

# PESQUISA NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO (HC). EXPERIENCIA EN SANGRE DE CORDON

**Dra. Laura Gruñeiro de Papendieck.** Doctora en Medicina. Coordinadora del programa de pesquisa neonatal de la Fundación de Endocrinología Infantil (FEI). Médica asistente de la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

**Dra. Leticia Bernal.** Médica neonatóloga. Instructora de residentes. Servicio de Neonatología, Maternidad R. Sardá.

**Dra. Ana Chiesa.** Médica, Fundación de Endocrinología Infantil.

**Dra. Laura Prieto.** Bioquímica a cargo del programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria (FEI).

**Dr. César Bergadá.** Médico. Jefe de la División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutierrez. Director del Centro de Investigaciones Endocrinológicas CEDIE. Secretario de la FEI.

---

## Resumen

**Introducción:** La imposibilidad de llevar a cabo la pesquisa de hipotiroidismo congénito en el momento del alta de la maternidad llevo a implementar la pesquisa en sangre de cordón a fin de prevenir la discapacidad mental que esta enfermedad produce de no diagnosticarse y tratarse adecuadamente en forma precoz

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es relatar la experiencia en la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito (HC) realizada en sangre de cordón implementada en la Maternidad Sardá desde el 1/10/1991 hasta el 31/3/1995.

**Población y métodos:** Se estudiaron 22.384 recién nacidos (82.6% de término y 17.4% prematuros). TSH se determinó por métodos inmunoradiométrico (IRMA) e inmunofluorométrico (IFMA) en sangre seca en papel de filtro obtenida de cordón umbilical.

**Resultados:** Se detectaron 6 HC permanentes y 2 transitorios.

Incidencia 1:3.790 y 1:11.192 respectivamente. La cobertura, de 80% en un comienzo alcanzó el 99.5% en 1995. La edad de confirmación diagnóstica y tratamiento fue de  $19 \pm 5$  días ( $X \pm DS$ ). El tiempo de ubicación varió entre 1 y 14 días y fue el factor negativo mas importante en la implementación del programa. Todos los niños fueron seguidos y maduran normalmente.

**Conclusión:** La pesquisa de HC en sangre de cordón, en el contexto de un programa de pesquisa, constituye una alternativa válida de diagnóstico para esta enfermedad inaparente en el momento del nacimiento.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo congénito. Screening neonatal. Pesquisa. Cordón umbilical

## Introducción

La utilidad de un programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito es en la actualidad indiscutible, dado que esta enfermedad *si no se diagnostica y trata precozmente* en los primeros meses de vida lleva a un *daño neurológico irreversible con el consiguiente retardo mental*.

El hipotiroidismo congénito (HC) es un defecto metabólico frecuente, prácticamente inaparente en el momento del nacimiento, que puede ser detectado con métodos sensibles, confiables y rápidos y

que posee un tratamiento efectivo y económico. El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico y el costo beneficio es aceptable para la comunidad.

Por todos estos motivos desde hace más de dos décadas se ha implementado el programa de pesquisa masiva neonatal de HC en numerosos países desarrollados que actualmente lo realizan en forma rutinaria. Algo similar está comenzando a ocurrir en muchos países en vías de desarrollo.

En nuestro país, en octubre de 1990 fueron sancionadas la leyes 23413 y su modificatoria 23874 que

declaró la obligatoriedad de la detección de HC y fenilcetonuria y en agosto de 1994 se concretó su tan postergada reglamentación.

Al mismo tiempo numerosas provincias han ido sancionando leyes que obligan a la pesquisa masiva neonatal de estas dos enfermedades en sus respectivos territorios pero la mayoría de estas leyes no están aun reglamentadas.

Independientemente del marco legal, después de una primera y parcialmente exitosa experiencia dirigida a pesquisar recién nacidos con alto riesgo de padecer la enfermedad <sup>(1)</sup>, iniciamos en 1985 un programa de pesquisa masiva neonatal de HC en algunas maternidades, convencidos por la experiencia mundial de que dado que la enfermedad es inaparente en el momento del nacimiento, detectar lo antes posible la alteración bioquímica, beneficia significativamente al individuo afectado.

