

Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo

(Congenital hypothyroidism. Clinical manifestations in infants below 15 weeks age with screening test positive)

Carmen Sánchez-Pérez,* Raúl Calzada,** Lucero Ruiz,** Nelly Altamirano,** Ignacio Méndez,*** Marcela Vela Amieva,** Salvador Gamboa Cardiel,** Mario Mandujano****

RESUMEN

Objetivo. Conocer la expresión clínica del hipotiroidismo congénito (HC) en neonatos y lactantes con tamiz metabólico positivo.

Material y métodos. Se estudiaron 54 nulos con tamiz positivo y diagnóstico confirmado. Se registró su signología clínica y según se tratase de agenesia o ectopia tiroidea (AT y ET) y se analizó según su severidad bioquímica, el déficit hormonal y la edad al diagnóstico. Se estudiaron las diferencias de AT y ET en relación con la gammagrafía y la maduración ósea (retrasada o normal). Los signos clínicos organizados en conglomerados, explorando la asociación entre las variables.

Resultados. La agrupación sindrómica: edad ósea retrasada, fontanela posterior abierta, hernia umbilical, letargo e hipotonía, llanto ronco y macroglosia como signos mayores, e ictericia prolongada, piel fría y seca e hipotermia como signos menores, se observaron en todos los casos con AT y en la mitad de los casos con ET.

Conclusiones. El conglomerado HC y retraso en la edad ósea, con los signos mayores parece ser el de mayor riesgo para lesión neurológica.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito, tamiz metabólico, edad ósea, hormonas tiroideas.

SUMMARY

Objective. To know the clinical expression of the congenital hypothyroidism (CH) in neonates and babies with an screening test positive to this disease.

Material and methods. Fifty four infants below 15 weeks age with an screening test positive and the diagnosis of CH confirmed were studied. The clinical signs were related according as the hypothyroidism were by athyrosis (AH) or ectopia (EH), the biochemical severity of the hormonal deficit and the age of the child at the diagnosis. The differences between this data in AH and EH were studied in connection with the gammagraphy and the bone maturation (retarded or normal). The clinical signs were organized in conglomerates, in order to see the association among these variables.

Results. The symptomatic groups were correlated to delay bony age, open posterior fontanel, umbilical hernia, lethargy and hypotone, hoarse cry and macroglosia, as greater signs, and prolonged jaundice, cold an dry skin and hypothermia as minor signs, they were observed with more frequency in cases with AH and in at least half of the cases with EH.

Conclusions. The conglomerated of HC and delate of bony age, with the presence of greater signs, seems to be the highest risk for neurological lesion.

Key words: Congenital hypothyroidism, metabolic screening, neonatal screening, bone age.

* Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo. Instituto Nacional de Pediatría/Universidad Autónoma Metropolitana.

** Instituto Nacional de Pediatría, SSA.

*** Instituto de Matemáticas Aplicadas IMAS UNAM.

**** Universidad Autónoma Metropolitana.

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más frecuente de retraso mental susceptible de prevención. En México, el Programa de Prevención del Retraso Mental de origen metabólico, reportó en una década una incidencia de 1:2,458 nacidos vivos. Aunque la cobertura de este programa es de casi el 70% de los niños nacidos

en México, hay algunos problemas para iniciar el tratamiento de los niños con tamiz neonatal positivo antes del tercer mes de vida posnatal: por el retraso en la transferencia de los casos sospechosos para confirmar el diagnóstico, o debido a circunstancias socioculturales o geográficas. Es por eso necesario continuar estimulando a los médicos a detectar tempranamente los niños con manifestaciones clínicas que hagan sospechar esta enfermedad, cuando los padres desconocen el resultado del tamiz, en las dos primeras semanas de la vida.^{1,2}

Para plantear la sospecha de hipotiroidismo congénito es necesario un estudio clínico cuidadoso de los niños, particularmente cuando han nacido o viven en comunidades con deficiencias en la cobertura de recursos de salud o cuando la información de resultados del tamiz no es expedita: por tratarse de comunidades rurales de difícil acceso, o por las características culturales o desinterés de la población por conocer los resultados. Lo más lamentable es que el médico del primer contacto con frecuencia desconoce cómo interpretar los resultados del tamiz.² Por todas estas circunstancias el diagnóstico tardío de esta enfermedad retrasa el inicio del tratamiento en estos niños, lo que favorece la progresión del daño neurológico que caracteriza a este padecimiento.

El objetivo de este trabajo es conocer la expresión clínica de esta enfermedad en neonatos y lactantes con tamiz metabólico positivo y las diferencias que puedan existir con respecto al tipo de problema de la tiroides: por agenesia o ectopia, los resultados bioquímicos, la iniciación prenatal o posnatal del déficit hormonal (la edad ósea al momento del estudio) y la edad posnatal al momento del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de 54 casos atendidos en forma consecutiva en quienes, por tener un tamiz sugestivo de HC, se confirmó el diagnóstico de esta enfermedad mediante el perfil tiroideo solicitado por el Servicio de Endocrinología del hospital.

