



Cribado neonatal

Dres. Eduardo Mazzi ¹, Valeria Bohrt ²

Resumen

Introducción: el cribado neonatal permite detectar en forma temprana varios defectos congénitos: metabólicos, endocrinológicos, etcétera, que diagnosticados y tratados en forma oportuna disminuyen la morbimortalidad infantil.

Objetivo: determinar en forma temprana la incidencia de valores anormales de tirotropina (TSH) y fenilalanina, para reconocer tempranamente los casos de hipotiroidismo y fenilcetonuria neonatal.

Diseño: estudio prospectivo y descriptivo.

Lugar: Centro Médico Especializado (CEMES), La Paz, Bolivia.

Material y método: desde el año 1997 hasta el 2010 se determinaron en forma prospectiva y a partir del segundo día de vida a todos los recién nacidos en CEMES, los niveles de TSH y de fenilalanina en "spots" de sangre seca en papel filtro.

Las pruebas se realizaron en los recién nacidos saludables y a término. Se excluyeron los recién nacidos pretérmino y aquellos a término enfermos. Los casos de TSH elevados fueron prontamente verificados mediante la determinación sérica de las hormonas tiroideas.

El número de recién nacidos estudiados fue de 2.142, se excluyeron 224 neonatos por alta temprana, negativa de los padres, enfermedad, etcétera, realizándose el cribado en 1.918 pacientes.

Resultados: de 1.918 pacientes cribados para TSH, 31 pruebas fueron positivas, de las cuales solamente en un neonato se confirmó hipotiroidismo congénito mediante las pruebas serológicas de función tiroidea y con el diagnóstico final de hipotiroidismo transitorio. Las 808 pruebas para la determinación de fenilalanina fueron negativas.

Conclusiones: nuestro estudio demuestra una incidencia de un caso de hipotiroidismo por cada 1.918 neonatos vivos y ningún caso de fenilcetonuria en 808 pruebas. El cribado neonatal es factible de realizar, económico y debe ser adoptado en forma universal.

Palabras clave: TAMIZAJE NEONATAL
HIPOTIROIDISMO
FENILCETONURIAS

Summary

Introduction: early neonatal screening detects several congenital diseases, which can be diagnosed and treated sooner to decrease the morbi-mortality of children.

Objectives: to detect abnormal values of TSH and PKU and recognize early cases of hypothyroidism and phenylketonuria.

Design: prospective and descriptive study.

Place: Centro Médico Especializado (CEMES). La Paz, Bolivia.

Methods: from 1997 to 2010 we determined the levels of TSH and PKU in all healthy newborns in CEMES through blood spots in filter paper. We excluded premature and sick babies. The study was performed after the second day of life. The abnormal TSH levels were immediately checked by serological testing. The number of newborns was 2.142 and 224 were excluded for different reasons. The final number was 1.918 patients.

Results: we found 31 positive TSH cases but confirmed only one newborn with congenital hypothyroidism, which turned out to be transient and all PKU testing was negative.

Conclusions: we found one case of hypothyroidism in 1.918 patients and no cases of phenylketonuria in 808 patients. The neonatal screening is easy to perform, cheap and should be performed in all newborns.

Key words: NEONATAL SCREENING
HYPOTHYROIDISM
PHENYLKETONURIAS

1. Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación. Centro Médico Especializado (CEMES), La Paz.

2. Médica Cirujana. Centro Médico Especializado (CEMES), La Paz.

Artículo recibido 29/11/10 y aprobado el 15/12/10

Rev Soc Bol Ped 2010; 49(3): 145-9.

Introducción

El cribado neonatal, desarrollado por el Dr. Robert Guthrie en 1969, está basado en un método de inhibición bacteriana realizado en muestras de sangre neonatal obtenidas en papel filtro, con la finalidad de detectar niveles anormales de fenilalanina, el cual ha sido adoptado en forma universal por la mayoría de los países. Posteriormente el cribado incluye otras alteraciones metabólicas, endocrinas, hematológicas e infecciosas. Las enfermedades de mayor pesquisa neonatal son el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria. Dependiendo de la frecuencia o el país se incluyen muchas otras como: enfermedad de células falciformes, galactosemia, enfermedad fibrocística y otras menos frecuentes⁽¹⁾.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el cribado de enfermedades que pueden ser tratadas, al permitir el diagnóstico y manejo apropiado y temprano, evitando secuelas e incluso la muerte. Repercute en beneficio no solamente del RN sino también de la familia y la sociedad por la pronta intervención médica⁽²⁾.

