



## Detección temprana del hipotiroidismo congénito en el Hospital Materno Infantil

*Ariel I. Ruiz Parra MD. Profesor Asociado. Director Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina. Rut Sánchez de Estrada Química, Asesora de Inmunología IMI. Roberto Carrascal Pérez, MD. Profesor Asociado, Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría. Mauricio Coll, MD. Profesor Asistente, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia. Lilia Muñoz, Bacterióloga, Candidata a Maestría en Ciencias en el área de Biología Molecular, Unidad de Biología de la Procreación. Carmen Acero, Bacteriologa*

### RESUMEN

El hipotiroidismo congénito no tratado culmina en retraso mental, anomalías del crecimiento y daño neurológico así como síntomas metabólicos relacionados con la deficiencia de hormonas tiroideas. El diagnóstico clínico del hipotiroidismo congénito se establece en menos del 5% de los casos ya que los signos son inespecíficos, poco frecuentes o se desarrollan en forma progresiva y tardía. El diagnóstico precoz es fundamental porque el pronóstico es excelente cuando se instaura el tratamiento con hormonas tiroideas en forma temprana. A pesar de que la relación costo beneficio es reconocidamente favorable, en nuestro medio no se ha difundido ampliamente el tamizaje para el hipotiroidismo congénito.

En este trabajo se presentan la metodología y los resultados obtenidos con el tamizaje del hipotiroidismo congénito en el Instituto Materno Infantil (IMI).

En el período de 49 meses comprendido entre mayo de 1995 y junio de 1999 en el IMI se ha efectuado el tamizaje para hipotiroidismo congénito determinando, por el método DELFIA, la concentración de TSH en muestras de san-

gre seca en papel de filtro, obtenidas entre las 24 y las 48 horas de vida. En este lapso se han estudiado 34.481 recién nacidos. Estableciendo como punto de corte 20 mUI/mL, se han detectado 174 niños con TSH elevada cifra que corresponde a 0.5 % del total estudiado. La confirmación del diagnóstico de hipotiroidismo en estos niños se hizo determinando TSH y T<sub>4</sub> en suero por el método DELFIA. Se estableció el diagnóstico de hipotiroidismo permanente en diez niños y se encontró un niño con déficit de TBG. Los datos corresponden a una frecuencia de un caso de hipotiroidismo congénito por cada 3.448 nacidos vivos. El tratamiento se inició en promedio en el día 12 (rango: 3-16 días) y las dosis de l-tiroxina oscilaron entre 8 y 10 mg/Kg/día con buenos resultados en términos de seguimiento clínico, de neurodesarrollo y de laboratorio. El diagnóstico se consideró con base en claves clínicas en tan solo uno de los diez pacientes; una recién nacida tenía además síndrome de Down. La relación mujer:varón en los casos afectados fue de 9:1. La gammagrafía tiroidea con Tc<sup>99m</sup> demostró ausencia de captación en tres niños y bocio hipercaptante en uno. El estudio de la función tiroidea de las madres y hermanos menores de cua-

tro años de los pacientes confirmados detectó un caso hipotiroidismo primario severo en una de las madres. En una muestra aleatoria no se encontró asociación entre el sexo, el peso del neonato y la edad gestacional con las concentraciones de TSH. Los beneficios del tamizaje de hipotiroidismo congénito son invaluable y debe implementarse su aplicación sistemática y obligatoria.

### INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito es la deficiencia en la producción de hormonas tiroideas presente desde la vida intrauterina y detectable desde el momento del nacimiento. Las hormonas tiroideas son esenciales para varios procesos críticos en el desarrollo temprano del cerebro, tales como división y proliferación celular, neurogénesis, migración neuronal, sinaptogénesis, y mielinización. La ausencia o deficiencia de estas hormonas durante los últimos meses de gestación o los primeros meses de vida, causan un daño extenso y permanente del cerebro al igual que graves alteraciones en el desarrollo físico (1-3).

El tratamiento del hipotiroidismo congénito es sencillo y de muy bajo costo;

cuando se inicia en el período neonatal, se previenen sus graves secuelas y el niño se desarrolla normalmente. Mientras más tardío sea el inicio de la terapia, mayores son las secuelas neurológicas de hecho, el hipotiroidismo congénito no tratado se considera la causa más común de retardo mental prevenible. Por contraste, cuando se establece en forma rápida el diagnóstico y se inicia muy tempranamente el tratamiento, todos los niños pueden lograr un desarrollo normal (4-7).

La entidad se presenta en todo el mundo y su incidencia se encuentra alrededor de 1 en 2500 a 1 en 4700 niños nacidos vivos (8-11). En áreas con deficiencia de yodo entre 1 y 10% de los recién nacidos pueden tener hipotiroidismo neonatal (12).

## ETIOLOGÍA

El hipotiroidismo congénito tiene una compleja etiología, pero el resultado final es siempre la deficiencia de hormonas tiroideas durante las etapas críticas del desarrollo neurológico.

Entre 90 y 95% de los recién nacidos afectados, el daño se encuentra en la glándula tiroidea misma (hipotiroidismo primario) que tiene consecuencias más graves. En una pequeña proporción de recién nacidos la alteración se encuentra a nivel hipofisario (hipotiroidismo secundario) o hipotalámico (hipotiroidismo terciario) (13,14).

El hipotiroidismo primario puede ser causado por alteraciones en la etapa embriológica que ocurren aparentemente al azar; en este caso se habla de hipotiroidismo esporádico. Tiene una incidencia muy constante en los países en que se ha estudiado. Existen circunstancias ambientales que hacen que el hipotiroidismo congénito sea mucho más frecuente en algunas regiones (hipotiroidismo congénito endémico) tales como la deficiencia de yodo en la

dieta y la presencia de agentes bociógenos en las aguas, en el suelo y en algunos alimentos. (15). La Organización Mundial de la Salud calcula que la carencia de yodo afecta a más de 800 millones de personas a pesar de las amplias campañas de yodización de la sal, del agua o la administración masiva de inyecciones de aceite yodado que se realizan en muchos países, especialmente en Africa.

