

Prevalencia de casos con TSH elevada en Tamíz metabólico neonatal en el HGC, de enero a junio de 2004.

Dr. José Gpe. Dautt Leyva¹, Maricruz Contreras Lizárraga²

¹Jefe de Pediatría. Hospital General de Culiacán. ²Estudiante de 3er. Año de la Facultad de Medicina UAS

RESUMEN

Objetivo. Presentar los resultados preliminares del programa de Tamiz Metabólico en Recién Nacidos para determinar alteraciones de TSH.

Material y Métodos. De enero a junio de 2004 se estudiaron 1716 niños que nacieron en el Hospital General de Culiacán y foráneos. Se les determinó las concentraciones de la TSH en sangre colectada en papel filtro después de 48 hrs., para la técnica de sangre de talón o sangre del cordón umbilical recolectada antes de los 30 minutos de vida extrauterina. Las muestras se procesaron por el método de ELISA en el laboratorio nacional.

Resultados. Se detectaron 9 pacientes con TSH elevada, con una frecuencia de 1 caso por cada 190 recién nacidos. La prevalencia de hipotiroidismo congénito es de 1.7 casos por cada 1000 recién nacidos.

Conclusión. Este estudio muestra los avances del programa de tamiz metabólico en un hospital regional y la frecuencia de alteración de la TSH e hipotiroidismo congénito.

INTRODUCCIÓN

La secreción de la hormona tiroidea se estimula mediante la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tiotropina hipofisiaria). La secreción de la TSH hipofisiaria se estimula, a su vez, mediante la hormona liberadora de tiotropina (TRH).

La Tiroxina (T4) y la Triyodotironina (T3) circulantes inhiben la secreción de la TSH de la hipófisis de manera directa e indirecta, mediante la regulación de la biosíntesis de la TRH en el hipotálamo. La secreción de la TSH se inhibe con el estrés. En los lactantes el frío incrementa la secreción de la TSH y el calor la inhibe.^{1,2,3}

Es importante conocer las variaciones en las hormonas tiroideas en el feto y el recién nacido. En el feto, hay folículos tiroideos entre la séptima y la duodécima semana. Funcionalmente hay T4 detectable en plasma de forma clara a partir de la

semana 18, con un posterior aumento progresivo, sobre todo en los últimos meses de la gestación. La T3 es muy baja casi indetectable, hasta el final del embarazo, ya que su producción está inhibida tanto en el tiroides como en la periferia, mientras que la T3 invertida o inversa (rT3) aumenta paralelamente a la T4, pero es inactiva. Hacia la 12va semana existe TSH hipofisiaria, con lo que el tiroides comienza a incorporar yodo. En el líquido amniótico los niveles de T4 son paralelos a los plasmáticos, planteando la posibilidad de su paso al feto al aumentar el contenido amniótico. No hay en esta etapa TSH y T3, pero si rT3 elevada, cuya falta podría ser un método de diagnóstico intrauterino del hipotiroidismo congénito. La anterior situación está relacionada en parte con el comportamiento de la barrera placentaria. No la atraviesan TSH y TBG (por su elevado peso molecular) ni T3 (se destruye en placenta) y sí la atra-

viesan TRH (en ambos sentidos), diversos anticuerpos tiroideos (todos ellos IgG), el yodo orgánico, los fármacos anti-tiroideos, que lesionan el tiroides fetal y los anti-epilépticos que por inducción enzimática aceleran el metabolismo de las hormonas tiroideas y producen hipofunción.^{5,6,8,11,12}

En el recién nacido tienen lugar una elevación inicial de TRH (también de prolactina pero no de GH), e igualmente un pico importante en TSH, que sólo se normaliza al quinto día, aunque la elevación máxima ocurre en las primeras 24 horas. También la T4 presenta una elevación, algo después que la anterior, pero más duradera (10 – 20 días), siendo las cifras medias de $12,34 \pm 2,87$ ug/dl. La T3 se eleva pronto, las primeras 2 – 8 horas después del parto, debido a un aumento en la conversión periférica de T4 en T3. La concentración de TBG plasmática, por el contrario no se modifica. Este hecho condiciona que los niveles de hormonas tiroideas libres aumenten libremente.^{2,4,14,18}

