



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA

UNAN - MANAGUA

“2019: Año de la reconciliación”

Instituto Politécnico de la Salud “Luis Felipe Moncada

**Seminario de graduación para optar al Título de: Licenciatura en
Bioanálisis clínico.**

Título:

Actualización de las bases para el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años en el periodo del año 2000 al 2018.

Autores:

Br. Maryeli Escarleth Obando Brizuela.

Br. Katya Josneylin Suarez Mendoza.

Br. Maryher José Palacios Rodríguez.

Tutor:

Dr. Yessika Paola Medrano Hernández

Patóloga

Managua, Marzo de 2019

DEDICATORIA

A **Dios**, nuestro padre, por regalarnos su inmenso amor, bendecirnos abundantemente, darnos salud, sabiduría y fortaleza para cumplir nuestros sueños.

A **nuestros padres** porque con su amor incondicional nos han guiado por el buen camino, por sus valores éticos, morales y espirituales; por su motivación constante, apoyarnos en el trayecto de nuestra carrera y realizar este proyecto tan anhelado, el cual servirá para beneficio en el campo de la salud y la población.

A nuestra familia en general quienes a través de estos años nos han brindado su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos en el transcurso de mi preparación profesional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarnos sabiduría, fe y fortaleza para seguir adelante y lograr traspasar los obstáculos y de esa manera alcanzar nuestras metas propuestas.

A nuestra tutora Dr. Yessika Paola Medrano Hernández, por dedicarnos su tiempo y brindarnos sus conocimientos.

VALORACIÓN DEL TUTOR

El hipotiroidismo congénito a pesar de ser hoy en día una patología crónica tratable y cuyo diagnóstico oportuno brinda una esperanza de vida similar a los que padecen la enfermedad, a nivel mundial sigue siendo una de las principales causas de retraso mental infantil. El acceso de manera oportuna a la terapia adecuada, evaluación clínica por personal experto y el acompañamiento fomenta la autoeficacia al niño afectado es aún un reto en países con recursos limitados como el nuestro.

Por lo tanto debemos prepararnos tanto en calidad como en calidez y desde esa óptica dirigir líneas de trabajo dentro de las cuales el diagnóstico, evolución e impacto sea en pro de las esferas funcionales del niño, enfocándonos además en el inicio temprano del tratamiento con un adecuado diagnóstico de laboratorio

En este ámbito el presente trabajo aporta información de gran valor para aportar estrategias de trabajo y la necesidad de hacer un protocolo para la detección temprana de hipotiroidismo congénito.

Felicito las estudiantes por su tenacidad y su perseverancia y les insto a continuar trabajando por sus metas.

El éxito se forja con el trabajo constante y se alimenta de nuestros sueños.

Dra. Yessika Paola Medrano Hernández

Especialista en patología - UNAN- Managua. CPAEM en cito patología – UNAM-México.

MB HEALF/ Docente UNAN-Managua.

RESUMEN

El Hipotiroidismo Congénito es la alteración metabólico-endocrina congénita más frecuente en el recién nacido se estima que ocurre aproximadamente en uno de cada 3.000-4.000 nacidos vivos y es la causa más frecuente de discapacidad intelectual prevenible tiene presencia a nivel mundial por lo que es una temática de interés general y de la cual se han realizado diversos estudios investigativos para ayudar a la implementación de medidas que permitan prevenir o reducir las afectaciones permanentes resultantes de padecer esta patología.

El diagnóstico de Hipotiroidismo congénito se inicia con la implementación del análisis del TSH y T4 en las pruebas de tamizaje neonatal en el cual se notan valores anormales de función tiroidea, el diagnóstico confirmativo se basa en la medición en sangre venosa de TSH y T4, durante estos últimos años en muchos de los países desarrollados se ha implementado la realización de una ecografía y gammagrafía tiroideas, realizado el diagnóstico confirmativo se procede a la aplicación de tratamiento y se debe realizar seguimiento de los valores de TSH y T4 durante este para conocer el comportamiento de las hormonas y definir si el tratamiento es efectivo o deben realizarse cambios en las dosis aplicadas.

Es importante señalar que debe realizarse pruebas complementarias que permitirán definir la etiología exacta de la patología, durante este tiempo el tratamiento debe seguir siendo suministrado sin interrupción alguna, esto como forma preventiva de secuelas en el infante. El seguimiento al paciente debe permanecer durante todo el tratamiento y el monitoreo de los niveles de TSH y T4 se realizaran cada cierto periodo de tiempo durante toda su vida de ser necesario.

Contenido

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	JUSTIFICACIÓN.....	6
IV.	OBJETIVOS.....	7
V.	DISEÑO METODOLÓGICO	8
VI.	MARCO TEÓRICO	14
6.1.	Generalidades.....	14
5.1.2.	Glándula tiroides	14
5.1.3.	Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas	14
6.2.	Hipotiroidismo.....	15
6.3.	Hipotiroidismo congénito	16
6.3.1.	Hipotiroidismo congénito en Nicaragua.....	17
6.4.	Etiología.....	18
6.4.1.	Causas de hipotiroidismo congénito.....	19
6.5.	Fisiopatología del hipotiroidismo congénito	19
6.6.	Manifestaciones clínicas	21
6.7.	Clasificación de hipotiroidismo congénito	23
6.7.1.	Hipotiroidismo congénito primario	23
6.7.2.	Hipotiroidismo congénito central (hipotálamo-hipofisario).....	26
6.7.3.	Hipotiroidismo congénito terciario.....	27
6.8.	Diagnostico	27
6.8.1.	Tamiz neonatal	28
6.7.2.	Falsos positivos y falsos negativos.....	35

6.7.3.	Pruebas de laboratorio confirmatorias	36
6.7.4.	Diagnóstico diferencial.....	37
6.9.	Tratamiento y control evolutivo.....	38
6.9.1.	Monitoreo	38
VII.	CONCLUSIONES.....	40
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	41
IX.	ANEXOS.....	44

I. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es la patología resultante de una función deficiente de la glándula tiroidea, localizada en la parte delantera del cuello, la cual es incapaz de producir suficiente hormona tiroidea para mantener las funciones normales del cuerpo.

El presente documento de investigación titulado: **“Actualización de las bases para el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años en el periodo del año 2000 al 2018”** pertenece a la asignatura de Seminario de graduación para V año de Bioanálisis clínico de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua.

Esta investigación documental aborda la temática de las bases diagnosticas para el hipotiroidismo congénito y en el cual se describen los métodos y técnicas llevadas a cabo dentro del laboratorio para la detección y clasificación de esta patología, se hace mención del seguimiento clínico realizado posterior al diagnóstico, las formas de tratamiento a seguir en dependencia de cada caso y la monitorización recurrente que debe realizarse a cada paciente diagnosticado, con el fin de saber el comportamiento de la enfermedad ante el tratamiento aplicado y la importancia de cumplir con las recomendaciones médicas dadas posterior al diagnóstico confirmatorio.

Se aborda además del diagnóstico de la patología, información sobre las causas relacionadas a la aparición de la enfermedad, los síntomas que pueden llegar a presentarse en quien la padece y el cuadro clínico desencadenado por la aparición de la afección.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de muchas patologías entre ellas el Hipotiroidismo congénito, en Nicaragua y muchos países no se cuenta con la información necesaria para que se comprenda la importancia de implementar el tamizaje neonatal y de esa forma prevenir secuelas permanentes en pacientes afectados mediante la aplicación de tratamiento veraz y efectivo, sumado a esto, la población en general tiene poco conocimiento del tema lo que dificulta la interpretación correcta de aquellos síntomas indicativos de una deficiencia tiroidea que permita un diagnóstico temprano.

II. ANTECEDENTES

En el marco de investigación sobre el tema **“Actualización de las bases para el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años en el periodo del año 2000 al 2018”** se investigó y recolecto información en libros y fuentes electrónicas, revistas científicas y artículos aprobados nacional e internacionalmente, de valides científica lo siguiente:

Se encontró información en Mayayo, Ferrandez, & Labarta (2002) titulado: **“Interpretación de las pruebas tiroideas”** en el cual se aborda la interpretacion y aplicasion de todas las pruebas torioideas, entre ellas las que se utilizan en el hipotiroidismo congenito, en este articulo los autores proponen que la introducción de métodos sensibles para medir la tirotropina (TSH) y las hormonas tiroideas libres (FT4 y FT3) han simplificado mucho el reconocimiento de las disfunciones tiroideas, entendiendo por tales la alteración de la concentración sérica de cualquiera de ellas. Estas determinaciones junto a otras pruebas sencillas permiten identificar la mayoría de trastornos, aunque persisten casos difíciles de interpretar.

En el artículo escrito por Ares & Bernal, (2014) Titulado **“hormonas tiroideas y desarrollo cerebral”** en el cual se plantea que las hormonas tiroideas en la etapa neonatal tiene importantes repercusiones para el desarrollo cerebral en niños afectados, ya que estas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de los individuos, en este ensayo los autores plantean las mutaciones genéticas afectadas en cada uno de los tipos de hipotiroidismos y enfermedades que afectan a la tiroides en general, no obstante también plantean que recientemente se han descrito nuevos síndromes con alteraciones en el desarrollo neural producidos por defectos en la acción de las hormonas tiroideas, el síndrome por deficiencia del transportador MCT8, y las resistencias a hormonas tiroideas debidas a mutaciones en el receptor de T3 THRA, entre otros.

En el artículo escrito por Mayayo, E., Labarta, J., & Gil, M. (2006). Titulado **“enfermedad tiroidea”** En el cual plantean que en la edad pediátrica la enfermedad tiroidea tiene las peculiaridades que le confieren el nombre de enfermedad congénita, estas presentan

la influencia de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento y desarrollo del niño y, cuando se refiere a la enfermedad adquirida, se presenta más agresiva que en el adulto, en este artículo plantea que el hipotiroidismo congénito como una enfermedad paradigmática ya que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral del niño durante las etapas prenatal y posnatal. No obstante debido a la puesta en marcha de los programas de cribado neonatal está permitiendo evitar el retraso mental a muchísimos niños contribuyendo a minimizar la cantidad de casos positivos.

En el artículo escrito por Rodríguez león, G. (2002). Titulado “**Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito**” en el cual afirma que el objetivo principal y primordial de un programa de detección precoz de hipotiroidismo congénito es principalmente la prevención del daño cerebral causado por la enfermedad. En este artículo el autor incluye los antecedentes principales del tamiz neonatal en el mundo y en México en donde se realizó el estudio, se presentan además los criterios actuales para la toma de muestra e interpretación de los resultados de los casos sospechosos que podrían interpretarse como hipotiroidismo congénito debido a que el tamizaje neonatal es la herramienta de diagnóstico más adecuada en la actualidad que permite un diagnóstico oportuno.

En el artículo escrito por Wilshaw, M. et al, (2002). Titulado “**Detección precoz de hipotiroidismo congénito**” donde expone que Las limitaciones del examen clínico en las primeras semanas de vida y la importancia del tratamiento precoz han incentivado la búsqueda e investigaciones para desarrollar métodos de laboratorio efectivos para diagnosticar la deficiencia de las hormonas tiroideas en la etapa neonatal para la prevención de consecuencias mayores en el recién nacido, ya que esta patología es muy difícil de diagnosticar debido a la baja frecuencia y la inestabilidad de los síntomas en el neonato, Wilshaw en su caso enfatiza en la importancia de disponer de un plan nacional de detección precoz de hipotiroidismo congénito para lo cual puede servir de base nuestra experiencia y resultados.

En el artículo escrito por Mayayo Dehesa E. (2011). Titulado “**hipotiroidismo y bocio**” en donde plantea el concepto y la clasificación de los distintos tipos de hipotiroidismo que se presentan, además presenta la fisiopatología de cada uno brindando los aspectos que se

presentan en cada tipo, Mayayo explica que el hipotiroidismo congénito se puede presentar de dos tipos las que incluyen Hipotiroidismo congénito primario el que a su vez se clasifica en transitorio y permanente, Hipotiroidismo congénito central (hipotálamo-hipofisario) mismo que se clasifica en transitorio y permanente respectivamente explica también sobre el hipotiroidismo adquirido entre otros.

En el artículo escrito por Siácar, Aparicio, & Soliz, (2014) Titulado “**Tamiz neonatal: detección de hipotiroidismo congénito**” en cuyo artículo el principal objetivo es la detección precoz del hipotiroidismo, en el estudio se realizó la cuantificación de TSH en un número de 8957 recién nacidos, mediante el método de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFA), de junio del 2012 a diciembre del 2013. Valores de TSH superiores a 10 uUI/mL se consideran sospechosos, y se solicitó perfil tiroideo completo en sangre venosa para confirmación, se conformaron tres casos de hipotiroidismo congénito primario. Para el diagnóstico etiológico se realizó centellografía tiroidea confirmándose 2 casos sin retrasar el tratamiento.

