

IMPACTO DE LA PRUEBA DE TAMIZAJE NEONATAL TSH EN LAS ALTERACIONES NEUROLOGICAS EN LOS NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

Luisa Fernanda González Otero ¹, Marcelo Enrique Mendoza Barriga¹, Diana Carolina Parodi Ayala ¹,
Rafael León Quintero ².

1. Estudiante del programa de Medicina de la Universidad Simón Bolívar- Sede Barranquilla/Atlántico.
2. Médico cirujano, especialista en gerencia en salud y seguridad social.

RESUMEN

Objetivo: determinar el impacto de la prueba de tamizaje neonatal TSH en las alteraciones neurológicas en los niños con hipotiroidismo congénito.

Métodos: Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de publicaciones en español e inglés utilizando las bases de datos Scielo, Redalyc, Uptoday, y Elsevier, incluyendo términos como: Hipotiroidismo Congénito, Tamizaje neonatal, manifestaciones neurológicas de hipotiroidismo congénito, detección temprana, tratamiento oportuno. Para la selección de los estudios se incluyeron publicaciones tipo Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios observacionales. La calidad de los artículos se evaluó por PRISMA (revisiones sistemáticas y meta-análisis), CONSORT (ensayos clínicos), y STROBE para estudios observacionales.

Resultados: Se identificaron 37 artículos que cumplieron con los requisitos preestablecidos, donde se encontró que el pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento de la enfermedad. Por esta razón, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal en todo el mundo para la detección oportuna de esta patología.

Conclusiones: El reconocimiento del hipotiroidismo congénito al momento del nacimiento de los niños, es de vital importancia, porque permite la detección temprana y el tratamiento oportuno de las complicaciones que acarrea esta enfermedad, una de las más importantes son las manifestaciones neurológicas, Por esta razón, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal en todo el mundo, pues, el pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio del tratamiento.

Palabras claves: Hipotiroidismo congénito, tamizaje THS, alteraciones neurológicas, detección temprana, tratamiento oportuno.

IMPACT OF THE TSH NEONATAL SIZE TEST ON NEUROLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH CONGENIC HYPOTIROIDISM.

ABSTRACT

Objective: to determine the impact of the TSH neonatal screening test on neurological alterations in children with congenital hypothyroidism.

Methods: A literature search of publications in Spanish and English was carried out using the Scielo, Redalyc, Uptoday, and Elsevier databases, including terms such as: Congenital Hypothyroidism, Neonatal Screening, Neurological manifestations of congenital hypothyroidism, early detection, timely treatment. For the selection of the studies, systematic publications, clinical trials, clinical practice guides, observational studies were included. The quality of the articles was evaluated by PRISMA (systematic reviews and meta-analysis), CONSORT (clinical trials), and STROBE for observational studies.

Results: 37 articles were identified that met the pre-established requirements, where it was found that the prognosis of neurological development is inversely related to the age of diagnosis and onset of treatment of the disease. For this reason, neonatal screening programs have been developed worldwide for the timely detection of this pathology.

Conclusions: The recognition of congenital hypothyroidism at the time of the birth of children is of vital importance, because it allows the early detection and timely treatment of the complications that this disease causes, one of the most important are the neurological manifestations, For this reason, neonatal screening programs have been developed worldwide, since the prognosis of neurological development is inversely related to the age of diagnosis and treatment initiation.

Keywords: Congenital hypothyroidism, THS screening, neurological alterations, early detection, timely treatment

1. INTRODUCCIÓN.

El hipotiroidismo congénito (HC) es una endocrinopatía definida como un desorden congénito del metabolismo de la glándula tiroidea, caracterizado por una baja producción de las hormonas tiroideas, de la hormona estimulante del tiroides o de la hormona estimulante de la Tirotropina (TSH o TRH respectivamente).¹

Esta es una de las causas prevenibles más comunes del retraso mental si es diagnosticado a tiempo al momento de nacer realizando la prueba de tamizaje TSH ya que rara vez se podrá diagnosticar por la sintomatología clínica en un recién nacido. Para dicho diagnóstico precoz se han definido estrategias a nivel mundial basadas en la detección al momento de nacer realizando prueba tamiz con sangre de cordón umbilical lo cual ha tenido resultados favorables. Colombia no ha sido ajena a lo anterior y a través de legislación en el sector salud hizo obligatoria dicha prueba mejorando la detección pero sin alcanzar el cien por ciento por causas no bien definidas y que ameritan investigación. En consecuencia se considera que se deben realizar

investigaciones al respecto que permitan detectar oportunidades de mejora encaminadas a aumentar la cobertura. En ese sentido se plantea este artículo de revisión, que busca determinar el impacto de la prueba de tamizaje TSH mediante la aplicación de la guía tamizaje neonatal en la detección precoz y tratamiento del hipotiroidismo congénito.