En 1996, la Sociedad Boliviana de Pediatría organiza un Comité de pediatras y endocrinólogos para sugerir, recomendar y aplicar el cribado universal de TSH neonatal⁽³⁾. Con la aplicación del Seguro Universal materno infantil (SUMI) desde el año 2005⁽⁴⁾ se incluye el cribado universal del hipotiroidismo congénito.

En el Centro Médico Especializado (CEMES) incluimos el cribado de TSH desde el año 1997 y de fenilcetonuria desde el año 2000, con el objeto de detectar en forma temprana el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria, de todos los recién nacidos a término y saludables.

El presente trabajo describe la experiencia privada con el cribado rutinario de hipotiroidismo y fenilcetonuria en recién nacidos a término en un centro médico privado de la ciudad de La Paz, Bolivia.

Material y método

El presente estudio es prospectivo y descriptivo, llevado a cabo desde 1997 hasta el año 2010, en recién nacidos en el Centro Médico Especializado (CEMES) de la ciudad de La Paz. Se determinaron los niveles cuantitativos de tirotrópina (TSH) en "spots" de sangre seca en papel filtro por el método inmunoenzimométrico (Accu Bind ELISA Microwells: Monobind Inc. Lake Forest, California, EE.UU.).

Igualmente, la determinación de los niveles de fenilalanina se realizó en spots de sangre neonatal y se utilizó el método cuantitativo enzimático MW ImmunChem (MP Biomedicals, LLC. Diagnostic División. Orange-

burg, NY, EE.UU.). Ambas determinaciones fueron realizadas por el laboratorio de análisis clínico y citopatológico: RHESUS.

Las pruebas se realizaron en todos los recién nacidos saludables y a término (37 semanas a 42 semanas de gestación).

Se excluyeron a todos los recién nacidos pretérmino y aquellos a término enfermos y con previo consentimiento de los padres, quienes fueron informados en detalle de las ventajas del cribado rutinario de estas enfermedades. El cribado se llevó a cabo luego del segundo día de vida posnatal. Los casos de TSH elevados fueron prontamente verificados mediante la determinación sérica de las hormonas tiroideas para asegurar o descartar el diagnóstico de hipotiroidismo.

El número de recién nacidos, durante el periodo de estudio, fue de 2.142, se excluyeron 224 neonatos por alta temprana, negativa de los padres, enfermedad, etcétera, realizándose el cribado en 1.918 pacientes. Sus características se mencionan en la tabla 1.

Resultados

Del total de pacientes cribados (1.918) para TSH, se encontraron 31 pruebas de TSH positivas, de las cuales solamente en un neonato se confirmó hipotiroidismo congénito mediante las pruebas serológicas de función tiroidea. Este paciente fue tratado con reemplazo de hormona tiroidea por su pediatra, con el diagnóstico final de hipotiroidismo transitorio y el seguimiento posterior fue normal.

Todas las pruebas realizadas (808) para la determinación de fenilalanina fueron negativas (tabla 2).

Discusión

El cribado neonatal es un proceso de filtrado y separación de los neonatos en dos grupos, uno con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y otro con bajo o sin riesgo, y en ningún momento se considera a la pesquisa neonatal diagnóstica. La OMS sugiere los siguientes criterios para los programas de cribado neonatal e incluyen que la patología a estudiarse debe ser un importante problema de salud, la historia natural de la enfermedad debe ser muy bien conocida, el tratamiento temprano debe ser capaz de evitar, revertir o mejorar la enfermedad contrariamente al tratamiento tardío, las pruebas deben ser aceptadas por la población, ser sencillas, de bajo costo y de buena sensibilidad y especificidad y los riesgos físicos y psicológicos deben ser menores que los beneficios. En muchos casos no se pueden manejar todos estos criterios y uno debe adaptarse a las necesidades y peculiaridades de la enfermedad pesquisada⁽²⁻⁷⁾.