En el artículo escrito por Santucci, y otros, (2002) Titulado “**Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires**” en el cual publican su estudio del programa de pesquisa del hipotiroidismo congénito, destinado detección neonatal y tratamiento precoz de casos de hipotiroidismo congénito, el método de pesquisa se basó en la medición de TSH en sangre seca, en el estudio se expone que en el período de 1995-1999 se evaluaron 581.603 niños en los cuales se confirmaron 245 de 287 casos sospechosos de HC el programa alcanzó una cobertura del 61,3%, etc.

En el artículo publicado por Pantoja, Mazzi, & Paulsen (2002) Titulado: “**Hipotiroidismo congénito A propósito de un caso.**” En el cual se presenta la definición de hipotiroidismo, se describe además el caso clínico de un recién nacido atendido en la sala de neonatología del Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”, a quien se le diagnosticó hipotiroidismo congénito a los 11 días de vida y se empezó tratamiento de sustitución con levo tiroxina sódica, para evitar las secuelas neurológicas posteriores. En el estudio se presenta el caso para resaltar la importancia del diagnóstico precoz y la utilidad de implementar el cribado neonatal en forma universal.

En el artículo escrito por Paz, Silva, & Zelaya (2007) Titulado: **“Pesquisa neonatal para Hipotiroidismo Congénito en el Hospital Materno Infantil Mauricio Abdalah del Departamento de Chinandega en el período de Mayo 2006 a Mayo 2007”** en el cual durante el estudio se obtuvo de 5196 recién nacidos sangre venosa del cordón umbilical, desecada en papel de filtro Shleicher y Shuell # 930 y analizada por método de ELISA para medición de TSH, utilizando como nivel de corte 20 uUI/ml, y los que presentaran niveles superiores (sospechosos) indicaban una segunda toma de muestra, para su debida determinación diagnóstica como hipotiroideo o descartar. Durante la evaluación sólo 5009 muestras fueron aptas para analizar y solo 22 niños resultaron con niveles de TSH sospechosos, sólo se realizó la confirmación a 7 de ellos, de los cuales sólo a 1 se catalogó como hipotiroideo; el que fue referido al programa para su tratamiento y seguimiento. Destacándose la amplia importancia del tamizaje neonatal es esta unidad de salud.

En el artículo escrito por Grob & Martínez (2012) Titulado **“Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar”** en el cual los autores brindan una revisión sobre el tema de hipotiroidismo congénito además de que explican la situación del programa de tamizaje neonatal en Chile en el cual explican que desde el año 1994 existe en Chile un plan nacional de tamizaje masivo a todos los recién nacidos para el diagnóstico de la enfermedad. Y que Actualmente, la incidencia de HTC es de aproximadamente 1:3 163 recién nacidos (RN). Sin embargo hasta un 10% de los casos puede no ser identificado por los programas de tamizaje, por lo que es importante la sospecha clínica del diagnóstico.

En el artículo escrito por Pinzon , Morán, & Coyote (2006) Titulado: **“Bases moleculares del hipotiroidismo congénito”** en el cual los autores describen los avances en el estudio molecular i el impacto de estos que han permitido discernir las alteraciones en los procesos de organogénesis y hormonogénesis que lo producen. En el artículo se describen las principales alteraciones moleculares relacionadas con: diferenciación tiroidea, síntesis hormonal, etc, también los autores aseguran que el estudio de las alteraciones moleculares abre posibilidades interesantes, pues a partir del conocimiento preciso de los procesos fisiopatológicos y moleculares podrá realizarse en forma precoz el diagnóstico y manejo de estos pacientes, previniendo las secuelas.

III. JUSTIFICACIÓN

El Hipotiroidismo congénito es una afección bastante frecuente en los recién nacidos siendo considerada la más habitual y por lo tanto de bastante relevancia para la salud pública en todo el mundo. En Nicaragua este padecimiento tiene altos índices de casos confirmados por medio de pesquisas realizadas a neonatos y las secuelas que se presentan en los pacientes cuyo diagnóstico e inicio de tratamiento tardío puede llegar a permanecer durante toda su vida, es por lo tanto que brindar información completa y clara acerca de esta patología es de vital importancia y por lo que se decidió abordar el tema: **“Actualización de las bases para el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años durante el periodo del año 2000 al 2018”** Cuyo propósito principal es aportar al diagnóstico temprano y tratamiento eficaz de Hipotiroidismo y reducir de esta forma las secuelas permanentes que se presentan como consecuencia de deficiencias ya sea en el diagnóstico o el tratamiento de este.

Esta investigación servirá como fuente de información sobre el tema tanto a profesionales como a alumnos de la universidad que requieran conocer sobre este tema en específico, se pretende brindar una indagación mayor y más centrada sobre esta patología y servirá de aporte en la investigación científico-académico implementado por la universidad aportando a la línea de investigación de Bioquímica Clínica.

Contribuirá en la investigación científica en el área de salud pública, brindando información completa y detallada sobre las bases de diagnóstico clínico en el área de Bioquímica clínica para Hipotiroidismo congénito, servirá de ayuda para el Bioanalista clínico en la ampliación de sus conocimientos, aportando al diagnóstico exacto de la patología evitando errores en este y retrasos para la aplicación de un tratamiento efectivo.

La población en general igualmente tendrá acceso a mayor información sobre el tema, de esta forma se logrará hacer conciencia en las personas de la importancia que tiene tanto el tamizaje neonatal como la aplicación de un tratamiento efectivo contra este padecimiento.

IV. OBJETIVOS

General:

Describir las bases para el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años y su actualización en el periodo del año 2000 al 2018.

Específicos:

- ❖ Describir la fisiopatología del hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años.

- ❖ Conocer los métodos rutinarios establecidos y los métodos diagnósticos actuales para hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años.

- ❖ Explicar las opciones de tratamiento para el hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años.

V. DISEÑO METODOLÓGICO

Toda investigación se fundamenta en un diseño metodológico, el cual define el uso de método, técnicas, instrumentos, estrategias y procedimientos a utilizar en el estudio que se desarrolló al respecto. El Diseño metodológico, es una relación clara y concisa de cada una de las etapas de la investigación.

5.1. Tipo de estudio

De acuerdo al problema planteado y en función de los objetivos trazados, la investigación es **Documental** y **Descriptiva**, ya que con esta se pretende explicar la Bases para el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito, con base en los resultados obtenidos tras generar y aplicar una metodología orientada a la utilidad de dicho diagnóstico. “el propósito del estudio descriptivo, es describir fenómenos, situaciones y eventos que busquen a especificar las propiedades, características y perfiles de personas, grupos, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis” (Sampiere , 2010)

El tipo de estudio es de carácter **transversal**, porque la investigación se realizara en un periodo de tiempo determinado entre el año 2000 y el 2018 Según Hernández, Fernández y Baptista (2003) “Los diseños de investigación transversal recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables, y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado”. (p.231)

5.2. Universo y Muestra

5.2.1. Universo-Muestra.

El universo, es el conjunto de personas, cosas o fenómenos sujetos a investigación, que tienen algunas características definitivas. Ante la posibilidad de investigar el conjunto en su totalidad, se seleccionara un subconjunto al cual se denomina muestra. (Sampiere , 2010) Por lo tanto el universo y muestra de estudio fueron 3 médicos entrevistados al azar con conocimientos de Hipotiroidismo congénito.

5.2.2. Criterio de inclusión

- ❖ Médicos escogidos al azar con conocimiento de hipotiroidismo.
- ❖ Casos diagnosticados con hipotiroidismo congénito.

5.2.3. Criterio de Exclusión

- ❖ Médicos sin conocimientos de hipotiroidismo congénito
- ❖ Niños mayores de 15 años
- ❖ Otros desordenes tiroideos.

5.3. Método, técnicas e instrumentos de recolección de información

5.3.1. Método

En el desarrollo de las variables de este trabajo investigativo se utilizaron una serie de métodos tanto empíricos como teóricos en los que se destacan entre los teóricos el método Analítico en el cual se distinguen los elementos de un fenómeno y se procede a revisar adecuadamente cada uno de ellos por separado. Este fue empleado en los resultados obtenidos de la investigación.

5.3.2. Técnicas e instrumentos

Para llevar a cabo el proceso investigativo es necesario obtener información para cumplir con los objetivos del estudio, por esta razón es indispensable el uso de técnica e instrumentos que contribuyen a describir y analizar la situación actual de los análisis y su importancia en el diagnóstico. La técnica utilizada fue la **entrevista** realizada a tres médicos con conocimientos de hipotiroidismo congénito, mediante el instrumento denominado ficha de recolección de datos previamente diseñada. (Ver anexo 2)

Es significativo resaltar, que la entrevista “es una técnica que permite obtener respuestas verbales sobre el problema a investigar. Implica comunicación directa entre el investigador y el sujeto de la investigación. Puede ser estructurada y semiestructurada” (Contreras , 2013)

Los instrumentos que se utilizaron computadoras, internet e impresoras. Estas sirvieron para facilitar el acceso a la información, ya que la mayoría de estas se encuentra en libros u artículos que se encuentran en sitios web y para entregar la investigación en físico. Además del bosquejo y guía de entrevista. Según Hernández (1991), “los mismos, sirven para recoger los datos de la investigación. De la misma manera, el autor manifiesta que un instrumento de medición adecuado, es el que registra los datos observables, de forma que representen verdaderamente a las variables que el investigador tiene por objeto“. De este modo el instrumento sintetiza en si toda la labor previa de la investigación, resume los aportes del marco teórico al seleccionar datos que corresponden a los indicadores y, por lo tanto a las variables o conceptos.

5.4. Consideraciones éticas

Para mantener la confidencialidad y la seguridad de la información colectada esta fue de manejo único y exclusivo del equipo responsable de la investigación, en la realización de las entrevistas se garantizó a cada participante entrevistado seguridad y se le informo de los propósitos de la entrevista, no obstante se les pidió su consentimiento verbal, a lo cual ellos accedieron voluntariamente a brindar la información requerida.

5.5. Matriz de Investigación

Tema	Objetivos específicos	Esquema de marco teórico	Instrumentos	Fuente de información
<p>Actualización de las bases para el diagnóstico clínico de Hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años en el periodo del año 2000 al 2018</p>	<p>Describir la fisiopatología del hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años.</p> <p>Conocer los métodos rutinarios establecidos y los métodos diagnósticos actuales para hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años.</p> <p>Explicar las opciones de tratamiento para el hipotiroidismo congénito en niños menores de 15 años.</p>	<p>Definición</p> <p>Síntomas</p> <p>Fisiopatología</p> <p>Métodos diagnósticos</p> <p>Para hipotiroidismo congénito:</p> <p>Tamizaje neonatal,</p> <p>Diagnostico confirmatorio y diferencial.</p> <p>Tratamiento.</p>	<p>Guía de entrevista</p>	<p>Especialista</p>

5.6. Operacionalización de variables

Variable	Subvariable	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala
Hipotiroidismo	Hipotiroidismo congénito	Cuadro que se manifiesta como consecuencia de la falta de producción de las hormonas tiroideas, por defectos en su acción periférica o por alteración en su transporte.	Disminución en la producción o insuficiencia de hormonas tiroideas que se presentan en el recién nacido	Hospitales médicos	Buenos Deficientes
Diagnostico	Clínico Química Sanguínea	El diagnóstico es un procedimiento ordenado, sistemático, para conocer, para establecer de manera clara una circunstancia, a partir de observaciones y datos concretos. El diagnóstico conlleva siempre una evaluación, con valoración de acciones en relación con objetivos	La bioquímica clínica es el estudio las modificaciones a nivel bioquímico existentes en un organismo provocadas por una enfermedad.	Hospitales Laboratorio y Clínicas Privadas	Buenos Malos Eficiente
Síntomas	Alimentación deficiente, Sueño excesivo, Llanto débil, Estreñimiento, Ictericia prolongada	Un síntoma es un fenómeno que revela una enfermedad. El síntoma es referido de manera subjetiva por el enfermo cuando	Una serie de apariciones anormales en el estado de ánimo o en alguna parte del organismo.	Pacientes Médicos Enfermeras	Buenos Agudos Crónicos

	después del nacimiento, etc.	percibe algo anómalo en su organismo			
Tratamiento	la dosis inicial recomendada es de 10 a 15 mcg/ kg/día de levotiroxina, las dosis recomendadas decrecen con la edad	Un tratamiento es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo.	Descripción breve de la dosis reportada para la persona enferma. Para lograr normalizar los niveles de hormonas tiroideas	Médicos Pacientes	Bueno

Fuente: elaborado por autores

VI. MARCO TEÓRICO

6.1. Generalidades

5.1.2. Glándula tiroides

La Glándula Tiroides, es un órgano impar medio simétrico, situado en la cara anterior del cuello, en la unión de su tercio inferior con los dos tercios superiores, se apoya en la parte anterior del conducto laringotraqueal. Su forma es semejante a una H. Podemos distinguir una parte media estrecha, istmo y dos lóbulos laterales, el istmo es muy variable en sus dimensiones y en su forma bifurcada en V o en Y invertida, falta en una cuarta parte de los casos; representa morfológicamente la parte inferior del conducto tirogloso, que en el embrión, une la base de la lengua al vestigio tiroideo medio. (Paz, Silva, & Zelaya, 2007, pág. 10)

Dicho lo anterior el papel fundamental de la glándula tiroides es “formar las hormonas tiroideas, volcarlas al torrente sanguíneo y entregarla a todos los tejidos del cuerpo. Las hormonas tiroideas ayudan al cuerpo a utilizar energía, mantener la temperatura corporal y a que el cerebro, el corazón, los músculos y otros órganos funcionen normalmente” (American Thyroid Association, 2018, pág. 1)

5.1.3. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

El mecanismo principal de acción de las hormonas tiroideas es a nivel genómico, mediante la regulación de la expresión de genes.

