



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

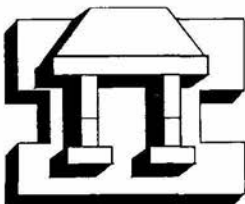
---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CAMPUS IZTACALA

DETECCIÓN DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO  
MEDIANTE EL TAMIZ NEONATAL REALIZADO  
EN LA INICIATIVA PRIVADA

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**B I O L O G O**  
P R E S E N T A  
**EMILIO AVILA DEL ROSARIO**

DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. ESTRELLA AVILA RAMÍREZ



LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA, EDO. DE MEX., 2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
IZTACALA  
JEFATURA DE LA CARRERA DE BIOLOGIA



2 de mayo del 2003

### SOLICITUD DE REVISION DE ESTUDIOS

**LIC. AMERICA LANDA ROMERO**  
**JEFA DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACION**  
**ESCOLAR.**  
**P R E S E N T E**

Por este medio comunico a Ud. Que el pasante de Biología:

**EMILIO AVILA DEL ROSARIO**

Ha concluido su trabajo de tesis titulado:

**“Detección de Hipotiroidismo Congénito Mediante el Tamiz Neonatal realizado en la  
Iniciativa Privada”**

Habiendo entregado a esta Jefatura los votos aprobatorios. Se extiende la presente a fin de que procedan los trámites pertinentes para la realización de su examen profesional.

Atentamente  
“Por mi raza hablará el espíritu”

**DR. SERGIO CHÁZARO OLVERA**  
**JEFE DE LA CARRERA**

## DEDICATORIAS

A mi familia

El presente trabajo está dedicado a mi papá Gustavo Avila Rivera, por todo el apoyo que me brindó a lo largo de la carrera, por todos sus sacrificios, pero sobre todo, por ser la persona que más amo y respeto, que además me motivó a concluir mi carrera profesional.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Estrella Avila Ramírez, por la dirección y asesoría del presente trabajo, así como sus valiosos comentarios y sugerencias que servirán para enriquecer el trabajo.

A los Revisores de tesis, Dr. Sergio Vaca, M. en C. Gloria Luz Paniagua, M. en C. Eric Monroy, Biol. Susana G.

## C O N T E N I D O

# IZT.

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	17
OBJETIVO.....	24
METODOLOGÍA.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

## RESUMEN

El hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes la edad pediátrica. El hipotiroidismo congénito (HC), es la condición clínica que se inicia en la edad neonatal, como resultado de la disminución o ausencia de la función tiroidea que se refleja en la disminución de los niveles séricos de las hormonas tiroideas y elevación de la hormona estimulante del tiroides, éste puede ser por dos tipos: a) Permanente por presentar disgenesia tiroidea que puede ser por atireósis o hipoplasia con o sin ectopia o bioquímico por dishormogénesis y b) transitorio por deficiencia de yodo, que puede ser iatrogénico o por la presencia de anticuerpos antitiroideos. Esta patología se caracteriza por originar retraso mental irreversible así como retardo en el crecimiento y desarrollo, con grave repercusión psicosocial para la familia y la comunidad .

En México, antes de la instalación del Programa de tamiz neonatal en 1988, se desconocía la frecuencia de esta patología, ahora sabemos que varía de 1: 1043 a 1:1600 nacidos vivos, lo cual nos coloca en las frecuencias más altas a nivel mundial, ante esta situación las autoridades de Salud emitieron la Norma Técnica No 321 , que ha sido legislada como ley, en la cual se indica como obligatorio hacer el Tamiz Neonatal a todo recién nacido vivo en la república Mexicana. Ante esta situación es trascendental el apoyo de la iniciativa privada, para la detección y el tratamiento de HC.

## 1. INTRODUCCIÓN

### ORIGEN DE LA GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides se origina a nivel situado entre la primera y la segunda bolsa faríngea, donde aparece un divertículo endodermal en forma de saco (el saco tiroideo) situado en la línea media de la superficie ventral de la faringe. Este saco, da origen al parénquima de la glándula tiroides, Constituye la primera derivación glandular de la faringe en el momento de su aparición, hacia el final de la cuarta semana de gestación quedando casi de inmediato bilobulado y ambos lóbulos que dan conectados por un cuello estrecho y hueco, el cual recibe el nombre de conducto tirogloso, debido a su unión con la faringe que esta situada en el punto en el que el suelo ventral de la faringe contribuye a la formación de la lengua. El conducto en forma un tallo sólido que se atrofia hacia la sexta semana: sin embargo su conexión faríngea da lugar a una fosa permanente el agujero ciego de la lengua en el vértice del surco terminal en forma de V situado sobre el dorso de la lengua.

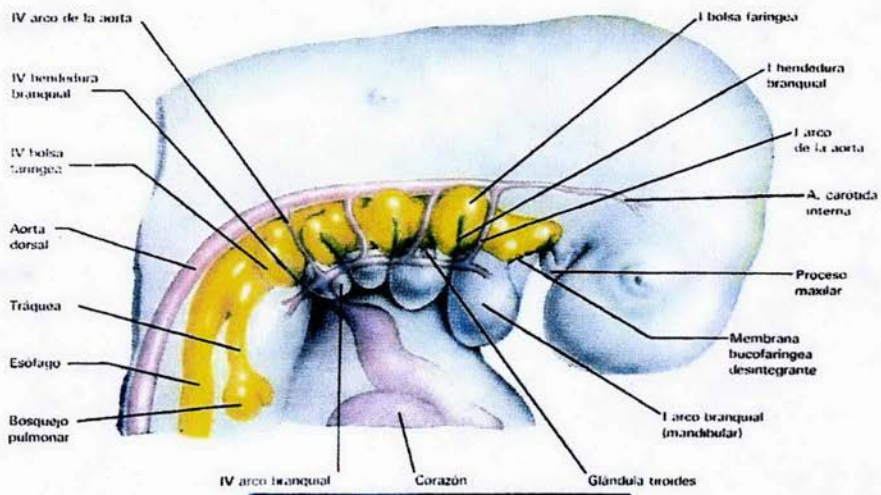
El saco del tiroides se convierte en una masa sólida de células cuando desaparece el tallo del tirogloso. Hacia el final de la séptima semana, el tiroides en desarrollo adquiere una forma de media luna se traslada a una posición situada a nivel de la traquea en desarrollo. Dicha transposición tiene lugar debido a que el tiroides queda atrás a medida que la faringe crece hacia delante. En este punto los dos lóbulos laterales de la tiroides, situados uno a cada lado de la traquea quedan

conectados en su línea media por un istmo muy estrecho de tejido en desarrollo. Durante la octava semana de desarrollo comienza la formación de los folículos tiroideos. Dichos folículos inician la producción de coloide hacia la tercera mes y, al llegar al final del cuarto los nuevos folículos se originan solo a través de la gemación y subdivisión de todos aquellos que ya están presentes. El mesénquima que rodea el primordio tiroideo se diferencia en el estroma de la glándula de la delgada capa fibroelástica propia.