Un grupo de niños con hipotiroidismo primario congénito tiene disgenesia de la glándula tiroidea (atireosis, hipoplasia o ectopia del tiroides). Otro presenta como causa de hipotiroidismo primario la dishormogénesis; en este caso hay alteraciones en la síntesis de hormonas tiroideas por errores enzimáticos hereditarios (16,17).

En otros casos la glándula tiroidea es afectada por anticuerpos antitiroideos maternos que atraviesan la barrera placentaria o por medicamentos antitiroideos suministrados a la madre durante la gestación. Este hipotiroidismo es transitorio, requiere un seguimiento cuidadoso y en ocasiones un tratamiento de corta duración (16).

## JUSTIFICACIÓN DEL TAMIZAJE NEONATAL

El diagnóstico clínico del hipotiroidismo congénito es difícil debido a que los síntomas son inespecíficos y poco frecuentes; menos del 5% de los niños con hipotiroidismo congénito, incluyendo aquellos con agenesia del tiroides, son diagnosticados clínicamente en el período neonatal. Los síntomas y signos clásicos se desarrollan progresivamente durante las primeras semanas y aún meses de vida (12,17).

Las manifestaciones relacionadas con el hipotiroidismo congénito incluyen: facies típica, fontanela posterior amplia, piel seca, llanto ronco, inactividad, succión débil, macroglosia, hipotonía, hipotermia, bradicardia, ictericia precoz

y prolongada, hernia umbilical, estreñimiento y extremidades frías, pálidas y con moteado circulatorio.

Desde 1973, el pronóstico del hipotiroidismo congénito cambió substancialmente con la aparición de métodos bioquímicos de diagnóstico que permitieron el diagnóstico precoz y el inicio temprano del tratamiento. En la actualidad además del radioinmunoanálisis, se cuenta con análisis de quimioluminiscencia, fluoroinmunoanálisis e inmunoanálisis enzimático para determinar la concentración de TSH,  $T_4$  y  $T_4$  libre en suero o en sangre (18).

## ESTUDIOS DE POBLACIÓN

En 1973 Klein y sus colaboradores en Pittsburgh, emprendieron el estudio sistemático de los recién nacidos midiendo TSH en sangre de cordón umbilical. Un año más tarde Dussault en Québec publicó los resultados del análisis de  $T_4$  en gotas de sangre obtenidas por punción del talón de los recién nacidos, tomadas en papel de filtro, basándose en la experiencia que se tenía con los tamizajes para fenilcetonuria. Poco después se pudo medir la TSH en gotas de sangre seca. Con este sistema se simplificó la toma de la muestra y se facilitó la remisión de las tarjetas de papel de filtro a laboratorios de referencia. Por la misma época, cinco centros de Norteamérica publicaron sus estudios en 756.000 niños con análisis de  $T_4$  en la etapa neonatal, identificándose 193 niños hipotiroideos. En Europa se difundió rápidamente la determinación de TSH en papel de filtro y, para 1981, ya se habían estudiado más de tres millones de recién nacidos.

En 1986 se calculaba que estos programas estaban amparando más de 50 millones de niños en todo el mundo (19). En la actualidad se estima que en Norteamérica se estudian anualmente

más de 5 millones de recién nacidos y se detectan 1400 casos de niños con hipotiroidismo congénito cada año. En el mundo, para 1996, se habían estudiado unos 100 millones de recién nacidos. Entre los países de América Latina que están realizando estos tamizajes figuran Argentina, Chile, Brasil, Uruguay, Costa Rica, Cuba y México. Estos programas están plenamente establecidos en la actualidad, se consideran exitosos como medios de prevención del retardo mental y son obligatorios en muchas naciones. Además de proporcionar un gran beneficio a los pacientes y a sus familias, suministran nueva información con respecto a la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas durante la infancia.

### **EXPERIENCIA EN COLOMBIA Y EN EL INSTITUTO MATERNO INFANTIL**

En Colombia a partir del año de 1979 un grupo de trabajo de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia inició la experiencia de detección neonatal del Hipotiroidismo congénito, en el Instituto Materno Infantil, realizando el tamizaje a un total de 10.202 neonatos y encontrando cuatro niños con TSH anormalmente alta. El diagnóstico se confirmó por datos clínicos y de laboratorio en tres de ellos. En este estudio se incluyeron niños de Bogotá, Bucaramanga, Yopal, Ibagué, Medellín y Pereira (20).

Entre 1990 y 1992 el Instituto Materno Infantil realizó un programa piloto con la determinación del TSH por el método DELFIA en sangre de talón obtenida entre el quinto y el noveno día posnatal, contando con la asesoría del Dr. Tony Torresani, profesor de la Universidad de Zurich. En esta investigación se encontró un niño con hipotiroidismo primario y dos con hipotiroidismo transitorio entre 4863

recién nacidos investigados (4237 recién nacidos provenientes del Instituto Materno Infantil y 626 provenientes de la Clínica San Pedro Claver, perteneciente al Instituto de los Seguros Sociales) (21). En el mismo período fueron remitidos también a nuestro Programa 44 niños con síntomas y signos clínicos presuntivos de hipotiroidismo; en este grupo sólo se confirmó el diagnóstico en dos niñas con edades de 2 y 14 meses quienes están siendo tratadas con éxito.

Entre mayo de 1994 y junio de 1995 bajo el auspicio del Organismo Internacional de Energía Atómica y con la coordinación del Instituto de Ciencias Nucleares y Energías Alternativas (INEA) se inició la ejecución del proyecto de inversión nacional denominado: "ANÁLISIS PILOTO DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO". En esta experiencia se emplearon los métodos de RIA en fase líquida para determinar  $T_4$  total en muestras de sangre de cordón umbilical e IRMA para determinar TSH en sangre obtenida por punción venosa o del talón. Este fue un estudio multicéntrico en el que participaron: el Instituto Materno Infantil, el Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos, el Hospital Universitario San Ignacio y la Universidad Nacional de Colombia; se estudiaron 11.303 neonatos y se estableció el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en 6 de ellos (22).