Ares & Bernal (2014) aseguran que esta acción la lleva a cabo la T3, uniéndose a sus receptores nucleares:

“Los receptores nucleares de T3 están codificados por dos genes, THRA y THRB, que dan lugar a varias proteínas de las cuales las que tienen capacidad de unir T3 son TR α 1, TR β 1 y TR β 2. Estas proteínas son factores de transcripción, con capacidad de inducir o

reprimir genes de forma autónoma. La T3, al unirse a ellas modifica su actividad, cambiando en muchos casos el sentido del efecto transcripcional. Así el apo-receptor, o receptor en ausencia de hormona, puede reprimir un determinado gen, mientras que el holo-receptor, es decir el receptor con la hormona unida, induce la transcripción del mismo gen. Estas acciones están mediadas por la interacción con otras proteínas nucleares, co-represoras, o co-activadoras, que tienen la capacidad de modificar la estructura de la cromatina para inhibir o estimular la transcripción, respectivamente” (p.5)

Los autores también plantean que recientemente se han descrito mecanismos de acción adicionales, conocidos como extragenómicos, “es decir que la acción se inicia en un orgánulo celular distinto del núcleo. La T4 es capaz de actuar mediante la interacción con un receptor de membrana, la integrina $\alpha\beta_3$, activando la cascada de MAP kinasas.” (Ares & Bernal, 2014)

La T3 tendría también efectos extragenómicos mediante la interacción con TR α o TR β extranuclear y regulación de PI3K. Incluso se ha sugerido que la T4 es capaz de unirse a la superficie del receptor nuclear para modular la actividad genómica de la T3. En todo caso, las respuestas extragenómicas son respuestas celulares rápidas, mientras que las genómicas son más lentas, y más duraderas, y por tanto más relevantes para los procesos de desarrollo. (Ares & Bernal, 2014, pág. 5)

6.2. Hipotiroidismo

Mayayo E. (2011) Define que hipotiroidismo “es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por una producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo. Puede ser congénito o adquirido” (p.150)

Por otro lado, G., et al (2010). Define que “El hipotiroidismo resulta de la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular; la causa más frecuente es la disminución en la síntesis y secreción de las mismas, y ocasionalmente resistencia periférica a las hormonas tiroideas” (p.462)

Del mismo modo existen muchos tipos de hipotiroidismo entre los cuales está el hipotiroidismo primario, el hipotiroidismo central, el hipotiroidismo subclínico y entre ellos también está el hipotiroidismo congénito del que se aborda en esta investigación

6.3. Hipotiroidismo congénito

Pantoja, Mazzi, & Paulsen (2002) define el hipotiroidismo congénito como “una insuficiencia tiroidea presente desde el nacimiento debido a la ausencia de la glándula tiroidea o falta de acción de hormonas tiroidea 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” (p.11).

Por otro lado “el Hipotiroidismo congénito (HC) es un cuadro que se manifiesta como consecuencia de la falta de producción de las hormonas tiroideas, por defectos en su acción periférica o por alteración en su transporte. Es la endocrinopatía más frecuente en la edad pediátrica”. (Siácar, Aparicio, & Soliz, 2014)

La aparición de alteraciones de la función tiroidea en los niños prematuros es muy frecuente y es mayor cuanto menor es la edad gestacional y la patología neonatal. La mayoría presentan una etapa con concentraciones bajas de T4 y T4 libre, lo que se conoce como Hipotiroxinemia de la prematuridad. (Ares & Bernal, 2014)

Mayayo , Labarta , & Gil, (2006). Propone que “En la edad pediátrica la enfermedad tiroidea tiene las peculiaridades que le confieren la enfermedad congénita, la influencia de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento y desarrollo del niño y, en cuanto a la enfermedad adquirida, su menor prevalencia y mayor agresividad con respecto al adulto” seguidamente asegura que “La enfermedad paradigmática es el hipotiroidismo congénito, dado que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral del niño durante las etapas

prenatal y posnatal. La puesta en marcha de los programas de cribado neonatal a mitad de la década de los setenta está permitiendo evitar el retraso mental a muchísimos niños. (Grob & Martínez, 2012)

La identificación precoz de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito, sigue siendo una meta en el campo pediátrico y endocrinológico. Aunque el hipotiroidismo congénito es la afección metabólica más frecuente del recién nacido, su diagnóstico clínico es difícil por la baja frecuencia e especificidad de los síntomas que presenta el neonato. (Wilshaw, Villarroel, Parodi, Lamas, & Vaides, 2002, pág. 528)

6.3.1. Hipotiroidismo congénito en Nicaragua

En Nicaragua la implementación del tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, como estrategia de prevención de la discapacidad intelectual, inició en el año 2005 en la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-León; gracias a convenios de colaboración entre la UNAN León y la Universidad de Alcalá de Henares, España. (Moraga, 2017)

Hasta el 2015 se han realizado 297,336 pruebas en niña y niños para la detección del hipotiroidismo neonatal

Además del diagnóstico sobre la situación del tamizajes de cada SILAIS, se ha logrado establecer los flujos de envíos de muestras y el retorno de los materiales para toma de las mismas. Actualmente se encuentran realizando los tamizajes a los recién nacidos de los SILAIS de Nueva Segovia, en Managua en el hospital Berta Calderon, León, Estelí, Carazo y Masaya. (Moraga, 2017)

Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), son necesarias para un crecimiento y maduración del sistema nervioso central, así como en la maduración ósea, pulmonar y cardiaca a lo largo de la vida fetal y neonatal. (Ares & Bernal, 2014)

La información en Nicaragua es limitada. El principal estudio existente indica que la cobertura del programa de tamizaje neonatal en Nicaragua para la búsqueda de hipotiroidismo congénito es del 86%, encontrando una incidencia de 1 en 4000 nacidos vivos. La edad de diagnóstico e inicio de tratamiento se da en promedio a los 48 días, predominado el sexo femenino (Sandoval, 2017)

6.4. Etiología

La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito, generalmente son esporádicas, de origen desconocido y de predominio femenino (3:1); excepcionalmente se deben a mutaciones de genes que alteran el receptor de TSH (TSH-R) o a factores de transcripción tiroideos. (Mayayo , Labarta , & Gil, 2006, pág. 361)

El hipotiroidismo congénito es la alteración metabólico-endocrina congénita más frecuente en el recién nacido de acuerdo con numerosos estudios científicos que se han realizado este ocurre aproximadamente en uno de cada 3.000-4.000 nacidos vivos. Escobar (2012) Describe que “la causa más común de HC en todo el mundo es la deficiencia de yodo. En los sitios con suficiente yodo, (...) las causas más comunes son: disgenesias tiroideas (aplasia, hipoplasia o una glándula ectópica), errores innatos en la síntesis de tiroxina y paso trasplacentario de anticuerpos bloqueadores del receptor de la TSH en bebés de mujeres que tienen una tiroiditis autoinmune” (p.13)

En la actualidad están identificados todos los genes implicados en la dishormonogénesis. En los últimos años se ha descubierto la base genética de los déficit de TSH, aislados o combinados con otras hormonas antehipofisarias, por alteración de factores de transcripción hipofisarios, e hipotiroidismos centrales transitorios en hijos de madres con enfermedad de Graves (Mayayo, E., et al. 2006, P.362).

6.4.1. Causas de hipotiroidismo congénito.

Las causas más comunes del hipotiroidismo congénito de acuerdo con American Thyroid Association, (2018) son:

- ❖ Una glándula tiroidea en una localización anormal (glándula tiroidea ectópica)
- ❖ Una glándula tiroidea poco desarrollada (hipoplasia tiroidea)
- ❖ Una glándula tiroidea ausente (agénesis tiroidea)

En conjunto, estas anomalías se conocen como disgénesis tiroidea y usualmente no son heredadas de los padres; existe un riesgo bajo de que otros niños en la familia puedan tener el mismo problema. (American Thyroid Association, 2018, pág. 1)

Otra explicación del hipotiroidismo congénito es que la tiroidea está en una localización normal pero no puede producir una cantidad normal de hormona tiroidea. Esto se conoce como dishormonogénesis tiroidea. Esta forma de hipotiroidismo congénita puede ser heredada con un 25% de probabilidad (1 en 4) de que un futuro bebé de los mismos padres pueda tener el mismo problema tratable. (American Thyroid Association, 2018, pág. 1)

6.5. Fisiopatología del hipotiroidismo congénito

La producción y secreción de hormonas tiroideas está regulada por el eje hipotálamohipófisis tiroidea (HHT). El eje fetal es funcional al final de primer trimestre del embarazo. Durante el primer trimestre, el desarrollo neurológico del feto dependerá de adecuadas concentraciones de T3 y T4 maternas, las que traspasan la placenta y protegen al feto de hipotiroidismo. Niños con ausencia de tiroidea, presentan niveles de T4 al momento de nacer entre 20 a 50% de la concentración de un recién nacido normal, esto se explica por el paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas. (Grob & Martínez, 2012)

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotrópica (TRH) que estimula a los tirotrópicos hipofisarios para que secreten TSH. Ésta estimula el crecimiento tiroideo, la

síntesis y secreción fundamentalmente de tiroxina (T4), la que se convierte en su forma biológicamente más activa, la T3, gracias a las deiodinasas ubicadas en los tejidos periféricos (Grob & Martínez, 2012)

Las hormonas tiroideas circulan en la periferia unidas a proteínas, predominantemente la thyroid binding globuline (TBG), también a transtiretina y albúmina. En los tejidos periféricos, las hormonas tiroideas actúan uniéndose a receptores específicos en el DNA (TR α 1, TR β 1, TR β 2, TR β 3). El hipotiroidismo puede resultar de una alteración en cualquier de estos niveles. (Grob & Martínez, 2012)

Ares & Bernal, (2014) Establece que “las hormonas tiroideas ejercen acciones muy profundas durante el desarrollo de los vertebrados, afectando a casi la totalidad de los tejidos, y en especial al cerebro. En el ser humano, la deficiencia de hormona tiroidea durante el desarrollo se ha asociado de forma clásica al cretinismo endémico, y al hipotiroidismo congénito. Recientemente se han descrito nuevos síndromes con alteraciones en el desarrollo neural producidos por defectos en la acción de estas hormonas, el síndrome por deficiencia del transportador MCT8, y las resistencias a hormonas tiroideas debidas a mutaciones en el receptor de T3 THRA” (p.5)

Rodríguez, (2002) afirma: “El hipotiroidismo congénito, es una enfermedad que rara vez puede diagnosticarse por la sintomatología clínica, ya que solo el 5% de los casos presentan una sintomatología antes de los 3 meses de edad, por lo que actualmente el tamiz neonatal es el método mundialmente aceptado para la detección oportuna de la deficiencia tiroidea, ya que entre más tardío sea el diagnóstico y el inicio del tratamiento después del nacimiento, mayor será el grado de retardo mental y la presencia de secuelas neurológicas” (p.24)

Del mismo modo Rodríguez, (2002) plantea que:

Las hormonas tiroideas (triyodotironina t3 y tiroxina t4) contribuyen en combinación con otros factores sistémicos y locales, a regular los procesos de migración celular que son cruciales para la maduración del cerebro. Las alteraciones de t3 y t4 durante periodos concretos del desarrollo provocan múltiples deficiencias en:

- ✓ El número y tamaño de algunas poblaciones neuronales.
- ✓ La arborización dendrítica, axogénesis, formación de sinapsis y mielinización.
- ✓ La conectividad y la localización de algunas poblaciones neuronales de la corteza cerebral. (p.24)

La importancia de estos procesos “se refleja en las deficiencias cognitivas y el retardo mental causado por las alteraciones del posicionamiento de las neuronas corticales. La tiroxina (T4) es el mejor regulador fisiológico del desarrollo cerebral y juega un papel fundamental en la vida fetal temprana, sobre el crecimiento del sistema nervioso central”. (p.25)

Paz, Silva, & Zelaya, (2007) también aseguran que las hormonas tiroideas “son imprescindibles para obtener el desarrollo normal del sistema nervioso central. En el ser humano el proceso de maduración cerebral se realiza durante la gestación y hasta los tres primeros años de vida. La falta de hormonas tiroideas durante este período de tiempo originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central con retraso madurativo, deficiencia mental y otras secuelas neurológicas” (p.10)

6.6. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas clínicos dependen de la edad en que los pacientes son diagnosticados y tratados, y de la intensidad del hipotiroidismo.