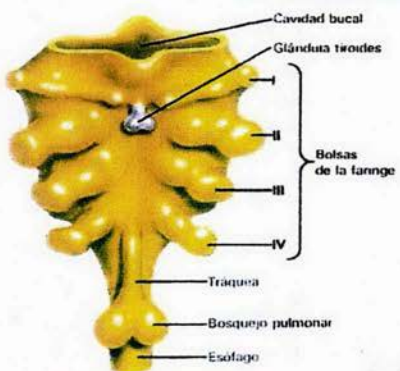
El conducto tirogloso puede persistir en forma de un tubo epitelial, abierto desde el agujero ciego de la lengua hasta el nivel de laringe, o en forma de una serie de bolsas ciegas (quistes del conducto tirogloso). Las porciones permanentes del conducto o tallo pueden dar origen a tiroides accesorios o a una fístula mediana abierta hacia el cuello, siempre que una parte del conducto tirogloso persiste al nivel del hueso hioides, pasa a través del cuerpo del hueso.

El lóbulo piramidal de presentación variable se origina a causa de la retención y crecimiento extremo inferior del tallo, dicho lóbulo piramidal puede quedar conectado al cartílago tiroideo o al hueso hioides por un ligamento o masa muscular situada normalmente a la izquierda de la línea media. El lóbulo piramidal sufre una atrofia gradual por lo cual se detecta más a menudo en niños que adultos (1)

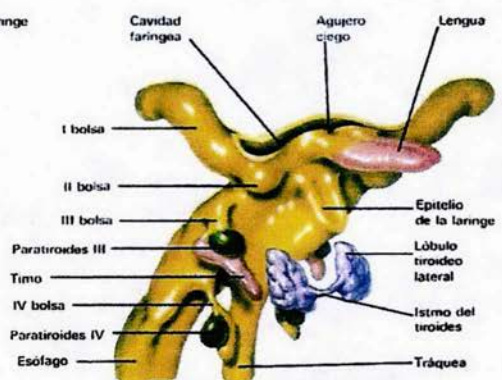




**A: FARINGE Y ESTRUCTURAS RELACIONADAS (4ª SEMANA)**



**B: FARINGE (VISTA VENTRAL) (4ª SEMANA)**



**C: FARINGE Y ESTRUCTURAS DERIVADAS (ENTRE LA 6ª Y 7ª SEMANAS)**

*F. Netter M.D.*  
© CIBA

**figura 1: desarrollo embrionario de la glándula tiroidea, faringe y estructuras relacionadas de 4ª la 7ª semana**

## ANATOMÍA DE LA GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides se localiza adelante de la traquea, a nivel del segundo y tercer anillo cartilaginoso, se mantiene en su sitio por el tejido conjuntivo laxo, tiene forma de mariposa y esta unida al centro por el istmo.

Es asimétrica debido a que el lóbulo derecho es más grande que el izquierdo. En el adulto pesa de 20 a 30 g. Pero puede variar por la edad, sitio de residencia, y contenido de yodo en la dieta, mide 3-5 cm. de largo y es de color café-rojizo.

Cada lóbulo esta muy vascularizado y recibe un amplio aporte sanguíneo de dos vasos principales; la arteria tiroidea superior que procede de la carótida y la arteria tiroidea inferior que procede de la arteria subclavia. Existe una quinta arteria denominada tiroidea media que proviene del arco de la aorta, las venas forman un plexo por de bajo de la cápsula y terminan drenando a la yugular interna, ver figura 2 (2),(3).

La tiroides recibe inervación del Sistema Simpático y Parasimpático, a partir del ganglio cervical superior y del vago respectivamente.

La unidad funcional de la tiroides es el folículo con un diámetro aprox. de 200 a 300 micras. La porción central esta formada por coloide (tiroglobulina) que es la forma de almacenamiento de la hormona tiroidea.

La tiroglobulina es una glicoproteína de peso molecular aproximado de 660,000 D contiene 125 residuos tirosilo mismos que son yodados y convertidos en Monoyodotirosina (MIT) y Diyodotirosina (DIT) acoplándose estos para dar triyodotironina y tetrayodotironina (T3y T4) respectivamente, se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso y es secretado a la luz del folículo (3),(4).