2. MATERIALES Y METODO.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de publicaciones en español e inglés utilizando las bases de datos Scielo, Redalyc, Uptoday, y Elsevier, incluyendo términos como: Hipotiroidismo Congénito, Tamizaje neonatal, manifestaciones neurológicas de hipotiroidismo congénito, detección temprana, tratamiento oportuno. Para la selección de los estudios se incluyeron publicaciones tipo Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios observacionales. La calidad de los artículos se evaluó por PRISMA (revisiones sistemáticas y meta-análisis)², CONSORT (ensayos clínicos)³, y STROBE para estudios observacionales⁴. Con base en la literatura escogida se describe inicialmente las

generalidades sobre el hipotiroidismo congénito, las manifestaciones neurológicas y por último estudios realizados a partir de la realización del tamizaje neonatal.

3. RESULTADOS.

Se identificaron 100 publicaciones, se excluyeron 60, quedando 40, de las cuales se escogieron 37, que cumplían con los requisitos preestablecidos para la presente revisión, los restantes fueron excluidos. (Ver FIGURA 1).

4. DESCRIPCIÓN.

La atención del recién nacido está representada en el conjunto de actividades, Cuidados, intervenciones y procedimientos dirigidos a los niños en el proceso del nacimiento e inmediatamente después de nacer, en procura del bienestar general del recién nacido, reduciendo eventuales riesgos de desequilibrios, daños, complicaciones, secuelas, tanto como el riesgo de morir. ⁵

El Hipotiroidismo Congénito es un síndrome clínico y bioquímico resultado de la hipo actividad biológica de las hormonas tiroideas durante la vida fetal, ya sea por

un déficit en su producción, resistencia a su acción en los tejidos diana o alteración de su transporte o metabolismo; que compromete principalmente el sistema nervioso central y el sistema esquelético. Una de las características para resaltar de este trastorno hormonal es que es la principal causa prevenible de retraso mental. Dentro de sus presentaciones de más difícil detección se encuentra el hipotiroidismo subclínico, el cual se manifiesta con niveles altos de la TSH, niveles normales de las hormonas tiroideas (T3 y T4) y ausencia de sintomatología.⁶

Según el Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia lo define como un síndrome clínico que resulta de la disminución en la producción de hormonas tiroideas en el periodo crítico del neurodesarrollo, es la principal causa mundial y ambiental del HC es el déficit endémico de yodo.⁷

En Colombia se declaró la suficiencia de este elemento en el año 1998 por las campañas de yodación en alimentos como la sal, reglamentada por el Ministerio de Salud.^{7,8}

En países con suplencia de yodo la mayoría de reportes obedece a problemas

en la glándula tiroides, (hipotiroidismo primario) y se relaciona en cerca del 85% de los casos a disgenesia tiroidea, ⁹ mientras que el 15% corresponde a alteraciones en la hormonogénesis e hipotiroidismo transitorio.¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de HC en el mundo es de un afectado por cada 3000 RN vivos y su incidencia es de uno por cada 3000 a 4000 habitantes. La incidencia se ve aumentada en embarazos múltiples y en madres mayores de 39 años. Estas cifras pueden ser inexactas debido a la salida hospitalaria temprana, que cambia la edad de realización de la prueba e influye en los resultados del cribado. Generalmente no suelen haber manifestaciones clínicas al nacer, presentándose estas solo en un 5% de los afectados durante el primer mes, a pesar de que la letalidad de RN con hipotiroidismo alcanzaría el 15 al 20%.⁶ Por otro lado, hay una mayor asociación entre niños hipotiroideos con síndrome de Down que en niños con función tiroidea normal 8 % y 0,12% respectivamente.

En el 85% de las veces el HC es de tipo esporádico mientras que solo un 15% es

hereditario; también el 85% de casos obedece a algún tipo de disgenesia tiroidea, siendo la ectopia la forma más frecuente y la causa más común de la patología. Otras etiologías ocupan un menor número de casos, como por ejemplo, las mutaciones del gen de la tiro globulina, un tipo de HC autosómico recesivo con una incidencia estimada de uno por cada 100 000 RN vivos. Ocurriendo lo contrario en caucásicos, Stoppa y Cols indican que la mayoría de casos en población negra se deben a causas diferentes a la disgenesia tiroidea.

Se ha observado una mayor incidencia de HC en hispanos y asiáticos, que en nativos americanos y en afrodescendientes, teniendo la población negra, la menor incidencia. Siendo así, en Estados Unidos se ha reportado una incidencia de HC con tasa de 1 en 3200 y tasa de incidencia de 1 en 1902 nacidos vivos para la población negra, para los blancos de 1 en 1815 y para los asiáticos de 1 en 1016, mientras que la tasa global para este país es de 1 caso por cada 2372 niños.

En lo respectivo a Colombia la enfermedad se presenta aproximadamente en el 50,5% en hombres, mientras que la incidencia

mundial tiene un predominio en la mujer de 2 a 1, demostrando que en Colombia no hay diferencias en el género en cuanto a la frecuencia de la enfermedad. En Colombia la frecuencia de la enfermedad se encuentra entre tasas de uno por cada 1886 RN vivos, uno por cada 2500 RN vivos y uno por cada 3348 RN vivos, aunque otros estudios han señalado incidencias de 1 en 2500, 1 en 2100 y hasta 1 en 3750 niños, esto evidencia que el país aún no cuenta con un valor concreto que indique la ocurrencia del evento, pero sí con un rango aproximado de uno en 2500 a 3500 RN.

