se inicien.

Para obtener resultados óptimos de un programa de screening para HC, se debe involucrar en primer lugar a los padres, quienes son los partícipes en el

programa y es necesario que conozcan el beneficio de esta actividad preventiva para la salud de sus hijos, en segundo lugar los médicos, quienes deben estar preparados para interpretar un resultado de screening, si este es positivo, se confirmará y de esta manera se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz y en tercer lugar involucra a todos los profesionales de la salud en general, porque estarán comprometidos a lograr programas eficientes.

Para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito, antes de la aplicación de marcadores bioquímicos, (en los años 70) se usaban marcadores clínicos, basados en una serie de síntomas y signos en el recién nacido a los que se adjudicaba un puntaje entre 5 y 15 puntos ⁽⁴⁵⁾:

Tabla N° 1 Marcadores clínicos para hipotiroidismo congénito

Signo/Síntoma	Puntuación	Signo/Síntoma	Puntuación
Sexo femenino	1	Hipotermia, palidez, frío	1
Hernia umbilical	2	Piel moteada	1
Mixedema/facies típica	2	Fontanela amplia	1
Constipación	2	Peso al nacer >3.500 grs	1
Ictericia prolongada (> 3d)	1	Gestación > 40 semanas	1
Macroglosia	1	Hipotonía	1

Fuente: Yaniskowski ML. 2010⁽⁴⁵⁾

La puntuación por signos y síntomas llegan a ser útiles, como complemento del diagnóstico, porque al ser de expresión tardía, impiden su uso como herramientas de screening neonatal.

En la historia del programa neonatal para HC, con marcadores bioquímicos, el primer programa de screening, se estableció en Quebec (Canadá) en el año 1974, con el screening de fenilcetonuria, posteriormente la TSH es utilizada como el marcador bioquímico para el programa de screening para HC y la técnica empleada, es en sangre entera disecada en papel filtro, dicha metodología fue originalmente diseñada para los programas de fenilcetonuria el test de Guthrie. ⁽⁴⁵⁾

Para cuantificar la TSH, los laboratorios utilizan el método de inmunofluorescencia resuelta en el tiempo (DELFA: Dissociation Enhancement Lanthanide Fluoroimmunoassay) o el de enzoinmunoensayo (ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay). El punto de corte, está establecido para la TSH ≥ 10 μ UI/ml en sangre ⁽⁴⁵⁾ por inmunofluorescencia.

La sensibilidad de TSH, para la detección precoz de hipotiroidismo, es de un 97,5% y su especificidad de un 99%,⁽⁴⁵⁾ sin embargo escapan a la detección los hipotiroidismos de origen hipotálamo-pituitario, lo cual llevó a proponer determinaciones de tiroxina (T4) como marcador bioquímico alternativo. La T4 es más sensible para los casos mencionados, pero menos específico, debido a la alta frecuencia de falsos positivos, sobre todo en prematuros. El método de screening con TSH, permite detectar los hipotiroideos primarios permanentes y compensados; pero, pueden no detectarse los hipotiroidismos secundarios y terciarios, también las deficiencias de globulina fijadora de tiroxina (TBG) en los niños prematuros, donde la TSH se eleva tardíamente. Con la determinación de T4 se detectan los hipotiroidismos primarios permanentes, los secundarios y terciarios, deficiencias de TBG e hipertiroxinemias; pero no pueden detectarse los hipotiroidismos compensados y las hipertiroxinemias por deficiencia de yodo. En muchos países tales como Japón, Australia, varios europeos y sudamericanos presentan programas basados en TSH, mientras que en muchos estados de Norte América tienen programas de screening con determinaciones de T4, ambos son capaces de detectar HC.

En los programas de screening neonatal, es importante considerar el punto de corte, dado que su definición es decisiva para evitar que recién nacidos, posiblemente enfermos, queden sin detectar y que la población de falsos positivos sea menor.

Muchas condiciones técnicas, impiden determinar un punto de corte universal para TSH, entre ellas:

- a. El método de extracción y conservación de la muestra, sea ésta en papel de filtro o en suero. Hiroaki Inomata y col. proponen para interrelacionar el punto de corte para TSH en sangre total disecada (spot) con valores de TSH séricos, multiplicar por una constante de 1,6 los valores obtenidos por técnicas de spot y además sugieren que cada centro debería definir su propio valor de corte ⁽⁴⁵⁾.
- b. Según el ensayo utilizado, el valor de TSH para el corte del screening se ha modificado constantemente. En trabajos recientes sobre evaluación de costo-beneficio desde el año 1997, se propone bajar la cifra de normalidad de 25 mU/L a 10 mU/L de TSH para técnicas de spot, con este valor se disminuye significativamente los falsos negativos pero aumenta considerablemente los falsos positivos.

Es una búsqueda constante para lograr un punto de corte apropiado, con un equilibrio entre sensibilidad y especificidad, diversos grupos han evaluado sus programas. Gjurkova y col. examinaron su programa de screening por un período de 6 años, usando un valor intermedio de los referidos TSH=15 mU/L (ensayos DELFIA) con el que observan una incidencia de HC = 1:2.804 y un índice de confirmación del 0,09% con un valor predictivo del 20% ⁽⁴⁵⁾

En el screening del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, en una reciente presentación, demostraron su experiencia, al comparar dos períodos de tiempo del screening para HC, usando spot con un ensayo DELFIA. Inicialmente utilizaban un punto de corte de 15 mU/L y luego bajaron dicho punto a 10 mU/L, observando que al bajar el punto de corte se pueden detectar un 14% de niños que hubiesen quedado fuera, con el valor de 15 mU/L. La incidencia de HC en estos dos tiempos fue de 1:1.881 y 1:2.341 respectivamente. Esta estrategia tiene la ventaja de mejorar el valor predictivo positivo (VPP), que es la proporción de individuos con resultados positivos, que presentan la enfermedad para la que fueron tamizados, es decir es la probabilidad de que un resultado presuntamente positivo sea verdadero positivo, con un punto de corte de 15 mU/L= 68% y para 10 mU/L= 34,92%,

pero tiene la desventaja de aumentar el índice de niños citados para una segunda muestra, ya que para 15 mU/L = 0,067% y para 10 mU/L = 0,12%, por lo que concluyen, que no obstante el costo adicional al aumentar el número de segundas muestras sigue justificándose frente a un posible diagnóstico.⁽⁴⁵⁾

Es deseable que se obtenga la muestra, entre los 2 a 6 días de vida del recién nacido y en cuanto a la calidad de la muestra, se debe considerar que ésta sea suficiente, tomada en un solo sitio, que el papel a utilizar sea de buena calidad, y lo sature correctamente, respetando estas premisas se evitará, su invalidez y una segunda toma de muestra. En Europa, las muestras se extraen entre las 48 horas y los 8 días después del nacimiento, según la práctica de cada país; en muchos programas de screening como en Estados Unidos, por las presiones económicas, que inducen altas hospitalarias tempranas, determinan que las muestras se extraigan antes de las 48 horas. El momento de recolección de la muestra impacta más en la estrategia de TSH, como ensayo primario que en la de T4 total, porque se produce un aumento de TSH en el momento en que se corta el cordón umbilical. En la mayoría de los recién nacidos, el aumento en TSH retorna a los niveles normales dentro de las 24 horas, pero la TSH puede permanecer elevada hasta 3 días, en el caso de los prematuros, por tanto se recomienda extraer una segunda muestra, 2 a 4 semanas después de la primera, por la demora en la elevación de TSH, quizás debida a la inmadurez del mecanismo de autorregulación hipotálamo-hipófisis tiroideo.^(36,45)

Para el tamizaje neonatal del hipotiroidismo congénito, la muestra de sangre capilar obtenida idealmente, a partir de las 48 horas de vida del recién nacido, podría evitar encontrar falsos positivos por la elevación fisiológica neonatal de TSH, en este período de tiempo. Los centros maternos infantiles por la demanda de las usuarias proporcionan una alta precoz del recién nacido, que obliga a una toma de muestra en menos de 48 horas y más allá del séptimo día, este hecho es importante, porque se considerará ya tarde para evitar daño en el recién nacido.

Las causas más frecuentes para obtener resultados falsos negativos son:

- a. Muestra insuficiente, contaminación del papel filtro, que no traspasa adecuadamente el reverso del papel filtro por la muestra.
- b. Condiciones de conservación y transporte de la muestra.
- c. Interferencia farmacológica: ácido valproico, risperidona, cefalosporinas, dimeticona, benzodiazepinas, diuréticos de asa y metoclopramida.

Es importante mencionar que los resultados obtenidos en el tamiz neonatal dependen de la calidad de muestra de sangre obtenida.

El único factor que ha demostrado un efecto sobre los resultados de la prueba de tamiz neonatal, es la utilización de antisépticos yodados en el período perinatal. ^(44,45)

El advenimiento de determinaciones de T4 libre y T3 libre, proporcionaron un nuevo elemento, para evaluaciones más precisas del estado funcional tiroideo, sobre todo en neonatos, la relación sérica de TSH con T4 libre y T3 libre, permite observar que la TSH, tiene un marcado incremento en las primeras 24 horas, posteriormente experimenta un declive, hasta lograr valores de un adulto al 4to día y las tiroxinas libres tienen un incremento significativo entre las 24 y 48hs ⁽⁴⁵⁾ estas variaciones fisiológicas, no permiten su uso como marcador de screening, por lo que aún no se ha estandarizado su uso.

2.1.8. Consideraciones para optimizar el programa

Es necesario considerar:

2.1.8.1. El tiempo apropiado para la obtención de la muestra

Porque la concentración de hormonas tiroideas, son bajas en la primera mitad del embarazo, en este tiempo el feto depende de la función tiroidea materna

exclusivamente, el eje hipotálamo –hipófisis –tiroideo está maduro, recién al momento del parto en el niño a término. Después del parto hay elevación fisiológica de TSH, que ocurre a las 24 horas, con los consecuentes cambios dinámicos de T4 y T3 entre el primer y segundo día del nacimiento.

Considerando, estas variables fisiológicas, se puede señalar, que el tiempo apropiado para tomar la muestra y evitar los falsos positivos es a partir de las 48 horas de vida del recién nacido. Actualmente, el alta precoz de las maternidades, obliga a considerar esta situación, ya que en muchos lugares el recién nacido, se va de alta antes de las 48 horas de vida y puede perderse la oportunidad de realizarse la prueba.

Debido a esta dificultad, se han ensayado programas, con muestras para TSH en sangre de cordón. ⁽⁵⁰⁾ Esta metodología se inicia en los años 1974 - 1975, con los programas de Klein y Walfish, pero se transforma en un método poco práctico, ya que las variables del parto, las condiciones del recién nacido y las dificultades propias de la manipulación y transporte son posibles causas de error, en las determinaciones de TSH lo que condiciona su uso. ⁽⁴⁵⁾

Con idéntico propósito, Gruñeiro-Papendieck L. y col. estudiaron el porcentaje de falsos positivos, si las muestras se recolectaban antes de las 48 horas de vida. Se analizaron valores de TSH, por ensayo DELFIA, en 338 niños con fracciones de tiempo cada 6 horas de vida, con una línea de corte TSH= >15 μ U/mL; el porcentaje más alto de falsos positivos fue antes de las 6 horas de vida (48,4%) el cual descendía a 0%, a partir de las 30 horas de nacido, lo que permitió proponer a estos observadores, que es recomendable el riesgo de falsos positivos, antes que la posibilidad de quedar sin diagnóstico.

En un esfuerzo dirigido a no perder posibles niños hipotiroideos, la Academia Americana de Pediatría menciona, que con el uso de ensayos inmunofluorimétricos de última generación para TSH, los valores obtenidos en las primeras 24 horas de vida, no son tan altos, como ocurría con ensayos

anteriores y usualmente es útil la línea de corte considerada entre 20 y 25 mU/L para técnicas de spot. Ello sugiere considerar la extracción en las primeras 24 horas, como así también recomiendan, que en niños nacidos en el hogar, al igual que niños con enfermedades críticas o neonatos pre término, la extracción se repita al séptimo día. ⁽⁴⁵⁾

2.1.8.2. Valores de TSH y edad gestacional

Usando técnicas de spot y procesadas las muestras con un ensayo inmunofluorométricos (IFMA Delfia Wallac) con un punto de corte definido para TSH= 15 mUI/L, Gruñeiro y col. evaluaron su eficacia en recién nacidos, clasificados según las semanas de gestación: a término = >37 semanas, pre término = 33 a 37 semanas, pre término severos <= 32 semanas; concluyen que fue un método eficiente en la detección de HC, pero resaltan la necesidad de estar atentos en los recién nacidos pre términos severos, porque podrían ocurrir falsos negativos sugiriendo una segunda evaluación. Los falsos negativos en este grupo pueden estar condicionados a las siguientes situaciones: una elevación tardía de TSH, por la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, o un balance de yodo negativo, disminución de tiroglobulina intra tiroidea, la exposición prolongada a sustancias iodadas, enfermedades severas no tiroideas que requieren uso de corticoides y/o dopamina ⁽⁴⁵⁾.

Utilizando TSH sérica Adams y col., evaluaron niños sanos pre términos y a término y los agruparon según la edad de gestación.⁽⁴⁵⁾ Las muestras de sangre fueron obtenidas en la primera semana de vida, de sangre arterial o venosa, la TSH fue procesada por técnicas RIA de alta sensibilidad. Se obtuvieron valores de TSH (mUI/L) que se clasificaron según las edades gestacionales (semanas) en los siguientes rangos: 0,2 a 30,3 mUI/L (25 a 27 semanas) de 0,2 a 20,6 mUI/L (28 a 30 semanas), de 0,7 a 27,9 mUI/L (31 a 33 semanas), de 1,2 a 21,6 mUI/L (34 a 36 semanas) y 1,0- 39 mUI/L (a término). Lo interesante de este trabajo es que aporta valores por edad gestacional que pueden ser tomados como referencia cuando se hace la confirmación y hay dificultades para definir el diagnóstico, no obstante hay que

ser cauteloso dado que el número total de pacientes de 12, 33, 65, 64, y 45 recién nacidos respectivamente, es relativamente bajo para poder sacar conclusiones.

Con el mismo interés Wiedemann y col., valoran TSH séricas, procesadas por un ensayo de inmunofluorescencia ("IMx hTSH") y los recién nacidos son clasificados acorde a su peso de nacimiento.

Las determinaciones se hacen al quinto día de vida, en 1.712 recién nacidos a término (>2.500gr) y en 64 niños a término pero con desórdenes neonatales. En los primeros obtuvieron una media para TSH = 0,4 a 9,05 mU/L, mientras que en los otros TSH=0,14 a 6,39 mU/L. Consideraron una especial conducta para 131 prematuros, en quienes midieron TSH al séptimo y 14 días con el fin de evitar falsos negativos, obteniendo una media de TSH = 2,35 y 2,12 respectivamente; en recién nacidos con peso de 1500 a 2500 gramos, en tanto que prematuros extremos (<800gramos) las concentraciones fueron de TSH= 18,6 y 28 mU/L tomadas en iguales tiempos de vida .⁽⁴⁵⁾.

2.1.8.3. Marcadores bioquímicos

En los últimos 15 años, los ensayos de TSH han evolucionado tecnológicamente, hacia una mejor sensibilidad y precisión. Los ensayos por radioinmunoensayo (RIA) de TSH, están disponibles desde la década del 60, si bien los ensayos inmunométricos (IMAs) surgieron en 1968, no fue hasta la década del 80, que experimentaron un gran desarrollo debido a la disponibilidad de anticuerpos monoclonales (MAbs) anti-TSH. Los IMAs se dividen en diferentes tipos según la molécula utilizada para marcar; cuando se emplea un radioisótopo (125): inmunorradiométricos (IRMA), una enzima: inmuno - enzimométricos (IEMA), o una partícula fluorescente: inmunofluorométricos (IFMA), y una molécula quimioluminiscente: inmunoquimioluminimétricos (ICMA). Sobre la base de la sensibilidad funcional, surgió una nomenclatura generacional que dio origen a los RIAs considerados

como ensayos de primera generación, mientras que los IRMAs, IEMAs, IFMAs son de segunda generación y los ICMAAs son de tercera y cuarta generación. ⁽⁴⁶⁾ Esta evolución, ha originado una constante búsqueda de referencias para la normalidad, lo que obliga a una permanente definición de los valores de corte según el ensayo utilizado en el screening.