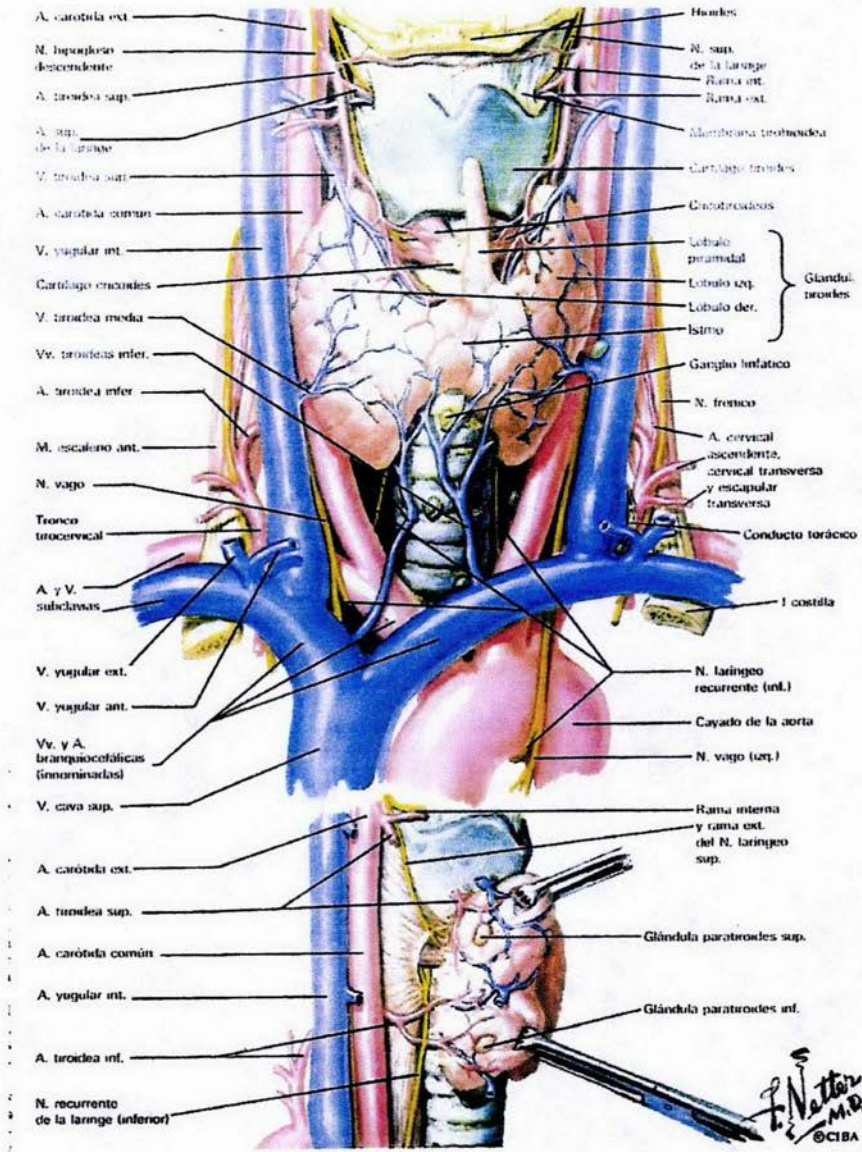


Figura 2: Irrigación sanguínea de la glándula tiroides

## SÍNTESIS TRANSPORTE Y DEGRADACIÓN Y EXCRECIÓN DE HORMONAS

Para producir cantidades adecuadas de hormonas tiroideas se necesita ingerir de 35 a 50 mg. de Yodo por año o sea aproximadamente 1mg por semana la sal de mesa está yodada contiene una parte de Yoduro de sodio por 10 000 partes de cloruro de sodio. El yoduro es absorbido a través del intestino delgado y depurado en los riñones y el tiroides; una tercera parte es concentrada por el tiroides y el resto se elimina a través de la orina.

La tiroides posee una poderosa capacidad para captar, concentrar y almacenar el yodo del organismo, el cual es ingerido como inorgánico absorbido en el intestino y transportado en plasma como yoduro :

1) Captación y transportación del yodo (bomba de yodo). El transporte de yodo al interior de la célula folicular se realiza a través de la bomba de yodo. Este mecanismo concentra 20 partes de yodo inorgánico intracelular por una parte de yodo plasmático (yodo orgánico libre), se inhibe por anoxia, esta fase puede ser bloqueada por tóxicos, los percloratos, los digitálicos, los yoduros y estimulado por la tirotrópica, probablemente para inducir la síntesis de enzimas que aumentan la capacidad de la bomba de yodo

2) Oxidación del yodo (peroxidasa). El yodo pasa a yodo molecular o yodatos por medio de la enzima peroxidasa.

3) Organificación. La yodinación de la tiroglobulina se efectúa en la interfase entre la membrana apical de la célula y el coloide folicular. Es bloqueado por las tionamidas propiltiuracilo.

4) Acoplamiento de las de las monoyodotirosinas y diyodotirosinas. La reacción de acoplamiento involucra oxidaciones de un electrón en dos grupos tirosilos y condensación de estos radicales con expulsión de alanina debido a la estructura molecular de la proteína tiroglobulina algunas tirosinas yodadas se encuentra en estrecha proximidad ello favorece la migración de un grupo yodado a otro. Formándose con ello tiroxina (T<sub>4</sub>) y triyodotironia (T<sub>3</sub>).

## IZT.

5) Proteólisis de la tiroglobulina y liberación de hormonas tiroideas el transporte de la molécula de tiroglobulina va desde el coloide a la célula folicular por endocitosis, fusionándose con los lisosomas que contienen enzimas proteolíticas, llevando a cabo la hidrólisis, liberando T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, DIT y MIT, los aminoácidos son reutilizados para la síntesis de proteína. El MIT y el DIT son deshalogenados por enzimas Yodotirosil- Desalogenasa a Tirosina y I que se reciclan. Esta enzima no afecta los residuos de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> (5), (6).



COMPUESTOS YODADOS	% EN EL SER HUMANO
Monoyodotirosina	23%
Diyodotirosina	33%
Tiroxina	35%
Triyodotironina	7%
Triyodotironina inversa	2%

Tabla 1. Distribución de compuestos yodados en el ser humano.

En la sangre el 99% de la tiroxina total está unida a 3 proteínas : Globulina transportadora de tiroxina (TGB), Prealbúmina (TBPA) y albúmina que transporta el 60, 30 y 9 %, respectivamente de la hormona circulante.

La unión de  $T_3$  a proteína es menor que la de  $T_4$  hecho relacionado con su rápido recambio en circulación.

## REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

Es necesario la presencia de TSH desde la hipófisis anterior y niveles intratiroideos de yodo. También la TSH está regulada por el nivel de hormonas tiroideas y por la presencia del factor hipotalámico neurohormonal, la hormona liberadora de tirotropina (TRH).



## MECANISMO DE ACCIONES Y EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Puesto que múltiples tejidos del organismo (hígado, corazón, riñón y cerebro), contienen nucleoproteínas no histonas que fijan  $T_3$  más que  $T_4$ ; Estos son receptores de una familia muy amplia y se presentan en 4 isoformas de (Tralfa-1 Tralfa-2, Trbeta -1 y Trbeta -2) con un sitio de unión para el ADN y otro responsable de la traslocación de la proteína receptora hacia el núcleo. Cuando se une la hormona con el receptor se estimula la transcripción del gen y la síntesis subsiguiente de proteína, produciendo así el efecto fisiológico. El receptor de  $T_3$  es único entre los miembros de la súper familia porque permanece unido a la cromatina, incluso en ausencia de la hormona ligando. Cuando el receptor no está unido a  $T_3$  se inhibe la transcripción del gen.

Las hormonas tiroideas unidas a proteínas son metabólicamente inactivas, la forma activa es la forma libre y por medio del radioinmunoanálisis (RIA) los valores son:  $T_4$  1.5 a 40 ng/100ml (20 a 50 nmol/L);  $T_3$  160 a 600 pg /100 ml, mientras que la cantidad (concentración) total de  $T_3$  y  $T_4$  séricas en sujetos normales es de 4.5-13  $\mu$ g /100 ml (60-170nmol/L) y 50 a 200 ng/100ml (0.6-3.6nmol/L), respectivamente.

