



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**“FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO  
EN RECIÉN NACIDOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL  
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ DURANTE  
EL PERIODO 2018-2021”**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS**

**VIRTUAL**

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

Vargas Canales, Kevin Rafael (ORCID: 0000-0002-0446-2566)

**ASESOR**

Mg. Pomachagua Pérez, Germán Elías (ORCID: 0000-0002-1576-8325)

**Lima, 2022**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

AUTOR:

Apellidos y nombres: Vargas Canales, Kevin Rafael

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 74063865

### **Datos de asesor**

ASESOR:

Apellidos y nombres: Mg. Pomachagua Pérez, Germán Elías

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 06229369

### **Datos del jurado**

PRESIDENTE: Luna Muñoz, Consuelo del Rocío, DNI: 29480561, ORCID:  
0000-0001-9205-2745

MIEMBRO: Vera-Ponce, Víctor Juan, DNI: 46070007, ORCID: 0000-0003-  
4075-9049

MIEMBRO: Cano Cárdenas, Luis Alberto, DNI: 10625112, ORCID: 0000-  
0002-6745-4846

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

## **DEDICATORIA**

*A mis padres Rafael y Sonia por ser mi ejemplo a seguir, por representar lo más valioso que poseo, por el apoyo incondicional a lo largo de mi existencia.*

*A mi hermana Giannela por darme calidez y consejería durante la elaboración del proyecto.*

*A mis abuelos paternos César y Consuelo quienes desde el cielo pueden ver que ya tienen un descendiente médico.*

*A mis abuelos maternos Eleuterio y María quienes siempre estuvieron pendientes y orgullosos de mis avances a lo largo de la carrera..*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, hermana y familiares por el apoyo y su aliento brindado a lo largo de toda la carrera.

A mi asesor de tesis el Dr. Germán Pomachagua Pérez por la orientación brindada a lo largo del curso taller y su apoyo en la culminación de este proyecto, sobretodo para el análisis estadístico.

Al Dr. César Samamé Arrasco, jefe del Servicio de Cuidados Críticos del Neonato, por ser el primer médico docente en darme el visto bueno para este proyecto.

A la Dra. Karen Sotil Bindels por concederme el permiso para acceder a la base de datos del Programa de Tamizaje Neonatal del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.

A la Dra. Consuelo Luna Muñoz por su asesoría y supervisión de esta tesis.

Al Mg. Víctor Vera-Ponce por su asesoría en la interpretación de las medidas de asociación de este estudio.

Al Dr. Luis Cano Cárdenas por su asesoría en la elaboración de la metodología de esta tesis.

Al Dr. Jhony de la Cruz Vargas por su compromiso y esfuerzo para incentivar la investigación en los estudiantes de medicina humana de la Universidad Ricardo Palma.

## RESUMEN

**Introducción:** El hipotiroidismo congénito es una patología endocrina con deficiencia de hormonas tiroideas desde el nacimiento y es la causa más frecuente de retraso mental prevenible en población pediátrica.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal, cuantitativo y retrospectivo. Con una muestra de 500 recién nacidos con dos recolecciones del Programa de Tamizaje Neonatal del Hospital San Bartolomé. Se realizaron análisis estadísticos para identificar los factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito, utilizando las razones de prevalencia (RP) con un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significancia  $p < 0,05$ , asimismo se realizó una regresión de Poisson con varianza robusta para la cuantificación de los factores asociados.

**Resultados:** En la población estudiada, el sexo femenino (RP= 1,048, IC95% = 1,007 - 1,090), la edad gestacional temprana (RP= 1,169, IC95% = 1,072 - 1,275) y el bajo peso al nacer (RP= 1,146, IC95% = 1,048 - 1,253), fueron factores asociados con significancia estadística para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. El estado nutricional no obtuvo significancia estadística  $p = 0,181$ .

**Conclusiones:** Se encontró asociación estadísticamente significativa en las variables sexo femenino, el bajo peso al nacer y la edad gestacional temprana con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados en el Servicio de Neonatología del Hospital nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo Congénito, Recién Nacido Prematuro, Peso al Nacer, Edad Gestacional (Fuente. DeCS)

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital hypothyroidism is an endocrine pathology with deficiency of thyroid hormones from birth and is the most frequent cause of preventable mental retardation in the pediatric population.

**Objective:** To determine the risk factors associated with the diagnosis of congenital hypothyroidism in newborns admitted to the Neonatology Unit of the Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé during the period 2018-2021.