Cuando se utilizan muestras de sangre entera líquida, la técnica consiste en recolectar, por punción capilar del talón del recién nacido, aproximadamente dos tubos de vidrio capilares (150 µl) lo que asegura suficiente plasma para las determinaciones de TSH y T4. ⁽⁴⁵⁾ Las muestras de sangre disecada en papel de filtro (test de Guthrie) son empleadas en los programas de screening que incorporan las determinaciones de TSH a las de fenilcetonuria, cuando se pretende una determinación de T4, se considera suficiente una gota de aproximadamente 3 mm de diámetro, en cambio si se desea procesar TSH debe ser alrededor de 6,5 mm. ^(39,47)

2.1.8.4. Línea o punto de corte (cut off)

Para referirnos al punto de corte el trabajo de Griffiths y col., es mencionado por otros autores, como referencia sobre líneas de corte. Su experiencia consiste en medir las concentraciones de TSH y T4 por RIA, en plasma, utilizando como línea de corte TSH= 20 mU/L, en muestras con valores superiores se procesa T4 y se cita al paciente si T4 es menor que 8 µg/mL. Esta conducta, permitió seleccionar, en quienes se procesa T4 en la primera muestra de sangre, evitando así los factores sociales y psicológicos, que implica para el recién nacido y la madre, el sistema de confirmación, además agiliza, el encuentro con el paciente verdaderamente en riesgo.

Con determinaciones de TSH por RIA, en suero, obtenidas por punción capilar del talón al quinto día de vida, con el punto de corte tomado arbitrariamente en TSH = 12 µUI/mL Delange y col., obtienen un 0,6 % de falsos positivos, razón por la cual deciden modificar el punto en TSH= 20 µUI/mL lográndose una

reducción a 0,27% de falsos positivos y en ambos casos los HC quedan incluidos. ⁽⁴⁵⁾

Para determinaciones de TSH en spot, Hulse y col., informan los resultados sobre una metodología escalonada, con una línea de corte original al séptimo día, para TSH= 25 mU/L por RIA, en casos de TSH >80 mU/L se considera positivo, pero en > 25 y < 80 se repite el mismo test en spot y si son elevados se toman muestras para TSH sérica. Esta conducta permitió detectar 26 casos de HC, pero, en cuatro de ellos el diagnóstico estuvo retrasado, dos de los cuales, fue hecho por la clínica antes de recibir los resultados del screening. ⁽⁴⁵⁾

Los nuevos ensayos de TSH, han demostrado mayor sensibilidad, sin embargo, la tendencia de un alta precoz en las maternidades sigue siendo un desafío para los programas de screening. ⁽⁴⁵⁾

Otro factor importante en los programas para screening, es la precisión de las mediciones en el laboratorio, con este interés Jewel y col., analizan TSH y T4 de 70.000 recién nacidos, en muestras de spot recolectadas por 45 laboratorios y observan como un factor significativo de error, las imprecisiones originadas por las concentraciones muy cercas del límite de corte ⁽⁵⁴⁾.

2.1.8.5. Características del papel filtro específico para el tamizaje neonatal

Desde los primeros estudios del Dr. Guthrie, que datan de 1963 y durante las últimas tres décadas, el papel filtro utilizado en casi todos los países como el medio ideal para la recolección de las muestras de gotas de sangre es 100% de algodón puro, de calidad controlada para la absorción (peso básico 185 g/m², grosor 0.545 mm, absorción en agua 4.7 ml/100 cm², cenizas 0.06 %, densímetro 3.0 segundos y superficie suave), es el papel Scheleider e Schuell # 903 o Whatman BCF 180 (tarjeta de Guthrie).^(45,48)

2.1.8.6. Interpretación de los resultados del screening

La detección precoz del HC, es el objetivo final del screening, la interpretación de sus resultados es indiscutible, lo cual no es una tarea fácil ya que están influenciadas por muchos factores, tales como:

- a. Neonatales: peso, edad gestacional, sexo, gemelar, defectos de nacimiento, enfermedades severas.
- b. Gineco-obstétricos: primer embarazo, abortos previos, diabetes gestacional, tabaquismo, uso de fármacos.
- c. Exposición a drogas: por contacto de sustancias iodadas o medicación durante el período neonatal, como los antitusivos, agentes de contraste radiológico y drogas como la amiodarona, La utilización de medicamentos como la dopamina, pueden también afectar la secreción de TSH, no deben utilizarse antisépticos yodados, en niños con cateterismo umbilical, como la povidona yodada para desinfectar la piel, debido a que es causa frecuente de hipertirotrópinemia transitoria e hipotiroidismo transitorio.
- d. Maternos: edad de la madre, enfermedades tiroideas, consanguinidad, administración de medicamentos antitiroideos a la madre (propiltiouracilo), tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves en la madre.

Los factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo congénito, son multifactoriales tanto genéticos, ambientales o ambos.

El hipotiroidismo congénito, puede ser desarrollado por un sobretratamiento antitiroideo en las madres con enfermedad de Graves, el cual puede acompañarse de bocio neonatal, por lo tanto se recomienda la valoración de la función tiroidea en embarazadas, cuando presenten: antecedente de enfermedad tiroidea (anticuerpos tiroiditis posparto, poslobectomina tiroidea, goiter, etc.) y antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Además de los signos clínicos de hipo o hiperfuncionamiento tiroideo materno,

es importante observar la anemia, colesterol elevado e hiponatremia, diabetes tipo 1, antecedentes de radiación de cabeza y cuello.

Un resultado de T4 debajo del percentil 2.5 y una TSH por arriba del percentil 97 deberá ser tratado con levo-tiroxina, para disminuir el riesgo de muerte materna y enfermedad tiroidea en el producto.

Algunos fármacos, pueden interferir con la función tiroidea, como el litio, presenta acción inhibitoria directa en las hormonas tiroideas, la amiodarona contiene grandes cantidades de yodo y los fármacos anticonvulsivos.

Por todo lo mencionado anteriormente, debe interrogarse a la madre sobre antecedentes de disfunción tiroidea. Si ha suspendido su tratamiento sustitutivo, valorar la función tiroidea y reinstalarlo de ser necesario.

Si la madre utiliza hormonas tiroideas al momento del diagnóstico del embarazo, debe incrementar la dosis de 10 a 30% para mantener T4 en límites normales, para asegurar el paso transplacentario al feto durante los dos primeros trimestres.

En Bolivia, por Resolución Ministerial Nro. 381 de fecha 21 de junio de 2006, incluye el cribado universal del hipotiroidismo congénito, incorporándose en el Seguro Universal Materno Infantil (SUMI) ⁽⁵²⁾, realizándose el tamizaje en forma universal y gratuita a todos los recién nacidos y están incluidas las pruebas para todas las mujeres embarazadas, que así lo requieran, en la práctica; se realiza la prueba en muestra de sangre seca, obtenida del talón del neonato y procesada para determinar los niveles de TSH.

2.2. Marco contextual

2.2.1. Población de Bolivia

Bolivia tiene una población de 10'027.254 habitantes (INE, censo 2012), con una densidad de 9,13 habitantes por km². Con un crecimiento absoluto de 1.752.929, un crecimiento relativo de 21,18 %. Tasa media de crecimiento anual 1,71%. La concentración urbana tiene un porcentaje de 67,34% equivalente a 6.752.370 habitantes y la concentración rural es de 32,7% equivalente a 3.274.884 habitantes. El porcentaje de población masculina es de 49,92 % (4'998 989); el porcentaje de población femenina es de 50,08 % (5'028 265). Los departamentos con mayor población son: La Paz con 2'706 351, Santa Cruz con 2'655 084 y Cochabamba con 1'758 143 concentran al 71% de la población. Estos tres departamentos constituyen el eje troncal que cruza el país de Este a Oeste. Potosí (798.664), Chuquisaca (600.728), Oruro (490.612), Tarija (508.757), Beni (425.780) y Pando (109.173). La Tasa de alfabetismo de Bolivia el año 2012 alcanza a 94,98 %, es decir 6,55 millones de personas que saben leer y escribir. ^(53,54)

2.2.2. Departamento de Chuquisaca

Se ubica en la región sureste de la República, pertenece a la cuenca del plata, con una superficie aproximada de 5.534 km², tiene un clima templado en los valles del Norte y cálido en las zonas del este. Sucre es la capital histórica del Estado Plurinacional de Bolivia, ubicada a una altitud de 2700 m.s.n.m. Fundada el 29 de septiembre de 1538, bautizada como La Plata por Pedro Anzures Marqués De Campo Redondo, posteriormente se llamó Charcas, la Ciudad Blanca y finalmente Sucre. Ubicada en la provincia Oropeza. Fue la sede de la Real Audiencia de Charcas. El municipio de Sucre cuenta con trece cantones, distribuidos en 8 distritos municipales de los cuales, 5 corresponden a la ciudad de Sucre y los tres restantes al área rural del municipio.

El censo 2012, muestra una población pobre el 70,1%; y el 27,9% se encuentra

con necesidades básicas insatisfechas, Chuquisaca cuenta con una población de 576 153 habitantes y una densidad de 11,18 habitantes por km². Tiene 8 distritos. Entre los grupos étnicos predominantes están Los Charcas hoy denominados quechuas. La tasa global de fecundidad es de 3,74 hijos o hijas por mujer. Mujeres de 15 y más años que atendieron su parto en establecimientos de salud: 63,5%.⁽⁵⁵⁾

2.2.3. Hospitales del municipio urbano de Sucre que conforman la red del programa de detección de hipotiroidismo congénito

El hospital Gineco Obstétrico, como referencia:

- Hospital San Pedro Claver de Lajastambo
- Hospital “Dr. Jaime Mendoza”, de la Caja Nacional de Salud
- Hospital Universitario “Anton Boel Villadsen”
- Hospital Materno Infantil de Poconas
- Hospital Jorge Dúez. Instituto Politécnico Tupac Katari (I.P.T.K.)

2.2.3.1. Hospital Gineco Obstétrico “Dr. Jaime Sánchez Pórcel”

Comenzó a funcionar como pabellón “Gineco – Obstétrico de la Mujer”, el 27 de mayo de 1978. Por iniciativa de la Sociedad Boliviana de Ginecología y Obstetricia Filial Sucre y a través de una Resolución Ministerial N° 1099/78 se cambió el nombre, en el mes de agosto de 1989, como Hospital Gineco Obstétrico “Dr. Jaime Sánchez Pórcel”. Hospital de Referencia de tercer nivel y de alta complejidad, conforma la Red de Servicios dependientes de la Secretaria departamental de Salud, coordina con los diferentes distritos de salud, tanto en el área urbana y rural. El hospital cuenta con los siguientes servicios: consulta externa en ginecología, obstetricia, internación, consultorio de neonatología, terapia intensiva e intermedia de neonatología, servicio de Rayos X, servicio de ecografía, unidad transfusional, laboratorio de cito patología, farmacia y laboratorio clínico.

Su misión, es brindar atención integral a la mujer y al recién nacido(a), respetando los derechos humanos, con enfoque a la salud familiar, comunitaria, intercultural y de género, coadyuvando en la formación de recursos humanos en salud.

Su visión, es ser el mejor hospital especializado de Bolivia, de alta capacidad resolutive en la atención integral a la mujer y al recién nacido, con excelencia en la investigación y formación de recursos humanos en salud.

El objetivo que persigue es proporcionar a la población, asistencia en salud integral, completa, oportuna y de calidad, tanto en la promoción, protección, recuperación y rehabilitación, con orientación preventiva, cuyos servicios externos y de gestión se proyecten hacia el ámbito comunitario y familiar. Cuenta con un Laboratorio Central, que reinició sus actividades el 2006, brindando sus servicios las 24 horas, participa en el control de calidad externo de INLASA y del Laboratorio Regional Departamental, también cumple función docente asistencial, para los estudiantes de la Facultad de Bioquímica y Tecnología Médica, en la etapa de internado rotario para obtener el grado académico.

2.2.3.2. Hospital San Pedro Claver

Fundada el 9 de septiembre de 1966, como Dispensario Bronco Pulmonar San Pedro Claver, mediante convenio con las hermanas siervas de María y fue puesto en funcionamiento en 1989 como hospital de II nivel de atención. Tiene un edificio Gíneco obstétrico y de neonatología.

Su misión, es ofrecer servicios con alta calidad, calidez y eficacia con personal capacitado, con equipamiento y tecnología al servicio de la comunidad. Su visión, es ser un laboratorio de II nivel acreditado, con servicios confiables y eficientes las 24 horas y contar con una infraestructura adecuada.

A pesar, de la distancia que se debe recorrer para acceder a la zona de Lajastambo, al oeste de la ciudad de Sucre, la calidad y los bajos costos con los que se prestan los servicios, motivan a que pacientes de toda la zona de influencia (15 comunidades circundantes y en los últimos años todo el municipio tanto urbano como rural de Sucre) y del mismo interior del país, como Potosí y Santa Cruz, concurren para prevenir y/o curar sus enfermedades.

El 2012 comenzó la atención e internación en el Hospital del Niño, que cuenta con la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. (Archivos del hospital proporcionados por el área administrativa).

2.2.3.3. Hospital Obrero N°6 “Dr. Jaime Mendoza”

El hospital fue fundada el 25 de mayo de 1978, por el general Hugo Banzer Suarez, pertenece a la Caja Nacional de Salud, tiene 161.000 personas afiliadas. Cuenta con las especialidades de: medicina interna, ginecología, neonatología, pediatría, diálisis, cirugía ,traumatología, cardiología, neurología, neuro-pediatría, endocrinología, unidad de terapia intensiva, emergencia, nutrición, gastroenterología, otorrinolaringología, oncología, neumología y hematología. También cuenta con servicio de ecografía, electrocardiograma, radiografía, tomografía, laboratorio clínico, patología y Banco de sangre.

2.2.3.4. Hospital Universitario “Anton Boel Villadsen”

El Hospital ubicado en el Distrito 2 de la capital, nació como un dispensario, en 1995 surgió el proyecto de la construcción e implementación de un hospital básico y gracias al apoyo de la Universidad de San Francisco Xavier, del Fondo Productivo Social (FPS) y del doctor Anton Boel Villadsen. Actualmente tiene todas las especialidades, incluso para realizar transplantes, para el cual cuenta con el equipamiento de última generación y personal calificado.

2.2.3.5. Hospital Materno Infantil de Poconas

Es un hospital de II nivel de atención, con la especialidad de gineco- obstetricia, atiende un gran número de partos, de madres provenientes de los distritos alejados de la ciudad, también cuenta con consultorios para consultas externas, internaciones y tiene una “casa cuna”, dependiente de una orden religiosa.

2.2.3.6. Hospital “George Düez” (I.PT.K.)

El Instituto Tomás Katari, fundado el 2 de septiembre de 1976, en el pueblo de Ocurí, del departamento de Potosí, en los años 80 expandió sus acciones a la ciudad de Sucre, tienen una cobertura de 100.000 consultas por año, en 17 especialidades, en un policlínico situado en la zona central de la ciudad de Sucre, tiene 8 postas sanitarias, que funcionan en zonas alejadas de la ciudad. El año 2004, el policlínico se convierte en el actual “Hospital Jorge Düez”, ampliando sus servicios con quirófanos, salas de internación y otros, con el objetivo de convertirse en un hospital especializado.

2.2.4. Datos de hipotiroidismo en Bolivia

Un estudio realizado en la ciudad de La Paz por Saletes, el año 2000 sobre la incidencia de hipotiroidismo congénito, detectado por el método de tamizaje neonatal en el Distrito III de la ciudad de La Paz - Bolivia, área de actuación del Hospital San Gabriel. Se encontró una incidencia de 1:1170 en los recién nacidos estudiados, cifra considerada elevada, con relación a la incidencia mundial. Este trabajo representa uno de los limitados esfuerzos nacionales para determinar la incidencia del HC. Estos resultados no son concluyentes por que la muestra estudiada (2.340 recién nacidos) es pequeña. El conocer la incidencia en el distrito III, es el primer paso para advertir a las autoridades de salud competentes de la necesidad de realizar trabajos multicéntricos para determinar una incidencia nacional de HC y de implementar el programa de

tamizaje neonatal tanto para hipotiroidismo como para otras enfermedades metabólicas, ya que Bolivia, se constituye en uno de los pocos países en Sur América, que todavía no adoptó este programa, como prioridad básica en la atención primaria. ⁽⁵⁶⁾

Según un informe publicado por Martínez 2013 en Correo del Sur “Chuquisaca: Incidencia de hipotiroidismo baja”, menciona, seis de 8.841 niños fueron diagnosticados como positivos en el Departamento. ⁽⁵⁷⁾

Chuquisaca bajó el porcentaje de incidencia de casos de hipotiroidismo congénito de uno de cada 800 menores a uno de cada 1.473, aunque todavía está bastante lejos de la media mundial: uno de cada 3.000 recién nacidos. ⁽⁵⁷⁾

Transcurridos más de un año de la implementación del tamizaje, en el área urbana de Sucre para hipotiroidismo congénito, en los hospitales con mayor porcentaje de natalidad, el promedio de recién nacidos, que presentan la deficiencia de la hormona tiroidea es de 0,067% de casos positivos de 8.841 tamizados. ⁽⁵⁷⁾

Según lo informado por el Dr. Beltrán, el tamizaje que se realiza, abarca un 85 y 90% de los nacidos vivos en Chuquisaca, aunque el servicio todavía no llega a las provincias del área rural del Departamento.