El 20% de la  $T_3$  circulante proviene de tiroides y el resto de la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$  (hígado y riñón principalmente) a través de mecanismos de desyodación.

Además de la producción de  $T_3$  se produce triyodotironina reversa  $T_3$  R que es biológicamente inactiva, en condiciones normales la desyodación hacia esta última

predomina pues el 50% de la  $T_4$  se metaboliza por esta vía. En condiciones fisiológicas como la fetal y patológicas como el ayuno, enfermedades crónicas y agudas no tiroideas después de la administración de esteroides, propanolol, esta vía se acentúa aumentando  $T_3$  R y disminuyendo  $T_3$  .

Una pequeña fracción de  $T_4$  se metaboliza a través de mecanismos de descarboxilación y desaminación identificándose al ácido yodotiroacético (Tetrac) y el ácido triyodotiroacético (triac) como producto de estas vías.

La vida media de la tiroxina es de 6 a 7 días, en el mixidema puede ser de 9 a 10 días. Como sitio de degradación de estas hormonas esta el hígado conjugándose con ácido glucurónico y sulfúrico mediante el grupo OH fenólicos y se escreta por bilis: existe circulación enterohepática pues se libera por hidrólisis en el intestino y se reabsorben. Una parte del material conjugado llega al colón, sin cambios ahí se hidroliza y se elimina en compuestos libres por las heces.

En el hombre aproximadamente del 20 al 40 % de la tiroxina se elimina con las heces.



## EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIORIDEAS

Para mantener normales todas las funciones orgánicas, se requiere de niveles adecuados de hormonas tiroideas. Los efectos de las hormonas tiroideas son los siguientes: 1) Regulación del crecimiento y desarrollo, 2) Efecto calorigénico, 3) Efecto metabólico y 4) Inhibición de la secreción de tirotrófina (TSH) por la hipófisis.

Los cambios metabólicos inducidos por las hormonas tiroideas se refieren a cambios funcionales y estructurales. Las acciones dependen de la presencia de la hormona y son observados en forma casi inmediata; los efectos no requieren la presencia de la hormona, tiene un periodo de latencia y se consideran consecuencia de las acciones.

Las acciones se ejercen sobre procesos y sistemas metabólicos preexistentes (enzimas), cambiando su dirección, actividad, velocidad, etc.

Los efectos requieren nueva síntesis proteica (de novo) y son en consecuencia más lentos, pero también más duraderos.

En el primero ejercen sus efectos sobre la síntesis de proteínas, papel importante en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) una manifestación de la deficiencia de estas hormonas es el Hipotiroidismo congénito y la frecuencia es de 1:1,600 nacimientos.

En cuanto al efecto calorigénico se valora por el consumo de oxígeno. El corazón, diafragma, hígado, riñón son marcadamente estimulados por la tiroxina, pero los ovarios y el útero no parecen responder. La respuesta calorigénica esta

acondicionada por muchos factores, como la edad avanzada y el bloqueo adrenérgico que se asocian a una actividad disminuida.

Así tenemos que actúan a nivel de:

#### Calorigénesis

Favorece la glucólisis y consumo de  $O_2$  alteración de la relación  $ATP/O_2$ .

#### Metabolismo de vitaminas

Participan en la síntesis de Vitaminas A, a partir de caroteno. Inhibe la fosforilación de tiamina y aumenta la demanda de otros componentes del complejo B.

Favorece el crecimiento y diferenciación celular estimula el crecimiento somático, maduración del sistema nervioso y la osificación epifisiaria.

#### En el sistema nervioso central

Es esencial en el desarrollo, la maduración neuronal, modulación, velocidad, la conducción-exactibilidad y regulación de patrones conductuales.

#### En el metabolismo de los carbohidratos

Aumenta la absorción y utilización de glucosa, en la glucógenolisis y degradación de insulina.

#### En el metabolismo de lípidos

Aceleran síntesis, la degradación y excreción biliar de colesterol, así como otros ácidos biliares.

En el metabolismo proteico

Participa en el anabolismo y catabolismo.

En el metabolismo muscular

Inhibe la conversión de creatinina a fosfocreatinina que es la principal fuente de energía muscular.

En el metabolismo hidroeléctrico

Participa originando aumento de filtración glomerular y la diuresis de sodio extracelular.

En el sistema cardiovascular

Tiene efecto cronotrópico sinérgico con catecolamina.

En el sistema hematopoyetico

Participan en la síntesis de hemoglobina, en la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.

Aparato gastrointestinal–Hígado

Regulan velocidad de transito intestinal, depleción de glucógeno hepático

En la función hipofisiaria

Participan en la síntesis y secreción de hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante y prolactina.

### Función gonadal

Forman parte del complejo galactopoyetico, necesarias para función gonadal-reproducción normal (7).

Por ultimo la secreción excesiva de hormonas puede producir cambios llamativos como el bocio toxico difuso(Enfermedad de Graves) caracterizado por tirotoxicosis y oftalmopatia , hoy considerado un trastorno de la inmunorespuesta. En el caso de la deficiencia de hormonas puede manifestarse a cualquier edad. En el adulto es hipotiroidismo primario o mixedema cuando es severo.

## 2. ANTECEDENTES

El hipotiroidismo congénito (HC), es la enfermedad endocrina más frecuente en la edad pediátrica, condición clínica que se inicia en la edad neonatal, como resultado de la baja concentración de hormonas tiroideas circulantes. Puede ser por dos tipos de alteración a) por disgenesia tiroidea (atiroxis, hipoplasia y ectópica) o por alteraciones bioquímicas (dishormogénesis). Esta enfermedad se caracteriza por originar daño neurológico irreversible que se manifiesta como retraso mental además de alteraciones en el desarrollo y crecimiento (8)

Estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones del mundo han revelado que la deficiencia de yodo en la dieta, constituye uno de los principales factores en la etiología del HC, por lo cual se ha considerado que el HC puede ser un indicador de la deficiencia de yodo en una región determinada (9). Otro de los factores señalados es el factor inmunológico como los anticuerpos anti-microsomales, anticuerpos anti-receptor de TSH y anti-tiroglobulina sin embargo las publicaciones que apoyan esta propuesta no llegan a una conclusión que apoyen este factor. Así tenemos que en 1960 Blizzard y Sutherland sugirieron que la autoinmunización materna pudiera ser una de las causas probables de la aplasia tiroidea de sus hijos (9)(10). Estos hallazgos fueron confirmados por Ginsberg y col. Ya que encontraron anticuerpos bloqueadores de los receptores de la TSH (bloqueadores de crecimiento de tiroides), en el suero de 34 madres de niños con HC, (11).