Durante la gestación el bebé está protegido por las hormonas de la madre, que atraviesan la placenta, por lo que el recién nacido tiene una apariencia normal. Tras el parto, si su

glándula tiroidea no funciona, progresará enseguida la enfermedad, ya que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral. (Grupo de trabajo tiroides SEEP, 2015, pág. 3)

Escobar (2012) Corroborar que generalmente el bebé con HC no tiene síntomas recién nace, en parte porque la madre, hasta el nacimiento, le pasa hormonas tiroideas por vía placentaria, pero que:

Con los días, algunos hallazgos que harían sospechar un HC son prolongación de la ictericia fisiológica, dificultades en la alimentación, sobre todo atragantamiento durante la lactancia, somnolencia, constipación, abdomen globuloso, presencia de hernia umbilical, piel seca y moteada, dificultad para respirar, en parte por lengua agrandada, y pulso lento. Puede encontrarse cardiomegalia y derrame pericárdico, y una anemia macrocítica refractaria al tratamiento. Lloran y comen poco, duermen mucho y son “lentos”. Cerca del 10% tendrán además otras anomalías congénitas, más frecuentemente cardíacas, neurales y oculares. Posteriormente, se hace evidente el retardo mental y el crecimiento se hace lento, con hallazgos radiológicos de evidente atraso en la edad ósea. La manifestación completa del cuadro de HC es lo que se conoce con el nombre de cretinismo congénito. (p.14)

La American Thyroid Association, (2018). Propone que otros bebés pueden tener alguna de las siguientes características o bien al nacer o pueden desarrollarlas lentamente en los primeros meses de vida:

- ❖ Una cara que parece hinchada.
- ❖ Lengua gruesa y grande.
- ❖ Áreas grandes reblandecidas en el cráneo.
- ❖ Llanto ronco.
- ❖ Estómago distendido con el ombligo protuberante (hernia umbilical)
- ❖ Problemas con la alimentación, incluyendo la necesidad de tener que despertarlo para darle de comer y dificultades para tragar.
- ❖ Estreñimiento
- ❖ Tono muscular pobre, también llamado hipotonía
- ❖ Ictericia (una apariencia amarilla de la piel y los ojos) (p.2)

Debido a las limitaciones del examen clínico en las primeras semanas de vida y la importancia del tratamiento precoz han incentivado la búsqueda de métodos de laboratorio que permitan detectar recién nacidos aparentemente normales pero metabólicamente enfermos y hecho surgir programas de pesquisa neonatal para el hipotiroidismo congénito. (Wilshaw, Villarroel, Parodi, Lamas, & Vaides, 2002, pág. 528)

6.7. Clasificación de hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito de acuerdo a su origen se clasifica en:

Hipotiroidismo congénito primario (HCP), Insuficiencia en la síntesis de hormonas tiroideas por alteración primaria de la glándula tiroides. Hipotiroidismo congénito secundario. Deficiencia de TSH a nivel hipofisiario. Hipotiroidismo terciario. Deficiencia de estimulación por TRH, debido a problema a nivel hipotalámico, con una glándula tiroides estructural y funcionalmente integral. (Sandoval, 2017)

6.7.1. Hipotiroidismo congénito primario

El hipotiroidismo congénito primario es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas del recién nacido. Los programas de cribado neonatal han puesto de manifiesto una incidencia de un caso por cada 3000-3500 recién nacidos. Alrededor del 90% de los casos son hipotiroidismos permanentes y el resto transitorios. (Mayayo E. D., 2011)

6.7.1.1. Hipotiroidismo congénito primario permanente

De acuerdo con Mayayo E. D., (2011) El Hipotiroidismo congénito primario permanente: puede estar causado por disgenesias tiroideas o por dishormonogénesis:

❖ Disgenesias tiroideas (DT):

Son alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroides, constituyen la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente (80-90%) y afectan con más frecuencia

al sexo femenino. Se dividen en: agencias o atireosis, cuando no se detecta glándula tiroides; hipoplasia, cuando el tiroides es de tamaño pequeño y se localiza en su lugar anatómico normal; y ectopia, cuando la glándula tiroides, generalmente hipoplásica, está desplazada de su sitio normal, siendo la localización sublingual la más frecuente. La hemiagenesia de la glándula es una anomalía en el desarrollo que no causa síntomas clínicos. (Mayayo E. D., 2011, pág. 150)

Las causa es multifactorial, de acuerdo con Mayayo Dehesa E. (2011). Pero en la mayoría de los casos el origen es desconocido.

➤ **Factores genéticos:**

El HC por DT es principalmente de origen esporádico, aunque existen cada vez más evidencias de la existencia de factores genéticos implicados. Se está realizando una intensa investigación sobre el papel que puedan desempeñar los factores de transcripción tiroideos, que son proteínas que se unen al ADN de la región promotora de los genes tiroideos tiroglobulina (Tg), tiroperoxidasa (TPO), transportador de yodo (NIS) y receptor de TSH (TSHR) regulando su transcripción. Están implicados tanto en el desarrollo del tiroides como en la diferenciación final de la célula folicular tiroidea adulta. Los factores hasta ahora identificados con su nomenclatura actual son: TITF1/NKX2.1, TTF2/FOXE1 y PAX8 (Mayayo E. D., 2011, pág. 152)

Por otro lado según Pinzon , Morán, & Coyote (2006) Los tres principales factores de transcripción implicados en la génesis de la glándula tiroides son:

- ✓ FOXE1 (Forkhead box E1), también llamado FKHL15 y TTF-2
- ✓ NKX2.1, también conocido como TITF-1 y T/EBP (thyroid enhanced binding protein)
- ✓ PAX-8 (p.354)

➤ **Factores ambientales.**

El déficit de yodo puede producir hipotiroidismo permanente o transitorio. La relación entre el déficit de yodo y el hipotiroidismo es estrecha; la incidencia del hipotiroidismo congénito existente en los diversos países está ligada al aporte de yodo. (Mayayo E. D., 2011, pág. 152)

➤ **Factores inmunitarios.**

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna puede producir, mediante el paso transplacentario de anticuerpos durante la gestación, hipotiroidismo congénito. (Mayayo E. D., 2011, pág. 152)

❖ **Dishormonogénesis**

Es un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas. Su expresión clínica es variable y en la mayoría de los casos, el hipotiroidismo es ya detectable al nacer, constituyendo en conjunto el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo congénito. En general, estos trastornos se heredan según un patrón autosómico recesivo. (Mayayo E. D., 2011)

6.7.1.2. Hipotiroidismo congénito primario transitorio:

En este tipo de hipotiroidismo, que representa el 10% de los hipotiroidismos, la función tiroidea se normaliza en un tiempo variable. Las causas pueden ser iatrogenia, déficit de yodo, alteraciones inmunitarias y alteraciones genéticas. (Mayayo E. D., 2011)

❖ **Iatrogenia:**

El exceso de yodo y los fármacos antitiroideos administrados a la madre pueden producir hipotiroidismo congénito transitorio. La utilización de productos yodados en la madre durante la gestación o en el parto pueden producir el llamado “efecto Wolff-Chaikoff”, en el que el exceso de yodo produce inhibición de la yodación de la tiroglobulina, disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y aumento consiguiente de la TSH. (Mayayo E. D., 2011)

❖ **Déficit de yodo:**

Es una causa frecuente de hipotiroidismo transitorio, así como de hipertirotrópinemia transitoria. Su prevalencia varía geográficamente, al estar relacionado con el aporte de yodo. Afecta con más frecuencia a los recién nacidos prematuros, ya que la mayoría de ellos son alimentados con fórmulas. (Mayayo E. D., 2011)

❖ **Alteraciones inmunitarias:**

Existen hipotiroidismos producidos por el paso transplacentario de anticuerpos maternos durante la gestación, como son los anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y antimicrosomales) y los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab). (Mayayo E. D., 2011) Estos anticuerpos permanecen positivos por años en la madre como en el hijo.

❖ **Genético:**

Mutaciones del gen DUOX2/THOX2 pueden causar hipotiroidismo tanto permanente como transitorio. (Mayayo E. D., 2011)

6.7.2. Hipotiroidismo congénito central (hipotálamo-hipofisario)

Existe una falta de estímulo hipotálamo-hipofisario sobre la glándula tiroides. Cuya frecuencia es de 1 por cada 20 000 recién nacidos.

6.7.2.1. Hipotiroidismo congénito central permanente

Mayayo E. D (2011) propone que:

“Puede estar causado por déficit de TRH, esporádico, o por déficit de TSH, aislado o combinado con otras hormonas adenohipofisarias (panhipopituitarismo). El déficit aislado de TSH es una causa rara de hipotiroidismo. Puede ser esporádico o genético por

mutaciones del gen del receptor de TRH (TRH-R) o por mutaciones del gen de la subunidad β de TSH (TSH β). Ambos se heredan según patrón autosómico recesivo. El gen TSH β está localizado en el brazo corto del cromosoma 1. Se han descrito seis mutaciones homocigotas, siendo la más frecuente la CLO5Vis114X.” (p.154)

6.7.2.2. Hipotiroidismo congénito central transitorio:

El prototipo es el producido en los recién nacidos prematuros por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Excepcionalmente, puede producirse también en hijos de madres hipertiroideas por enfermedad de Graves. (Mayayo E. D., 2011)

6.7.3. Hipotiroidismo congénito terciario

Ocurre por falta de producción de TRH. Los pacientes presentan niveles bajos de hormonas tiroideas y TSH, así como la respuesta a la estimulación con TRH es fallida pero con niveles normales. El modo de transmisión es autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. (Sandoval, 2017)

6.8. Diagnostico

El hipotiroidismo primario congénito se detecta por cribado o tamiz neonatal.

Pantoja, Mazzi, & Paulsen (2002) asegura que “El diagnóstico se realiza por medio de la determinación sérica de las hormonas tiroideas donde se observa elevación de TSH y disminución de T4, aunque durante las primeras semanas o meses de vida el T4 puede estar normal en caso de tiroides ectópico o hipoplásico” (p.13)

Para ellos lo más recomendable es realizar el tamizaje neonatal, ya que como se mencionó anteriormente es muy difícil establecer un diagnostico por la sintomatología.

6.8.1. Tamiz neonatal

El tamiz neonatal en palabras de Rodríguez, (2002) “Es un procedimiento para descubrir a aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen la enfermedad y que con el tiempo ocasiona daños graves e irreversibles, antes de que se manifiesten, con el fin de tratar, evitando o aminorar sus consecuencias, se realiza en gotas de sangre capilar, usualmente obtenidas de cordón umbilical o talón y colectadas en papel filtro específico (la llamada tarjeta de gutrie).” (p.25).

El primer programa de tamizaje para la detección de HTC se desarrolló en Canadá el año 1973, empleando la estrategia de medición de T4 en los recién nacidos. En Latinoamérica, Cuba fue pionero en iniciar un programa nacional de tamizaje masivo, seguido por Costa Rica, Chile y Uruguay. (Grob & Martínez, 2012)

Santucci, y otros (2002) Propone que en un programa de pesquisa neonatal, los recién nacidos (RN) deben ser sometidos a la evaluación inicial, para realizar luego los estudios de confirmación en los casos que resulten positivos. (p.457).

6.8.1.1. Etapa pre analítica

Esta fase involucra actividades de divulgación, educación al equipo de salud y a los padres sobre el programa, entrenamiento al personal en la toma adecuada de la muestra de cordón umbilical, o talón en los casos en que sea imposible la toma de muestra del cordón, en papel de filtro y asegurando la calidad en lo referente al secado y conservación antes del envío de las muestras al laboratorio de procesamiento. (Solórzano, 2013)

El programa de tamizado neonatal “consiste en determinar niveles de TSH en una muestra de sangre total obtenida en una tarjeta de papel filtro, a partir de las 40 h de vida en los recién nacidos de término sobre 37 semanas de edad gestacional (EG), en los recién nacidos de pre-término (RNPT) entre 35 a 36 semanas de EG a los 7 días de vida, y en los RNPT menores

de 35 semanas de EG a los 7 días de vida, y repetir una muestra a los 15 días de vida”. (Grob & Martínez, 2012)

Las muestras catalogadas como mal tomadas o inaceptables son aquellas cuya aplicación en el papel filtro no asegura una distribución uniforme, se han coagulado, son insuficientes o excesivas o están diluidas. De la calidad de la muestra depende la exactitud de los valores del TSH y el origen de falsos positivos o negativos en la tamización. (Solórzano, 2013, pág. 11)

El formato de solicitud

Las muestras primarias deben ser rastreables normalmente mediante el formato de solicitud hasta un individuo identificado. Según Solórzano (2013) debe de contener:

1. Identificación única del recién nacido:
 - ❖ Nombres y apellidos completos (Hijo de/ Nombre madre).
 - ❖ Historia clínica.
 - ❖ Dirección de residencia, municipio.
 - ❖ Teléfono, celular, (si no tiene de un familiar donde lo puedan ubicar.)
2. Si es prematuro, si es gemelo
3. Tipo de muestra y sitio de origen anatómico (sangre de cordón ó de talón)
4. Análisis solicitados.
5. Información clínica pertinente sobre el paciente, género, fecha y hora de nacimiento, para interpretación.
6. Fecha y hora de recolección de la muestra. (pag.12)

Criterios de selección de la muestra.