Actualmente, los seis casos positivos corresponden al municipio de Muyupampa (1), de Aiquile (1) y Sucre (4); quienes actualmente reciben tratamiento. ⁽⁵⁷⁾

Es importante, también mencionar que en el Centro Médico Especializado-CEMES en la ciudad de La Paz. Bolivia, se realizó un estudio retrospectivo de Cribado neonatal, en las que está incluida el tamizaje para el hipotiroidismo congénito, el número de recién nacidos estudiados fue de 2.142, se excluyeron 224 neonatos por alta precoz, negativa de los padres, enfermedad, etc.,

realizándose el cribado en 1.918 pacientes cribados para TSH, 31 pruebas fueron positivas, de las cuales solamente en un neonato se confirmó hipotiroidismo congénito, mediante las pruebas serológicas de función tiroidea y con un diagnóstico final de hipotiroidismo transitorio. ⁽¹²⁾ Este estudio demuestra una incidencia de un caso de hipotiroidismo por cada 1.918 recién vivos. ⁽¹²⁾

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Enfoque, tipo y diseño de investigación

a. Enfoque de la investigación.

- El enfoque de este estudio es cuantitativo, porque asume una realidad con resultados objetivos.

b. Tipo y diseño de la investigación.

- El estudio realizado fue de tipo: observacional, porque el investigador no interviene en la manipulación de las variables del presente estudio, recoge lo que acontece de forma pasiva, sin intentar modificar los factores que los influyen.

c. Nivel de Análisis.

- Descriptivo, porque se describirá la prevalencia del HC, también se describirá el HC en función de la edad, sexo, semanas de gestación y peso al nacer de los recién nacidos, con un componente analítico porque se evalúa asociaciones entre exposiciones y resultados.

d. Temporalidad.

- Es transversal, porque en el mismo período de tiempo se recoge la variable dependiente HC y las variables independientes como sexo, edad, semanas de gestación y peso al nacer además de los resultados obtenidos.

Se denomina el estudio de prevalencia, porque tiene el objetivo de conocer todos los casos, sin importar por cuánto tiempo mantendrán esta característica, y tampoco cuando la adquirieron. Permiten describir un fenómeno identificando la frecuencia poblacional, en el grupo de estudio, se determinó la prevalencia de hipotiroidismo congénito entre los meses de junio a diciembre del 2013.

3.2. Población y muestra

Población

La población y muestra son todos los recién nacidos 3117, que se les tomaron muestra de sangre capilar, del talón del pie, colectada en papel filtro hasta los siete días, en los 6 hospitales de segundo y tercer nivel de atención en salud, del municipio urbano de la ciudad de Sucre, que son: El hospital Gineco Obstétrico, hospital San Pedro Claver, hospital Universitario "Anton Boel Villadsen", hospital Jaime Mendoza de la Caja Nacional de Salud, el hospital Materno Infantil de Poconas y el Hospital "George Düez", en quienes se efectuó la prueba de tamizaje para el hipotiroidismo congénito, procesadas en el laboratorio del hospital Gineco Obstétrico, entre junio a diciembre del 2013.

Unidad de análisis

Las muestras de sangre capilar en papel filtro, de los neonatos de 0 a 7 días.

Muestra

Se trabajó con toda la población (3117 recién nacidos), por lo que no fue necesario trabajar con muestra.

3.2.1. Consideraciones éticas

Para la realización de la investigación se acudió al cumplimiento obligatorio, de la Resolución Ministerial Nro. 381 de fecha 21 de junio de 2006, efectuando la prueba a todo recién nacido en forma gratuita y obligatoria, además de brindar una información personalizada a la madre, garantizándose la confidencialidad de la información.

3.3. Variables de estudio

Las variables en estudio son las siguientes:

3.3.1. Variable dependiente

- Hipotiroidismo congénito en recién nacidos hasta los siete días.

3.3.2. Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Semanas de gestación
- Peso al nacer

3.3.3. Diagrama de variables

Diagrama de variables

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIAS	INSTRUMENTACION
Determinar la prevalencia de hipotiroidismo congénito en neonatos de 0 a 7 días, que corresponden a 6 hospitales del municipio urbano de Sucre, de junio a diciembre, 2013.	Nivel de TSH y T4 libre (dependiente)	La determinación de TSH y T4 libre tiene como objeto confirmar el HC.	Según resultados de fluorimetría permiten determinar la prevalencia de HC	Cuantitativa continua	Hipotiroidismo congénito (TSH mayor a 5 uU/mL y T4 libre menor a 0,80 ng/dL) Normal (TSH menor a 5 uU/mL y T4 libre entre 0,80 a 2 ng/dL) Subclínico (TSH mayor a 5 uU/mL y T4 libre entre 0,80 a 2 ng/dL)	Hoja de registro
Cuantificar los niveles de TSH en sangre capilar de los recién nacidos de 0 a 7 días	Nivel de TSH (dependiente)	La determinación de TSH neonatal tiene como objeto detectar el HC.	Según resultados de fluorimetría permiten tamizar para discriminar un HC	Cuantitativa continua	Menor a 10 uU/mL (normal) Mayor a 10 uU/mL (positivo)	Hoja de registro
Describir el hipotiroidismo congénito en función de la edad,	Edad (independiente)	Edad: Tiempo que ha vivido una persona.	Según días de vida del recién nacido	Cuantitativa continua	1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días y 7 días	Hoja de registro

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIAS	INSTRUMENTACION
sexo, semanas de gestación y peso al nacer	Sexo (independiente)	Sexo: Condición orgánica que distingue al Hombre y Mujer	Diferencia entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Hoja de Registro
	Semanas de gestación (independiente)	Semanas de embarazo relacionados con el crecimiento del bebe	Según la fecha de última menstruación se cuentan las semanas	Cuantitativa continua	Pre término (< a 37 sems.) A término (38 a 40 sems.) Post término (> a 41 sems.)	Hoja de registro
	Peso (independiente)	Acción de la gravedad sobre un cuerpo.	Según peso al momento del nacimiento.	Cuantitativa continua	Menor a 2500 gr. De 2500 a 4000 gr. Mayor a 4000 gr.	Hoja de registro
Describir en las madres antecedentes de hipotiroidismo y tratamiento	Antecedentes de Hipotiroidismo	Patología tiroidea referida por las madres	Según el antecedente que refieren las madres	Cualitativo Dicotómico	Tiene antecedente hipotiroidismo. No tiene antecedente hipotiroidismo.	Hoja de registro
	Antecedentes de Tratamiento	Recibió tratamiento para el hipotiroidismo	Según el tratamiento previo referido por las madres	Cualitativo Dicotómico	Recibió tratamiento No recibió tratamiento	Hoja de registro

3.4. Criterios de inclusión y exclusión

a. Criterios de inclusión:

- Muestra de sangre capilar en papel filtro, de recién nacidos de 0 a 7 días.
- Muestra de sangre capilar en papel filtro, de recién nacidos a término y prematuros y pos término.
- Muestra de sangre capilar en papel filtro, de los neonatos que nacieron en los seis hospitales materno-infantiles mencionados, entre los meses de junio a diciembre del 2013.

b. Criterios de exclusión:

- Muestra de sangre capilar en papel filtro de neonatos que presentaron enfermedades graves como epilepsia, complicaciones renales, anemias severas, transfusiones sanguíneas recientes.

3.5. Procedimientos para la recolección de la información

Una vez definida la población, muestra y las variables que se investigaron, se procedió a la recolección de la información que corresponde a la hoja de registro, elaborada para recabar la información necesaria.

a. Fuente de recolección de la información

La fuente de recolección de la información es primaria, porque se realizó la toma de muestra del recién nacido y también se tomaron los datos, en una hoja de registro, correspondientes al recién nacido y a la madre.

b. Instrumento

Se utilizó la hoja de registro para la recolección de la información de los seis hospitales, que lleva adjunto el papel filtro Whatman # 903, hojas de registro (cuaderno de actas), registro para el procesamiento y reporte de resultados. (Ver anexo 1).

c. Procedimiento de recolección de datos

Los datos se registraron en forma completa, en la tarjeta, previa a la toma de muestra. En relación al neonato se registra la edad, sexo, semanas de gestación, peso al nacer, el hospital que tomó la muestra del talón del pie, alguna patología presente. En relación a las madres de los neonatos, se registró respuestas, en relación a que si se realizaron pruebas laboratoriales para la función tiroidea y el tratamiento si así lo requerían.

d. Procedimiento de recolección de muestra

Toma de Muestra:

Para garantizar una buena muestra, es importante hacerlo en la región lateral

del pie, en otro lugar puede dañar el hueso y ocasionar osteomielitis.

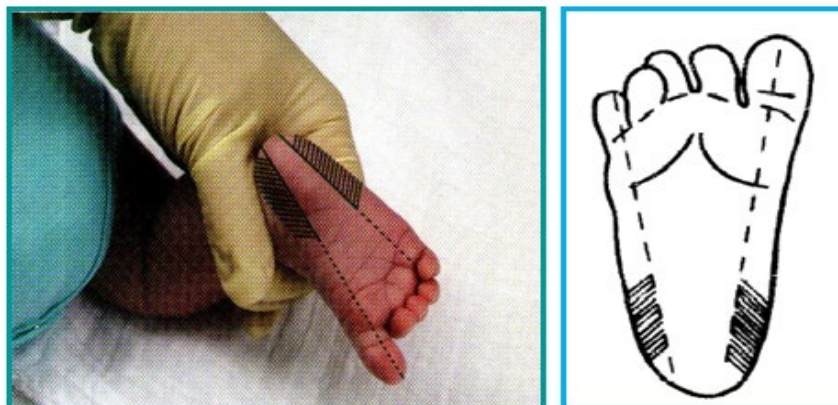


Figura Nº 7 Prueba del talón: lugar de punción posición

Fuente: Ref. Material proporcionado por el programa de Santa Cruz

Verificar que los datos registrados sean completos, con letra legible, la identificación del recién nacido y datos maternos, sean correctos en la tarjeta con papel filtro.

SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD - SEDES - []			
PROGRAMA DEPARTAMENTAL DE TAMIZAJE NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO			
MUY IMPORTANTE LLENAR LOS DATOS CON LETRA DE IMPRENTA CLARA			
PRIMER APELLIDO	[]	[]	[]
SEGUNDO APELLIDO	[]	[]	[]
NOMBRE	[]	[]	[]
FECHA DE NACIMIENTO: HORA	14:20	DÍA	18
		MES	03
		AÑO	09
SEXO:	M	<input type="checkbox"/>	F
<input checked="" type="checkbox"/>			
FECHA DE TOMA DE MUESTRA: HORA	09:40	DÍA	20
		MES	03
		AÑO	09
MUESTRA			01
NACIMIENTO A TÉRMINO:	SI	<input type="checkbox"/>	NO
		<input checked="" type="checkbox"/>	
EDAD GESTACIONAL:	37	SEMANAS	<input type="checkbox"/>
			DÍAS
PESO AL NACER:	2640	g	
TRANSFUSIÓN:	SI	<input type="checkbox"/>	NO
		<input checked="" type="checkbox"/>	
FECHA:	/	/	
RED DE SALUD:	CENTRO		
NOMBRE DEL CENTRO DE SALUD:	SANTA ROSITA		TELÉFONO:
			X-XXXXXX
DATOS DE LA MADRE			
NOMBRE:	[]	APELLIDOS:	[]
TELÉFONO:	3-932062		
DIRECCIÓN:	B) SANTA ROSITA C/3 NEB		CIUDAD:
			SCZ
Hipertiroidismo materno	SI	<input type="checkbox"/>	NO
		<input checked="" type="checkbox"/>	
Tratamiento:			
Antibióticos	SI	<input type="checkbox"/>	NO
		<input checked="" type="checkbox"/>	
¿Cuál?			

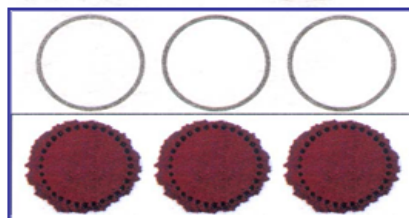
Figura Nº 8 Tarjeta con papel filtro

Fuente: Ref. Material proporcionado por el programa de Santa Cruz.

Previo asepsia del talón del recién nacido, con un algodón empapado en alcohol, dejar por unos segundos que se evapore el antiséptico, se realizó una punción con una lanceta estéril o dispositivo de incisión hasta una profundidad de 1 a 2 mm, recolectando la muestra, en los tres círculos del papel filtro, eliminado siempre la primera gota de sangre, acercar suavemente el papel filtro sobre la gota de sangre y en un solo paso, dejar que se absorba, en cantidad suficiente en el círculo preimpreso del papel filtro. Examinar ambos lados del

papel filtro para comprobar que la sangre ha penetrado e impregnado el papel. Si se presiona excesivamente el sitio de punción, podría causar hemólisis de la muestra o la mezcla de líquidos tisulares con la misma. No colocar varias gotas de sangre sucesivas en el círculo, esto ocasiona la formación de capas.

Si no se aplica la muestra directamente sobre el papel filtro, no utilizar tubos capilares con EDTA o citrato para recoger la sangre, ya que estos reactivos de anticoagulación, afectan al ensayo, al quelar el europio contenido en el kit de procesamiento. Muestras lipémicas (menor o igual a 5000 mg/L de triglicéridos) e ictéricas (menor o igual a 20 mg/dL de bilirrubina) no interfieren en el ensayo. La presencia de anticuerpos heterofílicos en la muestra puede interferir.



- Permita que la cantidad suficiente de sangre sea absorbida , hasta llenar completamente el círculo impreso en el papel filtro.
- Llene todos los círculos requeridos con sangre
- No aplique capas sucesivas de gotas de sangre, ni aplique más de una vez en el mismo círculo.
- Evite tocar o frotar las muestras.

Figura N° 9 Forma correcta de toma de muestra

Fuente: Ref. Material proporcionado por el programa de Santa Cruz.

Secado de muestras

- El tiempo de secado de la muestra de sangre en el papel filtro puede variar de acuerdo a las características climáticas de cada región
- Se recomienda un periodo medio de 4 horas en la posición **horizontal** (ajustar el tiempo conforme a cada localidad) en rejilla .
- La sangre luego de secarse debe estar repartida de forma homogénea en el papel filtro y presentar un color marrón.

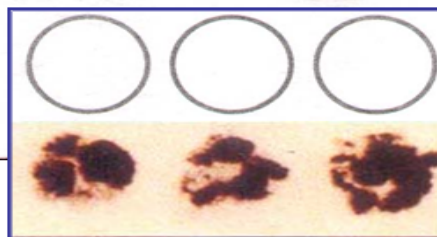


Figura N° 10 Secado de muestra

Fuente: Ref. Material proporcionado por el programa de Santa Cruz.

MUESTRA MAL TOMADA

1.- CANTIDAD INSUFICIENTE DE MUESTRA



- El papel filtro fue retirado antes de que la gota de sangre hubiera llenado completamente el círculo o antes de que la sangre hubiese sido absorbida por el papel filtro.
- La sangre fue aplicada en el papel con tubo capilar.
- El papel fue tocado antes o después de la toma de muestra con guantes o sin guantes, con la manos untadas de loción para manos, crema, etc.

Figura N° 11 Muestra mal tomada

Fuente: Ref. Material proporcionado por el programa de Santa Cruz.

Dejar secar la muestra de sangre, en posición horizontal, en un ambiente libre de exceso de luz, humedad y a temperatura ambiente (+18 - +25 °C), por un mínimo de 2 horas, máximo 4 horas, sin exponer a la luz directa. No caliente ni apile las muestras durante el proceso de secado. Las muestras de sangre seca han demostrado ser estables, durante al menos un mes a temperatura ambiente, si se almacena a +4 °C con desecante, no se produce degradación de la TSH durante al menos un año.

