



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MALFORMACIONES CONGÉNITAS ASOCIADAS A HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DE 2004

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. JORGE ANDRES CHACON REY



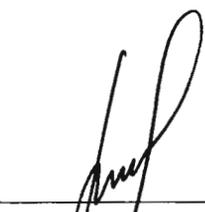
TUTOR DE TESIS: DRA. MARCELA VELA AMIEVA

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2006

**MALFORMACIONES CONGENITAS ASOCIADAS A
HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA DE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DE 2004.**

APROBACION DE TESIS



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE PEDIATRIA MÉDICA.**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
DE PRE Y POSGRADO.**



**DRA. MARCELA VELA AMIEVA
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**



**BIOL. SALVADOR GAMBOA CARDIEL
COTUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

INDICE

	Página
Resumen.....	01
Antecedentes.....	02
Justificación.....	14
Planteamiento del problema.....	15
Objetivo.....	15
Hipótesis.....	15
Diseño del estudio.....	15
Material y métodos.....	15
Análisis estadístico.....	18
Aspectos éticos.....	19
Resultados.....	19
Discusión.....	31
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35
Anexo.....	38

MALFORMACIONES CONGÈNITAS ASOCIADAS A HIPOTIROIDISMO CONGÈNITO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÌA DE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DE 2004.

Autores : Dr. Jorge Andrés Chac n Rey, Dra. Marcela Vela Amieva, Biólogo. Salvador Gamboa Cardiel

RESUMEN:

Antecedentes: La incidencia del Hipotiroidismo Congénito (HTC) en México según la literatura reciente es de 2 casos por cada 5000 recién nacidos (RN) vivos. El diagnostico temprano por medio del tamiz neonatal ha permitido mejorar la supervivencia, sin embargo, se sabe que el HTC es un defecto al nacimiento que con frecuencia se asocia con otras malformaciones, a pesar de esto en México no conocemos bien la frecuencia ni el tipo de las Malformaciones Congénitas asociadas(MC), El conocimiento del tipo de MC influirá en el desarrollo de estrategias diagnósticas, de abordaje o terapéuticas, que puedan ayudar a estos pacientes a alcanzar una mejor calidad de vida.

Objetivo: Describir la frecuencia y el tipo de malformaciones congénitas asociadas al Hipotiroidismo Congénito en niños que acudieron al INP en un periodo de 6 años y comparar dicha frecuencia con lo descrito en la literatura.

Diseño: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

Materiales y métodos: **Criterios de Inclusión:** Pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de HTC (pruebas de perfil tiroideo con TSH mayor de 4mUI/ml, T3 total menor de 72 ng/dl y T4 libre menor de 0.8 ng/dl y con gammagrama tiroideo que demuestre disgenesia tiroidea), cualquier género, cualquier edad, que asistan al INP. **Criterios de Exclusión:** Pacientes con HTC y Síndrome de Down por su conocida asociación con disfunción tiroidea transitoria, pacientes recién nacidos pretérmino con HTC y persistencia de conducto arterioso como única alteración, debido a la asociación de éste con partos pretérmino y RN de bajo peso. **Tamaño de la muestra:** La muestra será determinada por periodo de tiempo, de enero de 1999 a diciembre de 2004.

Análisis estadístico: Se realizará análisis descriptivo univariado, con medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas la información se presentará en forma de porcentajes en tablas de frecuencia y se buscará asociación entre las variables de interés por medio Chi² para un nivel de significancia menor de 0.005.

Resultados: Se revisaron 212 expedientes de pacientes con diagnostico de HTC, de los cuales 51 pacientes (24%) presentaban de forma asociada una o múltiples MC, siendo de estas las de tipo cardiaco las mas frecuentemente observadas, al igual que lo reporta la literatura, sin embargo nuestros resultados muestran un porcentaje mayor de frecuencia tanto de MC en general como de MC de tipo cardiaco.

Conclusiones: En este estudio encontramos una prevalencia de MC asociadas a HTC (24%) mucho mayor que la arrojada por una revisión sistematizada de la literatura que incluyó artículos de di por lo anterior se debe considerar la búsqueda de forma intencionada de MC en todo paciente con HTC.

1. ANTECEDENTES.

1.1 EMBIOGÉNESIS DE LA GLÁNDULA TIROIDES.

La tiroides es la primera glándula endocrina que aparece en el desarrollo del embrión humano, formándose alrededor del día 24 de gestación (Figura 1), cuando el embrión alcanza aproximadamente los 3.5 a 4 mm de largo, siendo este desarrollo dependiente del tejido endodérmico medial localizado en el piso de la faringe primitiva, descendiendo hasta su localización normal a medida que crece el embrión y la lengua (Figura 2). La glándula toma su forma definitiva alrededor de la semana 7 de gestación y la formación de coloide y de las células foliculares se encuentra a partir de la semana 10, iniciando la síntesis de T4 y de T3 a partir de la semana 12.¹⁻⁷

1.2 GENÉTICA DE LA ORGANOGÉNESIS Y FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES.

Como parte importante de la formación, maduración y crecimiento de la glándula se han encontrado 3 factores de transcripción TTF-1, TTF-2, y PAX8,^{1,3-7} los cuales a su vez influyen en la producción de hormonas tiroideas, que es la función primordial de la misma, estas tienen múltiples acciones metabólicas entre las que están incrementar el consumo de oxígeno, estimular la síntesis proteica, así como intervenir en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos, y vitaminas, siendo también importantes estimuladoras del desarrollo y crecimiento celular.¹⁻⁷

Secuencia de eventos durante el desarrollo tiroideo humano

Día 22	Engrosamiento en el piso de la faringe primitiva
26	Crecimiento y gemación del primordio tiroideo medial del piso de la faringe primitiva. La parte inferior del 4o. Arco faríngeo forma el cuerpo ultimobranquial.
28	El primordio tiroideo medial crece caudalmente y aparece la bilobulación, permanece conectado con la faringe primitiva mediante el conducto tirogloso.
32	Migración del esbozo tiroideo, aún conectado a la faringe primitiva.
33	El conducto tirogloso comienza a desaparecer.
37	El primordio tiroideo tiene 2 lóbulos, un istmo y un pedúnculo remanente, se pierde el conducto tirogloso.
44	El primordio medial se fusiona con los componentes derivados del cuerpo ultimobranquial.
48	La tiroides alcanza su posición final delante de la tráquea, por abajo del cartílago cricoides. Comienza a formar folículos tiroideos.
10-12 sem.	Se visualizan los folículos tiroideos con coloide. La tiroides es capaz de incorporar el yodo a las hormonas tiroideas.

Sura Trueba S et al. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:455.



Figura 1. Secuencia de eventos en la ontogenia de la tiroides humana.

Los mecanismos moleculares involucrados con la diferenciación celular de la tiroides no se conocen con exactitud, sin embargo se han descrito algunas mutaciones en los factores de transcripción (TTF-1, TTF-2, PAX8 y TSHR), que se han visto involucrados en el desarrollo, maduración, crecimiento y funcionalidad de dicha glándula.¹⁻⁶

1.3 IMPORTANCIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN LA ADAPTACIÓN DEL NEONATO A SU AMBIENTE.

Por lo anterior, una alteración en la producción o función de las hormonas tiroideas puede acarrear complicaciones que incluso ponen en riesgo la vida, generándose el hipotiroidismo, el cual a su vez puede ser congénito si las

alteraciones se presentan desde el momento mismo del nacimiento o cercano a este (Figura 3).

