

Artículo de investigación

Factores asociados a casos probables de hipotiroidismo congénito en neonatos nacidos en Bucaramanga, Colombia

Factors associated with probable cases of congenital hypothyroidism in neonates born in Bucaramanga, Colombia

Sofía Alejandra Fonseca-Martínez ¹ [ORCID](#), Laura Natalia Arenas-Millán ² [ORCID](#), Bladimiro Rincón-Orozco ³ [ORCID](#), Ruth Aralí Martínez-Vega ⁴ [✉](#) [ORCID](#)

¹ Magíster en Microbiología. Grupo de Investigación en Inmunología y Epidemiología (GIEM). Escuela de Microbiología. Universidad Industrial de Santander.

² Especialista en Gerencia Estratégica de la Calidad. Laboratorio IDIME S.A.

³ Doctor en Ciencias Naturales. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander.

⁴ Doctora en Ciencias de la Salud Pública en Enfermedades Infecciosas. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud. Universidad de Santander.

Fecha correspondencia:

Recibido: octubre 14 de 2022.

Revisado: octubre 18 de 2022.

Aceptado: febrero 01 de 2023.

Forma de citar:

Fonseca-Martínez SA, Arenas-Millán LN, Rincón-Orozco B, Martínez-Vega RA. Factores asociados a casos probables de hipotiroidismo congénito en neonatos nacidos en Bucaramanga, Colombia. Rev Ces Med, 2023; 37(1): 12-28. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.7020>

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: 10.21615/cesmedicina.7020

Resumen

Introducción: el hipotiroidismo congénito es un trastorno de la glándula tiroidea en neonatos que se caracteriza por una baja producción de las hormonas tiroideas y conduce a daños irreversibles en el desarrollo psicomotor y cognitivo cuando se detecta tardíamente. El diagnóstico temprano de esta condición permite establecer un tratamiento y seguimiento efectivo del caso para evitar las consecuencias irreversibles inherentes a esta enfermedad. **Métodos:** estudio de casos y controles (1:4) anidado en una cohorte de neonatos del Hospital Universitario de Santander entre junio de 2014 y diciembre de 2016. Se consideraron casos probables de HC los neonatos con niveles de hormona estimulante de tiroidea $>15\mu\text{U}/\text{mL}$ en sangre de cordón o $>10\mu\text{U}/\text{mL}$ en sangre de talón. Como controles se seleccionaron aleatoriamente 226 neonatos con niveles normales de hormona estimulante de tiroidea. La información clínica y demográfica se consultó en las historias clínicas. **Resultados:** se tamizaron 6.180 neonatos detectándose 55 casos probables de HC para una prevalencia de 8,90 por 1 000 nacidos vivos (IC95 % 6,71–11,57). Los factores asociados con casos probables de HC fueron el control prenatal completo (ORa 0,30; IC95 % 0,11-0,87) y control

ISSN: 2215-9177

ISSN: 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

prenatal incompleto (ORa 0,34; IC95 % 0,13-0,88) comparado con ningún control, ser madre primigestante (ORa 2,08; IC95 % 1,08-4,02), APGAR a los 5 minutos <9 (ORa 3,69; IC95 % 1,46-9,33) y bajo peso al nacer (ORa 3,04; IC95 % 1,13–8,19).

Conclusiones: la prevalencia de HC fue más alta que en estudios previos, sin embargo, la prueba confirmatoria de tiroxina T4 no se realizó en el hospital. Estos factores se pueden utilizar para vigilar estrechamente que en todos los recién nacidos con estas características se realice la tamización, así como para priorizar la confirmación de los casos probables de HC.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito; tamizaje neonatal; Colombia.

Abstract

Background: congenital hypothyroidism is a thyroid gland disorder where a newborn has a decrease or absent thyroid function and leads to irreversible damage of the psychomotor and cognitive development when is detected late. Early diagnosis of this condition allows for establishing treatment and effective monitoring of the case to avoid inherent irreversible consequences. **Methods:** we conducted a nested case control study (1:4) in the Hospital Universitario de Santander from June 2014 to December 2016. Neonates with thyroid-stimulating hormone >15 $\mu\text{U}/\text{mL}$ from cord blood samples or thyroid-stimulating hormone > 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ from heel prick collected in Guthrie cards were considered as probable cases of congenital hypothyroidism (cases), and 226 newborns with normal thyroid-stimulating hormone levels were randomly chosen as controls. We consulted clinical and demographic data from medical records. **Results:** a total of 6,180 newborns were screened. Fifty-five cases were detected. The prevalence of probable cases of congenital hypothyroidism was 0.89 % (CI 95 % 6,71 – 11,57). The associated factors were complete antenatal care (ORa 0.30 CI95 % 0.11 - 0.87) and partial antenatal care (ORa 0.34 CI95 % 0.13-0.88), first pregnancy (ORa 2.08 CI95 % 1.08-4.02), APGAR 5 min <9 (ORa 3.69 CI95 % 1.46-9.33), and low birth weight (ORa 3.04; CI95 % 1.13 – 8.19). **Conclusions:** the congenital hypothyroidism prevalence was higher than in previous studies. However, the confirmatory thyroxine T4 test was not done in this hospital. These associated factors could be used to closely monitor that all newborns with these characteristics are screened, as well as to prioritize the confirmation of probable cases of congenital hypothyroidism.

Keywords: congenital hypothyroidism; neonatal screening; Colombia.