En todos los casos el tamiz procesado a partir de sangre obtenida mediante papel filtro del talón plantar de los niños, a las 48 horas de haber nacido, mostró cifras de la hormona estimulante del tiroides (TSH) por arriba de 20 μ UI/mL. El diagnóstico se confirmó mediante la cuantificación por quimioluminiscencia de la triyodotironina (T_3) tiroxina total (T_4), T_3 libre (FT_3), T_4 libre (FT_4) y TSH en sangre periférica. En cada niño se obtuvo un gammagrama tiroideo con Tc^{99} y una radiografía AP de rodilla, de acuerdo con los criterios de la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993.^{3,4} Para llevar a

cabo este estudio, en la primera evaluación, y antes de iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo, se recabó una carta de consentimiento informado signada por el padre y la madre.

Los criterios de exclusión fueron: que su edad fuese mayor de 100 días al momento de confirmar el diagnóstico, que tuviesen malformaciones congénitas mayores (espina bífida, cardiopatías congénitas, defectos del sistema nervioso central o de la línea media de cráneo y cara, o bien malformaciones musculares y esqueléticas), con algún síndrome genético, con retraso del crecimiento intrauterino o antecedentes de enfermedad tiroidea en la madre, antes o durante el embarazo, o que la madre hubiese ingerido medicamentos que modificaran la función tiroidea materna o fetal, la falta de alguno de los estudios para confirmar la enfermedad o la negativa de los padres para participar en el estudio.

Se obtuvo información acerca de datos de egreso de los niños del hospital donde nacieron con objeto de confirmar los obtenidos de los padres, especialmente en cuanto a la condición del niño al nacer, edad de gestación, peso y talla. Todos habían sido examinados por médicos especialistas en presencia de la madre, estando los niños despiertos, tranquilos y desnudos; de esta manera se consideraron los signos y síntomas de hipotiroidismo conforme al índice de Quebec, y se consignaron como presentes o ausentes.⁵

Para este estudio, las características basales de los niños y aquellas que sirvieron para confirmar su hipotiroidismo, fueron consideradas como variables independientes, en tanto que las dependientes fueron las que se organizaron como manifestaciones clínicas; así, los signos de enfermedad se analizaron mediante métodos de estadística descriptiva y se exploró su asociación con las variables independientes. Las manifestaciones también se integraron en tipologías, para analizarlos por la técnica de conglomerados, por el método de Ward. De esta manera se exploró la asociación entre las variables y las características propias del hipotiroidismo, con la sintomatología clínica, tanto en su carácter individual como de las variables compactadas en tipos, empleando en el análisis de correlación de las variables cualitativas, la χ^2 de proporciones o por ANOVA, con las pruebas de Tuckey Kramer para las varianzas no homogéneas, la «t» de Student y el análisis multivariado ANOVA. Se empleó el programa estadístico JMP de la compañía SAS.

RESULTADOS

De los 54 casos, 37 fueron del sexo femenino (67.0%) y 18 masculinos (33.0%); la edad de gestación fue de 40 $\pm$ 1.4 semanas y su peso al nacimiento fue de 3,169.8 $\pm$

377.2 g. Una niña fue hipertrófica al nacer, el resto fueron eutróficos; tres nacieron de 34 a 36 semanas de gestación: dos del sexo masculino y uno del femenino, 50 a término y una niña nació postérmino.

En 20 pacientes (37%) el gammagrama no mostró captación tiroidea, compatible con atirois (AT), siendo normal para sus glándulas parotídeas y corazón. Esto fue más frecuente en el sexo femenino (26%) que en el masculino (11%). En 33 (61%) se encontró tejido ectópico sublingual, siendo éste más frecuente en el sexo femenino (41%) que en el masculino (20%); en un niño (2%) hubo hipoplasia tiroidea. Las diferencias observadas entre los tipos de alteración tiroidea por gammagrafía y el sexo de los pacientes no fueron significativas ($\chi^2 = 0.159$, $p > 0.69$), tampoco se encontró significado estadístico entre la alteración tiroidea detectada por gammagrafía y la edad en días en la que se confirmó el diagnóstico de HC ($t = -0.003$, $p = 0.99$).

En 14 (26%) su ingreso al estudio fue durante su primer mes de vida, en 22 (41%) ocurrió en el segundo mes, en 15 (28%) en el tercero y en 2 (6%) en el transcurso del cuarto mes. La edad de estudio para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento sustitutivo fue de 50.3 ± 23.2 días, siendo la edad de referencia más temprana 11 días y la más tardía fue de 100 días. De los casos con agenesis 5 iniciaron el tratamiento durante el primer mes, mientras 15 lo iniciaron después de esta edad; de los casos con ectopia sublingual 9 iniciaron el tratamiento durante el primer mes y 25 después del primer mes.