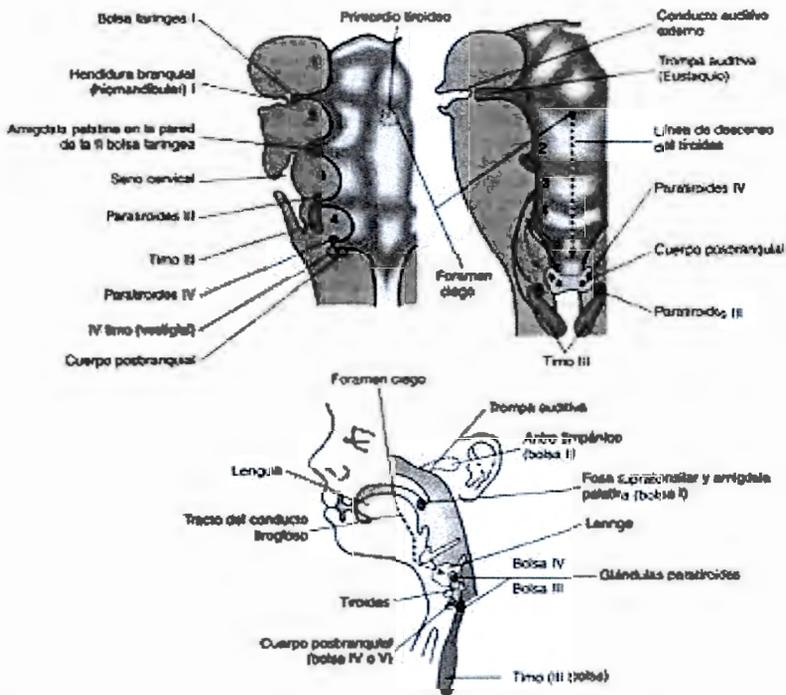


Figura 2. Esquema de la organogénesis de la tiroides.

El Hipotiroidismo Congénito (HTC) es un defecto al nacimiento que constituye una urgencia pediátrica; puesto que, cuando los pacientes no reciben tratamiento oportuno (antes de los 15 días de vida), genera consecuencias graves entre las que se destacan el retraso mental irreversible, estados hipotónicos y múltiples complicaciones de tipo neurológico secundarias a retraso en el desarrollo del sistema nervioso central, así como a crecimiento y

arborización de las neuronas de forma lenta, grados anormales de mielinización y de vascularización a nivel de sistema nervioso central.¹⁻¹⁰

La acción de las hormonas tiroideas es ampliamente conocida, y tiene que ver prácticamente con todos los órganos y sistemas del ser humano. En la figura 4 se señalan algunas de esas funciones fundamentales para la vida.



Figura 3. Paciente con hipotiroidismo congénito. Se observan los datos característicos de hernia umbilical, macroglosia, piel marmórea, hipotonía y edema palpebral, entre otros.

Principales funciones y efectos de las hormonas tiroideas

FUNCIÓN	EFEECTO
Termogénesis	↑ Glucólisis y consumo de oxígeno, síntesis de agentes desacopiantes en la grasa parda
Crecimiento y diferenciación celular	↑ Crecimiento somático, maduración del sistema nervioso, osificación epifisiaria
Sistema nervioso central	Desarrollo y maduración neuronal, modulan la velocidad de conducción-excitación
Carbohidratos	↑ Absorción y utilización de glucosa
Corazón	Efecto inotrópico y cronotrópico positivo, sinergismo con catecolaminas
Lípidos	↑ Síntesis, degradación y excreción de colesterol y ácidos biliares
Hematopoyético	Participa en la síntesis de hemoglobina
Proteínas	Anabolismo/catabolismo
Músculo	↓ Conversión de creatina a fosfocreatina
Metabolismo hidroelectrolítico	↑ Filtración glomerular y diuresis extracelular de sodio
Hipotálamo/hipófisis	Regulan la síntesis y secreción de TRH, TSH, GH, FSH, LH, PRL
Reproducción	Necesarias para la diferenciación gonadal
Tubo digestivo	Regulan la velocidad del tránsito intestinal, aumentan la absorción intestinal de vitamina B12 y ácido fólico
Vitaminas	Participan en la síntesis de vitamina A

Figura 4. Principales funciones de las hormonas tiroideas.

1.4 EPIDEMIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

La historia natural del HTC ha cambiado de forma dramática en los últimos años gracias a la incorporación de los programas de Tamiz Neonatal, los cuales consisten en la detección temprana de enfermedades congénitas en aquellos recién nacidos (RN) aparentemente sanos. Mediante el TN se sabe que la prevalencia a nivel mundial de HTC es de 2 a 3 casos por cada 10,000 RN (1:2,000 a 1:4,000), sin embargo la frecuencia varía de forma importante dependiendo de las zonas bio-geográficas así como por aspectos de tipo poblacional, ambiental (nutricional), y probablemente genéticos.^{1-7,10-11}

1.5 TIPOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

La mayoría de los casos permanentes de HTC se deben a disgenesias tiroideas, las cuales son resultantes de alguna alteración del desarrollo de la tiroides durante el periodo de la embriogénesis.^{1-7, 10, 12, 13} Dentro de este grupo de disgenesias se encuentran: 1) *Migración incompleta o aberrante del esbozo tiroideo*, lo que ocasionará una glándula ectópica sin lóbulos laterales, alteración que es conocida como **NÓDULO TIROIDEO (NT)**, siendo ésta, además, la disgenesia que más frecuentemente se encuentra predominando en los pacientes de género femenino. 2) *Diferenciación o crecimiento tiroideo defectuoso*, lo cual resulta en una **AGENESIA TIROIDEA o ATIROISIS (AT)**; la cual es la segunda en frecuencia y también con predilección por el género femenino, aunque no de una forma tan significativa como la encontrada en el Nódulo Tiroideo y 3) *Defectos en la biosíntesis de las hormonas tiroideas o dishormonogénesis con o sin bocio*, siendo éste de tipo endémico, y menos frecuentes en comparación con las 2 primeras que son de tipo esporádico^{1-7, 14} (Figura 5).

