

Hipotiroidismo congénito

José Alberto Hernández Martínez,* Lizbeth Argelia Izazaga Bonilla,** José Pérez Jáuregui,*** María de la Luz Ruiz Reyes****

Resumen

El hipotiroidismo congénito es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría y a su vez es la primera causa de retardo mental prevenible. El diagnóstico precoz se establece mediante el examen neonatal de los niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH), puesto que sólo un pequeño porcentaje de niños presenta sintomatología clínica en el periodo neonatal. Se presenta el caso para resaltar la importancia del diagnóstico precoz, así como la utilidad del Tamiz neonatal (TN) en forma universal para evitar secuelas. Se describe el caso clínico de un recién nacido en el Hospital Médica Sur, a quien se le diagnosticó hipotiroidismo congénito a los seis días de vida.

Palabras clave. Hipotiroidismo congénito (HC). Tamiz neonatal (TN). Hormonas estimulantes de tiroides (TSH).

Abstract

Congenital hypothyroidism is the most common disease in pediatric endocrinology and in turn is the leading cause of preventable mental retardation. Early diagnosis is established by examining the levels of neonatal Thyroid Stimulating Hormone (TSH), since only a small percentage of children presented symptoms in the neonatal period. We present this case to high-light the importance of early diagnosis, and the usefulness of Neonatal Screening (NS) in a universal way to avoid sequels. We describe a case of a newborn at Hospital Médica Sur, who was diagnosed with congenital hypothyroidism at six days old.

Key words. Hypothyroidism. Newborn screening.

INTRODUCCIÓN

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

Para hacer un diagnóstico precoz de HC se utiliza el tamiz neonatal, que de ser sospechoso, se solicita la hormona foliculo estimulante de tiroides para comprobarlo. En 1973 se realizó por primera vez tamiz neonatal para enfermedades metabólicas (fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia). En 1977 fue cancelado. En 1986 se realizó un nuevo programa para tamizaje de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. La norma oficial en México es NOM-007-SSA2-1993.¹

Presentamos el caso clínico de un recién nacido atendido en Neonatología del Hospital Médica Sur al que se

diagnosticó hipotiroidismo congénito, así como una revisión del tema.

CASO CLÍNICO

Recién nacido femenino de seis días de vida, con antecedentes de ser homigénito de la gesta 1, embarazo de 38.5 semanas de gestación. Madre de 31 años de edad, sana aparentemente, grupo O+ y padre de 31 años aparentemente sano, grupo A+. Nace vía cesárea por presentación pélvica, Apgar 8/8, Capurro 38, peso 2,970 g y talla de 50 cm. Se observa cianosis persistente por lo que se da oxígeno con mascarilla a presión positiva 15". A las 48 horas se egresa en buenas condiciones físicas. Acude al sexto día al Hospital Médica Sur por hipotermia desde el nacimiento, somnoliento, pobre succión y deglución, ictericia, hipoactividad e hiporreactividad. Al examen físico un peso de 2,850 g, talla de 51 cm, frecuencia cardiaca de 160 por minuto, frecuencia respiratoria de 39 a 40 por minuto, hipoactivo, hiporreactivo, ictericia generalizada, escleras, mucosas y encías pigmentadas (Figura 1). Fontanela con diastasis frontoparietal y posterior abierta 1 x 2 cm, precordio con soplo holosistólico, pulsos saltones, hepatomegalia 3/2/2, red venosa colateral, muñón umbili-

* Jefe del Área de Neonatología.