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como una deficiencia de hormonas tiroideas desde el nacimiento y es comúnmente causado por problemas durante el desarrollo de la glándula tiroidea conocidos como disgénesis o por un defecto en la biosíntesis de las hormonas tiroideas o dishormogénesis ^(1, 2, 3). El HC es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes que se

presentan en edad pediátrica y es la causa más común de neurodiscapacidad prevenible ⁽⁴⁾. Clínicamente el HC puede ser permanente, si se requiere de tratamiento de por vida, o transitorio, si la deficiencia hormonal se normaliza en los primeros años de vida ^(2, 5). Puesto que la mayoría de neonatos no presentan signos y síntomas clínicos específicos de HC, los programas de tamizaje en recién nacidos son esenciales para un diagnóstico temprano y posterior tratamiento oportuno ^(2, 3, 6, 7).

La frecuencia de HC varía dependiendo de la población estudiada, la deficiencia de yodo en la dieta ⁽⁸⁾, la estación del año en que se realice el estudio y el punto de corte de las hormonas tiroideas utilizado para hacer el diagnóstico ⁽³⁾. El HC es más común en asiáticos, nativos americanos e hispanos y menos común en población blanca y afrodescendiente. Así mismo, se ha observado que la incidencia en África subsahariana es relativamente baja ⁽⁴⁾. Antes de comenzar los programas de tamizaje, la incidencia global de HC estaba en el rango de 1:7 000 a 1:10 000 y después de la implementación de estos programas, aumentó a 1:2 000 y 1:3 000 casos por nacidos vivos ⁽¹⁾. Este cambio se debe principalmente a un aumento en el rigor de los programas de tamizaje neonatal, especialmente al haber disminuido los puntos de corte de la hormona estimulante de tiroides (TSH) para el diagnóstico, lo cual ha llevado a un aumento en la detección de los casos más leves de HC ⁽⁹⁾.

En Colombia en el año 2012, la prevalencia de HC se estimó entre 1:1 886 y 1:3 300 nacidos vivos ⁽¹⁰⁾, y mediante el Acuerdo 117 de 1998, la Resolución 412 de 2000 y la Resolución 3384 de 2000, se definió la obligatoriedad de realizar el tamizaje para HC. En estas normas se han señalado las actividades mínimas que, a partir del 1 de abril de 2001, las entidades aseguradoras deben garantizar a sus afiliados, ⁽¹¹⁾ y se definió que se consideran como casos probables de HC a los neonatos con niveles de TSH >15 $\mu\text{U/mL}$ en sangre de cordón recolectada en papel filtro o >10 $\mu\text{U/mL}$ en sangre de talón ⁽¹²⁾.

Se ha evidenciado que el hipotiroidismo sin tratar tiene un efecto deletéreo irreversible en el desarrollo neuronal e intelectual de niños menores de tres años. Estas consecuencias ocurren justo después del nacimiento, incluso antes de evidenciarse signos y síntomas observables y clásicos de HC. Además, se ha demostrado que retrasar el tratamiento entre una y dos semanas afecta la cognición de los infantes con HC ^(3, 13). Por esto, se recomienda fuertemente que todos los neonatos diagnosticados con HC deben recibir terapia junto con los controles pertinentes mínimo durante los primeros 3 años de vida, para ajustar la dosis de hormonas de reemplazo en caso de ser necesario ⁽¹³⁾.

De igual manera es importante estudiar factores asociados a HC para reforzar las actividades de detección y tratamiento oportuno de estos recién nacidos. Según la literatura, los factores de riesgo asociados a HC son la diabetes gestacional, los trastornos tiroideos maternos, los defectos congénitos y malformaciones del recién nacido, bajo peso al nacer y ser del sexo femenino ^(1, 2, 5). Además, el HC también parece ser más común en el contexto de embarazos

múltiples ⁽⁴⁾. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar factores asociados a HC en neonatos nacidos en un hospital de tercer nivel de Bucaramanga, Colombia, con el fin de identificar la población con mayor probabilidad de tener este diagnóstico para incrementar la vigilancia en estos neonatos y brindar un tratamiento oportuno.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles anidado en la cohorte de neonatos nacidos en el Hospital Universitario de Santander (HUS), entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. Se consideró un caso probable de HC congénito al recién nacido con valores de TSH iguales o superiores a 15 $\mu\text{UI/mL}$ o a 10 $\mu\text{UI/mL}$ en muestra de sangre tomada en cordón umbilical o talón, respectivamente. Los controles fueron recién nacidos con valores de TSH inferiores a 15 $\mu\text{UI/mL}$ en muestra de cordón o inferiores a 10 $\mu\text{UI/mL}$ en muestra de talón. Esta información se obtuvo del registro de TSH de todos los recién nacidos en el período de estudio que realizan los profesionales del Laboratorio Clínico de este hospital.

Tamaño de la muestra

Se consideró un nivel de confianza de 95 %, un poder del 80 % y una razón de caso: control de 1:4 para estimar el tamaño de muestra para los factores hipotiroidismo materno, neonato pequeño para la edad gestacional y defectos congénitos, utilizando la información del estudio de Medda y colaboradores ⁽¹⁴⁾. El mayor tamaño de muestra requerido fue para la última variable, siendo de 57 casos y 228 controles. El tamaño de la muestra se calculó utilizando el programa Epidat 4.2.

Medición de la TSH

Las muestras de sangre de cordón umbilical o talón fueron recolectadas en los primeros 15 minutos de vida por los profesionales que atendieron el parto en papel filtro de acuerdo con las técnicas aceptadas internacionalmente ⁽¹⁵⁾ y posteriormente fueron procesadas por los profesionales del Laboratorio Clínico del HUS mediante el método de ensayo inmunoenzimométrico en microplaca (Monobind Inc. *Sistema de Prueba TSH Neonatal*. Annax Health Technologies). A todas las muestras obtenidas de cordón o talón con valores de TSH superiores a 15 $\mu\text{UI/mL}$ o 10 $\mu\text{UI/mL}$, respectivamente, se les realizó confirmación repitiendo la prueba en la misma muestra.

