

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL**



“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ALTERACIONES TIROIDEAS EN EL TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS HOSPITALIZADOS EN LAS TERAPIAS INTENSIVAS NEONATALES DEL HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPÁN DR. SALVADOR GONZÁLEZ HERREJÓN DEL PERIODO 01 OCTUBRE DEL 2017-01 JULIO DE 2019”

***INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO***  
***HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN***  
***“DR. SALVADOR GONZALEZ HERREJÓN”***

***TESIS***

***PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA***  
***ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA***

***PRESENTA:***

M.C. Aranzazu-Li Ramírez Galicia

Director de tesis:

ESP. EN PED. Carlos Leyva Hernández

REVISORES:

ESP.EN.PED. Marco Antonio Acosta Tovar

ESP.EN.PED. Agustin Miguel Soto

ESP.EN.PED. Jose Juan López Barradas

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2021

Factores de riesgo asociados a alteraciones tiroideas en el Tamiz Metabólico  
Ampliado en recién nacidos Prematuros hospitalizados en las terapias intensivas  
Neonatales del Hospital general de Atizapán Dr. Salvador Gózales Herrejón del  
periodo 01 octubre del 2017-01 julio de 2019

## **Contenido**

Resumen	7
Summary	9
Marco teórico	10
Antecedentes históricos	11
Epidemiología	11
Factores de riesgo	12
Embriología	13
Fisiología	15
Efecto de las hormonas tiroideas	16
Metabolismo de lípidos	17
Metabolismo de carbohidratos	17
Metabolismo proteico	18
Efectos en Sistema nervioso central (SNC)	18
Regulación de la temperatura	19
Agua y metabolismo mineral óseo	19
Aparato cardiovascular	19
Crecimiento y desarrollo	20
Sistema muscular	20

Piel y anexos	20
Sistema hematopoyético y coagulación	21
Maduración de la función tiroidea	21
Clasificación	24
Etiología	26
Hipotiroidismo endémico	26
Hipotiroidismo primario transitorio	26
Hipotiroidismo subclínico neonatal	27
Hipotiroxinemia transitoria	28
Hipotiroidismo esporádico	29
Defectos hipotálamo-hipofisarios	29
Disgenesia tiroidea	30
Disminución de la acción de las hormonas tiroideas	32
Dishormogénesis	33
Defectos en el transporte del yodo.	34
Defectos en la síntesis/degradación de Tg.	36
Alteraciones en la yodación	37
Deficiencia en el reciclaje del yodo	38
Cuadro Clínico	39
Diagnostico	41

Tamiz neonatal	41
Perfil tiroideo	44
Gabinete	44
Tratamiento	45
Seguimiento	46
Particularidades en el prematuro	46
Planteamiento del Problema	49
Justificación	50
Científico Académica	50
Administrativa	50
Política	51
Hipótesis	52
Objetivos generales y específicos	52
Objetivo general	52
Objetivos específicos	52
Marco metodológico	53
Diseño de la investigación	59
Instrumento de investigación	59
Desarrollo del proyecto	59
Análisis Estadístico	60

Limite de tiempo y espacio	60
Organización	60
Presupuesto y financiamiento	60
Cronograma	61
Diseño estadístico	61
Implicaciones éticas	62
Resultados	63
Discusión	92
Conclusión	93
Recomendaciones	94
Referencias bibliográficas	95
Anexos	94
Abreviaturas	104

## Resumen

Existen diversos factores que contribuyen al desarrollo de hipotiroidismo en los recién nacidos prematuros, entre ellos el cese de transferencia de tiroxina y yodo desde la madre a través de placenta, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas, la inmadurez de la síntesis de las enzimas desyodasas así como el metabolismo en los tejidos de las hormonas tiroideas, deficiencia de yodo y patología neonatal *per se*

En el Hospital General de Atizapán Dr. Salvador González Herrejón , se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, comparativo con el objetivo de evaluar los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones tiroideas en el tamiz neonatal ampliado en prematuros ingresados en las unidades de cuidados intensivos en el periodo comprendido entre el 01 de octubre del 2017 y del 01 de julio del 2019.

En este estudio, se analizaron los resultados de tamiz neonatal de 190 pacientes; encontrando 25 casos (13.1%) con resultados anormales de la función tiroidea con predominio en el sexo femenino con relación 1.5:1

Dentro de los factores encontrados, el bajo peso para edad gestacional fue la variable que se encontró con mayor frecuencia asociada así como otros con menos peso que el anterior pero con relevancia para el estudio son: Síndrome de dificultad respiratoria, Asfixia Perinatal, Enterocolitis

Dentro de las guías internacionales , La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) , La Task Force de los servicios preventivos de EUA , así como la Asociación Americana de Pediatría(AAP) así como las guías nacionales CENETEC ,hacen mención de los pacientes con riesgo de obtener un falso negativo con el primer Test de Tamizaje neonatal , requiriendo un segundo tamizaje , dentro de estos factores se encuentran prematurez , peso bajo al Nacimiento , paciente críticamente enfermo ,en recién nacidos gemelares , con uso de esteroides así

como transfusiones sanguíneas recientes y en bajo aporte de yodo en nutriciones parenterales.

Alguno de los estudios multicéntricos como el de Edmund et al en estados unidos muestra las alteraciones tiroideas y sus características en los recién nacidos prematuros y de bajo peso, enfocándose a alteraciones tiroideas transitorias.

En conclusión, se debe de hacer énfasis la toma y recolección de resultados oportunos en aquellos pacientes con mayor cantidad de factores de riesgos asociados, para dar un tratamiento oportuno así como implementar medidas que disminuyan estos factores.



## Summary

There are several factors that contribute to the development of hypothyroidism in premature newborns, including the cessation of transfer of thyroxine and iodine from the mother through the placenta, the immaturity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, the immaturity of the synthesis of the deiodase enzymes as well as tissue metabolism of thyroid hormones, iodine deficiency and neonatal pathology per se

At the General Hospital of Atizapán Dr. Salvador González Herrejón, an observational, cross-sectional, prospective, comparative study was carried out with the objective of evaluating risk factors for the development of thyroid alterations in the expanded neonatal screen in premature infants admitted to the units intensive care in the period between October 1, 2017 and July 1, 2019.

In this study, neonatal screening results from 190 patients were analyzed; finding 25 cases (13.1%) with abnormal thyroid function results predominantly in females with a 1.5: 1 ratio. Among the factors found, low weight for gestational age was the variable that was found most frequently associated, as well as others with less weight than the previous one but with relevance for the study are: Respiratory distress syndrome, Perinatal Asphyxia, Enterocolitis. Within the international guidelines, the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), the Task Force of US preventive services, as well as the American Pediatric Association (AAP) as well as the national CENETEC guidelines, make mention of patients at risk of obtaining a false negative with the first neonatal screening test, requiring a second screening, among these factors are prematurity, low birth weight, critically ill patient, in twin newborns, with the use of steroids as well as recent blood transfusions and in low iodine intake in parenteral nutrition.

Some of the multicenter studies such as the one by Edmund et al in the United States show thyroid alterations and their characteristics in premature and low-weight newborns, focusing on transitory thyroid alterations.

In conclusion, emphasis should be placed on taking and collecting timely results in those patients with a greater number of associated risk factors, in order to provide timely treatment as well as implement measures that reduce these factors.

## Marco teórico

### Antecedentes históricos

La deficiencia de hormona tiroidea ha sido reconocida hace de dos siglos como una causa significativa de crecimiento y retardo en el desarrollo. El de hipotiroidismo fue conocido antes de la aparición del tamizaje para esta enfermedad. Curling en 1850 fue el primero en detectar manifestaciones de hipotiroidismo ante la ausencia de la tiroides en autopsias, mientras que Osler relacionó la deficiencia de la función tiroidea y los cambios encontrados en el cretinismo . Bruchy y McCune en 1944 relataron el desarrollo mental de hipotiroideos con tratamiento adecuado y este concepto fue ampliado por otros investigadores; Como son Smith y colegas en 1957 revisaron 128 casos ,Raiti y Newns en 1971 y Klein y colaboradores en 1972 documentaron que el tratamiento antes de 3 meses de edad, mejoraba el desarrollo mental en los infantes con hipotiroidismo ,Jacobsen y Brandt reportaron que solo un tercio de los nacidos afectados fueron diagnosticados antes de la edad crucial.

A finales de los 60 y principios de los 70 se dieron los primeros pasos para el tamizaje neonatal del hipotiroidismo , pero fue hasta 1974 que Dussault y colaboradores dentro del programa de Quebec ,adaptaron el radio inmuno ensayo (RIA) de T4 para usar manchas de sangre seca sobre papel de filtro. Esto encamino a los programas masivos de detección temprana de hipotiroidismo , avanzando en medicina preventiva dentro de la salud mundial.

En 1973 en México se realizo por primera vez el tamizaje , sin embargo, es hasta 1988 cuando se incorporo el programa para tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito y queda registrado como carácter obligatorio en 1995 en la norma oficial mexicana

## Epidemiología

La prevalencia mundial del hipotiroidismo se ha podido conocer con mayor exactitud, a partir del Tamizaje Neonatal (1979), se reporta una incidencia de entre 1:3000 a 1:4000 de recién nacidos ; que depende de su ubicación y poblacional.

La organización mundial de la salud (OMS) y la organización Mundial de Alimentos y Agricultura la (FAO) refieren que para países de Asia, África y América latina (Bolivia , Colombia ,Ecuador, Paragua y Perú ) se tiene una gran problemática por la deficiencia de yodo , en China, Irán y varios países africanos presentan altas prevalencias de enfermedades de esta enfermedad.

Entre los grupos etarios se agregan los siguientes grupos; blancos no hispanos se ha informado 1:3600; caucásicos europeos 1:6000 a 1:7000, España 1:2468, Japón 1:7700 y Estados Unidos de América 1:3000, México 1:1900

En México se estima la prevalencia de 1; 1,900 de recién nacidos vivos siendo el estado de Quintana Roo el de mayor prevalencia 1:230 y Sinaloa el de menor prevalencia con 1:16,120, se a observado que se debe a deficiencia de yodo. Se estima que en México el 57%de los casos se deben a ectopia tiroidea, el 36% de agenesia tiroidea, el 7% a Dishormogénesis y el 5% a hipoplasia tiroidea

Se a observado que a nivel mundial hay una prevalencia de 7% de hipotiroidismo congénito en población pediátrica, así como una prevalencia con respecto al sexo femenino de 2:1 comparación con el sexo masculino.

En pacientes prematuros la incidencia de hipotiroidismo congénito y con bajo peso al nacimiento es mayor, reportándose de hasta 1:58 en aquellos con pesos menores de 1000gr, 1:295 en menores de 1,500gr y 1:1,589 en menores de 2.500 grs, la sobrevida de estos pacientes ha aumentado la incidencia de Hipotiroidismo.

## Factores de riesgo

### Factores maternos:

- Bajo nivel socioeconómico
- Desnutrición materna
- Bajo nivel educativo
- Madres menores de 16 años
- Madre mayores 38 años.
- Madre expuesta: Salicilatos, Amiodarona, Difenilhidantoína.
- Embarazo gemelar o múltiple
- Consanguinidad de segundo y tercer grado
- Enfermedad autoinmune
- Bocio en la madre o hipotiroidismo descontrolado
- Anemia del embarazo
- Antecedente de trisomía 21
- Errores innatos del metabolismo
- Exposición a pesticidas.

### Factores neonatales:

- Gemelares
- Trisomía 21
- Prematuridad
- Peso bajo al nacimiento.
- Peso alto al nacimiento.
- Exposición al yodo.
- Síndrome de Turner
- Panpuitarismo
- Encefalopatía hipóxica isquémica
- Bocio neonatal: sobre tratamiento en enfermedad de graves materna.

## Embriología

En el embrión humano el primordio de la glándula tiroides se identifica en el primer mes de la concepción y de echo es la primera glándula endocrina en aparecer. La glándula se origina a partir de un primordio celular endodérmico localizado en la línea media en el piso de la faringe primitiva, entre el primero y segundo arcos branquiales. Este primordio se invagina y da lugar al divertículo tiroideo el cual, conforme el embrión y la lengua crecen, desciende a través del cuello ,dando el conducto tirogloso , cuya abertura lingual se denomina agujero ciego ;posteriormente el divertículo tiroideo se fusiona con el ultimo cuerpo branquial el cual es derivado de la cuarta y quinta bolsa faríngeas estructuras que aportan los precursores de las células parafoliculares también conocidas como células de tipo C , productoras de calcitonina. A las siete semanas de gestación, la glándula tiroidea alcanza su ubicación definitiva en la parte anterior del cuello, este desplazamiento se acompaña por una rápida elongación del conducto tirogloso, el cual eventualmente se fragmenta y degenera. El rudimento tiroideo comienza después a expandirse de forma lateral, lo cual conduce a la formación de su característica estructura bilobulada

Este hecho explica la localización ectópica del tejido tiroideo que aparece en aproximadamente 65% de los casos de Hipotiroidismo congénito primario (tiroides lingual, la presentación más común). El desarrollo de la Glándula tiroides es controlado por diversos factores de transcripción genética. los más importantes son los factores de transcripción tiroideos 1 y 2 (TTF1 y TTF 2,) y homosecuencia emparejada 8 (PAX-8 ) genes clave en la síntesis de Hormona Tiroidea

En cuanto a la ontogenia funcional de la tiroides, las células foliculares producen Tiroglobulina desde el día 29 de la gestación, mientras que la capacidad para concentrar yodo inicia en la semana 12 de gestación coincidiendo con la aparición de la estructura folicular y los espacios centrales que contienen coloide. El contenido en yodo de la glándula, aumenta en función de su peso y de la edad gestacional. Esta constante acumulación de yodo continúa después del nacimiento.

La secreción de hormonas yodadas por el tiroides fetal comienza a la mitad de la gestación cuando comienza a madurar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, La hipófisis empieza a desarrollarse las 18-22 semanas

Es importante señalar que la capacidad de la hipófisis para sintetizar y secretar TSH se presenta en las semanas 10-12 de la gestación, por lo tanto, el crecimiento y desarrollo de la Glándula tiroides en etapas embrionarias tempranas no depende en forma exclusiva de la hipófisis. El nivel de TSH se incrementa entre la semana 18-26 de gestación, lo que coincide con la madurez del hipotálamo.

Por otro lado, la globulina transportadora de tiroxina es detectable en el suero fetal desde la semana 10 y aumenta progresivamente hasta el de la gestación. En el feto el metabolismo de la T4 es diferente al del adulto con su pico alto en la semana 24 SDG, De la T4 una gran proporción se transforma en triyodotironina reversa (T3 reversa), lo que ocasiona un descenso en la T3 hasta la semana 34-35 de la gestación cuando los niveles de la T3 se elevan.

En las primeras semanas de vida la madre suministra al feto hormonas tiroideas en cantidad útil para la etapa más crítica del desarrollo cerebral (10-12 semanas). A partir de la semana 22-24 , el feto empieza a sintetizar hormonas tiroideas, pero las hormonas maternas son imprescindibles Sólo una cuarta parte de la T4 materna cruza la barrera feto placentaria; sin embargo, esta fracción determina 25-33% del de la T4 en el Recién nacido de término, que aunada a una mayor actividad de la 5'desyodinasas tipo 2 en el cerebro fetal, aumentan la conversión de T4 a T3. Ambos fenómenos aseguran que el desarrollo del feto hipotiroideo no se vea afectado, siempre y cuando la madre sea eutiroidea. Cuando la disfunción tiroidea ocurre durante la vida fetal y/o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del Sistema Nervioso Central son irreversibles

Al nacimiento, la exposición al frío del recién nacido causa un pico de secreción de TSH las primeras 24 horas y progresivamente en la primera semana de vida

Este pico de TSH es la razón por la cual el tamiz neonatal para el Hipotiroidismo Congénito debe realizarse 3-5 días después del nacimiento.

## Fisiología

Entre las glándulas exclusivamente endocrinas o de secreción interna, la tiroides es una glándula singular. Además de ser la más grande, es la única que captura y almacena, en el espacio extracelular, cantidades importantes de yodo y de sus productos de secreción: las yodotironinas. La característica distintiva tanto de los precursores monoiodiodados (MIT y DIT, respectivamente) como de las Hormonas tiroideas es la presencia de átomos de yodo en su molécula, Así, por ejemplo, los átomos del halógeno aportan 65% y 58% de las respectivas masas moleculares de la tiroxina o tetrayodotironina ( $T_4$ ) y de la triyodotironina ( $T_3$ ).

Aunque la forma de la glándula varía en las diferentes clases de vertebrados, en básica es el folículo tiroideo. Este morfofuncional de la tiroides es una estructura esférica que consta de dos partes:

1. Un epitelio simple de células altamente especializadas denominadas tirocitos o células foliculares.
2. La cavidad folicular, un espacio sacular extracelular central que almacena al coloide tiroideo.

El estado funcional de la glándula va a depender del aporte de yodo en la dieta, La vía metabólica del yodo que conduce a la biosíntesis de las Hormonas Tiroideas comprende tres pasos secuenciales:

- 1.-El transporte activo (captura) del yoduro al interior de los tirocitos.
- 2.-La oxidación del yoduro.
- 3.-La organificación específica en residuos "hormonogénicos" presentes en la molécula de tiroglobulina

En este proceso de hormonogénesis participan al menos siete diferentes tipos de proteínas:

1. El transportador de yodo (simportador Na /I o NIS).

2. La pendrina (antiportador Cl/I o PDS).
3. La tiroglobulina (Tg).
4. Diferentes chaperonas moleculares (calnexina, BiP).
5. La tiroperoxidasa (TPO).
6. La oxidasa tiroidea de NADPH (THOX).
7. La deshalogenasa tiroidea (tDh).

Dentro de las que destacan por su participación como los que codifican al portador de sodio/yodo (NIS), que se encarga del transporte de yodo de la membrana basolateral al citosol en la célula folicular a la pendrina transportador de yodo/cloro cuya función es el transporte de yodo del citosol a través de la membrana apical a la luz del folículo de la tiroglobulina (Tg), proteína cuyos residuos de tirosina se unen al yodo.

La tiroperoxidasa (TPO), enzima que se encarga de la oxidación del yodo, de la yodación de residuos de tirosina de la Tg y del acoplamiento de mono y diyodotirosina para formar triyodotironina (T3) o dos diyodotirosinas, en el caso de tiroxina (T4).

Otra proteína importante es la oxidasa dual tipo 2 (DUOX2), enzima clave para la generación de peróxido de (esencial en el proceso de oxidación del yodo). Las mutaciones en estos genes pueden provocar Hipotiroidismo congénito primario de tipo dishormonogénesis.

### Efecto de las hormonas tiroideas

Las Hormonas Tiroideas son llevadas en la circulación por la globulina transportadora de tiroxina, una vez en las células diana son internalizadas tanto la T4 como T3 a nivel intracitoplasmático, través de transportadores específicos localizados en la membrana celular, como el transportador monocarboxilato (MCT), en particular el tipo 8 y 10. Los MCT8 son de importancia, pues se encuentran en la tiroides, neuronas, hígado y otros tejidos. Una vez dentro del citosol, la T4 se metaboliza a T3 a través de las desyodinasas tipo 1 y 2, luego esta hormona produce una translocación al núcleo donde se une a receptores intranucleares, entre



los que destacan el tipo alfa 1 (RT alfa 1) y alfa 2 (RT alfa 2), tipo beta 1 (RT beta-1) y beta 2 (RT beta-2), cuya distribución en tejido es específica y asimétrica. Estos receptores forman dímeros para ejercer sus efectos biológicos tanto como homodímeros (2 receptores de T<sub>3</sub>) como heterodímeros (1 receptor de T<sub>3</sub> y uno de ácido retinoico).

Así, este complejo hormona-receptor se une al elemento de respuesta de hormonas tiroideas, localizado en el ADN a secuencias específicas que, al ser estimuladas, provocan la transcripción de genes específicos que ejercerán efectos genómicos, condicionando el crecimiento y diferenciación celular. También tienen efectos no genómicos a nivel del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas en los órganos diana como hueso, SNC y corazón, entre otros.

### *Metabolismo de lípidos*

Las Hormonas tiroideas tienen acciones directas en el metabolismo de lípidos, ya que disminuyen la concentración de colesterol total, pues aumentan la transcripción y expresión de receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL) a nivel hepático. También incrementan la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), estimulan la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), de la lipasa hepática, la lipogénesis y la expresión de receptores, lo que se traduce en un efecto cardioprotector global al disminuir el colesterol LDL y al producir de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las de densidad intermedia (IDL). Las Hormonas tiroideas también ejercen efectos indirectos al mejorar la sensibilidad a la insulina, condición que mejora la actividad de la LPL que produce mayor de triglicéridos en las VLDL. De ahí, que en el hipotiroidismo primario es común observar hipercolesterolemia

### *Metabolismo de carbohidratos*

Las Hormonas tiroideas incrementan la tasa de absorción de glucosa debido a un aumento en el vaciamiento gástrico, en el flujo sanguíneo portal y en la producción hepática de glucosa, al activar la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Algunos estudios sugieren que las Hormonas tiroideas alteran la sensibilidad a la insulina,

puesto que influyen en la expresión y/o activación del receptor  $\beta$  adrenérgico y del receptor gamma del proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ). Además, las Hormona tiroideas elevan la expresión de los glucotransportadores (GLUT), en particular los subtipos GLUT1, GLUT3 y GLUT4. En resumen, las hormonas tiroideas regulan tanto la producción como utilización de la glucosa

### *Metabolismo proteico*

Las Hormona tiroideas estimulan en general el catabolismo proteico, pero a nivel de musculo esquelético promueven la contractilidad y regeneración de la fibra muscular, así como el transporte, el metabolismo y la utilización de glucosa necesarios para permitir un crecimiento y desarrollo adecuados en cada una de las edades pediátricas.

### *Efectos en Sistema nervioso central (SNC)*

Los efectos de las Hormonas tiroideas no sólo dependen del tejido estimulado, sino de una ventana cronológica determinada por la edad del sujeto que va desde la vida intrauterina, pasando por el RN hasta aproximadamente 3-4 años de vida postnatal. En el SNC, las Hormonas tiroideas desempeñan un papel determinante en la proliferación y migración de los neuroblastos, además participan en el crecimiento dendrítico y axonal, en la diferenciación de oligodendrocitos, en la mielinización y en los componentes neurales y gliales. Se a confirmado que el cerebro completo de fetos entre las semanas 8 a 13 de edad gestacional expresan los genes THRA (receptor alfa de Hormona tiroideas) y el THRB (receptor beta de Hormona tiroideas), hecho que coincide con la elevación progresiva de las Hormonas Tiroideas maternas para asegurar al feto la disponibilidad de T4 libre. Sin embargo, este ajuste podría ser insuficiente en mujeres con deficiencia severa de yodo en la dieta, lo que se ha asociado a atrofia de la corteza cerebral y de estructuras subcortical, como el puente de varolio y el mesencéfalo. En otros estudios ha asociado a una zona hiperdensa anormal, en T1 en la resonancia magnética nuclear a nivel del globo pálido y sustancia negra.

El estudio Pittsburgh Children's Hospital demostro que el inicio de tratamiento con levotiroxina entre el nacimiento y antes de los tres meses de edad se asociaba a un CI promedio de 89 (intervalo de 64-107) si se iniciaba dentro de 3 y 6 meses el promedio de CI bajaba a 71(interballo 35-95) y posterior a los 6 meses caia el CI a 54 (25-80)

### *Regulación de la temperatura*

Las Hormona tiroideas, en particular la T3, estimulan la actividad de la proteína mitocondrial desacopladora tipo 1 y 2 (UCP1 y UCP2) relacionada con el incremento en la termogénesis en los tejidos periféricos. La UCP2 también está presente en el núcleo arcuato, de tal suerte que una menor concentración de T3 como en el hipotiroidismo causaría intolerancia al frío o hipotermia en el recién nacido.

### *Agua y metabolismo mineral óseo*

Las Hormonas Tiroideas estimulan la depuración de agua libre a nivel renal, por lo que en el hipotiroidismo puede encontrarse hiponatremia dilucional, manifestada clínicamente por un edema duro ocasionado por el deposito de mucopolisacáridos y de agua libre.

En el metabolismo óseo, las Hormonas Tiroides actúan en forma indirecta a través de la TSH. Se conoce que hormonas tiroideas aumentan el recambio óseo, aunque no se ha establecido el mecanismo exacto. Se considera que su efecto podría manifestarse a través de la inhibición de la formación osteoblástica e inhibición de la resorción osteoclastica

### *Aparato cardiovascular*

Las Hormonas mejoran la contractibilidad cardiaca, la función diastólica y reducen la poscarga, además de tener efectos angiogénicos, los cuales en conjunto mejoran tanto el aporte como el consumo de oxigeno del miocardio. Las Hormonas son Inotrópicas y cronotrópicas positivas que mejoran el gasto cardiaco en 20% y disminuyen 25% la resistencia vascular periférica. En sujetos con hipotiroidismo no tratado, puede observarse clínicamente bradicardia, derrame pericárdico, mientras

que en adolescentes y adultos hipertensión arterial de predominio diastólico, debido a un incremento en la resistencia vascular periférica y retención de agua libre a nivel renal.