El tamizaje, cribado o pruebas metabólicas neonatales, se estableció para detectar en el recién nacido enfermedades que, sin sintomatología aparente, pudieran causar graves déficit (mentales y físicos). El objetivo inicial fue la detección temprana para fenilcetonuria e hipotiroidismo pero actualmente, se ha ido ampliando a otras enfermedades y grupos de edad.^{9,13,21,24}

El tamizaje o cribado clásico se puede definir como el proceso de descubrimiento por medio de análisis rápidos en personas (recién nacidas) aparentemente sanas y que por la propia naturaleza del proceso sufrirán consecuencias irreversibles. Se deberían utilizar términos concretos tales como detección precoz de fenilcetonuria, de hipotiroidismo congénito o de hiperplasia adrenal congénita, según la enfermedad objeto del tamizaje. Habitualmente se toman mediante punción del talón y se impregna en un papel de filtro de volumen de absorción estandarizado que permite un fácil transporte, almacenamiento y procesado. El momento de realizar la toma, buscando el equilibrio entre el hipotiroidismo y la fenilcetonuria y que se reunía realizando a las 48 horas de vida posparto antes de abandonar la maternidad.

La detección del hipotiroidismo congénito se puede realizar por medio del estudio de la TSH, T4 o ambas. Se utiliza el radioinmunoensayo (RIA) o la inmunofluorescencia. Lo razonable sería detectar la T4 y la TSH lo cual permitiría detectar los defectos

primarios y los del eje hipotálamo hipofisiario (3,5% de los hipotiroidismos congénitos) pero encarece el tamizaje. Hoy se tiende a detectar la TSH la cual puede determinar cuadros leves (con T4 normal) y no detecta los secundarios que son los menos graves. En la mayor parte de los centros se estudia inicialmente la TSH, y si hay dudas se estudia la T4 en la misma muestra y TSH en una nueva muestra. La TSH se valora mediante un doble ensayo inmunofluorométrico con lo cual la precisión diagnóstica es muy buena. La aplicación de nuevas técnicas génicas (gen THOX2) permitiría descubrir los hipotiroidismos transitorios frente a los duraderos.^{3,15,16,26}

El tamiz neonatal para enfermedades metabólicas se realizó por primera vez, en México, en 1973.⁴ Inicialmente estaba dirigido a la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedades de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia y fue cancelado en 1977, a pesar de que se demostró su factibilidad y de que tuvo como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades. Se estableció un nuevo programa en 1986, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Este programa, inicialmente ubicado en la ciudad de México y con un laboratorio, se ha institucionalizado y se extendió a nivel nacional en 1993.

En la actualidad, el Hospital General de Culiacán Sinaloa realiza el tamiz metabólico solo para la detección de niveles elevados de TSH y así poder establecer un posible diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito; el objetivo del presente estudio es dar a conocer los resultados observados en el primer semestre del año 2004.

MATERIALES Y MÉTODOS

UNIVERSO: 1716 recién nacidos de enero a junio de 2004 (nacidos en el HGC y en otros hospitales) a los que se les realizó el tamiz metabólico a través del Hospital General de Culiacán.

El tamiz metabólico se realiza en el Hospital General de Culiacán de la siguiente manera:

1. Del recién nacido (ya sea nacido en el HGC o en un hospital foráneo); antes de que pase 30 minutos después de su nacimiento, se toma un segmento del cordón umbilical, se le extrae una muestra de sangre

con una jeringa de 1ml.

2. Se colocan 5 gotas de sangre en cada uno de los círculos marcados en un papel filtro; el cual contiene los datos de la madre, tales como nombre, edad, dirección, teléfono y otros datos importantes para el conocimiento del médico. Es importante conocer un lugar o teléfono donde poder localizar a la madre en caso de que sea necesario.

3. Los datos se anotan en una libreta donde se tiene la relación de todos los recién nacidos a los que se realiza la prueba.

4. Una vez colocados los datos, se mandan los papeles filtro a la ciudad de México, al laboratorio correspondiente al estado de Sinaloa "Laboratorio Regional del Distrito Federal" donde se realiza la prueba por el método de ELISA que se refiere a la determinación de la concentración de TSH por un ensayo inmunoenzimático.