La distribución de las concentraciones de hormonas, de acuerdo con el tipo de alteración tiroidea mostrado

por la gammagrafía, se muestra en el *cuadro 1*: las diferencias entre las correspondientes a niños con atirois y los de nódulo sublingual fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Se obtuvieron 47 estudios radiológicos de rodilla, para estimar la edad ósea mediante los criterios de Greulich y Pyle.⁶⁻⁸ En 20 (43%) niños fue menor a su edad cronológica y en 27 (57%) fue normal; 9 casos (19%) con AT y 11 (28%) de ectopia sublingual tuvieron retraso; 20 (43%) con ectopia y 7 (15%) atirois tuvieron una edad ósea normal, pero no se observó asociación estadística entre estos tipos ($\chi^2 = 1.86$, $p > 0.17$), ni con respecto a sexo ($\chi^2 = 1.05$, $p > 0.31$). De los 20 casos con edad ósea retrasada 4 fueron vistos en la etapa neonatal y 16 durante la etapa de la lactancia.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fontanela posterior abierta, hernia umbilical, ictericia prolongada, fontanela anterior amplia, piel fría y seca, dificultad para la alimentación, letargo e hipotonía y llanto ronco (*Figura 1*). La asociación entre las variables clí-

Cuadro 1. Distribución de los valores hormonales circulantes al diagnóstico del hipotiroidismo congénito, por tipo de alteración tiroidea en el estudio gammagráfico.

Hormona	Atirois	Nódulo sublingual	p
T ₃ (ng/dL)	40.06 $\pm$ 35.54	120.73 $\pm$ 61.50	< 0.001
FT ₃ (pg/mL)	0.29 $\pm$ 0.29	2.41 $\pm$ 1.95	< 0.001
T ₄ (ng/dL)	0.35 $\pm$ 0.39	4.36 $\pm$ 3.14	< 0.001
FT ₄ (ng/dL)	0.02 $\pm$ 0.05	0.54 $\pm$ 0.47	< 0.001

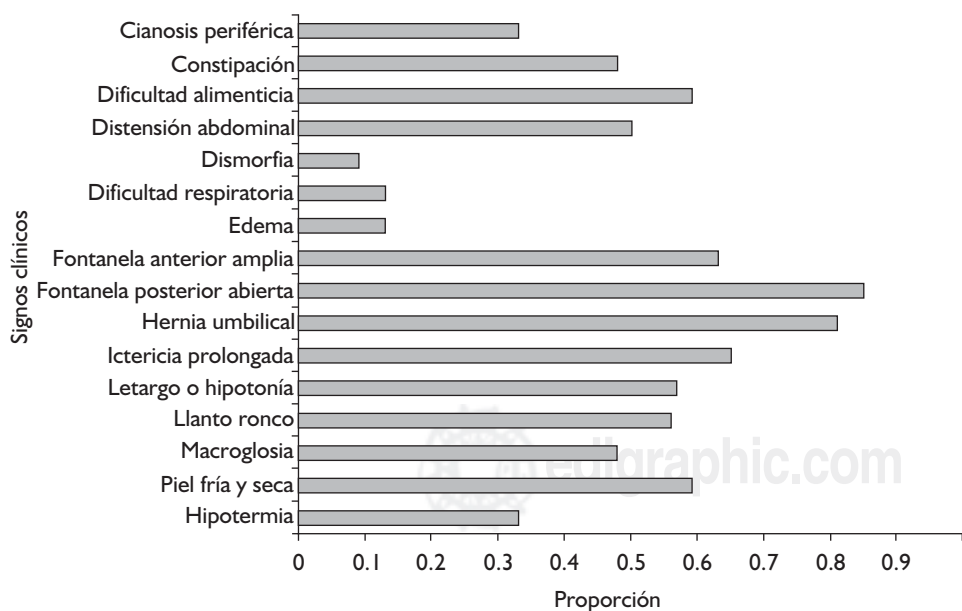


Figura 1. Signos clínicos iniciales de hipotiroidismo congénito observados en los 54 casos.

nicas con significación estadística (Spearman) aparecen en el *cuadro 2*, como se puede ver la macroglosia se asoció con: llanto ronco, letargo, piel fría y hernia umbilical; la distensión con la constipación y el letargo con la distensión del abdomen, ictericia prologada e hipotermia; y la piel fría con el llanto ronco. En cuanto a la edad ósea y los datos clínicos mostraron asociación significativa entre el retardo en su maduración y los signos de letargo e hipotonía ($p < 0.01$), llanto ronco ($p < 0.04$) y macroglosia ($p < 0.03$) y fue marginal para la fontanela posterior abierta y la piel fría y seca ($p < 0.06$).