El programa Pregon también viene realizando desde hace diez años una labor en la detección del Hipotiroidismo Congénito y de otros errores congénitos del metabolismo en varias clínicas privadas de Bogotá, Cali, Medellín, Bucaramanga e Ibagué; éste programa informó en 1993 la detección de 7 casos de hipotiroidismo primario, entre 17.000 recién nacidos estudiados (23).

A pesar de estos esfuerzos son muchos

los niños que aún llegan a los hospitales pediátricos con retardo mental que habría podido prevenirse fácilmente. La ausencia de programas extensos y continuos de tamizaje de hipotiroidismo congénito no ha permitido conocer la magnitud del problema en Colombia.

### **PROPÓSITO Y OBJETIVOS**

Las severas secuelas permanentes, en ausencia del tratamiento del hipotiroidismo congénito, y su alta incidencia son la justificación de los programas de tamizaje que se encuentran plenamente establecidos en los países desarrollados desde hace 25 años, cuando Klein y sus colaboradores en Pittsburgh, emprendieron el análisis sistemático de TSH en sangre de cordón umbilical de todos los recién nacidos (24).

A pesar de que la relación costo/beneficio es reconocidamente favorable, en nuestro medio el tamizaje para el hipotiroidismo congénito no ha tenido la difusión ni la continuidad que amerita y no constituye una Política Central en Salud. En el Instituto Materno Infantil se vienen haciendo esfuerzos para desarrollar, implementar y difundir en nuestro País el tamizaje para el hipotiroidismo congénito desde 1979 (25,26). Desde entonces se han realizado en el Instituto otros estudios relacionados con el tema y con la fisiología tiroidea durante la gestación (27-29) que constituyen en la actualidad una definida línea de trabajo. Se pretende lograr que las Autoridades de Salud tomen conciencias sobre la necesidad de establecer en forma obligatoria en Colombia el tamizaje del hipotiroidismo congénito. Los costos sociales, familiares, individuales y de la atención en salud que tiene la enfermedad superan ampliamente los del Programa de Tamizaje; por otro lado, los beneficios del tratamiento temprano son invaluable.

## PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Cuando se concluyó el Programa Piloto del INEA en mayo de 1995, en el Instituto Materno Infantil se decidió iniciar una nueva etapa del programa de tamizaje del hipotiroidismo congénito, empleando el método DELFIA para la determinación de TSH neonatal.

El Instituto Materno Infantil es un Hospital Universitario, centro de referencia de pacientes de alto riesgo materno y perinatal, pero que ofrece también servicios de salud de niveles bajos de complejidad. En los últimos cuatro años la población atendida pertenece a los regímenes Contributivo y Subsidiado y a pacientes vinculados al "Sistema General de Seguridad Social en Salud." Aunque en la actualidad los pacientes pueden pertenecer a diferentes estratos, al Instituto acuden fundamentalmente personas de bajos recursos económicos.

Para el tamizaje de hipotiroidismo congénito en el laboratorio utilizamos la determinación de TSH por el método DELFIA, que es un sistema inmunofluorométrico que emplea dos anticuerpos monoclonales: uno dirigido contra la subunidad  $\beta$  de la molécula de TSH y otro, marcado con europio, dirigido contra la unión de las dos subunidades ( $\alpha$  y  $\beta$ ) de la TSH. El primer anticuerpo está inmovilizado en la superficie interna de pozos de microtitulación y el anticuerpo marcado va diluido en el tampón del ensayo. La gran actividad específica del trazador y el empleo en exceso del anticuerpo marcado, hacen que el método sea muy sensible. Los estándares, los controles y las muestras que contienen la TSH, se hacen reaccionar simultáneamente con los dos anticuerpos. El tampón de ensayo extrae la TSH de las muestras de sangre seca que se encuentran en los discos de papel de filtro. Después de una sola etapa de incubación,

se retira el papel, se lavan los pozos y se añade una solución que disocia los iones de europio de los anticuerpos marcados y forma con dichos iones quelatos fluorescentes. La fluorescencia emitida en cada pozo es directamente proporcional a la concentración de TSH presente. La fluorescencia de los quelatos de lantánidos (a los que pertenece el europio) tiene una vida media muy larga, mayor que la fluorescencia de fondo, lo cual le concede al ensayo una gran sensibilidad (30).

Con el fin de evitar el sobre diagnóstico de hipotiroidismo congénito dada la elevación fisiológica de la TSH que ocurre en el período neonatal inmediato, sin dejar de incluir a absolutamente todos los bebés que nacen en el Instituto, las muestras de sangre se obtienen entre las 24 y 48 horas de vida, mediante la técnica de punción del talón. En la hoja de registro especialmente diseñada para el programa se toma nota de las variables que pueden influir sobre los resultados: la edad gestacional, el peso al momento del nacimiento, el sexo, y la edad en el momento de obtener la muestra, así como los antecedentes maternos relacionados con enfermedades o tratamientos para enfermedad tiroidea (31).

Las muestras se aplican en papel de filtro referencia Schleicher & Schull (S&S) 2992 y son procesadas con el método DELFIA de inmunofluorescencia. El estuche incluye cinco estándares y controles altos y bajos de TSH en una hoja de papel de filtro S&S 2992. Los estándares y controles están preparados de sangre humana con un valor de hematocrito de 50-55% y han sido calibrados frente al WHO2 IRP (80/558) de TSH humana para inmunoensayos. Para cada determinación se hizo una curva de calibración; con un control bajo y alto. El control externo de calidad se realiza en el laboratorio de referencia Alemán GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE E. V. en Bonn Alemania). Este laboratorio en-

vía a los sitios participantes de todo el mundo, en diferentes épocas del año, muestras de sangre de talón tomadas en papel de filtro con sus correspondientes referencias, para que se realicen los análisis de TSH neonatal.

El punto de corte establecido fue de 20 mUI/mL. Cuando la concentración de la hormona supera este punto de corte se establece inmediatamente contacto con la familia del bebé y se realizan las pruebas confirmatorias determinando TSH y  $T_4$  en suero obtenido por punción venosa por el método DELFIA. También se hace un segundo análisis de la TSH en la primera muestra. Si se encuentran anomalías en la concentración de una o ambas hormonas el paciente se evalúa en la consulta de endocrinología para iniciar el tratamiento. Cuando la concentración de TSH neonatal es superior a 50  $\mu$ UI/mL se inicia el tratamiento inmediatamente después de tomar la muestra confirmatoria. El tratamiento se hace con l-tiroxina realizando diluciones de las tabletas de 50  $\mu$ g, en volúmenes apropiados para cada dosificación (3,32,33).

