

## DETECCIÓN TEMPRANA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y FENILCETONURIA A TRAVÉS DEL CRIBADO NEONATAL EN EL ESTADO COJEDES

Yudexis Danielis De Gouveia Roche (1), Carmen Elizabeth Márquez Herrera (2),  
Luisa Angela Carniato Pérez (3)

Recibido: 16/2/2016  
Aceptado: 20/3/2016

### RESUMEN

El hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria son trastornos del metabolismo cuyas consecuencias clínicas ocasionan un grave retardo mental, así como la aparición de secuelas físicas y neurológicas que afectan el desarrollo del niño. Una de las herramientas que fortalecen el diagnóstico precoz es el cribado neonatal. La finalidad de esta investigación es determinar en forma temprana la incidencia de casos de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria (PKU) neonatal en el estado Cojedes durante el período Enero de 2008 – Diciembre de 2014. Métodos: La investigación se enmarcó en un diseño de investigación no experimental, retrospectivo y descriptivo, dirigida a una población conformada por recién nacidos vivos a quienes se les realizó en sangre seca sobre papel de filtro la cuantificación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) por método ELISA y prueba fluorescente para la cuantificación de la concentración de fenilalanina (PHE). La técnica de recolección de datos empleada fue la Escala de Estimación. **Resultados:** De 54.152 recién nacidos vivos en este periodo se realizó el cribado metabólico a 35.988 recién nacidos lo que representa un 66,46 % de la población sometida al mismo. Se registraron 4 casos positivos para TSH constituyendo un 0,01 %, representando el 50 % el sexo masculino y 50 % el sexo femenino, con una incidencia de 1:2276 y ningún caso para PKU. **Recomendación:** Ofrecer información de la importancia de la Pesquisa o Cribado Metabólico Neonatal de estas patologías a las mujeres embarazadas.

**Palabras Clave:** Cribado Metabólico Neonatal, TSH, PKU.

### EARLY DETECTION OF PHENYLKETONURIA AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM WITH NEWBORN SCREENING

#### SUMMARY

Congenital hypothyroidism and phenylketonuria are metabolic disorders which may have clinical consequences and cause severe mental retardation, and the appearance of physical and neurological sequelae that affect child development. One of the tools that strengthen early diagnosis is neonatal screening. The purpose of this research is to determine the incidence early cases of congenital hypothyroidism and phenylketonuria ( PKU) neonatal in Cojedes state during the period January 2008 - December 2014. The research was part of a pattern of non-experimental, retrospective and descriptive research, led to a population consisting of live births who were held in dried blood on filter paper quantitation of thyroid stimulating hormone (TSH) ELISA method and fluorescent probe for quantification of the concentration of phenylalanine (PHE). The data collection technique used was the rating scale. **Results:** Of 54,152 live births in this period metabolic screening was performed at 35,988 newborns which represent 66.46 % of the population subjected to it. 4 positive cases were recorded for TSH constituting 0.01 %, representing 50% males and 50 % females, with an incidence of 1: 2276 and no case for PKU. **Recommendation:** Provide information on the importance of Neonatal Metabolic Research or screening of these diseases to pregnant women.

**Key words:** Neonatal Metabolic Screening, TSH, PKU.

### INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad presente al momento del nacimiento, la cual es adquirida durante el desarrollo intrauterino, provocando un desorden metabólico, producto de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas; ya sea por la producción deficiente, resistencia a la acción de los órganos blancos, o bien por la alteración en el transporte (1). El hipotiroidismo congénito primario es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas

del recién nacido, en consecuencia, tiene efectos devastadores en el crecimiento y desarrollo, ya que dichas hormonas son esenciales en los fenómenos bioquímicos y moleculares del desarrollo del sistema nervioso central. En consecuencia, al no ser diagnosticadas precozmente resulta en un déficit neurológico y psiquiátrico, incluyendo discapacidad intelectual, espasticidad y alteraciones de la marcha y coordinación motora (2).

Los factores de riesgo de desarrollar hipotiroidismo congénito son multifactoriales; es decir, genéticos, microambientales y macroambientales (3), por lo tanto es importantes el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de dicha patología, ya que es considerada como la causa prevenible más común de retraso mental y de la aparición de secuelas físicas y neurológicas.

Por otro lado, la fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo causado por una falta o un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH), la cual es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina; cuando los

- (1) Médico Residente del Servicio de Pediatría Hospital Dr. Egor Nucete. San Carlos Estado Cojedes.
- (2) Especialista en Neumonología Pediatra. Jefe del Servicio de Pediatría Hospital "Dr. Egor Nucete". San Carlos Estado Cojedes.
- (3) Especialista en Puericultura y Pediatría. Médico Adjunto del servicio de Pediatría Hospital Dr. Egor Nucete. San Carlos Estado Cojedes.