Actualmente no existen estudios epidemiológicos de la ciudad de Barranquilla, sin embargo otros estudios han referido las tasas de la enfermedad en áreas concretas del país como Cali con una incidencia de 1 en 3855 niños nacidos, mientras que en Bogotá, en el hospital San Rafael entre 2010 y 2011, se reportó una prevalencia del 0,9%. En el año 2014, hasta el tercer periodo epidemiológico la enfermedad se presentó a nivel nacional en un 62,1% en la cabecera municipal, en un 7,6% en centro poblado y en un 30,3% en rural disperso; asimismo el

departamento con mayor número de casos fue Antioquia con 58, mientras que Santander apareció con 7 casos y aproximadamente 10 departamentos compartieron el último lugar, con un solo caso.

Estos diagnósticos se realizaron en un 99,5% en las primeras cuatro semanas tras el nacimiento y el resto en las semanas quinta a octava.

El hipotiroidismo transitorio se presenta en el 25% de los RN pre-término, sin embargo la proporción cambia con la región geográfica en relación a la ingesta de yodo; cuando su origen es autoinmune tiene una incidencia de 1 por cada 30,000 nacidos vivos.⁶

EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL DESARROLLO DEL SNC

La hormona tiroidea, a través de su acción reguladora sobre los genes críticos del neurodesarrollo, es esencial para muchos aspectos del desarrollo del cerebro.

Los genes críticos para los procesos neurobiológicos fundamentales como la neurogénesis, la migración celular y la

diferenciación, la sinaptogénesis y la mielinización que son regulados por las hormonas tiroideas a través de activación o represión de receptores tiroideos específicos, en el núcleo de las neuronas, han sido identificados durante la etapa prenatal y postnatal.¹¹

Sin embargo, es mayormente en el periodo postnatal donde es más sensible la deficiencia de hormonas tiroideas, al afectar el desarrollo del SNC, especialmente del cerebro

Los procesos importantes influenciados por las hormonas tiroideas en el desarrollo del SNC y las consecuencias del déficit de estas en el caso de HC son:

Hormonas tiroideas en la neurogénesis.

Las hormonas tiroideas controlan la expresión de muchos genes que codifican proteínas con funciones en la diferenciación celular terminal.

Por lo tanto, la neurogénesis requiere necesariamente de acciones tiroideas, ya que el déficit de estas hormonas en el HC causa incremento en la densidad celular de la corteza cerebral, debido a la reducción del neuropilo (espacio

interneuronal), esto probablemente debido a la no diferenciación celular correcta y a una disminución de interneuronas en la corteza cerebral.¹²

Hormonas tiroideas en la migración neuronal

La migración neuronal en la corteza cerebral es extremadamente sensible a las hormonas tiroideas, e incluso deficiencias menores están asociadas con defectos de la migración. Durante el desarrollo de la corteza cerebral la continua generación de neuronas para formar las capas neocorticales da lugar a la migración celular. Estas necesitan de un patrón guía para su correcto posicionamiento en las nuevas capas de materia gris, por lo cual utilizan como andamiaje a las células gliales radiales, cuya función es mediada por efecto de hormonas tiroideas. En el HC esta vía está alterada, provocando alteraciones en la función y transdiferenciación hacia astrocitos de las glías radiales.¹³

Hormonas tiroideas en la mielinización neuronal

Las hormonas tiroideas ejercen importantes efectos sobre la diferenciación

de Oligodendrocitos, así mismo influye en la expresión de casi todos los genes de la proteína de la mielina. Durante el desarrollo, el HC retrasa el proceso de mielinización; además, es probable que un efecto adicional de la hormona tiroidea en la mielinización es la maduración axonal. El número de axones mielinizados es anormalmente bajo, aunque la mayoría de estos parecen tener un grosor normal de mielina.

La importancia de la mielinización de axones radica en mediar la conducción saltatoria entre los nódulos de Ranvier, lo cual incrementa la velocidad de propagación del impulso nervioso.¹³

Para comprender por qué es importante mantener una adecuada concentración de hormonas tiroideas, debemos conocer su acción en el desarrollo cerebral. El tiroides fetal es capaz de secretar hormonas tiroideas alrededor de la semana 16, por lo que durante el primer trimestre, la concentración de hormonas tiroideas fetales depende de la concentración de hormonas tiroideas maternas. La T4 fetal es transportada al cerebro, atraviesa la barrera hematoencefálica e ingresa a los astrocitos a través del transportador

Oatp1c1 (T4-selective organic anion transporting polypeptide) localizado en su superficie. Aquí, la T4 es metabolizada intracelularmente por la dehidrogenasa tipo 2 a T3, y así es transportada fuera del astrocito a través de otro transportador de membrana aún no identificado. Una vez en el intersticio del parénquima cerebral, la T3 es rápidamente internalizada por las neuronas y oligodendrocitos a través del transportador MCT8. Una vez dentro de estas células, la T3 puede unirse directamente al receptor de hormonas tiroideas, o ser metabolizada por la dehidrogenasa tipo 2 a T2 biológicamente inactiva. La unión de la T3 a su receptor lleva a un aumento o disminución en la transcripción de genes. En el cerebelo, la migración de las células granulares de la capa germinal externa a la capa granular interna también necesita de las hormonas tiroideas en las últimas etapas. Las hormonas tiroideas participan además en el desarrollo de la sinaptogénesis, en parte mediante la formación de arborizaciones dendríticas, por ejemplo, de las células de Purkinje del cerebelo, y de las células piramidales de la corteza, y también mediante el control de la expresión de proteínas de sinapsis, como la

sinaptofisina. La mielinización es uno de los procesos clásicos regulados por las hormonas tiroideas, mediante acciones directas sobre la diferenciación de los oligodendrocitos y como consecuencia, la expresión de los genes de mielina.³⁸

(VER FIGURA 2).