A todas las madres y a los hermanos menores de cuatro años de edad de los niños a quienes se les confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se les determinó la concentración de TSH y  $T_4$  en suero por el método DELFIA.

Los pacientes son seguidos periódicamente en las consultas de endocrinología pediátrica, neurodesarrollo, pediatría y en el Laboratorio de Biología de la Procreación. Aparte de los registros clínicos y de laboratorio se hacen registros fotográficos de los niños con la autorización correspondiente. Cada dos meses se realiza el control clínico y la determinación de TSH y  $T_4$ .

Además se hacen reuniones periódicas de integración con todas las familias que tienen bebés afectados para pro-

mover el autocuidado y la adherencia al tratamiento. Las familias comparten sus propias experiencias y los cambios clínicos que observan en sus niños y se hace educación continua a los padres.

Este es un estudio descriptivo de corte transversal en el que se utilizan técnicas de estadística descriptiva. Para el análisis de los resultados también se seleccionó una muestra de 3.000 datos entre los primeros 17.700 registros utilizando un método aleatorio por medio del programa SAS. Se investigó si existía asociación entre el sexo del recién nacido, la edad gestacional y el peso en el momento de nacer y la concentración de TSH. Para tal efecto se efectuó una prueba de  $X^2$  y se estableció un nivel de significancia del 95%.

## RESULTADOS

En el período de 49 meses comprendido entre mayo de 1995 y junio de 1999 se realizaron pruebas de tamizaje en 34.481 recién nacidos en el Instituto Materno Infantil.

Durante este período se han detectado 174 niños con concentración TSH mayor de 20  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ . Esta cifra corresponde a una tasa de llamado para confirmación del 0.5%. Entre estos 174 recién nacidos se confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en 10

niños, y se diagnosticó déficit de Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas (TBG) en un niño.

Los datos corresponden a una frecuencia de un caso de hipotiroidismo congénito por cada 3.448 nacidos vivos en la población estudiada. El niño con déficit de TBG tenía TSH: 20.3  $\mu\text{UI}/\text{mL}$  y, en las pruebas confirmatorias practicadas 12 días después, TSH sérica: 2.88  $\mu\text{UI}/\text{mL}$  y  $T_4$  de 33.22 nmol/L (VR: 90-200 nmol/L). Este niño en la actualidad se encuentra clínicamente eutiroideo y sus concentraciones de TSH y  $T_4$  son: 3.77  $\mu\text{UI}/\text{mL}$  y 28.74 nmol/L, respectivamente (sin tratamiento alguno).

En la **Tabla No. 1** se presentan las concentraciones hormonales de los 10 pacientes con hipotiroidismo congénito confirmado y otras características clínicas relevantes.

En la **Tabla No. 2** se resumen otros datos clínicos de los pacientes con hipotiroidismo congénito confirmado.

Los diagnósticos clínicos de los 10 pacientes con hipotiroidismo se encuentran en la **tabla No 3**

Los resultados de la gammagrafía tiroidea con  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  se encuentra en la **Tabla No. 4**

Se practicaron pruebas de potenciales evocados auditivos a las pacientes

BIM, GT y JG por sospecha clínica de hipoacusia. Los resultados confirmaron hipoacusia unilateral en la paciente BIM, el seguimiento mostró mejoría en dos estudios subsecuentes; la paciente GT tiene dos estudios de potenciales evocados que confirman la hipoacusia; el estudio de la paciente JG fue normal.

El tratamiento de los pacientes se inició en promedio en el día 12 (rango 3 - 16 días) y las dosis de l-tiroxina oscilaron entre 8 y 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ . El seguimiento por endocrinología, pediatría y la consulta de neurodesarrollo ha demostrado resultados muy satisfactorios, con excepción de la niña GT quien tiene antecedente de hipotiroidismo materno severo sin tratamiento durante la gestación y que tiene ductus persistente y estrabismo congénitos. Además la adherencia al tratamiento en esta paciente ha sido deficiente.

En la distribución por pesos, se encontraron diferencias apreciables. En el grupo de neonatos con muy bajo peso al momento del nacimiento (500-1499 gm) la concentración de TSH fue menor de 20 mUI/mL en todos los casos, lo que se explica por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

La distribución por edad gestacional muestra que un 61.92% de los neonatos se encontró entre las 35-39

**Tabla No. 1.** Concentraciones de TSH Y  $T_4$  en niños con hipotiroidismo congénito. I.M.I. 1995-1999.

Casos	Sexo	Peso al nacer gramos	Edad Gestacional Semanas	TSH neonatal	Muestras confirmatorias TSH Sérica	$T_4$ Sérica
MEM	M	2840	40	180.8	408.6	29.2
PM	F	3180	40	135.4	214.4	89.36
GT	F	2960	40	204.1	300.3	10.16
JQ	F	3400	38	297.1	518.7	32.3
BIM	F	2800		49.1	21.1	121.4
JG	F	2720	40	107.9	311.5	8.29
DG	F	3400	41	104.0	165.3	10.0
MB	F	3200	40	353.9	>100.0	10.0
LG	F	3150	40	82.9	106.2	45.6
hFAA	F	2730	39	133.1	>100.0	22.0

VR en recién nacidos: TSH neonatal < 20  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ ; TSH sérica <  $\mu\text{UI}/\text{mL}$   $T_4$ : sérica 1090-200 nmol/L