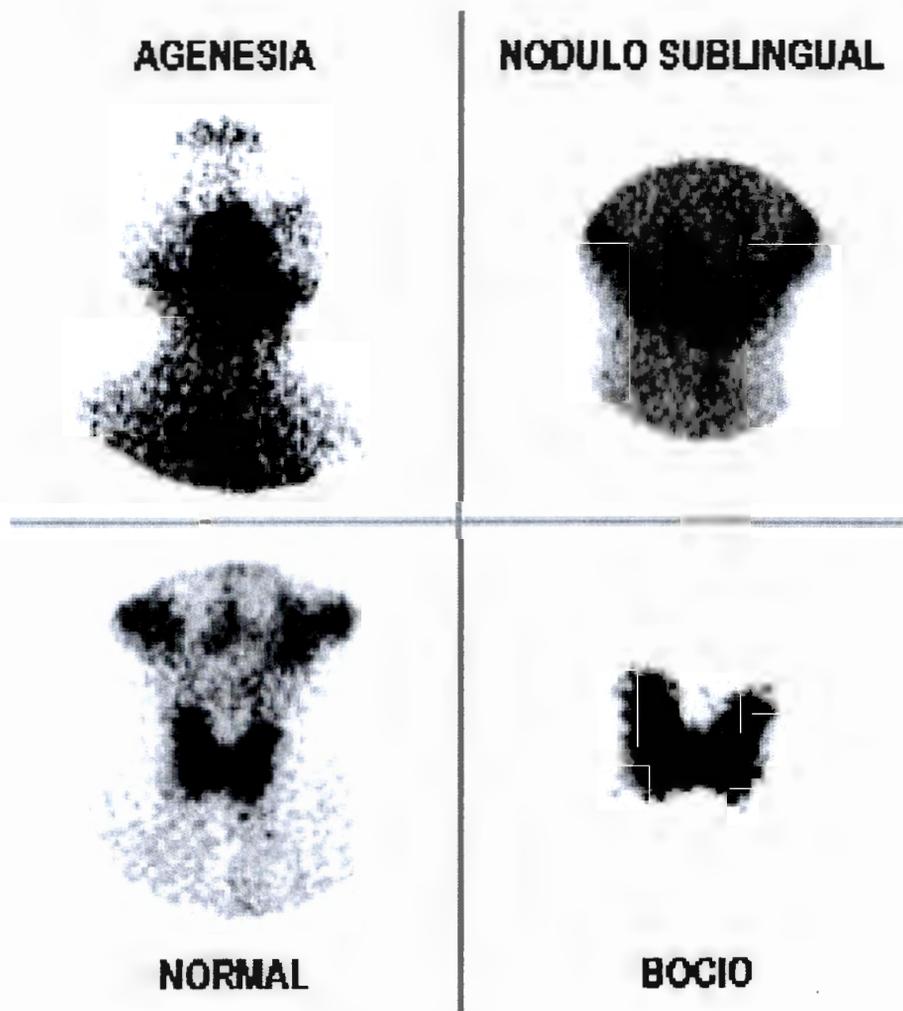


Figura 5. Imágenes gammagráficas de los diversos tipos de defectos tiroideos.

1.6 GENERALIDADES SOBRE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Los defectos al nacimiento afectan del 3 al 4% de recién nacidos vivos alrededor del mundo.^{6, 8-13,15-19, 22}

Son defectos que se generan durante la embriogénesis, proceso complejo determinado por factores genéticos y ambientales, resultado de una serie de complicados eventos moleculares, bioquímicos y físicos bien orquestados por la información genética contenida en el cigoto. El tipo de alteración morfológica dependerá de la etapa embriológica afectada.^{8,9} Por lo que es importante reconocer los periodos durante los cuales el desarrollo puede verse mermado.

El desarrollo embrionario se puede dividir en tres periodos: 1) Periodo preimplantatorio; periodo que comprende desde la ovulación, fertilización e implantación hasta la segunda semana del desarrollo. Durante esta etapa el cigoto transcurre por una serie de divisiones mitóticas, pasando por estadios de trofoblasto a blastocisto. Errores durante este periodo llevan a una pérdida del producto. 2) Periodo embrionario, periodo durante el cual ocurre la diferenciación celular para la formación de tejidos y órganos a través de la activación de genes, crecimiento celular y apoptosis. Procesos programados y secuenciados con mínima tolerancia al error, especialmente en la morfogénesis temprana a este estadio se le da el nombre de gastrulación, proceso que da lugar a tres capas germinales, ectodermo, mesodermo y endodermo las cuales darán lugar a las diversas estructuras del organismo. Al final de este periodo las principales estructuras corporales serán reconocibles. La mayoría de las malformaciones se desarrollan durante este periodo. 3) Periodo Fetal; última etapa del desarrollo que comprende desde el tercer mes de gestación hasta el

nacimiento. Ocurre la maduración de los tejidos, órganos y se genera un crecimiento corporal rápido.⁸

Los defectos al nacimiento pueden clasificarse de acuerdo a su importancia médica en defectos menores y mayores. Los defectos menores son aquellos que sólo tiene una repercusión estética, pero son importantes para la integración diagnóstica, son conocidos como variantes morfogénicas, pueden ser marcadores de un defecto pleiotrópico.^{6, 8,9}

Los defectos mayores son aquellos que afectan la función o ponen en peligro la vida del individuo.

De acuerdo a la presentación pueden clasificarse en únicos y múltiples. Los defectos únicos se subclasifican de acuerdo a su fisiopatogenia en primarios y secundarios. Los defectos primarios son las malformaciones y displasias es decir aquellos que alteran la embriogénesis e histogénesis. Las malformaciones son debidas a defectos intrínsecos que producen una morfogénesis incompleta, redundante o aberrante y afectan al 2-3% de recién nacidos vivos y como ejemplos de estas se encuentran los defectos en tubo neural, defectos en la línea media, alteraciones cardiovasculares (defectos de septo y de posición de vasos de la circulación mayor y menor). Las displasias, son desorganizaciones de la estructura celular *per se* y alteración de la organización celular dentro de un tejido, tienden a persistir o a empeorar con la edad.⁸

Los defectos secundarios son acontecimientos indirectos que afectan el desarrollo normal. Incluyen las deformaciones y las disrupciones. Las deformaciones son aquellas alteraciones morfológicas o de posición secundarias a factores extrínsecos y/o mecánicos que afectan generalmente

durante un largo periodo de tiempo. Las disrupciones son procesos destructivos que modifican o interrumpen la formación de una estructura que intrínsecamente es normal.⁹

Los defectos múltiples, son defectos estructurales menores o mayores en un individuo que pueden definir un patrón, una etiología y un pronóstico. Dentro de los defectos múltiples se encuentran los síndromes, las secuencias, las asociaciones y el espectro.^{8,9}

Un síndrome es un patrón de anomalías múltiples de expresividad variable, relacionadas a una etiología específica, que puede ser cromosómica, monogénica, teratogénica o de etiología desconocida.

Una secuencia es una cascada de eventos que se hincan por un defecto primario.

Asociación es un patrón de anomalías mayores múltiples que se presentan juntas con una frecuencia mayor a la esperada y no se puede establecer una causa consistente. Y por último el espectro que son entidades con múltiples anomalías que muestran gran variación clínica por la posibilidad de afectar todas las áreas del organismo, varían de acuerdo a su grado de severidad y expresividad.^{8,9}

1.7 HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

En la literatura mundial, se ha documentado durante las últimas décadas, la presencia de otros defectos al nacimiento asociados a HTC con una frecuencia importante, sobresaliendo los defectos de tipo cardiaco, seguidos de las malformaciones gastrointestinales, llevando esto a considerar la investigación

de dichas asociaciones para entender las implicaciones etiológicas del HTC.⁸⁻²²

La explicación de por qué es mayor la frecuencia de malformaciones congénitas (MC) en los niños con HTC no se conoce con precisión, sin embargo, parece señalar un componente genético, que produce trastorno muy temprano en las primeras etapas del desarrollo embrionario con repercusiones en diferentes órganos y estructuras.^{1, 2, 7, 8-22} Lorey F. y cols.,² abordaron el HTC desde un punto de vista netamente epidemiológico, confirmando la mayor frecuencia del HTC en el género femenino y más aún en poblaciones hispanas.

Los estudios encontrados y revisados en la literatura mundial que estudian la relación o asociación del HTC con otras MC, varían en su aproximación. Así, Jaruratanasirikul S. y cols.,²⁰ abordan la asociación de HC, con anomalías congénitas gastrointestinales y la presencia de Síndrome de Down en un estudio realizado en Tailandia de enero de 1991 a diciembre de 1996, encontrando una importante relación de las 3 variables, que alcanza un 17% de la población estudiada.