**Methods:** Observational, analytical, cross-sectional, quantitative and retrospective study. With a sample of 500 newborns with two collections from the Neonatal Screening Program of the San Bartolomé Hospital. Statistical analyzes were performed to identify the factors associated with the diagnosis of congenital hypothyroidism, using the prevalence ratios (PR) with a 95% confidence interval and a significance level of  $p < 0.05$ . A Poisson regression was also performed with robust variance for the quantification of the associated factors.

**Results:** In the study population, female sex (PR= 1.048, 95% CI = 1.007 - 1.090), early gestational age (PR= 1.169, 95% CI = 1.072 - 1.275) and low birth weight (PR= 1.146, CI95% = 1.048 - 1.253), were factors associated with statistical significance for the diagnosis of congenital hypothyroidism. The nutritional status did not obtain statistical significance  $p = 0.181$ .

**Conclusions:** A statistically significant association was found in the variables female gender, low birth weight and early gestational age with the diagnosis of congenital hypothyroidism in patients hospitalized in the Neonatology Service of the San Bartolomé Madre Niño National Teaching Hospital.

**Key words:** Congenital Hypothyroidism, Infant, Premature, Birth Weight, Gestational Age (Source: MeSH)

## Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN .....	8
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	10
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA .....	10
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	11
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....	12
1.4. JUSTIFICACIÓN .....	12
1.5. DELIMITACIONES .....	13
1.6. OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS .....	13
1.6.1. OBJETIVO GENERAL .....	13
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	15
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	15
2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES .....	18
2.2. BASES TEÓRICAS.....	20
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	36
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	38
3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN .....	38
3.1.1. HIPÓTESIS GENERAL .....	38
3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS .....	38
3.2. VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN .....	38
3.2.1. VARIABLE DEPENDIENTE .....	38
3.2.2. VARIABLE INDEPENDIENTE.....	39
CAPITULO IV: METODOLOGÍA .....	40
4.1. TIPO DE ESTUDIO.....	40
4.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	40
4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	40
4.3.1. POBLACIÓN.....	40
4.3.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	41
4.3.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	42
4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	43
4.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	43

4.6.	RECOLECCIÓN DE DATOS .....	44
4.7.	TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	44
4.8.	ASPECTOS ÉTICOS.....	45
4.9.	LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN .....	46
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....		48
5.1.	RESULTADOS .....	48
5.2.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	60
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....		67
6.1.	CONCLUSIONES .....	67
6.3.	RECOMENDACIONES .....	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....		69
ANEXOS .....		74
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS .....		74
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS .....		75
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA.....		76
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN .....		77
ANEXO 5: CARTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD RICARDO PALMA .....		78
ANEXO 6: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS .....		79
ANEXO 7: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN.....		80
ANEXO 8: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER .....		81
ANEXO 9: MATRIZ DE CONSISTENCIA .....		82
ANEXO 10: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES .....		85
ANEXO 11: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....		88
ANEXO 12: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS). .....		89
LISTA DE TABLAS.....		90
LISTA DE GRÁFICOS .....		91

## INTRODUCCIÓN

Se entiende que el hipotiroidismo congénito abarca un grupo de alteraciones en la función tiroidea, con características clínicas y analíticas que resultan en una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel de los tejidos, la gran mayoría, en los análisis de laboratorio coinciden con una disminución en los niveles séricos de hormonas tiroideas y una elevación de la tirotrópina<sup>1</sup>. La mayoría de casos de esta patología se debe principalmente a la alteración en la formación de la glándula tiroidea o a la síntesis de hormonas tiroideas. Esta disminución en la función tiroidea se puede detectar en los primeros días de vida del lactante<sup>1,2</sup>.

La detección universal del hipotiroidismo congénito en recién nacidos se ha implementado en muchos países desde hace más de cuarenta años. La detección universal constituye una estrategia de salud pública y forma parte de la medicina preventiva, diseñada para detectar una concentración elevada de hormona estimulante de tiroides y/o concentraciones disminuidas de hormona tiroxina<sup>3</sup>.

La forma de detección consta de pruebas de dosaje de hormona estimulante de tiroides u hormona tiroidea, ambas estrategias tienen una precisión similar para detectar el hipotiroidismo primario severo, quien constituye el mayor riesgo de daño neurológico irreversible. Sin embargo estas estrategias pueden ser menos sensibles para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en poblaciones especiales de lactantes, como aquellos que nacieron prematuramente, con bajo peso al nacer o aquellos que son pequeños para la edad gestacional<sup>1,4</sup>.