**Tabla No. 2** Signos de los pacientes con hipotiroidismo congénito. I.M.I. 1995-1998.

PACIENTES	DATOS CLÍNICOS
MEM	Peso: 2840g. Talla: 50 cm. PC: 33.5 cm. PT: 32 cm. Apgar 9/10 al minuto, 10/10 a los 5 minutos y 10/10 a los 10 minutos. Hiperbilirrubinemia moderada.
PM	Peso: 3180g, Talla: 50 cm. PC: 36 cm. PT: 33.5 cm. Apgar 8/10 al minuto, 9/10 a los 5 minutos y 10/10 a los 10 minutos.
GT	Peso: 2960g, Talla: 50 cm. PC: 34.5 cm. PT: 32.5 cm. Apgar 6/10 a los 5 minutos y 10/10 a los 10 minutos. Llanto débil, piel cianótica, fontanela posterior amplia, hipotonía y ductus persistente.
JQ	Peso: 3400g, Talla: 50 cm. PC: 36 cm. PT: 34.5 cm. Apgar 8/10 al minuto, 10/10 a los 5 minutos y 10/10 a los 10 minutos.
BIM	Peso: 2800g. Talla: 49 cm. PC: 35 cm. PT: 33 cm. Hipoacusia, hipertonia, ictericia severa, retraso psicomotor. Desarrollo posterior normal con tratamiento a base de l-tiroxina.
JG	Peso: 2720g, Talla: 48 cm. PC: 35 cm. PT: 31 cm. Apgar 9/10 al minuto, 10/10 a los 5 minutos y 10/10 a los 10 minutos.
DG	Peso: 3400g, Talla: 50 cm. PC: 35 cm. PT: 35.5 cm. Apgar 9/10 al minuto, 10/10 a los 5 minutos y 10/10 a los 10 minutos. Ictericia moderada.
MB	Peso: 3200g. Talla: 47 cm. PC: 36 cm. PT: 34 cm. Apgar 8/10 al minuto, 10/10 a los 5 y a los 10 minutos. Hipotonía
LG	Peso: 3150g. Talla: 47 cm. PC: 35 cm. PT: 36 cm. Apgar 9/10 a los 5 minutos y 10/10 a los 10 minutos.
H/FAA	Peso: 2730g. Talla: 45 cm. Apgar 8/10 al minuto y 10/10 a los 10 minutos. Se diagnosticó síndrome de Down. La paciente falleció al mes de edad por cardiopatía asociada.

**Tabla 3.** Diagnostico clínico de los niños con hipotiroidismo con congénito.

PACIENTES	DIAGNOSTICO CLINICO
MEM	Niño sano
PM	Niña sana
GT	Hipotiroidismo (?)
JQ	Niña sana
BIM	Kernictero
JG	Niña sana
DG	Niña sana
MB	Niña sana
LG	Niña sana
H/FAA	Síndrome de Down

semanas. No hubo asociación entre el sexo, el peso del recién nacido, y la edad gestacional con las concentraciones de TSH.

## DISCUSIÓN

La detección temprana del hipotiroidismo congénito constituye un programa que cumple con todos los criterios que la OMS exige para un tamizaje:

1. El objetivo del tamizaje debe ser un problema de salud.
2. Debe existir un tratamiento aceptable para los pacientes con la enfermedad.
3. Debe disponerse de facilidades para la confirmación del diagnóstico y para el tratamiento.
4. Debe existir un estado de latencia o de síntomas tempranos, durante el cual sea útil el tratamiento.
5. Debe existir una prueba o examen apropiados.
6. La prueba debe ser sencilla y aceptable para la población.
7. Debe entenderse bien la historia natural de la enfermedad, incluyendo su desarrollo desde el estado de latencia hasta el de enfermedad declarada.
8. Debe existir una política convenida en cuanto a quién tratar como paciente.
9. El costo por caso detectado, incluyendo diagnóstico y tratamiento de

pacientes diagnosticados debe estar económicamente balanceado con relación a los posibles costos económicos, médicos y sociales de los individuos no tratados oportunamente.

10. El proceso de buscar casos debe ser continuo y no un proyecto que se realiza una vez.

A pesar de contar con programas de tamizaje para hipotiroidismo congénito desde hace un cuarto de siglo aún hay controversia en el mundo sobre algunos puntos fundamentales: 1) la necesidad de programas para la detección no solo del hipotiroidismo primario sino también del hipofisiario e hipotalámico; 2) la elección del método más sensible, específico y preciso para la determinación hormonal y 3) la determinación del punto de corte para discriminar los niños afectados de los sanos.

**Ventajas del tamizaje con TSH (18):**  
1) identificación más rápida del

hipotiroidismo congénito moderado a severo; 2) identificación de hipotiroidismo congénito primario leve con concentraciones normales de  $T_4$  /  $T_4$  libre y 3) la relación costo/efectividad al usar una sola prueba. Por otro lado, la TSH es más estable que la  $T_4$  en muestras de sangre seca en papel de filtro (34).

#### Desventajas del tamizaje con TSH 1)

falla para identificar hipotiroidismo hipofisiario o hipotalámico -a menos que simultáneamente se determine la  $T_4$  libre-; 2) las altas tasas de falsos positivos cuando las muestras se toman antes de las 6-12 horas de edad; 3) casos poco frecuentes de falsos negativos por dishormogénesis tiroidea familiar o supresión posneonatal temprana de la TSH.

#### Ventajas del tamizaje con $T_4$ y la posterior determinación confirmatoria de TSH: 1)

se hace tamizaje a todos los casos de hipotiroidismo congénito si un número grande de  $T_4$  bajas con TSH normal se confirma con  $T_4$  libre sérica y 2) bajos costos para tamizaje de población.

#### Desventajas del tamizaje con $T_4$ : 1)

ocurren falsos negativos en el hipotiroidismo congénito leve con  $T_4$  normal y 2) Se requieren dos pruebas de tamizaje sin ofrecer ventaja si un gran número de  $T_4$  bajas con TSH normales no se confirman con  $T_4$  libre en suero (18).

Ya que los métodos de inmunofluorescencia, quimioluminiscencia e inmunoanálisis enzimático tienen mayor precisión, sensibilidad y especificidad que el radioinmunoanálisis convencional y a que la meta del tamizaje es identificar el hipotiroidismo primario antes que otras formas de hipotiroidismo, usando pruebas y métodos con las tasas mas bajas de falsos negativos y falsos positivos (18), en el IMI hemos optado por determinar la TSH neonatal por el método DELFIA en especímenes de sangre seca obte-

**Tabla No. 4.** Resultados de la gammagrafía tiroidea con  $Tc^{99m}$  en pacientes con hipotiroidismo congénito. I.M.I. 1995-1998

PACIENTES	RESULTADOS
MEM	Ausencia de captación
PM	Hipercaptación compatible con bocio
GT	Ausencia de captación
BIM	Ausencia de captación

nidos entre las 24 y 48 horas de edad. El sistema DELFIA tiene la capacidad de detectar una concentración mínima hasta de 0.025 mUI/mL, con un coeficiente de variación menor del 6% a 0.5 mUI/mL o mayores (30).