PRUEBA DE TAMIZAJE NEONATAL

El tamizaje neonatal definido como la identificación pre-sintomática de infantes que poseen alguna condición congénita, se considera el método más efectivo para prevenir el desarrollo severo de secuelas asociadas con hipotiroidismo congénito.

Para llevar a cabo el cribado, es necesaria la obtención de una muestra de sangre en tarjetas de papel de filtro. Ésta puede ser obtenida de dos formas dependiendo del protocolo establecido en la institución donde se realice, ya sea del cordón umbilical (durante las primeras horas de vida) o del talón (si han transcurrido más de 24 horas después del nacimiento). La recolección de muestras en recién nacidos prematuros es realizada a las 60 horas de vida y en los nacidos a término es realizada en las primeras 24 a 73 horas de vida, siendo esta la mejor ventana. Incluso,

algunos programas rutinariamente obtienen una segunda muestra entre la segunda y sexta semanas de edad.

Al final estas muestras son analizadas mediante pruebas de inmunofluorescencia como lo son el fluoruro inmunoensayo inmunométrico o ELISA. El examen para el estudio del tamizaje puede realizarse por la combinación de varias concentraciones hormonales, por ejemplo: la combinación de T4 primaria y TSH, o de T4 primaria y TSH secundaria (la segunda muestra de TSH), seguido por la determinación de unión de proteínas de T4. Cabe resaltar que, la forma más sensible de detectar es mediante la prueba de TSH. A la hora de evaluar e identificar los niveles de hormona en sangre tomada de una muestra de talón, el corte en promedio, en Colombia, se encuentra entre 10-20 mUI/L para TSH.

Sin embargo para González y cols, los infantes que se encuentran con valores superiores a 10 mU/L, deben ser derivados al centro especializado para realizar estudios de confirmación. Para las muestras de cordón umbilical con valores de TSH mayores 15 mU/L se realiza una segunda prueba confirmatoria.⁶

En Colombia, este procedimiento está contemplado en la Resolución 0412 del Ministerio de Salud, utilizando la muestra de cordón umbilical posparto y un formato con los datos de identificación correspondientes. A diferencia de muchos países, la toma universalmente aceptada de sangre de talón para pruebas de tamizaje neonatal no se justifica en Colombia por no tener programas de tamizajes diferentes de hipotiroidismo congénito. El éxito del tamizaje radica en la toma adecuada de muestras y por consiguiente la adecuada discriminación de los neonatos que padecen HC. Por lo que se considera pertinente el conocimiento de la forma en la que se debe realizar.

Si la muestra tomada es inadecuada se deberá llevar a cabo una nueva del talón antes del egreso del neonato o citarlo entre el tercer y séptimo día de nacido. Los procedimientos de secado y mantenimiento de la toma son conservados en las condiciones nombradas. Ulterior al análisis correspondiente de la prueba, se clasifica: cuantitativamente el resultado obtenido como caso probable, probable re-

tamizado, negativo o confirmado según los valores encontrados; y cualitativamente como positivo verdadero, positivo falso, negativo verdadero y negativo falso. Cabe resaltar que aunque la prueba tiene una alta sensibilidad para identificar los casos de HC, Zeinalzadeh y Talebi recomiendan la toma de una segunda prueba para neonatos en las siguientes condiciones: neonatos prematuros, de bajo peso, prematuros enfermos admitidos a cuidados intensivos, partos múltiples y gemelos del mismo sexo.⁶

(VER FIGURA 3).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos son inespecíficos, progresan en relación directa con el tiempo transcurrido y la intensidad del hipotiroidismo. En el primer mes de vida, etapa en la que debe de iniciarse el tratamiento, solamente un 5% de los niños afectos serían diagnosticables clínicamente.

A pesar de comenzar el tratamiento precoz, en algunos casos se ha detectado disfunción cerebral mínima, que conlleva problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, en la motricidad

fina, discriminación percepto motora y visomotora, casi siempre de escasa relevancia para una vida normal.