### *Crecimiento y desarrollo*

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel decisivo en el eje de hormona de crecimiento-IGF I-hueso, teniendo efecto en la diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento a través del receptor de hormonas tiroideas alfa 1, por lo que, en el hipotiroidismo, además de una velocidad de crecimiento disminuida, se observa retraso en la madurez ósea. Otra alteración que puede contribuir a la reducción de la velocidad de crecimiento es la anemia normocítica normocrómica que se presenta en estos niños.

También es importante mencionar que el crecimiento y desarrollo del feto dependen de múltiples hormonas como la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo II y I (IGF II e IGF I) y de las hormonas tiroideas, estas últimas desempeñan un papel relevante en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), pero no así en el crecimiento longitudinal del feto, esta es la razón por la cual el Recién nacido con hipotiroidismo no presenta talla baja.

### *Sistema muscular*

En el hipotiroidismo las fibras musculares, incluyendo el miocardio, pueden sufrir edema y fibrosis por acumulación de mucopolisacáridos y agua, lo que clínicamente se expresa como debilidad muscular, mialgias y sensación de rigidez.

### *Piel y anexos*

En el caso de la piel, el hipotiroidismo puede provocar mixedema por depósito de mucoproteínas como mucopolisacáridos, ácido hialurónico y condroitín sulfato en la dermis. Este material también se acumula en la lengua, lo que causa macroglosia en mucosa de la faringe y laringe, condicionando llanto ronco. En las glándulas sudoríparas y sebáceas hay una disminución en su secreción que produce piel seca y áspera, además de un retraso en el crecimiento de piel y uñas.

### *Sistema hematopoyético y coagulación*

La anemia clásica en el hipotiroidismo es normocítica normocrómica, la cual se origina por una disminución de la producción de eritropoyetina; sin embargo, si se asocia con anemia perniciosa, puede apreciarse un patrón megaloblástico. Las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de los factores de coagulación VII, VIII y de Von Willebrand, por lo que es recomendable realizar procedimientos quirúrgicos electivos una vez alcanzado el estado eutiroideo

### *Maduración de la función tiroidea*

En las primeras semanas de vida la madre suministra al feto hormonas tiroideas en cantidad útil para la etapa más crítica del desarrollo cerebral (10-12 semanas). A partir de la semana 22-24, el feto empieza a sintetizar hormonas tiroideas, pero las hormonas maternas son imprescindibles. Sólo una cuarta parte de la T4 materna cruza la barrera feto placentaria; sin embargo, esta fracción determina 25-33% del de la T4 en el Recién nacido de término, que aunada a una mayor actividad de la 5' desyodinasas tipo 2 en el cerebro fetal, aumentan la conversión de T4 a T3. Ambos fenómenos aseguran que el desarrollo del feto hipotiroideo no se vea afectado, siempre y cuando la madre sea eutiroidea. Cuando la disfunción tiroidea ocurre durante la vida fetal y/o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC son irreversibles

En el caso de la mujer hipotiroidea embarazada es necesario incrementar la dosis de levotiroxina hasta un 30 a 50%, en particular a partir del segundo trimestre del embarazo, para asegurar un desarrollo fetal normal, puesto que los estrógenos elevan la globulina transportadora de tiroxina.

La capacidad de concentrar yoduro in vivo no aparece hasta las 12-14 semanas de gestación, La secreción de hormonas yodadas por el tiroides fetal comienza a la mitad del embarazo, con la madurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La hipófisis se desarrolla entre las semanas 18 a 22 que se acompaña de un aumento brusco tanto del contenido de TSH de la hipófisis como de sus concentraciones circulantes. Este aumento de la TSH trae un aumento de la T4 circulante, cuyas

concentraciones son muy bajas, hasta las 24 semanas donde alcanza un pico , mientras que la concentración de T3, muy baja prácticamente durante toda la vida fetal

De la T4 una gran proporción se transforma en triyodotironina reversa (T3 reversa), lo que ocasiona un descenso en la T3 hasta la semana 34-35 de la gestación cuando los niveles de la T3 se elevan. Este fenómeno coincide con el aumento del cortisol en el feto que, en conjunto, incrementarán la producción del factor surfactante pulmonar para preparar al feto para la vida extrauterina.

Al nacimiento, la exposición al frío del recién nacido causa un pico de secreción de TSH hasta 60-80 mU/L en los primeros 30-60 minutos, el cual disminuye hasta 20 mU/L en las primeras 24 horas y hasta 6-10 mU/L en la primera semana de vida extrauterina, lo que condiciona también un pico en la secreción de Hormonas Tiroideas que incrementará el metabolismo y la generación de calor en el recién nacido.

Este pico de TSH es la razón por la cual el tamiz neonatal para el Hipotiroidismo Congénito debe realizarse 3-5 días después del nacimiento.

El niño prematuro puede desarrollar diferentes tipos de trastornos transitorios de la función tiroidea durante el período neonatal.

En el caso de los neonatos prematuros, el estrés de la transición a la vida extrauterina se superpone a un sistema hipotálamo- hipófisis- tiroides aún muy inmaduro. En comparación con el neonato a término, la producción de hormona estimuladora del tiroides (TRH) por el hipotálamo se encuentra relativamente reducida, y la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH no está todavía madura; por lo tanto La elevación normal de la TSH que se observa en las primeras horas de vida en los RN de término y que permite la detección de los casos de Hipotiroidismo Congénito puede atenuarse y retrasarse en el prematuro debido a esta inmadurez del eje

Esta inmadurez se resuelve espontáneamente en el transcurso de 4 a 8 semanas, retrasándose, aún más, en aquellos RNP extremos (<27 SDG) o con peso muy bajo al nacer (<1,000 g). Lo anterior ocasiona que algunos prematuros con Hipotiroidismo Congénito presenten una elevación tardía de TSH que no permite su detección en aquellas muestras tomadas antes de las 2-4 semanas de vida

Ademas de que la capacidad de las células foliculares del tiroides para yodar la tiroglobulina (yodo organificado) es ineficaz, y la capacidad para convertir la tiroxina (T4) en triyodo- tironina (T3) activa está disminuida, tanto en la glándula como en los tejidos extratiroideos. La síntesis hepática de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) también se encuentra relativamente baja. Las concentraciones de T4 y TBG aumentan paulatinamente durante la gestación entre las 15 y las 42 semanas, la elevación posnatal de T4 que se observa en los recién nacidos de término está atenuada en aquellos recién nacidos pretermino de 31-34 SDG, ausente en aquellos de 28-30 SDG o invertida en los <27 SDG Por tanto, después del nacimiento los niños prematuros tienen concentraciones circulantes de T4 y T4 libre bajas, así como de T3 y T3 libre.

Con el nacimiento prematuro, el feto se ve privado antes de tiempo tanto del yodo como de las hormonas tiroideas que le llegaban de la madre, y tiene que hacer frente a sus necesidades a costa de un aumento de la secreción de hormonas por su propio tiroides. Cuanto más inmadura sea su glándula tiroides, menores serán las probabilidades de que su síntesis de T4 sea adecuada

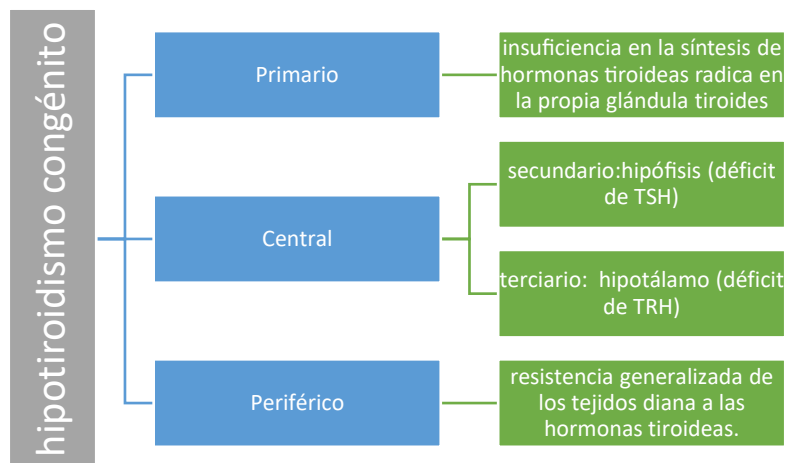
Este fenómeno se ve potencializado por diversos factores, como Patología neonatal grave y multiorgánica, el empleo de medicamentos que alteren el eje como dopamina o esteroides, Deficiencia o el exceso de yodo

Dentro de los efectos de los medicamntos sobre el eje se pueden mencionar, la dopamina que disminuye la secrecion de TSH, Fenobarbital , con aumento del metabolismo de T4 , Glucoerticoides que produce una disminucion de secreccion de TSH asi como conversión de T4 a T3

Por estas razones en los pacientes prematuros y como en los de bajo peso al nacer, los puntos de corte del tamiz para diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito no son determinantes en estos pacientes por la dificultad de establecer un valor de corte TSH así como de T4

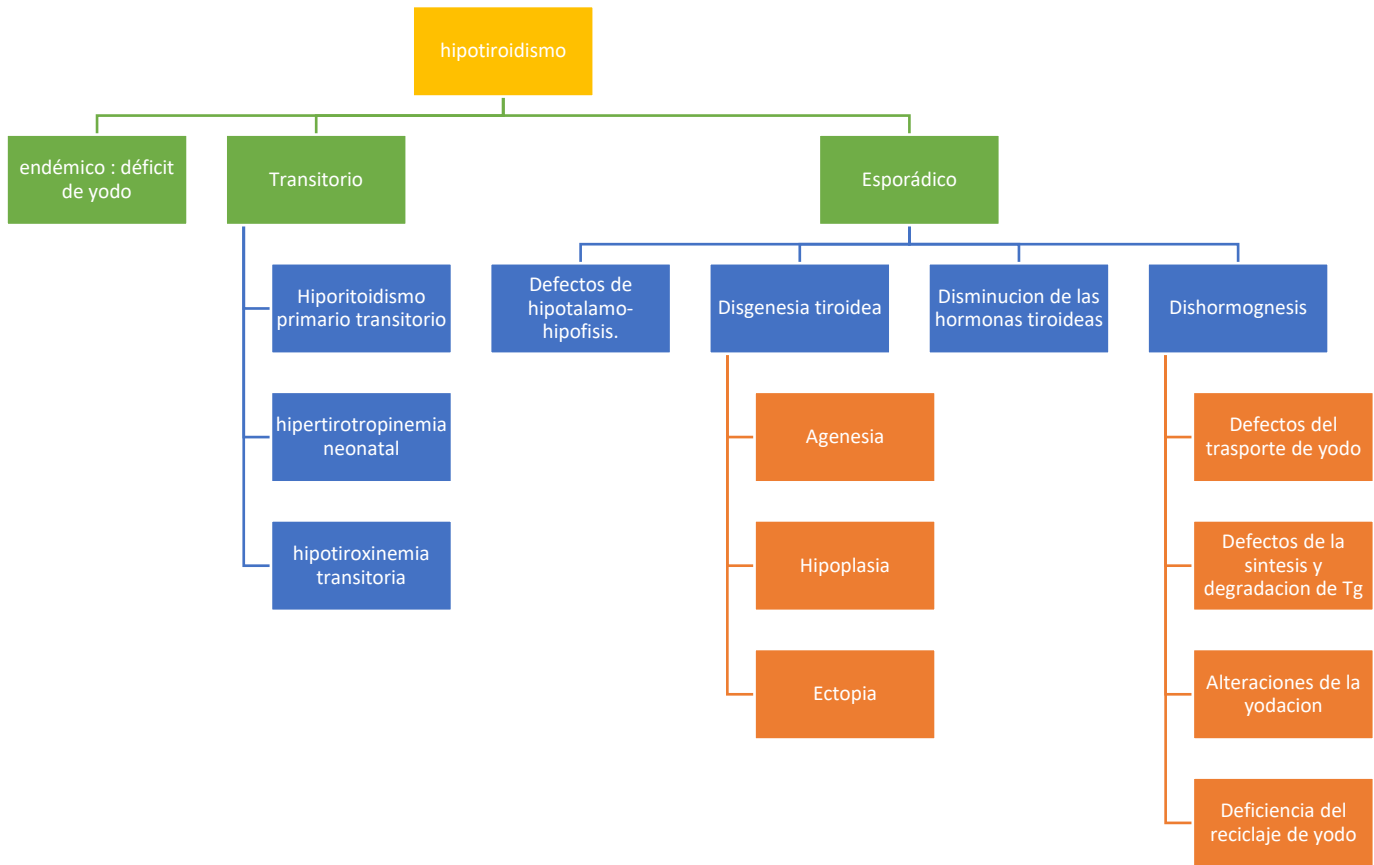
### Clasificación

El hipotiroidismo congénito se clasifica en tres grupos dependiendo de su etiología y la zona afectada conocida como clasificación anatómica

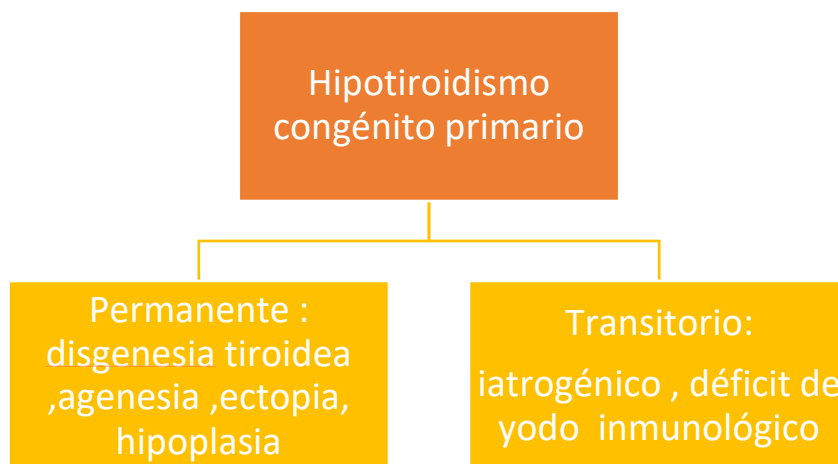


Atraves de los años se busco otro modo de clasificarla, por etiología y por fisiopatología





Clasificación por tiempo



## Etiología

### Hipotiroidismo endémico

La carencia de yodo provoca los llamados trastornos secundarios a la deficiencia de yodo o IDD. Las repercusiones orgánicas y funcionales de esta insuficiencia varían según el estadio ontogenético del . A la fecha, se reconoce que los IDD son la causa más frecuente de daño cerebral y retraso mental prevenible en el mundo. Las evaluaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud indican que aproximadamente 2.2 billones de personas (38% de la población mundial) vive en lugares de bocio endémico y que 11.2 millones presentar retraso psicomotor o cretinismo. En países desarrollados en donde el aporte dietético de yodo es suficiente, la prevalencia del Hipotiroidismo oscila entre 1/3,000 a 1/ 4,000 recién nacidos vivos. En los países en vías de desarrollo estas cifras son sensiblemente mayores. En México, en la población que nace en unidades asistenciales de la Secretaria de Salud de todo el país, la prevalencia de hipotiroidismo neonatal oscila entre 1/1,338 a 1/2.572. Aunado a las bajas concentraciones de yodo presentes en áreas bociógenas endémicas, la presencia de agentes bociógenos naturales y la deficiencia de selenio parecen agravar las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

### Hipotiroidismo primario transitorio

El Hipotiroidismo primario se define como aquel detectado al tiempo del tamizaje neonatal que desaparece de manera espontánea y completa con el paso del tiempo. Este tipo de hipotiroidismo es más frecuente en neonatos prematuros y tiene una relación directa y creciente con el grado de prematurez,

El 2% de todos los casos de Hipotiroidismo Neonatal corresponde a neonatos hijos de madres con tiroiditis autoinmune crónica. En estos casos el Hipotiroidismo transitorio es causado por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos que bloquean el receptor a TSH. Estos anticuerpos maternos gradualmente desaparecen, al igual que el estado de hipotiroidismo.

Otra causa de Hipotiroidismo es la exposición de un feto o neonato a preparaciones con yodo orgánico e inorgánico que son comúnmente utilizadas en forma de antisépticos. Así como el recién nacido con carencia de yodo puede producir hipotiroidismo congénito transitorio, con elevaciones transitorias de la TSH, detectadas en los programas de detección precoz del hipotiroidismo, en los preterminos se puede explicar esta carencia ya que la nutrición parenteral se utiliza de forma habitual en la práctica clínica en todos los recién nacidos inmaduros inmediatamente en las primeras horas de vida. En la actualidad las preparaciones utilizadas para la alimentación parenteral en recién nacidos presentan un contenido de yodo de 1 microgramo por ml. No existen en la actualidad preparados para alimentación parenteral cuyo contenido de yodo sea superior.

El diagnóstico de estos tipos de hipotiroidismos son difíciles de diagnosticar ya que muchos bebés cursan con TSH elevada por varios meses, y al igual que otros hipotiroidismos deben de ser tratados hasta que no requiera ajuste de dosis para mantener tasa de crecimiento o bien hasta el niño cumpla 3-4 años, en estos pacientes se puede optar por suspender el tratamiento por varias semanas para evaluar la función tiroidea y determinar si el infante continúa siendo hipotiroideo.

Más recientemente, se ha propuesto el uso de TSH recombinante humana, ecosonografía y gammagrafía para distinguir entre las formas transitorias y las permanentes del Hipotiroidismo neonatal, evitando así interrumpir el tratamiento del paciente.

### Hipotiroidismo subclínico o hipertirotrópinemia neonatal

La hipertirotrópinemia neonatal se define como la elevación aislada de TSH con concentraciones de T4 libre en rangos normales para la edad. Se considera transitoria si se resuelve en las primeras 6 semanas de vida y se presenta con mayor frecuencia en Recién nacido prematuro, con Bajo peso para edad gestacional y con síndrome de Down. Se han propuesto varios mecanismos para explicar su etiología, como son un retraso en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, presencia de anticuerpos antitiroideos maternos, exposición a

concentraciones elevadas de yodo, anomalías en la morfología tiroidea o variantes genéticas en genes como el receptor de TSH o la peroxidasa tiroidea .

Algunos estudios han mostrado que los pacientes con hipertirotropinemia aislada que presentan alteraciones estructurales en los estudios de imagen (ultrasonido o gammagrama tiroideo) como bocio, hipoplasia, hemiagenesia o ectopia tiroidea, presentan mayor riesgo de persistir con hipertirotropinemia posterior a los 3 años, mientras que aquellos con glándula tiroidea «in situ» de tamaño normal presentan con mayor frecuencia una condición transitoria. Con base en esto, algunos autores han propuesto realizar estudios de imagen para decidir qué subpoblación de pacientes con niveles de TSH entre 6 y 10 mU/L pudieran tener mayor beneficio de la terapia.

Se ha encontrado que hasta el 3% de la población pediátrica sana tiene niveles de TSH elevados con T4 libre normal y estudios longitudinales han mostrado que niveles de TSH < 7.5 mU/l no se asocian con un incremento progresivo a lo largo del tiempo.

### Hipotiroxinemia transitoria

La mayoría de los prematuros presentan una etapa que se caracteriza por concentraciones circulantes bajas de T4 y T4 libre, en comparación con las de los de término. Los prematuros presentan concentraciones hormonales bajas de T4 y T4 libre , y el grado de hipotiroxinemia es mayor cuanto menor es la edad gestacional . Tal y como ocurre en el hipotiroidismo secundario y terciario, estas concentraciones bajas de hormonas tiroideas no se acompañan de una elevación compensatoria de las concentraciones de TSH. Los factores asociados a la hipotiroxinemia de la prematuridad son varios: el cese de transferencia de tiroxina y yodo desde la madre a través de la placenta la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, inmadurez de la síntesis de las enzimas desyodasas y metabolismo en los tejidos de las hormonas tiroideas, la deficiencia de yodo, y la patología neonatal. Durante años se ha considerado que la hipotiroxinemia era una circunstancia “fisiológica y transitoria”. El grado de hipotiroxinemia se relaciona directamente con la edad gestacional y en la mayoría de los niños se normaliza

espontáneamente a las 6-8 semanas de vida sin embargo en algunas ocasiones se puede prolongar meses. En varios estudios se ha descrito la asociación entre la prematuridad, la gravedad de la patología neonatal, las concentraciones bajas de tiroxina sérica y el retraso en el neurodesarrollo. El desarrollo posnatal del cerebro precisa que las concentraciones de tiroxina sean normales ;sin embargo a pesar de que algunos estudios han demostrado una asociación entre la hipotiroxinemia aislada del prematuro y déficits posteriores en la función motora y cognitiva, hasta el momento no existe evidencia de que el tratamiento de esta condición tenga beneficios a corto o largo plazo

Un estudio reciente no encontró ninguna asociación entre concentraciones de T4 < 3 desviaciones estándar (aproximadamente 4.6 ug/dl en sangre total) obtenidas durante el tamizaje neonatal de Hipotiroidismo congénito y el puntaje de coeficiente intelectual y el funcionamiento motor a los 19 años de edad en adultos con antecedente de prematuridad (<32 SDG o peso < 1,500 g) que no recibieron tratamiento con Levitiroxina ,aun dejando un aplico campo de estudio para estos pacientes.

### Hipotiroidismo esporádico

La información actual permite establecer una correlación entre las entidades causales del hipotiroidismo esporádico con el defecto molecular que las origina. De esta forma, se distinguen los siguientes cuatro tipos de hipotiroidismo esporádico:

#### 1.-Defectos hipotálamo-hipofisarias (DHH)

Por definición, este tipo de Hipotiroidismo neonatal implica la falta de estimulación de la glándula tiroides por parte de la TSH. A su vez, esta falla puede deberse a la disfunción en uno o en ambos elementos de la unidad hipotálamo-hipofisarias. Este tipo de Hipotiroidismo neonatal es raro y ocurre en aproximadamente uno de cada 20,000 neonatos. La deficiencia puede obedecer al desarrollo anormal de los componentes del sistema neuroendocrino implicados en regular la función de la glándula tiroides; o bien, a una alteración en la estructura química de la TSH o en los genes reguladores de esta hormona. Actualmente se conoce que en la ontogenia

de los tirotrópos (células secretoras de TSH) participan al menos cuatro factores de transcripción: HESX1, LHX3, POU1F1, PROP1. Entre estos defectos las mutaciones reportadas en PROP1 han sido por mucho las más comunes.

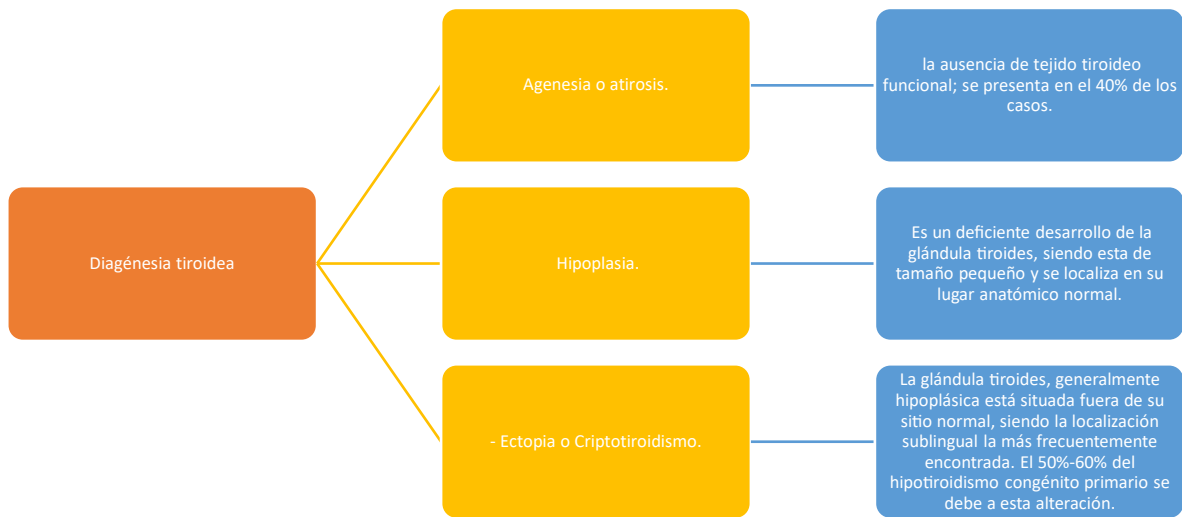
En roedores se han detectado defectos tales como PITX1, PITX2 y GATA2; sin embargo, éstos no han sido reportados en humanos.

Es frecuente que el Hipotiroidismo secundario a DHH se asocie a otras deficiencias hormonales hipofisarias, así como a malformaciones de algunas estructuras cerebrales, tales como el nervio óptico y la espinal cervical. Las deficiencias hormonales asociadas, especialmente la deficiencia de cortisol, pueden explicar la alta morbimortalidad que caracteriza a este tipo de Hipotiroidismo neonatal. El DHH que no implica disgenesias está relacionado con defectos tanto en el gen de la subunidad beta de la TSH como en el del receptor a TRH. A la fecha se han descrito siete y tres mutaciones distintas, para uno y otro de estos genes.