** Residente de 2do año del Área de Neonatología, Médica Sur.

*** Director de Laboratorio de Patología Clínica

**** Endocrinología Pediátrica.



Figura 1. Características a la exploración física.

cal con presencia de eritema, extremidades con tono y fuerza disminuidos, uñas de pies hipoplásicos y picnóticos, reflejos conservados. Se realizó biometría hemática: hemoglobina 16.3, hematocrito 47.5, plaquetas 354,000, leucocitos 12.9, neutrófilos segmentados de 31%, linfocitos 57%, bandas 0, glucosa 100 mg/dL, bilirrubina total 15.75, bilirrubina directa 0.38, bilirrubina indirecta 15.37. Metabólico: TSH 258 u/mL (16-26 uU/mL) T4 1.0 (> 5 ug/dL) con los resultados se busca confirmación de hipotiroidismo congénito; se solicitó radiografías de rodillas que mostró falta de núcleos de osificación (Figura 2). Ecocardiograma: Persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, presión de arteria pulmonar 41 mmHg. Fue examinada por el cardiólogo pediatra, que dio tratamiento con captopril y furosemide. Gammagrama con Tecnecio 99 reveló agenesia tiroidea (Figura 3); se inicia terapia de sustitución con levo-tiroxina sódica a una dosis de 11 ug/kg/día, previa determinación sérica de hormonas tiroideas (TSH y T4). El control de bilirrubinas, con bilirrubina total de 11.4 mg/dL, bilirrubina indirecta 11.16 mg/dL y bilirrubina directa 0.33 sin criterios de fototerapia. La evolución es favorable, mejorando su actividad, reactividad, estado de alerta, succión, deglución enérgica y disminución de la ictericia.

Los últimos niveles realizados de hormonas tiroideas son TSH 300 u/mL y T4 0, la evolución es favorable, egresándose, se cita a la consulta externa para su seguimiento.

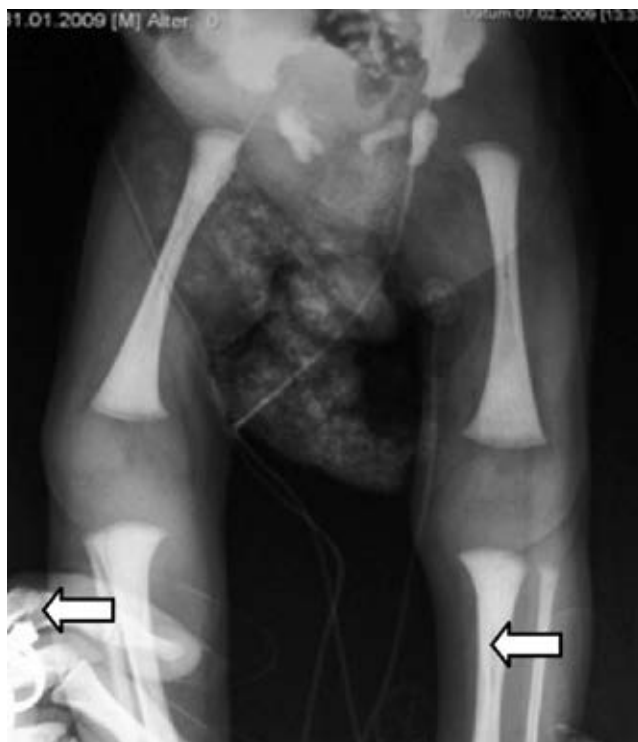


Figura 2. Radiografías de rodillas muestran falta de núcleos de osificación.

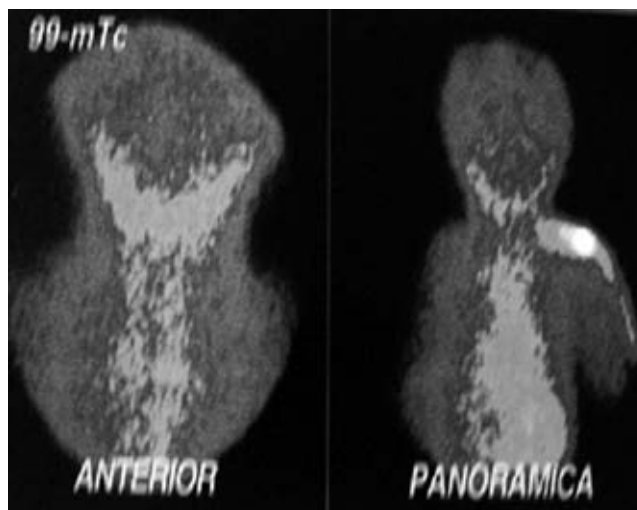


Figura 3. Gammagrama con agenesia tiroidea.