Así mismo, Trostsenburg y col. demostraron la presencia de anticuerpos contra el antígeno del así llamado "segundo coloide" en los niños con HC y en las madres de estos., estos hallazgos que se repitieron en los estudios de seguimiento por 3 a 5 años, fue positivo 49% de las madres y el 29% de los niños con HC, en el cual concluyen que la respuesta autoinmune se presenta tanto en la madre como en el niño con HC, la cual persiste por varios años (12).

Los anticuerpos antitiroglobulina se han encontrado más frecuentemente en niños con hipotiroidismo transitorio (12). Su frecuencia es baja como lo ha reportado Dussault y col. quien encontró que solo en uno de los 104 pacientes con HC, la prueba para anticuerpos fue positiva (14). La frecuencia de otros anticuerpos como los tirotoxicos y los antimicrosomales ha sido variable por lo cual se ha considerado que estos no están relacionados con el hipotiroidismo permanente(8).

El estudio de los recién nacidos para la identificar los errores del metabolismo, se inicio en 1920 con los estudios de Garrol (8). Así tenemos que la primera enfermedad descrita fue la fenilcetonuria en 1934, identificada en forma temprana en la infancia mediante el análisis de la orina con cloruro férrico, El Dr. Robert Guthrie (1916 -1995), pionero del tamiz metabólico, ante el nacimiento de su segundo hijo afectado con retraso mental y el descubrimiento tardío de fénilcetonuria en una sobrina, decidió reorientar su labor e intentar modificar las pruebas de inhibición competitiva, trabajó en investigaciones sobre el exceso de metabolitos en la sangre llegando a un sistema semicuantitativo de fenilalanina con una precisión suficiente para la vigilancia de los niños afectados a partir de muestras de suero recogidas sobre tiras de papel demostrando que estas sustancias podían ser determinadas en la sangre total.

En 1963 Guthrie y col. publicaron un método rápido para el diagnóstico de errores congénitos de metabolismo en la etapa perinatal (13). sus resultados dieron origen al desarrollo de metodologías basadas en la determinación en gota de sangre de sustancias que se encuentran en exceso en la sangre por falta de enzimas que las transformen o de hormonas como los trabajos realizados por investigadores de Canadá, Estados Unidos y Suiza quienes analizaron poblaciones muy amplias de recién nacidos de esta forma se dio origen al tamiz neonatal, para detectar alteraciones congénitas del metabolismo, cuyas consecuencias se pueden evitar si se establece el diagnóstico y tratamiento en las primeras semanas de vida del recién nacido, en esta forma se establece la prevención del retraso mental originado por enfermedades como el hipotiroidismo y fenilcetonuria (14).

El diagnóstico de las alteraciones de la glándula tiroides se realizaba por métodos químicos como la determinación de yodo proteico, yodo unido a la proteína y el diagnóstico clínico, debido a las manifestaciones tardías del hipotiroidismo el diagnóstico definitivo se establecía tardíamente cuando el daño neurológico por la falta de hormonas tiroideas ya estaba bien establecido.

La determinación de TSH en gota de sangre para detectar HC fue desarrollado por Robert Mac Creudy 1973 en esta forma se establece el programa de tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito en Canadá, por su parte Dussault en 1975 instaura el programa de tamiz en Estados Unidos (13),(14). En 1975 desarrollo el método para la determinación de T4 en gota de sangre recolectada en papel filtro.

Por otro lado Rosalind Yalow y A. Berson, Desarrollaron un método por competencia marcando un anticuerpo con un isótopo radiactivo con el cual se podía determinar con mayor sensibilidad la insulina, en esta forma se dio origen al radioinmunoanálisis (RIA), (16). Inicialmente su aplicación fue para determinar la vida media de la insulina, y posteriormente se aplicó para el análisis de otras hormonas, polipeptídicas, esteroideas y tiroideas, es el método base o estándar de oro para el desarrollo de numerosas metodologías (17).

En la década de los 70' en diferentes partes del mundo se inició el desarrollo de un método para determinar a la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en gota de sangre recolectada en papel filtro, esta metodología ha sido continuamente perfeccionada con el objeto de aumentar su sensibilidad y especificidad con la experiencia de buenos resultados observados en los diferentes programas para la detección de los errores innatos del metabolismo. Posteriormente se desarrolló un método similar para cuantificar la tiroxina en gota de sangre con el objeto de optimizar los recursos para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Los niveles normales de TSH en gota de sangre recolectada en papel filtro considerados como valor de referencia han sido reportados por los diversos Programas con el análisis de miles de niños tanto en Estados Unidos de Norte América, Canadá, Europa y Japón en los cuales se señala que si la muestra es tomada en el momento del nacimiento del cordón umbilical el valor es de 0-50  $\mu$ UI/ml. y cuando la muestra es tomada en el talón del bebé el valor de referencia es de 0-25  $\mu$ UI/ml. (18),(19).

Estos valores de referencia han sido tomados como base en el Laboratorio de Estudios Perinatales. Así tenemos que si un resultado se encuentra por arriba de



estos valores de referencia, este resultado se debe de confirmar en una segunda muestra, con el objeto de eliminar cualquier factor de error (18).

En México, el Programa de Tamiz Neonatal, se inició en 1975, en el Instituto Nacional de Pediatría en el Departamento de Medicina Nuclear en colaboración con la Unidad de Genética de la Nutrición del Instituto de Biomédicas de la UNAM. Los primeros estudios fueron para la determinación de TSH Neonatal en gota de sangre para la detección de hipotiroidismo congénito (HC), en los inicios del Programa Nacional de Prevención de del Retraso Mental de Origen Metabólico, la determinación de TSH Neonatal se realizó por RIA, posteriormente se cambio por el método inmunoradiométrico (IRMA), en el momento actual se usa el método inmunofluorométrico (IFMA). Todas estas metodologías poseen una buena sensibilidad para los propósitos de los Programas de detección del HC.

A nivel nacional, en 1986 se inició un Programa piloto en Hospitales de la Secretaría de Salud, en Hospitales del ISSSTE; IMSS y en diferentes Estados de la República Mexicana (20).