El número de recién nacidos estudiados se fue incrementando paulatinamente y en la actualidad se realizan en la FEI 8000 determinaciones por mes. En el 81 % de los casos la extracción de la muestra se realiza al alta de la maternidad (> 48hs) y en el 19% debido al alta precoz la sangre estudiada proviene del cordón umbilical.

El *objetivo* de este trabajo es presentar la experiencia de la pesquisa masiva neonatal de HC en sangre de cordón realizada en la Maternidad Ramón Sardá de Buenos Aires durante tres años y medio.

## Población

Se incluyeron en este estudio todos los recién

nacidos de la Maternidad Ramón Sardá nacidos desde el 1/10/91 al 31/3/95

## Métodos

La sangre de cordón fue obtenida después del parto y de la ligadura del cordón umbilical extrayendo sangre venosa del lado placentario que fue recolectada en el papel de filtro adjunto a la tarjeta de la FEI con los datos del paciente.

Al comienzo se determinó tirotrófina (TSH) por métodos sensibles con anticuerpos monoclonales; hasta octubre de 1994 se utilizó un método inmunoradiométrico (IRMA-ICN) y posteriormente inmuno-fluorométrico (IFMA DELFIA). El coeficiente de variación intra-ensayo con el método IRMA fue a las concentraciones de 11.9, 24.2 y 67 uU/ml de 11.8, 9.65 y 7.14 % respectivamente, y con el método IFMA a las concentraciones de 10, 20.6, y 60.1 uU/ml de 10.9, 8 y 4.5 % respectivamente. El coeficiente de variación interensayo fue, para ambos métodos de 10.4 y 6.5% respectivamente y la dosis mínima detectable de 5 uU/ml para IRMA y 2.5uU/ml para IFMA.

La línea de corte fue de 20 uU/ml de sangre.

En los hipotiroideos detectados la confirmación diagnóstica se realizó mediante la determinación de TSH y T4 en suero, centellograma tiroideo con Tc99 y Rx de rodilla izquierda de frente para determinar la superficie epifisaria <sup>(2)</sup>.

La TSH en suero se determinó por IRMA-DPC (V.N. hasta 24.25uU/ml suero) y T4 por radioinmunoensayo (DPC) (V.N.: 5.2 a 16 ug/dl suero).

**Tabla 1:** Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito en sangre de cordón. Maternidad Sardá (10/91-3/95)

Año	Partos	R. nacidos estudiados	HC definitivos	HC transitorios	% C**
1991*	1666	1419	-	1	85
1992	6690	5211	1	1	78
1993	6904	6803	1	-	98.5
1994	7374	7088	3	-	96
1995#	1872	1863	1	-	99.5
Total	24506	22384	6	2	91.3

\* del 1/10/91 al 31/12/91

# del 1/1/95 al 30/3/95

HC: Hipotiroideos congénitos

%C\*\*: Porcentaje de cobertura

## Resultados

Entre el 1/10/91 y el 31/3/95 se estudiaron 22.384 recién nacidos. De ellos, el 82.6% fueron recién nacidos de término y el 17.4% prematuros.

En la *Tabla 1* podemos observar el número de partos en el período mencionado que fue de 24.506, y el número de tests realizados 22.384. La cobertura global en ese período fue de 91.3%. Analizando la cobertura en estos tres años y medio observamos un valor inicial de alrededor del 80% durante el primer año y medio y un aumento paulatino entre el 96%-98% durante 1993/1994, hasta llegar al 99.5% en los primeros meses de 1995. Esto se debió a la mayor concientización del personal médico y paramédico del programa de pesquisa.

Los niños cuyas muestras presentaron valores de TSH por encima de la línea de corte fueron citados para realizar una nueva determinación.

Se detectaron 8 recién nacidos con hipotiroidismo y el número de falsos positivos (número de no afectados con TSH por encima de la línea de corte para el número total x 100) fue de 0.16%.

De los 8 hipotiroideos congénitos detectados 6 poseían un hipotiroidismo definitivo y 2 un

hipotiroidismo transitorio.