DISCUSIÓN

En México se hicieron dos estudios de HC que incluyeron dos instituciones públicas: el Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS) y la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA).

El estudio realizado por el Dr. Rendón, *et al.* en el Instituto Mexicano del Seguro Social fue de tipo prospectivo,

Cuadro 1. Frecuencia en diferentes países.

País	BP	Tasa
Irán	7.1	1:1403
China	6.8	1:1457
Israel	4.8	1:2070
Omán	4.4	1:2200
México	4.3	1:2313
Turquía	4.3	1:2326
Hong Kong	4.2	1:2404
Chile	3.9	1:2514
Arabia Saudita	3.6	1:2759
Singapur	3.6	1:2924
Estonia	3.5	1:2860
Italia	3.1	1:3152
Argentina	3.0	1:3331
Alemania	3.0	1:3200
EUA	3.0	1:3300
Grecia	2.9	1:3384
Reino Unido	2.9	1:3398
Australia	2.8	1:3541
Malasia	2.7	1:3666
Filipinas	2.7	1:3610
Tailandia	2.7	1:3186
Latvia	1.5	1:6450

BP: Prevalencia en el recién nacido.

se concluyó una incidencia de 4.3/10,000 recién nacidos [IC 95% 3.6, 5.1], (Cuadro 1). La cobertura fue de 95% de los niños y la prevalencia está dentro de las más altas del mundo.¹

El estudio realizado por la Dra. Vela en las unidades de la Secretaría de Salud encontró una prevalencia de 4.12 x 10,000 recién nacidos, con predominio del sexo femenino (66.84%); se observaron variaciones estatales en la prevalencia siendo la máxima en Quintana Roo (8.13 x 10,000 recién nacidos) y la mínima en Sinaloa (0.62 x 10,000 recién nacidos). Se encontró como causa: tiroides ectópicas en 57.46%, agenesias tiroideas en 35.91% y defectos de la función de hormonas tiroideas en 6.63%. Los principales datos clínicos fueron hernia umbilical e ictericia.²

El hipotiroidismo congénito puede ser permanente o transitorio (Cuadro 2). En 96.56% de los casos de hipotiroidismos permanentes son debidos a disgenesias tiroideas, ya sea por ausencia de la glándula (atirosis) que constituye 35.91% de los casos, como se presenta en el caso que describimos; otras causas son: ectopia tiroidea con tejido hipoplásico que constituye 57.46% y defecto en la biosíntesis hormonal (dishormogénesis con o sin bocio) que constituye 6.63% (Cuadro 3). Recientemente se ha demostrado que la mutación del gen receptor de la TSH podría condicionar HC con hipoplasia de la glándula en grados variables. La transferencia de anticuerpos tiroideos de la madre

Cuadro 2. Etiología del hipotiroidismo congénito.

Hipotiroidismos congénitos permanentes:

- Anomalías de la tiroides:
 - a) Anomalías del desarrollo: atireosis, glándula ectópica, glándula en posición normal disgenética.
 - b) Anomalías congénitas de la biosíntesis de las hormonas tiroideas.
- Anomalías extratiroides:
 - a) Insuficiencia hipotálamo-hipofisiaria.
 - b) Resistencia periférica a las hormonas tiroideas.

Hipotiroidismos congénitos transitorios:

- Transferencia de anticuerpos bloqueadores del receptor de la TSH de la madre al niño.
- Administración de medicamentos antitiroideos a la madre.
- Prematuridad.
- Deficiencia de yodo.

Cuadro 3. Etiología del hipotiroidismo congénito obtenida mediante gammagrafía en México.