Un estudio en Dinamarca demostró que sólo 10% de los afectados fueron diagnosticados durante el primer mes de vida, 35% los primeros 3 meses y 70% durante el primer año de vida. En el resto, el diagnóstico se retrasó al tercer y cuarto año de vida.¹⁴

Un análisis retrospectivo de 1.000 casos de HTC de Turquía determinó que la edad media al diagnóstico fue de 49 meses y sólo el 3,1% de los casos fueron diagnosticados en el primer mes, mientras que el 55,4% fueron diagnosticados después de los 2 años.¹⁵

La razón por la que los síntomas de HTC pueden ser sutiles al momento de nacer, incluso en pacientes con hipotiroidismo bioquímico severo, radica en el paso de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta durante el desarrollo neurológico fetal lo protege de manifestaciones iniciales importantes. Dentro de los antecedentes, hasta en el 20% puede existir la historia de un embarazo prolongado.¹⁶

Al nacer, el peso y longitud de nacimiento habitualmente son normales, pueden presentar una circunferencia craneana mayor. Si el HTC no es pesquisado por el tamizaje, 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. La presencia de bocio puede manifestarse al momento del nacimiento o más tarde en la infancia si la causa es la dishormonogénesis.¹⁷

En Hungría, evaluaron síntomas y signos de hipotiroidismo al momento del llamado en recién nacidos con tamizaje positivo. Compararon los síntomas y signos de los niños que presentaron una confirmación positiva con aquellos que presentaron una confirmación negativa al momento de la confirmación ¹⁸, y se observó que en este momento aquellos con confirmación positiva ya presentaban una fontanela posterior mayor de 5 mm (78% vs 20%), hipoactividad (67% vs 40%), piel seca (72% vs 35%) e ictericia (55% vs 20%). Los síntomas y signos se presentan con mayor frecuencia mientras más profundo sea el HTC. Al comparar la

clínica al momento del diagnóstico utilizando un punto de corte de T4 total de 30 nmol/L, aquellos con T4 total menor o igual a 30 nmol/L, presentaban con mayor frecuencia ictericia prolongada (59% vs 33%), dificultad para alimentarse (35% vs 16%), letargia (34% vs 14%), hernia umbilical (32% vs 18%) y macroglosia (25% vs 12%).¹⁹

Además, presentan con mayor frecuencia comorbilidades perinatales (16% vs 9%). La prevalencia de malformaciones congénitas asociadas, independiente de la causa, es mayor que la de la población general.

5. DISCUSIÓN.

El pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento de la enfermedad. Por esta razón, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal en todo el mundo para la detección oportuna de esta patología.²⁰

La estrategia de tamizaje neonatal utilizada en Chile es la determinación de TSH. Se utiliza un punto de corte en sangre en papel filtro de TSH 15 uIU/ml con el

método de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFI). Esto quiere decir que valores de TSH iguales o mayores a 15 uIU/ml obligan a confirmar el diagnóstico de HC en una muestra de sangre venosa. Antiguamente, se determinaba la TSH a través del método radioinmunométrico (IRMA), que por el hecho de ser menos sensible, utiliza un punto de corte de 20 mUI/ ml. La estrategia de tamizaje con medición de TSH no detecta variantes de hipotiroidismo congénito caracterizados por presentarse con concentraciones bajas de TSH, como el hipotiroidismo central, el déficit de la proteína de unión de tiroxina (TBG), la hipotiroxinemia y el hipotiroidismo del recién nacido pre término (RNPT). En los RNPT, la presencia de un eje hipotálamo hipófisis tiroideo inmaduro determina elevaciones más tardías de la TSH, además, el uso habitual de dopamina por patologías concomitantes puede atenuar aún más su elevación.²¹

Los niños con hipotiroidismo congénito atípico, caracterizados por una elevación tardía de TSH, tampoco serán detectados inicialmente. Por lo tanto, debe sospecharse hipotiroidismo en todo niño

con síntomas y/o signos característicos de la enfermedad, aun así haya presentado un tamizaje neonatal negativo.

El tamizaje neonatal de HTC presenta falsos negativos y falsos positivos. Se ha estimado que entre un 5 a 10% de los recién nacidos pueden no ser detectados por los programas de tamizaje (denominados falsos negativos).²² Las causas pueden estar relacionadas con factores biológicos (hipotiroidismo central, uso de productos yodados en la madre y/o hijo) o errores en el tamizaje (falla en la recolección de la muestra, muestras insatisfactorias, error en la interpretación del resultados y/o falla en el rellamado), por lo que la recomendación es que el tamizaje se lleve a cabo en laboratorios que participen en programas internacionales de control. Los falsos positivos pueden presentarse cuando el tamizaje se realiza antes de las 48 h de vida (por la elevación fisiológica de la TSH durante las primeras horas de vida), y cuando el punto de corte de TSH de tamizaje para el diagnóstico es menor. Esta estrategia mejora la sensibilidad del método, pero aumenta la tasa de rellamado, aumentando los costos

emocionales y económicos para la familia y el programa.²³

Al analizar la relación costo efectividad de realizar tamizaje de HTC, se ha determinado que los programas representan un ahorro económico neto para la sociedad. Para calcular, se han considerado factores tales como los costos asociados a la discapacidad intelectual, la expectativa de vida de la población, los costos del programa y del tratamiento a largo plazo ^{23,24} El programa previene en forma sustancial la discapacidad intelectual secundaria a HTC, por lo que el programa justifica su búsqueda masiva. ²⁵