Los primeros resultados del Programa Piloto, señalan la alta frecuencia del HC es de 1:1720 nacidos vivos, con estos datos la Secretaría de Salud emite la Norma Técnica Numero 321 publicada el 22 de septiembre de 1988, en el Diario Oficial de la Federación, en la que se indica que es de observancia obligatoria la realización de la prueba de Tamiz Neonatal a todos los niños nacidos vivos en la Republica Mexicana, misma que fue aceptada como ley el 22 de septiembre de 1995 (19),(20),(21),(22).

Con la realización del Programa Nacional de Prevención de del Retraso Mental de Origen Metabólico, se tuvieron los primeros conocimientos sobre la frecuencia

del hipotiroidismo congénito en nuestro país, la cual es una de las más altas en el mundo, en el trabajo de tesis de Especialidad en Pediatría Médica realizada por Robles estudió 5,790 recién nacidos vivos, encontró una frecuencia de 1 :2,790. que es alta debido a que la población estudiada es pequeña (23), por otro lado en otro trabajo de tesis para especialidad en Pediatría Médica realizada por López estudio a 7,930 recién nacidos , encuentra una frecuencia de 1 :4,500 (24), sin embargo Soto en su tesis de Especialidad en Pediatría Médica es de 1 :1,600 (25). La variabilidad en la frecuencia reportada por estos autores probablemente se debe a que las poblaciones estudiadas son pequeñas lo cual podría sesgar resultados, Tomando como base los datos reportados por el Programa de Tamiz Neonatal para Detección del retraso mental la frecuencia de HC en la República Mexicana es del orden de 1: 1,500 a 1: 1,600 nacidos vivos, la cual es mayor a la observada en otros países de Europa como en Norte América y en Japón que varía de 1: 4.000 -1: 7.000 (22),(26).

Ante la alta frecuencia del hipotiroidismo congénito reportado por el Programa Nacional de Prevención de del Retraso Mental de Origen Metabólico y la imposibilidad de cubrir a toda la población ya que un alto porcentaje de niños nacen en hospitales de la iniciativa privada, los cuales no están incluidos en el Programa Nacional. Con esta situación y con el objetivo de cubrir a una mayor población de niños a nivel nacional además de cumplir con la indicación de la Ley de Salubridad Norma Oficial Mexicana –007-SSA2-1993 señala que es de observancia obligatoria la realización del Tamiz Neonatal a todos los niños en la República Mexicana (19),(23).

El Laboratorio de Estudios Neonatales, en 1986 inició la realización de tamiz neonatal que incluye la determinación de TSH Neonatal por el método de RIA, tecnología que fue actualizada por el método IRMA en gota de sangre recolectada en papel filtro.

### 3. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito mediante el tamiz neonatal CON LA DETERMINACIÓN DE TSH NEONATAL EN PAPEL FILTRO en un laboratorio de la Iniciativa privada que realiza el tamiz neonatal

#### CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Retrospectivo, Transversal, Observación al, Clínico

#### 4. MATERIAL Y METODOS

Los resultados de TSH Neonatal, se obtuvieron en las muestras de sangre recolectadas en papel filtro S&S 903, tomadas a las 24 y/o 48 horas de vida del niño.

Las toma de muestra se obtuvieron por punción del talón, la determinación de la TSH Neonatal fue realizada mediante el método inmunoradiométrico (IRMA). El Valor de referencia para ésta metodología es de 0 a 25  $\mu\text{UI/ml}$ . para la toma de talón y de 0 – 50  $\mu\text{UI/ml}$ . para la toma de cordón umbilical.

Se revisaran los archivos de los resultados de la determinación de TSH Neonatal realizados de 1986 a 2002 de un laboratorio de la Iniciativa privada (Laboratorio de Estudios Perinatales)

El análisis estadístico se realizara mediante cálculo de frecuencias y porcentajes. La frecuencia hipotiroidismo congénito se calculará como él numero total de recién nacidos tamizados en dicho periodo de tiempo (tasa de incidencia), multiplicada por 10.000 (26),(27).

## 5. RESULTADOS

Se revisaron los archivos del Laboratorio de Estudios Perinatales de Febrero de 1986 al mes de abril del 2002, un total de 184,723 recién nacidos vivos se les realizó el Tamiz Neonatal que incluye la determinación de TSH Neonatal y el análisis de aminoácidos. Se observó que en 177 niños el resultado de la TSH Neonatal se encontró por arriba del valor de referencia 0-25  $\mu\text{UI/ml}$ , este resultado se confirma por la realización de una segunda determinación de la TSH neonatal, en esta forma estos valores se consideran casos positivos a Hipotiroidismo Congénito, estos resultados dan una frecuencia de esta patología de 1:1,043 con una distribución de 1 a 24 casos por año que corresponde al 0.1% del total de la población analizada, como se muestra en la Tabla 1

La edad de la toma de la muestra vario del momento del nacimiento ( toma del cordón umbilical) a las 72 hrs. de vida. Por lo cual se formaron dos grupos. Grupo 1 (muestras tomadas del talón), Grupo 2 (muestras tomadas del cordón umbilical).

Para la interpretación de los resultados se tomo como base el valor de corte usado por el Laboratorio de Estudios Perinatales, valor relacionado con los Valores de Referencia Internacional así tenemos que para las muestras tomadas en el talón a las 24, 48 o 72 hrs. el valor de corte es 0-25  $\mu\text{UI/ml}$ , para las muestras de cordón umbilical es de 0-50 $\mu\text{UI/ml}$

Del total de las 184,680 muestras tomadas del talón en 184,512 el resultado de la TSH neonatal se encontró por debajo del valor de corte 0-25  $\mu\text{UI/ml}$  con un valor promedio de 12.91  $\mu\text{UI/ml}$ . SD  $\pm$  8.61. Y en las 168 muestras restantes los niveles de TSH fueron superiores al valor de corte como se muestra en la Tabla 2,3.

Del total de las 43 muestras tomadas del cordón umbilical en 34 de ellas el resultado de TSH Neonatal se encontró por debajo del valor de corte 50  $\mu\text{UI/ml}$  con un promedio de TSH 36.25  $\mu\text{UI/ml}$ . SD  $\pm$  4.94, y en 9 los niveles de TSH neonatal fueron superior al valor de corte como se detalla en la Tabla 4,5.

Los casos positivos para hipotiroidismo congénito en las muestras tomadas del talón corresponden al 0.08% del total con un valor promedio de TSH Neonatal de 162  $\mu\text{UI/ml}$ . SD  $\pm$  121.30 Tabla 6. Los resultados positivos para hipotiroidismo congénito en las muestra tomadas en el cordón umbilical fue de 0.02% con un valor promedio de TSH Neonatal de 150  $\mu\text{UI/m}$ . SD de  $\pm$  106.54, es importante considerar que el tamaño de la muestra es pequeño solo 43 casos, por lo cual estos datos se deben tomar con reserva como se muestra en la Tabla 7.