### Disgenesia tiroidea

A la fecha se considera que entre 80-90% de los casos de hipotiroidismo neonatal son consecuencia de las alteraciones en la organogénesis de la glándula tiroidea. Estas alteraciones son debidas a las mutaciones en los genes involucrados en la diferenciación de los tirocitos; sin embargo, en muchos de los casos la alteración genética causal no se conoce. Las disgenesias tiroideas son primordialmente esporádicas aun que se han catalogado como una alteración familiar en aproximadamente 2% de los pacientes. Por razones desconocidas, la frecuencia de estas alteraciones es sensiblemente mayor en mujeres que en hombres. Las Disgenesias Tiroideas pueden subdividirse en tres grandes grupos:

- a) Tiroidea ectópica, usualmente pequeña y sublingual (30-45%)
- b) Agenesia (35-40%)
- c) Hipoplasia (5% de los casos).



Los fenotipos observados en las Disgenesia Tiroidea indican que el mecanismo patogénico puede explicarse por alteraciones en la organogénesis. Hasta el momento se han identificado tres factores de transcripciones importantes relacionados con la Disgenesia tiroidea, los cuales se expresan desde etapas tempranas de la morfogénesis hasta la etapa adulta.

1.-TTF1 (También conocido como NKX2.1) este factor de trascrición se expresa en la pulmón y cerebro en modelos animales la ausencia de TTF-1 causa de agenesia tiroidea y pulmonares. En la glándula tiroides adulta este factor controla la síntesis basal del a Tg, TPO, NIS y TSH. A la fecha se han descrito ocho mutaciones distintas en humanos para este factor.

2.-TTF2 (también conocido como FOXE1, FKHL15 y TITF2). Las mutaciones homocigotas de TTF-2 en animales producen la muerte dentro de las primeras 48 horas de vida. Las mutaciones en humanos se relacionan con agenesia tiroidea, paladar hendido y atresia de las coanas. En la glándula adulta este factor interviene en la expresión de Tg y TPO. A la fecha se han descrito dos mutaciones diferentes en humanos.

3.-PAX8. Las mutaciones en este factor se relacionan con ectopia o hipoplasia tiroidea. Por el momento se desconoce porqué una mutación heterocigota es

suficiente para causar hipotiroidismo en humanos, mientras que en ratones este tipo de mutación no presenta fenotipo anormal. Se ha propuesto la penetrancia incompleta como mecanismo para explicar el heteromorfismo de estos fenotipos; aunque no puede descartarse una modulación por genes modificadores. En el adulto este factor controla la expresión de Tg, NIS y TPO en respuesta a la estimulación por TSH. Tomando en cuenta el tipo de transmisión y la tasa de frecuencia de mutaciones reportadas a la fecha, la probabilidad de que los pacientes con alteraciones en el gen de PAX8 transmitan la enfermedad al 50% de sus hijos es de 0.01. Se han reportado a la fecha ocho diferentes mutaciones de PAX8 en humanos

### Disminución de la acción de las hormonas tiroideas (DAHT)

Disminución de las acciones de las Hormonas están mediadas por varios receptores nucleares generados por edición alternativa de los genes que los codifican:  $\alpha$ (RHT- $\alpha$ ) y  $\beta$  (RHT- $\beta$ ). La DAHT implica una situación de hipotiroidismo celular intrínseco, algunas veces asociada con eutiroidismo bioquímico o incluso con hipertiroidismo leve. La DAHT siempre es de carácter parcial y se han descrito más de 600 casos, lográndose identificar alteraciones en el gen del RHT- $\beta$  en cerca del 90%, con 86 mutaciones distintas reportadas hasta la fecha. En la clínica estos neonatos pueden identificarse por la persistente elevación de tironinas circulantes y una concentración de TSH paradójicamente normal o incluso elevada. El espectro clínico de la DAHT puede variar desde anormalidades bioquímicas aisladas hasta una constelación de hazasgos que incluyen , datos de híper e hipotiroidismo, estructura corta, talla baja, maduración ósea retardada y alteraciones conductuales

De esta forma, mientras que los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento, en un subgrupo de ellos será necesario instaurarlo para aminorar las manifestaciones de híper o hipotiroidismo.

Para que las Hormonas tiroideas ejerzan su acción se requiere que sean transportadas al interior de la célula y que sean desyodadas. El transporte es mediado por un grupo de proteínas transmembranas identificadas recientemente, siendo las más específicas la OATP1C1 y la MCT8. La OATP1C1 parece ser



responsable del transporte de  $T_4$  a través de la barrera hematoencefálica, mientras que a la MCT8 se le atribuye el transporte de  $T_3$  al interior de las neuronas.

A pesar de que no se han identificado alteraciones relacionadas con la OATP1C1, la asociación de niveles circulantes elevados de Hormonas tiroideas y retraso mental en pacientes con mutaciones en el gen que codifica para la MCT8 sugiere la importancia fisiológica de estos transportadores y su relación con la DAHT.

El diagnóstico diferencial de la DAHT debe hacerse tomando en cuenta aquellas alteraciones en la afinidad de las Hormonas tiroideas a sus proteínas transportadoras séricas. En este tipo de alteraciones los niveles totales de Hormonas circulantes generalmente se encuentran elevadas, mientras que la TSH está normal; sin embargo, los niveles circulantes de Hormonas tiroideas libre se mantienen normales. La  $\alpha$ -globulina transportadora de tiroxina (TBG), principal proteína transportadora de las Hormonas tiroideas, es responsable de la mayor parte de estas alteraciones, presentando una forma de transmisión ligada al cromosoma X. Característicamente, los defectos en el transporte sérico de Hormonas tiroideas no cursan con manifestaciones clínicas; sin embargo, el no reconocer esta alteración oportunamente puede conducir a un tratamiento inapropiado.

### Dishormogénesis

#### Deficiencia en la respuesta a TSH

Las alteraciones que conducen a una deficiencia en la respuesta de pueden ser secundarios tanto a mutaciones en el receptor a esta hormona (RTSH) Como alteraciones en su vía de señalización.

El RTSH se localiza en la membrana plasmática de tirocito y es una glucoproteína de 744 aminoácidos acoplada a una proteína G con 7 dominios transmembrana. es importante hacer notar que las mutaciones en el RTSH pueden producir fenotipos incluso dentro de una misma familia lo anterior sugiere que, tanto el genotipo como influencias pueden estar modificado en el fenotipo de estos pacientes.

Tomando en cuenta el grado de respuesta funcional, las mutaciones en el RTSH pueden ser clasificadas como parciales o completas. En la resistencia parcial los niveles circulantes de TSH se encuentran elevados, pero con niveles circulantes normales de Hormonas Tiroideas; este cuadro es conocido como hipertirotropinemia eutiroidea.

En estos pacientes el tamaño de la glándula tiroides puede ser normal o estar aumentado. Por otra parte, las resistencias completas cursan con hipotiroidismo franco e hipoplasia tiroidea. Debido a la ausencia de captación del trazador en los estudios de gammagrafía, inicialmente algunos de estos pacientes pueden erróneamente diagnosticarse como agenesia tiroidea; sin embargo, una ecosonografía cuidadosa puede revelar la presencia del tiroideo hipoplásico.

Los defectos en las proteínas G involucradas en la señal de transducción del RTSH han sido reconocidos como causa de pseudohipoparatiroidismo (PHP). Específicamente, el PHP1a cursa no sólo con resistencia a la paratohormona, sino con resistencia a la TSH, LH y FSH.

#### Defectos en el transporte del yodo.

Durante la síntesis de las Hormonas tiroideas, el yoduro es transportado activamente en los dos polos funcionales del tirocito: la membrana basolateral y la apical. El transporte en la membrana basolateral facilita el paso del  $I^-$  de la circulación al interior del tirocito; este paso está mediado por el transportador  $Na^+/I^-$  (NIS).

El NIS es una proteína de 643 aminoácidos con 13 dominios transmembrana que actúa como simportador, internalizando  $Na^+$  y  $I^-$  hacia el tirocito. Hasta el momento se han descrito 10 mutaciones homocigotas o heterocigota diferentes para el NIS.

Los neonatos con defectos en el NIS presentan hipotiroidismo asociado a disminución en la captación glandular de radioyodo. Estos pacientes pueden presentar bocio difuso o nodular, aunque en la mayoría de los casos la glandular es de tamaño normal y el bocio aparece más tarde.

Algunos pacientes con mutaciones inactivan presentan solamente una alteración parcial en el transporte del yoduro, manifestándose clínicamente como bocio eutiroideo. Lo anterior sugiere la presencia de transportadores adicionales no identificados, o bien la entrada del yoduro plasmático hacia la tiroides por difusión.

Aunque recientemente se ha propuesto la participación de otros transportadores en la membrana apical del tirocito, la transferencia del yoduro en este polo funcional del tirocito está mediada al menos parcialmente por el transportador  $I^-/Cl^-$  también conocido como pendrina o PDS. La PDS es una proteína de 780 aminoácidos con 12 dominios transmembrana que actúa como un antiportador, transportando  $I^-$  fuera del tirocito hacia el coloide a la vez que internaliza  $Cl^-$ .

La entidad clínica relacionada con mutaciones en el gen de la PDS se conoce como síndrome de Pendred. Este síndrome fue inicialmente descrito en 1896 y el cuadro clínico se caracteriza por sordera congénita y bocio; asimismo, estos pacientes pueden presentar una prueba positiva de descarga de yodo ante la administración de perclorato. La prueba del perclorato se utiliza para detectar defectos en la organización intratiroidea del yodo, y su empleo en el diagnóstico del síndrome de Pendred ilustra claramente el papel fisiológico de la PDS. Esta prueba se basa en los siguientes dos principios:

Ante el cese en el transporte activo de yodo del vaso sanguíneo hacia el interior del tirocito (inhibición del NIS producida con el perclorato), se produce un flujo de yodo en sentido contrario, siendo esto favorecido por un gradiente de concentración y eléctrico.

El yodo intratiroideo no organizado es rápidamente unido a la Tg, de esta forma, el yodo que abandona el tirocito ante la estimulación con perclorato es únicamente el yodo libre. Con base en lo anterior, una disminución significativa en la concentración de radioyodo intratiroideo que sigue a la administración del perclorato, podría indicar la presencia de un defecto en la organización del yodo.

En una prueba estándar primeramente se administra el radioyodo, cuantificándose dos horas después la radiactividad presente en la glándula tiroides a continuación

se administra el perclorato y se cuantifica nuevamente a las dos horas la radiactividad remanente en la glándula. Una disminución en la radiactividad remanente  $\geq 5\%$  sugiere un defecto en el transporte apical del yodo o en su organificación. Frecuentemente los pacientes afectados con el síndrome de Pendred pueden desarrollar un bocio moderado, son usualmente eutiroideo (a menos que la ingesta de yodo sea baja) y muestra solo una descarga de yoduro ante la administración de perclorato. El síndrome de Pendred es probablemente la causa más común de sordera asociada a un síndrome, ya que se ha identificado en 10% de los pacientes con sordera hereditaria; sin embargo, la sordera puede no estar presente en todos los casos, y es causada por una alteración en el desarrollo de la cóclea llamada cóclea de Mondini. A la fecha se han descrito 108 mutaciones distintas para el gen de la PDS.

#### Defectos en la síntesis/degradación de Tg.

La Tg es una glucoproteína homodimérica de 2,749 aminoácidos que es producida por el tirocito y secretada hacia el coloide. Además de su función como soporte o matriz para la síntesis de Hormonas tiroideas, la Tg es el principal almacén de yodo y hormonas tiroideas del organismo, lo cual puede ser muy importante durante situaciones de escaso aporte/consumo dietético del halógeno. Una vez sintetizadas, las cadenas nascentes del péptido de Tg inicialmente se agregan, para separarse posteriormente en monómeros que se pliegan y forman dímeros estables. Este proceso es auxiliado por al menos siete proteínas o chaperonas que escoltan a la Tg hacia el Golgi para su posterior glicosilación, sulfatación y fosforilación. Estas modificaciones post- traduccionales parecen jugar un papel clave para las señales que le permitirán a la Tg ser transportada a la membrana apical, ser yodada y, posteriormente, endocitada para liberar a las Hormonas de su estructura. La molécula de Tg contiene 66 tirosinas, pero solamente un pequeño de son yodadas. Esta yodación ocurre en los llamados sitios hormonogénicos localizados en los extremos amino y carboxilo de la proteína. De estos sitios hormonogénicos depende la correcta estructura terciaria del péptido.

Además de las funciones ya escritas , recientemente se han propuesto que la Tg regula otros procesos de hormogénesis tiroidea , la administración de Tg en concentraciones fisiológicas a células en cultivo , aumenta la proteína y el RNA m de la PDS y ,s, disminuye (proteína y ARN m) la propia Tg y la subsiguiente liberación contenida en su estructura inicia en la cavidad folicular ; aun antes de la endocitosis , continuando en le interior de fagolisomas Se han relacionado diversas cisteinproteasas lisosomales para esta proteólisis extracelular . La importancia fisiológica de este proceso se concentra en la reducción de hormonas tiroideas circulantes que exhiben los ratones deficientes de estas cisteinproteasas.

Los defectos en la síntesis/degradación de la Tg implican tanto problemas de cantidad como de calidad en su síntesis. Se ha corroborado que el acoplamiento de MIT y DIT puede estar disminuido de forma importante en individuos con anomalías estructurales de la Tg.

El cuadro clínico es variable y refleja el grado de severidad del defecto; frecuentemente se presenta bocio de dimensiones considerables, pudiéndose encontrar síntomas causados por compresión de estructuras adyacentes en el cuello. Los pacientes pueden cursar con hipotiroidismo subclínico o florido, o incluso ser eutiroideos, presentando en todos los casos una captación de radioyodo elevada. Se han reportado 13 mutaciones diferentes para la Tg en humanos.

#### Alteraciones en la yodación.

Las alteraciones en la yodación de la Tg pueden ser resultado tanto de defectos en la TPO como en el sistema generador de  $H_2O_2$ . En este tipo de defectos la producción de Hormonas está disminuida, mientras que la síntesis de Tg y la captación del I están fuertemente estimuladas por la TSH. El incremento en la síntesis de la Tg puede reflejarse en elevadas concentraciones circulantes de esta proteína. En estos pacientes la captación de radioyodo por la tiroides es alta; sin embargo, el bloqueo en la yodación produce un incremento en la concentración intracelular de yoduro libre. Esto puede verse reflejado en la cantidad de radioyodo liberado por la glándula después de la administración de perclorato De esta forma los defectos en la yodación pueden ser totales o parciales; los primeros se

caracterizan por una descarga de radioyodo mas o igual al 90% mientras que los segundos lo hacen por una descarga igual o mas al 10 -20% radioisopos acumulados, se considera que los defectos totales de la organificación ocurre aproximadamente en uno de cada 66 000 neonatos y que la mayoría de estos presentan un defecto en le gen que codifica la TPO

La TGO es una hemoproteína glicosilada que esta ligada a la membrana apical del tirocito con un sitio catalítico, expuesto a la cavidad folicular. Las alteraciones de esta proteína se encuentran entre las causas mas frecuentes de hipotiroidismo neonatal debidas al dishormogénesis, reportándose a la fecha 40 diferentes mutaciones para ese gen.

Las reacciones catalizadas por la TGO dependen del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como factor esencial, por lo que la generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es un punto de control clave en la hormogénesis. se han identificado 2 peroxidasas denominadas THOX1 y THOX2, las cuales presentan siete dominios transmembranales y sitios de unión para NADPH, FAD y Ca<sup>2+</sup>. Ambas oxidasas se expresan en la membrana apical del tirocito y localizan con la TPO. Sin embargo, solamente la THOX2 se ha identificado como factor causal de alteraciones en la yodación en algunos pacientes, reportándose cuatro mutaciones distintas.

#### *Deficiencia en el reciclaje del yodo.*

Una vez que la Tg madura sufre proteólisis, se liberan de su estructura dos clases de compuestos yodados: las Hormonas tiroideas y las yodotirosinas que no fueron acopladas (que comprenden 60% del I contenido en la Tg). Las yodotirosinas son desyodadas por la deshalogenasa tiroidea, enzima también conocida como tDh, lo cual permite que el I<sup>-</sup> liberado pueda ser reutilizado para un nuevo ciclo de síntesis hormonal. La tDh es una flavoproteína que cataliza la deshalogenación reductiva de MIT y DIT, empleando NADPH como cofactor. Clínicamente, los pacientes con alteraciones en la tDh pueden presentar hipotiroidismo severo, retraso mental, bocio y concentraciones circulantes elevadas de TSH y yodotirosinas, con la aparición de estas ultimas en . Puesto que el defecto se encuentra en el reciclaje intratiroideo del

I<sup>-</sup>, la administración de éste en cantidades suficientes puede compensar su pérdida y establecer así un estado eutiroideo. Recientemente se clonó el gen que codifica para la tDh en humanos, identificándose la proteína en la membrana apical del tirocito.

La bioactividad de las Hormonas tiroideas depende de su desyodación periférica a nivel de los blancos. La remoción de los átomos de yodo de la molécula de Hormonas tiroideas es secuencial y está catalizada por selenoenzimas denominadas genéricamente desyodasas de yodotironinas o IDs. Esta desyodación es órganoespecífica, y dependiendo del anillo desyodado, se reconoce la vía de activación que produce las formas activas y la vía de inactivación que produce las formas inactivas de las Hormonas tiroideas. Con base en sus características bioquímicas y operacionales se distinguen tres isotipos de esta familia enzimática: ID1, ID2 e ID3. La ID1 cataliza tanto la vía de activación como la de inactivación, la ID2 la vía de activación y la ID3 exclusivamente la vía de inactivación

### Cuadro Clínico

Los signos clínicos del paciente con Hipotiroidismo neonatal varían de acuerdo con la causa, severidad y duración de la deficiencia hormonal. El diagnóstico clínico del Hipotiroidismo neonatal puede en ocasiones hacerse al nacimiento, sobre todo cuando se trata de neonatos con agenesia de la glándula tiroidea, o con un déficit completo en la síntesis de Hormonas tiroideas cuando la deficiencia *in útero* no pudo ser compensada por el aporte materno. El diagnóstico también es relativamente sencillo en aquellos neonatos expuestos durante la gestación a cantidades importantes de anticuerpos maternos bloqueadores del receptor a TSH. Sin embargo, el diagnóstico clínico es la excepción. En efecto, se calcula que solamente 5, los signos clínicos clásicos aparecen varias semanas después de vida extrauterina.

Periodo neonatal los datos clínicos suelen ser muy leves e inespecíficos los cuales son: problemas para la alimentación, peso alto al nacer (P> 90) ,fontanela posterior amplia (>0.5cm de diámetro), llanto ronco, Macroglosia, implantación baja del cabello(Hirsutismo en frente), Bocio ,hernia umbilical, persistencia de la ictericia

neonatal (>2 semanas), piel moteada y seca, retraso en la evacuación del meconio o estreñimiento subsiguiente y letargia, Diestres respiratorio ,Distención abdominal Hipotermia (35 C)

En la lactancia, las manifestaciones asociadas al mixedema se hacen cada vez más evidentes originando, Macroglosia, facies peculiar (Facies tosca inexpresiva, Párpados y labios gruesos) Mixedema pericárdico, evidente y severo el retraso del desarrollo psicomotor, alteración visual-espacial, Desarrollo motor fino retardado, Hasta 13 puntos por debajo de coeficiente intelectual (2 DE) , alteración de Lenguaje y Memoria así como discriminación auditiva alterada.

Se puede evaluar el índice de Letarte el cual consiste:

<b>Característica clínica</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Hernia umbilical</b>	1.0
<b>Problemas para la alimentación</b>	1.0
<b>Hipotonía</b>	1.0
<b>Estreñimiento</b>	1.0
<b>Macroglosia</b>	1.0
<b>Inactividad</b>	1.0
<b>Moteado cutáneo</b>	1.0
<b>Piel seca</b>	1.5
<b>Fontanela Posterior amplia &gt;0.5 cm</b>	1.5
<b>Facies característica</b>	3.0

La cual se interpreta que después de 7 puntos se da un diagnóstico clínico de certeza, de 4 a menos de 7 de sospecha



## Diagnostico

### Tamiz neonatal

El Tamizaje neonatal se define como un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos pero que ya tienen una enfermedad existente y que con el paso del tiempo ocasionara daños graves, el objetivo del tamizaje es poder detectarlos y tratarlos evitando o aminorando sus consecuencias.

El tamizaje se ha implementado desde los años 70, en varios países ;en México se implemento en el año 1988 ,se debe realizara a las 48 posteriores al nacimiento y antes de los 5 días , esto se debe a que en las primeras horas de vida extrauterina hay un aumento de hormonas tiroideas y se normalizan a las 48 (esto para evitar los falsos positivos) y antes de los 5 días para poder dar tratamiento antes de los 15 días y poder disminuir los efectos adversos e irreparables de esta enfermedad.

Hay 3 formas de realización del tamiz neonatal

Toma primaria T4 y confirmación de TSH posteriormente en los casos sospechosos, se presenta como el de mayor sensibilidad, Esta estrategia detecta tanto los casos de HC primario como los de HCC (secundario o terciario). Sin embargo, no detecta aquellos casos de hipotiroidismo subclínico o compensado. Además, eleva el número de falsos positivos en RNP y de BPN o críticamente enfermos en quienes la hipotiroxinemia transitoria es una condición frecuente

Toma de T4L y TSH simultanea el cual se considera el método ideal, sin embargo, el mas costoso

Toma de TSH considerado más específico para el diagnóstico de Hipotiroidismo primario franco y compensado o HC subclínico. Sin embargo, no permite identificar aquellos casos de HCC, deficiencia de TBG y los casos de HC con elevación tardía de TSH observados en prematuros. La sensibilidad y especificidad reportadas para esta estrategia es del 97.5 y 99%, respectivamente, sin embargo, esto depende de los cortes de TSH utilizados por cada programa

En México se toma la determinación de TSH, esta muestra se debe de tomar en todos los centros que cuenten con atención de recién nacidos, esta muestra se toma de talón con venopunción en un papel filtro de Guthrie

La medición de TSH se puede obtener mediante inmunoabsorción ligado a enzimas (ELIZA) o fluroinmunoensayo (DELFLIA) en ambos se considera positivos si e resultado es de mayor o igual de 10mU/mL, Si se utiliza el ensayo por enzimoimmunoanálisis (EIA) el punto de corte se aumenta 20 mU/mL en tal caso se detectará como caso sospechoso

Las recomendaciones internacionales de tamizaje de hipotiroidismo congénito ; La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) recomienda realizar un tamizaje universal para la detección de Hipotiroidismo con la medición de TSH en sangre total en PF entre las 48 y 72 h de vida. Se recomienda realizar un segundo tamizaje en PF a las 2 semanas de vida o en las 2 semanas posteriores al primer tamizaje en aquellos neonatos de alto riesgo: Recién nacido pretermino, Bajo peso al nacimiento, críticamente enfermos, nacimientos múltiples y cuando la primera toma se recolecte antes de las primeras 24 h de vida.

La Task Force de los servicios preventivos de los EUA (USPSTF) recomiendan el tamizaje universal antes del egreso hospitalario, idealmente entre los 2 y 4 días de vida , Aun cuando algunos estados de EUA realizan un segundo tamizaje en neonatos de riesgo (RNP, BPN), no existen recomendaciones publicadas por la USPSTF o la Academia Americana de Pediatría (AAP) específicas para esta población , En la CENETEC la detección de Hipotiroidismo congenito se debe realizar mediante la determinación de TSH en gotas de sangre total recolectadas en Papel filtro entre las 72 horas y los 5 días de vida. En el caso de los prematuros con riesgo de presentar falsos negativos secundarios a una elevación tardía de TSH se recomienda la toma de una segunda muestra entre las semanas 2 y 4 de vida en las siguientes circunstancias: RNP < 34 semanas de gestación (SDG), peso al nacer <2,000 g, gemelos, neonatos críticamente enfermos, con síndrome de Down u otros síndromes genéticos, transfusión de concentrados eritrocitarios o exanguino-transfusión

Para su interpretación se toma como puntos de corte

De acuerdo con las guías de práctica clínica (CENETEC), para la prevención, detección y diagnóstico de Hipotiroidismo congénito,

Una TSH en sangre total en PF < 10 mU/L se considera tamizaje negativo.

Una TSH entre 10 y 20 mU/L se considera un cribado dudoso y se recomienda repetir TSH en Papel filtro; si la TSH persiste >10 mU/L, se recomienda realizar Perfil Tiroideo.

Una TSH de 20-40 mU/L se considera un tamizaje positivo y se deberá realizar Perfil Tiroideo lo antes posible para confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento. De acuerdo con el Perfil Tiroideo, el diagnóstico de Hipotiroidismo congénito se confirma en aquellos con TSH > 4.0 mU/L, T4L < 0.8 ng/dl y T4 total < 4 ug/dl. No se especifica en estas guías el manejo de aquellos pacientes con hipertirotropinemia aislada (TSH > 4.0 mU/L y T4L normal > 0.8 ng/dl)

Si la TSH en sangre total en Papel filtro es  $\geq 40$  mU/L o  $\geq 20$  mU/L con T4 baja, se recomienda inicio de tratamiento inmediato sin necesidad de esperar el resultado de Perfil tiroideo.