Tabla 1. Cribado neonatal. CEMES

Número de pacientes	TSH	Fenilcetonuria	EG promedio	Peso promedio	Talla	Varones	Mujeres
1.918	1.918	808	38,5 semanas	2.905 g	50 cm	52%	48%

Tabla 2. Resultados

Número de neonatos	Número de cribado positivo	Confirmación serológica del cribado
TSH-1.918	31	1
PKU- 808	0	0

En Bolivia, desde el año 2005, se realiza el cribado del hipotiroidismo congénito en forma universal y gratuita en todos los recién nacidos y está incluido en el Seguro Universal Materno Infantil (SUMI) ⁽⁴⁾. En forma práctica, se ha normalizado la prueba de muestra de sangre seca, obtenida del talón del neonato y procesada para determinar los niveles de TSH, considerados normales los valores menores de 20 µg/dL. Aunque este método puede fallar el detectar hipotiroidismo central, hipotiroxinemia y la elevación tardía de la TSH por deficiencia de la globulina de unión de la tiroxina (TBG), reconoce el mayor número de casos de hipotiroidismo congénito ^(6,7).

El hipotiroidismo congénito es probablemente la causa más frecuente de retardo mental prevenible en neonatos que reciben terapia de reemplazo temprana, generalmente antes de las dos semanas de vida. Habitualmente es una patología permanente, aunque suceden casos de hipotiroidismo transitorio, el cual se debe a la exposición prenatal de excesivo yodo: antitusígenos, agentes de contraste radiológico y fármacos como la amidarona. A la administración de medicamentos anti-tiroideos a la madre (propiltiouracilo), tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves en la madre, prematuridad y deficiencia de yodo (bocio endémico). La mayoría de los neonatos son asintomáticos al nacimiento, por la transferencia de hormona tiroidea materna que compensa el déficit de la hormona del recién nacido y pueden desarrollarse normalmente con el tratamiento temprano, aunque aquellos neonatos de madres hipotiroideas, generalmente tienden a un desarrollo neurointelectual deficiente a pesar de un tratamiento precoz ^(1,2).

La fenilcetonuria puede ser tratada en forma efectiva en la etapa presintomática, puesto que eliminando o restringiendo la fenilalanina de la dieta se controla el cuadro en forma satisfactoria, pero cuando se presentan los

síntomas, la dieta no revierte ni mejora el daño neurológico ya causado por la enfermedad ⁽⁵⁾.

En los últimos años, los grandes avances sobre el conocimiento de estas patologías, su fisiopatología, manifestaciones clínicas, la facilidad del cribado y el tratamiento temprano y efectivo han permitido una mejoría importante en el desarrollo intelectual y neurológico de estos niños ^(1,6,7).

En nuestro estudio hubo 31 pacientes con cribado de TSH positivo y que con la verificación de los niveles séricos de hormonas tiroideas, todos los resultados fueron normales, excepto uno que tenía valores compatibles con hipotiroidismo congénito transitorio y que fue tratado por 3 meses con levotiroxina y posteriores seguimientos fueron normales.

El hipotiroidismo congénito es una de las principales causas tratables de retardo mental. Su incidencia es muy variable en diferentes regiones y países. En Bolivia, el estudio de Queiroz-Tejerina ⁽⁸⁾, demuestra una incidencia de un caso por cada 1.170 neonatos. El estudio de Jove, un caso por cada 1.000 ⁽⁹⁾ y nuestros datos obtenidos demuestran un caso por cada 1.918 recién nacidos vivos. En EE.UU. y Europa se informa de un caso por cada 3.600-5.000 neonatos ^(1,2). Perú informa de un caso en 1.254 neonatos y Chile un caso por cada 3.000 a 4.000 recién nacidos vivos ^(10,11). La pesquisa de hipotiroidismo congénito en la provincia de Buenos Aires, demostró una incidencia de un caso por cada 2.425 neonatos, en una pesquisa de 1.377.455 niños ⁽¹²⁾.

En general, el hipotiroidismo congénito es el resultado de una disgénesis tiroidea, 85% de los casos son esporádicos y los restantes tienen diversas causas, a veces se debe a un defecto de síntesis de origen autosómico recesivo y otras a la ausencia de glándula tiroidea. El reemplazo oportuno con levotiroxina, el seguimiento permanente del desarrollo psicomotor y la determinación de los niveles de hormonas tiroideas, evitan o disminuyen sus consecuencias ^(1-3,13). En nuestro país su alta incidencia puede deberse a las condiciones socioeconómicas de nuestra población, a una alimentación deficiente, a zonas endémicas de bocio o a la raza y la influencia genética; quizás a uno o varios de estos factores se deba la diferencia de la incidencia encontrada en nuestro estudio y los resultados informados por los otros estudios nacionales e internacionales ^(8-12,14).