Etiología	Total	%	Fem.	%	Masc.	%	p
Ectopia	104	57.46	75	72.11	29	27.88	< 0.0001
Agenesia	65	35.91	46	70.76	19	29.23	< 0.0001
Bocio y dishormogénesis							
Gammagrama normal	12	6.63	7	58.33	5	41.66	0.683

al niño y una deficiencia moderada de yodo son las causas de hipotiroidismo congénito transitorio más frecuentes. Este grupo de pacientes tienen una incidencia variable, dependen del aporte de yodo a la población y en algunos casos el HC puede ser tan profundo que necesitan tratamientos prolongados con *levo-tiroxina*.³

La ausencia de hormonas tiroideas produce en el sistema nervioso central un retardo en la arborización, vascularización, migración neuronal y maduración de las conexiones interneuronales, que se traduce en lesiones irreversibles del tejido neuronal, produciendo retardo mental y otras alteraciones neurológicas. También interfiere con todos los procesos metabólicos y de maduración del organismo, sobre todo en el tejido óseo y por tanto en el crecimiento lineal.^{4,5}

El crecimiento y desarrollo fetal es independiente al estado tiroideo. La participación de las hormonas tiroideas en el crecimiento son importantes en el periodo postnatal donde se ha demostrado un sinergismo en la síntesis de hormona de crecimiento y tiroidea; por lo que se deduce que el feto con HC nace con talla normal que luego se altera. A nivel embrionario el tejido tiroideo se identifica desde la lengua en los días 16 y 17 después de la concepción, a las siete semanas de gestación migra a su posición final anterior al cuello, en la semana 10 de gestación comienza a sintetizar T4 y a nivel hipotalámico se sintetiza TRH; sin embargo, no es madura su producción hasta llegar al periodo perinatal. Entre las semanas 10 a 12 de la gestación se sintetiza por la glándula hipofisiaria fetal hormona folículo estimulante, pero son relativamente inactivas y comienzan un incremento gradual hacia el término del embarazo. Inmediatamente después del parto, el nivel de T3 se incrementa por la conversión de T4 a T3 en los tejidos y también se eleva la TSH neonatal con un máximo a los 30 minutos para luego descender gradualmente en las primeras 24 horas. El eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo fetal funciona en forma independiente del sistema materno y la placenta es impermeable a la TSH materna y relativamente impermeable a las hormonas T3 y T4 maternas, aunque existe algún paso transplacentario de T4 al feto que parece ser importante para mantenerlo eutiroides en forma transitoria, es por eso que en el feto atiroideo o con ectopia tiroidea, a pesar de tener una TSH elevada, el crecimiento somático y el desarrollo embriológico transcurren normalmente y cualquier efecto de la deficiencia de hormona tiroidea fetal sobre la maduración cerebral parece ser reversible si la sustitución tiroidea postnatal se establece precozmente.

Todo esto se cumple siempre y cuando la función tiroidea de la mujer embarazada sea normal, en el caso de una madre hipotiroidea gestante se le debe aumentar la dosis de sustitución tiroidea entre 30-50%. La deficiencia de hormona tiroidea en los primeros años de vida produce cambios anatomofuncionales permanentes como: reducción del tamaño absoluto del cerebro y cerebelo, disminución de la capacidad de migración y proliferación de las células gliales, retraso en la mielinización, deficiencia en la conducción axonal, disminución de las arborizaciones dendríticas, atrofia de las circunvoluciones y retraso psiconeurológico de diferente magnitud.^{1,6,7}

La mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito no presentan sintomatología clínica típica de deficiencia alguna, por lo cual el tamiz neonatal es una forma de detección temprana. Al inicio el cuadro clínico se encuentra asintomático alrededor de 95% de los casos y con un coeficiente intelectual (IQ) normal;⁸ el caso descrito, se realiza el diagnóstico por tamiz neonatal ampliado, más los signos y síntomas que presentaba los cuales se relacionan con hipotiroidismo congénito. En Médica Sur actualmente se tienen captados 16,088 recién nacidos con tamiz metabólico, desde junio de 1994 a diciembre del 2008. El cuadro 4 describe

Cuadro 4. Datos clínicos al momento del diagnóstico de hipotiroidismo congénito en México.