No se especifica en estas guías el manejo de aquellos pacientes con hipertirotropinemia aislada (TSH > 4.0 mU/L y T4L normal > 0.8 ng/dl)

Actualmente en el Instituto Nacional de Perinatología a propuesta se realizar la medición simultánea de T4 y TSH en sangre total ;Esto desde el año 2015, en todos los prematuros se realiza una segunda toma a las 2 semanas de vida y una tercera toma al completar 40 SDG de edad corregidas. El corte de TSH establecido es de 5 mU/L y el de T4 de 4.85 ug/dl (sangre total) para las 3 tomas

Se sabe que el Tamiz neonatal tiene una Sensibilidad: 97% y una Especificidad:98%, En las últimas décadas, muchos países han reportado una duplicación de la incidencia de Hipotiroidismo congénito al disminuir sus cortes de TSH (sangre total) de 20-25 mU/L a 6-10 mU/L. La disminución del punto de corte

ha generado controversia, debido a que algunos autores señalan que los nuevos casos detectados corresponden a casos transitorios o de menor severidad, en los que la evidencia de los beneficios a largo plazo del diagnóstico y tratamiento temprano en el desarrollo neurocognitivo no es tan clara y con esto se aumento el numero de casos de falsos positivos que requieen una segunsa toma , aumenentado el gasto para cada deteccion, de ahí saber que factores de riesgo pesan mas en los pacintes prematuros ya que para estos casos de pacientes aun se encuentra en debate la cifra de corte optima internacionalmente.

### Perfil tiroideo

La determinación en suero de la concentración de T4 Libre y TSH constituye la prueba de elección para confirmar los resultados del tamiz neonatal del hipotiroidismo congénito. El nivel sérico de T4 libre habitualmente está descendido, aunque existen algunos casos de hipotiroidismo, por ectopias o por defectos parciales de la síntesis de hormonas tiroideas en que en el periodo neonatal puede ser normal. El nivel de TSH basal está siempre elevado. Aunque la determinación basal es suficiente, excepcionalmente, en casos de discretas elevaciones de TSH puede ser útil la realización de la prueba de TRH, que, en caso de reserva tiroidea disminuida, muestra una respuesta exagerada de TSH (>35mcUI/ml).

### Gabinete

Estudios adicionales como la radiografía lateral de rodilla para evaluar la ausencia del núcleo distal del fémur y el proximal de la tibia no son diagnósticos de Hipotiroidismo congenito , pues sólo podrían sugerir agenesia tiroidea y una deficiencia *in utero* de Hormonas tiroideas ,Otro estudio es el gammagrama, considerado el estudio de imagen ideal, en particular si se realiza con yodo radiactivo  $^{123}\text{I}$  de elección o Tecnecio  $^{99}\text{Tc}$ . El gammagrama es útil para evaluar las características del tejido tiroideo como localización, tamaño, forma, distribución y porcentaje de captación. El ultrasonido de tiroides tiene la desventaja de ser operador dependiente, pero con un radiólogo experimentado y un equipo de alta definición, aunado a un valor de tiroglobulina por debajo del rango de ensayo, puede ser útil en el diagnóstico de un niño con atireosis.El Ultrasonido contribuye a evaluar

la anatomía del tejido tiroideo en niños de tres años de edad o más. Es importante recordar que el gammagrama y Ultrasonido de tiroides no son necesarios para iniciar tratamiento

### Tratamiento

Es indudable que independientemente de su etiología y tan pronto como el diagnóstico de Hipotiroidismo neonatal sea establecido, se debe iniciar el tratamiento sustitutivo con Levotiroxina. En este sentido, tradicionalmente el Hipotiroidismo Neonatal se ha manejado mediante la administración combinada de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>. Sin embargo, ahora se reconoce que la suplementación con T<sub>4</sub> es suficiente puesto que los niveles circulantes de T<sub>3</sub> se normalizan a los 2 o 3 días de iniciado el tratamiento y T<sub>4</sub> hasta los 15 días con niveles séricos normales,

De acuerdo con la ESPE y a la AAP así como la CENETEC se recomienda el inicio de tratamiento antes de las 2 semanas de vida en aquellos casos confirmados de Hipotiroidismo congénito con Levotiroxina a dosis de 10- 15 mcg/kg/día. Se recomienda realizar Perfil tiroideo cada 2 semanas hasta normalizar TSH

Por otra parte, se ha documentado una marcada correlación positiva entre la alta morbimortalidad observada en el recién nacido prematuro y la hipotiroxinemia. Por esta razón, se ha propuesto el uso de T<sub>4</sub> para mejorar el del prematuro con hipotiroxinemia que cursa con niveles circulantes normales de TSH y que no presenta alteraciones hipotálamo-hipofisiarias.

La AAP y la ESPE recomiendan iniciar tratamiento en aquellos neonatos en los que la hipertirotropinemia sea persistente, principalmente cuando las concentraciones de TSH sean mayores de 10 mUI/l. En los casos con TSH 6-10 mU/L no existen estudios aleatorizados que demuestren el beneficio del tratamiento, por lo que queda a criterio del experto la vigilancia o inicio de tratamiento. En caso de iniciar tratamiento, se recomienda evaluar a los 3 años de vida el retiro del tratamiento.

## Seguimiento

Posteriormente al inicio de tratamiento se recomienda realizar perfil tiroideo cada 1-3 meses hasta el año de edad, posteriormente cada 2-4 meses hasta los 3 años y cada 3-12 meses hasta que se complete el crecimiento, con Perfil tiroideo adicionales 4-6 semanas posteriores a cualquier cambio de dosis.

Se recomienda reevaluar el eje tiroideo después de los 3 años en aquellos casos en los que no se realizó el abordaje diagnóstico de la etiología en la etapa neonatal, mas en neonatos prematuros o críticamente enfermos al momento del diagnóstico.

La reevaluación se realiza disminuyendo gradualmente la dosis (30% cada 2-3 semanas) hasta suspenderse. Se confirma el diagnóstico de Hipotiroidismo congénito permanente en aquellos pacientes con elevación de TSH > 10 mU/L posterior a suspender el tratamiento

## Particularidades en el prematuro

Se sabe que varios factores fisiológicos y no fisiológicos contribuyen al hipotiroidismo en los recién nacidos prematuros, Los principales factores son la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, la menor capacidad de síntesis y metabolismo de hormonas tiroideas, el exceso o insuficiencia de yodo, la presencia de enfermedades críticas y el uso de algunos medicamentos en la unidad de cuidados intensivos

El tamizaje metabólico de los RNP o con BPN plantea ciertos desafíos, ya que son más propensos a presentar falsos positivos y negativos, así como a cursar con enfermedades críticas que dificultan la interpretación de las pruebas de tamizaje y, en ocasiones, retrasan el diagnóstico

La hipotiroxinemia transitoria con disminución de los niveles de T4 libre es autolimitada y común en los bebés prematuros. La hipertirotropinemia transitoria con un aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) también es común

en los bebés prematuros. La hipertirotropinemia inicial puede conducir a hipertirotropinemia persistente o hipotiroidismo permanente que requiere terapia de reemplazo de hormona tiroidea, o hipotiroidismo transitorio que es auto limitado. Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo significativo de hipotiroidismo congénito, lo que es impredecible en su evolución a transitoria o permanente.

Sin embargo, la TSH primaria no está elevada, lo cual es particularmente común en los recién nacidos prematuros, en la deficiencia de globulina de unión a la tiroidea (TBG), el hipotiroidismo central y la hipotiroxinemia con elevación retrasada de la TSH5)

Como resultado, algunos casos de hipotiroidismo congénito con niveles iniciales normales de TSH no se detectan, cuando se utiliza el enfoque único de TSH 48 horas a 7 días postnatal. por lo anterior es de vital importancia la determinación conjunta de T4 e inclusive hay estudios que toman 2 muestras mas de determinaciones antes de dar un diagnostico negativo, también la toma de las hormonas varía según los estudios con un predominio de falsos negativos durante la primera semana de vida con una mayor sensibilidad después de las 3 semanas de vida extrauterina de los pacientes prematuros

Los pacientes con resultados anormales en el segundo examen o posterior a las 3 semanas se definieron como "persistentes" y comienza el tratamiento. La terapia de reemplazo de hormona tiroidea comenzó antes de las 4 semanas postnatales con 10 a 15 µg / kg de levotiroxina.

Las pruebas de seguimiento se realizaron 2 a 4 semanas después de comenzar el tratamiento. El tratamiento con levotiroxina se suspendió 1 a 3 años después del parto en los pacientes prematuros. Los pacientes con normalización en el segundo examen se definieron como "transitorios" y no necesitaron tratamiento.

La T4 libre baja se definió como una concentración de T4 libre <0.7 mg / dL, la TSH elevada se definió como una concentración de TSH > 20 mIU / L, el hipotiroidismo

se definió como una concentración de T4 libre  $<0.7$  mg / dL con una concentración de TSH  $> 20$  mIU / L.

La hipotiroxinemia transitoria es autolimitada y más frecuente en los recién nacidos prematuros, y ocurre en el 20% de los prematuros con una edad gestacional  $<34$  semanas y el 29% en VLBWI con una edad gestacional  $<32$  semanas

Se sabe que los niveles bajos de T4 libres en el primer mes postnatal se relacionaban con un mal resultado del desarrollo neurológico en los recién nacidos prematuros con una edad gestacional  $<30$  semanas



## Planteamiento del Problema

Se observó que en el Hospital General de Atizapán así como en el resto del país un aumento en la sobrevivencia de pacientes prematuros lo que lleva a un aumento en el ingreso de estos pacientes a terapia intensiva; los cuales por sus características particulares cuentan con factores de riesgo para alteraciones metabólicas, además de que se sabe por la literatura que aproximadamente 50% de los prematuros extremos cursan con niveles bajos de T4 y niveles anormales de TSH, esto secundario a la inmadurez del eje hipotálamo hipófisis tiroideas entre otros factores asociados.

En la unidad de terapia intensiva no se realizan toma de Tamiz Metabólico a la semana de vida y posteriormente a las 2 semanas de vida extrauterina o posterior a la última toma de Tamiz, priorizando en estas unidades patologías que amenazan la vida de una manera inmediata, o tomas realizadas en tiempo y forma pero con un tiempo de espera largos, en otros casos tenemos a los pacientes que se les difiere la toma de tamiz secundario a múltiples transfusiones.

La toma de tamiz metabólico se realiza muchas veces al egreso de largas estancias hospitalarias con una detección tardía, lo que pudiera tener repercusión en el desarrollo neurológico.

En base a esto y que es una patología tratable de bajo costo con gran beneficio para la calidad de vida y neurodesarrollo de nuestros recién nacidos es importante detectar cuáles son los Factores de Riesgo asociados más frecuentes a alteraciones tiroideas en el Tamiz Metabólico y de esta manera priorizar la toma de aquellos pacientes que cursen con factores de riesgo alto para realizar una detección más oportuna.

Por lo anterior ¿Cuáles son los Factores de riesgo asociados a alteraciones tiroideas en el Tamiz Metabólico en recién nacidos Prematuros hospitalizados en las terapias intensivas Neonatales del Hospital General de Atizapán Dr. Salvador González Herrejón del periodo 01 del 2017-01 de Julio 2019?

## Justificación

### Académica:

Se sabe que las características de los recién nacidos prematuros les predispone para alteraciones de las hormonas tiroideas ya sea de manera transitoria y/o permanente , con etiología principal la inmadurez del eje , también que la toma de tamiz metabólico después de las 48 hrs no siempre nos da un resultado confiable en estos pacientes por lo que se recomienda un segundo tamizaje después de la segunda semana de vida para minimizar los falsos positivos como negativos , se buscará los factores de riesgo más asociados a estas alteraciones para en un futuro tener una vigilancia mas estrecha de los pacientes que cuenten con estos factores o tratar de disminuir estos factores asociados.

Además, se sabe que el aumento de trastornos tiroideos en la etapa neonatal se debe a hipotiroidismos transitorios; sin embargo los cuales suelen ser de difícil detección y clasificación en estos pacientes ya que el punto de corte de TSH puede ser mas bajo que el resto de las patologías tiroideas neonatales, sin embargo el aumento de rango para este puede dar ha numerosos casos de falsos positivos, el cual es un tema aun en debate.

### Administrativa:

Actualmente para el Hospital General Atizapán que es alto el índice de pacientes neonatos de los cuales un número considerable es prematuro al nacimiento se estima que la toma de Tamiz Metabólico se debe de realizar a las semana se vida y posterior de confirmación a las 2 semanas de nacimiento o toma de ultimo tamiz ,esto para evitar falsos negativos o positivos , sin embargo se desconoce en el Hospital General de Atizapán cuales con los factores que predominan en estas alteraciones tiroideas del neonato, los cuales saber para llevar un mejor control de estos pacientes

### Política:

Actualmente el tamizaje Metabólico de este padecimiento presenta un enorme beneficio ya que el costo de estas pruebas es una inversión mínima comparada con el costo de un pacientes con déficit neurológico e intelectual que representaría un gasto en la vida de la familia del paciente, así como de la sociedad, Sin embargo, también sería benéfico conocer más de los factores de riesgo y cual de estos tiene mas impacto para tratar de modificar estos riesgos o que nos sean de un punto de apoyo para saber cual tiene mas peso para la detección oportuna de estos pacientes ya que el hipotiroidismo es uno de los padecimientos que sin un tratamiento a la brevedad tiene una gran repercusión a nivel de sistema nervioso así como en el resto del organismo, Además de que hay un alto porcentaje de recién nacido con alteraciones tiroideas y si bien aunque algunos cursan con hipotiroidismos transitorios aún estos pacientes requieren de tratamiento ya que aun se desconoce del todo el impacto de este padecimiento a largo plazo.

## Hipótesis

Los prematuros hospitalizados en las terapias intensivas neonatales: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y Unidad de terapia Intermedia Neonatal (UTIN) del Hospital General de Atizapán Dr. Salvador González Herrejón del periodo 1 de octubre del 2017 a 1 de julio de 2019 cuentan con factores de riesgo asociados para presentar alteraciones tiroideas

## Objetivos generales y específicos

**Objetivo:** Determinar en los pacientes prematuros con alteraciones tiroideas en tamiz Metabólico y sus factores asociados.

### Objetivos específicos:

Determinar las comorbilidades se asocian a alteraciones de hormonas tiroideas en recién nacidos de pretermino

Determinar el con mayor incidencia los recién nacidos prematuros con alteraciones tiroideas

Determinar los factores maternos asociados a alteraciones tiroides en los recién nacidos

Determinar uso de medicamentos que alteren la función tiroidea (aminas, antibiótico)

Determinar que vía de nacimiento tiene mayor incidencia de alteraciones en los recién nacidos pretermino

## Marco metodológico

Se realizó la detección de los resultados alterados en el tamiz metabólico ampliado de recién nacidos pretermino y se estudian sus factores asociados

En el estudio se incluyó a todo recién nacido menores de 36 SDG Hospitalizados en terapias intensivas neonatales: unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y Unidad de terapia intermedia neonatal (UTIN) del Hospital General de Atizapán Dr. Salvador González Herrejón durante el periodo 1 de octubre del 2017 al 1 de julio de 2019.

Se busco en los expedientes de los recién nacidos hospitalizados de pretermino en los periodos 1 de octubre del 2017 a 1 de julio de 2019 el resultado de la prueba de Tamiz Metabólico Ampliado y en aquellos con un tamizaje alterado, se busco cuales son los factores mas predominantes en estos.

Se tomo el Tamiz Neonatal ampliado con resultados positivos, interpretados de la siguiente manera; para los recién nacidos de  $\leq 31$  SDG se percentilo la TSH en curvas para edad gestacional y días de vida extrauterina, tomando como alterados aquellos mayores de percentil 95 ,Para los pacientes de  $\geq 32$  SDG se tomo como tamiz sospechosos con valores de TSH 10-40mU/L, y tamiz positivo (alterado) TSH 40 mU/L/dl o TSH  $>20$  mU/L mas T4  $<5$  mcg/dl posteriormente se recabara datos en la hoja de recolección de datos, buscando los factores de riesgo de cada paciente

Se clasificará los factores de riesgo en categorías riesgos neonatales, riesgos maternos, patologías neonatales, medicamentos y estado se compararán los factores de riesgo en base a estas categorías

Con los resultados obtenidos se realizaron tablas de contingencia 2x2 y se analizaron los resultados, con uso de sensibilidad, especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo, OR, Valor de verosimilitud positivo y negativo.

## Diseño de la investigación

TIPO DE ESTUDIO: observacional, transversal, prospectivo, comparativo

UNIVERSO: Todos recién nacidos Hospitalizados en las Terapias Neonatales: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Unidad Terapia Intermedia Neonatal, (UTIN) del Hospital General Dr. Salvador González Herrejón.

MUESTRA: pacientes pretermino en las Terapias Neonatales: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Unidad Terapia Intermedia Neonatal, (UTIN) del Hospital General de Dr. Salvador González Herrejón que cuenten con Tamiz Metabólico Ampliado

UNIDAD DE OBSERVACION: alteración tiroides en Tamiz Metabólico Ampliado en recién nacidos prematuros

INCLUSION: todos los recién nacidos pretermino que cuente con Tamiz metabólico Ampliado hospitalizados en Hospital General de Atizapán Dr. Salvador González Herrejón en s neonatales en el periodo de 1 de octubre del 2017 a 1 de julio de 2019

EXCLUSION: Todo recién nacido que sea mayor de 36 semanas de gestación, todo paciente que haya nacido en otra unidad y se traslade a esta unidad, que no cuente con Tamiz Neonatal, que falleciera antes de toma de tamiz

## INDEPENDIETE

Nombre de variables	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable
<b>Edad gestacional</b>	La edad de un embrión, feto o recién nacido desde el primer día de la concepción hasta el nacimiento	Se define como el resultado obtenido, mediante Ballard, del recién nacido al nacimiento Medidas por semanas de gestación tomando en cuenta características neurológicas y físicas las cuales se les da un puntaje	Cuantitativa
<b>Peso al nacer</b>	Fuerza que trae un cuerpo por fuerza de gravedad	Peso obtenido al nacimiento, el cual es tomado con unidad de kg de peso	Cuantitativa
<b>Sexo</b>	Características fenotípicas dadas por genitales al nacimiento.	Hombre o mujer	Cualitativa: Dicotómica

## DEPENDIENTES

Nombre de variables	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable
<b>Tamiz Metabólico</b>	Estudio mediante el cual se selecciona y separa en forma temprana a los Recién Nacidos que pueden tener enfermedades Metabólicas o Endocrinas	Resultado cualitativo de laboratorio de niveles de TSH mayores del percentil 95 acorde a las curvas para edad y días de vida extrauterina (en aquellos menos de 31 SDG) .De la semana 32 a 36 SDG , Se toma como una TSH sospechoso 10-40mU/L, Positiva si TSH mayor o iguales de 40 mcg/dl o TSH>20 mcg/dl más T4 <5 mcg/dl	Cuantitativa
<b>Comorbilidad Asociada a patología materna</b>	La presencia de uno o mas trastornos además de la enfermedad primaria que se asocian a aumento de muerte.	Toda comorbilidad que se asocie a patología materna: hijo de madre, madre hipotiroidea, madre diabética o diabetes gestacional, madre con enfermedad hipertensiva gestacional o hipertensión arterial crónica, madre toxicómana, madre epiléptica, madre con	Cualitativa: Politómicas



		alteraciones reumatológica	
<b>Antecedentes perinatales</b>	Los antecedentes propios del RN alrededor del periodo de alumbramiento, como calificación de APGAR escala que valora la viabilidad de un recién nacido que se da un puntaje con las características físicas y con frecuencia cardiaca el cual se toma al 1 minuto y a los 5 min con una escala que va de 0 a 10. SILVERMAN escala que evalúa los datos de dificultad respiratoria y se basa en características físicas en una escala de 0 a 10.	APGAR: SILVERMAN	Cuantitativa: nominal
<b>Vía de nacimiento</b>	Resolución del embarazo por vía o vaginal	Cesárea o Parto vaginal	Cualitativa Dicotómicas

<b>Comorbilidad asociada a recién nacido</b>	La presencia de uno o mas trastornos además de la enfermedad primaria que se asocian a aumento de muerte	Toda comorbilidad que se asocie a recién nacido: síndrome de dificultad respiratoria, asfixia perinatal, Hiperbilirrubinemia , traumatismos en trabajo de parto, sepsis, enterocolitis necrotizante	Cualitativa politomicas
<b>Uso de medicamentos que puedan modificar las hormonas tiroideas</b>	uso de antibióticos y de aminos	El uso en los pacientes de antibióticos, aminos, y corticos esteroides	Cualitativa dicotomicas

## **Diseño de investigación**

### **Instrumento de investigación:**

Expedientes clínicos de los recién nacidos prematuros hospitalizados en las terapias intensivas Neonatales del Hospital General de Atizapán Dr. Salvador González Herrejón del periodo 01 octubre del 2017-01 julio de 2019, con resultados de Tamiz neonatal ampliado

Hoja de recolección de datos: resultado de tamiz, antecedentes, antecedentes, perinatales, comorbilidades

### **Desarrollo del proyecto:**

Se revisaron y analizaron los expedientes clínicos pertenecientes a los recién nacidos prematuros que ingresaron a servicios de terapias intensivas Neonatales en el Hospital General de Atizapán Dr. Salvador González Herrejón en el periodo del 01 octubre del 2017-01 julio de 2019. Con los que se llenaron la hoja de datos, la cual se le realizó una previa revisión y aprobación por el comité de ética en investigación del Hospital General de Atizapán y cumplidos los criterios de inclusión; los cuales incluyeron: prematuros menores de 36 SDG con resultado de Tamiz Metabólico Ampliado; así como posteriormente se clasificaron los factores de riesgo de estos pacientes los cuales se dividieron en 4 categorías:

1. Antecedentes maternos (Edad materna, Preclamsia, Diabetes Gestacional Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, , Epilepsia, Otros)
2. Antecedentes perinatales (dad gestacional, Peso al nacimiento, Estado Nutricional, Sexo, APGAR, Silverman, vía de nacimiento, )
3. Comorbilidades neonatales (Síndrome de dificultad respiratoria, Taquipnea Transitoria del Recién Nacido, Sepsis, Asfixia Perinatal, Enterocolitis Necrotizante, Hiperbilirrubinemia, Traumatismos de trabajo de Parto)
4. Uso de medicamentos (Antibióticos, aminos).

Se realizó el análisis de los resultados los cuales se concentraron en una base de datos en el programa de Excel, procediendo a realizar el análisis de los datos con

estadística descriptiva de rangos y porcentajes, se aplicaron medidas de tendencia central (moda, media y mediana), y método estadístico de tablas de contingencia de 2x2 y uso de análisis estadísticos por como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, OR, Valor de verosimilitud positiva y negativa para la asociación de factores de riesgo, realizando con los resultados tablas y gráficas, con los que fue posible realizar el análisis , discusión de resultados y conclusiones.

### **Análisis Estadístico**

Se realizó análisis estadístico y grafico de los datos recolectados mediante el programa Excel para Windows versión 2019, se realizó estadística descriptiva de porcentajes y proporciones. Así como uso de tablas de contingencia de 2x2 y uso de análisis estadísticos por como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, OR, Valor de verosimilitud positiva y negativa para relación los factores que se asociaron a alteraciones tiroideas en el Tamiz metabólico ampliado.

### **Limite de tiempo y espacio**

En las terapias intensivas Neonatales del Hospital general de Atizapán Dr. Salvador Gózales Herrejón del periodo 01 octubre del 2017-01 julio de 2019

### **Organización:**

Director de tesis: Carlos Leyva Hernández Medico, Adscrito de Neonatología

Tesista: Dra. Ramírez Galicia Aranzazu-Li.

### **Presupuesto y financiamiento:**

El financiamiento se realizo con del propio bolsillo del investigador para las hojas de vaciamiento de datos y sistema del seguro popular para toma de Tamiz Ampliado en Laboratorios OLAB.

#### 4. Cronograma

MARZO 2019 Realización de protocolo	ABRIL 2019 Realización de Protocolo	MAYO 2019 Recolección de datos	JUNIO 2019 Recolección de datos
JULIO 2019 Recolección de datos	AGOSTO 2019 Recolección de datos	SEPTIEMBRE 2019 Recolección de datos	OCTUBRE 2019 Recolección de datos
NOVIEMBRE 2019 Recolección de datos	DICIEMBRE 2019 Análisis de resultados	ENERO 2020 Análisis de resultados	FEBRERO 2020 Conclusiones

#### Diseño estadístico

Con el objetivo de evaluar los factores de riesgo mayormente asociados a alteraciones tiroideas en tamiz neonatal ampliado en recién nacidos o internados en las terapias intensivas, se realizó el análisis en base a estadística descriptiva. Se efectuó la comparación de edad gestacional, y comorbilidades asociadas tanto maternas como del recién nacido. Por otra parte, se aplicaron medidas de tendencia central (moda, media y mediana), y método estadístico de tablas de contingencia de 2x2 y uso de análisis estadísticos por como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, OR, Valor de verosimilitud positiva y negativa para la asociación de factores de riesgo.

## Implicaciones éticas

Esta investigación cumple con lo especificado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud del Estado de México, fue una investigación sin riesgo, ya que se emplearon métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Sin embargo, según los lineamientos indicados en el Código de Helsinki se mantendrá absoluto cuidado y discreción en el manejo de la información de los expedientes clínicos.