La prevalencia de hipotiroidismo congénito varía según la región geográfica. Se reporta que en el hemisferio norte la prevalencia es de aproximadamente 1:4 000 recién nacidos vivos. Estudios en Latinoamérica, en el caso de Argentina, se estima entre 1:2 367 a 1: 3180 nacidos vivos<sup>5</sup>. La prevalencia reportada en México es de 1:1 900 nacidos vivos<sup>6</sup>. En el Perú existen pocas publicaciones al respecto, se estima alrededor de 1:1 638 reportado por el Instituto Nacional Materno Perinatal en el año 2007. La mayoría de casos de hipotiroidismo congénito se da por afectación propia de la glándula tiroidea<sup>5</sup>.

Por lo expuesto, el presente estudio ofrece datos sobre los factores de riesgo neonatales principales para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en estas poblaciones especiales de neonatos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018 - 2021.

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA**

Se le conoce al hipotiroidismo congénito como la patología causante de retardo mental prevenible más frecuente en la población pediátrica<sup>1,5</sup>. Es una endocrinopatía caracterizada por la deficiencia de hormonas tiroideas después del nacimiento, resultado de alteraciones morfológicas o funcionales de la glándula tiroides, ya sea por una inadecuada síntesis, secreción o actividad de estas hormonas. Usualmente no hay síntomas ni signos que lo evidencien<sup>3</sup>. El desarrollo y maduración del cerebro depende mucho de las hormonas tiroideas, por lo tanto la disminución de la actividad biológica de estas hormonas conlleva a lesiones irreversibles en el sistema nervioso central. El hipotiroidismo congénito debe ser detectado y tratado de manera oportuna<sup>1,2</sup>.

En cuanto a la incidencia, cuando se introdujo el Programa de Tamizaje Neonatal, las tasas en muchos países eran de 1:3 000 a 1:4 000 aproximadamente<sup>7</sup>. Sin embargo actualmente las tasas varían de 1:1 400 a 1:2 800, son muchos los factores que han contribuido a este cambio, por ejemplo: una mayor cobertura en tamizaje neonatal, la reducción de los puntos de corte en los marcadores de TSH detectando así casos más leves de hipotiroidismo congénito y la recolección de muestras seriadas en caso de los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer<sup>7</sup>. En América Latina el hipotiroidismo congénito se da en 1:4 000 nacimientos<sup>8</sup>. Estos casos varían de acuerdo al sistema de salud de los países, se reportan alrededor de 1:1 667 en Paraguay, 1:3 670 en Brasil, 1:2 503 en El Caribe, 1:3 000 en Chile y en el Perú el Instituto Nacional Materno Perinatal reporta esta incidencia por años: 2004 (1:3 077), 2005 (1:2 023), 2006 (1:1 556) y 2007 (1:1 638)<sup>9,10</sup>.

La Organización Mundial de la Salud estima que cada año nacen alrededor de unos 15 millones de niños prematuros en el mundo, la incidencia está en

aumento y existen muchos avances en el manejo intensivo de estos recién nacidos prematuros, que se ha logrado mejorar su supervivencia<sup>11</sup>. Los prematuros presentan disfunción tiroidea con una mayor frecuencia que los recién nacidos a término, además existen fenómenos en la función tiroidea como la hipotiroxinemia transitoria del prematuro y el retraso en la elevación de la TSH que pueden darse varios días después del nacimiento, afectando de esta manera los resultados e interpretación de las pruebas de función tiroidea<sup>12</sup>, por ese motivo es importante establecer los puntos de corte y difundir las directrices más recientes sobre detección y reevaluación en recién nacidos prematuros<sup>1,7</sup>. Pues ellos se consideran una categoría especial de riesgo para presentar hipotiroidismo congénito<sup>1</sup>.

La aplicación de los Programas de Tamizaje Neonatal ha constituido uno de los logros más importantes de la pediatría. Estos programas cobran un valor importante en medicina preventiva, ya que son estrategias de salud pública<sup>2</sup>. Es cierto que la incidencia colectiva de esta enfermedad metabólica no es tan alta, sin embargo su presencia genera un gran impacto socio-económico por sus secuelas, porque se altera el desarrollo normal del individuo, afectando a su familia y a la comunidad. Por ese motivo los Programas de Tamizaje Neonatal son la inversión más costo-efectiva para la prevención y control de esta enfermedad en la población pediátrica<sup>13</sup>. Uno de los principales objetivos de estos Programas de Tamizaje Neonatal es que todos los niños tengan la oportunidad de crecer y desarrollarse con todo su potencial neurocognitivo<sup>5</sup>.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021?