Empleando esta metodología, en el período de 49 meses comprendido entre mayo de 1995 y junio de 1999 hemos realizado las pruebas de tamizaje en 34.481 recién nacidos y se han detectado 174 niños con TSH mayor de 20  $\mu$ UI/mL. Esta cifra corresponde a una tasa de llamado para confirmación del 0.5%. Se han informado tasas de llamado para confirmación hasta del 20% utilizando un punto de corte de TSH de 15  $\mu$ UI/mL en sangre (35). Utilizando puntos de corte > 35 uUI/mL en muestras tomadas alrededor del sexto día, se han informado tasas de llamado para confirmación de 0.09% para DELFIA; 0.13% para IRMA y 0.44% para RIA (36). La determinación de  $T_4$  en muestras con TSH elevadas durante las primeras 24 horas de vida reduce radicalmente el número de muestras que requieren nuevo llamado para confirmación (37). La  $T_4$  neonatal se encuentra transitoriamente baja o indetectable en una proporción importante de niños de bajo y muy bajo peso al nacer (37,38). Teniendo en cuenta que en Instituto Materno Infantil es un Centro de Referencia perinatal de alto riesgo, la tasa de niños con bajo y muy bajo peso al nacer es muy alta; para ilustración, la tasa de prematuridad es del 28.6% y la de retardo de crecimiento intrauterino del 3.2% (39); en estas circunstancias, en

el Instituto un tamizaje con determinación primaria de  $T_4$  conllevaría una tasa inconvenientemente alta de falsos positivos y de llamados para confirmación.

Por otro lado, en un estudio previo en el Instituto Materno Infantil (21) en el cual las muestras para el tamizaje con TSH se tomaron entre el quinto y el noveno día postnatal, se encontró que la tasa de pérdida de pacientes fue de 40% (solo regresó al tamizaje un 60% de las madres con sus recién nacidos). En un estudio más amplio con población de características similares, en el cual las muestras se tomaron después de 48 horas de vida, se logró hacer el tamizaje en tan solo la mitad de los recién nacidos en maternidades de la Seguridad Social y en menos de la mitad en maternidades que atendían población abierta (40). Por estas razones, en el programa actualmente estandarizado en el Instituto, se toma la muestra a todos los niños antes del egreso hospitalario (24 horas postnatales) y sugerimos que se adopte tal conducta en el País entero con el objeto de lograr incluir en el tamizaje absolutamente a TODOS nuestros recién nacidos.

De los 174 recién nacidos con TSH neonatal > 20  $\mu$ UI/mL se confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en 10 niños, y se diagnosticó déficit de Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas (TBG) en un niño. Los datos corresponden a una frecuencia de hipotiroidismo congénito de 1 por cada 3.448 nacidos vivos. La frecuencia de hipotiroidismo congénito en la población estudiada por nosotros se encuentra dentro de la informada en la literatura (11,41). Esto significa que en el Instituto Materno Infantil nacerían anualmente dos a tres niños con hipotiroidismo congénito y la situación podría ser todavía mas seria en las regiones del país con deficiencia de yodo (42).

Se debe advertir además que, en los

programas de tamizaje, el diagnóstico de hipotiroidismo congénito puede pasar inadvertido en aproximadamente un 10% de los casos (31,43). Esto puede ocurrir porque no se perciben anomalías en la etapa neonatal temprana o por errores en la toma o el procesamiento de las muestras. En consecuencia, se deben repetir las investigaciones a cualquier lactante que manifieste síntomas compatibles con hipotiroidismo aún cuando se haya practicado el tamizaje neonatal (31).

En este estudio encontramos una proporción de niñas a niños con hipotiroidismo congénito de 9:1; en la literatura se ha informado una relación niñas a niños de 2:1 (9). Nuestras diferencias pueden deberse al tamaño de la muestra pero, en todo caso, hay un franco predominio de esta patología entre las niñas.

El tratamiento de nuestros pacientes se inició en promedio en el día 12 después del nacimiento (rango 3 - 16 días); esto se compara favorablemente con una población de características similares estudiada en México en la cual, el tiempo transcurrido entre el nacimiento y el inicio del tratamiento de los niños afectados fue en promedio de 59 días para población abierta, de 57.8 días para derechohabientes del Seguro Social y de 17.1 días para pacientes privados (40). Aclarando que este estudio incluye un número mucho mayor de pacientes (78 casos de hipotiroidismo congénito), los autores discuten que una de las razones para el retraso en el inicio del tratamiento, en particular en los hospitales gubernamentales, es el momento en que las madres llevan a sus hijos para la toma de la muestra (40). Teniendo en cuenta que idealmente el lapso de tiempo entre el nacimiento y el inicio del tratamiento debe ser inferior a un mes para lograr un óptimo pronóstico (44), insistimos en proponer la toma de la muestra antes del egreso hospitalario con el objeto, no sólo de incluir a to-

dos los niños, sino de disminuir el tiempo que transcurre sin tratamiento.

Las dosis de l-tiroxina que utilizamos en este estudio oscilaron entre 8 y 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$  con buenos resultados en términos clínicos, de neurodesarrollo y de laboratorio. Si bien se había considerado que, particularmente en los pacientes con hipotiroidismo congénito severo, no se logra un desarrollo normal en todos los casos (45), datos recientes indican que la iniciación del tratamiento con dosis altas (10 a 15  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ ) es segura para los pacientes con formas moderadas y severas de hipotiroidismo congénito y llevan a un desarrollo intelectual normal en todos los pacientes, independientemente del tipo de hipotiroidismo congénito (7). De confirmarse estos hallazgos debemos reconsiderar las dosis que empleamos actualmente.