Recolección y análisis de la información

A partir del registro interno del Laboratorio Clínico del HUS, se tomó la información del número de historia clínica, las fechas de nacimiento del neonato y de recepción de la muestra, el tipo y calidad de muestra, el régimen de seguridad y el resultado de la TSH, de todos los recién nacidos en el periodo definido. Con esta información se calculó la prevalencia de casos probables de HC utilizando como numerador todos los neonatos que cumplieron con la definición de caso

probable de HC y como denominador todos los neonatos nacidos en el periodo de estudio. Además, se calculó el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) con el método binomial exacto.

Entre los neonatos con TSH normal nacidos durante el periodo de estudio, se seleccionaron al azar los cuatro controles por cada caso. Posteriormente, se revisaron las historias clínicas de las madres, tanto de los casos como de los controles, para obtener la información de las variables maternas como fueron lugar de procedencia, edad, controles prenatales, semanas de gestación, antecedentes clínicos, tipo de parto y complicaciones del parto, y de las variables del recién nacido como fueron sexo, peso, talla, APGAR al primer minuto y a los cinco minutos, malformaciones fetales, entre otras.

Se clasificaron los recién nacidos con bajo peso al nacer según el número de semanas de gestación considerando como recién nacido pretérmino aquel con menos de 37 semanas según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁶⁾. Se consideró un recién nacido con bajo peso al nacer cuando, siendo a término, pesó menos de 2 500 gramos, y en los pretérmino se consideró cuando estaban por debajo del percentil 10 según Montoya y Correa, 2007 ⁽¹⁷⁾. Se definió macrosomía cuando el peso del recién nacido estuvo en el percentil 95 o mayor específico para la población de Colombia ⁽¹⁸⁾.

Se definió como control prenatal incompleto cuando el médico tratante registró en la historia clínica control prenatal inadecuado, tardío, incompleto, insuficiente, pobre o de inicio en el segundo semestre o más; como ausencia de control prenatal cuando el médico registró que la paciente no se había realizado ninguno; y como control prenatal completo cuando el médico lo consideró de esta forma.

Después, se describieron las características de los casos y controles utilizando la mediana y el rango intercuartílico (IQR) porque las variables cuantitativas no presentaron distribución normal. Las variables categóricas se describieron con frecuencias absolutas y relativas. Se compararon los casos con los controles utilizando las pruebas U de Mann-Whitney y prueba Chi² para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Además, se calcularon los Odds Ratios (OR) crudos con los IC 95 %. Finalmente, se realizó una regresión logística múltiple para calcular los OR ajustados. El análisis estadístico de los datos obtenidos se hizo con el programa Stata versión 12 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Consideraciones éticas

Según la legislación nacional vigente de Colombia, esta investigación se clasificó como investigación sin riesgo, puesto que para su ejecución se requirió la revisión de historias clínicas y no se tuvo contacto con las pacientes. Este estudio se realizó con previa autorización del Comité de Ética en Investigación del HUS (CEI) según Acta 1330-OC-1067-2017 y del Comité de Ética de Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI) según Acta No. 22.

Resultados

Entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de diciembre de 2016 se tamizaron 6 180 neonatos nacidos en el HUS, de los cuales 55 correspondieron a casos probables de HC para una prevalencia de 8,90 por 1 000 nacidos vivos (IC95 % 6,71 – 11,57). En cuanto a los casos y los controles, cerca de la mitad de estos se recolectaron en el 2014. Las madres del 49 % de los casos residían en el Área Metropolitana de Bucaramanga (AMB) mientras que el 63 % de las madres de los controles residían en la misma área. La mediana de la edad materna fue de 21 años para los casos y de 22 años para los controles, y la mediana de edad gestacional fue de 38,2 semanas en los dos grupos (Tabla 1). Además, cerca de la mitad fueron parto por cesárea.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la madre, del embarazo y del parto.

Característica	Casos n=55	Controles n=226	p ^a	OR (IC95 %)
Año de consulta n (%)				
2014	25 (45,5)	98 (43,4)	0,93	1
2015	13 (23,6)	59 (26,1)		0,86 (0,41-1,82)
2016	17 (30,9)	69 (30,5)		0,97 (0,48-1,92)
Residencia en AMB	27 (49,1)	143 (63,3)	0,054	0,56 (0,3-1,06)
Edad de la madre años Mediana (RIQ)	21 (19-28)	22 (18-30)	0,80	0,99 (0,95-1,03)
Edad gestacional semanas	38,2 (37,1-39,6)	38,2 (37-39,2)	0,38	1,06 (0,92-1,21)
Control prenatal n (%)				
No	11 (20)	18 (8)	0,031	1
Incompletos	15 (27,3)	72 (31,9)		0,34 (0,13-0,88)
Completos	29 (52,7)	136 (60,2)		0,35 (0,15-0,82)
Primigestante	29 (52,7)	88 (38,9)	0,06	1,75 (0,93-3,31)
Parto por cesárea	26 (47,3)	109 (48,2)	0,90	0,96 (0,51-1,81)
Preeclampsia	19 (34,6)	47 (20,8)	0,031	2,01 (1,06-3,82)
Hipotiroidismo	8 (14,6)	16 (7,1)	0,08	1,03 (0,90-5,53)
HTA crónica	2 (3,6)	14 (6,2)	0,46	0,57 (0,06-2,61)
Diabetes gestacional	4 (7,3)	15 (6,6)	0,87	1,10 (0,26-3,66)

^aChi² o U de Mann-Whitney.

AMB: Área Metropolitana de Bucaramanga.

HTA: hipertensión arterial.