### **1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

El Instituto Nacional de Salud del MINSA ha propuesto las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en el Perú 2019-2023 según Resolución Ministerial N° 658-2019/MINSA. El siguiente trabajo pertenece a la línea de investigación de salud materna, perinatal y neonatal. En la carpeta de trabajo “Causas, determinantes y repercusiones de la morbi-mortalidad neonatal”<sup>14</sup>.

El Consejo Universitario de la Universidad Ricardo Palma mediante el Acta de Reunión N° 001-2021-VRI de fecha 24 de marzo del 2021 acordó Aprobar las “Líneas de Investigación de la Universidad Ricardo Palma para el periodo 2021-2025”. En el área de medicina, este trabajo está enmarcado en la línea de investigación N°9 “Salud materna, perinatal y neonatal”<sup>15</sup>.

### **1.4. JUSTIFICACIÓN**

Es conveniente llevar a cabo la siguiente investigación porque se debe difundir las directrices actualizadas acerca de los Programas de Tamizaje Neonatal, sobretodo en las poblaciones de recién nacidos más expuestas como los prematuros, los de bajo peso al nacer y los pequeños para la edad gestacional; para un diagnóstico y tratamiento oportuno del hipotiroidismo congénito, previniendo así las alteraciones neurológicas irreversibles.

Con esta investigación se ofrecerán datos estadísticos sobre prevalencia y factores de asociación para el hipotiroidismo congénito en uno de los tres centros de procesamiento de muestras para tamizaje neonatal de nuestro país. Estos datos pueden servir para futuras investigaciones relacionadas con los Programas de Tamizaje Neonatal.

## **1.5. DELIMITACIONES**

Las delimitaciones de este trabajo de investigación se constituyen de la siguiente manera:

**Límites temáticos:** Factores de riesgo asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

**Límites espaciales:** Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, ubicado en la Av. Alfonso Ugarte 825, Cercado de Lima 15001.

**Límites poblacionales:** Recién nacidos hospitalizados.

**Límites temporales:** El periodo de estudio abarca los años 2018 y 2021.

El comité de ética de la Universidad Ricardo Palma ha autorizado la investigación y cuenta con el apoyo de la Oficina de Docencia e Investigación del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, se dispone de los recursos económicos suficientes para desarrollarla. Se accederá a la información de las historias clínicas de los participantes a través de la base de datos del Programa de Tamizaje Neonatal y CIE-10.

## **1.6. OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS**

### **1.6.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021.

### **1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analizar la asociación entre la edad gestacional temprana y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados.

2. Estimar la asociación entre el bajo peso al nacer y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados.
3. Valorar la asociación entre el sexo y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados.
4. Determinar la asociación entre los recién nacidos pequeños para la edad gestacional y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.
5. Delimitar la asociación entre el uso de medicamentos y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.
6. Establecer la asociación entre las cromosomopatías y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### 2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

**Findley et al.<sup>16</sup> “The value of serial newborn screening for congenital hypothyroidism using thyroxine (T4) in the neonatal intensive care unit”** en Texas, 2019. Estudio retrospectivo en un hospital de Texas. Incluyó a todos los pacientes con dos pruebas de tamizaje, entre los años 2007-2016, contando con 6100 recién nacidos. Los resultados se dividen en subcategorías, como el peso al nacer, edad gestacional al nacimiento, sexo y anomalías congénitas presentes. En 9 años se obtiene un total de 59 recién nacidos tratados con levotiroxina. El promedio de la edad gestacional fue de 26 semanas y la mediana del peso al nacer de 725g. 10 recién nacidos presentaron disfunción tiroidea asociada a otras patologías. La prevalencia total de hipotiroidismo tratado fue de 1:103. Entre los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer, la prevalencia fue de 1:21. En el primer tamizaje se demostró una sensibilidad del 74,1% y en el segundo tamizaje mostró una sensibilidad mejorada del 85,7%. Siete pacientes fueron diagnosticados con hipotiroidismo congénito permanente.