Antes de colocar las muestras en el contenedor para su transporte, deben separarse mediante una barrera física o girarse 180°, con respecto a las tarjetas que están por encima o debajo, protegerlas con un papel o cartón doblado que las cubra o bien papel cristal entre las mismas. Para el embalaje y transporte de las muestras, no deben colocarse en recipientes sellados herméticamente, por ejemplo, bolsas de plástico o aluminio. Si es necesario deben incluirse bolsas desecantes porque la humedad y el vapor son perjudiciales para la muestra de sangre seca.

En el transporte de la muestra, evitar el uso de sobres o cajas que acumulen humedad o exceso de calor. Al recibirlas, semanalmente en el centro de referencia que es el laboratorio central del hospital Gineco Obstétrico, se verifica el registro completo de la información, la calidad de la muestra en el

papel filtro, en caso de no cumplir los requerimientos de calidad, se debe solicitar una segunda muestra, por ejemplo si el volumen de sangre es insuficiente, secado incorrecto.

Situaciones especiales:

- Recién nacidos pre término, menores de 37 semanas de gestación: debe colectarse una segunda muestra en papel filtro a los 14 días de vida, repitiendo la cuantificación de TSH, en muestra colectada en papel filtro.
- Mellizos monocigóticos: también debe tomarse una segunda muestra en papel filtro a los 14 días de vida.
- Recién nacidos críticamente enfermos: se repetirá la toma de muestra al observarse una mejoría en su estado clínico.
- Recién nacidos sometidos a transfusiones o diálisis: debe tomarse la muestra antes de efectuar el procedimiento y en caso de que esto no hubiera sido posible, se tomará una nueva muestra a los 7 días de realizado el mismo.
- Recién nacidos recibiendo dopamina o glucocorticoides: se tomara una nueva muestra al suspender la administración de fármacos.

Las tarjetas con la muestra fueron codificadas, para su procesamiento y los resultados se informaron a los hospitales de donde provienen.

Las muestras con resultado negativo, se timbra el carnet de vacunación y se entregaron al responsable del recién nacido, previa firma de constancia y derivación al médico pediatra, para su lectura e interpretación de los resultados. Las muestras con resultado positivo, se informaron inmediatamente a la madre del recién nacido, para acudir al laboratorio, para ser confirmados mediante determinaciones séricas de las hormonas tiroideas (TSH y T4 libre) en sangre venosa, para su diagnóstico y referencia a la consulta médica.

hipotiroidismo congénito en los recién nacidos, para cada policubeta se incluye los controles, estándares y las muestras.

Descripción del Procesamiento de la muestra

Son análisis bioquímicos por fluorimetría, en los que intervienen moléculas de antígeno y anticuerpo, a los cuales se une una sustancia fluorescente, son pruebas muy específicas como sensibles.

El ensayo es en fase sólida, fluoroinmunométrico de dos sitios, basado en la técnica directa del sándwich, en la que dos anticuerpos antimonoclonales (derivados del ratón) se dirigen contra dos determinantes antigénicos distintos de la molécula de TSH. Los estándares, controles y las muestras que contengan TSH, se hacen reaccionar simultáneamente con los anticuerpos monoclonales inmovilizados, dirigidos contra un sitio antigénico específico de la subunidad beta de la TSH y los anticuerpos monoclonales marcados con europio (dirigidos contra un sitio antigénico diferente localizado parcialmente en la subunidad beta y parcialmente en la unidad alfa) en el tampón de ensayo. La solución tampón de ensayo eluye la TSH de las manchas de sangre secas en los discos de papel filtro. El ensayo requiere de una sola incubación.

El kit contiene estándares de diferente concentración: 1, 10, 25, 50, 100, 250 uU/mL, en una hoja de papel filtro (Whatman N° 903) .Los controles con valores de 15 y 60 uU/mL, ambos fueron preparados a partir de sangre humana con un valor de hematocrito del 50 – 55 %. Dejar que todas las muestras y reactivos alcancen la temperatura ambiente (+20 - +25°C). Todos los reactivos se mantendrán a +2 - + 8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de los frascos.

Procedimiento:

- Preparar la solución de lavado: concentrada 25 veces, con Tween 20

contiene Germall II como conservante. Es una solución salina tamponada, con Tris-HCl (pH 7,8). 20 ml para 480 ml de agua desionizada para una policubeta, estable por 2 semanas entre +2 a +25°C en recipiente cerrado.

- La solución madre de trazador anti TSH-Eu de ratón monoclonal, es una solución salina tamponada con Tris - HCl (pH 7,8) que contiene albúmina sérica bovina, IgG de ratón y menor a 0,1% de ázida sódica como conservante. Prepararla en recipiente de plástico, como máximo una hora antes de su uso. Diluir de acuerdo al número de tiras a utilizar (ver tabla del prospecto).
- Retirar el número de tiras necesarias de microtitulación anti TSH 10 x 8 x 12, pocillos recubiertos de anticuerpos dirigidos contra un sitio específico, en la subunidad beta de la molécula de TSH.
- Taladrar los discos de papel filtro, en los pocillos utilizando el puncher manual, solo un disco por pocillo.
- Pipetear a cada pocillo, 200 ul de la solución diluida de trazador anti TSH-Eu. - Agitar la placa, rápidamente durante 10 minutos, e incubarla durante 4 horas a temperatura ambiente agitándola lentamente.
- Retirar la solución y los discos de papel filtro y lavar cada tira con el lavador automático, utilizando el programa 32 (wash) del equipo.
- Añadir 200 ul de la solución intensificadora, a cada pocillo. La solución intensificadora lista para usar con Tritón X - 100², ácido acético y quelantes.
- Agitar lentamente la placa durante 5 minutos. La fluorescencia es estable durante varias horas, si se evita la evaporación. No obstante, se recomienda realizar la medición en el plazo de 1 hora.
- Medir la fluorescencia, en el fluorímetro a tiempo resuelto, según el protocolo del Multicalc 32 NTSH para la medición automática y cálculo de los resultados.

Los resultados de TSH superiores a 10 uU/mL, se realizó un rllamado a la madre, para la toma de muestra de sangre venosa al recién nacido, para las

dos pruebas confirmatorias: TSH ultra y la T4 en su fracción libre, para un diagnóstico laboratorial final.

Equipos

- Fluorómetro a tiempo resuelto con impresora.
- Lavador automático DELFIA Washer.
- Agitador automático DELFIA Plateshake.
- Taladro manual, para cortar los discos de papel filtro con un diámetro de 3,2 mm (1/8 de pulgada).
- Pipetas automáticas Eppendorf Multipette.



Figura N° 13 Fluorómetro de mesa WALLAC Perkin Elmer

Fuente: Perkin Elmer, 2014 ⁽⁵⁸⁾

Control de calidad.

Existen controles propios del kit, con dos niveles, para el ajuste de la curva, provista por el fabricante del reactivo, en el estudio se utilizaron estos controles para cada procedimiento. La calidad de los programas de tamizaje, está relacionada con la definición de valores de corte, la minimización de falsos negativos, el manejo de falsos positivos, la detección de casos confirmados significativos desde el punto de vista epidemiológico, la disposición de personal competente capacitado para una apropiada interpretación de los resultados, para una correcta toma de decisiones.

Criterios de confirmación

La determinación en suero, de la concentración de T4 libre y TSH constituye la prueba de elección para confirmar los resultados de tamiz neonatal de hipotiroidismo congénito. Para una apropiada interpretación de los resultados, se utilizaron valores de corte recomendados por la Academia Americana de Pediatría, de 10 μ UI/mL para TSH de tamizaje y valores menores en sangre venosa, hasta 5 μ UI/mL (según la edad del niño) y T4 en su fracción libre de 0,80 a 2 ng/dL.

Es posible encontrar, resultados falsos negativos relacionados con la variabilidad biológica individual, es decir, con situaciones en las cuales el recién nacido, a pesar de poseer la patología, no presenta al momento de la recolección de la muestra, un valor anormal en el parámetro bioquímico por elevación tardía de TSH.

Los resultados anormales (sospechosos de hipotiroidismo congénito) deberán notificarse, inmediatamente a la unidad médica que tomó el tamiz y/o a los padres en un lapso no mayor de 4 días.

Los resultados positivos del tamizaje de TSH, se confirmaron con dos pruebas en sangre venosa: la TSH ultra y T4 libre, con estos datos se elaboró una base de datos, para su posterior tabulación.

TSH ultra en sangre venosa.

Para confirmar los resultados positivos del tamizaje, en muestras serológicas, se realiza el procedimiento por duplicado, para estándares como las muestras, previo registro según codificación asignada.

- Con el número de tiras requeridas, se depositan 100 μ L de los estándares y las muestras de suero.

- Añadir a cada pocillo 100 uL de la solución diluida del trazador.
- Agitarla por 2 horas a temperatura ambiente y en forma lenta.
- Concluida la incubación, lavar cada tira en el equipo (platewash) en el programa 42.
- Añadir la solución intensificadora: 200 uL a cada pocillo.
- Agitar nuevamente, durante 5 minutos.
- Leer en el equipo, con el programa número 42.

T4 Libre en sangre venosa.

También se realiza el procedimiento por duplicado, tanto para estándares reconstituidos con 1,1 mL de agua desionizada y las muestras.

- Con el número de tiras requeridas se pipetea 200 uL, de la solución de anticuerpo, a cada pocillo, e incubar por 70 minutos, con agitación lenta.
- Añadir los estándares y las muestras: 25 uL e incubar por 60 minutos, en agitación lenta.
- Diluir la solución del trazador y mantenerla en refrigeración.
- Lavar las microplacas, en el lavador con el programa número 61.
- Añadir el trazador diluido: 200 uL e incubar por 30 minutos a 4°C.
- Lavar nuevamente, dispensar 200 uL y agitar, lentamente durante 5 minutos.
- Leer, en el equipo con el programa número 61.

A todo niño que tenga manifestaciones clínicas sugestivas de hipotiroidismo, con reporte de tamiz neonatal normal o sin informe de resultado deberá realizarse perfil tiroideo inmediato. Porque pueden presentarse elevaciones tardías de TSH, entre las 2 a 6 semanas de edad.

Tabla Nº 2 Normas para el funcionamiento del programa de hipotiroidismo congénito en Sucre

PASOS A SEGUIR	PAUTAS
Recolección de muestras	<ul style="list-style-type: none"> - -Antes del alta de la maternidad. - -Entre el 1ro. y 7mo. día de vida (óptimo a partir de las 48 horas de nacido). - -Tarjetas de papel filtro Whatman 903.
Envío de muestras al laboratorio del Hospital Gineco obstétrico.	- Recepción de las muestras cada viernes, de los cinco nosocomios.
Procesamiento de las muestras	- Dos veces a la semana
Comunicación de los resultados normales de la pesquisa	- Envío periódico de los resultados a los hospitales que entregan las muestras. Y a los responsables de los recién nacidos, todos los días según horario establecido.
Llamado a los recién nacidos con resultados positivos en la pesquisa	- Se comunica al responsable del programa, en el hospital Gineco obstétrico, para la localización de los recién nacidos. A las 24 horas de haber procesado las muestras.
Pruebas de confirmación en el laboratorio del Hospital Gineco obstétrico.	- Resultados comunicados al médico responsable del programa, a las 24 horas de haber procesado las muestras.
Comunicación de resultados de confirmación por el médico responsable del programa.	- Cita a los responsables de los recién nacidos, al consultorio, para la comunicación de resultados finales.
Tratamiento y seguimiento a los recién nacidos confirmados como positivos para hipotiroidismo congénito Reevaluación y seguimiento diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Se realiza en el consultorio del médico responsable del programa. - A partir de los 3 años.

Fuente: Elaboración propia.

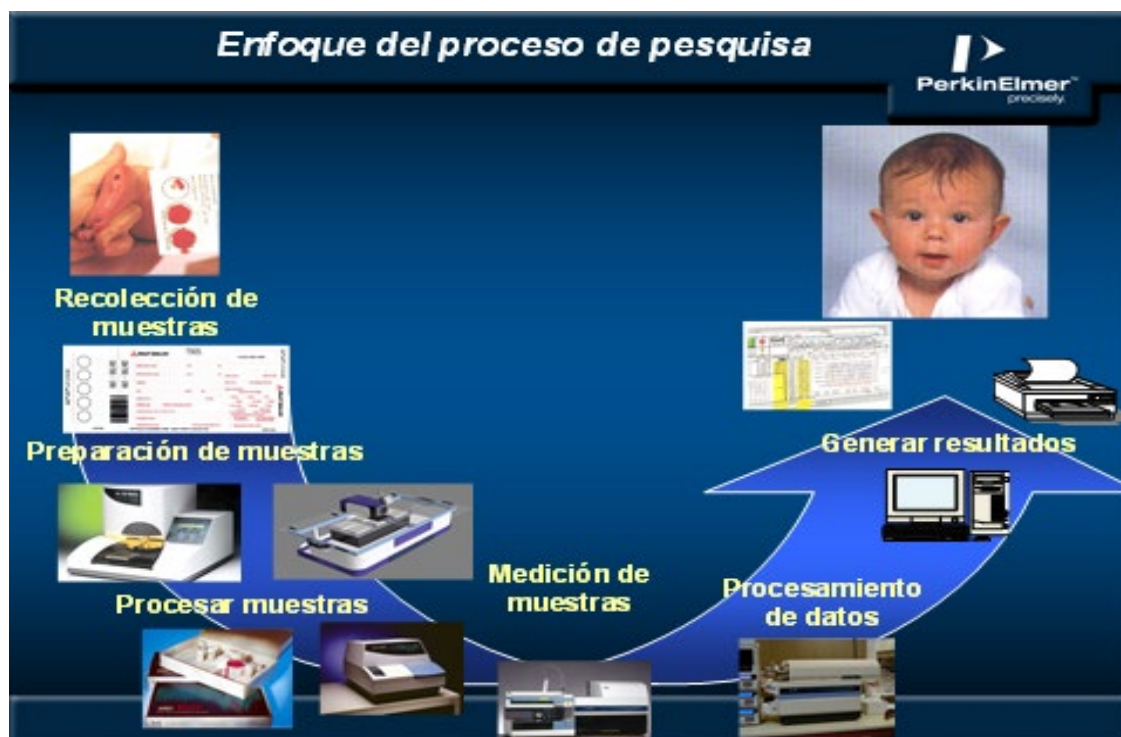


Figura N° 14 Enfoque del proceso de pesquisa

Ref. Material proporcionado por la empresa Perkin Elmer.

3.6. Plan de procesamiento y análisis de datos

Plan de Procesamiento de datos

Los datos de las tarjetas fueron registrados, en los cuadernos de actas y registros de procesamiento, los resultados, fueron tabulados en una hoja de Excel. Así mismo, fueron analizados para obtener la prevalencia de hipotiroidismo congénito, según edad, sexo, semanas de gestación, peso al nacer. Por otra parte, los resultados del tamizaje fueron analizados en el programa de EPIDAT v.3.1 y SPS v 22, con la opción de pruebas simples.

Análisis de datos

Se construyeron tablas y gráficos del tamizaje de los recién nacidos, por edad, sexo, semanas de gestación, peso al nacer, en el programa Excel y SPSS v22, con un intervalo de confianza de 95%, también tabulados en el programa de EPIDAT, (Programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados. Versión

3.0, auspiciado por la OMS). Usando la herramienta de pruebas diagnósticas simples.

3.7. Delimitaciones de la investigación

a. Delimitación geográfica.

El estudio se realizó en el laboratorio Central del Hospital “Gineco Obstétrico” y la toma de muestras se realizó en los recién nacidos de seis nosocomios del área urbana del municipio de Sucre.

b. Sujetos y/u objetos

- **Sujeto.** El sujeto de este estudio, fueron los recién nacidos hasta los siete días de nacido.
- **Objeto.** El objeto de este estudio, fue la muestra de sangre total, en papel filtro.

c. Delimitación Temporal.

La investigación se llevó a cabo, desde el mes de junio a septiembre de 2014.