5. Al mes de haberlos enviado, avisan los casos positivos de TSH elevada, cuando sus cifras son mayores de 10 uU/ml.

6. El Hospital General de Culiacán localiza a la madre con su hijo para la realización de otras pruebas y poder establecer un diagnóstico certero con su respectivo tratamiento.

También se realiza la prueba del talón del bebé. Esto está indicado cuando por alguna razón no se le hizo antes de que pasara media hora de su nacimiento. La técnica para la toma de sangre de talón del bebé se realiza de la siguiente manera:

1. Se identifica el área a puncionar la cual está a los lados de dos líneas imaginarias: una que va desde el dedo gordo y otra que va entre el cuarto y quinto dedo, hacia el talón.

2. Se inmoviliza el pie y se limpia el área a puncionar con algodón impregnado de alcohol, dejándose evaporar el exceso.

3. Se punciona con la lanceta en el talón de cualquiera de los lados de las líneas imaginarias.

4. Se elimina la primera gota con un algodón limpio y se espera a que se forme la segunda gota.

5. Se pone en contacto con la superficie de la tarjeta con la gota de sangre y se deja que se impregne por completo el cálculo impreso en el papel filtro. No debe tocar el pie a la tarjeta.

6. Observe que se haya impregnado la parte posterior de la tarjeta.

7. Se espera nueva gota y se repite el proceso para el segundo círculo, repitiéndose hasta completar todos

los círculos de la tarjeta.

8. Al finalizar se presiona el área puncionada con una torunda de algodón limpio.

RESULTADOS

Se estudiaron 1716 Recién Nacidos entre enero y junio de 2004 nacidos en el Hospital General de Culiacán y en Hospitales Foráneos a los cuales se les realizó el tamiz metabólico en el HGC.

Del total de recién nacidos con tamiz realizado en HGC, el 98% (1674) fueron nacidos en dicho hospital y únicamente el 2% (42) en hospitales foráneos. El número de niños nacidos en el HGC de enero a junio de 2004 fue de 2103 de los cuales a 1674 se les realizó el tamiz metabólico en dicha institución. Los 429 restantes no se les realizó la prueba de tamiz ni en los 30 minutos posparto por complicaciones obstétricas, ni después de 48 hrs. de su nacimiento por falta de asistencia a la cita. Los otros 42 de la población estudiada fueron nacidos en hospitales foráneos.

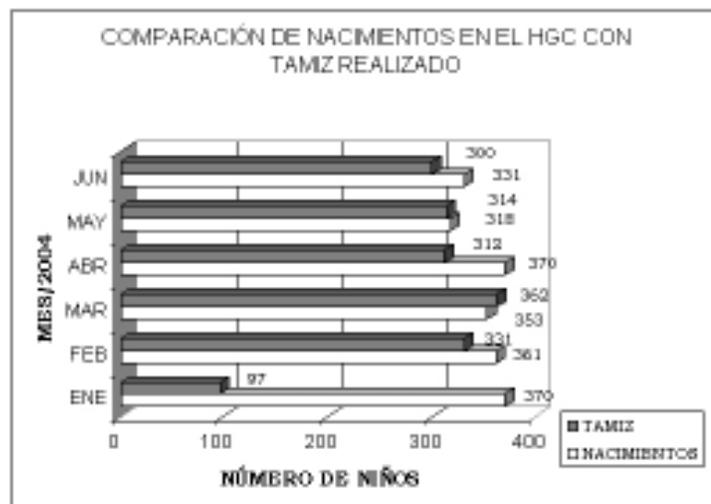


Gráfico 1

Como se muestra en el gráfico 1, durante el mes de enero, el número de tamiz realizados fue considerablemente menor con respecto al número de nacimientos de ese mismo mes debido a que en esa fecha no se contaba con las pruebas suficientes para realizarlas en todos los nacimientos. En los meses siguientes, ya con un número adecuado de papeles filtro se les hizo a la mayoría de los recién nacidos del Hospital General de Culiacán y de hospitales foráneos. Esto último explica que en el mes de marzo hubo mayor número de niños con prueba de tamiz que los nacimientos.

De acuerdo al sexo, el 51 % (879 recién nacidos) corresponden a sexo masculino y el 49 % (837 recién nacidos) a sexo femenino. (Grafico 2 ilustra la relación por mes).