Por otra parte, la asociación entre los signos clínicos y las alteraciones tiroideas (mostrados por el gammagrama) fueron significativas entre ambos tipos de hipotiroidismo (atirosis y nódulo sublingual) a favor de una mayor frecuencia de atirosis que de nódulo sublingual, en cuanto a: letargo e hipotonía ($p < 0.0002$), ictericia prolongada ($p < 0.0003$), macroglosia ($p < 0.0004$), llanto ronco ($p < 0.0008$), piel fría y seca ($p < 0.002$), distensión abdominal ($p < 0.002$), hipotermia ($p < 0.002$), hipotermia ($p < 0.001$) y hernia umbilical ($p < 0.05$); los datos anormales referentes a la apertura de las fontanelas: anterior posterior, la dificultad para alimentar a los niños, la constipación, cianosis periférica, dismorfias, dificultad respiratoria y edema, no mostraron diferencias estadísticas entre estos dos tipos de hipotiroidismo.

Al combinar el tipo de alteración tiroidea con la maduración ósea (retrasada o normal) se obtuvo una variable sugestiva de que el inicio del hipotiroidismo fuese intrauterino o extrauterino: explorando la asociación con la presencia o la ausencia de signos clínicos. Así, el grupo con ectopia sublingual sin retardo madurativo tuvo menor número de síntomas, en tanto que el grupo con atirosis y retardo en la maduración ósea mostró una sintomatología abundante. La fontanela posterior abier-

ta, aunque fue un signo común en todos los grupos, en 14 casos de ectopia sublingual y maduración ósea normal, no se observó en 6 de ellos, en cambio en los que tenían ectopia con retardo en la maduración ósea se observó en 10. De los 10 con atirosis sólo un caso no mostró retardo. La hernia umbilical se observó en 13 de los 20 casos y no se presentó en los 7 con ectopia y maduros, pero se observó en 9 con la ectopia glandular. Lo que fue notorio es que la hernia umbilical y la severidad de la enfermedad entre ectopia y atirosis, mostró cierto grado de asociación ($p = 0.08$).

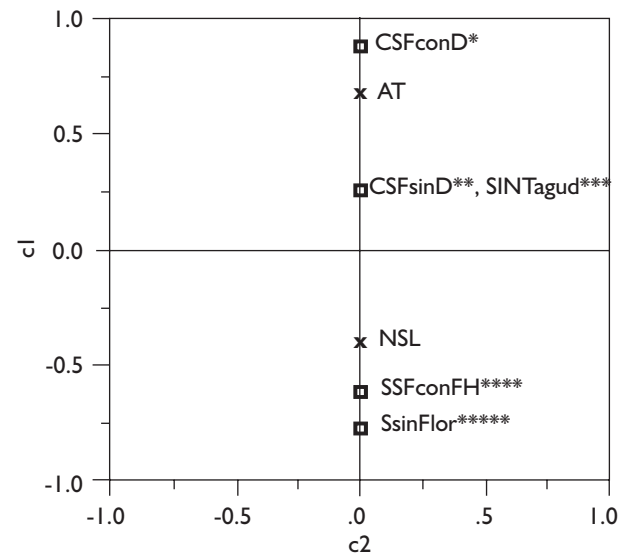
En cuanto a los signos clínicos y la distribución de éstos, edad cronológica, únicamente la hernia umbilical fue significativa ($p > 0.04$); cabe hacer notar que en edad ósea no fue significativa ($F = 0.0059$, $p < 0.94$).

Con respecto al número de signos clínicos encontrados en la primera evaluación hecha en los niños con atirosis fue de 10 y en aquéllos con ectopia glandular fue de 6. La diferencia se mantuvo al incluir en el análisis la maduración ósea: los casos con edad ósea retrasada tuvieron 8 signos y en 6 fueron acordes con la edad cronológica. Al combinar la edad ósea con atirosis o nódulo ectópico, sí hubo diferencias significativas ($F = 7.28$, $p < 0.0005$).

Empleando el análisis de conglomerados por distancias jerárquicas de Ward se procedió a organizar tipologías según los signos clínicos registrados, denominándolos según la frecuencia de ellos (*Figura 2*). En el tipo I: disig-

Cuadro 2. Asociaciones significativas entre manifestaciones clínicas de hipotiroidismo al momento del diagnóstico confirmatorio.

Primera variable	Segunda variable	R	Spearman
Macroglosia	Llanto ronco	0.79	$p < 0.0001$
	Letargo e hipoactividad	0.53	$p < 0.0001$
	Piel fría y seca	0.50	$p < 0.0001$
	Hernia umbilical	0.46	$p < 0.0005$
Distensión abdominal	Constipación	0.52	$p < 0.0001$
Letargo e hipoactividad	Distensión abdominal	0.49	$p < 0.0002$
	Ictericia prolongada	0.46	$p < 0.0004$
	Hipotermia	0.45	$p < 0.0006$
	Llanto ronco	0.47	$p < 0.0003$



* Con signos floridos y con dismorfia
 ** Con signos floridos y sin dismorfia
 *** Sintomatología aguda
 **** Signos floridos y con fontanela anterior amplia y hernia umbilical
 ***** Sin signos floridos

Figura 2. Correspondencia entre el tipo de alteración tiroidea por gammagrafía y la tipología de signos clínicos.