En virtud de que el estudio es de tipo descriptivo, no se realizó ningún procedimiento invasivo o de riesgo para los pacientes, no requiriendo de la autorización por escrito, respetando los lineamientos enseguida mencionados para los derechos humanos con respecto a los trabajos de investigación:

Pautas del consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias . Pautas para la Buena (GCP)  
Se garantizó la confidencialidad del estudio al no utilizar el nombre del paciente en la recolección de datos.

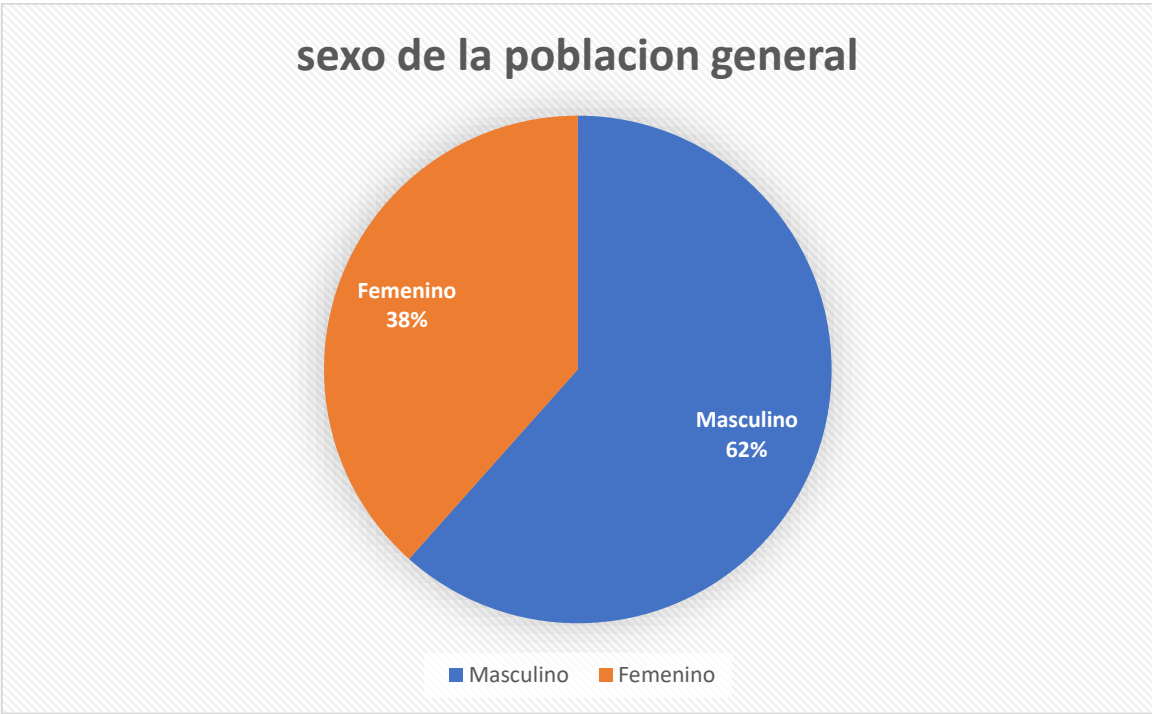
Se garantizó la no maleficencia al no pretender infligir daño alguno sobre el paciente ya que fue una revisión prospectivo de expedientes clínicos  
Se realizó el Análisis estadístico descriptivo  
Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos: artículo 4, párrafo cuarto, Ley General de salud ( quinto: artículos 98 a 103), Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención , Reglamento de la comisión Federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS): artículo 14 fracción VIII.

NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico

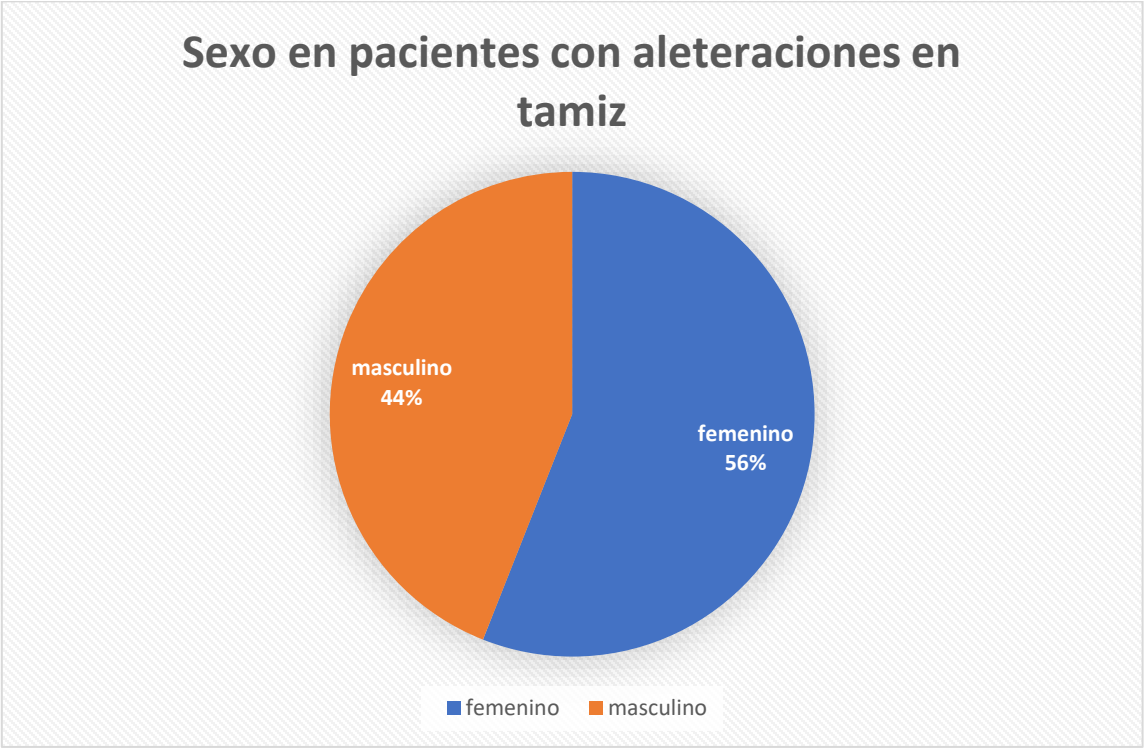
## Resultados:

El análisis de esta investigación se realizó en base a estadística descriptiva. Se llevó a cabo revisión de expedientes de los pacientes que ingresaron al área de Terapias intensivas Neonatales en el del 01 de Octubre de 2017, al 01 de julio de 2019, encontrando un total de 321 pacientes prematuros admitidos en dicho periodo, de los cuales 190 ( 59%) contaban con las características para este estudio , se descartaron todos aquellos sin resultados de tamiz ampliado , defunciones o traslados a otras unidades, o que ingresaran de otras unidades que no contaran con tamizaje.

De los 190 expedientes incluidos en el estudio, 117 (61.5%) fueron del sexo masculino y 73 (38.4%) del sexo femenino. Ver tabla y 1. De los 190 casos revisados se encontraron 25 (13.1%) casos de tamiz metabólico con alteraciones tiroideas , de los cuales 11 pacientes (44%)pacientes fueron masculinos y 14 (56%) femenino, siendo mas frecuentes las alteraciones tiroideas en el sexo femenino tal como lo reporta la literatura, a pesar que la totalidad de los pacientes estudiados eran varones ,con una Sensibilidad 56% ,Especificidad 64% ,Valor predictivo positivo 19% ,Valor predictivo negativo 90%, Valor de verosimilitud positiva 0.67, Valor de verosimilitud negativa 1.6, OR 2.2 , el cual se toma como factor de riesgo para alteraciones en el tamiz.



Grafica 1.1, Archivo de Hospital General de Atizapán



Grafica 1.2, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 1.1



Asociación con sexo masculino			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Masculino	11	106	117
No masculino	14	59	73
	25	165	190

Sensibilidad 44 %  
Especificidad 35 %  
Valor predictivo positivo 9%  
Valor predictivo negativo 80 %

Valor de verosimilitud positiva 0.67  
Valor de verosimilitud negativa 1.6  
OR: 0.4

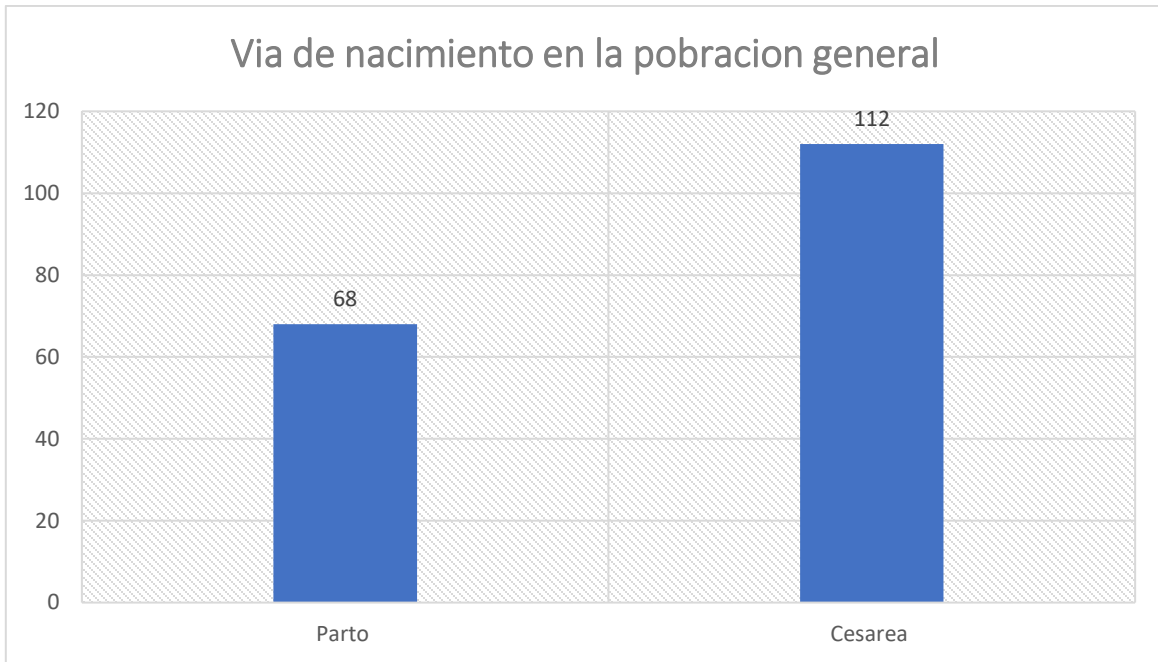
Tabla 1.2

Asociación con sexo femenino			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Femenino	14	59	73
No femenino	11	106	117
	25	165	190

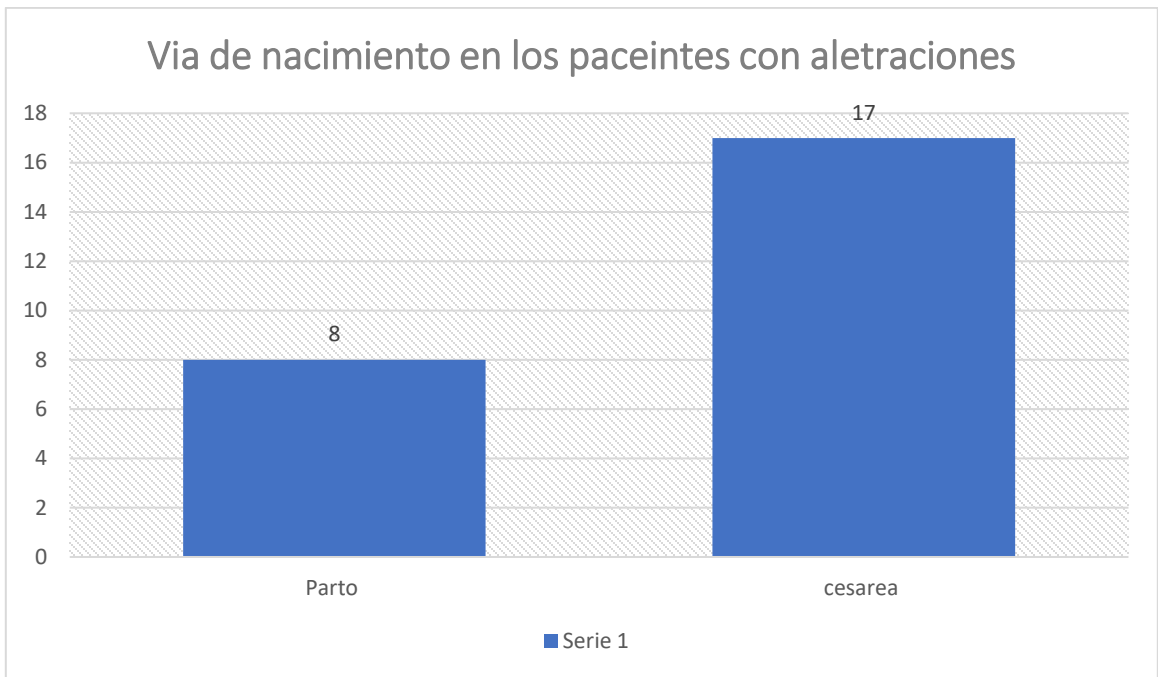
Sensibilidad 56%  
Especificidad 64%  
Valor predictivo positivo 19%  
Valor predictivo negativo 90%

Valor de verosimilitud positiva 1.5  
Valor de verosimilitud negativa 0.68  
OR: 2.2

En lo que refiere a la vía de nacimiento, se encontró que 68 pacientes (35.7%) nacieron por vía parto, y 122 (64.2%) nacieron por vía cesárea. Ver tabla y 2, En cuanto a la vía de nacimiento de los pacientes con alteraciones en tamiz no se mostro diferencias con aquellos prematuros sin alteraciones manteniendo la misma proporción , con 17 casos nacidos vía cesárea lo que representa un (68%) y 8 casos reportados nacimiento por vía parto vaginal(32%), por lo cual no se reporta , ninguna relación con alteración en tamizaje .



Grafica 2.1, Archivo de Hospital General de Atizapán



Grafica 2.2, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 2.1

Asociación con vía de nacimiento de Parto			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Parto	8	60	68
No parto	17	105	122
	25	165	190

Sensibilidad 32 %  
 Especificidad 63%  
 Valor predictivo positivo 11%  
 Valor predictivo negativo 86%

Valor de verosimilitud positiva 0.86  
 Valor de verosimilitud negativa 1  
 OR:0.82

Tabla 2.2

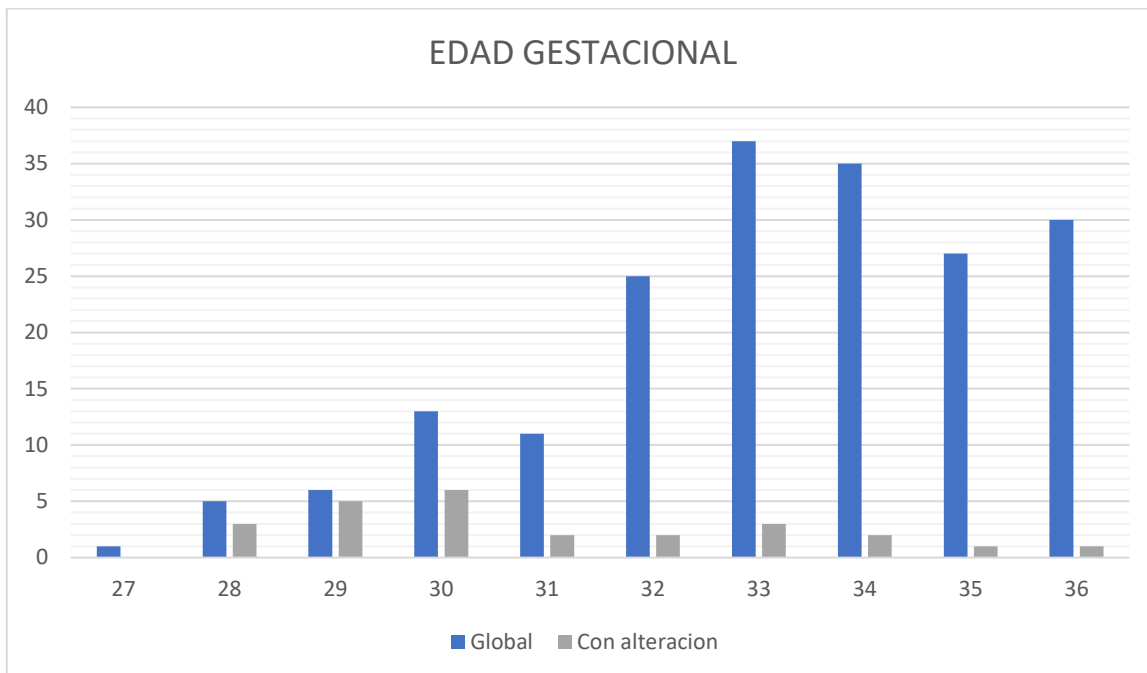
Asociación con vía de nacimiento de Cesárea			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Cesárea	17	105	122
No cesárea	8	60	68
	25	165	190

Sensibilidad 68%  
 Especificidad 36%  
 Valor predictivo positivo 13%  
 Valor predictivo negativo 88%

Valor de verosimilitud positiva 1  
 Valor de verosimilitud negativa 0.8  
 OR:1.2

En cuanto a la edad gestacional, el rango fue 27 a 36 semanas de gestación en la población global, con una media de 33 semanas de gestación, mediana de 31.5, y moda de 33 semanas de gestación, con desviación estándar de 2.1, Ver tabla y grafica 3, En los 25 pacientes con alteraciones tiroideas en tamiz ampliado la edad gestacional se dividió para su estudio en pretermino tardío (34-36 SDG) y pretermino no tardío (33-28 SDG) , se observo que en un 64% de los casos reportados con alteraciones se encontraban en menores de 31 SDG , con 16 casos reportados entre las edades de 28 a 31 Semanas de gestación ,modificándose la

media , con un promedio de 31 SDG , una moda de 29 y 30 , mediana de 30 SDG, con Sensibilidad 84% Especificidad 53%, Valor predictivo positivo 21 %, Valor predictivo negativo 95%, Valor de verosimilitud positiva:1.7, Valor de verosimilitud negativa: 0.3 ,OR: 6 para prematuros no tardíos(menores de 33 SDG) por lo que se corrobora, las alteraciones tiroideas, son directamente proporcionales a la edad gestacional.



Grafica 3.1, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 3.1

Asociación con Edad gestacional con Prematuros Tardíos			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Tardíos	4	88	92
No Tardíos	21	77	98
	25	165	190

Sensibilidad 16%  
 Especificidad 46%  
 Valor predictivo positivo 4%  
 Valor predictivo negativo 78%

Valor de verosimilitud positiva 0.29  
 Valor de verosimilitud negativa 1.78  
 OR:0.16

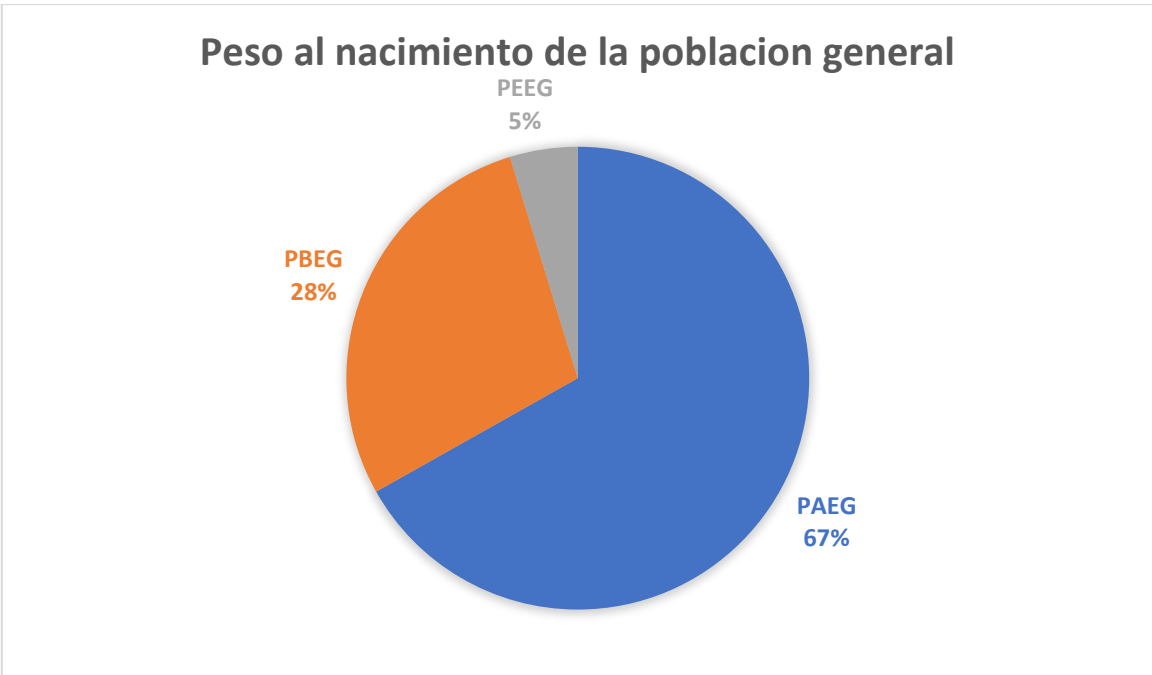
Tabla 3.2

Asociación con Edad gestacional Prematuros no Tardíos			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
No tardíos	21	77	98
Tardíos	4	88	92
	25	165	190

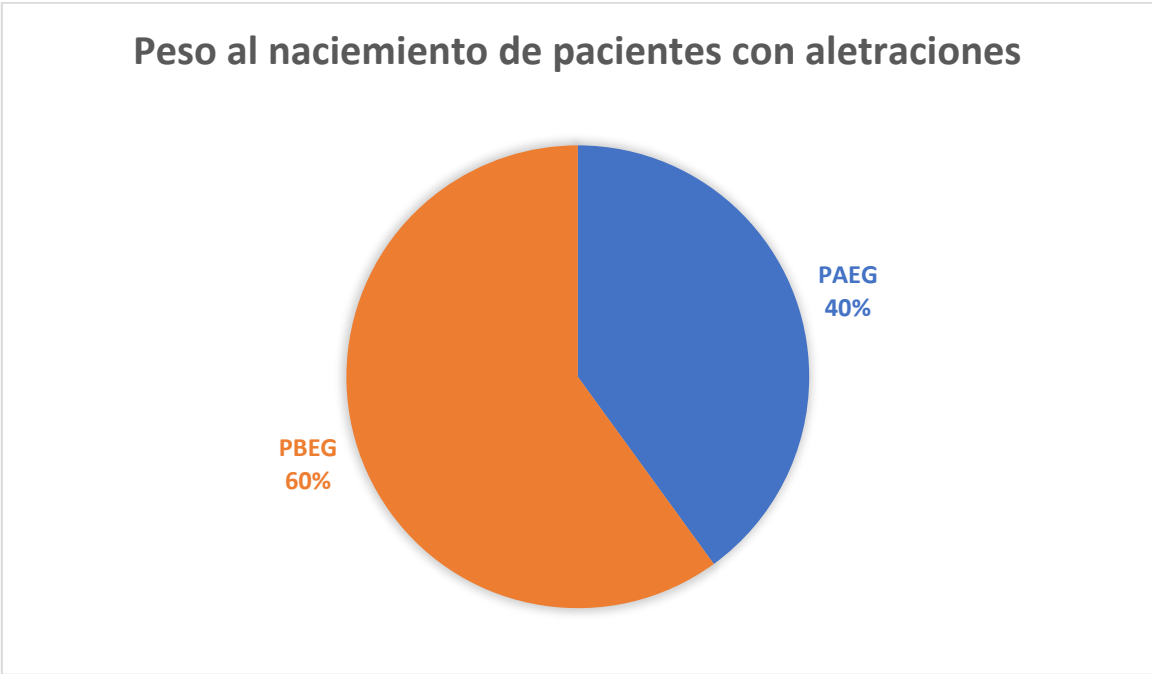
Sensibilidad 84%  
 Especificidad 53%  
 Valor predictivo positivo 21 %  
 Valor predictivo negativo 95%

Valor de verosimilitud positiva:1.7  
 Valor de verosimilitud negativa: 0.3  
 OR:6

Se valoro el estado nutricional al nacimiento ;de la población global estudiada ,encontrado 54 pacientes con un peso bajo para edad gestacional que representa el 28.4%, pacientes con un peso adecuado para edad gestacional se reportaron 127(66.8%), Aquellos con un peso elevado para edad gestacional con 9 pacientes (4.7%), Dando con esto un peso promedio de 1.825 kg , con una moda 1.806, con un peso máximo reportado de 3.070 kg y con una mínima de 0.720 (Ver tablas y grafica 4), Con respecto a los pacientes con alteraciones en el tamiz el peso al nacimiento se reporta en la siguiente proporción ; Con 10 casos dentro de peso adecuado para edad gestacional representando el 40%, con 15 pacientes con peso bajo para edad gestacional representado el resto del 60% , así como no se reportan casos con peso elevado para edad gestacional con alteración del tamiz neonatal, por lo que se observo un predominio entre peso bajo para edad gestacional y las alteraciones del tamiz Metabólico con una Sensibilidad 60% ,Especificidad 70% ,Valor predictivo positivo 27% Valor predictivo negativo 92% ,Valor de verosimilitud positiva 2.5 ,Valor de verosimilitud negativa 0.52 ,OR 4.8 por lo que se considera otro de los factores de riesgo