Autor correspondiente: Luisa Carniato.  
Correo electrónico: carvina02@gmail.com.  
Telf. 0414-4840790

niveles de fenilalanina (PHE) aumentan demasiado, este aminoácido puede lesionar el sistema nervioso, causar retraso mental grave y complicaciones neuropsiquiátricas. Esta patología involucra en su atención aspectos nutricionales, clínicos, dietéticos, económicos, sociales y legales, los cuales pueden interferir en el tratamiento y respuesta a este. (4,5).

En las últimas décadas el escenario de estas enfermedades ha cambiado gracias a las nuevas metodologías de diagnóstico que permiten el reconocimiento presintomático de sus biomarcadores en etapas tempranas de la vida, y a los mejores tratamientos médicos; sin embargo, el diagnóstico debe darse a través de la realización del cribado metabólico neonatal o pesquisa neonatal, de forma precisa, anticipada e idealmente, en los primeros diez días posteriores al nacimiento.

En Venezuela, desde el año 1985 a través de la Fundación Instituto de Estudios Avanzados (IDEA) se realiza la pesquisa neonatal de estas patologías, en función de tratarse de enfermedades raras y ser, en muchas ocasiones, de difícil diagnóstico. Esto se debe a que los recién nacidos no muestran signos ni síntomas clínicos que permitan identificar dichas enfermedades, por lo cual es primordial incentivar la difusión del diagnóstico precoz a través de la pesquisa neonatal de estas patologías a las madres durante el período en que los recién nacidos se encuentran en el retén hospitalario. La frecuencia de estas enfermedades observada en la población Venezolana estudiada hasta ahora es la siguiente: Hipotiroidismo Congénito 1/2.977, Fenilcetonuria 1/35.838. (6)

En el Estado Cojedes, a través del programa de pesquisa neonatal se realiza el despistaje de estas enfermedades con la detección temprana de niveles elevados de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y la determinación de la concentración de fenilalanina (PHE), lo que motivó a la realización de la presente investigación con la finalidad de conocer la incidencia de dichas patologías, a través de los resultados positivos del cribado metabólico neonatal.

En Pediatría, las patologías genéticas suelen tener una mayor prevalencia, en función de que suele realizarse el diagnóstico de las mismas durante los primeros años de vida y es dependiendo del control pediátrico continuo que se realice en los centros de salud que se puede esperar trazar estrategias adecuadas para el manejo de dichas condiciones, dentro de las cuales se encuentran incluidos los Errores Innatos del Metabolismo (EIM), es decir, alteraciones en la síntesis de determinadas sustancias que condicionan a la aparición de trastornos profundos a nivel de la mayoría de los sistemas del organismo. Para Echevarría L. y Couce M. “son alteraciones génicas de la estructura o de la función de una proteína” (7) y, por ende, derivan en el desarrollo de trastornos más complejos.

A nivel global, para el hipotiroidismo congénito la prevalencia es de 1 de cada 3.000 a 1 a 4.000 recién nacidos con variación en frecuencia geográfica y poblacional (2) y la incidencia de la PKU en caucásicos es de 1 en 10.000; mientras que en afroamericanos es de 1 en 200.000. Se ha observado

que se presenta con mayor frecuencia en personas cuyos antepasados provienen del norte de Europa, en comparación con personas de origen afroamericano, judío o japonés (8).

Según Echevarría, L. y Couce, M., la incidencia de errores innatos del metabolismo es “inferior a 5 casos por cada 10.000 recién nacidos” y posteriormente explica que aproximadamente uno de cada 1.000 niños nace con un EIM y más de un tercio de ellos van a dar lugar a una enfermedad metabólica congénita (EMC). En la mayoría de las ocasiones estas enfermedades presentan las primeras manifestaciones clínicas durante los primeros años de la vida, de tal modo que se han convertido en una de las patologías prevalentes durante la infancia. (7)

En Venezuela, según se analiza de un estudio realizado por Sánchez, se detecta una condición de portador de la enfermedad en aproximadamente un veinticinco por ciento (25%) de los casos evaluados en servicios de Terapia Intensiva Neonatal, pudiéndose expresar con mayor certeza en futuras generaciones (9). Por ende, se hace necesario mejorar las condiciones diagnósticas de la enfermedad, especialmente considerando que Monterrey C. expresa que: “al programa de pesquisa neonatal le falta cobertura y eficiencia para detectar más casos” en función de la escasa información de las madres respecto a la necesidad de realizar dicha pesquisa. (10)

El cribado metabólico neonatal abarca diversos elementos fundamentales en la evaluación de los pacientes con estas patologías señaladas. En el Estado Cojedes se realiza dicho estudio a los neonatos entre uno y diez días de vida; sin embargo, en éste Estado, a nivel público, sólo se determina la presencia de estos trastornos.