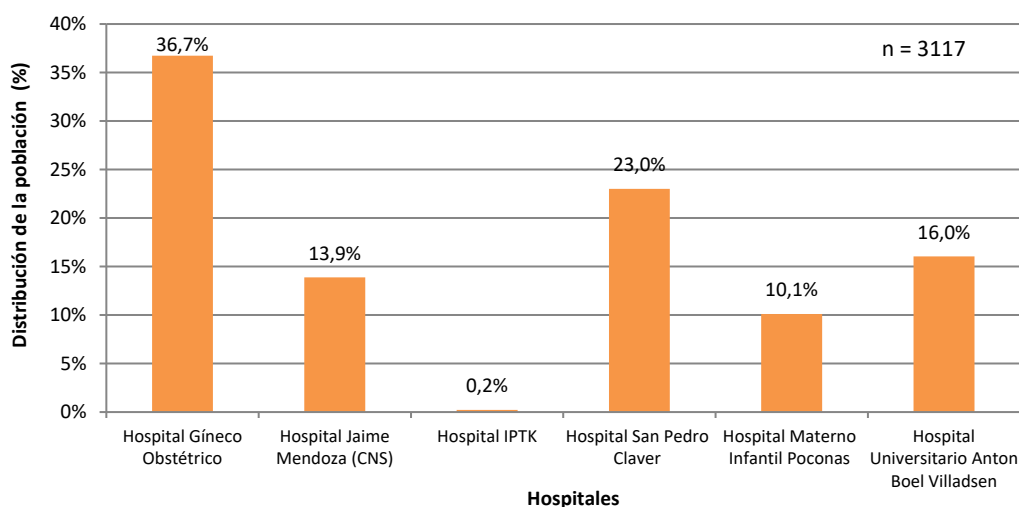
CAPÍTULO IV

4.1. Resultados

4.1.1. Resultados descriptivos

En el período de estudio, se tomaron muestra de sangre capilar a 3117 recién nacidos para el tamizaje neonatal, determinando el nivel de TSH para hipotiroidismo congénito, en seis nosocomios del municipio urbano de Sucre, que fueron: Hospital Gineco Obstétrico (Gineco), Hospital Materno Infantil Poconas (Poconas), Hospital Jaime Mendoza (CNS), Hospital Universitario “Anton Boel Villadsen”, Hospital Gorge Düez (IPTK), y Hospital San Pedro Claver (Lajastambo).

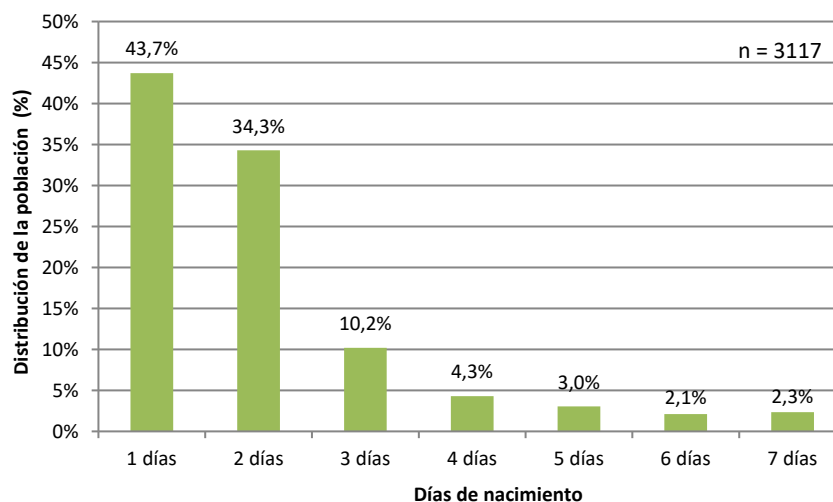
Gráfico N° 1 Distribución de la población de recién nacidos según hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital “Gineco Obstétrico”. Junio a diciembre 2013

De los 3117 recién nacidos, que fueron tamizados en el período de estudio, de acuerdo a los seis hospitales donde se recolectaron las muestras, en el Hospital Gineco Obstétrico, al ser un servicio de referencia, tiene la mayor cobertura fue del 36,7%. Por otra parte, el Hospital San Pedro Claver, de la zona del Aeropuerto y La Jastambo con 23,0%; continua el hospital Universitario “Anton Boel Villadsen”, hospital “Jaime Mendoza” y en menor proporción se encuentra el Hospital George Düez por el menor número de partos atendidos. En promedio se trabajaron mensualmente 520 muestras.

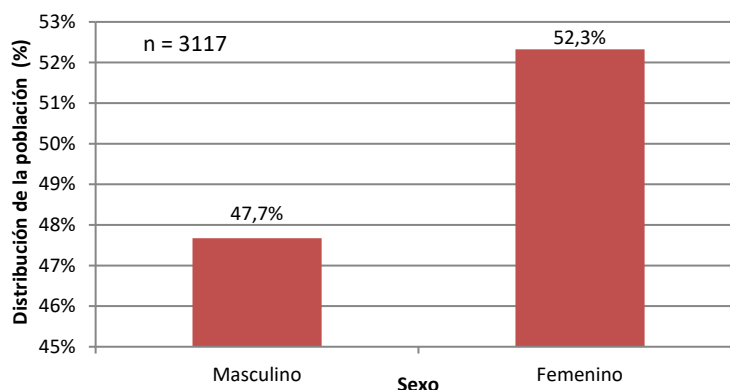
Gráfico N° 2 Distribución de la población de recién nacidos según edad de seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013.



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

De los 3117 recién nacidos, que se tamizaron, para hipotiroidismo congénito en el laboratorio central del hospital Gineco Obstétrico, se observa, que la mayoría de los pacientes tienen 1 y 2 días de nacido y en menor porcentaje tienen 3 a 7 días. La edad media de los recién nacidos fue de 2,04 días y con una desviación estándar de 0,025.

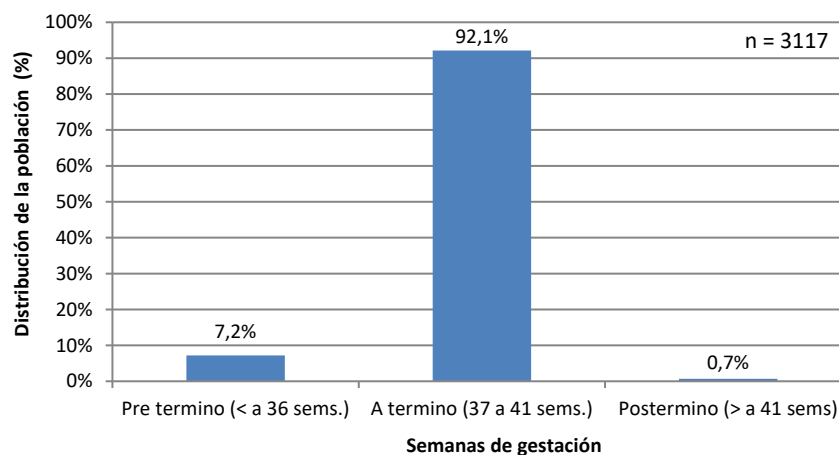
Gráfico N° 3 Distribución de la población de recién nacidos según sexo en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013.



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

Del total de la población de recién nacidos tamizados para hipotiroidismo congénito, en los seis nosocomios, entre los meses de junio a diciembre de 2013, se observa que más de 52,3% de los recién nacidos, fueron del sexo femenino, con predominio sobre el sexo masculino.

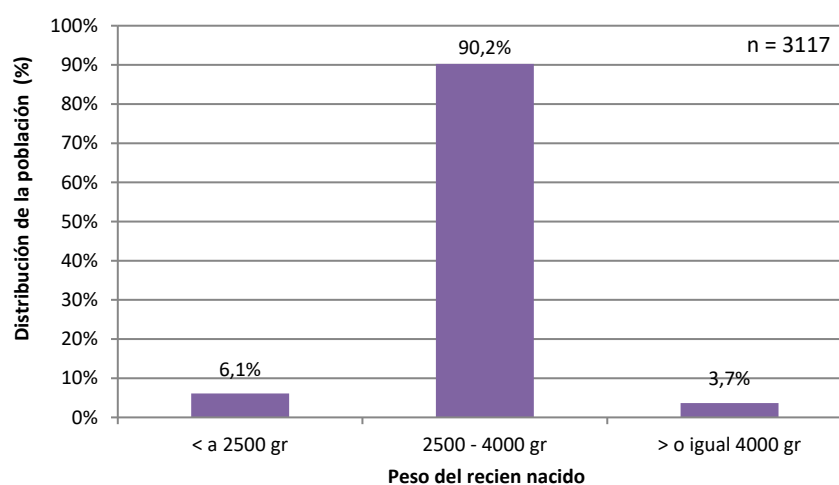
Gráfico N° 4 Distribución de la población de recién nacidos según semanas de gestación en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre. 2013.



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

De 3117 recién nacidos tamizados, de acuerdo a las semanas de gestación, el 92,1% de las gestantes, se encontraban entre las semanas 37 a 41 de embarazo, es decir a término, cuyos recién nacidos se tomaron muestra para el tamizaje y en menor proporción se encontraban recién nacidos con menos de 36 semanas de gestación o pre término y con más de 41 semanas de gestación o pos término.

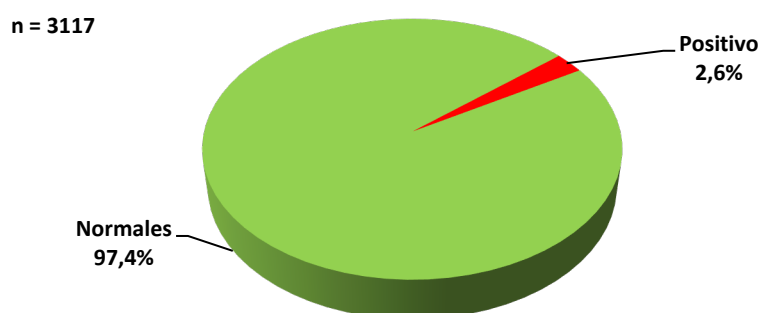
Gráfico N° 5 Distribución de la población de recién nacidos según peso en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

De acuerdo al peso al nacimiento de los 3117 recién nacidos tamizados, tenían un peso entre 2500 a 4000 gramos. La media del peso del recién nacido fue de 3225,07 gramos con una desviación estándar de 492,43 y valor mínimo 835 gramos y máximo de 5200 gramos.

Gráfico N° 6 Resultados de tamizaje de los recién nacidos en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

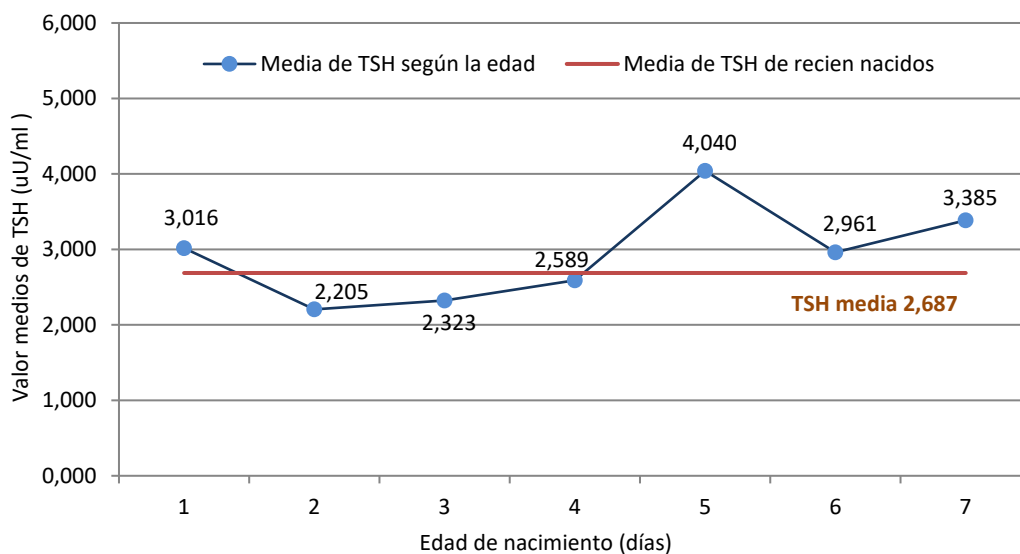
De los 3117 recién nacidos, menores de 7 días, que se tamizaron en el laboratorio central del hospital Gineco Obstétrico, el 2,6% (80) resultaron como positivos, a los cuales, se comunicó para volver a asistir para realizarse las pruebas de confirmación serológica para hipotiroidismo congénito.

Cuadro N° 1 Valores medios de TSH de los recién nacidos según edad. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Edad del recién nacido	Frecuencia	Media	95% de I.C. media		Desviación estándar	Valor de TSH	
			Lím. Inf.	Lím. Sup.		Mínimo	Máximo
1 día	1362	3,016	2,769	3,263	4,645	0,000	39,000
2 días	1069	2,205	1,968	2,441	3,942	0,000	34,900
3 días	318	2,323	1,935	2,710	3,510	0,000	34,800
4 días	134	2,589	1,815	3,364	4,534	0,000	35,100
5 días	95	4,040	2,668	5,413	6,737	0,000	39,900
6 días	66	2,961	1,998	3,924	3,916	0,000	27,800
7 días	73	3,385	2,256	4,513	4,836	0,120	29,400

Fuente: Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

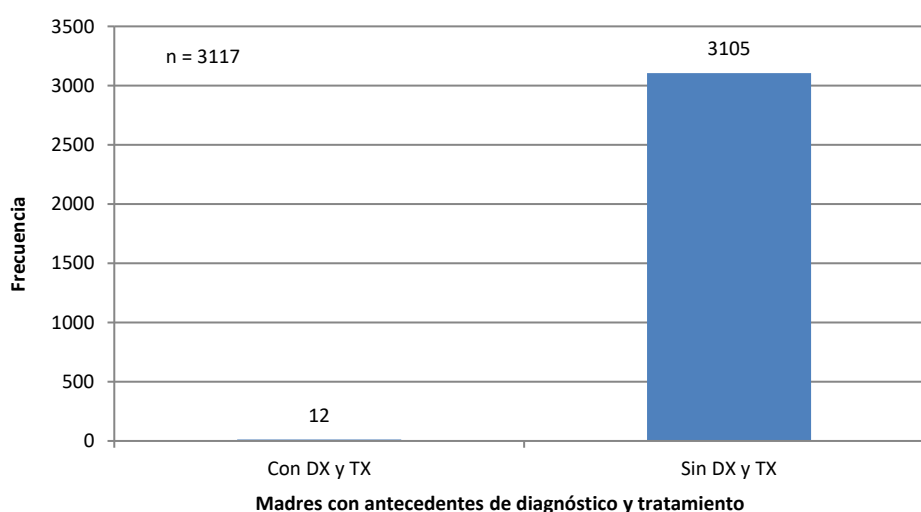
Gráfico N° 7 Valores medios de TSH de los recién nacidos según edad. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.



Fuente: Cuadro N° 1

El valor medio de TSH del recién nacido en el primer día, quinto, sexto y séptimo, se encontraban por encima del valor medio de TSH de 2,387 uU/mL, mientras que en el segundo, tercero y cuarto días los valores se encontraron por debajo de la media de la población de estudio.

Gráfico N° 8 Frecuencia de distribución de madres según antecedentes de diagnóstico y tratamiento para la función tiroidea en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

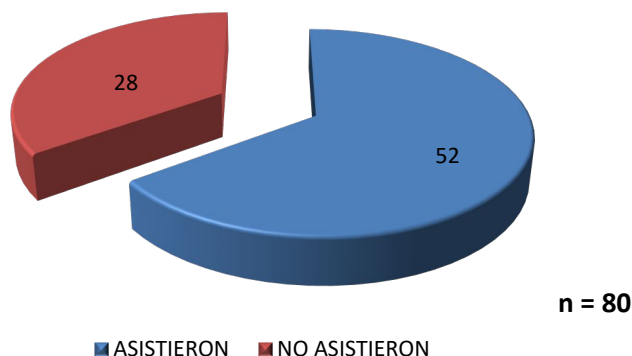


Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

Las madres cuyos recién nacidos fueron tamizados para el hipotiroidismo

congénito, se realizaron diagnóstico para evaluar la función tiroidea solo 12 madres (0,4%), las mismas realizaron tratamiento respectivo.

Gráfico N° 9 Frecuencia de Asistencia de recién nacidos con resultados positivos al tamizaje para confirmar el hipotiroidismo congénito en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

A todos los recién nacidos con resultados positivos en el tamizaje, se los convocó a una segunda toma de muestra, para realizarse las pruebas confirmatorias, solo acudieron 52 (65%) y 28 (35%) no acudieron a confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

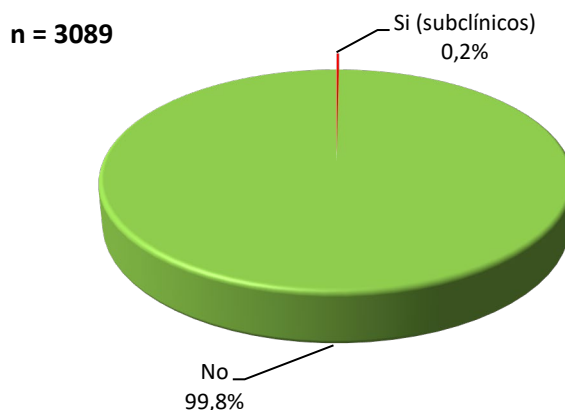
Cuadro N° 2 Resultados de las pruebas confirmatorias

Resultado	Frecuencia	%
Hipotiroidismo congénito	0	0,0%
Hipotiroidismo subclínico	6	11,5%
Normales	46	88,5%
Total	52	100,0%

Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico".
Junio a diciembre 2013

De los recién nacidos con tamizaje positivo, acudieron 52 al rellanado para confirmar sus resultados en sangre venosa, de los cuales no se tuvo ningún caso de hipotiroidismo congénito confirmado, el 11,5% catalogado por sus valores de TSH mayor a 5 uU/mL y T4 libre con niveles normales, correspondieron a hipotiroidismo subclínico.