La asociación de HTC y MC de forma concomitante ha sido estudiado alrededor del mundo, como es el caso de Lazarus J y cols. (1988, Wales), Oakley G y cols. (1998, Escocia), Fernhoff P y cols. (1987, Atlanta), Olivieri A y el grupo de estudio de HTC (2002, Italia), Devos C y cols. (1999, Québec), Grant B y cols. (1988, Inglaterra), el New England Congenital Hypothyroidism Collaborative (1988, Inglaterra), Chaos T y cols. (1997, Taiwán), Bamforth J y cols. (1986, Inglaterra), Rosenthal M y cols. (1988 Inglaterra), Siebner R y cols. (1992, Israel), Roberts H y cols. (1997, USA), Kreisner E y cols. (2005, Brasil) encontrando en todos ellos una relación que va desde el 5.4% al 18%, siendo

estos valores mayores que los encontrados en la población general o sin HTC (ver tabla 1).

Las malformaciones congénitas que se encuentran con mayor frecuencia en los diferentes estudios son las de tipo cardiaco, seguidas por las de tubo digestivo, sin restar importancia a las de SNC, línea media, alteraciones óseas, oftálmicas y renales, que se encuentran en menor frecuencia pero que aún así son mayores que en la población general.

Como se muestra en la tabla 2, de las asociaciones encontradas en los estudios mencionados en los pacientes HTC y MC de tipo cardiaco, se encuentran con mayor frecuencia los defectos septales (CIA-CIV); seguidos por la estenosis de arterias pulmonares. En relación con las malformaciones gastrointestinales las atresias intestinales (duodenal, anal) son los más frecuentes, seguidos por las fístulas traqueo - esofágicas y la enfermedad de Hirschprung. A nivel de SNC se ha reportado la asociación del HTC con microcefalia e hidrocefalia, entre otras no especificadas por los autores. Dentro de las malformaciones a nivel oftálmico se reporta el glaucoma congénito, los defectos septo-orbitarios, así como defectos de refracción congénitos, exoftalmos, microftalmos y otros no especificados. Por lo que toca al sistema genito-urinario se reportaron asociadas las valvas uretrales, la obstrucción vesico-pélvica y uretero-vesicales, en cuanto a sistema óseo, los autores reportan las displasias de cadera, la osteogénesis imperfecta, aracnodactilia contractural y sindactilia. De los defectos de línea media se ha reportado la asociación con labio y paladar hendido, meningocele y mielomeningocele.

Dentro de la clasificación de otros, se encuentran algunos Síndromes asociados como el de Rubéola congénita, Prune-Belly, Beckwith Wiedemann,

asociación VATER, Síndrome de Pierre Robin, Síndrome de Williams, deficiencias enzimáticas, Síndrome de bebé Colodión, entre otros.^{11, 16, 19, 21, 23}

Es importante mencionar y recalcar que de acuerdo con lo descrito en la literatura, las principales asociaciones encontradas tienen mayor frecuencia que las malformaciones encontradas en la población general, incluyendo en ésta a los pacientes con Síndrome de Down, en la que según los autores ya mencionados⁸⁻²² se alcanza de un 2 a un 4% de riesgo dependiendo del sitio del estudio, y del registro con el que se comparan, mientras que el riesgo encontrado para los pacientes con HTC en las mismas regiones es mayor, incluso alcanzando el doble del valor para la población general.

En México, el abordaje del HTC ha sido encaminado principalmente a la detección y manejo temprano a partir de la realización del TN, con esto, se ha logrado variar la historia natural de este padecimiento, ya que a partir de 1988 su realización se hizo de carácter obligatorio para todos los centros de atención materno infantil, hasta la fecha se han tamizado más de 6 millones de RN, detectándose a más de 2,000 pacientes en la República Mexicana.⁷

2. JUSTIFICACIÓN

La incidencia del Hipotiroidismo Congénito (HTC) en México según la literatura reciente es de 2 casos por cada 5000 recién nacidos (RN) vivos. El diagnóstico temprano por medio del TN ha permitido mejorar la supervivencia, sin embargo, se sabe que el HTC es un defecto al nacimiento que con frecuencia se asocia con otras malformaciones, a pesar de esto en México no conocemos bien la frecuencia ni el tipo de las Malformaciones Congénitas asociadas (MC). El conocimiento del tipo de MC influirá en el desarrollo de estrategias

diagnósticas, de abordaje o terapéuticas, que puedan ayudar a estos pacientes a alcanzar una mejor calidad de vida.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La asociación de MC con HTC en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es similar en frecuencia y tipo de malformaciones a las descritas en otras series?

4. OBJETIVO

Describir la frecuencia y el tipo de malformaciones congénitas asociadas al Hipotiroidismo congénito en niños que acudieron al INP, de enero de 1999 a diciembre de 2004.

5. HIPÓTESIS

1. Existirá una frecuencia mayor de malformaciones congénitas en pacientes con hipotiroidismo congénito que la reportada de 3% para la población general.
2. La frecuencia de malformaciones congénitas asociadas al hipotiroidismo congénito debe ser similar a la descrita en la literatura.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal, retrospectiva y descriptiva.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Revisión de la literatura. Se realizó una revisión sistemática de todos los artículos científicos indexados, utilizando los términos hipotiroidismo congénito, y malformaciones congénitas, de los últimos 20 años.

7.2 Universo: Pacientes pediátricos atendidos en el INP en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre de 2004 con diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito.

7.3 Criterios de Inclusión:

Pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado (pruebas de perfil tiroideo con TSH mayor de $4\mu\text{UI/ml}$, T3 total menor de 72 ng/dl, T4 libre menor de 0.8 ng/dl y con gammagrama tiroideo característico) de HTC, cualquier género, cualquier edad, que asistan al INP.

7.4 Criterios de Exclusión:

Pacientes con hipotiroidismo y Síndrome de Down por su conocida asociación con disfunción tiroidea transitoria, pacientes RN pretérminos con HTC y persistencia de conducto arterioso como única alteración, debido a la asociación de éste con partos pretérmino y RN de bajo peso.

7.5 Definición de las variables

Edad del paciente: tiempo de vida al momento del diagnóstico o de inicio de tratamiento será dada en meses.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Edad Materna: Tiempo de vida de la madre en el momento del nacimiento de su hijo, dado en años.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Sexo: Características fenotípicas las cuales se pueden dividir en femeninas y masculinas y son propias de cada individuo.

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Gesta: Número de hijo nacido, producto de la gestación, al cual corresponde el paciente en estudio, se da en número.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Edad Gestacional: Tiempo de duración de la gestación, al momento del nacimiento del paciente en estudio, se da en semanas.

Tipo de Variable: Cuantitativa discreta

Enfermedad tiroidea en la Madre: La condición patológica de la glándula tiroides, pudiendo ser hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis.

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Hipotiroidismo Congénito: Se trata de pacientes que manifiestan de forma clínica todas o algunas de las siguientes características:

Hernia umbilical: Protrusión del intestino y/o el peritoneo a través de una zona debilitada de la pared abdominal alrededor del ombligo.

Ictericia prolongada: Coloración amarillenta de la piel, mucosas y conjuntivas causada por cifras de bilirrubina en sangre superiores a 3mg/dl y por un tiempo mayor a 14 días.

Piel seca: Resequedad de la piel.

Estreñimiento: Dificultad en la eliminación de las heces o emisión incompleta e infrecuente de heces anormalmente duras.

Facies tosca: Expresión o aspecto de la cara característico, con pérdida de trazos finos y bien definidos.

Llanto ronco: Tono de voz grueso y característico.

Fontanela posterior amplia: Espacio cubierto por una membrana fuerte entre los huesos del cráneo del lactante. La posterior se debe cerrar 2 meses después del nacimiento y su tamaño no debe ser mayor de 1.5 cm. x 1.5 cm.