Datos clínicos	n	%
Hernia umbilical	244	43.73
Ictericia	232	41.58
Piel seca	206	36.92
Estreñimiento	205	36.74
Facies tosca	202	36.20
Llanto ronco	190	34.05
Fontanela amplia	189	33.87
Edema	179	32.08
Macroglosia	163	29.21
Somnolencia	148	26.52
Hipoactividad	134	24.01
Hipotonía	131	23.40
Lentitud de ingesta	109	19.53
Hipotermia	72	12.90
Sin registro de datos	159	28.49

Cuadro 5. Valores normales de TSH y T4 libre.

Edad	TSH (mU/L)	T4 libre (ng/dL)
1-4 días	1.0-39	2.2-5.3
2-20 semanas	1.7-9.1	0.9-2.3
4-24 meses	0.8-8.2	0.8-1.8

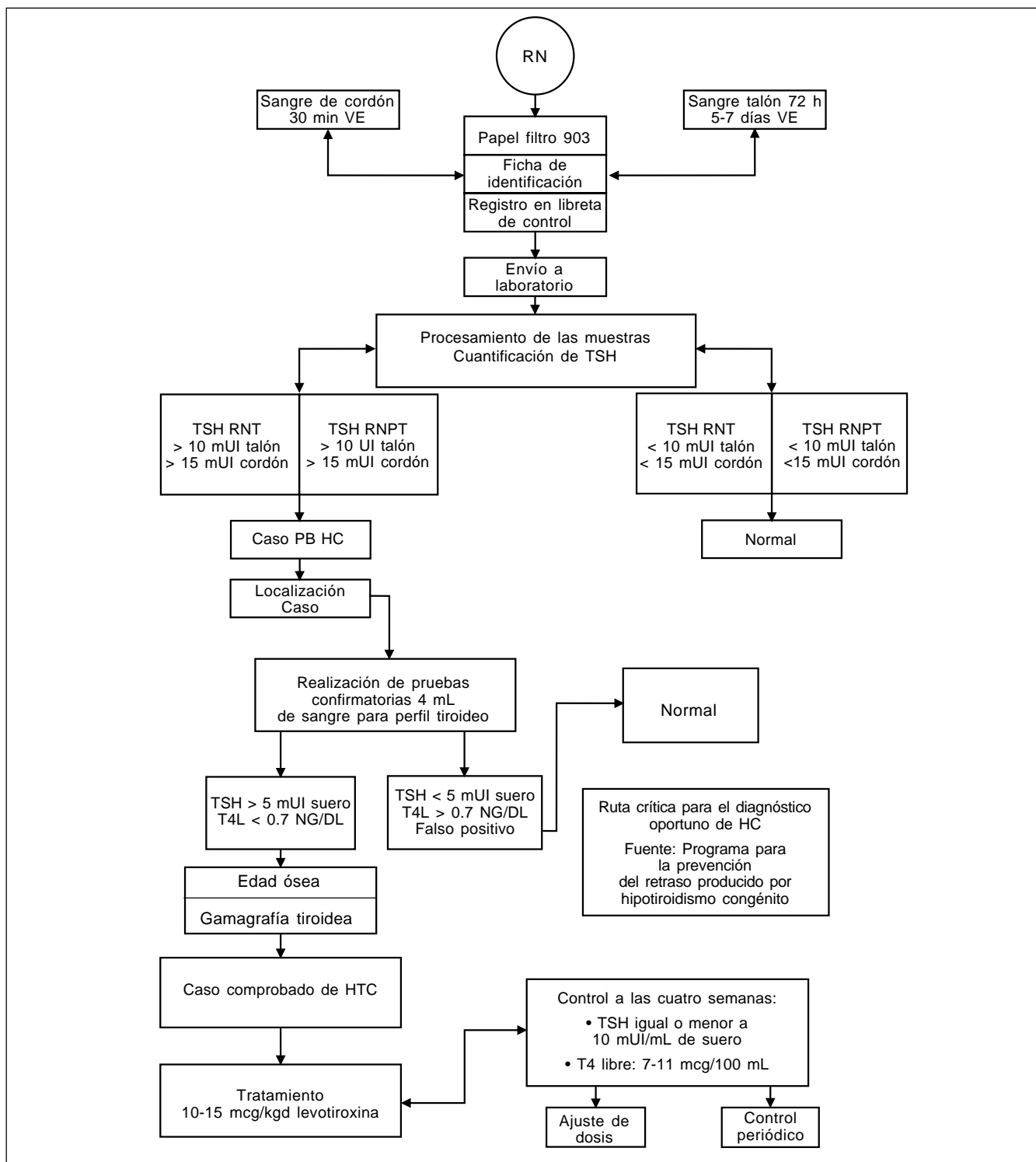


Figura 4. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del hipotiroidismo congénito. **RN:** Recién nacido. **Reg:** Registro. **VE:** Vida extrauterina. **RNT:** Recién nacido de término. **RNPT:** Recién nacido pretérmino. **HTC:** Hipotiroidismo congénito. **PB:** Probable. **Min:** Minutos. **ng:** Nanogramos. **dL:** Decilitros. **mUI:** Miliunidades.

los signos y síntomas más frecuentes del hipotiroidismo congénito.

El diagnóstico se realiza por tamiz neonatal ampliado positivo y en la determinación sérica de las hormonas tiroideas se observa elevación de TSH y disminución de T4; en nuestro caso confirmamos los niveles de TSH y hormonas tiroideas, así como la realización de radiografías, gammagrafía con tecnecio 99 y ecocardiograma.⁹ Algunos pacientes con HC cursan con síndromes de Down, Edwards, Turner, Klinefelter, síndromes autoinmunes poliglandulares (tipos I y II) asociados a hipotiroidismo como: hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea, insuficiencia corticosuprarrenal, hipogonadismo, diabetes mellitus, diabetes insípida, hipopituitarismo, malabsorción, alopecia, anemia perniciosa, etc.