El análisis de todos los resultados dan una tasa de incidencia de 9.5:10, 000. neonatos vivos analizados, en el Distrito Federal y Área Metropolitana y algunos municipios del Estado de México.

Esta claro que la frecuencia de casos positivos a Hipotiroidismo Congénito se incrementa cuando el número de muestras es mayor como se muestra en la Tabla 1, sin embargo por el numero de niños tamizados por año que es bajo, y no se puede hablar de una frecuencia anual, por lo tanto la frecuencia real obtenida en

este estudio es de 1:1,043, que esta en concordancia con lo reportado por El Programa de Tamiz Neonatal para la Detección del Retraso Mental de Origen Metabólico y otros estudios(28).(29).



Tabla 1 Distribución anual de niños tamizados por año, número de casos positivos para hipotiroidismo congénito y frecuencia.

AÑOS	NUMERO DE NIÑOS TAMIZADOS POR AÑO	NIÑOS POSITIVOS PARA HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DETECTADOS	FRECUENCIA
1986	3, 172	1	1: 3, 172
1987	5, 661	1	1: 5, 661
1988	13, 552	4	1: 3, 380
1989	11, 438	11	1: 1, 039
1990	14, 896	11	1: 1, 354
1991	16, 870	17	1: 922
1992	19, 136	9	1: 2, 126
1993	19, 537	17	1: 1, 149
1994	16, 602	24	1: 691
1995	7, 370	5	1: 1, 474
1996	7, 887	11	1: 717
1997	5, 464	3	1: 1, 821
1998	8, 300	13	1: 638
1999	10, 261	8	1: 1, 282
2000	11, 205	8	1: 1, 400
2001	11, 186	22	1: 508
2002	2, 206	12	1: 183
1986-2002	184, 723 ( 100%)	177 (0.1%)	1: 1, 043



**IZT.**

Tabla 2 Valores promedio por abajo del valor de corte 0-25  $\mu\text{UI/ml}$  en las muestras tomadas del talón.

MUESTRAS TOTALES	VALOR PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR
<b>184512</b>	<b>12.91<math>\mu\text{UI/ml}</math></b>	<b>SD <math>\pm</math> 8.61</b>

Tabla 3 Distribución en casos positivos para hipotiroidismo congénito y la concentración de TSH neonatal. En las muestras tomadas del talón.

<i>RANGO DE TSH NEONATAL</i>	<i>NÚMERO DE CASOS</i>	<i>PORCENTAJE</i>
25-49 $\mu\text{UI/ML}$	68	40.47 %
50- 99 $\mu\text{UI/ML}$	25	14.88 %
100- 149 $\mu\text{UI/ML}$	7	4.16 %
150- 199 $\mu\text{UI/ML}$	13	7.53 %
> 200 $\mu\text{UI/ML}$	55	32.73 %
<b>TOTAL</b>	<b>168</b>	<b>100 %</b>

Tabla 4 Valores promedio por abajo de valor de corte 0-50  $\mu\text{UI/ml}$  en las muestras tomadas del cordón umbilical.

MUESTRAS TOTALES	VALOR PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR
<b>34</b>	<b>35.79<math>\mu\text{UI/ml}</math></b>	<b>SD <math>\pm</math> 4.94</b>

Tabla 5 Distribución de casos positivos para hipotiroidismo congénito y la concentración de TSH neonatal en las muestras tomadas del cordón umbilical.

RANGO DE TSH NEONTAL	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
20- 29 $\mu\text{UI/ML}$	3	6 % NEGATIVO
30- 49 $\mu\text{UI/ML}$	31	72 %
50- 99 $\mu\text{UI/ML}$	5	11 % POSITIVO
> 200 $\mu\text{UI/ML}$	4	9 %
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

Tabla 6 Casos positivos para Hipotiroidismo Congénito con TSH >0-25  $\mu\text{UI/ml}$  en las muestras tomadas del talón

MUESTRAS TOTALES	VALOR PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	DEL TOTAL DE MUESTRAS 184680
168	162 $\mu\text{UI/ml}$	SD $\pm$ 121.30	0.08 %

Tabla 7 Casos positivos para hipotiroidismo Congénito con TSH >0-50  $\mu\text{UI/ml}$  en las muestras tomadas del cordón umbilical

MUESTRAS TOTALES	VALOR PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	DEL TOTAL DE MUESTRAS TOMADAS 43
9	150 $\mu\text{UI/ml}$	SD $\pm$ 106.54	0.02 %

## 6. DISCUSIÓN

En base a la información proporcionada por Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, en el Distrito Federal la tasa de nacimientos por año es de 200,000 niños vivos (30) y la cobertura para la atención de la Mujer durante el embarazo y puerperio del recién nacido, por las instituciones del sector salud solo cubren los siguientes porcentajes (IMSS 38.79%, ISSSTE 4.3%, SSA 15.76%, OTRAS INSTITUCIONES DE GOBIERNO 9.6%) (29),(30), cobertura que es incompleta para el número de nacimientos ya que el 30% restante debería de estar cubierto por otras instituciones.

Por lo tanto es de vital importancia el apoyo de las instituciones de la iniciativa privada para la detección de enfermedades que originan retraso mental como el Hipotiroidismo Congénito, así lo demuestran los resultados motivo de esta investigación en la cual se encontró que aproximadamente se cubre el 6% de los niños nacidos vivos en el Distrito federal y Área metropolitana.

De acuerdo con el número de nacimientos cubiertos por el Programa de Tamiz Neonatal para Detección del Retraso Mental de Origen Metabólico, se estima que la cobertura es amplia sin embargo es incompleta debido a que el 30% esta descubierta y la misma debe estar cubierta por la iniciativa privada y los datos del Programa de Tamiz Neonatal para la Detección del Retraso Mental de Origen Metabólico no esta considerada en la determinación de la frecuencia de HC. en el DF. Y Área Metropolitana.

Si consideramos que las frecuencia reportadas por algunas instituciones que aplican en forma rutinaria el Programa de Tamiz Neonatal para la Detección de Hipotiroidismo congénito es de 1:1,1612<sup>29</sup>, y si le agregamos la observada en la iniciativa privada como los resultados de este análisis da una frecuencia de 1:1,043, el promedio sería de 1:1,321, resultado que no cambia en forma importante la alta frecuencia del Hipotiroidismo Congénito en nuestro país.