**Rai et al.<sup>17</sup> “Transient hypothyroxinemia of prematurity and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit”** India, 2021. Estudio en una UCIN, llevado a cabo entre el 2019 y el 2020. El objetivo fue estimar la incidencia de hipotiroxinemia transitoria del prematuro (THOP) y determinar los factores de riesgo en los bebés prematuros ingresados. Participaron recién nacidos con edad gestacional <37 semanas. Participaron 76 bebés prematuros. Se observó THOP en 25% de los bebés prematuros. Los factores de riesgo significativos fueron la existencia de 1 o más morbilidades, el

uso de ventilación mecánica, el peso al nacer  $\geq 1500\text{g}$  y la edad gestacional  $\geq 32$  semanas. Alrededor de 36,8% de los participantes no presentaron asociación con THOP. En total fueron 11 los prematuros que normalizaron sus valores de T4. No se encontró correlación entre el peso al nacer y los valores de TSH y T4 en la población de estudio.

**Zung et al.<sup>18</sup> “The natural history of congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in neonatal intensive care newborns”**, fue un estudio de cohorte del 2020. Fueron escogidos 113 recién nacidos con antecedentes de elevación retardada de TSH (dTSH). Se dividieron en 3 grupos según su diagnóstico final: Grupo 1, aquellos con recuperación espontánea en las pruebas de confirmación, Grupo 2, que comenzaron tratamiento con levotiroxina y suspendieron la terapia posteriormente y Grupo 3, que iniciaron tratamiento con levotiroxina y demostraron niveles elevados de TSH después de al menos 2 años de edad. En las pruebas de confirmación, los niveles de T4 libre fueron más bajas y los de TSH más altos en los grupos 2 y 3 que en el grupo 1. De los recién nacidos con dTSH, el 93% demostró recuperación espontánea o post tratamiento con levotiroxina. 17 (28%) fueron sometidos a evaluación neurológica y demostraron un retraso en el desarrollo.

**Silvestrin et al.<sup>19</sup> “Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values”** Brazil, 2017. Fue un estudio de cohorte entre los años 2010-2012. Los recién nacidos se dividieron en dos grupos: Grupo I (control) con 220 lactantes con una prueba de tamizaje neonatal normal y Grupo II (estudio) con 44 lactantes con hipotiroidismo congénito confirmado. Por cada recién nacido del grupo II había cinco del grupo I. La prevalencia de hipotiroidismo congénito calculada fue 1:2 234. El 78% de los recién nacidos del Grupo I tuvieron valores de

TSH que oscilaron entre 0,14 y 2,0  $\mu\text{IU} / \text{mL}$  y el 22% restante obtuvieron valores que oscilaron entre 2,0 y 5,0  $\mu\text{IU} / \text{mL}$ . En el Grupo II, los valores iniciales de TSH fueron superiores a 9,0  $\mu\text{IU} / \text{mL}$  en el 81,81% de los casos; la gran mayoría con valores superiores a 20,0  $\mu\text{IU} / \text{mL}$ . La prevalencia disminuyó constantemente a medida que aumentaba el valor de corte de TSH.

**Scavone et al.<sup>20</sup> “Evolution of congenital hypothyroidism in a cohort of preterm born children”** Italia, 2020. Fue un estudio retrospectivo de 28 historias clínicas de recién nacidos prematuros entre los años 2000-2015. Los recién nacidos se dividieron en tres grupos: Grupo 1, hipotiroidismo congénito permanente con disgenesia tiroidea, Grupo 2, hipotiroidismo congénito permanente con glándula tiroidea de tamaño normal y Grupo 3, hipotiroidismo congénito transitorio con glándula tiroidea de tamaño normal. Se describieron las características clínicas y bioquímicas en todos los grupos. Del total de pacientes, 6 (21,4%) presentaron disgenesia tiroidea y 22 (78,6%) presentaron glándula eutópica de tamaño normal. Los recién nacidos con disgenesia tiroidea tenían una dosis basal de TSH y T4 más alta que aquellos recién nacidos con glándula eutópica de tamaño normal. En la reevaluación 8 (36%) presentaron hipotiroidismo congénito permanente y 14 (64%) tenían hipotiroidismo congénito transitorio. Hubo diferencias estadísticas entre los grupos de estudio.