nado como «síntomatología florida y dismorfias», fue constituido por 5 casos que tuvieron todos los signos descritos, a excepción de dificultad respiratoria, el tipo 2: «con sintomatología florida sin dismorfias», incluyó a 24 de los pacientes que tuvieron todos los signos a excepción de dismorfias, en los que sólo un caso presentó dificultad respiratoria: hernia umbilical (100%), fontanela posterior abierta (96%), y llanto ronco (93%). Tipo 3: con «síntomatología de tipo agudo»: en 6 casos con dificultad para la alimentación (100%), constipación, distensión abdominal, dificultad respiratoria, letargo e hipotonía (83%), fontanelas amplias y hernia umbilical en el 50%; no presentaban dismorfias, tuvieron frecuencia baja de llanto ronco, macroglosia y edema. Tipo 4: «sin sintoma-

tología con fontanelas amplias y hernia umbilical», con 13 pacientes. Tipo 5: «sin sintomatología florida» con 6 casos que presentaron manifestaciones clínicas escasas, sólo el 67% cursaron con fontanela anterior amplia. En el análisis de correspondencias entre el conglomerado clínico y el tipo de alteración tiroidea por gammagrafía mostró que los casos de atiroxis se relacionaron con el tipo 1, mientras que los niños con ectopia de la glándula se agruparon en los tipos 4 y 5 (Figura 3) la asociación fue estadísticamente significativa ($\chi^2 = 17.5$, $p < 0.002$).

La media de los valores hormonales circulantes al momento del diagnóstico, registraron cifras más altas en los tipos 4 y 5 y fueron menores en el tipo 1 (Cuadro 3). Al comparar las diferencias de medidas fueron significati-