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

Aunque más del 50 % de los casos y los controles tenían controles prenatales completos, 20 % de los casos y 8 % de los controles no tuvieron ninguno (Figura 1, panel A). La preeclampsia fue el antecedente materno patológico más frecuente en ambos grupos seguida del hipotiroidismo (Tabla 1). En cuanto a las características del neonato, el sexo más frecuente fue el masculino y la complicación más frecuente fue la presencia de meconio, seguida de restricción del

crecimiento intrauterino (RCIU) (Tabla 2). La mayoría de los casos y controles tuvieron un peso normal para la edad gestacional al nacer. Sin embargo, 16,7 % de los casos y 6,6 % de los controles presentaron bajo peso (Figura 1, panel B).

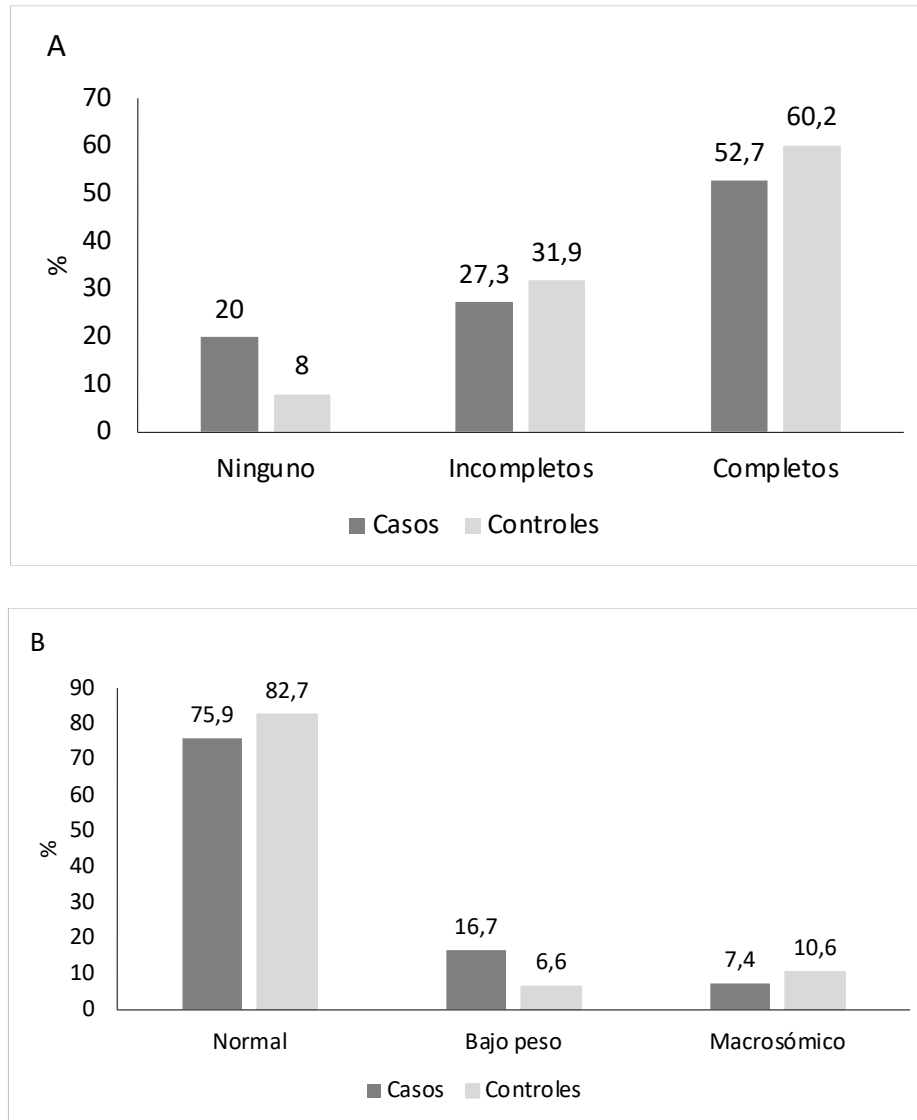


Figura 1. Frecuencia de controles prenatales (A) y de la clasificación del peso del recién nacido (B) en los casos sospechosos de HC y los controles.

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

Tabla 2. Características de los Recién Nacidos incluidos en el estudio.

Característica	Casos n=55	Controles n=226	<i>p</i> ^a	OR (IC95 %)
Sexo RN Masculino	31 (57,4) ^b	121 (53,5)	0,61	1,17 (0,62-2,24)
Complicaciones en RN ^b	25 (45,5)	90 (39,8)	0,45	1,26 (0,66-2,38)
Meconio	7 (12,7)	18 (8)	0,27	1,69 (0,56-4,52)
RCIU	4 (7,3)	16 (7,1)	0,96	1,03 (0,24-3,38)
Ictericia	2 (3,6)	8 (3,5)	0,97	1,03 (0,10-5,36)
Malformación fetal	2 (3,6)	12 (5,3)	0,61	0,67 (0,15-3,10)
Parto Pretérmino ^c	1 (1,8)	9 (4,0)	0,45	0,45 (0,06-3,60)
Muerte de Neonato	2 (3,6)	1 (0,4)	0,039	-
Talla cm	50 (48 – 52)	51 (49-53)	0,06	0,94 (0,87-1,02)
Peso g ^b	3025 (2640-3310)	3060 (2680-3380)	0,46	1 (0,999-1,000)
Peso				
Normal	41 (75,9)	187 (82,7)	0,06	1
Bajo peso	9 (16,7)	15 (6,6)		2,74 (1,12-6,68)
Macrosómico (percentil 95)	4 (7,4)	24 (10,6)		0,76 (0,25-2,31)
APGAR 1 minuto ^d	8 (7-8)	8 (8-8)	0,0001	0,72 (0,58-0,89)
APGAR 1 minuto^d				
10-7	45 (83,3)	211 (93,4)	0,06	1
6-4	6 (11,1)	11 (4,9)		2,56 (0,90-7,28)
<4	3 (5,6)	4 (1,8)		3,52 (0,76-16,26)
APGAR 1 minuto <7 ^d	9 (16,7)	15 (6,6)	0,018	2,81 (1,16-6,83)
APGAR 5 minutos ^d	9 (9-9)	9 (9-9)	0,0236	0,83 (0,64-1,08)
APGAR 5 minutos <7 ^d	1 (1,9)	6 (2,7)	0,74	0,69 (0,08-5,87)
APGAR 5 minutos <9 ^d	11 (20,4)	14 (6,2)	0,001	3,87 (1,65-9,11)

^aChi² o U de Mann-Whitney.