En Médica Sur se realiza el tamiz neonatal ampliado a todo recién nacido tomando una muestra de sangre por punción del talón al segundo o tercer día de vida en los recién nacidos a término y posteriormente en prematuros, impregnándose un papel filtro especial por ambos lados, colocando varias gotas separadas en un espacio de aproximadamente 1 cm de diámetro cada una. El perfil tiroideo determina niveles de hormona folículo estimulante y tiroxina libre. Los valores de TSH y T4 neonatal se resumen en el cuadro 5.

En los casos en recién nacidos prematuros y de término las unidades de TSH > 10 UI/mL por talón y TSH > 15 UI/mL por cordón deben ser consideradas sospechosas de HC aun cuando no existan manifestaciones clínicas y debe confirmarse el diagnóstico mediante la evaluación completa de la función tiroidea, determinando niveles séricos de TSH, T3 y T4 y se recomienda iniciar tratamiento de sustitución hormonal hasta realizar el diagnóstico o descartarse la enfermedad.¹⁰⁻¹³ Se recomienda determinar la edad ósea para evaluar la eficacia del tratamiento y obtener un gammagrama tiroideo con tecnecio 99 para determinar la presencia de glándula tiroidea,^{14,15} que en el caso que presentamos se descubrió una agenesia tiroidea. El tratamiento es con sustitución de hormona tiroidea de 10 a 15 mcg/kg. El control y tratamiento del paciente debe continuarse sin suspenderse hasta que alcance una edad neurológica equivalente a los dos años, en

algunos lactantes esto se presenta entre los 2 y 3 años de vida. En nuestro caso el tratamiento es de por vida.