La sala de partos debe de contar con “Instrucciones de recolección de muestra estas instrucciones deben estar contenidas en un manual de recolección de muestras con instrucciones específicas para la recolección y manejo apropiados de las muestras y ponerlas a disposición de otras personas responsables de la recolección de muestras” (Solórzano, 2013)

No obstante Solórzano (2013) expone que las muestras deben de contar además con los siguientes requisitos para ser analizadas:

- ❖ El tipo y cantidad de muestra primaria que va a ser recolectada (una gota de sangre libre en cada círculo).
- ❖ Hora especial de recolección. (De cordón tomar antes de 20 minutos, en sangre sin coagular)
- ❖ Alguna condición especial de manipulación entre la hora de recolección y la de recepción en el laboratorio. (3 horas de secado, no exponer al calor, a la luz solar, refrigeración, transporte).
- ❖ Las muestras que carezcan de identificación apropiada NO deben ser aceptadas NI procesadas por el laboratorio. (p.12)

Es por ello que la toma de muestra es muy importante en la realización de los análisis y estas deben de cumplir con los estándares de calidad para garantizar excelentes resultados

Toma de muestra en sangre de talón

1. Caliente el talón durante 2 ó 3 minutos en agua tibia a 41°C, ropa térmica o masaje.
2. Limpie el área con gasa impregnada en alcohol y seque con otra gasa.
3. Seleccione cualquiera de las áreas laterales del talón en el pie del niño y puncione.
4. Limpie la primera gota de sangre con la gasa estéril y deje que se forme una nueva gota de sangre.
5. Deje caer libremente una gota de sangre sobre cada círculo de la tarjeta, no toque el papel de filtro con la mano o con cualquier solución.
6. El secado y almacenamiento serán igual a la muestra de cordón. (Solórzano, 2013)

Las muestras se deben “almacenar en el recipiente correspondiente protegiéndolas de la humedad, envíelas al laboratorio de análisis antes de 24 horas. Almacenar a 5 a 20°C cuando sea necesario más tiempo por razones inevitables, como transporte, orden público, catástrofe natural” (Solórzano, 2013)

Toma de muestra en sangre de cordón umbilical

1. Aliste los elementos que va a utilizar (papel de filtro SS 903, jeringa, pinza).

2. Diligencie todos los datos de la tarjeta antes de tomar la muestra, son importantes para la ubicación del paciente (en casos de requerir ser llamados y por reportes para vigilancia epidemiológica).
3. Corte del cordón 25 cm de longitud aproximadamente.
4. Coloque la ligadura en forma que evite la pérdida de la sangre contenida en el cordón.
5. Corte el extremo proximal del cordón ya ligado.
6. Haga un asa con el cordón, limpie con una gasa sin soluciones yodadas, extraiga 2-3ml de sangre antes de 20 minutos.
7. Deje caer libremente una gota en cada círculo, no toque el papel de filtro con la mano o cualquier solución.
8. Verifique que cada gota traspase el papel de filtro.
9. Deje secar la muestra en lugar fresco, superficie plana, evitando cualquier contacto durante tres horas.
10. No apile las muestras ni las exponga a luz solar directa. Guarde cada muestra en un sobre de papel, y refrigere, proteja de la humedad, en lo posible con bolsa desecante hasta el momento del procesamiento (Solórzano, 2013, pág. 14)

6.7.1.2. Etapa analítica

Comienza con el manejo de la muestra en el laboratorio, vigilando el recibo y registro, identificando las muestras mal tomadas con el objetivo de iniciar la búsqueda del recién nacido para nuevas tomas, procesamiento de la muestra por la metodología seleccionada y que cumpla con los requisitos de calidad (control de calidad interno y externo), alta especificidad, sensibilidad, exactitud y reproducibilidad. (Solórzano, 2013)

Mayayo , Ferrandez , & Labarta , (2002) Afirman que el tamiz neonatal “Consiste en medir la concentración de TSH en sangre total obtenida del talón de los recién nacidos entre las 48 y 72 h. El nivel de corte es de 10 μ U/ml. En los casos cuya TSH tiene un nivel superior se procede al estudio de confirmación diagnóstica que se basa en la medida del nivel sérico de TSH y de FT4 y se completa mediante la realización de gammagrafía-ecografía tiroideas, nivel sérico de tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos, yoduria y estudio de la maduración ósea (superficie de la epífisis distal del fémur en mm²). Estos estudios permiten establecer el diagnóstico de hipotiroidismo primario (niveles de TSH y FT4) y el diagnóstico etiológico

provisional de disgenesia tiroidea (agenesia, ectopia, hipoplasia) o de tiroides in situ”. (pág. 43) (Ver anexo 3 y 4)

En los pacientes con HC, corresponde efectuar, además, una segunda evaluación con interrupción de tratamiento, cuando el niño haya alcanzado una edad en la que tal interrupción terapéutica no comprometa el desarrollo neurológico. Esta reevaluación se conoce como reconfirmación diagnóstica y está dirigida a diferenciar las formas definitivas de HC de las transitorias, en las que el paciente ha normalizado su función tiroidea. (Santucci, y otros, 2002, pág. 457)

El valor sérico de TSH está por definición siempre elevado en el hipotiroidismo primario (100% de los casos) y constituye la determinación analítica más sensible y la que se altera más precozmente. Generalmente el nivel está francamente elevado, aunque existen casos borderline en los que la TSH está ligeramente alta. (Mayayo , Ferrandez , & Labarta , 2002)

Otro dato que nos ofrece Mayayo, Ferrandez, & Labarta (2002) es que “La concentración de T4 total y de FT4 en suero generalmente están descendidas. Es preferible determinar el nivel de FT4 que el de T4 total ya que en la fracción libre no influye el nivel de TBG y, por tanto, discrimina los auténticos hipotiroidismos de los déficit de TBG.” (p.43)

Solórzano (2013) afirma que en la práctica clínica se “encuentran con frecuencia resultados discordantes, que necesitan ser cuidadosamente interpretados mediante un abordaje conjunto entre el laboratorio que los genera y el médico que maneja al paciente con enfermedad tiroidea supuesta o confirmada. Algunos pacientes pueden requerir estudios adicionales, como gamagrafía tiroidea, tomografía axial computarizada, mediciones de anticuerpos, que se realizarán de acuerdo con el criterio médico” (p.17) todos estos orientados a investigar la etiología del hipotoroidismo congénito o para el diagnóstico diferencial

El valor sérico de tiroglobulina (Tg) es importante para el diagnóstico etiológico. Se ha señalado que la Tg sérica es un marcador más exacto que la gammagrafía tiroidea de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. (Mayayo , Ferrandez , & Labarta , 2002)

De acuerdo con Mayayo E. D. (2011) El nivel sérico de tiroglobulina (Tg) es un marcador de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. En las verdaderas agencias es indetectable; en las ectopias puede ser normal o elevado; en las dishormonogénesis varía en función del defecto: disminuido o normal en la insensibilidad a la TSH, disminuido en el defecto cuantitativo de síntesis de Tg, y aumentado en el resto de los defectos. (p.157).

La medida del título de anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y anti-TPO) resulta fundamental para el diagnóstico de hipotiroidismos transitorios de naturaleza autoinmune producido por el paso transplacentario de dichos anticuerpos. Asimismo, la yoduria permite establecer si otros hipotiroidismos transitorios se han producido por déficit o por exceso de yodo. (Mayayo , Ferrandez , & Labarta , 2002, pág. 45)

Siácar, Aparicio, & Soliz (2014) asegura que “Es importante recalcar que la detección de TSH no descarta variantes de HC con concentraciones de TSH bajas (hipotiroidismo central, hipotiroxinemia, hipotiroidismo de RNPT), por lo que si el neonato presenta signos de sospecha clínica, debe realizarse perfil tiroideo completo aunque tenga un reporte de TSH neonatal normal” (p.122)

Los niveles séricos de TSH y de T4 no tienen valor discriminativo etiológico, aunque las agencias muestran mayor severidad bioquímica (mayor nivel de TSH y menor de T4) que las ectopias y que los hipotiroidismos transitorios. (Mayayo , Ferrandez , & Labarta , 2002)

Otras pruebas complementarias para esclarecer la etiología son:

Estudios imagenológicos: no se debe practicar gammagrafía tiroidea con radioisótopos a no ser que se haga con I¹²³ (se descarta disgenesia, ectopia o agenesia). (Solórzano, 2013)

Radiografías del esqueleto: se encuentra retardo en edad ósea, ausencia de epífisis distal del fémur y proximal de tibia, epífisis con un punteado escaso y diseminado en los núcleos de osificación, dando un aspecto poroso y fragmentado, deformidad cuneiforme de anzuelo o gancho en las últimas vértebras dorsales y primera y segunda lumbar, vértebras con doble contorno: platispondilia. En el cráneo se encuentra fontanela anterior y posterior aumentada de tamaño, presencia de huesos wormianos, aumento de la silla turca, erosión y adelgazamiento de esta. (Solórzano, 2013, pág. 17)

Ecocardiograma: cardiomegalia moderada, efusión pericárdica.

Electrocardiograma: bajo voltaje para ondas P, QRS y T. (Solórzano, 2013)

6.7.1.3. Etapa post analítica

En palabras de Solórzano (2013) es “Responsabilidad del laboratorio en la entrega oportuna de los resultados, asegurándose de que los mismos queden reportados en la historia clínica y notificando los casos positivos con los requisitos de validación correcta, unidades de medida, método, coordinación del seguimiento de los resultados anormales y la interpretación clínica adecuada por parte del médico” (p.15)

Con lo antes mencionado la calidad de los programas de tamizaje está garantizada por:

- a) La validación de los métodos de medida.
- b) La definición de valores de corte propios mediante estudios poblacionales.
- c) La minimización de falsos negativos.
- d) El manejo de un nivel controlado de falsos positivos.
- e) La detección de una cantidad de casos confirmados significativos desde el punto de vista epidemiológico.
- f) La reducción significativa en los costos.

- g) La disposición de personal competente capacitado para una apropiada interpretación de los resultados y para una correcta toma de decisiones. (Solórzano, 2013)

6.7.2. Falsos positivos y falsos negativos

El tamizaje neonatal de HTC presenta falsos Negativos y falsos positivos. Se ha estimado que entre un 5 a 10% de los recién nacidos pueden no ser detectados por los programas de tamizaje (denominados falsos negativos). (Grob & Martínez, 2012)

Grob & Martínez (2012) proponen que las causas pueden estar relacionadas con factores biológicos (hipotiroidismo central, uso de productos yodados en la madre y/o hijo) o errores en el tamizaje (falla en la recolección de la muestra, muestras insatisfactorias, error en la interpretación del resultados y/o falla en el rellamado), por lo que la recomendación es que el tamizaje se lleve a cabo en laboratorios que participen en programas internacionales de control. (p.484)

Los falsos positivos pueden presentarse cuando el tamizaje se realiza antes de las 48 h de vida (por la elevación fisiológica de la TSH durante las primeras horas de vida), y cuando el punto de corte de TSH de tamizaje para el diagnóstico es menor. Esta estrategia mejora la sensibilidad del método, pero aumenta la tasa de rellamado, aumentando los costos emocionales y económicos para la familia y el programa. (Grob & Martínez, 2012)

Por lo mismo “Caso positivo verdadero es cuando al retamizar, tomando muestra de sangre venosa para la obtención de suero, se confirma el hallazgo bioquímico típico del HC, caracterizado por la elevación de TSH y el bajo nivel de T4L”. (Solórzano, 2013)

Caso positivo falso se considera cuando al retamizar son normales los resultados de TSH y T4L, lo que descarta el hipotiroidismo. Es importante tener presente que pueden presentarse casos falsos negativos que pasan como normales al tamizaje pero que desarrollan la enfermedad (Solórzano, 2013)

6.7.3. Pruebas de laboratorio confirmatorias

La confirmación diagnóstica se basa en los dosajes en sangre venosa de TSH y tiroxina (T4).

El punto de corte para solicitar la prueba confirmatoria es una concentración de TSH de 10 mU/l determinada por fluoroinmuno ensayo o por ELISA. Para confirmar el diagnóstico, es necesario medir TSH y T4 total y/o libre en suero de sangre venosa en las siguientes 24 h de comunicado el resultado del tamiz. La TSH mayor de 40 mU/l con T4 baja es indicativa de HC, que por lo general es permanente. Los pacientes con anomalías más leves pueden ser seguidos por muestreo repetido, ya que frecuentemente la alteración es transitoria. (Sandoval, 2017)

El estudio de confirmación incluye la medida de los valores séricos de FT4 y TSH que confirman el hipotiroidismo, la realización de una ecografía y gammagrafía tiroideas, la medida de los valores séricos de tiroglobulina (detecta la existencia de tejido tiroideo), del título de anticuerpos antitiroideos y de la yoduria que esclarecen la etiología. A los 3 años de edad se realiza reevaluación diagnóstica y se suspende el tratamiento 4 semanas para establecer si el hipotiroidismo es permanente o transitorio; éste es un buen momento para el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis. (Ver anexo 6, flujograma 4) (Mayayo, E., Labarta, J., & Gil, M. 2006).