La *incidencia* fue de 1:3790 para los definitivos y 1:11192 para los transitorios. Todos los recién nacidos hipotiroideos fueron niños de término. En los niños con hipotiroidismo definitivo 4 fueron mujeres y 2 varones (relación F/M 2/1).

La *Tabla 2* muestra los datos de laboratorio de los recién nacidos con hipotiroidismo definitivo en el momento de la pesquisa y en la confirmación. Todos ellos tenían valores elevados de TSH. Los valores de T4 fueron bajos en 5 pacientes mientras que en 1 estaban dentro de límites normales (hipotiroidismo compensado).

La *etiología* del hipotiroidismo fue evaluada mediante la realización de un centellograma tiroideo en el momento de la confirmación diagnóstica y cuando ello no fue posible se realizó a los 2 años de edad. Se encontró atireosis en 1 paciente, glándula ectópica lingual en 3, hipoplasia con glándula en su lugar en 1 y bocio por probable dishormonogénesis en 1.

El hipotiroidismo transitorio detectado en 2 niños fue idiopático y uno solo de ellos requirió tratamiento ya que a los 18 días de vida los valores de TSH persistían elevados.

Durante el período que se realizó la pesquisa se

**Tabla 2:** Datos de laboratorio de los hipotiroideos congénitos detectados.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
TSH uU/ml/sangre Cordón-pesquisa	>400	>400	430	69	313	50	*>400
TSH uU/ml/suero Confirmación	>400	>400	>400	132	670	9.3	700
T4 ug/dl suero Confirmación	0.4	1.1	2.4	2.9	1.9	13.9	0.5
Centellograma	A	L	L	BOCIO	L	EUTO PICA	A
Edad confirmación e inicio de tratamiento (días)	25	17	13	27	13	20	40

A: Atireosis

L: Tiroides ectópica lingual

\* Paciente no nacido en la Maternidad Sardá. Muestra al ingreso a la misma a los 19 días de vida.

diagnosticó hipotiroidismo permanente en un recién nacido de otra maternidad que fue internado en la Maternidad Sardá por apneas a los 19 días de vida, quien en la admisión mostró valores de TSH elevados.

Una vez que en este programa se detectaba el niño probablemente afectado, hallarlo fue en general dificultoso por lo que hubo demora entre la toma de la muestra inicial y el inicio de tratamiento. No obstante, la edad de confirmación diagnóstica e inicio de tratamiento fue de  $19 \pm 5$  ( $X \pm DS$ ) días.

El *tiempo de ubicación* del paciente ( tiempo entre el resultado presuntamente positivo y la confirmación diagnóstica) varió de 1 a 14 días ( $X = 8.3$  días). La dificultad estuvo dada en general por el domicilio incorrecto o impreciso dado que las pacientes viven en villas marginales o domicilios transitorios.

El *tratamiento* fue instituido con hormona tiroidea a una dosis inicial de 10-15 ug/kg/día y los niños fueron periódicamente controlados en la División de Endocrinología del Hospital de Niños R. Gutiérrez. Las dosis hormonales fueron ajustadas en forma individual para mantener valores de TSH por debajo de 5 uU/ml y valores de T4 dentro de los valores superiores del rango del método utilizado.

Todos los niños detectados presentan hasta la fecha un buen cumplimiento del tratamiento y una maduración normal.

## Discusión

La pesquisa de HC en sangre de cordón umbilical se planeó en la Maternidad Sardá debido a que casi el 30% de las pacientes internadas al iniciarse el programa eran dadas de alta en forma precoz.

Para que un programa de screening tenga éxito es necesario que la cobertura de la población pesquisada *supere el 95%*, que la muestra esté correctamente tomada, que los datos consignados en la tarjeta adjunta al papel de filtro se correspondan con el paciente estudiado y que sean lo más precisos posibles dado que el hallazgo de un probable afectado depende de su correcta localización. El traslado de la muestra debe ser periódico, frecuente y rápido.