Algunos autores informan que en niños de cinco años de edad no se han encontrado diferencias en el coeficiente intelectual (CI) ni en el aprovechamiento escolar de aquellos que iniciaron el tratamiento temprano, con respecto a la población general. La mayoría de los autores coinciden que el desarrollo psicomotor en hipotiroideos poco graves o moderados, tiene un estado equivalente al que se encuentra en niños sanos normales hasta la edad de 10-12 años, en estudios controlados por edad, sexo y escolaridad.^{26, 27}

Sin embargo, otros autores que han conducido investigaciones exhaustivas en la evaluación del infante hipotiroideo y han aplicado pruebas computarizadas para valorar la atención en forma sostenida, han logrado detectar problemas subclínicos.²⁸ Rovet coincide con otros autores, en considerar que el hipotiroideo severo tiene una morbilidad reducida, pero a largo plazo, se informa de la existencia de dificultades en la función cognitiva, la habilidad visual-espacial, la habilidad motora fina, el lenguaje, la atención, la memoria y la discriminación auditiva, con una diferencia de hasta 13 puntos por abajo del CI, lo que pone en riesgo de que un infante quede con un coeficiente menor de dos desviaciones estándar de la media de referencia. Lo anterior generalmente es secundario a una disfunción que puede afectar áreas específicas del cerebro, como: la región parietal posterior responsable de la localización espacial; los lóbulos inferotemporales, que tienen que ver con la identificación de objetos; el núcleo caudado relacionado con la atención; y el hipocampo con la memoria también se reporta, con un incremento en el riesgo de daño auditivo.²⁹

Los infantes con mayor riesgo de tener una disfunción subclínica o evidente, son aquellos con agenesia de la tiroides, retraso en la maduración ósea al momento del diagnóstico, o bien, que tengan concentraciones de tiroxina (antes de iniciar el tratamiento) menores a 43 nmL/L. También se encuentran en riesgo los infantes que reciban una dosis inicial de levotiroxina, menor a 8 µg/kg/día, o que tengan un mal control endocrinológico durante el primer año de vida.³⁰

La explicación de los bajos coeficientes en el grupo con hipotiroidismo y en el grupo control, está en función de tres variables: prematuridad, uso de ototóxicos y presentar hiperbilirrubinemia.

Respecto a la prematuridad, se ha descrito por muchos autores, una mayor frecuencia de coeficiente intelectual bajo en los índices de desarrollo mental y psicomotriz de Bayley y en las escalas de inteligencia. También se han identificado problemas en otras áreas, como la motricidad gruesa y fina, la conducta, atención y aprendizaje, así como déficit neurosensorial (ceguera) y diferentes grados de hipoacusia (hasta la sordera), los cuales son de mayor

frecuencia y severidad cuando el peso y la edad gestacional son menores

Lucas y otros autores refieren que estos infantes prematuros llegan a tener de 7-8 puntos menos en las escalas de desarrollo mental y motora a los 18 meses, condición que persiste hasta la edad de los siete a ocho años.

En la literatura se discute por quiénes y cómo deben ser tratados estos infantes prematuros. Este problema clínico puede pasar inadvertido por el tamizaje habitual, por lo que se sugiere volver a repetir la prueba dos semanas después y vigilar el desarrollo neurológico.

Con respecto a la hiperbilirrubinemia, se han descrito bien sus efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso central, siendo su manifestación más grave el kernicterus. Éste se define como la pigmentación macro y/o microscópica de los núcleos subcorticales o del tallo cerebral y son los prematuros los que se encuentran en mayor riesgo de padecerlo, aun en ausencia de enfermedad hemolítica e incluso en niveles menores de 20 mg/dL (349 μ mol/L) de bilirrubina sérica total. Con los avances en los criterios de manejo de

los prematuros en las unidades de cuidados intensivos y con la ayuda de las Guías Para el Uso de Fototerapia Temprana, se ha eliminado virtualmente este problema.

No obstante, autores como Bor, han encontrado relación entre las concentraciones máximas de bilirrubina y parálisis cerebral a los dos años de edad corregida. Otros autores, más recientemente, no han encontrado diferencias en la población de prematuros entre los grupos control y los grupos tratados con fototerapia o exanguinotransfusión, respecto a las elevaciones de bilirrubina, duración de los picos máximos, la incidencia de parálisis cerebral, hipotonía y/o coeficiente intelectual menor a 70. Al parecer, el daño neurológico inducido por la bilirrubina en la población de prematuros es complejo y está lejos de explicarse únicamente por un solo factor.