En este estudio se encontró que el diagnóstico clínico se consideró tan sólo en uno de los siete pacientes a quienes se les confirmó la enfermedad; en otros cinco recién nacidos hipotiroideos el diagnóstico de egreso fue: niño sano y, finalmente, en una paciente la impresión diagnóstica clínica fue kernicterus. En ésta última niña la instauración del tratamiento con hormonas tiroideas ha resultado en un desarrollo adecuado. La baja sensibilidad y especificidad de los signos clínicos está en concordancia con los datos de la literatura (12) y con datos previos de nuestro laboratorio (21) y constituyen una justificación más para fortalecer los programas de tamizaje neonatal.

En este estudio se encontró que las madres y los hermanos menores de cuatro años de seis niños hipotiroideos tuvieron concentraciones normales de TSH y  $T_4$  en suero. La madre de la paciente GT tenía una TSH de 150 mUI/mL y una  $T_4$  de 8 nmol/L. Recientemente se ha señalado la importancia del estudio de la función tiroidea en madres de recién nacidos con

hipotiroidismo congénito; se han detectado anomalías hasta en un 20% de éstas mujeres en comparación a un 8 a 10% en embarazos normales (35).

Si bien este estudio no ha sido diseñado para investigar la etiología del hipotiroidismo congénito hemos encontrado tres pacientes con ausencia de captación en la gammagrafía tiroidea con  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  que pueden corresponder a disgenesia de la glándula tiroidea y un caso compatible con bocio hipercaptante que puede corresponder a un defecto en la síntesis de hormonas tiroideas. El seguimiento por laboratorio de los siete niños ha demostrado que se trata de hipotiroidismo permanente. La disgenesia tiroidea es el factor etiológico en la mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito permanente detectado por los programas de tamizaje neonatal (46). También detectamos un niño con déficit de TBG. Debe señalarse que la terapia de suplencia con l-tiroxina se debe instaurar inmediatamente después de que se establezca el diagnóstico (47); nunca debe retrasarse el tratamiento para obtener una gammagrafía satisfactoria. Si es necesario, la gammagrafía puede postponerse hasta después de que el niño tenga tres años de edad, momento en el cual puede interrumpirse el tratamiento durante un corto período de tiempo sin riesgo para el sistema nervioso central en desarrollo. Por otro lado, a pesar de los argumentos a favor de la gammagrafía tiroidea, aún hay discusión sobre la posibilidad de riesgo de exposición a la radiación (41).

Al consolidar el programa de detección de HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO en el Instituto Materno Infantil, se propone la realización de cursos de educación médica para sensibilizar sobre la importancia del tema tanto en los niveles operativos como en los de educación en salud. En una fase inmediata los resultados deberán ser discutidos con las autoridades de salud para

reforzar el proceso de implementación del tamizaje del hipotiroidismo congénito en forma obligatoria y sistemática en nuestro País como ocurre en otros países latinoamericanos (48,49). A este propósito sirve contar con laboratorios de referencia a los cuales se pueden remitir por correo desde cualquier sitio las muestras tomadas en papel de filtro y seguir las recomendaciones que han surgido de nuestra ex-

periencia en el Instituto Materno Infantil ya que realmente no existe un programa único que cubra todas las necesidades; por lo tanto debe implementarse un programa de tamizaje adecuado para cada comunidad.

Finalmente, vale la pena mencionar que esta investigación y otras relacionadas con el tema han permitido im-

partir instrucción y entrenamiento en la Unidad de Biología de la Procreación del Instituto Materno Infantil a estudiantes de pre y posgrado de diferentes áreas de la salud pertenecientes a varias instituciones de educación superior, quienes constituyen un recurso humano altamente calificado para la implementación de un programa de tamizaje.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Smith DW, Blizzard RM, Wilkins L.** The mental prognosis in hypothyroidism in infancy and childhood. *J Pediatr* 1957; 1011-22.
2. **Alves C, Eidson M, Endle H, Sheldon J, Cleveland W.** Changes in brain maturation detected by magnetic resonance imaging in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1989; 4: 600-3.
3. **Grant DB, Tillotson S, Fuggle W, Smith I.** Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *Br Med J* 1994; 309: 440-4.
4. **Hlib R, Largo R, Torresani T.** Mental development in congenital hypothyroidism after neonatal screening. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1050-5.
5. **Rovet F, Ehrlich R.** Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 126: 380-6.
6. **Oppenheimer JH, Braverman EL, Toft A.** A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what?. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2873-5.
7. **Grüters A, Dütting C, Jenner A, et al.** Initiation of treatment in newborns with congenital hypothyroidism with high thyroxin doses (12-15 mg/Kg/day). Abstracts of the Symposium of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism. 5th Joint meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Jun 1997.
8. **Heyman S, Crigler JF, Treves S.** Congenital hypothyroidism: 123I thyroid uptake and scintigraphy. *J Pediatr* 1982; 101: 571-574.
9. **Fisher DA.** Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening. Progress Report. *J Pediatr* 1983; 102: 653.
10. **Fisher DA.** Department of Pediatrics. Eficacia de los programas de detección en recién nacidos para hipotiroidismo congénito: prevalencia de casos inadvertidos. UCLA School of Medicine, Torrance, California. 1987; 4: 943-51.
11. **Toublanc JE.** Draft of ESPE guidelines for neonatal screening for congenital hypothyroidism. Abstracts of the Symposium of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism. 5th Joint meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Jun 1997.
12. **Ebrahim GJ.** Hypothyroidism in the newborn. (Editorial). *J Trop Pediatr* 1995; 41: 256-257.
13. **Dummont JE, Vassart G, Refetoff S.** Thyroid disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS y Cols (Eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th Edition, New York. Mc. Graw-Hill. 1989: 1843-80.
14. **Czernichow P.** Thyrotropin and thyroid hormones. En: Bertrand J (Ed). *Pediatric Endocrinology*. William & Wilkins. 2nd Edition. 1993: 252-63.
15. **Gaitán E.** Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr* 1990; 10: 21.
16. **Fisher DA, Klein A.** Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702.
17. **Klein RZ.** Infantile hypothyroidism then and now. *Curr Probl Pediatr* 1985; 15: 32-43.
18. **Foley TP.** Screening logistics : analysis of TSH and/or T4. Abstracts of the Symposium of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism. 5th Joint meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Jun 1997.
19. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1990: update: 1. Early detection of hyperthyroidism and hypothyroidism in adults and screening of newborns for congenital hypothyroidism. *Can Med Assoc J* 1990; 142: 955-61.
20. **Carrillo JC.** Detección de hipotiroidismo congénito en Colombia. *Acta Ped Col* 1986; 4: 31-38.
21. **Carrascal R, Coll M, Estrada R.** de. Hipotiroidismo congénito. En: *Controversias en Ginecología, Obstetricia y Perinatología. Experiencia Institucional*, Universidad Nacional de Colombia, Instituto Materno Infantil. 1993: 16-18.
22. **Higuera B, Torres E, Carrascal R, et al.** Análisis Piloto del Diagnóstico Temprano de Hipotiroidismo Congénito. Instituto de Ciencias Nucleares y Energías Alternativas (INEA). 1995.
23. **Bernal JE, Bravo ME, Tamayo M.** Tamizaje para errores congénitos del metabolismo. La experiencia colombiana. *Red Colombiana de Medicina Genética. Labimed*, octubre-noviembre 1993.
24. **Klein AH, Metzler S.** Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; 81: 912-5.
25. **Reyes B, Carrillo M, Carrascal R.** Detection of congenital hypothyroidism in Colombia through the determination of neonatal TSH and T4 nuclear. *Med and Biol. Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology*. Vol I. 1982.
26. **Carrillo JC, Carrascal RA, de Sáenz Y, de Alayón R.** Detección de hipotiroidismo congénito en el Instituto Materno Infantil de