En cuanto al cribado de fenilcetonuria, todas las pruebas fueron negativas. La fenilcetonuria es un defecto innato del metabolismo, de transmisión autosómica recesiva, que resulta en una deficiencia total de la enzima fenilalanina hidroxilasa, con la consiguiente elevación de las concentraciones séricas de fenilalanina y excreción urinaria incrementada de ácido fenilpirúvico. Los niveles entre 10-20 mg/dL son clasificados como leves y mayores de 20 mg/dL como la forma clásica. Debajo de 10 mg/dL puede observarse en casos de enfermedad transitoria o permanente y de acuerdo a su curso clínico, muchos de ellos no necesitan tratamiento con dieta libre de fenilalanina. Las madres con fenilcetonuria pueden tener hijos con microcefalia, retardo mental y cardiopatía congénita^(1,2,5).

La incidencia de la enfermedad es variable en diferentes regiones, entre un caso aproximado por cada 15.000 neonatos vivos⁽⁵⁾. En Bolivia no tenemos estudios publicados y nuestros resultados demuestran que probablemente su incidencia es baja, ya que en los 880 recién nacidos estudiados no tuvimos ninguna prueba positiva. Los pacientes no tratados en forma inmediata con dietas pobres en fenilalanina desarrollan retardo mental y problemas de conducta^(1,2,5).

Referencias bibliográficas

1. **Lima L, Burle JB.** Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(Suppl 4):S80-90.
2. **Celia I.** Kaye and the Committee on Genetics Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 2006;118: 934-63.
3. **Pantoja M, Mazzi E, Avila R, Diaz M, Barragan D, Córdoba J.** Hipotiroidismo congénito: propuesta de una norma para su detección temprana. *Rev Soc Bol Ped* 1996; 35: 32-6.
4. **Ministerio de Salud y Deportes.** Seguro Universal Materno Infantil: SUMI. La Paz: MSP, 2005.
5. **Torres-Goitia J.** Fenilcetonuria. En: Perinatología. Mazzi E, Sandoval O, eds. 2da. ed. La Paz: Elite Impresiones; 2002: 516-20.
6. **Marsden D, Larson C, Levy HL.** Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006;148: 577-84.
7. **Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K.** Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348:2304-12.
8. **Queiroz-Tejerina MS.** Incidencia de hipotiroidismo congénito, detectado por el método de tamizaje neonatal en el distrito III de la ciudad de La Paz. *Rev Soc Bol Ped* 2000; 39:50-4.
9. **Jove AL.** Resultados de programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito en el departamento de La Paz-Bolivia año 2008. *Cuadernos del Hospital Arco iris* 2010; 4:25-30.
10. **Rojas ML, Garmendia F.** Hipotiroidismo congénito. *Diagnóstico* 1984; 14:135-7.
11. **Lobo G, Guevara D, Arnello F.** Hipotiroidismo neonatal. *Rev Med Chile* 2003; 131-3.
12. **Gonzales VG, Santucci ZC, Pattin J, Apezteguia M, Borraro G.** Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.455 niños evaluados en diez años de experiencia. *Rev Soc Bol Ped* 2009; 48: 45-53.
13. **Grosse SD, Van Vliet G.** Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level?. *Arch Dis Child* 2011. Localizable en: <http://adc.bmj.com/content/early/2011/01/13/adc.2010.190280>.
14. **Pantoja M, Mazzi E, Paulsen K.** Hipotiroidismo congénito: a propósito de un caso. *Rev Soc Bol Ped* 2002;41:11-4.

Correspondencia: Casilla de correo 4076. La Paz.
Correo electrónico: doctormazzi@gmail.com

Los trabajos del Cono Sur, por tratarse de artículos ya publicados en revistas regionales, son editados en Archivos de Pediatría del Uruguay tal como fueron publicados en su versión original, excepto las palabras clave que son adaptadas a los descriptores del Mesh. Las referencias bibliográficas se presentan como en la versión original, siendo responsable de su presentación el Comité Editorial del país correspondiente.