Edema: Acúmulo anormal de líquido en los espacios intersticiales, saco pericárdico, espacio intrapleural, cavidad peritoneal o cápsulas articulares.

Macroglosia: Tamaño excesivo de la lengua que puede ocupar por completo la cavidad oral.

Somnolencia: Estado de sueño o de adormecimiento.

Hipotonía: Resistencia menor a la normal para la realización de movimientos de una articulación.

Ingesta lenta: Aumento en el tiempo requerido para la alimentación, por dificultad para tragar o por baja capacidad de succión.

Hipotermia: Estado anormal y peligroso caracterizado por que la temperatura corporal desciende por debajo de los 36° C.

Aunadas a la presencia de Tamiz Neonatal sospechoso o confirmatorio, con pruebas de función tiroidea alteradas que confirmen el diagnóstico, o a la presencia de gammagrama tiroideo que demuestre disgenesia tiroidea, así

mismo a quienes sin tener las manifestaciones clínicas referidas tenga positivos los estudios de laboratorio descritos y/o gammagrama tiroideo.^{1-5,7}

Tipo de Variable: Cualitativa Nominal dicotómica

Malformación Congénita: Se considerará a los diagnósticos que refieran defectos estructurales y/o funcionales referentes a malformación detectada al nacimiento de tipo cardiaco, gastrointestinal, renal, genitourinario, oftálmico, óseo, de sistema nervioso central, de línea media, y de columna vertebral, descritos en el expediente clínico y confirmado por el servicio correspondiente, por los hallazgos clínicos, de laboratorio y/o gabinete.

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Las MC que se encuentren en este estudio se agruparán en las siguientes categorías: 1 Malformaciones congénitas únicas, 2. Malformaciones congénitas múltiples, 3. Síndromes y enfermedades y 4. Otras.

7.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra será determinada por periodo de tiempo de enero de 1999 a diciembre de 2004.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará análisis descriptivo univariado, con medidas de tendencia central y dispersión, por medio de estadística paramétrica en caso de distribución Gaussiana: promedio, DS, rangos y para distribución no normal: media, moda y cuartiles. Para las variables cualitativas la información se presentará en forma de porcentajes en tablas de prevalencia y se buscará asociación entre las variables de interés por medio χ^2 para un nivel de significancia menor de 0.005.

9. ASPECTOS ÈTICOS

Se mantendrá completa confidencialidad de la identidad del paciente, y sus datos clínicos serán utilizados para publicaciones o presentaciones científicas.

10. RESULTADOS

De la revisión de la literatura, se encontraron 14 artículos, de diversos países, buscando la frecuencia de dicha asociación, y la descripción de sus características. La serie más pequeña comprendió el estudio de 34 pacientes, y la mayor comprendió a 1538 niños. El total de los pacientes estudiados en dichas series fue de 5038 (Tabla 1). En esos estudios, la menor frecuencia encontrada de asociación entre hipotiroidismo y otras malformaciones congénitas fue de 5.2% (Devos C y Cols 1999)¹⁷ y la mayor fue de 19% (Fernhoff P y Cols 1987).⁹

En la Tabla 2, se pueden observar de manera desglosada el tipo de malformaciones congénitas asociadas encontradas en las diversas series, clasificadas por grupos: cardíacas, digestivas, del sistema nervioso central, óseas, de línea media, oftálmicas, genitourinarias, renales, genitales y otras.

En nuestro estudio, logramos analizar un total de 212 registros de niños atendidos en el INP, todos con diagnóstico confirmado de HTC en un periodo de 6 años (1999-2004).

Tabla 1. Autores con el número de pacientes con HTC y el número de pacientes con Malformaciones asociadas.

Autor y año	Pacientes con Hipotiroidismo congénito	Pacientes Hipotiroideos con Malformaciones congénitas	Porcentaje de pacientes HTC con MC
1. Bamforth J y Cols 1986 ¹⁰	34	6	17.6%
2. Fernhoff P y Cols 1987 ⁹	100	19	19%
3. Grant B y Cols 1988 ¹¹	493	36	7.3%
4. New England congenital hypothyroidism Collaborative 1988 ¹⁹	297	20	6.7%
5. Rosenthal M y Cols 1988 ¹³	100	7	7%
6. Lazarus J y Cols 1988 ²²	1538	123	7.9%
7. Siebner y Cols 1992 ¹⁴	243	38	15.6%
8. Roberts H y Cols 1997 ⁸	84	7	8.3%
9. Chao T y Cols 1997 ¹⁶	120	14	11.6%
10. Jaruratanasirikul y Cols 1998 ²⁰	112	11	9.8%
11. Oakley G y Cols 1998 ²¹	224	12	5.4%
12. Devos C y Cols 1999 ¹⁷	230	12	5.2%
13. Olivieri A y Cols 2002 ¹⁸	1387	115	8.2%
14. Kreisner y Cols 2005 ¹²	76	10	13%
Total	5038	430	

Tabla 2. Autor, pacientes con Hipotiroidismo y Malformaciones congénitas y sistema afectado.

Autor y año	Hipotiroides con Malformaciones congénitas	Cardiacas	Digestiva	SNC	Óseas	Línea media	Oftálmicas	Genito-uritarias	Renales	Genitales	Otras
Bamforth J y Cols 1986 ¹⁰	6	2	0	1	0	3	0	0	0	0	0
Fernhoff P y Cols 1987 ⁹	19	12	5	0	0	0	0	2	0	0	0
Grant B y Cols 1988 ¹¹	36	6	3	1	7	6	2	0	5	0	6
New England congenital hypothyroidism Collaborative 1988 ¹⁹	20	7	1	3	4	0	0	0	0	0	5
Rosenthal M y Cols 1988 ¹³	7	3	0	1	0	2	0	0	1	0	0
Lazarus J y Cols 1988 ²²	123	35+**3	27	15	9	8	12	7	5	2	0
Siebner y Cols 1992 ¹⁴	38	14	2	2	8	3	0	5	1	0	3
Roberts H y Cols 1997 ⁸	7	1	0	1	1	1	0	2	0	0	1
Chao T y Cols 1997 ¹⁶	14	2	4	5	0	2	1	0	0	0	0
Jaruratanasirikul y Cols 1998 ²⁰	11	1+1*	9	0	0	0	0	1	0	0	0
Oakley G y Cols 1998 ²¹	12	4	0	0	0	2	0	0	0	0	6
Devos C y Cols 1999 ¹⁷	12	7	0	0	0	0	2	0	0	0	3
Olivieri A y Cols 2002 ¹⁸	115	66	7	12	12	6	6	5	0	0	0
Kreisner y Cols 2005 ¹²	10	8	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Total	430	172	58	41	41	35	23	22	12	2	24

* CIA asociada a ano imperforado.

** 2 CIV + uréteres ectópicos, 1 estenosis de la pulmonar + ano imperforado

Nuestra población estudiada presentó los siguientes datos demográficos: la edad promedio de las madres fue de 26 años (con un mínimo de 14 y un máximo de 44), presentaron 2.17 gestas promedio (con un mínimo de 1 y un máximo de 8) y la edad de gestación promedio fue de 39 semanas (con un mínimo de 29 y un máximo de 42). En cuanto al tipo de parto registrado, 94 (44%) fueron cesáreas y 118 (56%) fueron partos eutócicos; en relación al sexo de los pacientes 153 (72%) fueron femeninos y 59 (28%) masculinos. El peso y la talla promedio de los pacientes fue de 3,183 gramos (con un mínimo de 1,000 y un máximo de 5,000) y 49.64 cm. (con un mínimo de 40 y un máximo de 56 años), respectivamente.