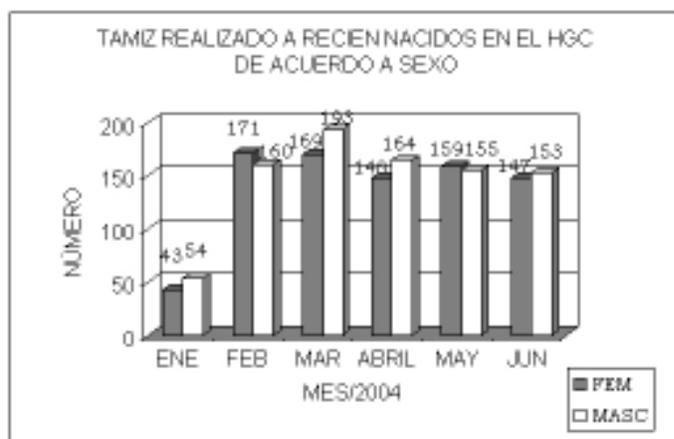


Gráfico 2

Con respecto a la edad gestacional; el 95% (1628 niños) fueron nacidos a término, mientras que el 5 % (88 niños) fueron considerados como prematuros.

El promedio de peso en la población estudiada fue de 3.310 Kg; el valor máximo fue de 5.400 Kg y el mínimo de 0.730 Kg.

De los 1716 niños con tamiz se detectaron 9 niños con valores de TSH elevados, lo que da una proporción de 1 : 190. (Cuadro 1)

RECIÉN NACIDOS	1716
TSH ELEVADAS	9
PROPORCION	1 : 190.6

En cuanto a sexo de los niños con TSH elevada el 56% (5) fueron masculino y el 44% (4) femenino, con un promedio de peso para ambos sexos de 3.325 Kg. El peso mayor fue de 4.325 Kg. y el menor de 2.600 Kg. Todos fueron a término y nacidos en el Hospital General de Culiacán.

De los niños con TSH elevada, el valor máximo de TSH en el tamiz fue de 53.8 µU/ML y el valor mínimo de 15.4 µU/ML.

A los pacientes reportados con TSH elevada en la prueba de tamizaje se les indicó realización de pruebas séricas de perfil tiroideo comprendiendo niveles de T3, T4, TSH. En tres de los pacientes se les encontró alteración en las pruebas de perfil

tiroideo, teniendo todos ellos exámenes clínicos dentro de la normalidad para su edad; se les inicio terapia hormonal de sustitución.

La prevalencia de hipotiroidismo congénito encontrada es de 1.7 casos por cada 1000 recién nacidos estudiados.

DISCUSIÓN

El tamiz metabólico es una prueba rutinaria que debe realizarse en los recién nacidos para la detección temprana de diversas enfermedades, entre ellas el hipotiroidismo congénito.

La prevalencia encontrada de hipotiroidismo congénito en los recién nacidos estudiados en este año en el Hospital General de Culiacán muestra una frecuencia de 1 por cada 572 estudios de tamiz realizados, que es una frecuencia mayor a la vista en el estudio de México por Dámaso Ortiz ¹⁶.

La prevalencia observada de 1.7 casos por cada 1000 recién nacidos es comparativamente alta a la reportada en países anglosajones como Estados Unidos donde hay una prevalencia de 1 caso por cada 3600 a 5000 recién nacidos. La prevalencia encontrada en nuestro estudio es más parecida a la reportada en los hispanos que viven en Estados Unidos que es de 1 caso en 2700 recién nacidos; y también se acerca a la reportada en los indo americanos de 1 caso en 700 recién nacidos^{10,17,19,20}. En Nueva Inglaterra, se encuentra una distribución del hipotiroidismo congénito mayor en el sexo femenino con una proporción de 3:1 en comparación al sexo masculino. En este estudio observamos una proporción de 1:1.25 a favor del sexo masculino²⁷.

En los estudios revisados, los valores de TSH en pacientes con tamizaje positivo fue de 12.34 ± 2.87 µg/dL; mientras que en este estudio el valor mínimo fue de 15.4 y el máximo fue de 53.8µg/dL².