Grafica 4.1, Archivo de Hospital General de Atizapán



Grafica 4.2, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 4.1

Asociación con peso adecuado para edad gestacional			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
PAEG	10	117	127
No PAEG	15	48	63
	25	165	190

Sensibilidad 40%  
 Especificidad 29%  
 Valor predictivo positivo 7%  
 Valor predictivo negativo 76%

Valor de verosimilitud positiva 0.57  
 Valor de verosimilitud negativa 2  
 OR:0.27

Tabla 4.2

Asociación con peso bajo para edad gestacional			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
PBEG	15	39	54
No PBEG	10	126	136
	25	165	190

Sensibilidad 60%  
 Especificidad 76%  
 Valor predictivo positivo 27%  
 Valor predictivo negativo 92%

Valor de verosimilitud positiva 2.5  
 Valor de verosimilitud negativa 0.52  
 OR 4.8

Tabla 4.3

Asociación con peso elevado para edad gestacional			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
PEEG	0	9	9
No PEEG	25	156	181
	25	165	190

Sensibilidad 0%

Especificidad 94%

Valor predictivo positivo 0%

Valor predictivo negativo 86%

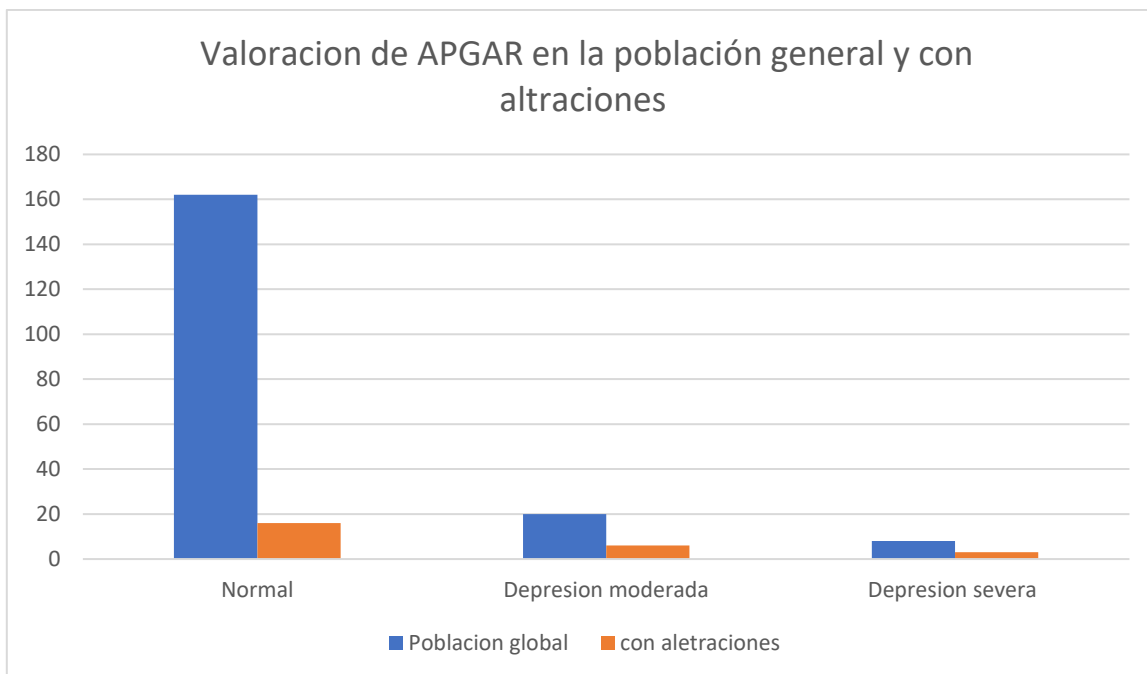
Valor de verosimilitud positiva 0

Valor de verosimilitud negativa :1

OR 0

Para la valoración al nacimiento se utiliza la escala de APGAR ; se clasifico de acuerdo a los grados de Apgar, en Normal , Depresión moderada y una depresión severa ,Dentro de nuestra población total estudiada se reporto con una calificación de APGAR de 8/9 una moda de 113 casos ( 59.4% ) con una máxima de 9/9 y una mínima de 3/6/7 en un expediente , con un Apgar dentro de la normalidad en 162 pacientes que representa un 85% , 20 casos de depresión moderada (11%) y con 8 casos de depresión severa (4%).(Ver tablas y graficas 5) ,Se utilizo la misma escala para los pacientes con alteraciones tiroideas en tamiz , de los 25 casos se reporto, con una moda de 7/9 con 7 casos( 28%), con un Apgar normal en 16 casos(64%) , con depresión moderada en 6 casos(24%) , y con 3 caso de una depresión severa (12%) , se observa un aumento en las depresiones moderadas a severas con respecto a la población global estudiada. Y se observo la correlación entre alteraciones del Tamiz metabólico ampliado con APGAR alterados, con Sensibilidad 36%, Especificidad 88% Valor predictivo positivo 33%, Valor predictivo negativo 90%, Valor de verosimilitud positiva 3, Valor de verosimilitud negativa 0.7, OR:4.3





Grafica 5.1, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 5.1

Asociación con APGAR normal			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Normal	16	146	162
Anormal	9	19	28
	25	165	190

Sensibilidad 64%  
 Especificidad 11%  
 Valor predictivo positivo 9%  
 Valor predictivo negativo 67%

Valor de verosimilitud positiva 0.7  
 Valor de verosimilitud negativa 3.2  
 OR:0.2

Tabla 5.2

Asociación con APGAR con anormalidad			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Anormal	9	19	28
Normal	16	146	162
	25	165	190

Sensibilidad 36%  
 Especificidad 88%%  
 Valor predictivo positivo 33%  
 Valor predictivo negativo 90%

Valor de verosimilitud positiva 3  
 Valor de verosimilitud negativa 0.7  
 OR:4.3

Tabla 5.3

Asociación con APGAR Depresión moderada			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
D. Moderada	6	14	20
No D. Moderada	19	151	170
	25	165	190

Sensibilidad 24%  
 Especificidad 91%  
 Valor predictivo positivo 30%  
 Valor predictivo negativo 91%

Valor de verosimilitud positiva 2.6  
 Valor de verosimilitud negativa 0.8  
 OR: 3.4

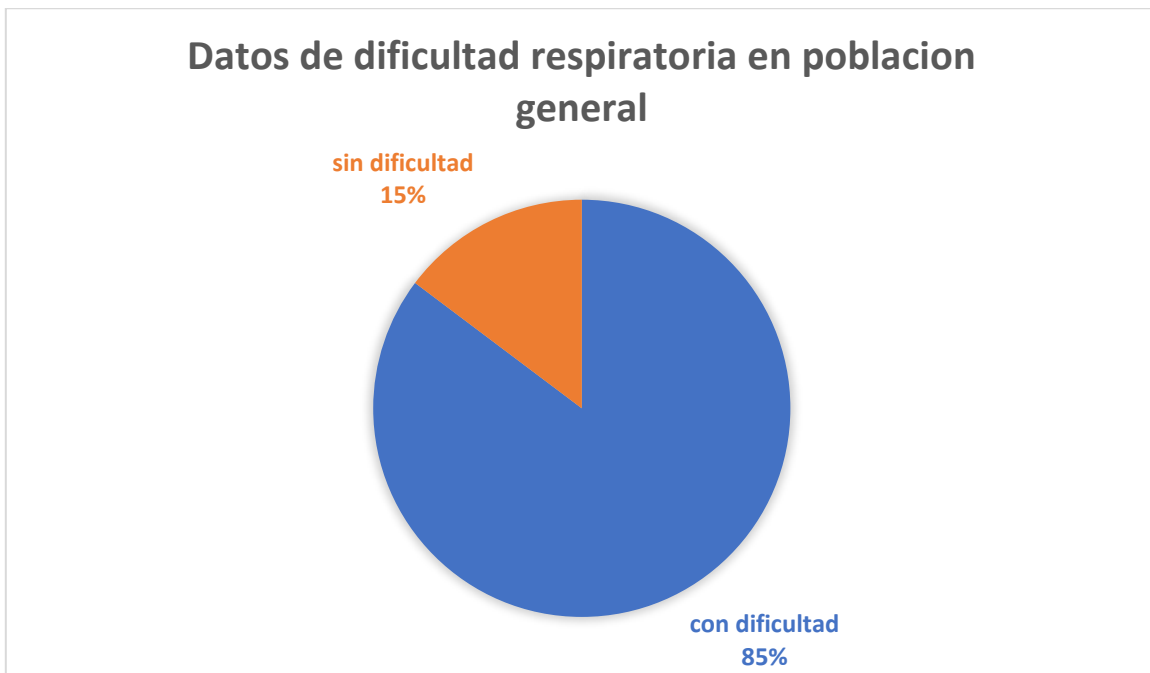
Tabla 5.4

Asociación con APGAR con depresión severa			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
D. Severa	3	5	8
No D. Severa	22	160	182
	25	165	190

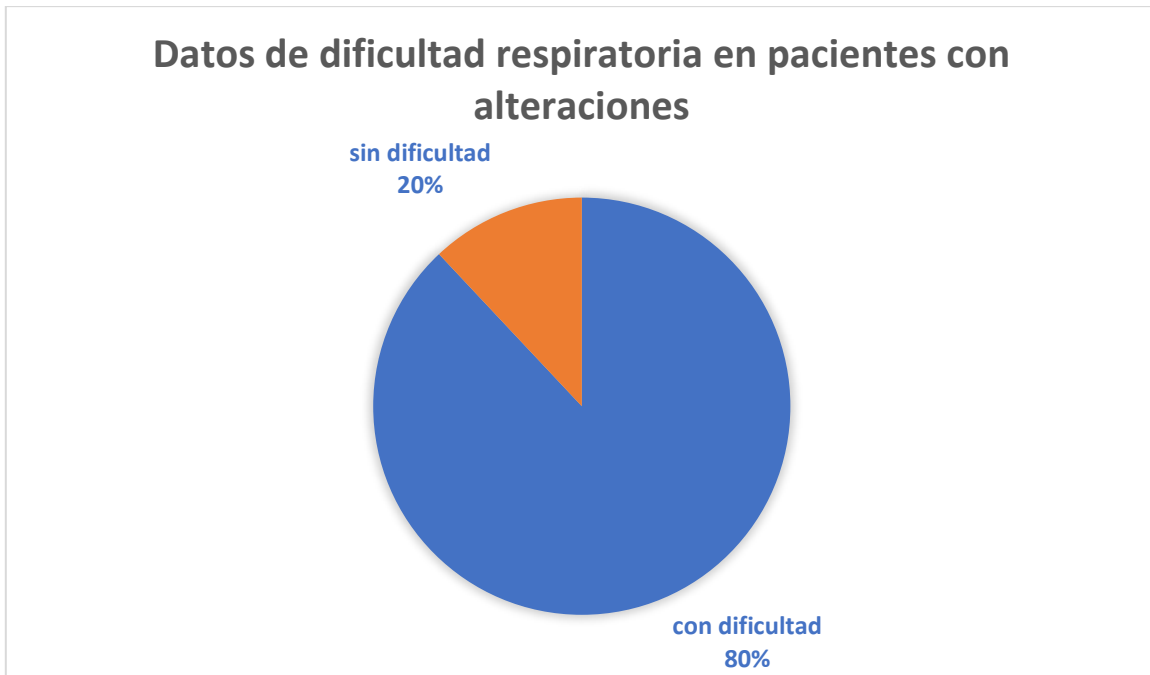
Sensibilidad 12%  
Especificidad 96%  
Valor predictivo positivo 37%  
Valor predictivo negativo 87%

Valor de verosimilitud positiva 3  
Valor de verosimilitud negativa 0.9  
OR:4.3

De los 190 pacientes estudiados 125 (65.7%) presentaron algún dato de dificultad respiratoria al nacimiento , la cual se valoro con la escala de Silverman Anderson ; con un valor de Silverman de 2/0 (38.4%) el cual representa de moda de la población general ,con datos de dificultad respiratoria leve 71 casos (56.8% ), dificultad respiratoria moderada 42 casos (33.6%) , de dificultad respiratoria severa 12 casos con (10%) ( ver tablas y graficas 6). En los 25 pacientes con alteraciones del Tamiz , se reporto con 22(80%) casos que en algún momento presentaros datos de dificultad respiratoria , la cual se clasifico en leve ,moderada y severa de acuerdo a la clasificación de Silverman ya antes mencionada , presentándose 16 (72%)casos de dificultad respiratoria leve , 4 (18%)casos de dificultad respiratoria moderada y 2 (9%) casos de dificultad respiratoria severa , se observo una relación de alteraciones tiroideas al presentar datos de dificultad con una Sensibilidad 88% ,Especificidad 37% Valor predictivo positivo 17%, Valor predictivo negativo 95% Valor de verosimilitud positiva 1.3, Valor de verosimilitud negativa 0.3, OR:4.4



Grafica 6.1 Archivo de Hospital General de Atizapán



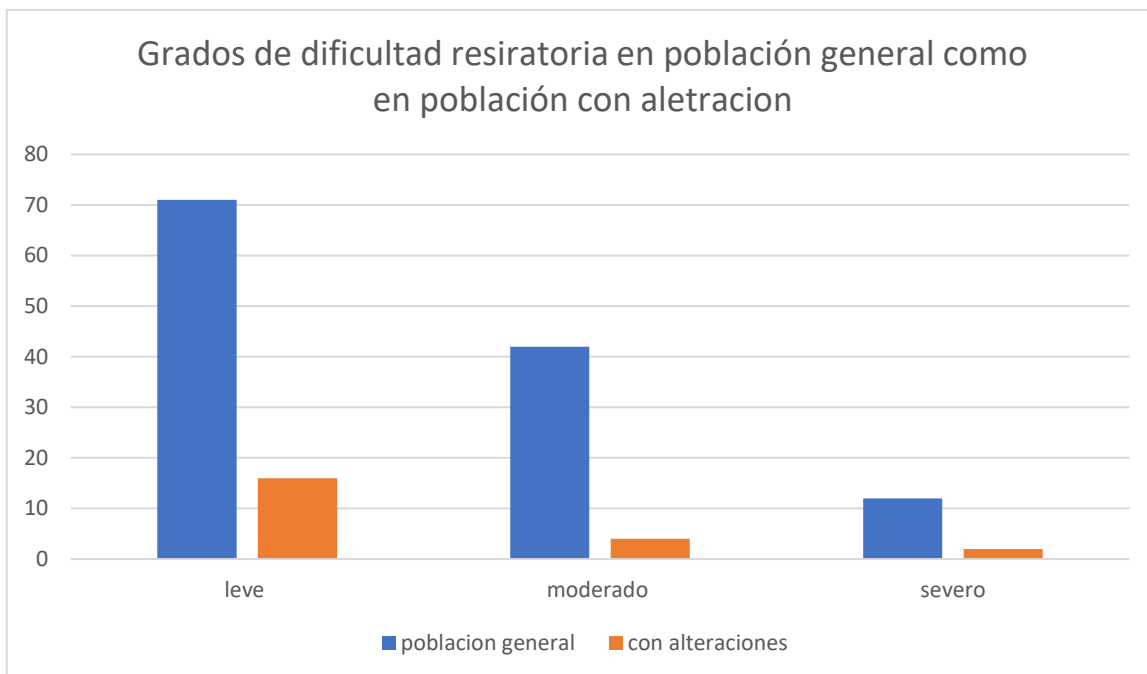
Grafica 6.2, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 6.1

Asociación con algún dato de dificultad respiratoria			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Con Dificultad	22	103	125
Sin Dificultad	3	62	65
	25	165	190

Sensibilidad 88%  
 Especificidad 37%  
 Valor predictivo positivo 17%  
 Valor predictivo negativo 95%

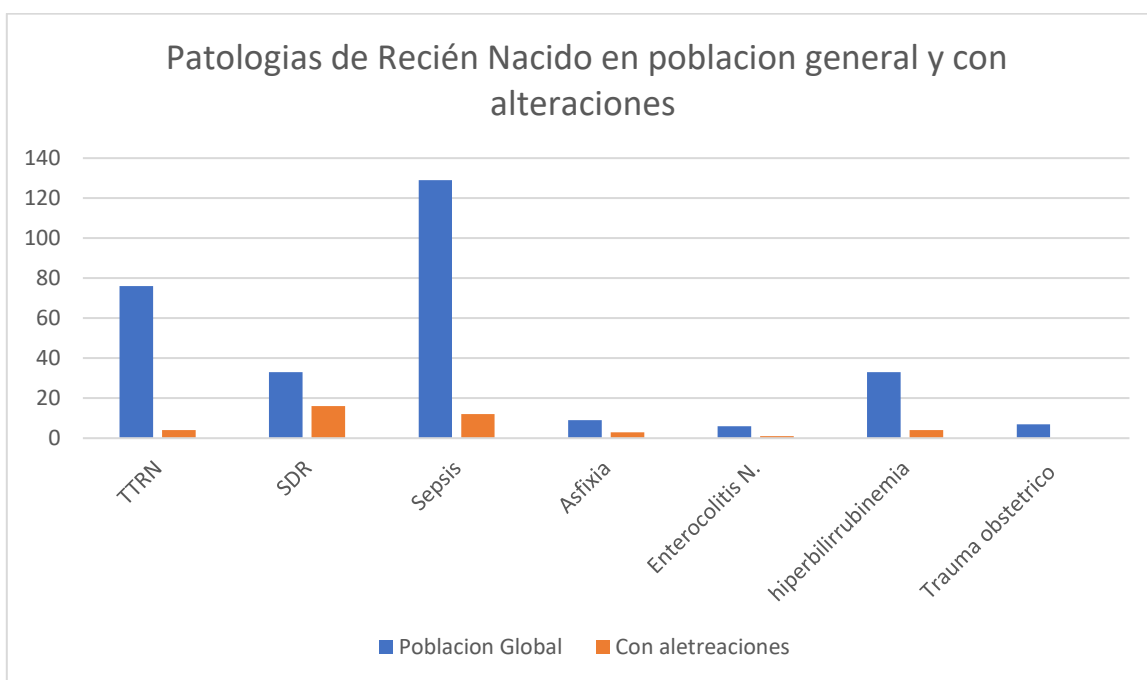
Valor de verosimilitud positiva 1.3  
 Valor de verosimilitud negativa 0.3  
 OR: 4.4



Grafica 6.3, Archivo de Hospital General de Atizapán

Se encontró que dentro de patologías asociadas al recién nacido, (Ver Grafica y Tabla 7); Dentro de la población general estudiada se observó predominio de sepsis, siendo 129 casos (67.8%) reportados, seguido por Taquipnea transitoria del recién nacido con 76 casos (40%) Síndrome de dificultad respiratoria con 33 casos (17.3%), Hiperbilirrubinemia con 33 pacientes (17.3%) ,asfixia perinatal con 9 casos (3.1%), trauma obstétrico 7 (3.6%) , por enterocolitis necrotizante 6 casos (3.1%).De los pacientes se reportan que se encuentran con mas de una afección durante su internamiento (ver Grafica 15 ), con 91 casos los cuales solo presentan un padecimiento durante su estancia representando 47% , con 2 padecimientos se reportan 64 casos (33.6%) , con 3 padecimientos 33 casos (17.3%), y 2 casos (1%) con 4 o mas afecciones , En los 25 pacientes estudiados ,Se encontró Sepsis con 12 casos (56%) ver tabla 8 ; en caso de taquipnea transitoria del recién nacido con 4 casos (16%) ver Tabla 9, síndrome de dificultad respiratoria con 18 casos (72%) Ver Tabla 10, asfixia con 3 casos (12%) Ver Tabla 11, enterocolitis necrotizante 2 caso (8%), Ver Tabla 12; Hiperbilirrubinemia con 4 casos (16%) ver Tabla 13 , Trauma obstétrico sin reporte de casos Ver Tabla 14 .Se observo que la patologías

predominantes cambiaron , con un aumento de síndrome de dificultad respiratoria , una disminución de taquipnea transitoria del recién nacido , esto se puede relacionar con el cambio de predominio de edad menores de 31 SDG , Sin embargo si se muestra una alza en Asfixia perinatal con un aumento del 10%, con una disminución de sepsis en un 12% , y hay patologías que se mantienen sin cambios , como son Hiperbilirrubinemia , y trauma obstétrico los cuales no mostraron cambios , Dentro de las Cuales se mostraron asociaciones significativas fueron , Síndrome de Dificultad respiratoria con un OR de 23.5 , Asfixia de 3.6 , así como enterocolitis necrotizante con un OR 3.5.



Grafica 7.1, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 8.1

Asociación con Sepsis Neonatal			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Sepsis +	14	115	129
Sepsis -	11	50	61
	25	165	190

Sensibilidad 63%  
 Especificidad 30%  
 Valor predictivo positivo 10%  
 Valor predictivo negativo 81%

Valor de verosimilitud positiva 0.9  
 Valor de verosimilitud negativa 1.2  
 OR:0.55

Tabla 9.1

Asociación con Taquipnea Transitoria del Recién Nacido			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
TTRN +	4	72	76
TTRN -	21	93	114
	25	165	190

Sensibilidad 16%  
 Especificidad 56%  
 Valor predictivo positivo 5%  
 Valor predictivo negativo 81%

Valor de verosimilitud positiva:0.36  
 Valor de verosimilitud negativa:1.5  
 OR:0.24

Tabla 10.1

Asociación con Síndrome de Dificultad respiratoria			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
SDR +	18	15	33
SDR -	7	150	157
	25	165	190

Sensibilidad 72%  
 Especificidad 90%  
 Valor predictivo positivo 54%  
 Valor predictivo negativo 95%

Valor de verosimilitud positiva 7.2  
 Valor de verosimilitud negativa 0.3  
 OR:25.7

Tabla 11.1

Asociación con Asfixia Perinatal			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Con Asfixia	3	6	9
Sin Asfixia	22	159	181
	25	165	190

Sensibilidad 12%  
 Especificidad 96%  
 Valor predictivo positivo 33%  
 Valor predictivo negativo 87%

Valor de verosimilitud positiva 3  
 Valor de verosimilitud negativa 0.9  
 OR:3.6

Tabla 12.1

Asociación con Enterocolitis necrotizante			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Con Enterocolitis	2	4	6
Sin Enterocolitis	23	161	184
	25	165	190



Sensibilidad 8%  
 Especificidad 97%  
 Valor predictivo positivo 33%  
 Valor predictivo negativo 87%

Valor de verosimilitud positiva:2.6  
 Valor de verosimilitud negativa:0.94  
 OR: 3.5

Tabla 13.1

Asociación con Hiperbilirrubinemia			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Hiperbilirrubinemia +	4	29	33
Hiperbilirrubinemia -	21	136	157
	25	165	190

Sensibilidad 16%  
 Especificidad 82%  
 Valor predictivo positivo 12%  
 Valor predictivo negativo 86%

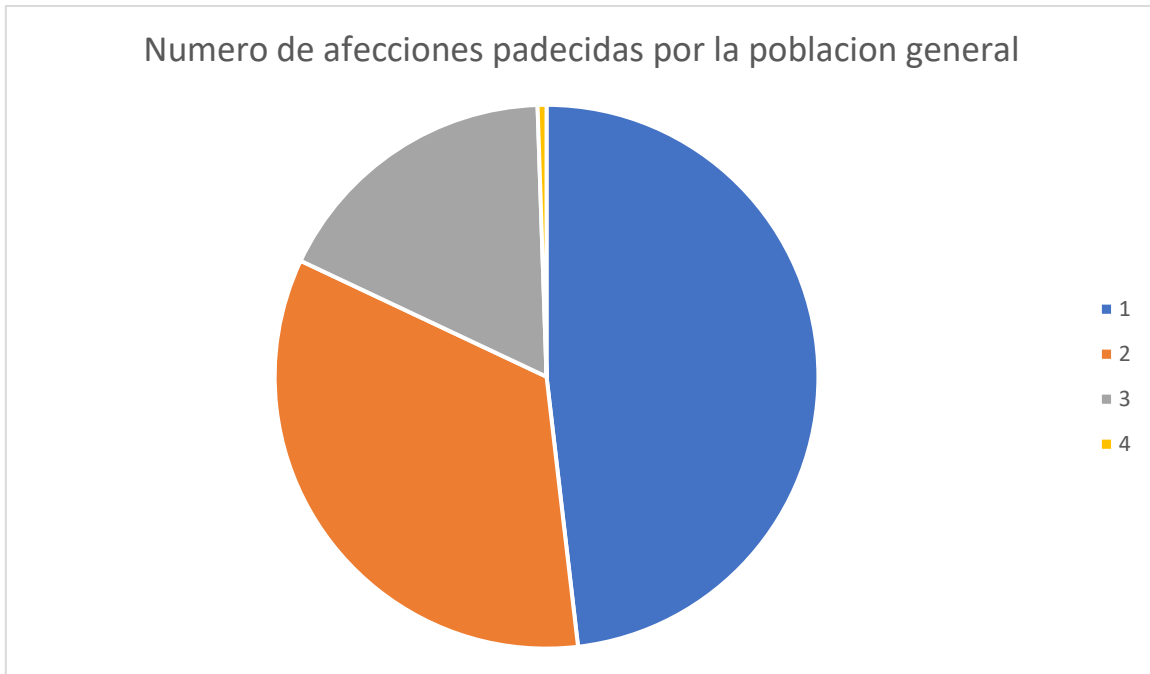
Valor de verosimilitud positiva:0.8  
 Valor de verosimilitud negativa:0.8  
 OR:0.89