Por ende, la importancia de la presente investigación radica en su valor epidemiológico desde el punto de vista del cálculo de los nuevos casos diagnosticados de estas patologías en cuanto permite abordar una problemática que no ha sido debidamente estudiada a nivel local, permitiendo determinar los elementos coyunturales que convergen en la misma, y enfocándose en su proceso de desarrollo con límites precisos desde diferentes ópticas.

En consecuencia el objetivo de esta investigación es detectar en forma temprana a través del cribado neonatal la incidencia de hipotiroidismo congénito (TSH) y fenilcetonuria (PKU), en el Estado Cojedes durante el período Enero de 2008 – Diciembre de 2014.

## METODO

Se realizó un estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo, basado en los registros de pesquisa neonatal o cribado metabólico neonatal de 54.152 recién nacidos con la cuantificación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) (método ELISA), y cuantificación de la concentración de fenilalanina PHE (prueba fluorescente, UMTEST PKU) en sangre fresca sobre papel de filtro, durante un periodo comprendido de Enero 2008 hasta Diciembre 2014 en el Estado Cojedes.

## RESULTADOS

En el estudio realizado durante siete años consecutivos se realizó un total de 35.988 cribados metabólicos para TSH y PHE de un total de recién nacidos vivos de 54.152, lo que representa un 66,46% de la población sometida al mismo. Se distingue que durante el año 2010, las muestras tomadas alcanzaron un 90,38 % (Fig 1). Sin embargo, se evidencia un descenso en la toma de muestras a partir del año 2011, pero se supera el 50 % en dichos años, como se observa en la Fig 2.

Durante el año 2008, hubo un 63,10% de recién nacidos a los que se les realizó la pesquisa. Durante los años 2009 y 2010 los cribados realizados representaron un alto porcentaje 85,63% y 90,38% respectivamente. Sin embargo, a partir del 2011 disminuyó a un 59,58%, un 51,61% en el 2012, 53,97% en el 2013 en el 2014, mejoró nuevamente a un 61,59%.

Según los resultados obtenidos de la pesquisa realizada para TSH en los años estudiados: En el 2008 de los 4552 recién nacidos sometidos la prueba resultaron positivos 2 pacientes, lo que representa el 0,04 % y durante el 2010 de un total de 7161 recién nacidos el 0,01 % resultado positivo y en el año 2013 de los 4298 recién nacidos solo 1 resultado positivo con un 0,02 %. Para el cribado neonatal PHE ninguno de los recién nacidos estudiados resultaron positivos (Fig 3)

A través de los datos previamente evaluados, se hace evidente que el hipotiroidismo congénito diagnosticado en Cojedes constituye un número limitado de casos, a pesar de recibir todas las muestras aportadas por los diversos centros de salud del estado. Con un total de cuatro 4 pacientes diagnosticados por TSH durante el período estudiado, lo que representa el 0,01 % (Fig 4).

Con respecto al sexo de los pacientes, se evidencia que el cincuenta por ciento (50%) correspondió al sexo masculino, en tanto que el otro cincuenta por ciento (50%) correspondió al sexo femenino.

La totalidad de los pacientes estudiados continuaron en control en el Hospital “Egor Nucete” de San Carlos, Estado Cojedes, en función de contar con especialistas dispuestos a prestar atención médica a éste tipo de pacientes y condiciones apropiadas para su seguimiento.

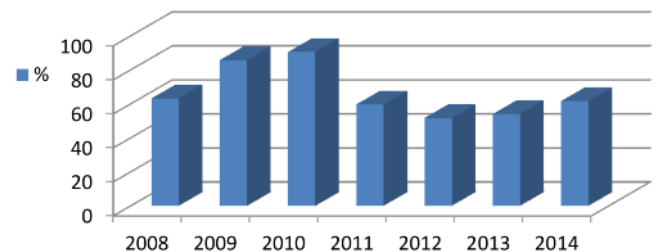
## DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano en la edad neonatal antes de los 10 días de nacido permite detectar de manera oportuna el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria, dos enfermedades que causan consecuencias graves en el desarrollo del ser humano, tomando en cuenta que la primera tiene riesgos multifactoriales y la segunda un error genético específico; la utilización del cribado metabólico neonatal es la clave para el diagnóstico oportuno de tales enfermedades y la herramienta de la que los médicos pueden valerse para garantizar un tratamiento apropiado, en el momento correcto y bajo las condiciones adecuadas.