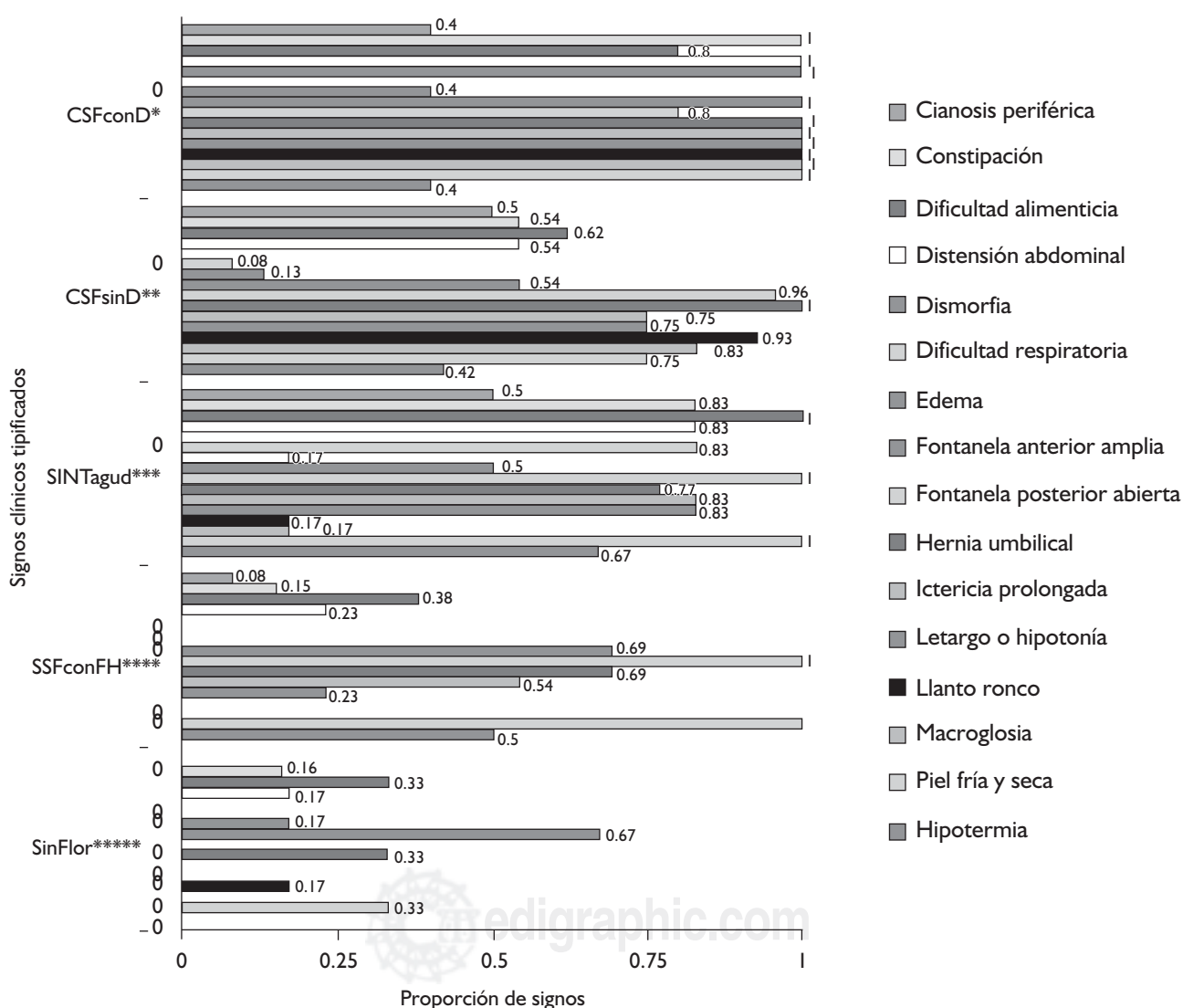


Figura 3. Frecuencia de datos de hipotiroidismo congénito que tipifican el conglomerado de signos clínicos.

Cuadro 3. Valores hormonales iniciales de acuerdo a tipologías del conglomerado de signos clínicos de hipotiroidismo congénito.

	T ₃ (ng/dL)	FT ₃ (pg/mL)	T ₄ (ng/dL)	FT ₄ (ng/dL)
Tipo 1: Signos floridos con dismorfias	23.04 ± 15.67*	0.23 ± 0.35*	0.45 ± 0.45	0.02 ± 0.02*
Tipo 2: Signos floridos sin dismorfias	76.72 ± 52.38*	0.99 ± 1.32*	2.04 ± 3.11	0.19 ± 0.30*
Tipo 3: Sintomatología aguda	81.43 ± 60.40*	1.68 ± 1.56*	2.98 ± 3.20	0.26 ± 0.28*
Tipo 4: Fontanela anterior amplia, hernia umbilical	147.67 ± 68.70*	2.82 ± 2.08*	4.69 ± 3.09	0.75 ± 0.61*
Tipo 5: Sin signos floridos	110.20 ± 39.56*	2.72 ± 2.59*	4.17 ± 2.94	0.47 ± 0.30*

* $p < 0.002$ mediante la prueba de Tuckey al comparar las diferencias de medidas, con $p < 0.05$.

vas [con la prueba de Tuckey ($p < 0.05$)] para la T₃, FT₃ y FT₄ entre los tipos 1 y 2 con respecto al tipo 4; no así para la T₄ que no mostró asociación significativa.

La variable combinada tipo de alteración tiroidea, edad ósea y asociación con el conglomerado de signos clínicos, mostró que el 54% de los niños con ectopia y retardo en la edad ósea y 88% de los que tuvieron atirois con retardo óseo correspondieron al tipo 2, en el tipo 5 hubo 25% de los casos con ectopia y edad ósea normal y ningún caso de atirois (con o sin edad ósea retrasada) la diferencia entre estas combinaciones fue significativa ($\chi^2 = 22.516$, $p > 0.03$). Por otra parte, entre los conglomerados de signos clínicos y el sexo de los niños no hubo diferencias ($p > 0.88$) y tampoco las hubo para la edad al diagnóstico ($p > 0.33$).

DISCUSIÓN

En la mayoría de los niños de este reporte el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se hizo entre la quinta y décimo primera semana de vida: a pesar de que la muestra de sangre se obtuvo a las 48 horas de vida del neonato; tal situación es explicable por la dificultad para localizar a las familias cuyo hijo dio un resultado positivo al tamizaje, pues en ocasiones refieren un domicilio incorrecto y no es posible corroborar el diagnóstico o los familiares tardaron en responder a la necesidad de estudiar el perfil tiroideo confirmatorio para iniciar el tratamiento. Tal parece que es necesario hacer énfasis en la importancia del tamiz neonatal en el diagnóstico temprano de las enfermedades que se pretende detectar. Sin embargo, es pertinente señalar que algunas madres notaron algunas manifestaciones de enfermedad en sus hijos, que hicieron notar a los médicos durante el seguimiento posnatal en los meses previos al diagnóstico, pero la generalidad de ellos ignoró la información de la madre o minimizó su importancia al afirmar que eran «normales»; de tal manera que es conveniente incluir en los cursos de educación médica continua temas que sobre los signos de alerta de enfermedades metabólicas, que, con relación a hi-

potiroidismo congénito, serían: constipación, distensión abdominal, hipotonía muscular, hernia umbilical, ictericia prolongada, dificultad para alimentar a los niños, edema, piel fría y seca, persistencia de las fontanelas anterior y posterior abiertas (sin mostrar cambio o evolución al cierre), macroglosia, llanto «ronco» y facies característica,^{6,7} signología a la que luego nos referiremos, con relación a los niños motivo de este informe.