Normalmente no hay signos clínicos de hipotiroidismo congénito en el recién nacido, a excepción de la ictericia neonatal, los cuales pueden aparecer hasta que el lactante tiene varios meses de edad; por lo cual, es necesario enfatizar la realización del tamizaje ya que pudiera observarse una prevalencia mayor en los programas de tamizaje en comparación con las revisiones clínicas posteriores; lo que sugiere que los casos de hipotiroidismo pueden no ser tomados en cuenta por inasistencia²⁷.

Debe proseguirse con el programa de detección de hipotiroidismo congénito en los diferentes

hospitales de la región ante la frecuencia observada, lo que permitirá realizar diagnóstico oportuno, así como el diferencial y sus diferentes causas, para dar tratamiento hormonal e integral y oportuno en los diferentes ámbitos que impacta esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Stephen J. McPhee... (et al); tr. Javier Eduardo Gómez Saborio, Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica, Ed. El Manual Moderno, México, 2001. Pág. 554-555.
2. M. Cruz... (et al), Manual de Pediatría Ed. Ergon, 2003. Pág. 442.
3. M. Cruz... (et al), Manual de Pediatría, Ed. Ergon, 2003. Pág. 138-139.
4. Velásquez A. Olerá – Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Salud Pública Méx. 1994; 36: 249-56.
5. Fisher DAQ. Hypothyroidism. Pediatric Rev 1994; 15: 227-32.
6. Gruters A. Congenital hyperthyroidism. Pediatric Ann 1992; 21: 15-28
7. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Glorieux J, Morissette J. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. J pediatric 1984; 105: 462-9.
8. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. N Engl J Med 1991; 324: 532.
9. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellenkens JM, van de Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long term evaluation of the effects of neonatal treatment. J Pediatric 1994; 124: 903-9.
10. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxin in congenital hypothyroidism due a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med 1989; 321: 13.
11. Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331: 1072-8.
12. Mandel SJ, Larsen PR, Veely EW. Increased need of thyroxin during pregnancy in women with primary hypothyroidism. N Engl Med 1990; 323: 91.
13. Fisher DA, Hoath S, Lackshamanan J. The thyroid effects on growth and development may be mediated by growth factors. Endocrinol Exp 1982; 16: 259-71.
14. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. Endocr Rev 1993; 14: 94-106.
15. Blanco-López A, Amarilla T, Dorantes-Álvarez LM. Evaluación clínica y de laboratorio en pacientes con hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp. Inf Méx. 1986; 43: 228-32.
16. Dámaso-Ortíz B, San Pedro-Suárez C, Figueroa-Damian R. Examen de Tamiz neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infan Méx. 1995; 52: 244-8.
17. American Academy of Pediatrics Section of Endocrinology and Comité on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn Screening Congenital Hypothyroidism Recommended Guidelines. Pediatrics 1993; 91: 1203-9.
18. Ilicki A, Larsson W. Neonatal skeletal maturation in congenital hypothyroidism and its prognostic value for psicomotor development at 3 years in patients treated early. Horm Res 1990; 33: 260-4.
19. Ruíz de Ona C, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effect of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. Pediatric Res 1988; 24: 584-8.
20. Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocr Metab 1991; 75: 523-9.
21. Heyerdahl S, Kase BJ, Lie S. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism relation with recommended thyroxin treatment. J Pediatric 1991; 118: 850-7.
22. Rovet JF, Ehrlich RM. Long term effects of L-thyroxin therapy for congenital hypothyroidism. J Pediatric 1995; 126: 380-6.
23. Abusrewil SSA, Tyfield L, Savage DCL. Serum thyroxin and thyroid stimulating hormone concentrations after treatment of congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1988; 63: 1368-71.
24. Weischel ME. Thyroid replacement therapy in the perinatal period: neurologic considerations. J Pediatric 1978; 92: 1035-41.
25. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith Y, Adea AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intellectual outcome in early treated congenital hypothyroidism: a threshold defect. BMJ 1994; 309: 440.
26. Glorieux J, Dussault J, van Vliet G. Intellectual development at age 12 years old of children with congenital hypothyroidism. J Pediatric 1992; 121: 581-4.
27. American Academy of Pediatrics: Policy Statement. Newborn Screening Fact Sheets (RE 9632); Pediatrics Vol. 98 N°3 September 1996 pp 473-501. **BM**