^bCualquier tipo de complicación: meconio, ictericia, RCIU, malformación fetal, parto pretérmino, síndrome de dificultad, hipoxia, cianosis, hipoglicemia e hipotonía, entre otros.

^cDefinido en la historia clínica por el médico tratante

^dUn caso no tenía el dato.

Para las variables cuantitativas se muestra la mediana (RIQ).

RN: recién nacido

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

Se observó una diferencia significativa entre los casos y los controles en la frecuencia de controles prenatales, en el antecedente materno de preeclampsia y en las características del neonato de APGAR al primer minuto y a los 5 minutos ($p < 0,05$) (Tabla 1 y 2). Además, se reportaron 2 muertes entre los 55 casos y 1 una muerte entre los 226 controles ($p=0,039$) (Tabla 2). Aunque la frecuencia de hipotiroidismo materno y de ser primigestante fue mayor en los casos, esta diferencia no fue significativa (Tabla 1). En el análisis univariado los factores asociados a casos probable de HC fueron los controles prenatales, la preeclampsia, el bajo peso al nacer del recién nacido para percentil 95, el APGAR al 1 minuto menor o igual a 7 y el APGAR a los 5 minutos menor o igual a 8 (Tabla 1 y 2).

En el análisis multivariado los factores independientemente asociados fueron los controles prenatales, tanto completos como incompletos, que se asociaron a menor probabilidad de caso probable de HC, mientras que ser madre primigestante, neonato con bajo peso al nacer y APGAR a los 5 minutos menor de 9 se asociaron a mayor probabilidad de ser caso probable de HC (Tabla 3).

Tabla 3. Factores independientemente asociados a casos probables de hipotiroidismo congénito en la población de estudio (n=279).

Característica	ORa (IC95 %)	P
Control prenatal		
Ninguno	1	
Incompletos	0,34 (0,13 - 0,88)	0,026
Completos	0,30 (0,11 - 0,87)	0,026
Madre primigestante	2,08 (1,08 - 4,02)	0,029
APGAR 5 min <9	3,69 (1,46 - 9,33)	0,006
Peso		
Normal	1	
Bajo peso	3,04 (1,13 - 8,19)	0,028
Macrosómico (percentil 95)	1,21 (0,37 - 3,94)	0,754
Hipotiroidismo materno	2,54 (0,93 - 6,91)	0,069
Madre con preeclampsia	1,85 (0,89 - 3,82)	0,098
Residencia en AMB	0,56 (0,29 - 1,07)	0,078

AMB: Área Metropolitana de Bucaramanga.

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos durante la realización del estudio.

Discusión

La prevalencia de casos probables de HC en el HUS fue de 8,9 por 1 000 nacidos vivos en el período descrito, considerando la elevación de la TSH durante el tamizaje neonatal. Al respecto, en Colombia entre el 2012 y el 2020, el defecto metabólico más reportado ante el Instituto Nacional de Salud fue el HC, con prevalencias que oscilaron entre 9,4 en el 2014 y 3,7 casos en el 2017 por cada 10 000 nacidos, siendo para el 2015 de 8,2, el 2016 de 6,4 y el 2020 de 6,6 casos por 10 000 nacidos vivos. De estos casos notificados al sistema de vigilancia nacional entre el 22 % y el 81 % fueron casos probables. Particularmente, en el departamento de Santander entre el 2014 y el 2016, la prevalencia de HC fue mayor que la nacional, siendo la prevalencia del 2014 la más alta (12,4 casos de HC por 10 000 nacidos vivos) ⁽¹⁵⁾.

La mayor prevalencia en el HUS comparada con la prevalencia nacional y departamental puede deberse a varias razones. Por ejemplo, el HUS es una institución de tercer nivel de atención y de referencia regional, el cual recibe en su mayoría embarazadas con algún tipo de complicación o de riesgo, y algunos de estos antecedentes maternos han sido asociados a HC. Otra razón es que todos los casos de HC incluidos en el estudio fueron casos probables mientras que en el

sistema de vigilancia colombiano se descartaron algunos casos probables debido a que la prueba confirmatoria fue negativa. Adicionalmente, esta diferencia en la prevalencia puede deberse a una subnotificación de casos de HC al sistema nacional de vigilancia epidemiológica por parte de las instituciones de salud, puesto que en el presente estudio se revisaron los registros de los resultados de TSH de todos los recién nacidos en el periodo de estudio en el HUS.

Por otra parte, la prevalencia de casos probables de HC hallada en el presente estudio dista en menor medida de la reportada en un estudio realizado en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá entre el 2011 y 2017 que analizó 41 494 recién nacidos de los cuales 217 tuvieron prueba positiva de tamización (prevalencia de 5,2 por 1 000 nacidos vivos). Además, la frecuencia por sexo fue similar a la encontrada en el HUS. Llama la atención que en este estudio solo en el 8,76 % casos, el diagnóstico se confirmó mediante pruebas séricas de TSH y tiroxina libre (T4-L) mientras que el 70,05 % fue descartado por estas pruebas ⁽¹⁹⁾.