Por otro lado, el laboratorio responsable de un rastreo de pesquisa debe contar con tecnología metodológica de alta calidad que garantice un diagnóstico seguro y confiable y es el responsable de la ubicación del paciente y la confirmación para iniciar un tratamiento precoz y eficaz con seguimiento posterior de los pacientes detectados.<sup>(3)</sup> La Asociación

Americana de Pediatría recomienda la realización del screening antes del alta aún en niños que dejan la maternidad en forma precoz. Es preferible una recitación a perder la oportunidad diagnóstica de hipotiroidismo. Nuestra experiencia y la de otros países demuestra la dificultad que presentan los padres para regresar a la maternidad a fin de realizar la pesquisa una vez que son dados de alta. Lo mismo ocurre si el alta es dada muy precozmente (antes de las 24 horas de vida) y se recita al paciente.<sup>(4)</sup>

El elevado número de partos de la Maternidad Sardá, sumado al alto número de altas precoces hacía casi imposible implementar la pesquisa neonatal a las 48 horas de vida sin disminuir la cobertura en forma significativa y recargar al personal del hospital con numerosas extracciones.

La TSH medida en sangre de cordón presenta igual valor diagnóstico para el hipotiroidismo congénito que la de después de las 24 horas de vida. Antes de producirse el pico fisiológico del nacimiento sus valores pueden discriminar entre los niños hipotiroideos y los normales<sup>(5)(6)</sup>.

La recolección de la muestra no requiere técnicas complejas y por lo general no existe escasez de la sangre extraída. El plan metodológico diseñado en conjunto con el personal de la maternidad permitió un rápido traslado y el programa se cumplió en todos sus pasos inclusive el adecuado seguimiento posterior y el control de gestión. La mayor dificultad estuvo en la ubicación de los afectados debido al bajo nivel sociocultural de las pacientes que no podían identificar con certeza un domicilio. Aún así todos los pacientes fueron encontrados y el tratamiento iniciado en forma precoz. Por otro lado la implementación de la pesquisa en sangre de cordón, si bien posibilitó la detección de los hipotiroideos congénitos, tuvo en este caso un índice de recitación de 0.16% (falsos positivos) que es significativamente más alto que el de la población de pesquisa mayor de 48 horas en la FEI (0.04%)<sup>(7)</sup>. Esta situación, si bien asegura que no se excluirá el diagnóstico de ningún afectado, recarga la tarea del laboratorio de pesquisa y crea ansiedad en los padres por la repetición del test<sup>(8)</sup>. Además tiene el inconveniente de no poder realizar en forma conjunta el screening de fenilcetonuria ya que para ello es necesaria la ingesta proteica o el aumento del catabolismo proteico endógeno que ponga de manifiesto el bloqueo enzimático aumentando la fenilalanina en la sangre.

Trabajos recientes demostraron en niños hermanos de pacientes fenilcetonúricos valores elevados de

fenilalanina a partir de las 12 horas y con mayor precisión de las 24 horas de vida <sup>(9)</sup>. Regiones como California, que posee un índice de alta precoz del 67% y realiza la pesquisa de fenilcetonuria antes del alta, informa que no tienen casos falso negativos en la pesquisa realizada antes de dejar la maternidad <sup>(10)</sup>.

Sería entonces de esperar que al mejorar las condiciones de la maternidad pudieran implementarse las pesquisas de ambas enfermedades a partir de las 24 hs de vida luego de que el recién nacido haya ingerido calostro o leche.

La incidencia de hipotiroidismo congénito en la población estudiada fue similar a la hallada en los países de Europa y Norteamérica <sup>(11)</sup> y a la encontrada por nosotros en la pesquisa llevada a cabo en distintos puntos del país <sup>(7)</sup>.

Contrariamente a lo publicado en otras series <sup>(12)</sup>, no encontramos mayor incidencia de hipotiroidismo congénito en la población de niños pretérmino.

La relación femenino/ masculino con predominio en mujeres es similar a la encontrada en otros programas <sup>(11)</sup>.

La meta final de todo programa de pesquisa es la institución de una terapéutica adecuada y temprana. La edad de inicio de tratamiento en el grupo estudiada,  $19 \pm 5$  días, está dentro de límites óptimos a pesar de las dificultades de ubicación que determinaron que este lapso fuese ligeramente mayor al publicado por nosotros anteriormente <sup>(7)</sup>. El hecho de que la muestra fuera de sangre de cordón colaboró positivamente.