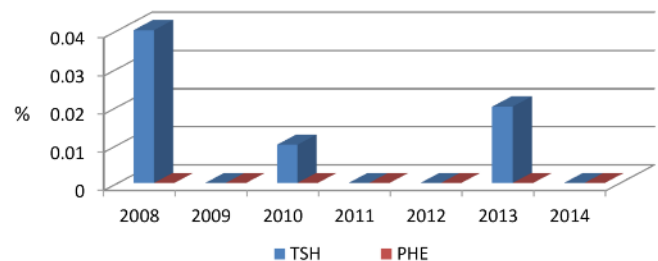
Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 1: Distribución absoluta. Pesquisa neonatal (TSH Y PHE) en relación a Nacidos Vivos durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014.



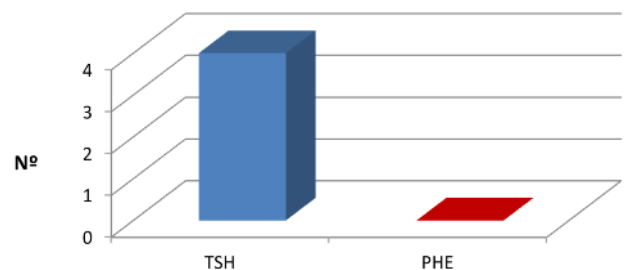
Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 2: Distribución de Frecuencia. Cribado Metabólico Neonatal (TSH y PHE) durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014. Estado Cojedes.



Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 3: Distribución de Frecuencia. Cribado Metabólico Neonatal (TSH y PHE) durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014. Estado Cojedes.



Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 4: Distribución absoluta. Cribado Metabólico Neonatal positivos durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014. Estado Cojedes

La incidencia de estas patologías es bastante baja, siendo poco evaluada en los diferentes hospitales del país. Según los resultados observados en los siete años estudiados en el presente trabajo, la incidencia de hipotiroidismo congénito en los años 2008, 2010 y 2014 contrasta con los reportes de investigaciones previas: estadísticas reportadas por IDEA 1 caso por 2.977 cribados realizados (6), Paraguay 1 caso por 2.299 (11); Perú durante los años 2003 al 2005 reportó 1 caso por 2.939 (12). Estos reportes se encuentran por debajo de la incidencia a nivel mundial (1: 3000) (2); sin embargo, Chile reporta 1 caso por 3.163 cribados (13) y un estudio de prevalencia de hipotiroidismo congénito en Argentina durante los años 1997-2010 reporta 1:2367 - 1:3108 nacidos vivos (14), lo cual se asemeja a la casuística mundial. Esto en contraste con Serbia Central 1 caso en 5.943 (15), en Brazil para el año 2007 la incidencia fue de 1 caso en 1.030 (16), infiriendo que la vigilancia epidemiológica de esta patología depende del interés de políticas de salud para el despistaje de esta patología. En los últimos años Latinoamérica en especial Venezuela desde el año 1985 a través de la pesquisa neonatal ha mantenido la atención de estas enfermedades, observando en los años recientes menor cantidad de casos reportados en el Estado. En tal sentido, de los cuatro pacientes con resultado positivo para TSH el porcentaje fue inferior a cero, ello indica que, a pesar de la existencia de ésta entidad, sería conveniente continuar realizando investigaciones inherentes al tema en cuestión. Por otro lado, para la PKU en el Estado no se reportaron casos positivos en los 54.152 cribados realizados lo cual coincide con otros autores (17,18), sin embargo, en las estadísticas reportadas por IDEA se diagnosticó 1 caso en 35.838 cribados realizados. (6)

Según el estudio de los Doctores Mazzi E y Bhort V, 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 (17), coincidiendo con los resultados encontrados en esta investigación donde la fenilalanina no se encontró resultados positivos.

El cribado metabólico neonatal juega un papel importante en la salud de los niños, permitiendo la posibilidad de lograr un seguimiento apropiado, antes de que exista una complicación grave que pueda derivar en la muerte del paciente. En función de ello, no sólo con motivo de conocer su incidencia a través de la cuantificación de los resultados positivos, sino también de garantizar el manejo de los mismos en el Estado Cojedes.

Desde este punto de vista, una de las características que realmente fue desfavorable a la investigación fue la evidencia de que, en Cojedes, sólo se efectúan dos tipos de exámenes correspondientes al cribado metabólico neonatal: el TSH y el PHE, cuya finalidad es diagnosticar alteraciones en la tiroides y la fenilcetonuria; siendo evidente que éstas entidades no

constituyen los únicos trastornos del metabolismo.