Al respecto, las definiciones de HC del protocolo de vigilancia en salud pública de defectos congénitos de Colombia especifica como caso probable de HC “a los recién nacidos vivos con prueba de TSH neonatal en cordón umbilical mayor de 15 μ UI/mL o en talón mayor de 10 μ UI/mL” mientras que considera caso confirmado por laboratorio a un recién nacido vivo con TSH aumentada y T4-L o T4 total inferior al valor definido como rango normal para la técnica ⁽¹²⁾.

Es importante mencionar que durante el presente estudio no se encontró registro o evidencia de la solicitud, por parte del médico tratante, de la realización de T4-L para confirmar el HC a ninguno de los neonatos con TSH elevada (caso probable según la definición del protocolo de vigilancia) que se captaron durante el periodo de estudio. Así mismo, tampoco de la solicitud de estudios de imagen para distinguir las diferentes formas de disgenesia tiroidea. Por esta razón, no fue posible definir como caso confirmado a los individuos incluidos en el estudio con valores de TSH neonatal por encima de los valores normales establecidos y es posible que por esto se encuentre una prevalencia mayor a la esperada.

Esta confirmación a través de la medición de los niveles séricos de TSH y T4-L debe realizarse puesto que algunos casos de elevación de TSH en neonatos corresponden a un hipotiroidismo transitorio o moderado, el cual se caracteriza por una normalización de los niveles de TSH después de unas semanas del nacimiento ⁽²⁰⁾. De esta forma algunos de los casos encontrados en el presente estudio pueden pertenecer a esta clasificación de hipotiroidismo transitorio o moderado, pero no se pudo determinar porque en las historias clínicas de los pacientes no hay evidencia de un seguimiento al recién nacido, y después del alta de la madre y del neonato, el seguimiento es responsabilidad de la aseguradora a la que esté afiliada la madre.

Respecto a los factores asociados a la presencia de HC, en el presente estudio se encontró que la realización de controles prenatales se asoció con menor frecuencia de casos probables de HC, esto podría relacionarse con la probabilidad de detectar y tratar tempranamente situaciones adversas que conduzcan a otras complicaciones también relacionadas con el HC como el nacimiento prematuro o el RCIU, además este último cuando pasa inadvertido ocasiona que el recién nacido tenga bajo peso al nacer. De acuerdo con la literatura consultada, este sería el primer estudio que encontró una asociación entre los controles prenatales con ocurrencia de casos probables de HC. Por lo anterior, es importante seguir evaluando esta asociación en futuros estudios para intentar explicar el mecanismo por el cual los controles prenatales se relacionan con una menor frecuencia de HC.

En el presente estudio se evidenció que el ser primigestante se asoció a mayor probabilidad de casos probables de HC. Esto es opuesto a lo reportado en un estudio realizado en Irán, entre 2011 y 2016 donde compararon 106 casos de HC con 212 controles, que encontró que las multíparas comparadas con las primigestantes presentaron mayor probabilidad de HC (ORa 1,78 IC95 % 1,01 – 3,13) ⁽²¹⁾. Así mismo, en un estudio de cohorte retrospectiva realizado en China que incluyó 205 834 recién nacidos de los cuales 189 fueron casos confirmados de HC, encontraron un gradiente en la magnitud de la asociación entre la paridad y el HC, siendo mayor para las multíparas con cuatro o más embarazos comparadas con las primigestantes (OR 8,52 IC95 % 1,75-7,23) ⁽²²⁾. Estas discrepancias podrían deberse a las diferencias en la población y en la definición de la enfermedad, puesto que las mujeres del estudio iraní eran mayores y en los dos estudios sólo incluyeron casos confirmados de HC por pruebas serológicas ^(21, 22).

Aunque se halló que el antecedente de hipotiroidismo materno fue más frecuente en los casos que en los controles (14,6 % y 7,1 %, respectivamente), esta diferencia no fue significativa. Esto fue similar a lo reportado en estudio prospectivo realizado en España en el 2015 en el que se compararon los niveles de T4-L y TSH, en los recién nacidos de madres tratadas de hipotiroidismo antes o durante el embarazo (casos) y en recién nacidos de madres no hipotiroideas (controles), no se encontraron diferencias significativas en la T4-L y TSH de los casos frente al grupo control ⁽²³⁾.

En contraposición, en un estudio realizado en Irán se reportó que la enfermedad de la tiroides en los padres se relacionó con el HC (ORa 3,43 IC95 %1,63-7,20) ⁽²¹⁾, y en el estudio realizado en China este antecedente materno también se asoció a HC (OR 3,56; IC95 % 1,75-7,23) ⁽²²⁾. Teniendo en cuenta la tendencia observada en el presente estudio y la discrepancia de esta asociación entre diferentes poblaciones, se considera pertinente continuar evaluando esta potencial asociación en población colombiana en estudios con mayor tamaño de muestra, que evalúen la TSH y T4-L sérica y que tengan un seguimiento más prolongado de casos y controles para obtener resultados que ayuden a aclarar si existe influencia de la función tiroidea anormal de la gestante sobre el feto.

Por otra parte, en la literatura se describe que el HC es más frecuente en recién nacidos prematuros que en recién nacidos a término ⁽²²⁾. Se ha observado que la función tiroidea de ambos grupos, es distinta debido a que la retroalimentación del sistema glándula pituitaria-hipotálamo-tiroides debe madurar con la edad gestacional hasta estar completamente madura al momento del nacimiento; además en neonatos prematuros con bajo peso y talla al nacer este sistema se encuentra inmaduro ^(10, 24, 25). Adicionalmente, el HC podría no ser diagnosticado en primera instancia porque el pico de TSH en los prematuros no es tan acentuado como en niños a término ⁽³⁾. Al respecto, en el presente estudio no se encontró asociación entre el parto pretérmino y los casos probables de HC, de hecho, el parto pretérmino fue infrecuente tanto en casos como en controles (1,8 % y 3,5 %, respectivamente).