Por lo cual es importante considerar que todas las Instituciones de Iniciativa Privada deben aplicar la Norma Técnica # 321, para cubrir el mayor porcentaje de niños, no cubiertos por las Instituciones del Sector Salud.

Estos resultados nos confirman la alta frecuencia del H. C. en nuestro país que puede ser debido al deficiente aporte de yodo en el alimento de un alto porcentaje de la población esto se traduce en la baja ingesta de alimentos como el pescado que aporta una buena cantidad de yodo.

## 7. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que la prevalencia de hipotiroidismo congénito en este estudio es de 1: 1.043 que es superior a la reportada por otros autores 1:1612<sup>28</sup>. Por tanto para conocer la frecuencia real, se deberían de conjuntar los resultados obtenidos en el Programa Nacional y los de otras instituciones publicas y privadas.

No obstante que aun no se conoce la frecuencia real de hipotiroidismo congénito en nuestro país esta es mas frecuente que la reportada en Estados Unidos América, Canadá, Japón y algunos países de América Latina. Las causas de que esta enfermedad sea más frecuente en nuestro país podría estar relacionado a la deficiencia de yodo en algunas zonas de la Republica Mexicana, y la baja ingesta de alimentos ricos en yodo

El conocimiento de estos datos y la obligatoriedad del tamizaje neonatal permitirá detectar en forma oportuna un mayor numero de casos de hipotiroidismo congénito e iniciar el tratamiento oportuno antes de que se establezcan las lesiones neurológicas, si se aplican estas medidas podremos estar a la vanguardia en la prevención del retraso mental por este padecimiento endocrinológico y mejorar la calidad de vida de estos pacientes .

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. F. H. Netter, 1988. Colección ciba de ilustraciones medicas, Tomo IV , Ed. Salvat México.
2. Lesson MD, PHD. , C. R. Leeson MD. PHD . Anthony A. Paparu, PHD. 1988. Atlas de histología. Ed. Interamericana MCGRAW-HILL.
3. Hart. IR. , RW Newton . 1987 Endocrinología. Ed. Manual moderno de medicina.
4. Willians W. Baltimor /London .Legman 1975 .Desarrollo humano normal y anormal .Ed. Embriologic Medical.
5. Fitzgerlad MJD. 1997. Embriología Humana .Ed. Manual moderno de medicina SA de CV.
6. Malacara JM. 1997 Fundamentos de endocrinología. Cáp. 5 Tiroides Ciencias y cultura Latinoamericana.
7. Endocrinología. Scientfic Ameritan Inc. Editora científica médica Latinoamericana 5(4) :1-29, 1995.



8. Dussault. J.H. Mitchell, M.L. Lafranchi S. & Murphy W. H. IN: G.N. Burrow & J.H. Dussault (EDS): Neonatal Thyroid Screening. Raven Press New York. 1980.
9. Blizzard RM. Landing BH. Petit MD. West CD. Maternal autoimmunization as a possible cause of athyrotic cretinism. N Engl J. Med. 1960;263:327- 36.
10. Sutherland 3M. Elserborn VM. Burker RL. Skillman TB. Benson 3T. Faliat nomgoitritus cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody. N. Engl J. Med 1960.
11. Ginsberg J. Walfish P.G. ChopraIJ Cord blood reverse T3 and Hypotiroid newborns J. Endocrinal Invest 1978: 1 73-77.
12. Dussault JH. Letarte J. Guyda H. Laberge C, Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid detected boht in patient and his mother. Clin Endocrinal 1974; 22:745-75.
13. Guthrie R, Susi A. simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants: Pediatrics 1963; 32:338

14. Dussault JH. Lamberg C. Thyroxine (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay: A screening method for neonatal hypothyroids. *Union Med Can* 1973; 102:206.

15. Dussault JH. Columb P. Laberg J. Guayada H. Khoury KL: Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism: *J pediatrics* 1975.

16. Yalow RS. Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man, *J. Clin Chem.*, 1957, 21:5:3670.

17. Yalow SR. Radioinmunoensayo: Una prueba para las estructuras finas de sistemas biológicos. *Science*; 200: 1236-1245, 1978.

18. Fisher D. Dussault JH. Foley JR. Kleint AH. Lafranchi PR. Larsen ML. Mitchell ML. Murphy WH. Walfish PG. 1979 Screening for congenital hypothyroidism. Results of screening one million North America Infants. *J. Pediat.* 94:700 - 723.

19. Secretaría de Salud, Norma Técnica número 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Diario Oficial de la Federación*, Publicado el 22 de septiembre 1988. pp. 88-90.

20. Subsecretaría de servicios de salud (SSA) coordinación de la investigación científica (UNAM), Guía para la prevención del retraso mental producido por

hipotiroidismo congénito, toxoplasmosis, congénita activa y fenilcetonuria México DF: SSA y UNAM; 1988.

21. Atención ala mujer durante el embarazo, parto y perpurio y del recién nacido, criterios y procedimientos para la prestación de servicios. Diario Oficial de la Federación, 6 de enero 1995.

22. Velásquez. A. Vela-Amieva. M. W Naylor E. 2000. Resultados del tamiz neonatal ampliado como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. Rev. Méx. Pediatría. 67 (5) 206-213.

23. Robles C. J. Frecuencia y control de niños con hipotiroidismo congénito. Tesis Especialidad en Pediatría Médica, Facultad de Medicina UNAM.

24. López NL. Zavala M. Mendoza D. Rodríguez Z. Medina M. Maby E. Camacho L. 1999. Identificación de hipotiroidismo congénito en un hospital general mediante tamiz neonatal. Rev. Méx. Pediatría: 65.

25. Soto R. M.1998. Análisis de los posibles factores participantes en la fisiogenia del hipotiroidismo congénito en niños Mexicanos. Tesis Especialidad en Pediatría Médica, Facultad de Medicina. UNAM.

26. Domici R. Carducci C. Antonozzi I. 1986. Evaluation of the analysis of neonatal thyroid-stimulating hormone in dried blood spots. Science Tools, Vol. 33: 2.

27. Eland-Jonhoso RC; Definition of rates: some remarks on their use and misuse, Am J Epidemiol. 1975; 102:267-271.

28. Velásquez A.1998. El nuevo tamiz neonatal : una revolución en la pediatría preventiva . Bol Hosp. Infant Méx ;55:311-13

29. <http://www.SSA.gob.mx>

30. <http://www.inegi/HTLM>