Si hay un resultado de laboratorio discordante con la clínica del paciente, se deben repetir las pruebas, y no olvidar que puede haber resultados falsos negativos, debido a que a veces los programas de tamizaje no pueden detectar a niños con hipotiroidismo congénito. (Solórzano, 2013, pág. 17)

Tras el diagnóstico etiológico inicial, a los 3 años de edad se procede a la reevaluación diagnóstica con objeto de establecer si el hipotiroidismo ha sido transitorio (TSH o FT4 normales) o si el hipotiroidismo es permanente (TSH elevada; FT4 baja). Además, este

estudio de reevaluación permite el diagnóstico etiológico, de agenesias, ectopias, hipoplasias y dishormonogénesis (hipotiroidismo con tiroides in situ). (Mayayo , Ferrandez , & Labarta , 2002)

Este es el momento que parece más adecuado para realizar el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis mediante estudios no específicos que permiten una aproximación diagnóstica y una selección de los pacientes para la realización posterior de estudios específicos de biología molecular e identificación del defecto causante.

El tamiz neonatal no es sólo un examen de laboratorio. Es un programa que incluye la detección del hipotiroidismo congénito, la confirmación del resultado, localización inmediata del recién nacido, el control del tratamiento y el seguimiento de la evolución del desarrollo psicomotriz. Los niños hipotiroideos que son diagnosticados y tratados dentro de las primeras 3 semanas de vida, tienen coeficientes intelectuales normales y desarrollan habilidades psicomotrices similares a los niños sanos. (Rodríguez, 2002, pág. 26)

6.7.4. Diagnóstico diferencial

Debido a la variación en los síntomas del recién nacido este podría interpretarse como otra patología diferente a la de hipotiroidismo congénito e inclusive confundirse con otra patología tiroidea, sin embargo gracias a la aplicación temprana del tamiz neonatal, es posible diagnosticar correctamente hipotiroidismo congénito evitando así causas fatales para el neonato.

El defecto de transporte por mutaciones en MCT8 debería estar presente en el diagnóstico diferencial de las hipotonías del lactante. Una simple medición de T4 y T3 orienta el diagnóstico, que se confirma mediante secuenciación del gen. Aunque aún no existe un tratamiento efectivo, es importante el consejo genético en las familias afectadas mediante la detección de mujeres en edad fértil portadoras de la mutación. (Ares & Bernal, 2014)

6.9. Tratamiento y control evolutivo

Una vez confirmado el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, la dosis inicial recomendada es de 10 a 15 mcg/ kg/día de levotiroxina, las dosis recomendadas decrecen con la edad. (Rodríguez león, G, 2002, p.26).

El objetivo del tratamiento es evitar el daño neurológico que es irreversible, mediante el tratamiento precoz, idealmente antes de los 15 días de vida” (Pantoja, Mazzi, & Paulsen, 2002). Por ende “Todo tipo de hipotiroidismo se trata con L-tiroxina sódica sintética por vía oral, en dosis única diaria”. (Mayayo , Labarta , & Gil, 2006)

La respuesta de los niños con hipotiroidismo a una misma dosis es muy variable, por ello debe de realizarse un control bioquímico clínico muy cuidadoso durante las primeras fases del tratamiento.

6.9.1. Monitoreo

Una parte importante del tratamiento es el monitoreo de los niveles en sangre de hormona tiroidea (TSH y T4 libre) para asegurarse de que la cantidad de medicación es ajustada a medida que él bebe va creciendo. Generalmente, los niveles de sangre son medidos cada 1 a 2 meses hasta los 6 meses de edad, y de ahí en adelante cada 2 o 3 meses. En general, se recomienda que los bebés con hipotiroidismo congénito sean manejados en consulta con un especialista pediatra endocrinólogo. El médico primario o el especialista pediatra endocrinólogo dará instrucciones sobre la frecuencia con que se deben monitorear las pruebas de sangre.

Rodríguez león, G, (2002) propone que todos los niños con hipotiroidismo congénito deben tener un seguimiento estrecho de su crecimiento y desarrollo, así también deben ser incluidos en el programa de estimulación temprana, que en el caso del hospital del niño, se maneja dentro de la clínica multidisciplinaria, donde participan el neurólogo, neurorehabilitadores, audiólogos, psicólogos, endocrinólogos, etc. (p.26).

Santucci, y otros, (2002) Asegura que para el control del tratamiento debe utilizar la realización de determinaciones de T4 y TSH en suero, acompañadas por evaluaciones clínicas, antropométricas, de la maduración ósea y del desarrollo psicológico, con una periodicidad variable, según el aspecto estudiado y la edad del paciente. (P.460-461)

Con los programas de detección precoz del hipotiroidismo congénito, se ha conseguido prevenir el daño cerebral que ocasiona la falta de hormonas tiroideas durante el periodo de diferenciación y desarrollo del cerebro. (Rodríguez león, G, 2002, p.26).

VII. CONCLUSIONES

Como resultado de la investigación sobre las actualización de las bases de diagnóstico para Hipotiroidismo congénito, es posible concluir gracias a los estudios analizados y la encuesta realizada, que la implementación de las pruebas para determinación de TSH y T4 como parte del tamizaje neonatal es de vital cumplimiento ya que el diagnóstico temprano de alteración en la función tiroidea junto a un tratamiento eficiente, completo y correcto disminuye el riesgo de que se presenten secuelas permanentes en la salud del recién nacido con el padecimiento.

Posterior al diagnóstico confirmativo de Hipotiroidismo congénito se debe aplicar tratamiento de inmediato y se debe realizar seguimiento de este por si se hace necesario cambios en la dosis, de igual forma acorde a la edad del paciente y siempre y cuando el tratamiento esté dando buenos resultados las dosis irán disminuyendo, sin embargo debido a que las pruebas analíticas poseen un gran costo, no se realizan en todas las unidades de salud publicas haciendo difícil diagnóstico y el monitoreo a todos los paciente afectados.

No obstante, gracias al gran avance de la ciencia se han implementado actualizaciones en el diagnóstico de hipotiroidismo tales como las pruebas genéticas investigando el gen responsable de producir hipotiroidismo congénito, también se realizan en hospitales completos y desarrollados otros análisis complementarios orientados a diagnosticar la etiología para el monitoreo contante del paciente.

El hipotiroidismo congénito es una patología poco documentada en nuestro país, si bien es cierto que a lo largo de los años se han logrado implementar el tamizaje neonatal en varios hospitales a nivel nacional este no es suficiente para lograr llegar a todos los pacientes afectados, causando graves secuelas en el desarrollo del recién nacido, al no contar con el diagnóstico oportuno.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- American Thyroid Association. (2018). Hipotiroidismo Congénito. Obtenido de https://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/hipotiroidismo_congenito.pdf
- Ares, S., & Bernal, J. (2014). I Curso de Actualización sobre hipotiroidismo y disfunción tiroidea en la infancia y adolescencia. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 5. España. Obtenido de <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E11/P1-E11-ES.pdf#page=41>
- Contreras , O. (2013). TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS. APLICADOS AL PROYECTO DE SERVICIOS COMUNITARIOS. Obtenido de <http://mscomairametodologiadelainvestigacion.blogspot.com/2013/04/tecnicas-e-instrumentos-de.html>
- Escobar , I. (2012). Hipotiroidismo. *asociacion Colombiana de Endocrinologia* . Bogota. Obtenido de <https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Hipotiroidismo.pdf>
- Grob, F., & Martínez, A. (2012). Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Revista chilena de pediatria*, 83(5). Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v83n5/art11.pdf>
- Grupo de trabajo tiroides SEEP. (2015). Hipotiroidismo congénito en la edad pediátrica. Obtenido de https://www.seep.es/images/site/gruposTrabajo/enlaces/Hipotiroidismo_congenito_pacientes.pdf

- Mayayo , E., Ferrandez , A., & Labarta , J. (2002). Interpretación de las pruebas tiroideas. *ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA*, 56, 42-52. Zaragoza. Obtenido de http://apps.elsevier.es/ficheros/publicaciones/16954033/00000056000000S4/v0_201404151308/13031048/v0_201404151309/es/37v56nSupl.4a13031048pdf001.pdf
- Mayayo , E., Labarta , J., & Gil, M. (2006). Enfermedad tiroidea. *An Pediatr Contin*, 4(6), 371-74. zaragoza, España. Obtenido de <http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/Tiroides.pdf>
- Mayayo, E. D. (2011). Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatr*, 1, 150-65. zaragoza, España. Obtenido de https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_hipotiroidismo_y_bocio.pdf
- Moraga, O. (2017). Apoyo al MINSA en el Plan Nacional para la Prevención del Hipotiroidismo congénito para evitar la discapacidad intelectual en la niñez. *UNICEF*. Nicaragua . Obtenido de <http://www.unicef.org.ni/prensa/444/>
- Pantoja, M., Mazzi, E., & Paulsen, K. (2002). Hipotiroidismo congénito. A propósito de un caso. *Rev. Soc. Bol. Ped.*, 41(1), 11-14. Obtenido de <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v41n1/v41n1a04.pdf>
- Paz, S., Silva, S., & Zelaya, A. (2007). Pesquisa neonatal para Hipotiroidismo Congénito en el Hospital Materno Infantil Mauricio Abdalah del Departamento de Chinandega en el período de Mayo 2006 a Mayo 2007. *UNAN leon*. Obtenido de <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/3744/1/206135.pdf>
- Pinzon , E., Morán, V., & Coyote, N. (2006). Bases moleculares del hipotiroidismo congénito. *Medigraphic.*, 53. Mexico. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2006/hi065i.pdf>
- Rodríguez, G. (2002). Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito. *Salud en Tabasco.*, 7(3). Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/487/48770307.pdf>

- Sampiere , R. (2010). Metodología de la investigación. Macgranhill.
- Sandoval, A. (2017). Prevalencia de secuelas neurológicas y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota. *UNAN Leon*. Nicaragua. Obtenido de UNAN LEON: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-29652955>
- Santucci, Z., Ansaldi, M., Pattin, J., Spécola, N., Apezteguía, M., & Borrajo, G. (2002). Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires. *Arch.argent.pediatr*, 100(6). Obtenido de https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46345780/456.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1546971883&Signature=7VzxQB7N%2FnCZrvLt2wJZ%2F%2BcVx1k%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DPrograma_de_pesquisa_neonatal_de_hip
- Siácar, S., Aparicio, a., & Soliz, O. (20 de 11 de 2014). Tamiz neonatal: detección de hipotiroidismo congénito. Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud. *Rev Soc Bol Ped*, 53(3), 121 - 4. Obtenido de http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v53n3/v53n3_a02.pdf
- Solórzano, J. (2013). Tamizaje Neonatal para Diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en el Hospital Materno Infantil “Dr. Fernando Vélez Paiz” enero-diciembre 2012. *UNAN- Managua*. Managua, Nicaragua. Obtenido de <http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Biblioteca/Especialidades/Pediatrica/TAMIZAJE-NEONATAL-PARA-HIPOTIROIDISMO-CONGENITO-HFVP.9031/>
- Wilshaw, M., Villarroel, c., Parodi, G., Lamas, R., & Vaides, H. (2002). Detección precoz de hipotiroidismo congénito. *Revista chilena de Pediatría*, 57(6), 528-530. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v57n6/art11.pdf>

IX. ANEXOS

Anexo 1

BOSQUEJO

Para objetivo 1: Describir la fisiopatología del hipotiroidismo congénito.

- ✓ Etiología del hipotiroidismo congénito
- ✓ Síntomas del hipotiroidismo congénito
- ✓ Fisiopatología del hipotiroidismo congénito
- ✓ Cuadro clínico del hipotiroidismo congénito.

Para el objetivo 2: Conocer los métodos de diagnóstico para el hipotiroidismo congénito.

- ✓ Tamizaje neonatal
- ✓ Diagnóstico confirmatorio.
- ✓ Diagnóstico diferencial

Para el objetivo 3: Explicar las opciones de tratamiento para el hipotiroidismo congénito.