Respecto al peso del recién nacido, se ha reportado que la macrosomía suele estar asociada al HC ⁽⁴⁾. Aunque en el presente estudio no se evidenció esta asociación, sí se determinó que el bajo peso al nacer comparado con el peso normal para la edad gestacional al nacimiento, se asoció con una mayor probabilidad de presentar un valor anormalmente elevado de TSH. Esto es similar a lo reportado en el estudio realizado en China mencionado anteriormente (OR 2,63; IC95 % 1,82 - 3,81) ⁽²²⁾, y en un estudio iraní donde encontraron una relación inversa entre el peso al nacer y el HC (ORa 0,29; IC95 % 0,16 – 0,51) ⁽²¹⁾.

Por otra parte, en este estudio se encontró asociación entre el APGAR <7 al minuto y APGAR <9 a los 5 minutos y los casos probables de HC. Al respecto, en diferentes poblaciones se ha reportado relación entre el APGAR y el nivel de TSH, T4, T4-L, triyodo tironina (T3), triyodo tironina reversa (rT3) y globulina fijadora de tiroxina (TGB), utilizando diferentes puntos de corte para el APGAR (<4, <5 y <7 a los 5 minutos). Específicamente, la TSH se ha encontrado elevada en los pacientes con bajo APGAR al nacer, incluyendo aquellos con asfixia perinatal (APGAR<7 a los 5 minutos) ^(26, 27, 28, 29).

Otros antecedentes de la madre como edad mayor a 35 años, diabetes mellitus gestacional, edad gestacional mayor a 40 semanas y embarazo múltiple, y antecedentes del recién nacido de sexo femenino y defectos al nacimiento, se han asociado a casos confirmados de HC o HC permanente ^(14, 21, 22). Sin embargo, en el presente estudio no se encontraron estas asociaciones. En cuanto a la edad, cerca del 75 % de las madres evaluadas tenían menos de 30 años y la mediana de edad fue similar entre casos y controles. Así mismo, la mediana de la edad gestacional fue similar para los dos grupos. Al respecto de la diabetes mellitus gestacional, el embarazo múltiple y los defectos al nacimiento, estos fueron infrecuentes en la población estudiada.

Por otra parte, otros factores menos estudiados, como son los sociales, han presentado asociación con el HC. Por ejemplo, en un estudio realizado en Irán, la ocupación (desempleado) y el grado de escolaridad del padre se asociaron a casos confirmados de HC ⁽²¹⁾. Al respecto, en el presente estudio por ser retrospectivo y de fuente secundaria, no se pudo evaluar este tipo

de variables puesto que no se encuentra registrada en la historia clínica ninguna información sobre el padre del recién nacido.

El presente estudio presenta varias limitaciones, como el hecho de ser una investigación retrospectiva y de fuente secundaria, por lo tanto, no fue posible conocer algunos antecedentes de las madres que hicieron parte del estudio porque no están registrados en las historias clínicas. Tampoco fue posible recolectar el número de controles prenatales realizados porque no se encontraba exactamente en la historia clínica. Por lo tanto, se usó el criterio subjetivo del médico tratante que los describió como inadecuado, tardío, incompleto, insuficiente, pobre o de inicio en el segundo semestre o más.

Así mismo, no fue posible confirmar el diagnóstico ni describir la etiología del HC para cada caso, ya fuera disgenesia, agenesia, ectopia o hipoplasia, debido a que en el HUS no se realizaron los exámenes diagnósticos requeridos porque las madres egresan rápidamente, y a que no se cuenta con un sistema integrado de seguimiento de los casos, pues una vez que madre e hijo son dados de alta del hospital, el seguimiento está a cargo de las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios.

Otra limitación es la falta de precisión de las estimaciones de las medidas de asociación que se debe al tamaño de muestra alcanzado. Al respecto, en el periodo de observación se logró obtener el 96,5 % de los casos y el 99,1 % de los controles del tamaño de muestra calculado. Sin embargo, esta muestra permitió establecer algunos factores asociados a los casos probables de HC.

Finalmente, un retraso en el diagnóstico y tratamiento del HC ocasiona en el infante problemas en el desarrollo motor y mental, el cual resulta ser irreversible, pero la intervención oportuna es viable, ya que el tratamiento con terapia hormonal de reemplazo es de bajo costo y fácil acceso, y puede ser suministrado hasta alcanzar el desarrollo del infante, o ser de por vida. En cualquier caso, se evitan los problemas físicos, neurológicos y las consecuencias negativas sociales y emocionales del infante y de los padres o cuidadores⁽³⁰⁾. Por lo anterior, y teniendo en cuenta la variabilidad reportada entre las poblaciones, es importante continuar realizando estudios como éste para determinar factores asociados a esta patología en diversas poblaciones que permitan identificar y tratar oportunamente a los recién nacidos con HC.

Conclusiones

Se determinó una prevalencia de casos probables de HC de 8,9 por 1 000 en neonatos nacidos en el HUS en 2,5 años, la cual es superior a la prevalencia reportada por el sistema de vigilancia epidemiológica en el departamento de Santander y en Colombia. En cuanto a los factores asociados con los casos probables de HC, el control prenatal completo o incompleto comparado con no haber tenido ningún control prenatal se comportó como un factor independientemente asociado a menor probabilidad de este desenlace, mientras que el ser madre primigestante, el

APGAR a los 5 minutos menor de 9 y el bajo peso al nacer se asociaron independientemente a mayor probabilidad de ser un caso probable de HC. Estos factores se pueden utilizar para vigilar estrechamente que en todos los recién nacidos con estas características, se realice la tamización para HC, así como priorizar la confirmación de esta patología, de tal forma que se pueda tratar oportunamente y así evitar las secuelas asociadas a esta enfermedad.