Respecto al uso de ototóxicos, se ha demostrado que el daño que provocan es a nivel auditivo, por la vida media del fármaco en la perilinfa del oído, en donde interactúa con los fosfolípidos de las células pilosas del órgano de Corti y el

aparato vestibular. La toxicidad se potencia en la población de prematuros, dando como resultado la pérdida neurosensorial, como se ha demostrado en estudios realizados también en esta institución, por lo que se sugiere evitar el uso de aminoglucósidos o monitorizar sus niveles séricos en rangos terapéuticos. No se ha reportado repercusión en el coeficiente de desarrollo.³¹

Se realizó el tamizaje neonatal en 29 casos (49.2%), en 17 se recuperó el valor y la edad media del diagnóstico fue 0.82 meses, σ : 0.74 (25 días); se diagnosticaron siete pacientes antes de las dos semanas de vida y dos casos tuvieron valores de TSH.³²

En los 30 casos restantes (50.84%) no se realizó tamizaje neonatal; el diagnóstico se hizo posterior a las dos semanas de vida antes de los 16 años. La media de la edad del diagnóstico fue de 41.3 meses (σ : 53.02) y se diagnosticaron ocho pacientes entre los 6 y los 16 años. En los casos de ectopia tiroidea se encontraron cuatro (6.7%) casos de tiroides lingual de forma tardía; el diagnóstico de dishormonogénesis fue hecho por características clínicas como bocio al

nacer, consanguinidad y valores bajos de tiroglobulina; para el hipotiroidismo transitorio fue un diagnóstico retrospectivo al no tener posibilidades de medir anticuerpos bloqueantes maternos y por la evolución clínica y de los valores de T4 Libre y TSH después de los tres años.³³

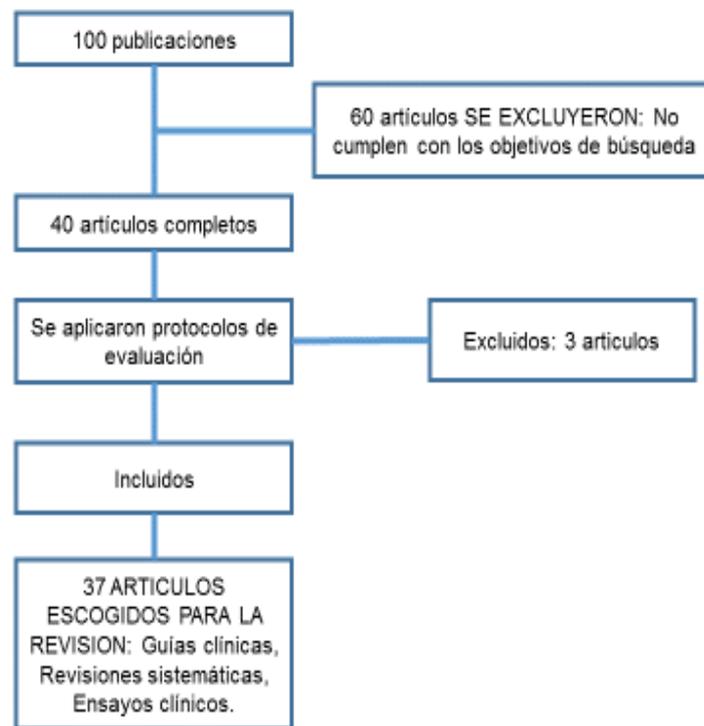
Los niños a quienes no se les realizó tamizaje neonatal, o este fue desconocido, desarrollaron retraso mental en el 64.4% de los casos y el 40% presentó ictericia neonatal prolongada. En la serie, la hipoplasia fue la causa más frecuente de HC. El inicio del tratamiento, tan pronto como se establezca un diagnóstico de HC, es esencial para el neurodesarrollo del niño, pues la discapacidad mental es costosa para el individuo, la familia y el sistema de salud.^{34,35,36}

En un estudio que se realizó para evaluar el coeficiente intelectual de niños con HC e identificar la presencia de déficits cognitivos específicos, se seleccionó un grupo de 60 niños con HC, de entre 9 y 10 años, detectados por pesquisa neonatal y tratados adecuadamente desde el primer mes de vida, y se comparó con un grupo control de 60 niños sin HC de la misma edad. Aun dentro del rango normal

promedio, hubo diferencias significativas entre grupos en el coeficiente intelectual total y de ejecución (tamaño del efecto pequeño y moderado, respectivamente). Los niños hipotiroideos presentaron, en el área de ejecución, significativamente menor desempeño en velocidad de procesamiento, tiempos de reacción,

atención, flexibilidad cognitiva, visoconstrucción y memoria a largo plazo. No hubo diferencia significativa entre grupos en el área verbal. Para concluir los niños hipotiroideos congénitos, sin discapacidad mental, presentaron defectos cognitivos leves, que deben ser tenidos en cuenta para su atención integral.³⁷

FIGURA 1. Inclusión y exclusión de artículos.



6. CONCLUSIÓN.

El reconocimiento del hipotiroidismo congénito al momento del nacimiento de los niños, es de vital importancia, porque permite la detección temprana y el tratamiento oportuno de las complicaciones que acarrea esta enfermedad, una de las más importantes son las manifestaciones neurológicas, Por esta razón, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal en todo el mundo, pues, el pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio del tratamiento.