Gráfico N° 10 Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en recién nacidos en seis hospitales del Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013



Fuente: Registro de laboratorio Central del Hospital "Gineco Obstétrico". Junio a diciembre 2013

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en neonatos hasta los 7 días en los seis hospitales del Municipio urbano de Sucre, entre junio a diciembre 2013, fue de 0,2%.

4.1.2. Resultados bivariados

Cuadro N° 3 Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según hospitales. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Hospital	Hipotiroidismo subclínico				Total
	Si		No		
	N°	%	N°	%	
Hospital Gineco Obstétrico	3	50,0%	1135	36,8%	1138
Hospital Jaime Mendoza (CNS)	0	0,0%	432	14,0%	432
Hospital IPTK	0	0,0%	7	0,2%	7
Hospital San Pedro Claver	3	50,0%	705	22,9%	708
Hospital Materno Infantil Poconas	0	0,0%	312	10,1%	312
Hospital Universitario "Anton Boel Villadsen"	0	0,0%	492	16,0%	492
Total	6	100,0%	3083	100,0%	3089

De los seis hospitales, donde se realizó el estudio se presentaron hipotiroidismo subclínico en el Hospital Gineco Obstétrico y Hospital San Pedro Claver cada uno con tres casos.

**Cuadro N° 4 Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según edad.
Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.**

Edad del recién nacido	Hipotiroidismo subclínico				Total
	Si		No		
	Nº	%	Nº	%	
1 días	4	66,7%	1343	43,6%	1347
2 días	1	16,7%	1060	34,4%	1061
3 días	0	0,0%	314	10,2%	314
4 días	0	0,0%	134	4,3%	134
5 días	0	0,0%	94	3,0%	94
6 días	1	16,7%	65	2,1%	66
7 días	0	0,0%	73	2,4%	73
Total	6	100,0%	3083	100,0%	3089

La edad donde se presentó mayores casos de hipotiroidismo subclínico en el recién nacido, fueron los que tenían un día de vida (4), seguido de los que tenían 2 y 6 días con un caso cada uno.

**Cuadro N° 5 Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según sexo.
Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.**

Sexo	Hipotiroidismo subclínico				Total
	Si		No		
	Nº	%	Nº	%	
Masculino	3	50,0%	1472	47,7%	1475
Femenino	3	50,0%	1611	52,3%	1614
Total	6	100,0%	3083	100,0%	3089

Referente al sexo de los 6 casos hipotiroidismo subclínico, tres correspondían al sexo masculino y los restantes al sexo femenino.

Cuadro N° 6 Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según semanas de gestación. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Semanas de gestación	Hipotiroidismo subclínico				Total
	Si		No		
	Nº	%	Nº	%	
Pre término (< a 36 sems.)	2	33,3%	220	7,1%	222
A término (37 a 41 sems.)	4	66,7%	2842	92,2%	2846
Pos término (> a 41 sems)	0	0,0%	21	0,7%	21
Total	6	100,0%	3083	100,0%	3089

En relación a las semanas de gestación, los 4 casos de hipotiroidismo

subclínico, tenían entre 31 a 41 semanas de gestación, 2 casos de recién nacidos se encontraban con menos 36 semanas de gestación, (pre término).

Cuadro N° 7 Hipotiroidismo subclínico en recién nacidos según peso al nacimiento. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Peso del recién nacido	Hipotiroidismo subclínico				Total
	Si		No		
	Nº	%	Nº	%	
Menor a 2500 gr	0	0,0%	187	6,1%	187
2500 - 4000 gr	6	100,0%	2783	90,2%	2789
Mayor o igual 4000 gr	0	0,0%	113	3,7%	113
Total	6	100,0%	3083	100,0%	3089

Los seis casos de hipotiroidismo subclínico, identificados en el presente estudio, tenían un peso al nacer de 2500 a 4000 gramos.

4.1.3. Resultados del componte analítico

Cuadro N° 8 Relación de hipotiroidismo subclínico y edad del recién nacido. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Edad del recién	Hipotiroidismo subclínico		Total
	Si	No	
1 a 2 días (exp.)	5	2403	2408
3 a 7 días (no exp.)	1	680	681
Total	6	3083	3089

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
-----	-----	-----	-----
En expuestos	0,002076	-	-
En no expuestos	0,001468	-	-
Razón de prevalencias	1,414037	0,165481	12,082953
Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p	
-----	-----	-----	-----
Sin corrección	0,1012	0,7504	
Corrección de Yates	0,0305	0,8613	

La prevalencia de los expuestos que tenían entre 1 a 2 días al momento de la toma de muestra, presentaron un daño de 0,20% y en los no expuesto fue 0,14%. La razón de prevalencia fue 1,41 (IC 95% 0,1654 - 12,0829) es decir, que existe 1,41 veces más probabilidad que los recién nacidos entre 1 a 2 días de vida, presenten hipotiroidismo subclínico en relación a los recién nacidos

entre 3 a 7 días de edad. El intervalo de confianza al 95% contiene la unidad y el valor p de la prueba Ji-cuadrado de asociación es 0,7519 (mayor a 0,05) por lo tanto, no hay asociación estadísticamente significativa.

Cuadro N° 9 Relación de hipotiroidismo subclínico y sexo del recién nacido. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Sexo	Hipotiroidismo subclínico		Total
	Si	No	
Masculino (Exp.)	3	1472	1475
Femenino (No exp.)	3	1611	1614
Total	6	3083	3089

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
-----	-----	-----	-----
En expuestos	0,002034	-	-
En no expuestos	0,001859	-	-
Razón de prevalencias	1,094237	0,221200	5,413000
Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p	
-----	-----	-----	-----
Sin corrección	0,0122	0,9121	
Corrección de Yates	0,0892	0,7652	

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico, en los expuestos del sexo masculino, al momento de la toma de muestra fue de 0,20%, en relación a las mujeres que fue 0,18%. La razón de prevalencia de 1,09 (IC 95% 0,2212 - 5,4130) en hombres en relación a las mujeres, lo que sugiere que la exposición no está relacionada con el daño. El intervalo de confianza al 95% incluye la unidad y el valor p de la prueba Ji-cuadrado de asociación es 0,9121 mayor a 0,05, por lo tanto esta variable no está significativamente asociada al hipotiroidismo.

Cuadro N° 10 Relación de hipotiroidismo subclínico y semanas de gestación. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Semanas de gestación	Hipotiroidismo subclínico		Total
	Si	No	
Pre término (Exp.)	2	220	222
A término y pos término (No exp.)	4	2883	2867
Total	6	3083	3089

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC(95,0%)	
En expuestos	0,009009	-	-
En no expuestos	0,001395	-	-
Razón de prevalencias	6,457207	1,189246	35,060485
Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p	
Sin corrección	6,1614	0,0131	
Corrección de Yates	2,8598	0,0908	

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en los expuestos, que son los recién nacidos pre término (menor a 36 semanas de gestación) fue de 0,09% y en los no expuestos fue de 0.01%. La razón de prevalencia en los recién nacidos menor a 36 semanas de gestación fue 6,45 es decir que existe 6,45 veces más probabilidad de presentar hipotiroidismo subclínico, en este grupo de neonatos en relación a los que tuvieron un período de gestación mayor a las 36 semanas, observando el intervalo de confianza, no incluye la unidad y el valor p de la prueba Ji-cuadrado de asociación es de 0,0131 menor a 0,05 por lo tanto la asociación entre las semanas de gestación y la presencia de hipotiroidismo es estadísticamente significativa.

Cuadro N° 11 Relación de hipotiroidismo subclínico y peso del recién nacido. Municipio urbano de Sucre. Junio a diciembre 2013.

Peso de recién nacido	Hipotiroidismo subclínico		Total
	Si	No	
< 4000 gr (Exp.)	6	2970	2976
>= 4000 gr (No exp.)	0	113	113
Total	6	3083	3089

La variable peso al nacer, los seis casos de hipotiroidismo subclínico, tenían un peso menor a 4000 gramos, al momento de la toma de muestra, por lo que los cálculos de las prevalencias de expuestos y no expuestos se ve afectada.

4.2. Discusión

Los programas de tamizaje neonatal, pretenden identificar entre los neonatos aparentemente sanos, patologías inaparentes al nacimiento, que al desarrollarse pueden provocar retardo mental irreversible y/o muerte prematura, para las cuales existe tratamiento.

Vela Amieva, ⁽²⁴⁾ realizó un estudio, donde incluyó 1'.379.717 muestras de sangre, con similares condiciones que el presente estudio, cuyos resultados positivos al tamizaje, teóricamente elevaría el riesgo de fallecer en un 1,9 veces, por esta razón, es urgente la confirmación de los resultados positivos al tamizaje, no solo para proteger la integridad neurológica, prevenir la discapacidad, sino también disminuir el riesgo de muerte. De acuerdo a la bibliografía consultada, se puede determinar que es preocupación de muchos países, realizar la detección precoz de casos de hipotiroidismo congénito, mejorando las coberturas que son cercanas al 100%, en estudios realizados en México, reportaron coberturas de 95%, por la Dra. Vela ⁽⁴⁴⁾; un buen programa de tamizaje debe superar el 95% de la población pesquisada en Buenos Aires Argentina obtuvieron un 99,99% según la Dra. Yaniskowski ⁽⁴⁵⁾. En España es similar, Escocia con 99,5%, en este estudio se alcanzó una cobertura de 96% aunque el tamizaje no alcanzó a cifras poblacionales de magnitud, pero se logró una alta cobertura sobre la población de recién nacidos.

Actualmente en el hospital Gineco Obstétrico, se realiza el programa de tamizaje neonatal departamental, que presta servicios desde el año 2012, cumpliendo la Resolución Ministerial 381 del 21 de junio de 2006, declarándose la pesquisa del hipotiroidismo congénito como obligatoria y gratuita, a nivel nacional a través de la dosificación de TSH en los hospitales Materno Infantiles, por lo tanto es importante extender el programa, a todas las Instituciones hospitalarias que atienden partos, del área urbana del Municipio de Sucre.

A través de este estudio se tamizaron 3117 recién nacidos, entre junio a diciembre del 2013, en seis nosocomios del área urbana del Municipio de Sucre. La prevalencia de hipotiroidismo congénito es cero, obtenida en esta población definida en la investigación, ha sido sin significancia epidemiológica, por lo tanto, no se cumple la hipótesis planteada. Este resultado puede dar cuenta de un número reducido de muestras de recién nacidos en el presente estudio para el tamizaje, siendo estos valores alejados de los valores reportados en Bolivia. ⁽¹⁾

En Chuquisaca, hasta la fecha, se tomó la muestra a 11.429 niños de los que 242 fueron declarados sospechosos y de ellos, seis confirmados como positivos que cumplen con el tratamiento correspondiente y se encuentran bajo seguimiento.(Datos del SEDES Chuquisaca).

En Paraguay, reportan incidencia de hipotiroidismo congénito 1: 1501 recién nacidos ⁽²⁶⁾ en 53.360 muestras en 76 sitios de toma de muestra, esta es una de las más altas en Latinoamérica, iniciada a partir de 1999 al 2007.

Rey C. et al, en su publicación, de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito en poblaciones de alto y bajo riesgo de recién nacidos del área de influencia de la Universidad del Bosque (2002), menciona que se encontró, dependencia estadísticamente, entre la edad de toma de muestra y los valores de TSH en muestras obtenidas del talón, aspecto que se diferencia en el presente trabajo de investigación, según resultados obtenidos no son significativos estadísticamente, pero las normas internacionales, recomiendan la toma de muestra después de las 48 horas, que evitaría resultados falsos positivos en el tamizaje, los resultados falsos negativos podrían estar condicionadas a una elevación tardía de la TSH, o por distintas situaciones, como la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, disminución de la tiroglobulina intra tiroidea, entre otras.

De acuerdo a otros estudios realizados en el país, como Cochabamba se realiza la toma de muestra entre las primeras 24 y 96 horas, en sangre del talón del pie, pero tienen un 30% que no acceden a la prueba porque las madres abandonan el nosocomio antes de las 24 horas o se resisten al examen por la falta de información.

En cuanto a las semanas de gestación, se obtuvo un promedio de 39,5 semanas en el presente estudio, similar situación se presentó, en los trabajos de Marrero Gonzales, N et al.,⁽⁶⁶⁾ en su investigación de Cribado neonatal, también se presentó dentro de esta característica, de acuerdo al peso este

estudio menciona que se tamizaron en un promedio a aquellos que tenían 3.027 g, también en este estudio se presentaron similares datos de tamizaje, pero este último no tenía significancia estadística.

El mayor problema para la inasistencia a realizarse las pruebas confirmatorias de los recién nacidos con resultados positivos al tamizaje fueron números de celulares equivocados y cambios de domicilio, solo un 65% acudieron al laboratorio, siendo este más bajo que los obtenidos por el programa de Santa Cruz, que fue de 82%, es una fortaleza en este departamento la participación del personal de salud de otros programas, que colaboran en la ubicación de los recién nacidos a la brevedad posible.

No se registraron casos positivos para hipotiroidismo congénito, solo seis recién nacidos, obtuvieron resultados de TSH sérica elevada y valores de T4 libre normales, cuyo diagnóstico final fue hipotiroidismo subclínico.

Desde el punto de vista clínico, el HC se clasifica en permanente y transitorio, según la necesidad de suplementación de hormona tiroidea; el primer grupo (permanente) requiere tratamiento de por vida y el segundo normaliza la producción hormonal en los primeros meses o años de vida, pudiendo prescindir posteriormente del aporte exógeno de la hormona.

Se tomará en cuenta el rol que juega la tiroxina materna en etapas tempranas del desarrollo del cerebro fetal, porque solo 12 madres se realizaron la evaluación tiroidea, esto incrementará las posibilidades de afectación, en cada embarazo.

Es seguro que se deben realizar varios ajustes en diferentes niveles, para mejorar el programa departamental, no solo asegurar la cobertura, sino también reducir el número de niños ausentes a las pruebas confirmatorias, que está a cargo del médico pediatra responsable del programa, esta tarea es imposible llevarla a cabo si los datos no han sido llenados correctamente.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

De los recién nacidos vivos (3251), entre los meses de junio a diciembre del 2013, se tamizaron a 3117 recién nacidos, que representa una cobertura de 96% y un promedio de 520 muestras tamizadas por mes, de la población en estudio, corresponde mayor porcentaje al sexo femenino, en los seis hospitales del municipio urbano de Sucre, siendo el Hospital Gineco Obstétrico donde se presenta la mayor cobertura, debido a que se trata de un servicio de referencia Departamental, le sigue el Hospital San Pedro Claver y Hospital Universitario “Anton Boel Villadsen”.

Hubo un porcentaje mayor de tamizados, en las primeras 48 horas; con 39 a 40 semanas de gestación, dentro de un intervalo de peso de 2500 a 4000 gramos.

Al tamizaje fueron positivos 80 recién nacidos (3%), con TSH positivo, se logró realizar las pruebas confirmatorias a 52 recién nacidos (65%), que acudieron al segundo llamado, cuyos resultados son: ningún caso positivo confirmado debido al tamaño de muestra de población objeto de estudio, 6 casos con TSH alta y T4 libre normal, que recibieron tratamiento durante 3 meses, con levotiroxina, cuyo diagnóstico final fue de hipotiroidismo subclínico y 46 tuvieron resultados dentro de parámetros normales.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la variable independiente: semanas de gestación y presencia de hipotiroidismo subclínico, porque los RN pre término tienen mayor probabilidad de presentar hipotiroidismo subclínico que los RN a término o post-término.

En relación a las variables independientes, como edad, sexo, peso al nacer

con la presencia de hipotiroidismo subclínico, no fue estadísticamente significativa.

La variable edad en días, tendría una razón de prevalencia, que podría asociarse, pero los valores de los intervalos de confianza y el valor de p, indica que puede ser producto del azar.