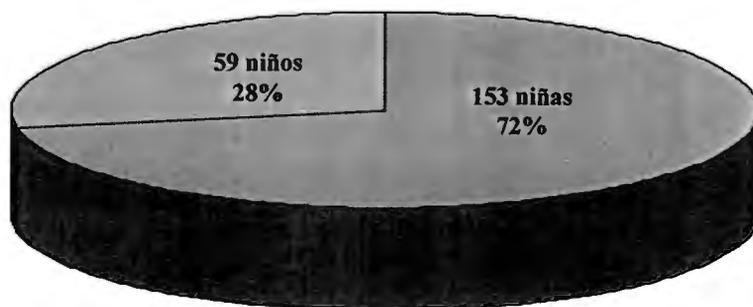


Figura 6. Distribución de los pacientes hipotiroideos por sexo. Se observa una franca predominancia femenina.

Los datos clínicos de hipotiroidismo congénito que presentaron los pacientes de la población analizada se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Datos clínicos característicos de hipotiroidismo congénito encontrados en la población estudiada.

n = 212

Manifestación clínica	Porcentaje
Hernia umbilical	167 (79 %)
Llanto ronco	145 (68 %)
Ictericia	137 (65 %)
Estreñimiento	132 (62 %)
Macroglosia	119 (56 %)
Hipoactivo	105 (50 %)
Piel seca	99 (47 %)
Fontanela posterior amplia	75 (35 %)
Facies típica	73 (34 %)
Edema	69 (33 %)
Hipotermia	59 (28 %)
Lenta ingesta	53 (25 %)
Hipotonía	43 (20 %)
Somnolencia	21 (10 %)
Cianosis peribucal	21 (10 %)
Soplo precordial	16 (8 %)
Luxación congénita de cadera	10 (5 %)
Dificultad respiratoria	9 (4 %)

En la tabla 4 se muestran los resultados de las variables demográficas, bioquímicas, clínicas y etiológicas del grupo con HTC y el de HTC más MC asociadas.

Tabla 4. Variables demográficas y bioquímicas de la población en estudio.

n = 212

	Casos con HTC	Casos con HTC + MC	p
	161 (76%)	51 (24%)	
Edad promedio de la madre (años)	25.51	25.98	0.6628
Número de gesta promedio	2.18	2.14	0.8476
Edad gestacional promedio (semanas)	38.93	38.77	0.5645
Parto eutócico	93 (58%)	23 (45%)	0.3741
Parto por cesárea	68 (42%)	28 (55%)	0.3489
Sexo masculino	42 (26%)	17 (33%)	0.8242
Sexo femenino	119 (74%)	34 (67%)	0.5565
Peso promedio (gramos)	3227	3053	0.0659
Talla promedio (centímetros)	49.75	49.30	0.2759
Valor promedio de T3T (ng/dl)	73.6966	58.1471	0.0875
Valor promedio de T4T (mg/dl)	3.4080	2.6822	0.4823
Valor promedio de tiroglobulina (ng/dl)	100.5236	72.5242	0.1749
Valor promedio de T3L (pg/ml)	2.4077	1.8783	0.3695
Valor promedio de T4L (ng/ml)	0.4494	0.4200	0.7556
Valor promedio de TSH (en μ UI/ml)	99.1882	84.6216	0.2125

En la tabla 5 se muestran los diferentes tipos de HTC encontrado en la población estudiada. Llama la atención el hecho de que en el grupo de pacientes con HTC, la primera causa etiológica que originó el hipotiroidismo congénito es la ectopia tiroidea por nódulo sublingual (54.04%), en cambio en el grupo de HTC más otra malformación congénita, la causa etiológica más

frecuentemente encontrada fue la agenesia tiroidea (47.06%). En un número importante de los pacientes, dado que no se pudo realizar la gammagrafía, no existe un diagnóstico etiológico específico. También llama la atención que en este grupo de pacientes no encontramos ningún caso de dishormonogénesis. En la tabla 6 se pueden ver los resultados de las variables clínicas estudiadas en los dos grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en dichas variables clínicas.

Tabla 5. Variables etiológicas de la población en estudio

n = 212

	Casos con HTC	Casos con HTC + MC	p
N	161	51	
Nódulo sublingual	87 (54.04%)	17 (33.33%)	0.1947
Agenesia	54 (33.54%)	24 (47.06%)	0.3767
Sin diagnóstico etiológico	19 (11.80%)	9 (17.65%)	0.8665
Bocio	1 (0.62%)	1 (1.96%)	0.0001
Dishormonogénesis	0	0	

En las tablas 7a y 7b se muestran el número y tipos de malformaciones congénitas detectadas, dependiendo del universo o tipo de población en estudio. En esta muestra, 51 (24%) pacientes presentaron una o más malformaciones siendo 34 (67%) de ellos del sexo femenino y 17 (33%) masculinos. Los valores de TSH de perfil tiroideo de esta población en especial estuvieron por arriba de las 50 $\mu\text{UI/ml}$ a excepción de 5 pacientes.

Tabla 6. Variables clínicas de la población en estudio.

n = 212

	Casos con HTC	Casos con HTC + MC	p
n	161	51	
Facies típica	55 (34%)	18 (35%)	0.8348
Fontanela posterior amplia	56 (35%)	19 (37%)	0.9045
Ictericia	109 (68%)	28 (55%)	0.2861
Edema	50 (31%)	19 (37%)	0.8513
Macroglosia	86 (53%)	33 (65%)	0.3295
Llanto ronco	110 (68%)	35 (69%)	0.9221
Somnolencia	15 (9%)	6 (12%)	0.5472
Hipotermia	46 (29%)	13 (25%)	0.9473
Piel seca	78 (48%)	21 (41%)	0.7456
Hipotonía	32 (20%)	11 (22%)	0.7710
Hipoactivo	81 (50%)	24 (47%)	0.9794
Estreñimiento	100 (62%)	32 (63%)	0.9141
Hernia umbilical	121 (75%)	46 (90%)	0.0551
Dificultad respiratoria	4 (2%)	5 (10%)	0.3787
Lenta ingesta	37 (23%)	16 (31%)	0.7868
Cianosis peribucal	15 (9%)	6 (12%)	0.5472
Soplo precordial	3 (2%)	13 (25%)	0.9236
Luxación congénita de cadera	9 (6%)	1 (2%)	0.0334

Tabla 7a. Población en estudio.

n = 212

Malformación congénita	Porcentaje
MC Cardiacas	27 (12.74 %)
MC del Sistema Óseo	6 (2.83 %)
MC Oftálmicas	6 (2.83 %)
MC del Sistema Nervioso Central	3 (1.41 %)
MC del Tubo Digestivo	3 (1.41 %)
MC de línea media*	3 (1.41 %)
MC del Sistema Genito – Urinario	2 (0.95 %)
MC Renales	1 (0.47 %)
MC de Columna vertebral	0

* (Labio y paladar hendido, encefalocele, mielomeningocele)

Tabla 7b. Población en estudio con MC asociada

n = 51

Malformación congénita	Porcentaje
MC Cardiacas	27 (53 %)
MC del Sistema Óseo	6 (12 %)
MC Oftálmicas	6 (12 %)
MC del Sistema Nervioso Central	3 (5.9 %)
MC del Tubo Digestivo	3 (5.9 %)
MC de línea media*	3 (5.9 %)
MC del Sistema Genito – Urinario	2 (3.9 %)
MC Renales	1 (2 %)
MC de Columna vertebral	0

* (Labio y paladar hendido, encefalocele, mielomeningocele)

Por último, las malformaciones que se encontraron se desglosan por categorías en las tablas 8a, 8b, 8c y 8d.