- Bogotá (IMI): informe de la experiencia realizada entre 1980-1982, con gotas de sangre en papel de filtro, para determinar T4 y TSH neonatales. I Curso de Medicina fetal y Neonatal. Departamento de Pediatría - Instituto Materno Infantil. Vivir, 1983, 2ª. Edición, p. 172. Bogotá.
27. **Bazante VO, Belalcázar MY, Estrada R** de. Determinación de hormonas tiroideas T3, T4 y TSH en líquido amniótico durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Tesis de grado. Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Area de Bacteriología. Bogotá, 1992.
  28. **Manrique A, Millán A, Estrada de R.** Prevalencia de hipotiroidismo en mujeres embarazadas del Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá, D.C. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Departamento de Microbiología, Carrera de Bacteriología, Bogotá, 1992.
  29. **Malagón E, Realpe GP, Estrada R de, Almonacid C.** Determinación de T4 y TSH en 204 recién nacidos en el Instituto Materno Infantil por los métodos UMELISA y DELFIA. Tesis de grado, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Bacteriología, Bogotá 1998.
  30. **Kaihola H-L, Irjala K, Viikari J, Näntö V.** Determination of thyrotropin in serum by time-resolved fluoroimmunoassay evaluated. *Clin Chem* 1985; 31: 1706-1709.
  31. **Irons M.** Evaluación en busca de trastornos metabólicos: Situación actual. *Clin Ped N Am* 1993; 5: 1169-80.
  32. **Tadashi A, Touru K.** Effects of L-thyroxine on serum lipid profiles in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 127: 812-4
  33. **Dubouis J, Glorieux J, Dussault HJ.** Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 222-6.
  34. **Waite KV, Maberly GF, Eastman CJ.** Storage conditions and stability of thyrotropin and thyroid hormones on filter paper. *Clin Chem* 1987; 33: 853-5.
  35. **Dussault JH.** New data generated by the Quebec screening program for congenital hypothyroidism. Abstracts of the Symposium of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism. 5th Joint meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Jun 1997.
  36. **Dominicci R, Carducci C, Antonozzi I.** Evaluation of the analysis of neonatal thyroid-stimulating hormone in dried blood spots. *Science Tools* 1986; 33: 27- 31.
  37. **Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, et al.** Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128: 548-254.
  38. **Mitchell MV.** Very low birthweight infants and thyroid function. Abstracts of the Symposium of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism. 5th Joint meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Jun 1997.
  39. **Ruiz AI, de Monterrosa E, Muñoz L, Delgado P, Cifuentes Y.** Situación materno perinatal en la red perinatal del sur-oriente de Santa Fé de Bogotá, D. C. Universidad Nacional de Colombia, CINDEC, Secretaría Distrital de Salud. 1997. pp.52.
  40. **Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, et al.** Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública Mex* 1994; 36: 249-56.
  41. American Academy of Pediatrics. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: pautas recomendadas. *Pediatrics* (ed. esp.) 1993; 35: 346-352.
  42. **Homoki J, Birk J, Loos U, Rothembucher G, et al.** Thyroid function in term newborn infants with congenital goiter. *Pediatr* 1979; 86: 753-8.
  43. American Academy of Pediatrics: Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1989; 83: 449.
  44. American Academy of Pediatrics. New issues in newborn screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1982; 69: 104-8.
  45. **Rovet J, Ehrlich R, Sorbada D.** Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr* 1987; 110: 700-4.
  46. **Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R.** Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988; 142: 214-6.
  47. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects on neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981; 2: 1095.
  48. Poder Ejecutivo Federal. Norma Técnica No. 321 para la prevención del retardo mental producido por hipotiroidismo congénito. *Diario Oficial de la Federación (México)*, 22 de septiembre de 1988: 88-90.
  49. **García G, Abisab O, Salsamendi JC, Miguez W.** Detección sistemática del hipotiroidismo congénito en todos los recién nacidos. República Oriental del Uruguay, Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud, Programa de Salud Materno Infantil. 1994.

## AGRADECIMIENTOS

*Un especial agradecimiento a la Dra. Clara Arteaga, coordinadora de la Unidad de Biología de la Procreación del Instituto Materno Infantil, a la Dra. Lida Pinzón quien realiza la consulta de pediatría especial; al Dr. Jairo Zuluaga quien conduce la consulta de neurodesarrollo y a la Dra. Constanza Quintero por la asesoría estadística.*