El niño no nacido en la maternidad, cuyo diagnóstico fue hecho por el pedido del estudio en su admisión por apneas, muestra un beneficio adicional del screening ya comunicado por otros autores en donde la conciencia de enfermedad inaparente se va haciendo mayor con la progresiva implementación de un programa de pesquisa y, por un efecto de «arrastre» se beneficia por la conducta médica general la población no pesquisada rutinariamente.

## Conclusiones

- La incidencia de hipotiroidismo congénito permanente en los recién nacidos de la Maternidad Sardá en el periodo estudiado fue de 1:3790 y la de hipotiroidismo transitorio 1:11192.
- La cobertura fue incrementando paulatinamente hasta llegar al 99.5% en 1995.
- La edad de confirmación diagnóstica y comienzo de tratamiento fue de  $19 \pm 5$  días.

- El tiempo de ubicación varió de 1 a 14 días y representó la mayor dificultad en la implementación del programa dado el bajo nivel sociocultural de las familias y la falta de domicilio estable.
- Todos los niños detectados son adecuadamente seguidos y maduran normalmente.
- La realización de la pesquisa masiva neonatal de HC en sangre de cordón presenta algunas dificultades, de las cuales la más relevante es la imposibilidad de realizar en forma simultánea la pesquisa de fenilcetonuria. No obstante es una alternativa válida para la detección de niños hipotiroides en maternidades con altas sumamente precoces (antes de las 24 hs de vida), con alto número de partos o con escasez de personal para el alto volumen de trabajo.

## Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Dr. Miguel Larguía en la elaboración del protocolo de trabajo y de los médicos residentes de Neonatología de la Maternidad Sardá por su colaboración en la toma de las muestras de los recién nacidos en la sala de partos.

## Referencias bibliográficas

1. Gruñeiro de Papendieck L, Iorkansky S, Rivarola M et al. Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo. Arch Arg Ped 1985; 83, 77-83.
2. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A y Bergadá C. Valoración de la superficie epifisaria de la rodilla, índice de la edad de comienzo del hipotiroidismo neonatal. Arch Arg Ped 1991; 89:91-94.
3. American Academy on Pediatrics. Committee on Genetics. Issues in newborn screening. Pediatrics 1992; 89: 345-349.
4. American Academy on Pediatrics. American Thyroid Association. Newborn screening for Congenital Hypothyroidism. Recommended guidelines. Thyroid 1993; 3.
5. Fisher DA, Dussault JH, Sack J et al. Ontogenesis of hypothalamic pituitary thyroid function and metabolism in man, sheep, rat Rec Prog Horm Res 1977; 33:59.
6. Fisher DA, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn. J Clin Invest 1969 48: 1670-1677.

7. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Prieto L et al. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Arch Arg Ped 1994; 92: 277-282
8. Sorenson J, Levy H, Mangione T et al. Parental response to repeat testing of infants with false positive results in newborn screening programs. Pediatrics 1989; 75:2 183-186.
9. Doherty LB, Rohr FJ, Levy HL. Detección of phenylketonuria in the very early newborn blood specimen. Pediatrics 1991; 87: 240.
10. Jew K, Kan K, Koch Ret al. Validity of screening in early collected newborn specimens for phenylketonuria using a fluorometric method. Screen 1994; 3:1-9.
11. Toublanc J.E. Comparisson of epidemiological data on Congenital Hypothyroidism in Europe with those of other parts of the world. Horm Res 1992; 38: 230-235.
12. Delange F, Dalgerin A, Bourdoux P et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. J of Pediatr 1984; 105:442-469.

***EL FIN DE LA INVESTIGACIÓN NO ES LA ACUMULACIÓN DE HECHOS,  
SINO SU COMPRENSIÓN, Y ÉSTA SÓLO SE OBTIENE ARRIESGANDO  
Y DESARROLLANDO HIPÓTESIS PRECISAS.***

**MARIO BUNGE  
LA EDAD DE LA CIENCIA (1968)**