Tabla 8a. Malformaciones congénitas únicas

Tipo de malformación congénita	Nombre de malformación congénita detectada	Total
MC del S. N. Central	Agenesia fronto parietal (Plagiocefalea)	1
	Hidrocefalia	1
MC Cardiacas	Comunicación interauricular	4
	Comunicación interventricular	1
	Estenosis pulmonar	2
	Persistencia al conducto arterioso	8
MC Oftálmicas	Afec. III y VI par, Ptosis congénito derecha	1
	Catarata bilateral congénita	1
	Estrabismo	2
	Endotropía	1
MC del S. Óseo	Asimetría de miembros pélvicos, acortamiento izq.	1
	Dientes neonatales	1
	Displasia craneo fronto nasal	1
	Luxación congénita, cadera bilateral	1
	Pie equino varo	1
MC del S. Genito-Urinario	Criptorquidia	1
	Fimosis	1
MC de Línea Media	Disrafia lumbosacra	1
	TOTAL	30

Tabla 8b. Malformaciones congénitas múltiples

Tipo de malformación congénita	Nombre de malformación congénita detectada	Total
MC Cardiacas	Comunicación interauricular - Comunicación interventricular	1
MC Cardiacas	Comunicación interauricular - Persistencia al conducto arterioso - Insuficiencia tricúspide	1
MC Cardiacas - Oftálmicas	Comunicación interventricular – Estrabismo	1
MC Oftálmicas - Cardiacas	Estrabismo - Persistencia al conducto arterioso	1
MC Cardiacas	Estenosis pulmonar - Persistencia al conducto arterioso	1
MC Oftálmicas - Otras	Estrabismo - Microtia derecha	1
MC de Línea Media – Cardiacas - Renales	Frenillo lingual – Comunicación interauricular - Acidosis tubular renal	1
MC Cardiacas - S. Óseo	Fístula recto vestibular – Dextrocardia - Hemivértabras torácica y cervical	1
MC Cardiacas - Tubo Digestivo	Hipertensión tónica – Hemangio endotelioma hepático	1
MC Cardiacas	Insuficiencia tricúspide - Comunicación interauricular	1
MC de Línea Media – Cardiacas	Labio y paladar hendido - Comunicación interauricular	1
MC del S. N. Central – Cardiacas	Midriasis congénita - Persistencia al conducto arterioso	1
	TOTAL	12

Tabla 8c. Síndromes y enfermedades.

Síndromes y enfermedades	Total
Sx. Cushing, Adenoma hipofisiario	1
Osteodistrófia de Albright	1
Enfermedad de Hirschprung – Diástasis rectal	1
Secuencia Pierre Robin - Labio y paladar hendido	1
Sx. Beckwith-Wiedeman - Persistencia al conducto arterioso	1
Enfermedad de Hirschprung - Persistencia al conducto arterioso	1
Enfermedad de Hodgkin – Paladar hendido bilateral - Quiste dermoide	1
TOTAL	7

Tabla 8d. Otras clasificaciones.

Otras	Total
Hemangiomas faciales	1
Microtia derecha	1
TOTAL	2

11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El HTC en México es mucho más frecuente que en otros países, y en la mayoría de los casos se debe a que la glándula tiroides no se forma de manera adecuada, llevando a ectopia o agenesia. También sabemos que el correcto funcionamiento de la tiroides es fundamental para el desarrollo cerebral de los niños, y que la consecuencia del hipotiroidismo es el retraso mental. De aquí la importancia de tratar de conocer más a fondo el mecanismo de origen de las malformaciones tiroideas. Se sabe que la embriogénesis de la glándula tiroides es un proceso muy complejo, que involucra desde el estado nutricional de la madre hasta la intervención de diversos genes y factores postgenómicos, y en la actualidad ya se han dilucidado algunos de los mecanismos moleculares que intervienen en la organogénesis tiroidea.

Las teorías modernas de embriogénesis tiroidea señalan hacia “vías comunes” de formación del embrión, esto es, la formación de la tiroides va “ligada” a la formación de otras estructuras especialmente de línea media.

Desde tiempo atrás se conoce la “comorbilidad” del hipotiroidismo (por ectopia o agenesia) con otras malformaciones, -simples y complejas-¹⁰⁻²⁵, sin embargo en México no existe un registro que señale claramente cuales son las malformaciones más frecuentemente presentes en los pacientes hipotiroideos.

En México, desde que se inició el programa de Tamiz Neonatal en 1989⁷, es la primera vez en que se trata de conocer la tasa de prevalencia de MC asociadas específicamente con una población de pacientes con HTC.

En este trabajo, la relación que se obtuvo de MC asociadas a HTC fue de 24% (51 de 212) de la población estudiada, es decir, de 5% a 18.8% mayor que en la literatura revisada¹⁰⁻²⁴ (5.2 a 19%), lo que significa que 1 de cada 4 niños

que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría con HTC tienen una o más MC asociadas, siendo esta relación mayor también que la reportada para la población general sana (3 a 4%)⁸.

Las MC más frecuentemente asociadas al HTC en esta muestra fueron las de tipo cardíaco, mismas que se documentaron en 27 pacientes (12.74%). Estos resultados concuerdan con los datos obtenidos por otros autores de varios países, que señalan también a los trastornos cardíacos como principal comorbilidad de las malformaciones tiroideas. Este último dato es importante para el Pediatra y para el Médico de primer contacto puesto que enfatiza que es imprescindible revisar a los pacientes de forma integral, con énfasis en una muy buena auscultación cardíaca.

Si un paciente con HTC, a pesar de haber sido detectado mediante el tamiz neonatal en forma oportuna y de recibir la terapia de sustitución hormonal, no es revisado integralmente, se corre el riesgo de subdiagnosticar otras malformaciones graves que pueden conducir también a discapacidad severa e incluso a la muerte¹⁰⁻²⁴.

Después de las malformaciones cardíacas, en este estudio destacaron las del sistema óseo (2,8%) y las oftálmicas (2,8%). Estos resultados son diferentes a los referidos por otros autores¹⁰⁻²⁴, que refieren en sus reportes a las malformaciones digestivas y del sistema nervioso central como las más frecuentes, después de las cardíacas. Si esta discordancia es real (esto es que la población de niños hipotiroideos mexicanos tiene un comportamiento distinto a los de otros lugares), o si es de alguna manera "ficticia" (esto es, que también en el INP se subdiagnostican a las malformaciones digestivas y del sistema nervioso coexistentes), será objeto de otro estudio de nuestro grupo.

Documentados en estudios previos, sabemos que en México es más frecuente el HTC secundario a ectopia tiroidea (nódulos) que el secundario a agenesia⁷. En esta muestra corroboramos dicho comportamiento, puesto que encontramos 54% de casos de ectopias vs. 33% de agenesias tiroideas de los 212 HTC, sin embargo llama poderosamente la atención que los niños que presentaron malformaciones congénitas asociadas, fueron principalmente aquellos que pertenecen al grupo de las agenesias tiroideas (47%), a diferencia de los del grupo de nódulo sublingual (33%), por lo que nosotros recomendamos que a todo niño con agenesia tiroidea se le busquen de manera intencionada otras malformaciones, especialmente cardíacas.