**Hinojosa et al.<sup>21</sup> “Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito”** México, 2018. Fue un estudio retrospectivo de recién nacidos tamizados en unidades médicas de la Secretaría de Salud entre enero del 2017 y mayo del 2018. La población de estudio comprendió a 1 273 727 recién nacidos. Alrededor de 3 337 pruebas de tamizaje obtuvieron valores de TSH  $>10 \mu\text{U}/\text{mL}$ , la notificación fue de manera inmediata. Se confirmaron 923 casos, de los cuales 564

(61.1%) fueron de sexo femenino, 357 (38.7%) de sexo masculino y en 2 (0.2%) de los casos el sexo no se especificó. En relación con la edad gestacional, 853 (92.4%) fueron recién nacidos a término, 62 (6.7%) prematuros, 5 (0.5%) posttérmino y 3 (0.3%) sin datos precisos. La prevalencia al nacimiento hallada en este estudio fue de 7,3 por 10 000 recién nacidos vivos (1:1 373).

### **2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES**

**Tejeda<sup>10</sup> “Incidencia y características materno-neonatales de hipotiroidismo congénito en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo 2010-2017”** Lima, 2018. Fue un estudio observacional, cuantitativo, transversal, descriptivo y retrospectivo entre los años 2010 - 2017. Fueron incluidos 31 342 recién nacidos, 15 370 (49,04%) fueron de sexo femenino. Se registraron 83 recién nacidos con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo congénito durante el periodo de estudio, fueron 5 los casos confirmados, todos fueron de sexo femenino. La variable peso al nacer obtuvo un peso promedio de 2770 gr. La edad gestacional más baja reportada fue de 36 semanas y la más alta 40 semanas. En cuanto a los valores de TSH 3 de los 5 casos reportaron valores  $\geq 100$  uUI/ml. El tiempo de diagnóstico registró un promedio de 6,6 días. Las características maternas: edad fluctuaba entre 22 - 40 años, 3 madres eran múltiparas, 2 fueron primigestas, una de ellas embarazo gemelar. Solo una gestante tenía hipotiroidismo diagnosticado y tratado previamente a su embarazo. Se diagnosticó hipotiroidismo en otra madre, varios días después del parto.

**Sandoval<sup>3</sup> “Prevalencia de hipotiroidismo congénito neonatal detectado por el método de Inmunoensayo Enzimático Fluorométrico en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el periodo 2012-2019”** Lima, 2021. Fue un estudio descriptivo,

observacional, retrospectivo y transversal. Con una población de 155 213 pruebas de tamizaje neonatal, entre los años 2012-2019. Se obtuvo un total de 97 casos positivos a hipotiroidismo congénito, la prevalencia calculada fue de 6,25 casos por 10 000 recién nacidos vivos. 47,4% de los casos fueron detectados en Lima, el segundo departamento con más casos fue Loreto con 21,6%. En relación al sexo, la relación fue de 3 a 1 entre mujeres y varones. Un 3,1% de recién nacidos prematuros dieron positivo para hipotiroidismo congénito.

**Riveros<sup>22</sup> “Frecuencia y factores relacionados a hipotiroidismo congénito diagnosticados por el programa de tamizaje en el Servicio de Neonatología del Hospital III Yanahuara en el periodo del 2014-2018”** Arequipa, 2019. Fue un estudio transversal donde se revisó historias clínicas de recién nacidos tamizados entre el 2014-2018. Participaron 14 964 recién nacidos, se confirmaron 14 casos en total, de los cuales 5 de ellos fueron reportados en el año 2017. En los hallazgos según el sexo se presentaron 9 (64,28%) casos confirmatorios de hipotiroidismo congénito en el sexo femenino. Según el peso al nacimiento 6 (42,84%) de los casos confirmados fueron de bajo peso al nacer (<2 500g), otro hallazgo importante es que el 50% de recién nacidos con hipotiroidismo congénito fueron prematuros y 10 (71,43%) de los recién nacidos diagnosticados nacieron por cesárea (parto distócico). En el análisis de las comorbilidades de los recién nacidos diagnosticados se expuso que 10 (71,43%) de los casos padecen de ictericia prolongada y 5 (35,72%) de ellos tenían Síndrome de Down.