Tabla 14.1

Asociación con vía Trauma Obstétrico			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Con trauma	0	7	7
Sin trauma	25	158	183
	25	165	190

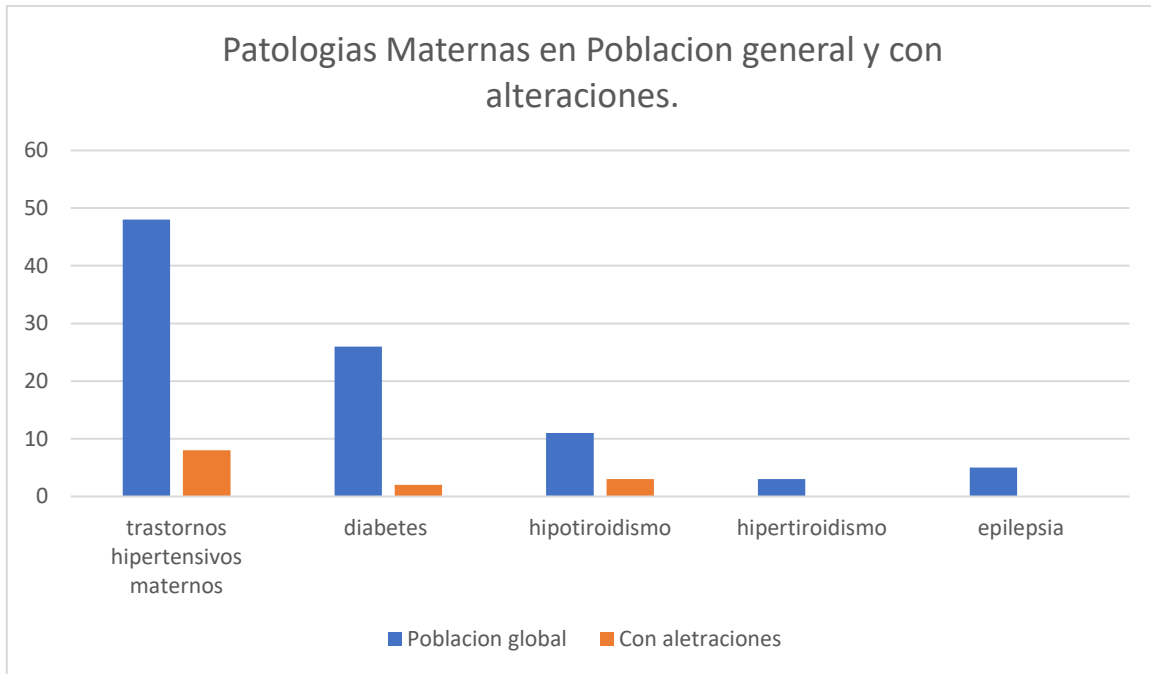
Sensibilidad 0 %  
 Especificidad 95%  
 Valor predictivo positivo 0%  
 Valor predictivo negativo 86%

Valor de verosimilitud positiva 0  
 Valor de verosimilitud negativa:1  
 OR:1



Grafica 15.1, Archivo de Hospital General de Atizapán

Dentro los antecedentes maternos se encontraron como patologías principales, enfermedad hipertensiva del embarazo con 48 (25.2%) casos, alteraciones del metabolismo de los carbohidratos (diabetes mellitus o diabetes gestacional) con 26 casos (13.6%) hipotiroidismo 11 casos (5.7%) casos hipertiroidismo 3 casos (1.5%), epilepsia 5 casos (2.6%), Ver Grafica 16. Dentro de las patologías maternas se observaron en los 25 pacientes estudiados que no hubo cambio entre estas patologías , y alteraciones del tamiz , con trastornos hipertensivos maternos con 8 casos (32%) ver Tabla 17, con diabetes con 2 casos (8%), Ver Tabla 18; y 3 de hipotiroidismo materno (12%) Ver Tabla 19, Se esperaba predominio en hijos de madre hipotiroideo ,en el cual se observo un OR 2.6 se encuentra dentro de positividad para factor de Riesgo asociado a alteración al tamizaje, no se mostro relación entre las alteraciones de hipertiroidismo y epilepsia , Ver Tabla 20y 21.



Grafica 16.1, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 17.1

Asociación con Trastornos hipertensivos Maternos			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
THM +	8	40	48
THM -	17	125	142
	25	165	190

Sensibilidad 32%  
 Especificidad 75%  
 Valor predictivo positivo 16%  
 Valor predictivo negativo 88%

Valor de verosimilitud positiva:1.2  
 Valor de verosimilitud negativa:0.9  
 OR:1.4

Tabla 18.1

Asociación con Diabetes Materna			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Diabetes +	2	24	26
Diabetes -	23	141	164
	25	165	190

Sensibilidad 8%  
 Especificidad 85%  
 Valor predictivo positivo 7%  
 Valor predictivo negativo 85%

Valor de verosimilitud positiva:0.5  
 Valor de verosimilitud negativa:1  
 OR:0.5

Tabla 19.1

Asociación con Hipotiroidismo Materno			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Hipotiroidismo +	3	8	11
Hipotiroidismo -	22	157	179
	25	165	190

Sensibilidad 12%  
 Especificidad 95%  
 Valor predictivo positivo 27%  
 Valor predictivo negativo 87%

Valor de verosimilitud positiva:2.4  
 Valor de verosimilitud negativa:0.9  
 OR:2.6

Tabla 20.1

Asociación con Hipertiroidismo Materno			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Hipertiroidismo +	0	3	3
Hipertiroidismo -	25	162	187
	25	165	190

Sensibilidad 0%  
 Especificidad 98%  
 Valor predictivo positivo 0%  
 Valor predictivo negativo 86%

Valor de verosimilitud positiva:0  
 Valor de verosimilitud negativa: 1  
 OR:0

Tabla 21.1

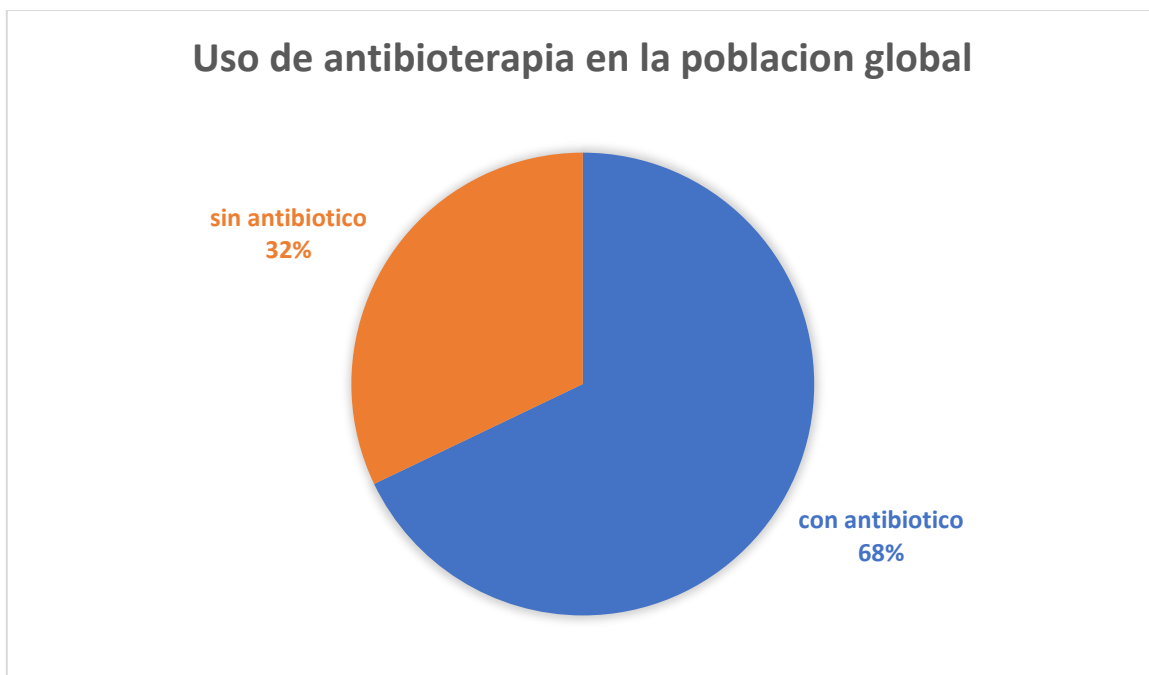
Asociación con epilepsia materna			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Epilepsia +	0	5	5
Epilepsia -	25	160	185
	25	165	190

Sensibilidad 0 %  
 Especificidad 96%  
 Valor predictivo positivo 0%  
 Valor predictivo negativo 86%

Valor de verosimilitud positiva:0  
 Valor de verosimilitud negativa: 1  
 OR:0

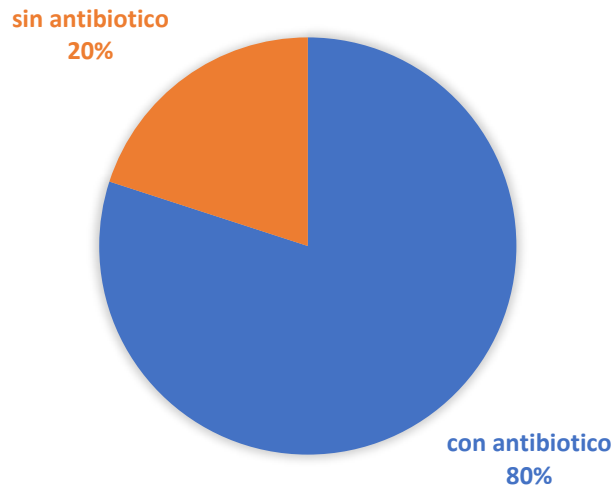
Dentro de los medicamentos mas utilizados con los pacientes internados fue el uso de antibióticos, se reporta que de los 190 pacientes, 167(87%) usaron en algún momento antibioterapia (Ver tablas y graficas 22), y se reporta que de estos pacientes el mayor uso fue de esquema de Ampicilina y Amikacina, con 116 casos con un solo esquema antimicrobiano representando 69% , y seguido de 2 esquemas antibióticos con 42 casos (25%) , seguida de Cefotaxima y vancomicina con 42 casos , y con mas de 2 esquemas antibióticos en 9(5.3%) casos , 5 casos con uso

de Imipenem , 3 con Meropenem y 1 caso con Piperaciclina /Tazobactam , De los pacientes con alteración en tamiz metabólico se observó que de los 25 casos reportados 20 casos con uso antibioterapia (80%), lo cual no representa mucha variación con respecto a la población general, con un uso de esquema de Ampicilina /Amikacina en 20 de los casos , con cefotaxima y vancomicina en 4 casos , Meropenem en 1 caso y Imipenem en 2 casos , con un uso de un solo esquema antibiótico con 14 casos (52%), con 2 esquemas antibióticos 5 casos (20%) y con 1 casos con 3 esquemas antibióticos (4%), se observa un aumento de esquemas antibióticos por paciente con respecto a la población general .Pero sin gran impacto para considerarla como factor de riesgo agregada con una Sensibilidad 80%, Especificidad 10%, Valor predictivo positivo 11%, Valor predictivo negativo 78%, Valor de verosimilitud positiva:0.88, Valor de verosimilitud negativa:2, OR:0.46



Grafica 22.1, Archivo de Hospital General de Atizapán

### Uso de antibioterapia en pacientes con alteraciones



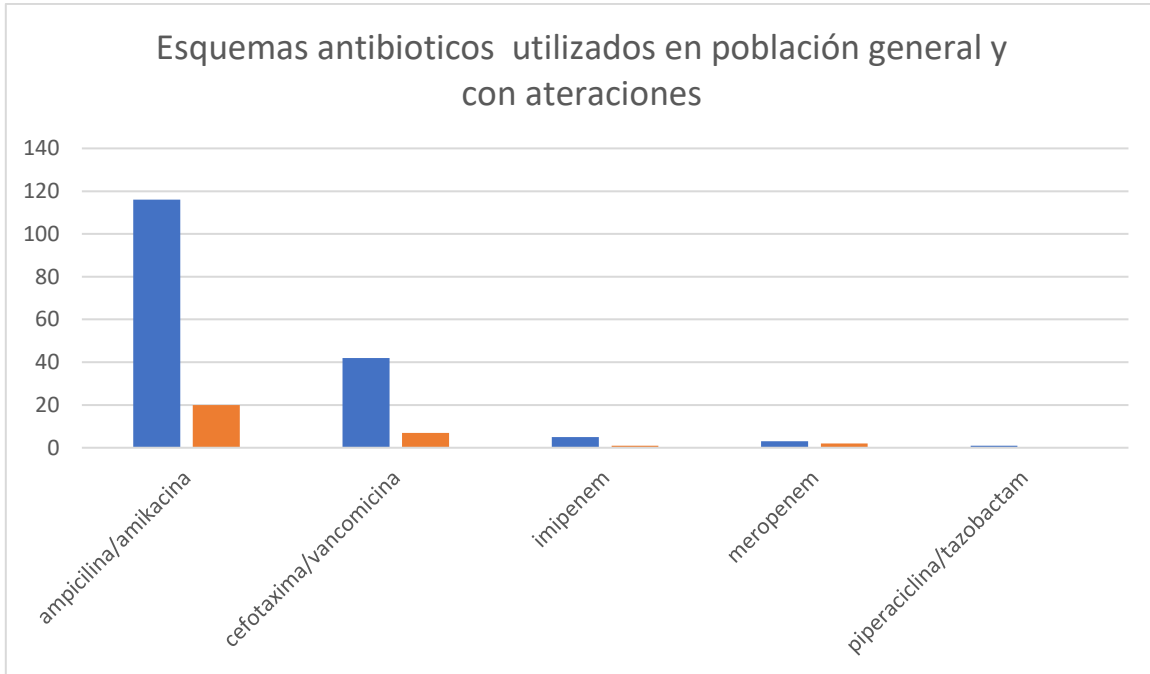
Grafica 22.2, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 22.1

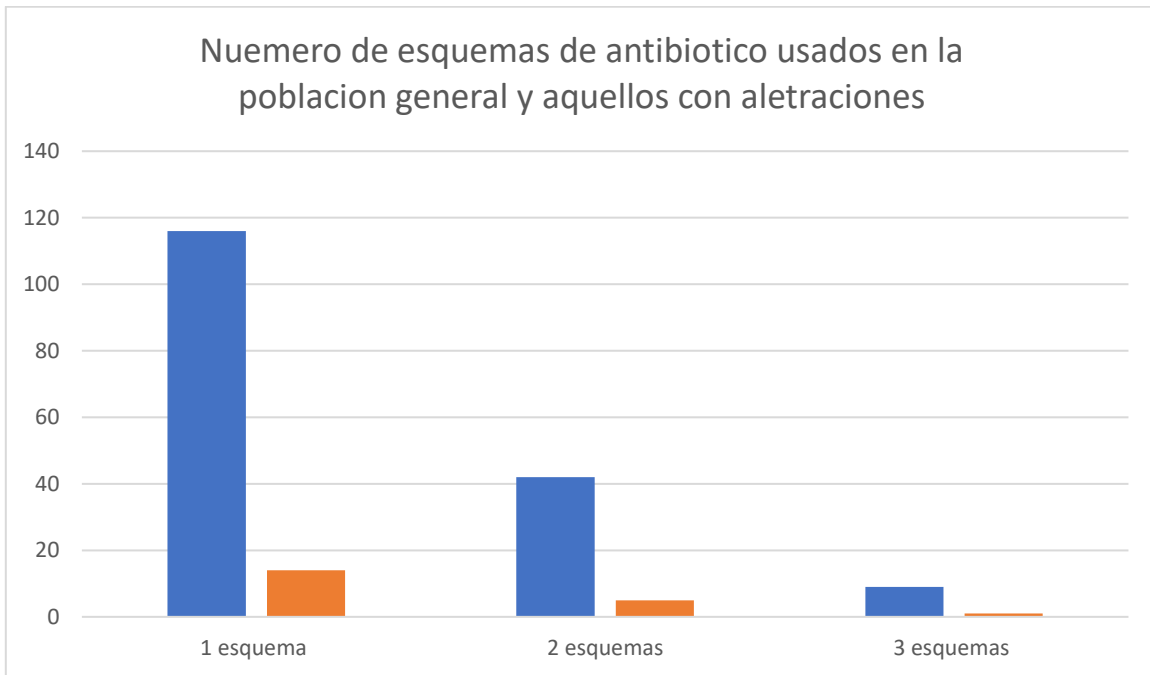
Asociación con uso de Antibioterapia			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Antibioterapia +	20	147	167
Antibioterapia -	5	18	23
	25	165	190

Sensibilidad 80%  
 Especificidad 10%  
 Valor predictivo positivo 11%  
 Valor predictivo negativo 78%

Valor de verosimilitud positiva:0.88  
 Valor de verosimilitud negativa:2  
 OR:0.46



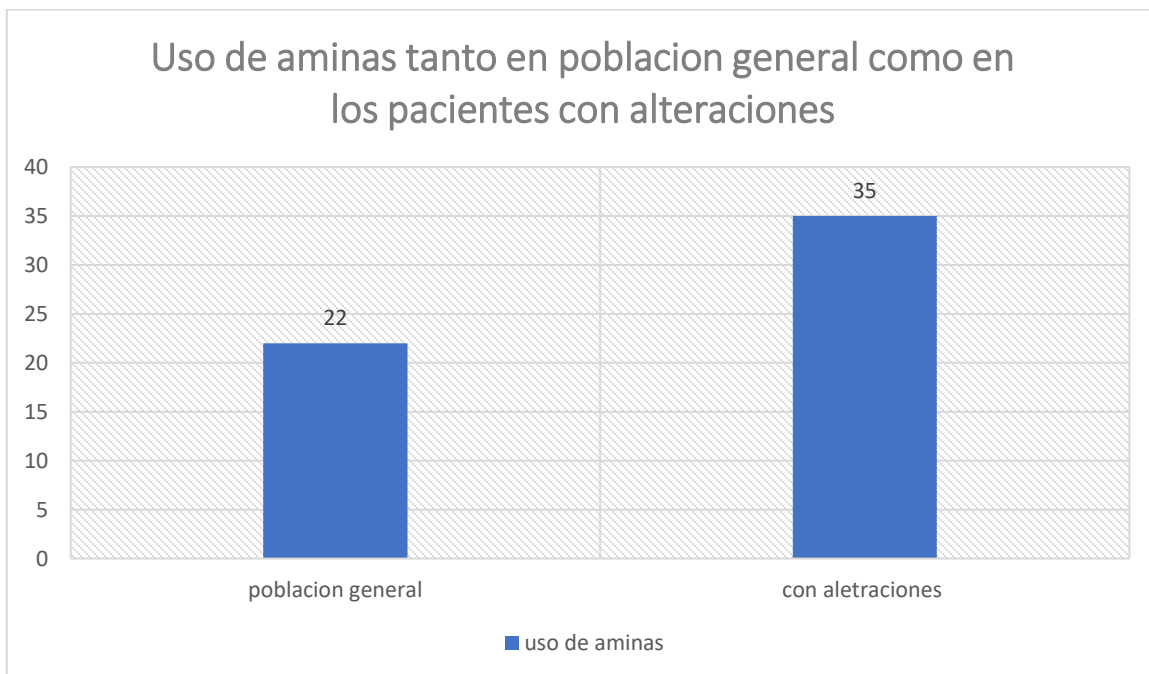
Grafica 22.3, Archivo de Hospital General de Atizapán



Grafica 22.4, Archivo de Hospital General de Atizapán



Otro de los medicamentos estudiados es el uso de aminas ; en este grupo se observo que 9 pacientes usaron aminas en algún momento de su estancia hospitalaria , lo que representa un 35% , con aun aumento con respecto a la población general estudiada en donde solo se reporta un uso 22% con 42 casos ,De los cuales 34 pacientes con uso de Dopamina (80%) ,con 29 pacientes con uso de Dobutamina (70%) Noradrenalina 4 pacientes (10%) , De los 25 casos con alteración de tamiz hubo un predominio de uso de dopamina con 8 pacientes (88%) ,Dobutamina usada en 6 pacientes (66%) , y 3 casos de noradrenalina (33%) ,si se mostro una asociación positiva con el uso de aminas y de alteraciones del Tamiz metabólico ampliado , con Sensibilidad 36 %Especificidad80%, Valor predictivo positivo 21%, Valor predictivo negativo 89% ,Valor de verosimilitud positiva:1.8, Valor de verosimilitud negativa:0.8, OR:2.2



Grafica 23.1, Archivo de Hospital General de Atizapán

Tabla 21.1

Asociación con uso de aminos			
Resultados	Tamiz con alteración tiroidea	Tamiz sin alteración tiroidea	Total
Con aminos	9	33	42
Sin aminos	16	132	148
	25	165	190

Sensibilidad 36 %

Especificidad 80 %

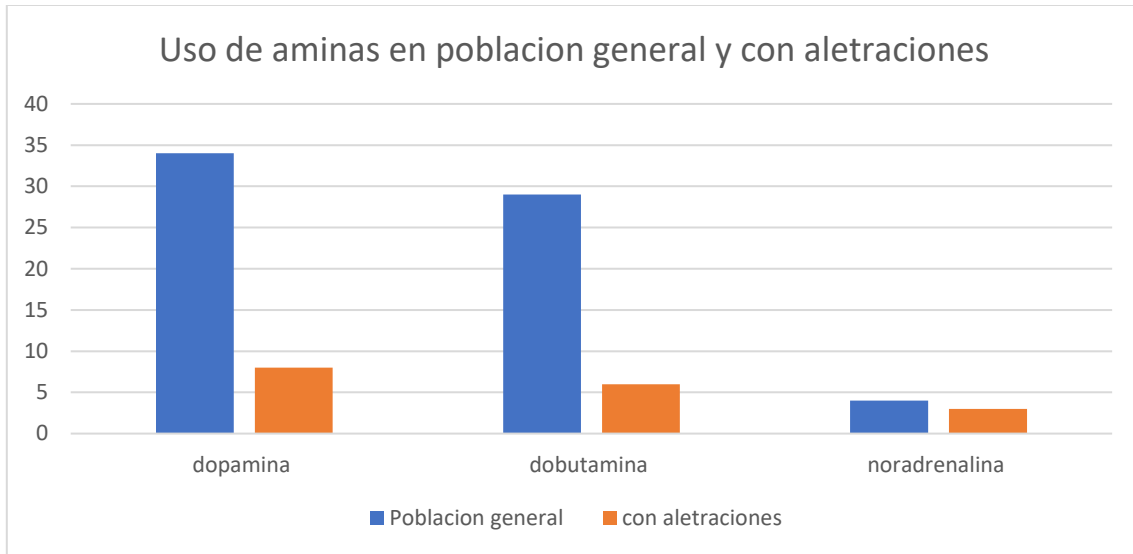
Valor de verosimilitud positiva:1.8

Valor de verosimilitud negativa:0.8

OR 2.2

Valor predictivo positivo 21%

Valor predictivo negativo 89%



Grafica 23.2, Archivo de Hospital General de Atizapán

## Discusión

Varios factores contribuyen al hipotiroidismo en los recién nacidos prematuros, como, Interrupción brusca del aporte de yodo y de T4 desde la madre, Desarrollo incompleto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, menor retención tiroidea del yodo ingerido, menor volumen del depósito del coloide tiroideo , baja síntesis de globulina transportadora , patología neonatal grave y multiorgánica , La administración de múltiples terapéuticas que pueden influir en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides , Deficiencia o el exceso de yodo

El Tamizaje de estos pacientes debido a su retardo en la elevación de TSH, se debe a ser con una segunda toma a los menores de 1 kg a las 3 semanas y a los que pesen entre 1.500 a 1 kg a las 2 semanas,

Se ha observado que el aumento de alteraciones de hormonas tiroideas se debe a dos espectros particulares del prematuro; La hipotiroxinemia transitoria es común y ; sin embargo, la Hipertirotropinemia la cual se puede hacer permanente y causa hipotiroidismo permanente por lo cual en ocasiones suele necesitar uso de tratamiento, aun que también se puede autolimitar.

En este estudio se abordaron cuales fueron los factores de riesgo asociados a alteraciones tiroideas y cual tiene mayor peso, con la finalidad de que, si o se pueden modificar estos factores, por lo menos que nos sean un punto de apoyo para priorizar, la toma adecuada, en tiempo y con apego de estos pacientes para la detección oportuna

Dentro de este estudio los resultados mostraron que los factores con mas peso para asociaciones de tamiz metabólico ampliado es, el peso bajo para edad gestacional así como aumento de estas antes de 31 SDG , otras que se mostraron con importancia son el sexo femenino , APGAR bajo , algún dato de dificultad respiratoria , enterocolitis necrotizante , asfixia perinatal, así como uso de aminas ,así como el antecedente de madre hipotiroidea, dando con esto una pauta para priorizar en

estos pacientes las tomas pertinentes aun en discusión una tercera toma de tamizaje.