En este estudio se incluyeron solo aquellos pacientes que cumplieron los criterios de diagnóstico confirmado de hipotiroidismo congénito, como los son las pruebas serológicas así como los estudios de imaginología, descartándose aquellos pacientes que no cumplían estos parámetros, así como aquellos con alteraciones cromosómicas y síndrome de Down, por su conocida asociación con malformaciones congénitas.

Por otro lado, también resaltamos que la predominancia femenina en el HTC es un hecho conocido^{1-5,7}, y que se corrobora en este estudio puesto que del grupo total de HTC, 72% fueron niñas y 28% niños (2.6:1); sin embargo nadie hasta el momento ha podido dar una explicación contundente sobre este fenómeno.

Finalmente, se señala que desde el punto de vista demográfico (edad de las madres, peso al nacimiento, edad gestacional, tipo de parto, etc.) y bioquímicas no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la población con hipotiroidismo congénito con y sin malformaciones asociadas.

12. CONCLUSIONES

- En este estudio encontramos una prevalencia de MC asociadas a HTC (24%) mucho mayor que la arrojada por una revisión sistematizada de la literatura que incluyó artículos de diferentes países que reportan prevalencias que van de 5.4 a 18%.
- Veinticuatro por ciento de los pacientes con HTC que acuden al INP presentan alguna malformación asociada.
- Las MC cardíacas son las más frecuentemente asociadas con el HTC, en los pacientes atendidos en el INP.
- El HTC en el INP se debe principalmente a ectopia y en segundo lugar a agenesia tiroidea.
- Los pacientes con HTC secundario a agenesia tiroidea, son los que presentan con mayor frecuencia coexistencia con otras MC.
- Se debe buscar y descartar de manera intencionada la presencia de MC en todo paciente con HTC.
- En toda niña con MC hay que sospechar también la presencia de HTC.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Foley T. Hypothyroidism. *Pediatrics in Review* 2004; 25:292-298.
2. Lorey F, Cunningham G. Birth prevalence of primary congenital hypothyroidism by sex and ethnicity. *H Biol* 1992; 64:531-538.
3. Rudolph C, Rudolph A, Hostetter M y Cols. *Rudolph's Pediatrics*. Ed 21, McGraw-Hill. México 2003 Pp 2065-2070.
4. Larsen P, Kronenberg H y Cols. *Williams Textbook of Endocrinology*. Ed 10, Saunders. Mexico 2003 Pp 331-373.
5. Berham R.E y Cols. *Nelson Tratado de Pediatría Vol. II ED. 16, Et.al.* McGraw-Hill. México 2001
6. Moore K y Cols. *Embriología Clínica Edición 6ª*, McGraw-Hill. México 1999 Pp 243-245
7. Vela M, Gamboa S, Pérez M, Ortiz J, González C, Ortega V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Pública de México* 2004; 46:141-148.
8. Clayton-Smith y Cols. *Principles and Practice of Medical Genetics*, Edición 2, McGraw-Hill. Mexico 1999. Pp 383-388.
9. Hobbs C, Cleves M, Simmons C. Genetic Epidemiology and Congenital Malformations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:315-320.
10. Roberts H, Moore C, Fernhoff P, Brown A, Khoury M. Population Study of Congenital Hypothyroidism and Associated Birth Defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Gen* 1997; 71:29-32.
11. Fernhoff P, Brown A, Elsas L. Congenital Hypothyroidism: Increased Risk of Neonatal Morbidity Results in Delayed Treatment. *Lancet* 1987; 1:490-491.
12. Bamforth JS, Hughes I, Lazarus J, John R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1986; 61:608-609.
13. Grant DB, Smith I. Survey of neonatal screening for primary hypothyroidism in England, Wales and Northern Ireland 1982-1984. *Br Med J* 1988; 296:1355-1358.

14. Kreisner E, Camargo E, Gross J. High Prevalence of Extrathyroid Malformations in a Cohort of Brazilian Patients with Permanent Primary Congenital Hypothyroidism. *Thyroid* 2005; 15:166-170.
15. Rossenthal M, Addison GM, Price DA. Congenital hypothyroidism: Increased incidence in Asian families. *Arch Dis Child* 1988; 63:790-793.
16. Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet* 1992; 44:57-60.
17. Cassio A, Tato L, Colli C, Spoletini E, Constantini E, Caciari E. Incidence of congenital malformations in congenital hypothyroidism. *Screening* 1994; 3:125-130.
18. Chao T, Wang JR, Hwang B. Congenital hypothyroidism and concomitant anomalies. *J Pediatr Endocrinol metab* 1997; 10:217-221.
19. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2502-2506.
20. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo R, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, The Study-Group for Congenital Hypothyroidism. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian registry for congenital hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:557-562.
21. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Congenital concomitants of infantile hypothyroidism. *J Pediatr* 1988; 12:244-247.
22. Jaruratanasirikul S, Patarakijvanich N, Patanapisamsak. The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal anomalies in Down's syndrome infants. *J Ped Endocrinol & Metab* 1998; 11:241-246.
23. Oakley G, Muir T, Ray M, Girdwood R, Kennedy R. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr* 1998; 132:726-730.
24. Lazarus J, Hughes A. Congenital abnormalities and congenital hypothyroidism. *Lancet* 1998; 2: 52.

25. Kurtoglu S, Caksen H, Erdogan R. Collodion Baby with Congenital Hypothyroidism: A patient Report and Review of the Literature. *J Ped Endocrinol & Metab* 1998; 11:569-573.

ANEXO 1

MALFORMACIONES CONGENITAS ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INP DE ENERO 1999 A DICIEMBRE 2004

HC = Hipotiroidismo congénito
MC = Malformaciones congénitas

REGISTRO DE CASOS DE ASOCIACIÓN ENTRE HC Y MC

Nº de expediente: _____ Nombre del niño(a): _____
Fecha de nacimiento: _____ Sexo: _____ Peso _____ Talla _____
Nombre de la madre: _____ Edad: _____
Tipo de parto: _____ Edad gestacional: _____ Gesta: _____
Enfermedad tiroidea en la madre: _____

DATOS CLÍNICOS SOBRE HC DEL PACIENTE

Facie típica: _____ Somnolencia: _____ Hernia umbilical: _____
Fontanela post. Amplia: _____ Hipotermia: _____ Ictericia prolongada _____
Piel seca: _____ Ictericia: _____ lenta ingesta _____
Edema: _____ Hipotonía: _____
Macroglosia: _____ Hipoactivo: _____
Llanto ronco: _____ Estreñimiento: _____

TIPO DE MALFORMACIÓN CONGÉNITA DETECTADA

MC del Sistema Nervioso Central: _____ MC Renales: _____
MC del tubo digestivo: _____ MC del Sistema genito – urinario: _____
MC Cardiacas: _____ MC de Columna vertebral: _____
MC Oftálmicas: _____ MC de línea media*: _____
MC del Sistema óseo: _____ * (labio y paladar hendido, encefalocele, mielomeningocele)
Especificar: _____

PRUEBAS CONFIRMATORIAS

FECHA DE PERFIL : _____ GAMMAGRAMA: _____

PRUEBA	RESULTADO	VAL.REFERENCIA	PRUEBA	RESULTADO	VAL.REFERENCIA
T 3 total		72 – 170 ng/dl	T 3 libre		1.8 – 6.0 pg/ml
T 4 total		4.5 – 12.5 mg/dl	T 4 libre		0.8 – 1.9 ng/dl
Tiroglobulina		0.8 – 55.0 ng/dl	T S H		0.4 – 4.0 mU/ml