Análogamente, Este problema clínico puede pasar inadvertido por el tamizaje habitual, por lo que se sugiere volver a repetir la prueba dos semanas después y vigilar el desarrollo neurológico, pues sigue siendo una prioridad la identificación de estos pacientes, pues, no solo hay que tener en cuenta la disminución en el coeficiente intelectual, sino otros factores como hiperbilirrubinemia, ototóxicos y prematuridad, que intensifican el cuadro. En conclusión la detección y el tratamiento oportuno son el comienzo de un proceso que requiere estricta vigilancia, pues es

necesario e importante el control metabólico especialmente en los primeros años de vida.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grob L Francisca, Martínez-Aguayo Alejandro. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2012 Oct [citado 2018 Oct 25]; 83(5): 482-491
2. Moraga J, Cartes – Velasquez R. pautas de chequeo, parte ii: quorum y prisma (Cheklists, part II: QUORUM and PRISMA). Rev Chil 2015;67:325-330.
3. Moraga J, Cartes – Velasquez R. Pautas de chequeo, parte i: consort y trend (Cheklists, part I: CONSORT and TREND). Rev Chil 2015;67: 225-232.
4. Von E, Altman D, Egger M, et al. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit. 2008; 22 (2):144-150.

5. Adriana Ortiz Estevez, Alejandra Pinzón, et al. Prevalencia de Hipotiroidismo Congénito y factores asociados en neonatos nacidos en un Hospital del Área Metropolitana de Bucaramanga entre junio de 2014 y junio de 2015. 2017; Revista Facultad de Ciencias de la Salud UDES; 1; 1-14.
6. Santiago Currea, Juan Carlos Bustos, Carlos Agudelo Calderón, et al. Guía para la atención del recién nacido. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. 2000; 1(2); 1-48.
7. Bermúdez JA, González E, Rosero MJ, Escobar J. Protocolo de Vigilancia del Hipotiroidismo Congénito. Instituto Nacional de Salud de Colombia; 2008 [cited 2015 Mar].
8. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
9. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL. Congenital hypothyroidism. *Curr Paediatr*. 2004;14(5):422-9.
10. Rodríguez-Salgado K, Rodríguez-Pérez J, Reyes-Chávez J, et al. Hipotiroidismo congénito: factores de transcripción y calidad de vida. *Rev méd Trujillo* 2018;13(1):52-60
11. Rovet J. The Role of Thyroid Hormones for Brain Development and Cognitive Function. *Endocr Dev*. 2014; 26-43
12. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2015; 5(2): 1-36.
13. Fields R, Araque A, Johansen-Berg H, Lim S, Lynch G, Nave K et al. Glial Biology in Learning and Cognition. *Neuroscientist*. 2013; 20(5):426-431.
14. Jacobsen BB, Brandt NJ: Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child* 1981; 56 (2): 134-6.
15. Tarim OF, Yordam N: Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992; 34 (4): 197-202.
16. LaFranchi SH: Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26 (1): 33-51.

17. Grasberger H, Refetoff S: Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23 (4): 421-8.
18. Peter F, Muzsnai A: Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58 (5): 1099- 115, ix.
19. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J: Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992; 67 (1): 87-90.
20. Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Poggi C: Dopamine infusion: a possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7 (3): 249-51.
21. Yunis KA, Nasr MR, Lepejian G, Najjar S, Daher R: False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening. *J Med Screen* 2003; 10 (1): 2-4.
22. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, et al: Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9): 4283-90.
23. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsoume D, O'Leary P: Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health* 2005; 41 (11): 575-9.
24. Carroll AE, Downs SM: Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006; 117 (5 Pt 2): S287-95.
25. Grosse SD, Van Vliet G: Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011; 96 (4): 374-9.
26. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124; 903-9.
27. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994; 71: 232-4.

28. Alvarez M, Berazain A, Alonso E, Hernández M, Robaina R, Guell R, et al. Estado neurocognitivo en niños con hipotiroidismo congénito tratados precozmente. Seguimiento a diez años. 2º. Congreso Latinoamericano de tamiz neonatal 1999, Santiago de Chile 24-27 de octubre.
29. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 407-13
30. Van Vliet G, Merck AG. Thyroid Symposium treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79-84.
31. Arreola G, Barrera R, Jimenez R, et al. Neurodesarrollo en infantes con antecedente de hipotiroidismo congénito. *Perinatol Reprod Hum.* 2005; 19: 141-151.
32. Melina Acevedo-Rojas¹, Víctor Clemente Mendoza Rojas. Características clínicas de los niños con hipotiroidismo congénito en Santander, Colombia.2017;25(1):1-5
33. Ilicki A, Larsson A, Mortensson W. Neonatal skeletal maturation in congenital hypothyroidism and its prognosis value for psychomotor development at 3 years in patients treated early. *Horm Res* 1990; 33; 260-4.
34. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res paediatrics.* 2014;81(2):80-103.
35. Djemli A, Van Vliet G, Delvin EE. Congenital hypothyroidism: from paracelsus to molecular diagnosis. *Clin Biochem.* 2006;39(5):511-8.
36. Melina Acevedo-Rojas¹, Víctor Clemente Mendoza Rojas. Características clínicas de los niños con hipotiroidismo congénito en Santander, Colombia.2017;25(1):1-5
37. Pardo M, Musso M, Keselman A, et al. Perfiles cognitivos en pacientes con hipotiroidismo congénito detectado y tratado en forma temprana. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(1):12-17 / 12
38. Nuñez A, Bedregal P, Becerra C, et al. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo

congénito: Recomendaciones para el seguimiento. rev Med chile 2017; 145: 1579-1587

39. Flores R, Coronado Z, Ortega G, et al. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. Perinatol reprod Hum. 2018;32(1):43-52