Si bien dentro de los factores que no son modificables, la edad gestacional es un factor difícil de cambiar, debido a las tasas de éxito de sobrevivencia con los avances de la perinatología y neonatología, si es un grupo de riesgo alto que se le debe poner especial énfasis de trastornos tiroideos, por otro de pacientes con bajo peso aun que es una condición si bien difícil de modificar perinatalmente, si se debe buscar el lograr llevar un peso adecuado posnatalmente y asegurar la ingesta de yodo suficiente para edad, como ya sabemos muchos pacientes con estancias en Terapias neonatales por diversas patologías, tienen un aporte de nutrientes por vía parenteral, la cual no cuenta con un aporte suficiente de yodo para estos pacientes, dentro de los otros factores que se vio son un factor de riesgo asociado, se muestra El APGAR alterado, datos de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, asfixia perinatal, todos con un común denominador que si es una área de mejora como es la reanimación neonatal efectiva.

### Conclusión

Después de analizar todos los datos se llega a la conclusión que los factores más relacionales con alteraciones tiroideas en el tamiz metabólico ampliado en prematuros hospitalizados en las unidades de terapias intensivas neonatales dentro del periodo de 1 de octubre del 2017 al 1 julio del 2019 en el Hospital General de Atizapán, son el sexo Femenino, menor edad gestacional con predominio por debajo de 31 SDG, el peso bajo para edad gestacional, con un Apgar alterado, Datos de dificultad respiratoria, y se asocia a Asfixia perinatal, síndrome de Dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante así como uso de aminos .

## Recomendaciones

Se que en aquellos pacientes con factores de riesgo asociados con alteraciones en el Tamiz, sean un foco de alerta, para toma correcta en tiempo y forma , en cuento se cuente con las condiciones para su toma , esto para establecer un diagnostico y tratamiento temprano así evitando futuras complicaciones en estos ya que en un 18% tendrán estancias prologadas en las terapias y no se puede esperar hasta el egreso de este para el diagnostico, así como también , la complementación adecuada de yodo de los recién nacidos pretermino con sus requerimientos mínimos a pesar de alimentación parenteral, además de capacitación y realización de una reanimación neonatal adecuada, ya que dentro de los puntos ya que se mencionaron como factores se encuentran fue APGAR bajo , asfixia perinatal y como complicación adyacente y un factor de riesgo para alteraciones del tamiz enterocolitis necrotizante.

## 5.Referencias bibliograficas

Murphy N, The hypothalamicepituitaryethyroid axis inpreterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life,J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2824e31.

Maria Cristina Vigone, Evolution of Thyroid Function in Preterm Infants Detected by Screening for Congenital Hypothyroidism. (J Pediatr 2014;164:1296-302).

Ji Hoon Lee, MD, Sung, Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants, Korean J Pediatr 2015;58(6):224-229

Paul B. Kaplowitz , “Neonatal Thyroid Disease Testing and Management Pediatr Clin ”N Am 66 (2019) 343–352

Jacome roca ,”descubrimiento del hipotiroidismo”revista colombiana de endocrinologia diabetes y metabolismo. *Volumen 4, número 4, noviembre de 2017*

Solis, Valverde “Hipotiroidismo neonatal: fisiopatogenia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos” e1v8ista de Investigación Clínica / Vol. 58, Núm. 4 / Julio-agosto, 2007

Hernández, Martínez, Navarrete,” Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. “Revista Mexicana de Pediatría Vol. 84 no 5 septiembre -octubre 2017 ,pp 204-2

Mahin Hashemipour,”Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates:A systematic review” Pediatrics and Nenatology (2018) 59 , 3 -14 pp

Bjarne S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inher Metab Dis* 2011;34:827e33.

Silva SA, Chagas AJ, et al. Screening for congenital hypothyroidism in extreme premature and/or very low birth weight newborns: the importance of a specific protocol. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:45e52.

Dinushan C, Thyroid-Stimulating Hormone ,reference range for preterm infants ,*Pediatrics* Vol 114,num 2 August 2019

Torkaman M, Ghasemi F, Amirsalari S, Abyazi M, Afsharpaiman S, Kavehmanesh Z, et al. Thyroid function test in preterm neonates during the first five weeks of life. *Int J Prev Med* 2013;4:1271e6.

Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, et al. Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:255e61.

Srinivasan R, Harigopal. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatric* 2012;101:e179e82.

Chee YY, Wong KY, Low L. Review of primary hypothyroidism in very low birth weight infants in a perinatal centre in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2011;47:824e31.

Edmund F. La Gamma, MD et al. Transient Hypothyroxinemia of Prematurity, *neoreviews* , 2016;394

Flores-Robles, Coronado-Zarco . Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito: análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana *Perinatol Reprod Hum*. 2018;32(1):43-52

Prevención, detección y diagnóstico del hipotiroidismo congénito en el primer nivel de atención. Guía de práctica clínica. México, D.F: ISSTE; 2015



## ANEXOS

Hoja de Recolección de Datos

RESULTADO DE TAMIZ NEONATAL \_\_\_\_\_

Expediente :

ANTECEDENTES MATERNOS:

Edad \_\_\_\_\_

Enfermedad reumatológica \_\_\_\_\_

Preclamsia \_\_\_\_\_

Epilepsia \_\_\_\_\_

Diabetes Gestacional \_\_\_\_\_

Toxicomanías \_\_\_\_\_

Hipotiroidismo \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

Hipertiroidismo \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PERINATALES

Producto de gesta

Estado

\_\_\_\_\_

Nutricional \_\_\_\_\_

Antecedentes de hipotiroides

Sexo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

APGAR: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento

SILVERMAN: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

PARTO \_\_\_\_\_

CAPURRO/BALLARD \_\_\_\_\_

CESAREA \_\_\_\_\_

Peso al nacimiento

\_\_\_\_\_

USO DE ESQUEMA DE MADURACION PULMONAR \_\_\_\_\_

CORMORBILIDADES:

Síndrome de dificultad respiratoria\_\_\_\_\_

Taquipnea Transitoria del Recién Nacido\_\_\_\_\_

Sepsis\_\_\_\_\_

Asfixia Perinatal\_\_\_\_\_

Enterocolitis Necrotizante\_\_\_\_\_

Hiperbilirrubinemia\_\_\_\_\_

Traumatismos de trabajo de Parto\_\_\_\_\_

Uso de Antibióticos\_\_\_\_\_

Uso de aminos \_\_\_\_\_

Uso de esteroides \_\_\_\_\_

## VALORACION FISICO - NEUROLOGICA

		0	1	2	3	4	5
MADUREZ NEURO MUSCULAR	POSTURA						
	ANGULO DE LA MUÑECA	90°	60°	45°	30°	0°	
	ANGULO DEL CODO	180°		100°	90°	< 30°	
	ANGULO PÓPLITEO	180°	160°	130°	110°	30°	90°
	SIGNO DE LA DUFANDA						
	TALON OREJA						

		0	1	2	3	4	5																																
MADUREZ FISICA	PIEL	GELATINOSA ROJA TRANSPARENTE	LIGERAMENTE ROSADA VENAS VISIBLES	DESCAMACION SUPERFICIAL POCAS VENAS	DESCAMACION AREAS PALIDAS VENAS RARAS	NO HAY VASOS PLIEGUES PROFUNDOS	GRUESA RUGOSA																																
	LANUGO	NO HAY	ABUNDANTE	ADELGAZADO	AREAS SIN LANUGO	MUY ESCASO	ESCALA DE MADUREZ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>CA</td> <td>SEM</td> </tr> <tr> <td>LI</td> <td>M</td> </tr> <tr> <td>PI</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>CA</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>CION</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td></td> <td>S</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>44</td> </tr> </table>	CA	SEM	LI	M	PI	A	CA	N	CION	A		S	5	26	10	28	15	30	20	32	25	34	30	36	35	38	40	40	45	42	50	44
	CA	SEM																																					
	LI	M																																					
	PI	A																																					
	CA	N																																					
	CION	A																																					
	S																																						
5	26																																						
10	28																																						
15	30																																						
20	32																																						
25	34																																						
30	36																																						
35	38																																						
40	40																																						
45	42																																						
50	44																																						
PLIEGUES PLANTARES	NO HAY	MARCAS ROJAS TENUES	PLIEGUE ANTERIOR TRANSVERSO URICO	PLIEGUES EN 2/3 ANT.	PLIEGUES EN TODA LA PLANTA																																		
MAMAS	LIGERAMENTE PERCEPTIBLES	AREOLA PLANA SIN PEZON	AREOLA LEVANTADA 1-2 mm DE PEZON	AREOLA LEVANTADA 3-4 mm DE PEZON	AREOLA COMPLETA 5-18 mm DE PEZON																																		
OIDO	APLANADO PERMANENTE DOBLADO	BORDE LIGERAMENTE CURVO, SUAVE RECUP. LENTA	BORDE CURVO SUAVE DE FACIL RECUPERACION	FORMADO FIRME RECUPERACION INSTANTANEA	CARTILAGO GRUESO FIRME																																		
GENITALES	ESCROTO VACIO SIN ARRUGAS		TESTICULOS DESCENDIDOS POCAS RUGOSIDADES	TESTICULOS DESCENDIDOS MUCHAS RUGOSIDADES	TESTICULOS EN PENDULO RUGOSIDADES COMPLETAS																																		
GENITALES	CLITORIS Y LABIOS MENORES PROMINENTES		LABIOS MAYORES Y MENORES IGUALES	LABIOS MAYORES MAS GRANDES	CLITORIS Y LABIOS MAYORES CUBIERTOS																																		

Fuente: Norma Oficial Mexicana para la Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del Recién **No se encuentran entradas de índice.** nacido (NOM-007-SSA2-2016).

<b>PUNTUACION DE APGAR</b>			
<b>Frecuencia cardiaca</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
Esfuerzo respiratorio	Normal (superior a 100 latidos por minuto)	Inferior a 100 latidos por minuto	Ausente (sin pulso)
Irritabilidad (respuesta reflejo)	Normal	Respiración lenta e irregular	Ausente (sin respiración)
Actividad (tono muscular)	Lo evita, estornuda o tose tras la estimulación	Brazos y piernas flexionadas y con poco movimiento	Sin movimiento tonicidad blanda
Apariencia (coloración de piel)	Color normal en todo el cuerpo (manos y pies rosados)	Color normal, pero las manos y los pies tiene un tono azulado	Coloración azul grisáceo o palidez en todo el cuerpo

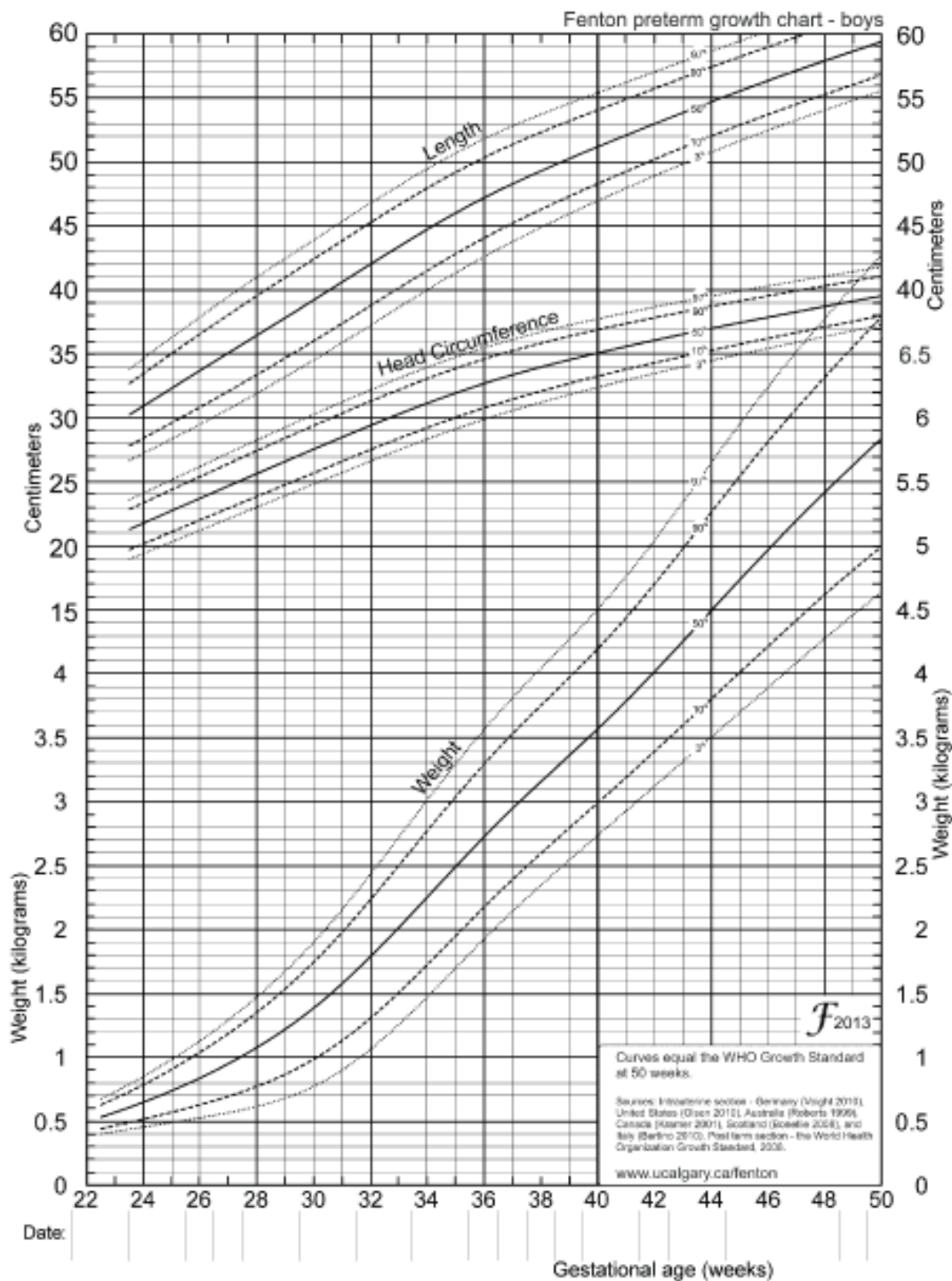
Fuente: Norma Oficial Mexicana para la Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del Recién nacido (NOM-007-SSA2-2016).

#### Silverman -Anderson

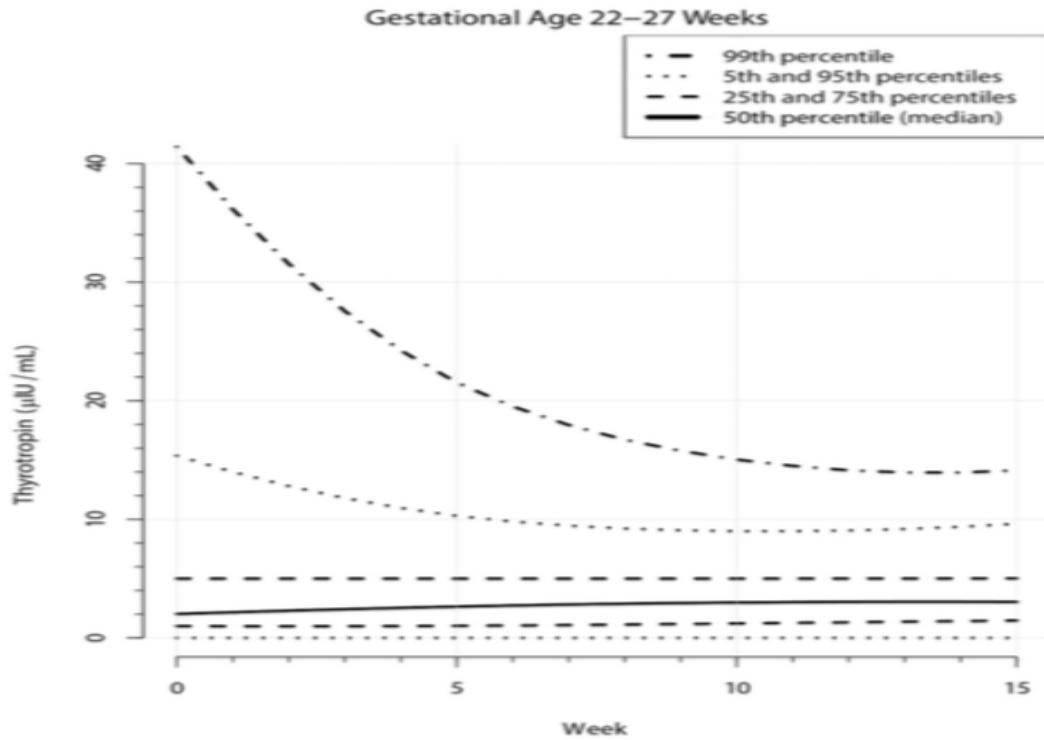
<b>Signos clínicos</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Aleteo nasal</b>	Ausente	Mínimo	Marcado
<b>Quejido respiratorio</b>	Ausente	Audible con fonendoscopio	Audible sin fonendoscopio
<b>Tiraje intercostal</b>	Ausente	Apenas visible	Marcado
<b>Retracción esternal</b>	Ausente	Apenas visible	Marcado
<b>Disociación toracoabdominal</b>	Sincronizado	Retraso en la inspiración	Bamboleo

Valoración: ≤3 puntos: leve; 4-6 puntos: moderada; ≥6 puntos: grave.

Fuente: Norma Oficial Mexicana para la Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del Recién nacido (NOM-007-SSA2-2016).

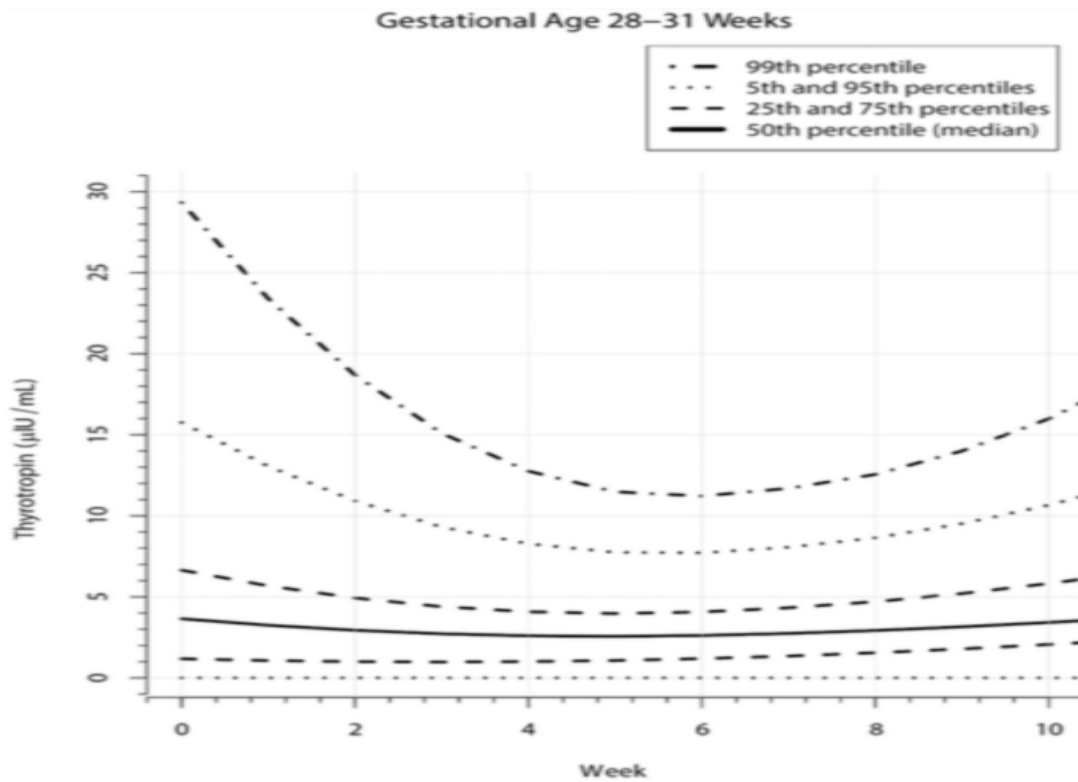


Fuente: Fenton T, Kim J: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics.



**TABLE 2** Percentiles of TSH Values ( $\mu\text{IU}/\text{mL}$ ) for Extremely Preterm Infants.

Age, wk	No. TSH Values	Time of Specimen Collection, Mean (SD), h	Percentile								
			Fifth	10th	25th	50th (Median)	75th	90th	95th	99th	
0	928	44 (16.9)	<0.1	0.1	0.9	2.1	5.1	9.9	15.2	41.6	
1	46	200 (46.1)	<0.1	0.1	0.9	2.2	5.0	9.5	14.0	36.4	
2	855	332 (24.3)	<0.1	0.1	0.9	2.4	5.0	9.0	12.7	31.3	
3	60	522 (42.3)	<0.1	0.1	1.0	2.5	5.0	8.6	11.8	27.2	
4	750	714 (27.4)	<0.1	0.1	1.0	2.6	5.0	8.3	11.0	24.0	
5	92	858 (43.3)	<0.1	0.1	1.0	2.7	4.9	8.0	10.4	21.5	
6	60	1033 (41.4)	0.1	0.2	1.0	2.8	4.9	7.8	9.9	19.5	
7	64	1207 (43.1)	0.1	0.2	1.1	2.8	4.9	7.7	9.6	18.0	
8	270	1406 (34.9)	0.1	0.3	1.1	2.9	5.0	7.6	9.3	16.8	
9	305	1500 (33.3)	0.1	0.3	1.1	2.9	5.0	7.5	9.2	15.8	
10	92	1706 (41.0)	0.1	0.4	1.1	3.0	5.0	7.5	9.1	15.1	
11	74	1868 (42.6)	0.1	0.5	1.2	3.0	5.0	7.5	9.1	14.6	
12	100	2046 (43.5)	0.1	0.6	1.2	3.0	5.1	7.6	9.2	14.3	
13	370	2188 (30.1)	0.1	0.7	1.2	3.1	5.1	7.7	9.3	14.1	
14	71	2375 (42.9)	0.1	0.7	1.2	3.1	5.2	7.7	9.5	14.1	
15	62	2544 (40.0)	0.1	0.8	1.3	3.1	5.2	7.9	9.7	14.2	



**TABLE 3** Percentiles of TSH Values (µIU/mL) for Very Preterm Infants

Age, wk	No. TSH Values	Time of Specimen Collection, Mean (SD), h	Percentile								
			Fifth	10th	25th	50th (Median)	75th	90th	95th	99th	
0	2003	45 (16.7)	0.1	0.1	1.3	3.4	6.8	11.5	16.3	30.6	
1	137	191 (42.0)	0.1	0.1	1.1	3.1	5.7	9.6	13.1	23.4	
2	1913	332 (22.8)	0.1	0.2	1.1	2.8	4.9	8.1	10.6	17.7	
3	157	531 (41.3)	0.1	0.2	1.0	2.6	4.4	7.1	9.0	14.5	
4	1588	710 (30.2)	0.1	0.2	1.1	2.5	4.1	6.6	8.2	12.7	
5	228	868 (43.9)	0.1	0.3	1.1	2.5	4.0	6.4	7.8	11.8	
6	274	1028 (40.0)	0.1	0.4	1.2	2.6	4.1	6.5	7.8	11.5	
7	220	1202 (42.1)	0.1	0.5	1.4	2.8	4.4	6.8	8.1	11.9	
8	286	1386 (45.4)	0.1	0.6	1.5	2.9	4.7	7.2	8.7	12.7	
9	170	1505 (39.5)	0.1	0.7	1.8	3.2	5.2	7.9	9.5	14.0	
10	90	1700 (37.0)	0.1	0.9	2.0	3.5	5.8	8.7	10.6	15.9	

Fuente: Dinushan C, Thyroid-Stimulating Hormone ,reference range for preterm infants ,Pediatrics Vol 114,num 2 Agust2019

## Abreviaturas

LDL. lipoproteína de baja densidad

CETP proteína de transferencia de esteres de colesterol

LPL lipoproteína lipasa

VLDL. lipoproteínas de muy baja densidad

PPAR $\gamma$  receptor gamma del proliferador de peroxisomas

GLUT glucotransportadores

UCP1 y UCP2 proteína mitocondrial desacopladora tipo 1 y 2

IGF hormona de crecimiento

IDD deficiencia de yodo

DHH Defectos hipotálamo-hipofisarios

TTF1 (También conocido como NKX2.1) este factor de trascrición

DAHT Disminución de la acción de las hormonas tiroideas

TBG La  $\alpha$ -globulina transportadora de tiroxina

TPO tiroperoxidasa.

tDh la deshalogenasa tiroidea, enzima

TBG deficiencia de globulina de unión a la tiroides

SDG Semanas de gestación

TTRN Taquipnea transitoria del Recién Nacido

SDR Síndrome de Dificultad Respiratoria

OR Odds ratio

SA Silverman Anderson