- ✓ Monitorización de tratamiento.
- ✓ Seguimiento de tratamiento

Anexo 2: Ficha de Recolección de Datos (Entrevista)

Nombres y Apellidos _____

Edad: _____ Sexo: _____ Procedencia: _____

Fecha: _____

Marque con una X según sea el caso

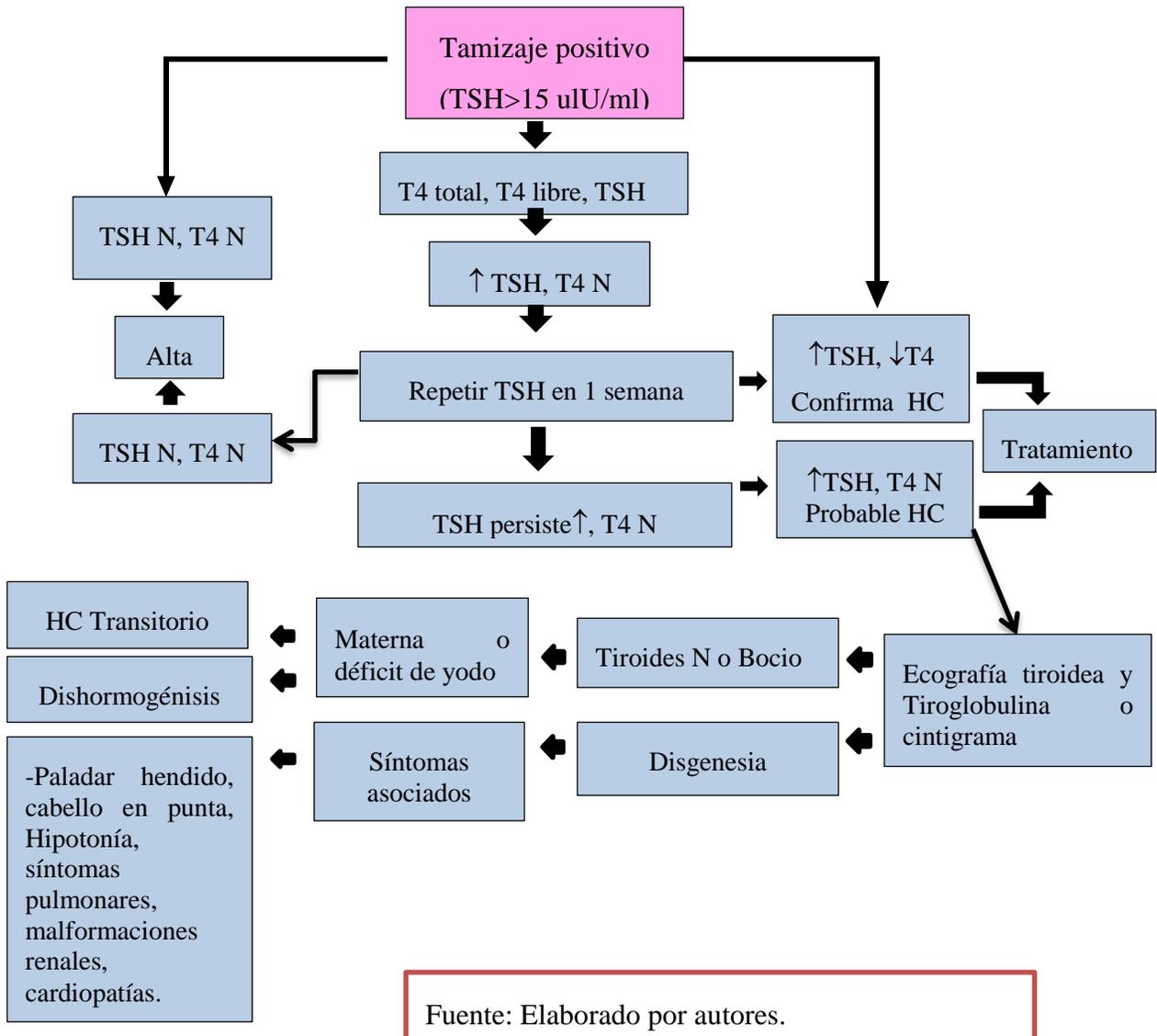
CUESTIONARIO		Si	No	Explique
01	¿Tiene conocimiento en hipotiroidismo congénito?			
02	¿Ha tenido casos de hipotiroidismo congénito? ¿Cuántos?			
03	¿Es frecuente esta patología en la unidad donde usted labora?			
04	¿Los recién nacidos presentaron síntomas clave que orienten a sospechar de hipotiroidismo congénito?			
05	¿Existen dificultades a la hora de realizar el diagnóstico? Explique			
06	¿La enfermedad se presenta con mayores frecuencias niñas que en niños? Explique			
07	¿El diagnóstico se realizó durante las primeras horas de vida? Explique			
08	¿Se emplean pruebas de TSH y T3 como parte del tamizaje neonatal?			
09	¿Se realiza seguimiento de los casos diagnosticados?			
10	¿Se realizan pruebas de monitoreo posterior al diagnóstico para vigilar el tratamiento?			
11	¿Se brindaría toda la información necesaria sobre la enfermedad a los padres de los pacientes diagnosticados?			
12	¿Existen estudios realizados en este hospital sobre las consecuencias que se presentan cuando el diagnóstico no se realiza de inmediato y se empieza el tratamiento de forma tardía?			

1. **¿Qué información sabe sobre hipotiroidismo congénito en niños? Ha habido casos con esta patología.**
2. **¿Cuánto tardaría en realizarse un diagnóstico definitivo para hipotiroidismo congénito?**
3. **¿Qué dificultades se presentan más comúnmente a la hora del diagnóstico definitivo de hipotiroidismo congénito?**

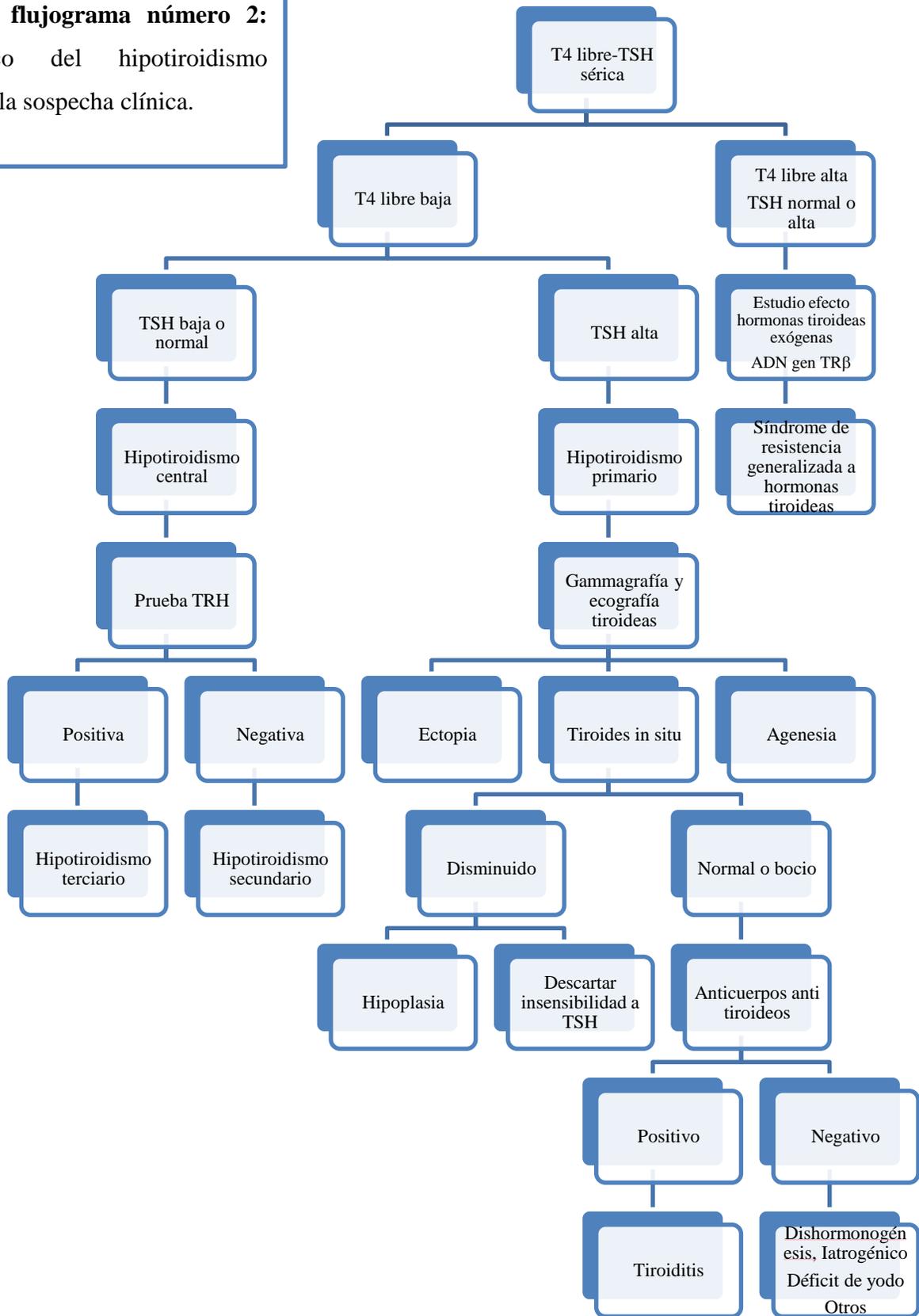
Fuente: realizado por autores

Anexo 3

Flujograma 1: Tamizaje de Hipotiroidismo congénito en recién nacidos

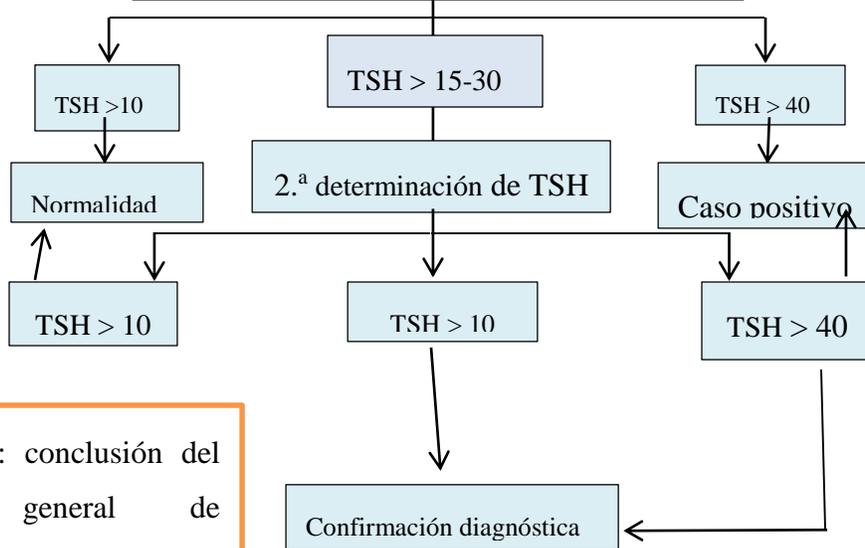


Anexo 4, flujograma número 2:
Diagnóstico del hipotiroidismo
 basado en la sospecha clínica.



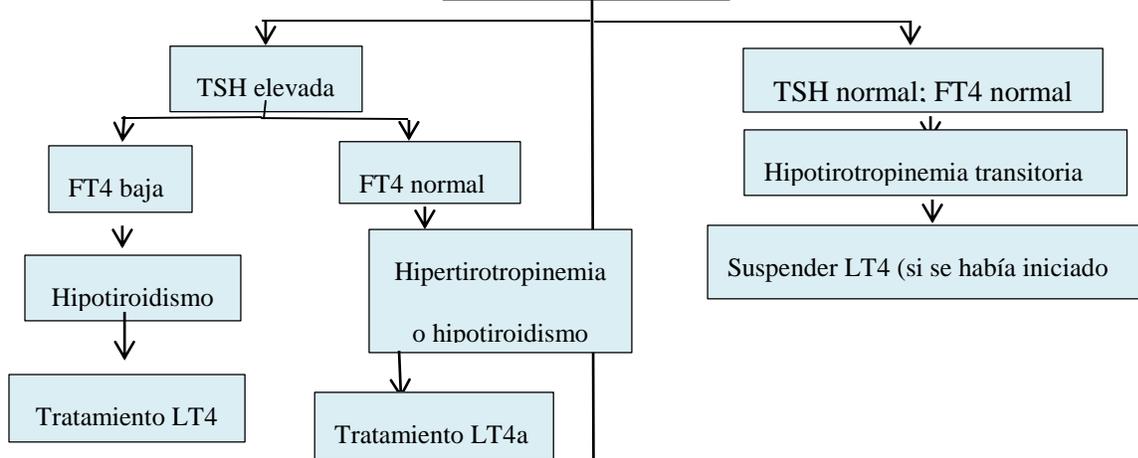
Anexo 5:

TSH ($\mu\text{U/ml}$), papel de filtro (sangre) 48-72 h

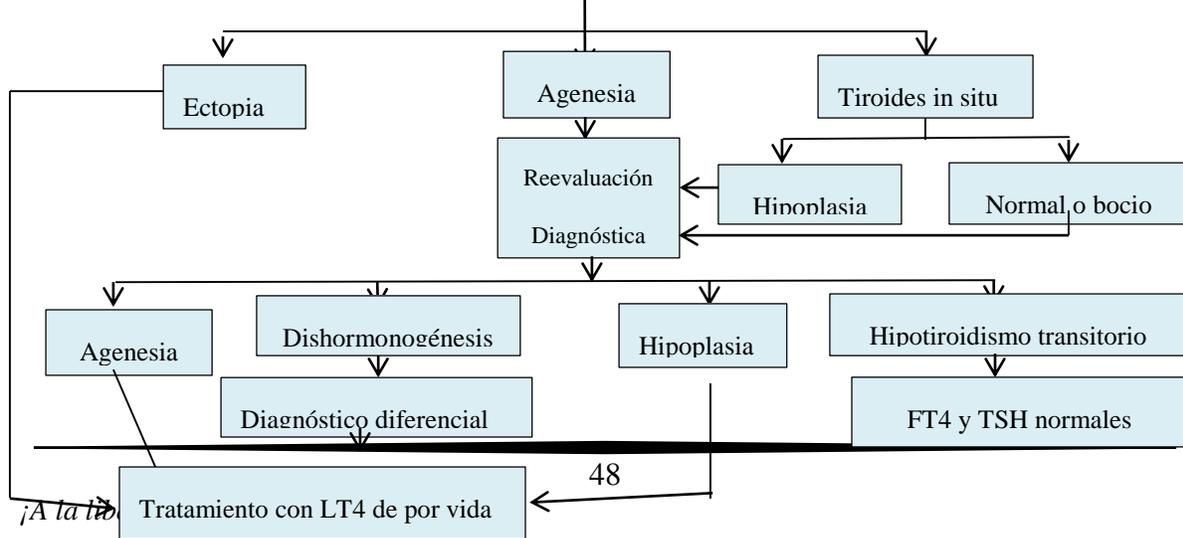


Flujograma 3: conclusión del diagnóstico general de hipotiroidismo congénito y su etiología.