5.2. Recomendaciones

En Bolivia existen estudios publicados, realizados en la ciudad de La Paz y Santa Cruz, pero no se tiene una prevalencia nacional, porque aún faltan departamentos que inicien el tamizaje, por lo que se recomienda, a nivel departamental, ampliar a otros centros hospitalarios y privados, además de extenderse al área rural.

En Bolivia, la prevalencia podría estar determinada por las zonas endémicas de bocio, o a la raza, la influencia genética, las condiciones de alimentación; quizás uno o varios de estos factores, recomendándose realizar otros estudios, tomando en cuenta estos factores.

Se recomienda, tomar la muestra de sangre en papel filtro a todos los recién nacidos, a partir de las 48 horas de vida, igualmente a los niños prematuros, gemelos monocigóticos, tomando en cuenta, una segunda toma de muestra (control) entre la 2^{da} y la 4^{ta} semana de vida, en niños prematuros, gemelos, recién nacidos con peso inferior a 2500 gramos al nacer y enfermos críticos luego de su recuperación.

Recolección de la muestra

Todo programa de tamizaje debe ser evaluado, periódicamente a través del cumplimiento de indicadores, se recomienda determinar los mismos, para un seguimiento tanto de los procesos como el progreso del programa.

Se recomienda valoración de la función tiroidea, en embarazadas cuando

presenten: antecedentes de enfermedad tiroidea (anticuerpos tiroiditis, posparto, poslobectomina tiroidea, etc.) antecedentes de infertilidad, antecedentes de radiación de cabeza y cuello, antecedente de aborto o parto prematuro.

Si bien la búsqueda de casos positivos es activa, debería estar a cargo de los responsables de toma de muestra, para evitar pérdida de niños con probable diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Quiroz M. Incidencia de hipotiroidismo congénito, detectado por el método de tamizaje neonatal en el Distrito III de la ciudad de La Paz. [Internet]. Rev.Soc.Bol.Ped. 2000; 39(2):50-54 [Acceso 12 de octubre de 2013] Disponible en: www.ops.org.bo/textocompleto/rnsbp00390202.pdf
2. González VG, Santucci ZC, Pattin J, Apezteguía M, Borrajo G. Programa de pesquisa neonatal de Hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.455 niños evaluados en diez años de experiencia. [Internet]. Arch Pediatr Urug 2009; 80 (1):43-50. [Acceso 2 de abril de 2013] Disponible en: www.scielo.edu.uy/pdf/odp/v80n1/v80n1a10
3. Pérez MG, Moctezuma LE, Ramírez MA, Vela M, Belmont I, et al. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito en el Primer Nivel de Atención. [Internet]. México: Secretaria de Salud; 2008 [Acceso 2 de diciembre de 2013]. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
4. Méndez V, Chiesa A, Prieto L, Bergara R. et al. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Rev. Argent. Endocrinol. Metab. 2007; .44 (1)
5. Fernández A. Visión Internacional del cribado Ampliado Neonatal. [Internet]. Asunción. Sep. 2012. [Acceso 12 de marzo 2013]. Disponible en www.metabolicos.es/wpcontent/uploads/2012/11/ponenciaasuncionfdez2012.pdf.
6. Cabrera N, Toledo AM. Los estudios de pesquisa activa en Cuba [Internet]. Habana, Cuba: Rev. Cubana Salud Pública.2008. [Acceso 20 febrero 2014]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000100015
7. Hernández JA, Izazaga LA, Pérez J, Ruiz M. Caso clínico de hipotiroidismo congénito [Internet]. México; jul-sep 2009. [Acceso 10 de febrero 2014]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2009/ms093d.pdf>
8. Fernández J, Barreiro J, Castiñeiras D, Cerdá T, García AL, Gonzales D, et al. Guía de práctica clínica. Hipotiroidismo congénito [en internet]. España-

- Conselleria. 2008. [Acceso 2 de abril 2013]. Disponible en: <http://avaliat.sergas.es/>
9. La Franchi S. Enfermedades tiroideas y cribado neonatal. En: Norman Lavín. Endocrinología y metabolismo. Ed. 5^{ta}. Madrid-España: Marbán Libros S.L.; 2012. 441-463.
 10. Hayes JP, Montero W, Dorado K. Hipotiroidismo congénito a propósito de un caso y revisión de literatura [Internet]. Rev. Med. Petro v.7n.7. La Paz; 2009. [Acceso 12 de marzo 2014]. Disponible en: www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2074-52492009000100006&script=sci_arttext
 11. Bermúdez AJ, Gonzales NE, Rosero MJ, Escobar J. Protocolo de vigilancia y seguimiento del hipotiroidismo congénito [Internet]. Bogotá-Colombia; nov 2008. [Acceso 20 de marzo 2014]. Disponible en: <http://huila.gov.co/documentos/H/hipotiroidismo.pdf>.
 12. Mazzi E, Bohrt V. Cribado neonatal. Rev.Soc.Bol.Ped. 2010, 49 (3): 145-9
 13. Grob F, Martínez A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar [en internet]. Santiago; 2009. [Acceso 12 de marzo 2014]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062012000500011&script=sci_arttext
 14. Pantoja M, Mazzi E, Paulsen K. Hipotiroidismo congénito. A propósito de un caso. Rev. Bol. Ped. 2012. 41 (1).
 15. Valdés MS. Temas de Pediatría. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p: 341-343
 16. Freitas M, Correa L. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo. En: Dorantes Cuellar A. Endocrinología clínica. 4^{ta}. ed. México: El manual moderno; 2012. p 288-299
 17. Espinoza RA. Patología tiroidea en niños y adolescentes. En: Lavín N. Endocrinología clínica. 4^{ta}. ed. México: El manual moderno; 2012. p 163-172.
 18. Fernández JM. Patología Tiroidea. 1^{ra}. edic. España: T.G. Soler S.A.; 1998.
 19. Mayayo E, Santisteban P, Labarata JI, Fernández A. Hipotiroidismo congénito. Cuadro clínico. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3^{ra} ed. Madrid. España. Pombo; 2002. 31: p 538-539.

20. Guyton y Hall. Fisiología Médica. 12^{da}. ed. España: Elsevier; 2011.
21. Pérez GE. Determinación del perfil tiroideo (TSH,T4 Libre,T4 Total y T3 Total) en mujeres embarazadas que cursan el primer trimestre de gestación y mujeres no embarazadas en edad fértil, que acuden al Instituto SELADIS, en el periodo de junio a diciembre del 2008. [Internet]. Cochabamba, Bolivia; 2009. [Acceso 22 de abril 2014]. Disponible en: <http://bibliotecadigital.umsa.bo:8080/rddu/bitstream/123456789/635/1/TN1031.pdf>
22. Jerome H. Hipotiroidismo e Hipertiroidismo. En: Lavín N. Endocrinología y metabolismo. 5ta. ed. Madrid-España: Marbán Libros S.L.; 2012. p 415-422.
23. Sánchez M. Hormonas tiroideas metabólicas. [Internet]. [Acceso 24 de abril 2014]. Disponible en: <http://ocw.um.es/clase/bloque-3-cap-8-tema-4.-hormonas-tiroideas-metabolicas.pdf>
24. Vela M, Gamboa S, Pérez M, Ortiz J, Gonzales CR, Ortega V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México [en internet]. México; 2004 [acceso 12 de marzo 2014]. Disponible en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000055>
25. Paz JL. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en la práctica clínica. [Internet]. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2011; 72(1):68-79. [Acceso 22 de junio 2014]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v72n1/a12v72n1.pdf>
26. Ares S, Quero L, Movicale de Escobar G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia [en internet]. Madrid; 2009. [acceso 15 de marzo 2014]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322009000600005&script=sci_arttext.
27. Queiruga G. Hipotiroidismo congénito. En: Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, et al. 1^{ra}. ed. Uruguay: octubre, 2010.
28. Martínez L, Ávila E, Martínez A, et al. Tamiz neonatal detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito. 1^{ra} ed. México: Homero; 2007.
29. Nuñez O. Hipotiroidismo subclínico en la edad pediátrica. [Internet]. Instituto Nacional de Salud del niño. Perú; Octubre, 2013. [acceso 15 de marzo

- 2014]. Disponible en: www.endocrinoperu.org/pdf/HIPOTIROIDISMO%20SUBCLINICO%20EN%20PEDIATRIA.pdf
30. Singer PA. Evaluación de la función tiroidea. En: Lavín N. Endocrinología y metabolismo. 5^{ta}. ed. Madrid-España: Marbán Libros S.L.; 2012. p 391-404.
 31. Leise M, Sibila R. Endocrinología de la tiroides. México: Mc Graw-Hill Interamericana S.A.: 1995. p. 497-523
 32. Azebedo M, Gomes B, Agra R, Albuquerque JL. Interpretación de los estudios de la función tiroidea. En: Vilar L. Endocrinología clínica. 4^{ta}. Ed. México: El Manual Moderno; 2012. p 312-318.
 33. Eguileor I, Espada M, Dulin E, Chamorro F. Garantía de la calidad en el laboratorio de cribado neonatal: recomendaciones. En: Documento de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. España, 2006; 25 (1) 36-44
 34. Grob F, Martínez A. Hipotiroidismo congénito. [Internet] Santiago, Chile: Aguayo versión; 2012 oct. [consultado 2 de abril 2013]. Disponible en: www.scielo.c//scielo.phpscript=sci_artext&pid=SO370_41062012000500011
 35. Ascurra M, Rodríguez S, Valenzuela A, Blanco F, Ortiz L, Sandi H. Incidencia de Hipotiroidismo Congénito en 14 regiones sanitarias del Paraguay. Rev. Ped. De Asunción. 2009, 08. 36: 111-6.
 36. Bergoglio ML, Mestman JH. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea [Internet]. Argentina; 2005. [acceso 25 de abril 2014]. Disponible en: www.revistabioreview.com/index.php/contenido-editorial/diagnostico-clinico-clasico/479-a1n12pag619screening-de-hipotiroidismo-congenito.html?showall=1
 37. Hannon H, et al. Newborn Screening System Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS). Semin Perinatol. 2010 Apr; 34(2):105-20
 38. Mayayo E, Puga B, Valle A, Labarta JI. Desarrollo psicomotor en el hipotiroidismo congénito. En: Diéguez C., Iturriaga R., eds. Actualización en endocrinología: tiroides Madrid: Mc Graw-Hill/Interamericana 2007; p.367-85
 39. Suri J, Ocaña A, Liriano R, et.al. El ABC para el diagnóstico y prevención de las enfermedades genéticas en la atención primaria de salud. Medi Sur [Internet]. Cuba; 2009. [acceso 19 de marzo 2014]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2009000300012&script=sci_arttext

40. Carranza V. Incidencia y prevalencia del hipotiroidismo congénito en El Salvador en el programa nacional de tamizaje neonatal de mayo de 2008 a diciembre de 2009 [Internet]. El Salvador: Universidad de El Salvador; 2011 [acceso 24 de junio 2014]. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/38/2/10136556.pdf>
41. Rojas A, Garrido E, Nishimura E. Manejo del hipotiroidismo congénito con dosis diarias no equitativas de levotiroxina. [Internet]. Rev. de Endocrinología y nutrición. Vol.17, No. 2. Abril-Junio. 2009 p 66-70. [acceso 24 de junio 2014]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2009/er092b.pdf
42. Pérez MG, Moctezuma LE, Ramírez MA, Vela M. Prevención, Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito neonatal en el primer nivel de atención. Nivel de Atención. [Internet]. México: Secretaria de Salud; 2008. [acceso 24 de abril 2014]. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
43. García M, Moreno JC. Hipotiroidismo congénito central: nuevos fenotipos, nuevos genes. [Internet]. Rev. Esp. Endocrinol Pediatr: 4 Sup: 57-69 2013. [acceso 04 de mayo 2014]. Disponible en: www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=176&idlangart=ES
44. Sánchez C, Calzada R, Ruiz L, Altamirano N, et al. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. [Internet]. México; Nov.-Dic. 2006 [acceso 28 de marzo 2014]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2006/sp066d.pdf>
45. Yaniskowski ML. Tesis: Tirotrófina sérica en screening neonatal: intervalos poblacionales de referencia y su correlación clínica. Argentina. 2010. [Internet]. Argentina; 2010 [acceso 22 de marzo 2014]. Disponible en: http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Tesis_Dra_Yaniskowski.pdf
46. Rodríguez JC. Ensayos sensibles de TSH y su repercusión en la evaluación de la función tiroidea. [Internet]. Rev Cubana Endocrinol 1996;(7)2. [acceso

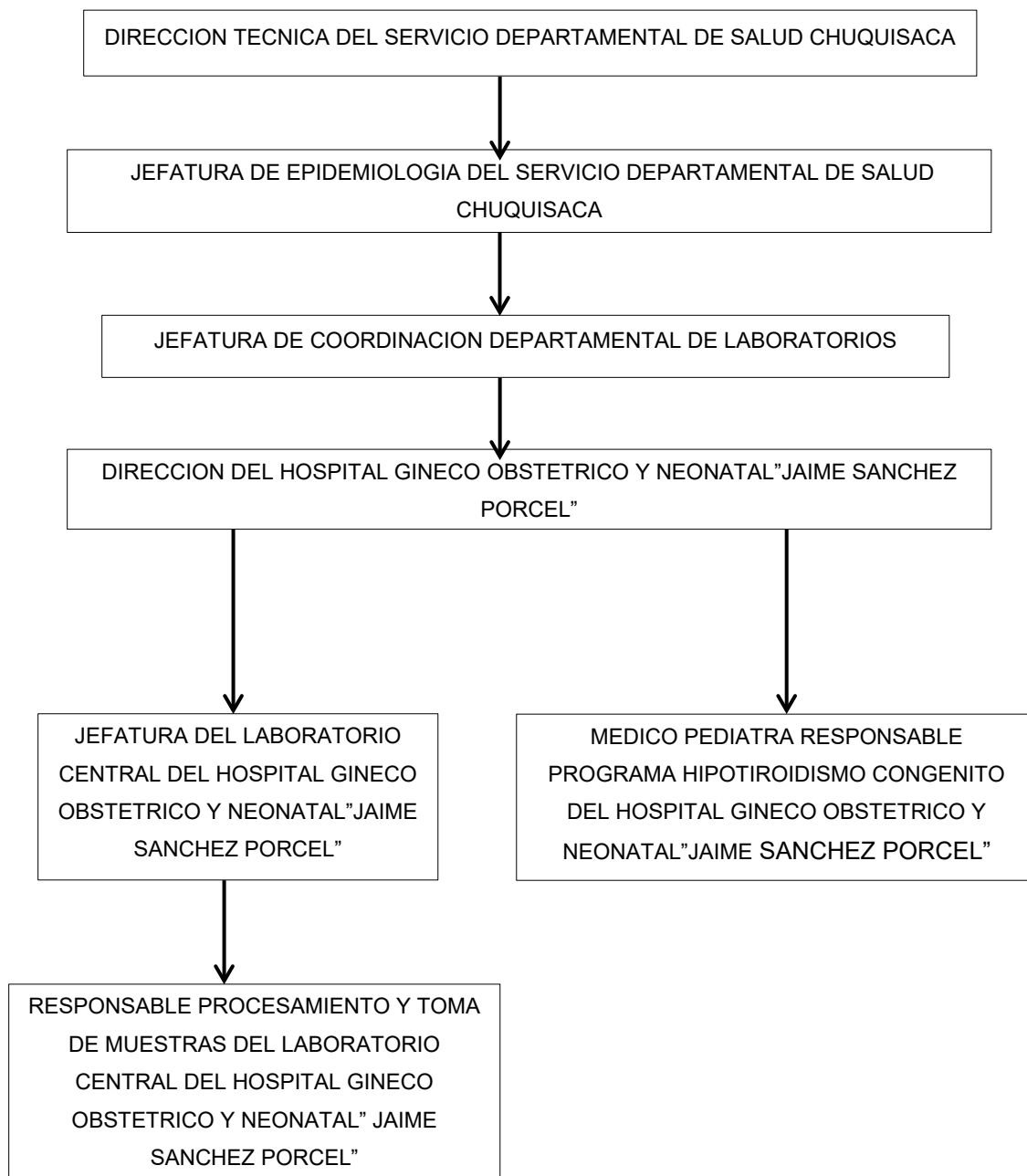
- 22 de marzo 2014]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol7_2_96/end09296.htm
47. Paredes G, Castro B, Muñoz L, Vila del Prado R. Programa de diagnóstico precoz de hipotiroidismo congénito en Contramaestre durante 12 años. [artículo en línea]. MEDISAN 2003;7(2). [acceso 28 de marzo 2014]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_2_03/san04203.htm
48. García y cols. Prevalencia de Hipotiroidismo Congénito en Sinaloa Dentro del Programa de Tamiz Neonatal.
49. Figueroa D. Incidencia del hipotiroidismo congénito en el Hospital Infantil Eva Sámano de López Mateos. Tesis. Universidad de Michoacán de San Nicolás de Hidalgo. [Internet] México. 2009. [acceso 28 de marzo 2014]. Disponible en: <http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/jspui/bitstream/123456789/6098/1/incidenciadelhipotiroidismocongenitoenelhospitalinfantilevasamanodelopezmateos.pdf>
50. Sociedad española de endocrinología pediátrica. Capítulo 16 Curso de post grado. [Internet]. Sevilla 2007 [acceso 2 de marzo 2014]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/patolog.pdf>
51. Topete L, Ramírez S, Macías G, Troyo R, Ramos I, Elizondo R. et.al. Incidencia de hipotiroidismo y niveles séricos de la tirotropina en neonatos [Internet]. México; 2013. [acceso 15 de junio 2014]. Disponible en: <http://revistamedica.imss.gob.mx/files/flippingbooks/rm2013-2-flippingbook.pdf>
52. Calderón M, Jiménez F, Losada A. Screening neonatal. [Internet]. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008. [acceso 15 de junio 2014]. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf
53. Navarro D, Álvarez E. La glándula tiroidea. [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1992:2-12. Rev Cubana Endocrinol 1996;(7)2 [acceso 15 de junio 2014]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol7_2_96/end09296.htm
54. Salinas M, Urquieta A, Peñaranda J, Huancallo E. Evaluación clínica de la glándula tiroides y dosaje de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH y