En lo que atañe al peso, edad de gestación y trofismo de los casos estudiados no fue diferente de lo observado en recién nacidos sanos y no hubo diferencias por sexo en la proporción de niños con atirois y los de ectopia tiroidea; otros autores han mostrado que el peso al nacimiento en 44% de los neonatos con hipotiroidismo es superior a 3,500 g, mayor a la incidencia reportada de 36%, entre niños anglosajones y europeos.⁹⁻¹¹ Es pertinente hacer mención que uno de los criterios de exclusión considerado en esta serie fue que los niños tuviesen malformaciones congénitas mayores, lo que en otros trabajos publicados se reporta que tales anomalías son más frecuentes en niños con T₄ menor a 30 nmol/L, lo que sugiere que pueda haber factores teratogénicos que actúan durante las primeras semanas de la gestación, aunque aún no se ha identificado alguno en particular.¹²⁻¹⁵

Conforme al perfil fisiopatológico usado en el análisis los tipos que se integraron con los datos clínicos, de laboratorio y gabinete fue posible explorar algunas correlaciones. Si bien en la mayoría de los niños se observó la fontanela posterior abierta, hernia umbilical, dificultad para la alimentación y constipación, los pacientes con atirois presentaron el doble de signos clínicos: destacando la ictericia prolongada, letargo, hipotonía, llanto ronco y macroglosia. Otras manifestaciones como piel fría y seca, hipotermia y distensión abdominal se observaron en un niño con tejido tiroideo ectópico por cada tres con atirois, y en los casos con nódulo tiroideo sublingual y concentración alta de hormonas tiroideas, las manifestaciones fueron escasas o poco evidentes.

La conformación de este perfil fisiopatológico no había sido analizado antes, sólo algunos autores mencionan la relación entre ciertas manifestaciones clínicas con la concentración de hormonas tiroideas en hipotiroidismo congénito. En este sentido se informa que la tiroxina total (valor obtenido con una fórmula: $\text{Log } T_4 = 2.219 + 0.9,757 \times \text{Log } FT_4$) refiere que cuando su concentración es menor de 30 nmol/L se asocia a mayor severidad en las manifestaciones clínicas, de tal manera que la ausencia de la tiroides por gammagrafía se relaciona al corte de 30 nmol/L.⁹ Además, al comparar los datos clínicos de niños cuyo tamiz neonatal fue falso positivo con el de aquéllos con hipotiroidismo la fontanela posterior amplia, ictericia prolongada, macroglosia, apariencia hipotiroidea, distensión abdominal, hernia umbilical, piel fría, gestación prolongada, peso alto al nacimiento y perímetro cefálico por arriba de la media, fueron más frecuentes en los hipotiroideos.^{7,9-11}

Ahora bien, las correlaciones significativas observadas entre los signos clínicos de los niños de esta investigación pudieran sugerir qué mecanismos fisiopatológicos comunes entre los signos de distensión abdominal y constipación, y con la asociación de letargo e hipoactividad o de hipoactividad e hipotermia. Pero, un posible síndrome de hipotiroidismo congénito severo se integraría con los datos de ictericia prolongada, hernia umbilical, letargo e hipotonía, llanto ronco y macroglosia: como signos mayores, y piel fría y seca y fontanela posterior abierta, como signos menores. En cuanto al síndrome de hipotiroidismo severo, se incluyen, en primer término, los casos de atirosis con retardo en la maduración ósea y en segundo lugar los de atirosis con maduración ósea normal. Los casos con ectopia y maduración ósea retardada sólo se caracterizan por la fontanela posterior abierta y hernia umbilical.

En este contexto, la categorización del hipotiroidismo de mayor severidad, propiciado por falta de aporte intrauterino de hormonas tiroideas y una concentración hormonal muy baja al momento de confirmar el diagnóstico, constituye un apartado especial: ya que la integración sindrómica que incluye retraso en la edad ósea, fontanela posterior abierta, hernia umbilical, letargo, hipotonía, llanto ronco y macroglosia implica un riesgo elevado para lesión neurológica, y si bien se observa con mayor frecuencia en casos con atirosis, también se identifica, por lo menos en la mitad de los casos, con tiroides ectópico. Es necesario tener presente que la diplejía espástica, la ataxia o la hipotonía muscular, no se presentan en los primeros meses de la vida, pero florecen si no se instituye el tratamiento adecuado.¹⁸

En esta serie de casos no hubo diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas reportadas por otros autores, y la edad al momento de iniciar el tratamiento: independientemente de la existencia de atirosis o de nódulo ectópico sublingual y a pesar de que de los casos con edad sea acorde con la cronológica, diez de ellos acudieron en el primer mes de vida y 17 después de esta edad. La abundancia de signos clínicos en los casos con atirosis no propició la atención temprana, ya que sólo la quinta parte de ellos fueron vistos en la etapa neonatal y los demás durante la etapa de la lactancia. Por este hecho es necesario observar y reconocer las manifestaciones clínicas; las que a pesar de ser abundantes y manifiestas, parece no atraer la atención de los padres, y lo más lamentable, de los médicos que vigilan su crecimiento posnatal. Sin embargo, a semejanza de otros reportes, se encontró una asociación significativa entre los niveles de hormonas tiroideas al momento de confirmar el diagnóstico y la cantidad y severidad de manifestaciones clínicas, de tal manera que a menor cantidad de hormonas tiroideas más florida es la sintomatología, y a mayor concentración de éstas, mayor dificultad para establecer la sospecha clínica en ausencia de tamiz neonatal.¹⁹⁻²³

Estos datos sugieren que el HC no es una entidad nosológica específica, sino que se integra en una amplia diversidad de perfiles clínicos cuyo conocimiento detallado será de mayor importancia, no sólo para su posible correlación con los nuevos hallazgos moleculares y padecimientos de etiología genómica, sino para evaluar la evolución de los niños con esta enfermedad para determinar criterios terapéuticos. Es de llamar la atención que con el avance de la tecnología el número de publicaciones con enfoque clínico ha disminuido en los últimos 10 años.