T4 libre; TSH (suero)

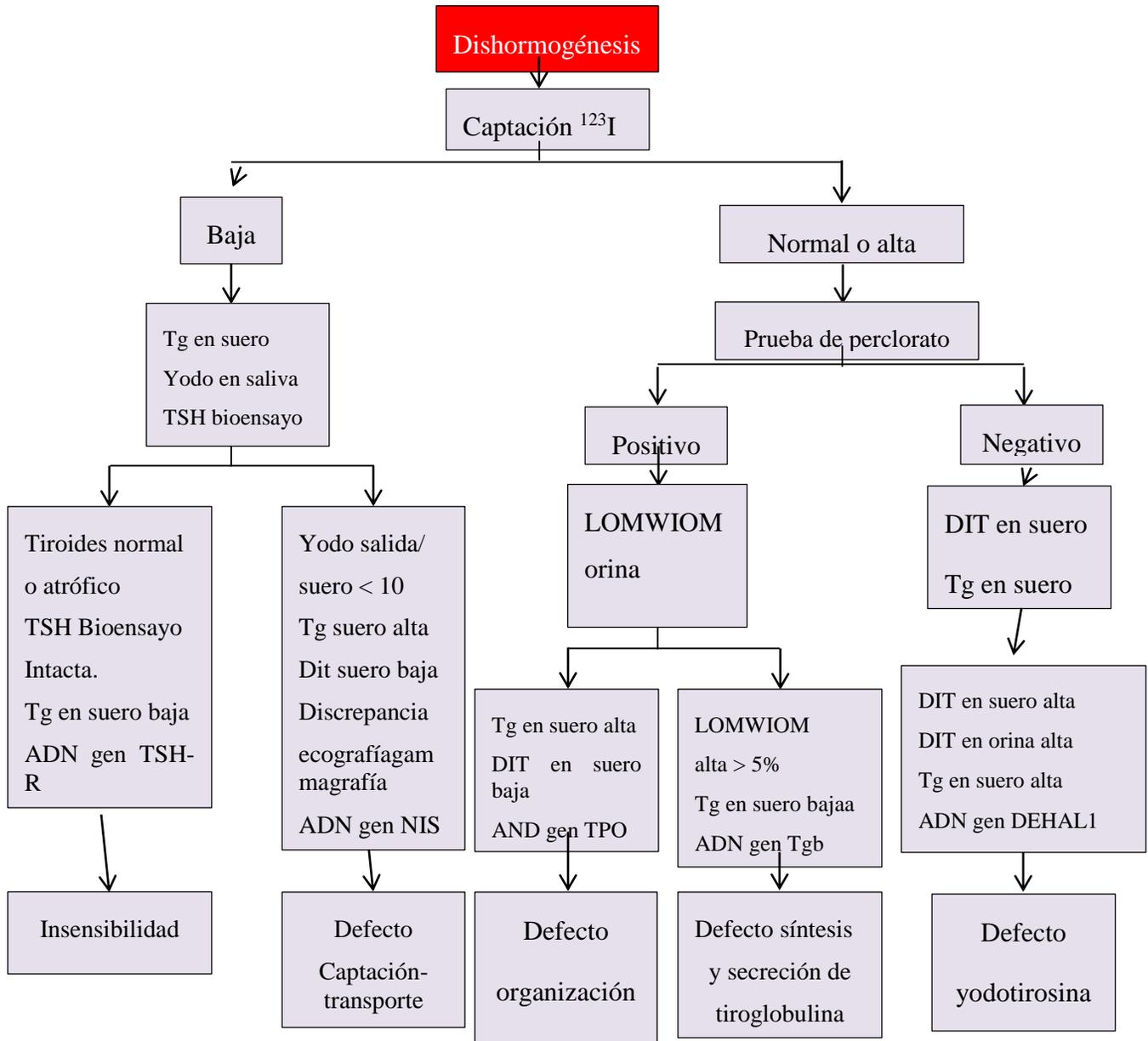


Gammagrafía ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}^b$



Anexo 6:

Flujograma 4. Diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis



Diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis. DIT: diyodotirosina; LOMWIOM: material yodado de bajo peso molecular; Tg: tiroglobulina. En los déficits cualitativos es normal o elevada (diagnóstico diferencial, déficits cuantitativos-déficits cualitativos; prueba TSH bovina). Ante resultados negativos, estudiar los genes TTF1, Pax8 y THOX 2. (Mayayo , Labarta , & Gil, 2006, pág. 365)

Anexo 7:

Tabla 1: Valores normales T4, T4 libre y TSH plasmáticos durante la etapa neonatal y la infancia.

Edad	T4 (ug-dl)	T4 Libre (ug-dl)	TSH (uU/ml)
Prematuro	4 (2.0- 6.5)	1.2 (0.5- 1.6)	2.0 (0.8- 5.2)
1-3 días	17.2 (11.8- 2.6)	3.7 (2.2- 5.3)	8.0 (1.0- 17.4)
1-2 semanas	13.2 (9.8- 16.6)	2.7 (1.6- 3.8)	4.0 (1.7 (9.1)
2 sem- 4 meses	10.7 (7.0- 15)	1.5 (0.9- 2.2)	2.3 (1.7 9.1)
4- 12 meses	11 (7.8- 16.5)	1.3 (0.7- 1.9)	2.0 (0.8- 8.2)
1-5 años	10.5 (7.5-15)	1.5 (0.8- 2.3)	2.0 (0.7- 8.2)
5 a 10 años	9.3 (6.4- 13.3)	1.4 (0.7- 2.1)	2.0 (0.7- 7)
10 a 15 años	8.1 (5.6 – 11.7)	1.3 (0.6- 2.0)	1.9 (0.7- 5.0)

(Paz, Silva, & Zelaya, 2007)

Anexo 8:

Tabla 2: Dosis de L- Tiroxina para el Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

Edad Cronológica	Dosis L-T4 mcg/día	Dosis L-T4 mcg/Kg/día
0-6 meses	25-50	10-15
6-12 meses	50-75	8-10
1-5 años	75-100	5-6
6-12 años	100-150	4-5
> 12 años	100-150	2-3

(Paz, Silva, & Zelaya, 2007)

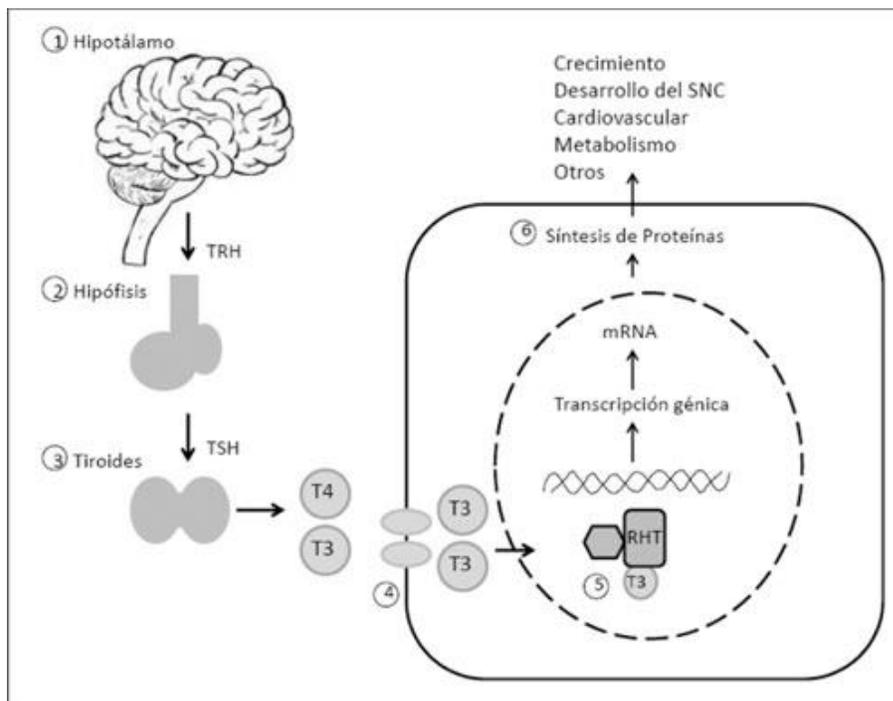
Anexo 9:

Tabla 3: Mutaciones de factores de transcripción y genes que producen disembrionogénesis y dishormonogénesis y sus características clínicas asociadas.

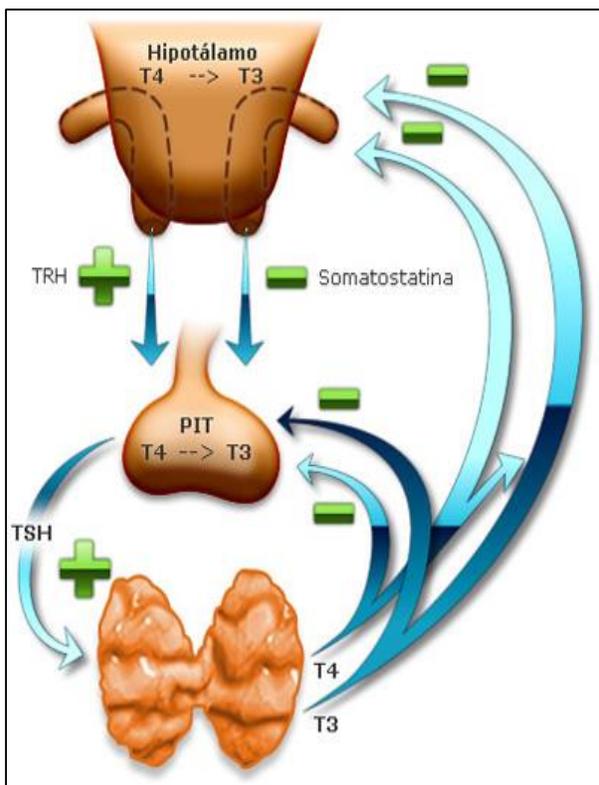
Gen	OMIM	Características asociadas
Disembrionogénesis		
<i>FOXE1</i>	602617	Agnesia tiroidea, atresia de coanas, paladar hendido, cabello en puntas
<i>NKX2.1</i>	600635	Agnesia o hipoplasia tiroidea, distress respiratorio, ataxia, corea benigno
<i>NKX2.5</i>	600584	Malformaciones cardiacas
<i>PAX-8</i>	167415	Aplasia, hipoplasia o ectopia tiroidea, malformaciones renales y ureterales
Dishormonogénesis		
<i>SLC5A5 (NIS)</i>	601843	Disminución de la captación de Tc99 o radioyodo
<i>SLC26A4 (PDS)</i>	274600	Bocio, hipoacusia sensorioneura
<i>TG</i>	188450	Bocio, TG sérica ausente o muy disminuida
<i>TPO</i>	606765	
<i>DUOX2</i>	606759	HC permanente o transitorio
<i>DUOXA2</i>	612772	HC moderado
<i>DEHAL1</i>	612025	Bocio, hipotiroidismo después del período neonatal (tamizaje negativo)

(Grob & Martínez, 2012)

Anexo 10:



Anexo 11:



Anexo 12

Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides

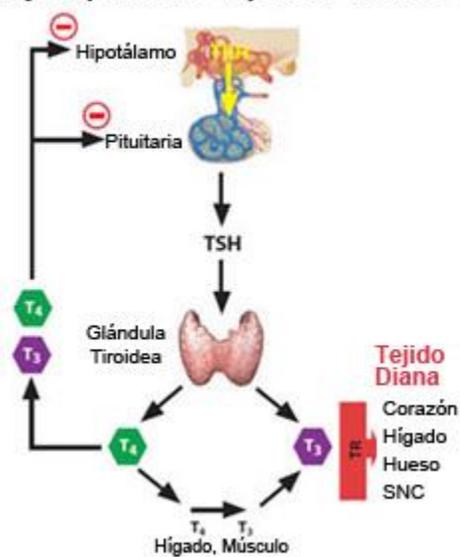


Imagen 3: eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y su acción sobre los tejidos