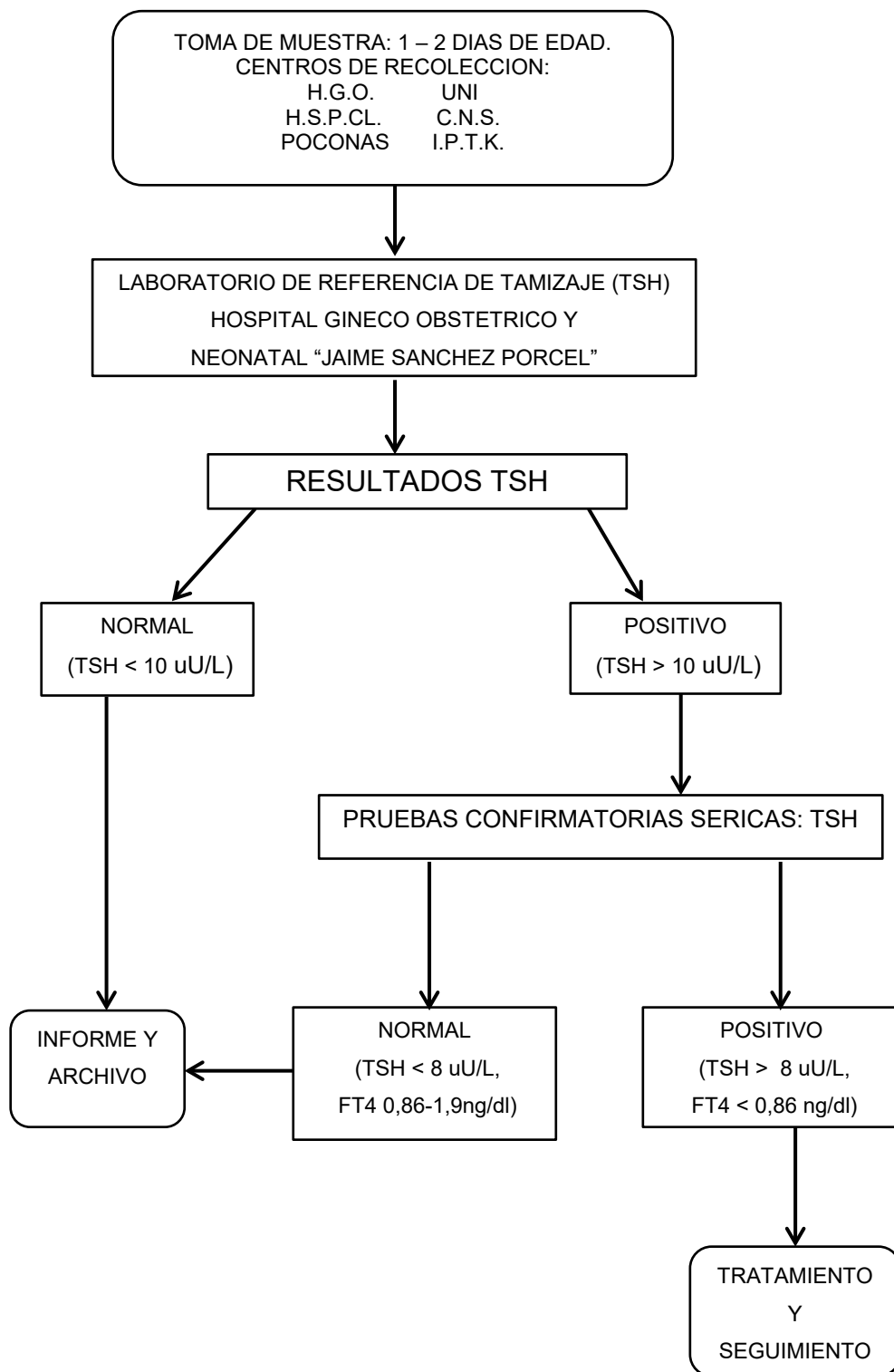
- .T4 libre en mujeres embarazadas de nivel socio económico bajo. [Internet]. Vol.47 No. 1. La Paz Bolivia. [acceso 15 de junio 2014]. Disponible en: <http://saludpublica.bvsp.org.bo/textocompleto/facmed/chc2001470103.pdf>
55. Ministerio de Salud y Deportes. Seguro Universal Materno Infantil: SUMI. [Internet]. La Paz: MSP, 2005, [acceso 15 de junio 2014]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Bolivia>
56. Salete M. Hipotiroidismo congénito - Tamizaje Neonatal. [internet]. La Paz, Bolivia 2000. Rev. Soc. Bol. Ped. 2000; 39 (2): 50-54: [acceso 25 de octubre 2014]. Disponible en: www2.bago.com.bo/sbp/revista_ped/html/hipotiroidismo_cong.html
57. Martínez D. Chuquisaca: Incidencia de hipotiroidismo baja. [Internet]. Sucre a2 de febrero de 2014. [acceso 25 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.correodelsur.com/2014/02/12/5.php>
58. El cribado neonatal en la actualidad. Junio de 2011 Impreso en Finlandia Perkin Elmer, Inc. 940 Winter Street [Internet] EE.UU. [acceso 20 de mayo de 2014]. Disponible en: www.perkinelmer.com/.../1244-9951_Latin%20ES_NewbornScreeningT.
59. Jove A. Resultados del programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito en el departamento de La Paz-Bolivia. Rev Soc Bol Ped. 2010; 49(3). 4: 25-30.
60. Bermúdez AJ, Gonzales NE, Rosero MJ, Escobar J. Protocolo de vigilancia y seguimiento del hipotiroidismo congénito [en internet]. Bogotá-Colombia; nov 2008. [acceso 20 de marzo 2014]. URL Disponible en: <http://huila.gov.co/documentos/H/hipotiroidismo.pdf>.
61. Mayayo E, Santisteban P, Labarta I, et al. Hipotiroidismo Congénito. En: M Pombo, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2008. p. 54-59.
62. Becerra C. Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño [en internet]. Chile; 2008. [acceso 15 de abril 2014]. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000700015.
63. Pérez G, Martínez R, López T, Pérez R. Importancia del yodo en embarazo [Internet]. España; 2013. [acceso 15 de junio 2014]. Disponible en:

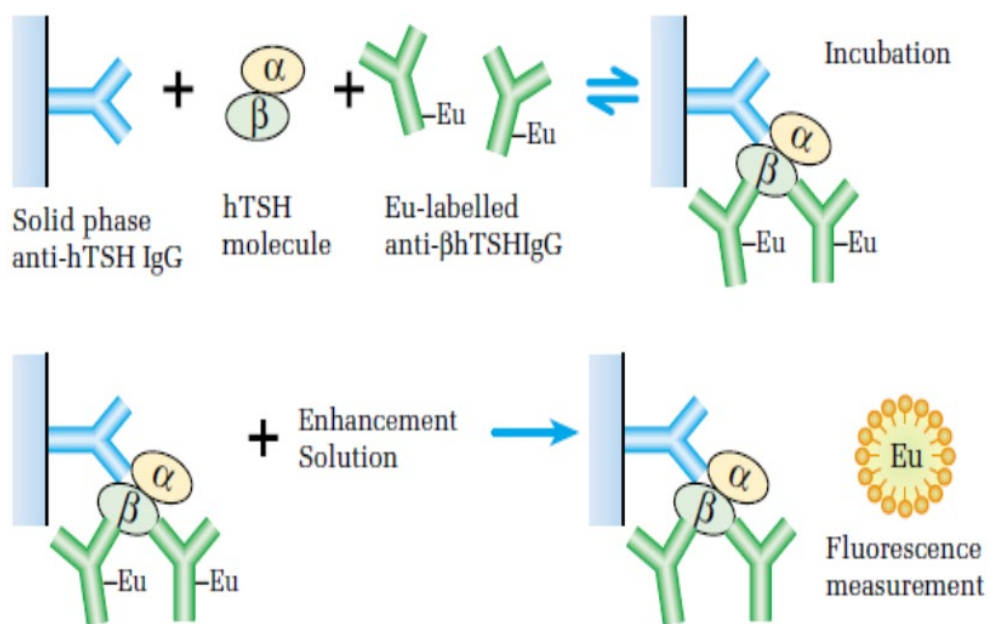
www.revistacienciasbiomedicas.com/index.php/revcienbiomed/article/viewFile/257/202.

64. Baña M. Errores congénitos del metabolismo en edad pediátrica. [Internet]. España: Universidad de Santiago de Compostela; 2012 [acceso 24 de junio 2014]. Disponible en: <file:///C:/Users/PC/Downloads/Rep%20402.pdf>
65. Borrigo G, Fegeleff G, Herzovich V, Testa G. Hipotiroidismo congénito. Rev. Arg. Endocrin. Metabolic. 2009. Oct. /dic. 46 (4).
66. Marrero. Influencia de la edad en los resultados del cribado neonatal. [Internet]. México; 2004. [acceso 15 de abril 2014]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2004/pt044f.pdf
67. Rastogi M, LaFranchi S: Congenital hypothyroidism. [Internet]. USA 2010. Orphanet J Rare Dis 2010, 5; 17. [acceso 15 de abril 2014]. Disponible en: www.ojrd.com/content/5/1/17

ANEXOS

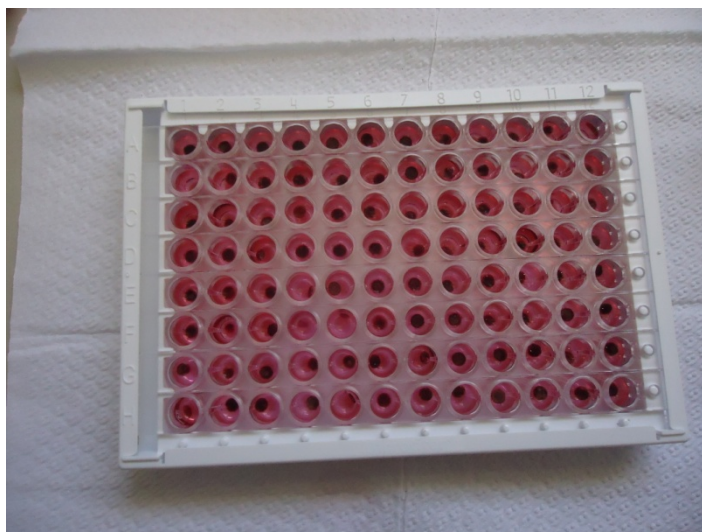
Anexo N° 2 Programa de Hipotiroidismo Congénito (PRODHICO-CH)

Anexo N° 3 Flujograma de hipotiroidismo congénito

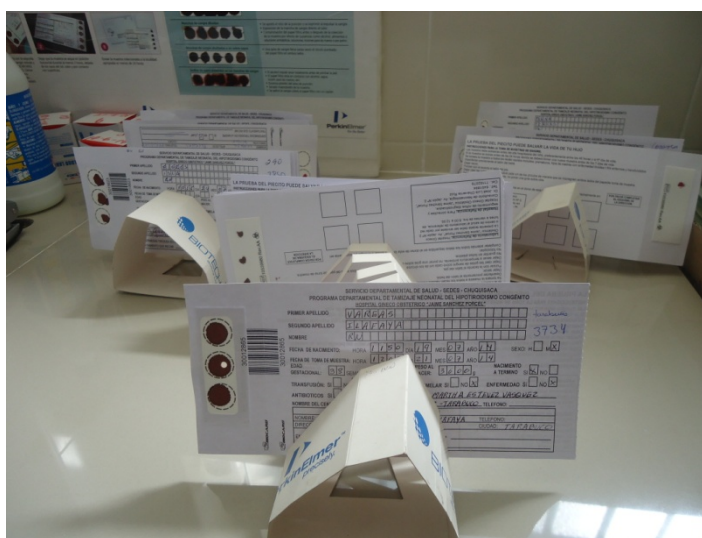
Anexo N° 4 Fundamento de la técnica

DELFIA® neonatal h-TSH kit. (PerkinElmer, 2008).

Anexo N° 5 Memoria fotográfica



Pocillos de elución de la muestra

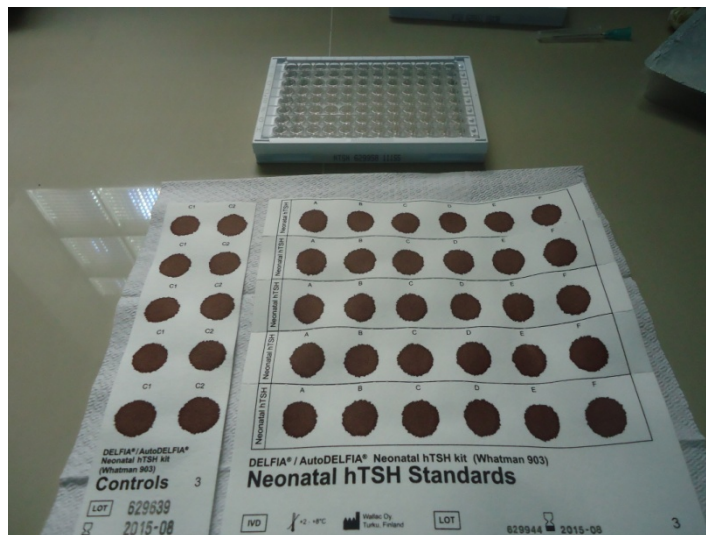


Muestras en soporte de secado

SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD - SEDES - CHIGUISACA
 PROGRAMA DEPARTAMENTAL DE TAMIZAJE NEONATAL DEL HIPOTIROSIDISMO CONGÉNITO
 HOSPITAL GINECO OBSTETRICO - JAMES BANGHEZ FORBES

PRIMER APELLIDO: VELAZQUEZ 4482
 SEGUNDO APELLIDO: RAMOS
 NOMBRE: HELENA HORTAL RAMOS
 FECHA DE NACIMIENTO: HORA 07 00 DIA 24 MES 06 AÑO 14 SEXO: M F
 FECHA DE TOMA DE MUESTRA: HORA 09 00 DIA 24 MES 06 AÑO 14 PESO AL NACER: 3100g NACIMIENTO A TERMINO: SI NO
 EDAD: 09 SEMANAS DIAS GEMELAR: SI NO ENFERMEDAD: SI NO
 TRANSFUSION: SI NO FECHA: / / MUESTRA EXTRAIDA POR: HELENA HORTAL RAMOS
 ANTIBIOTICOS: SI NO MUESTRA EXTRAIDA POR: HOSPITAL RICARDO PABLO TELEFONO: 469-3601
 NOMBRE DEL CENTRO DE SALUD: HOSPITAL RICARDO PABLO DATOS DE LA MADRE: NOMBRE: SILVIA APELLIDOS: VILA VARGAS TELEFONO: 7175710
 DIRECCION: CALLE SAN PABLO CIUDAD: TARABUCA
 ENFERMEDAD TIROIDEA EN LA MADRE: SI NO ¿Cuál? _____
 TRATAMIENTO QUE RECIBE: _____

Tarjeta de toma de muestra



Controles y estándares del kit