Como conclusión, a un lado de los comentarios acerca de la importancia que tiene el tamiz neonatal en el diagnóstico temprano de esta enfermedad y la responsabilidad de los médicos para contribuir al diagnóstico precoz de este padecimiento, es necesario resaltar la importancia que a este respecto tiene el programa de prevención de retraso mental de origen metabólico al permitir discriminar, por el tamiz neonatal, los niños negativos de aquellos que probablemente tienen una enfermedad metabólica que ocupa el primer lugar en la incidencia registrada en la población de este país.

Referencias

1. Loera-Luna A, Aguirre B, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velásquez A. Resultados del programa para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 259-263.

2. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999; 6: 77-9.
3. Norma Técnica 321 para la prevención del retraso mental producido por HC. En: *Diario Oficial de la Federación*. México 1988; 420: 88-90.
4. Norma Oficial Mexicana: Atención de la mujer en el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. En: *Diario Oficial de la Federación 007-SSA-2*. 1993: 127-153.
5. Letarte J, Guyda H, Dussault JH, Glorieux J. Lack of protective effect of breast-feeding in congenital hypothyroidism: report of 12 cases. *Pediatrics* 1980; 65: 703-5.
6. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd. ed. Stanford, Calif.: Stanford University Press 1959.
7. Pyle SI. *A radiographic standard of reference for the growing knee*. Springfield, IL.: Charles C. Thomas 1969.
8. Pyle SI, Waterhouse AM, Greulich WW. Attributes of the radiographic standard of reference for the National Health Examination Survey. *Am J Phys Anthropol* 1971; 35: 331-7.
9. Hulse AJ, Grant DB, Jackson D, Clayton BE. Screening for congenital hypothyroidism. *Lancet* 1979; 2(8149): 968-9.
10. Virtanen M. Manifestations of congenital hypothyroidism during the 1st week of life. *Eur J Pediatr* 1988; 147(3): 270-4.
11. Grant DB. Congenital hypothyroidism optimal management in the light of 15 years' experience of screening. *Arch Dis Child* 1995; 72(1): 85-9.
12. Bamforth JS, Hughes I, Lazarus J, John R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1986; 61(6): 608-9.
13. Bamforth JS, Hughes IA, Lazarus JH, Weaver CM, Harper PS. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *J Med Genet* 1989; 26(1): 49-51.
14. Fernhoff PM. Congenital hypothyroidism and associated birth defects: implications for investigators and clinicians. *J Pediatr* 1998; 132(4): 573-4.
15. Goujard J, Safar A, Rolland A, Job JC. Epidemiology of hypothyroidism due to congenital malformation of the gland: athyrosis or ectopic thyroid (author's transl). *Arch Fr Pediatr* 1981; 38 (Suppl 1): 875-9.
16. Andersen HJ. Studies of hypothyroidism in children. *Acta Paediatr* 1961; 50(Suppl 125): 1-150.
17. Lowrey G, Aster R, Carr E, Ramon G, Beierwaltes W, Spafford N. Early diagnostic criteria of congenital hypothyroidism. A comprehensive study of forty-nine cretins. *Am J Dis Child* 1958; 96: 131-138.
18. Mäenpää J. Congenital hypothyroidism. Aetiological and clinical aspects. *Arch Dis Child* 1972; 47(256): 914-23.
19. Calzada LR, García C. Hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex* 1996; 17: 360-363.
20. Gruters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T et al. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. Working group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Eur J Pediatr* 1993; 152(12): 974-5.
21. Gruters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T et al. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. European Society for Pediatric Endocrinology Working Group on Congenital Hypothyroidism. *Horm Res* 1994; 41(1): 1-2.
22. Raiti S, Newns G. Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis. *Arch Dis Child* 1971; 46: 692-694.
23. Hulse J, Jackson D, Grant D, Byfield P, Hoffenberg R. Different measurements of thyroid function in hypothyroid infants diagnosed by screening. *Acta Pediatr Scand* 1979; Suppl 277: 21-25.

Correspondencia:
 Dr. Raúl Calzada
 Servicio de Endocrinología,
 Instituto Nacional de Pediatría
 Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
 Col. Insurgentes Cuicuilco
 Delegación Coyoacán. 04530
 E-mail: raulcalzada@yahoo.com