El pronóstico es malo en los pacientes que no se detectan oportunamente porque se puede originar retraso mental, secuelas neurológicas, con falta de coordinación, hipo o hipertonia, disminución de la capacidad de atención y problemas de habla, retardo en el crecimiento, sordera neurosensorial y síntomas de hipometabolismo. El daño neurológico secundario a HC es variable, entre más pronto se da el tratamiento menos secuelas se presentan. En los pacientes con HC al mes de edad con tratamiento se observa un IQ (coeficiente intelectual) normal. Si se retrasa el tratamiento después de dos y tres meses se disminuye el IQ. En nuestro caso se detectó de manera oportuna y se dio seguimiento para evaluar posteriormente su desarrollo.

La figura 4 presenta el diagrama de flujo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del hipotiroidismo congénito.⁹

CONCLUSIÓN

El hipotiroidismo congénito es la principal causa de retraso mental. Conscientes de este hecho la gran mayoría de países han establecido programas de Tamizaje Neonatal con la finalidad de establecer un diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología. En nuestro país existe gran cobertura para este estudio. El programa de TN de la SSA y del IMSS, a pesar del trabajo hasta ahora realizado, presenta contrastes muy importantes tanto en cobertura como en las tasas de prevalencia, con índices elevados de proporción de casos (33.7%) en los estados de Nuevo León, Oaxaca, Distrito Federal y Estado de México. El grupo con mayor incidencia incluye los estados de Nuevo León y Oaxaca, con índice alto de 7 en > 10,000 nacidos vivos, y el de menor incidencia incluye los estados de Nayarit, Chiapas y Colima con prevalencias de 1.8 a 1.9 en 10,000 nacidos vivos.²⁻⁴

Actualmente en el Hospital Médica Sur llevamos un control acerca del tamiz realizado en nuestra población, siendo aproximadamente 16,088 de junio de 1994 a diciembre del 2008.

REFERENCIAS

1. Rendon ME, Morales I, Huerta E, Silva A, Villasis MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatric Perinatal Epidemiol* 2008; 22: 478-85.
2. Vela M, Gamboa S, Pérez MC, Ortiz J, González C, Ortega V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Pública de México* 2004; 46: 141-8.
3. Loera L, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velázquez A. Resultados del Programa para Prevención del Retraso Mental producido por Hipotiroidismo Congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 259-63.
4. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-8.

Hipotiroidismo congénito

5. Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, et al. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 8(6): 2154-8.
6. Polk DH, Fisher DA. Fetal and neonatal thyroid physiology. En: Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and neonatal physiology*. 2nd Ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 1998, p. 2460-7.
7. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 6: 77-9.
8. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infant with congenital Hypothyroidism. *J Paediatric* 2000; 136: 273-4.
9. Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993 para la atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para prestación del servicio. México: Diario Oficial de la Federación; viernes 6 de diciembre de 1995, Tomo CDXCVI, No 5, p. 19-38.
10. Wu LL, Adeb N. Congenital hypothyroid screening using cord blood THS. *Singapore Medical Journal* 1999; 40: 23-6.
11. Chen XX, Yang RL, Shi YH, Cao LP, Zhou XL. Screening for congenital hypothyroidism in neonates of Zhejiang Province during 1999-04. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 35(34): 304-5.
12. Elbualy M, Bold A, de Silva V, Gibbons U. Congenital Hypothyroidism Screening: The Oman experience. *Paediatrics* 1998; 44: 81-3.
13. Lam ST, Cheng ML. Neonatal screening in Hong Kong and Macau. *Southeast Asian Journal* 2003; 34: 73-5.
14. Henry G, Sobki SH, Othamn JM. Screening for congenital hypothyroidism. *Saudi Medical Journal* 2002; 23: 529-35.
15. Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjavitseva G. Neonatal Screening for congenital hypothyroidism in Estonia. *Journal of Medical Screening* 1998; 5: 20-1.

Correspondencia:

Dra. Lizbeth Argelia Izazaga Bonilla
Hospital Médica Sur
Área de Neonatología
Tel. Cel.: 04455 2753-7632
Correo electrónico: campanita_liz@hotmail.com