Agradecimientos

A la Gobernación de Santander y a Minciencias por el sostenimiento de la estudiante Sofía Alejandra Fonseca Martínez mediante la Convocatoria 771 de 2016 para la Formación de Capital Humano de Alto Nivel para el Departamento de Santander.

Conflicto de interés

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Este proyecto contó con financiación para la egresada Sofía Alejandra Fonseca Martínez de la Maestría en Microbiología de la Escuela de Microbiología de la Universidad Industrial de Santander en el marco de la Convocatoria 771 de Colciencias de Formación de Capital Humano de Alta Calidad de 2016 y fue desarrollado por los autores en el Grupo de Investigación en Epidemiología Molecular (GIEM) de la Universidad Industrial de Santander.

Esta investigación no recibió un financiamiento específico para su ejecución.

Bibliografía

1. Abdelmuktader AM. Risk factors for congenital hypothyroidism in Egypt: results of a population case-control study (2003-2010). *Ann Saudi Med.* 2013 May-Jun;33(3):273-6. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.273>
2. Moëne BK, Ortega EX, Pérez MM, Mericq GV. Hipotiroidismo congénito: aspectos clínicos y ultrasonográficos. *Rev Chil Pediatr.* 2014 Feb;85(1):98-105. doi: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062014000100014>
3. Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito [Congenital hypothyroidism]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015 Mar-Apr;72(2):140-148. Spanish. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmhix.2015.05.001>
4. Cheetham T. Congenital hypothyroidism: Screening, early management, and outcome. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases.* Elsevier; 2019. p. 285–95.
5. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 10;5:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>

6. Al-Qahtani M. Congenital Hypothyroidism. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct; (28):1-9. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1838480>
7. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014 Mar;28(2):175-187. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
8. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno M, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):185-92. doi: <https://doi.org/10.1159/000354409>
9. Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs.* 2017 Aug;19(4):291-301. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0238-0>
10. Giraldo GA, Suárez-Obando F, Mora L, Sánchez P, Prieto JC. Evaluation of TSH levels in the program of congenital hypothyroidism newborn screening in a pilot study of preterm newborns in Bogotá, Colombia. *J Inborn Errors Metab Screen [Internet].* 2015 [citado el 31 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2326409815597706>
11. Centro Nacional de Investigaciones en Evidencia y Tecnologías en Salud. Guía práctica clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Bogotá D.C: Centro Nacional de Investigaciones en Evidencia y Tecnologías en Salud; 2013 [Fecha de consulta: 02/03/2022]. [https://minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Ptes AC.pdf](https://minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Ptes_AC.pdf)
12. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Defectos Congénitos. Bogotá D.C: Instituto Nacional de Salud; 2018 [Fecha de consulta: 02/03/2022]. http://www.saludcapital.gov.co/Su_VSP/Ssr_Smi/Caja_Herram/Guias_Protocolos/Protocolo_Def_congenitos.pdf
13. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob L F. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Rev Med Chil.* 2017 Dec;145(12):1579-1587. doi: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001201579>
14. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):765-73. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02048>

15. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento. Defectos congénitos. Bogotá D.C: Instituto Nacional de Salud; 2014 a 2020 [Fecha de consulta: 10/05/2022]. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Info-Evento.aspx>
16. World Health Organization [Internet] 2018. Preterm Birth. [citado el 25 de octubre de 2022]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
17. Montoya-Restrepo NE, Correa-Morales JC. Curvas de peso al nacer. Rev Salud Publica (Bogota). 2007 Jan-Mar;9(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1590/s0124-00642007000100002>
18. Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP, Gülmezoglu AM. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. Lancet. 2013 Feb 9;381(9865):476-83. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61605-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61605-5)
19. Peñaloza L, Forero C, Céspedes C. Caracterización de pacientes con hipotiroidismo congénito en el Hospital Universitario San Ignacio entre 2001 y 2017. biomedica [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 20 de marzo de 2022];40(3):528-33. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5334>
20. Bernal M, Caldas M, Bonilla R, Chamorro M, Matallan A. Tamización para hipotiroidismo congénito en Cali y constitución de un centro piloto de referencia para la identificación temprana de la enfermedad. Colomb Med. 2003;34(1):40-46.
21. Doustmohamadian S, Mehrizi S, Rahbar MN, Mirmohammadkhani M. Congenital Hypothyroidism and its Related Factors in an Iranian Population: A Retrospective Study in Semnan (2011-2016). Int J Prev Med. 2020 Oct 5;11:169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716612/>
22. Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, Liu G. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. Medicine (Baltimore). 2020 Jun 26;99(26):e20838. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020838>
23. Carpena PJ, Calvo F, Pons N, Rey R, Gallur J, Casañ R. Seguimiento de recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo en el embarazo. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2015;6(2):4-11. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Apr.274>

24. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2018 Feb;59(1):3-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.04.006>
25. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Oct;22(5):407-12. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000181>
26. Sak E, Akin M, Aktürk Z, Akin F, Atay E, Aydogdu C, Yüzkollar E. Investigation of the relationship between low Apgar scores and early neonatal thyroid function. *Pediatr Int.* 2000 Oct;42(5):514-6. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01275.x>
27. Gupta A, Srivastava S, Bhatnagar A. Cord blood thyroid stimulating hormone level-interpretation in light of perinatal factors. *Indian Pediatr.* 2014 Jan;51(1):32-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0330-2>
28. Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Paediatr.* 2003;92(3):339-45.
29. Rashmi, Seth A, Sekhri T, Agarwal A. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Jan;20(1):59-64. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2007.20.1.59>
30. Grob L F, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr [Internet].* 2012 [citado el 31 de marzo de 2022];83(5):482–91. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000500011&lng=en&nrm=iso&tlng=en