Desde el punto de vista del género, no hubo diferencias en los casos reportados con respecto a TSH. La mayoría de los pacientes persistieron en control en el mismo, indicando que existe un buen manejo profesional y hospitalario, por lo que lo único que se hace necesario en este punto es garantizar a los padres y/o representantes del niño en cuestión la divulgación de la pesquisa neonatal, su importancia y justificación.

Se recomienda continuar realizando investigaciones con respecto a estas patologías, extendiendo las variables al ambiente, al individuo así como al binomio madre e hijo, de forma que se pueda garantizar a la población general un mejor conocimiento respecto a este tema. Asimismo debe ofrecerse información adecuada a las mujeres embarazadas en cuanto a la importancia de realizar la pesquisa o cribado metabólico neonatal a los recién nacidos durante los primeros diez días de vida, permitiendo así el diagnóstico oportuno.

## REFERENCIAS

- 1.- Garcia G, Armenta A, Leyva D. Prevalencia de hipotiroidismo congénito en Sinaloa, dentro del programa disponible en: <http://salud.msp.gov.ec>. Arch Salud. 2012; 6(1): 15-19.
- 2.- Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito (HC). Guía de Práctica Clínica (GPC). 1ª Edición. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; 2014. Disponible en: <http://salud.msp.gov.ec>. Fecha de consulta: 5/2/2016
- 3.- Rezaeia S, Poorolajal J, Moghibegi A, Esmailnasab N. Risk factors of congenital Hypothyroidism Using Propensity score: A matched case-control study. J Res Health Sci. 2013;13(2): 151-156
- 4.- Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. Hum. Mutat. 2007, 28:831-845
- 5.- Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Fenilcetonuria. Lancet 2010; 376: 1417-1427
- 6.- Fundación Instituto de Estudios Avanzados (IDEA). Informe anual. 2013. Disponible en: [www.idea.gov.ve/](http://www.idea.gov.ve/). Fecha de consulta: 5/2/2016
- 7.- Echevarría L, Couce M. Nutrición y Errores Innatos del Metabolismo [En Línea]; 2013; Disponible en: <http://www.congresoecm.es/nutricion-y-errores-innatos-del-metabolismo/>. Fecha de consulta: 5/2/2016
- 8.- Hellekson KL. Declaración de Consenso del NIH sobre la fenilcetonuria, Am Fam Physician. 2001;63(7):1430-1432.
- 9.- Sánchez, A. Despistaje de Errores Innatos del Metabolismo en Neonatos Críticamente Enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario de Maracaibo. 2012. Tesis de Grado. Postgrado de Medicina Crítica Pediátrica. Universidad del Zulia.
- 10.- Monterrey, C. Errores Innatos del Metabolismo [En Línea]. 2013. Disponible en: <http://www.estampas.com/cuerpo-y-mente/131117/errores-innatos-del-metabolismo>. Fecha de consulta 10/2/2016
- 11.- Ascurra M, Rodriguez MS, Valenzuela A, Cabral M, Blanco F, Ortiz L et al. Programa de detección neonatal del Paraguay. Experiencia de 13 años en la detección del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Disponible: <http://www.mspbs.gov.py/piecito/wp-content/uploads/2015/07/Granada.pdf>. Fecha de consulta: 5/2/2016
- 12.- Gutiérrez NT, Hernández AR, Matta FT, Campos RS, Del

- Águila C. Edad de Diagnóstico Clínico del Hipotiroideo Congénito: Veinte Años Después. Sociedad Peruana de Pediatría 2014; 67: 17.
- 13.- Grob LF, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev Chil Pediatr 2012; 83(5):482-491. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062012000500011&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000500011&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000500011>. [fecha de consulta: 25/2/2016]
- 14.- Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno ML, Gruneiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). Horm Res Paediatr. 2013;80(3):185-192.
- 15.- Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. European J of Pediatrics 2016; 175(2), 253-259.
- 16.- Botler J, Camacho Luiz AB, Cruz M. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. Cad. Saúde Pública. 2012;28( 9 ): 1623-1631. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2012000900002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000900002&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000900002>. Fecha de consulta: 25/2/2016.
- 17.- Mazzi G, Bohrt V. Cribado neonatal. Rev Bol Ped. 2010; 49:145-149.
- 18.- Oliva Y, González R. Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008 – 2012. Revista de Ciencias Médicas 2014;18, N° 1. Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942014000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000100008). Fecha de consulta: 23/2/2016