**Flores<sup>9</sup> “Hipotiroidismo congénito en población pediátrica hospitalizada en el Hospital Regional Honorio Delgado 2004-2014”** Arequipa, 2015. Fue un estudio observacional, retrospectivo y

transversal. En este trabajo se incluyeron a pacientes dados de alta con el diagnóstico de hipotiroidismo entre los años 2004 - 2014. La población estudiada fueron 16 lactantes, de los cuales 10 (62%) fueron diagnosticados en los últimos 2 años. Las variantes de esta enfermedad en este estudio fueron: 13 (81%) para hipotiroidismo congénito, 2 (13%) con hipotiroidismo congénito probable y 1 (6%) con hipotiroidismo subclínico. En cuanto al sexo la relación fue 3:1 siendo más frecuente en mujeres. Las características clínicas más frecuentes halladas son: hipotonía (67%), constipación (53%), fontanela posterior agrandada (47%). La edad al momento del diagnóstico oscilaba entre los 13 días hasta los 11 meses. Se reportó que el 62% presentó talla baja.

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **Introducción**

El hipotiroidismo congénito (HC) se caracteriza por la deficiencia de hormonas tiroideas (HT) desde el nacimiento, es una patología endocrina<sup>23,24</sup>. El término HC fue introducido en 1949 con un estudio en infantes con severas discapacidades intelectuales y retardo en su crecimiento<sup>25</sup>. El HC es el motivo más frecuente de retraso mental prevenible en poblaciones pediátricas<sup>5</sup>. Las HT son fundamentales para el correcto desarrollo neurológico, la deficiencia de estas hormonas dará lugar a lesiones irreversibles del sistema nervioso central (SNC)<sup>2</sup>. El diagnóstico precoz y sistemático del HC debe ser de interés principal en temas de Salud Pública y Medicina Preventiva<sup>26</sup>. En general los signos y síntomas son inespecíficos o están ausentes en el nacimiento, sin embargo el pronóstico neurológico va a depender de una detección oportuna y del correcto tratamiento del HC. Por todo lo anterior es importante realizar el tamizaje neonatal (TN) en todos los recién nacidos con la finalidad de evitar alteraciones en el desarrollo normal psicomotor<sup>23</sup>.

## **Glándula tiroides y su embriología**

El primer órgano endocrino en desarrollarse es la glándula tiroides (GT), el primordio de la GT es identificable en la cuarta semana de gestación<sup>27</sup>. El embrión humano cuenta con tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), siendo el endodermo la capa de tejido más interna y la que da origen a la GT. La porción media de la GT se forma mediante un mecanismo de invaginación del endodermo, en las primeras y segundas bolsas faríngeas, éstas darán lugar a las células foliculares. La porción lateral de la GT se originan a partir de las cuartas bolsas faríngeas y formarán a las células parafoliculares<sup>24</sup>.

La porción media de la GT comienza su descenso caudal a lo largo del conducto tirogloso entre los días 16 y 17 de gestación y se fusiona con las porciones laterales respectivamente en la parte anterior del cuello para formar la GT hacia el día 50 de gestación<sup>27</sup>. Posteriormente el conducto tirogloso se oblitera, dejando el agujero ciego como el único remanente de esta estructura embriológica. Pueden existir bloqueos en la migración de la GT en cualquier lugar de su trayecto hacia su localización final, este escenario podría explicar la ubicación ectópica de tejido tiroideo en algunos recién nacidos (RN)<sup>28</sup>. En el HC primario, alrededor del 65% de los casos, presentan localización ectópica de la glándula (la presentación más frecuente es la tiroides lingual)<sup>24</sup>.

Existen diversos factores de transcripción genética para el desarrollo de la GT, entre las más importantes tenemos a los genes transcripción tiroidea tipo 1 y tipo 2. También está la familia de genes PAX-8, este último gen está involucrado en el desarrollo de las células foliculares como la diferenciación, proliferación y migración. También contribuyen en la síntesis de la hormona tiroxina (T4)<sup>24</sup>. Todos estos factores se encargan de la formación y

maduración de las células tiroideas y de la síntesis de HT, tenemos un simportador de sodio/yodo que transporta el yodo de la membrana celular hasta el interior de la célula folicular. Una vez dentro de la célula este yodo se une a la tiroglobulina, para ser oxidada por la tiroperoxidasa para formar triyodotironina (T3)<sup>24</sup>.

La ontogenia funcional de la glándula tiroides se puede resumir de la siguiente manera: desde el día 29 las células foliculares pueden sintetizar tiroglobulina, la capacidad de concentrar yodo y formar T4 se da a partir de la semana 11 de gestación, la glándula hipofisiaria puede segregar la hormona estimulante de la tiroides (TSH) entre las semanas 10 a 12 que se incrementan en las semanas 18-26 coincidiendo con la maduración de la glándula hipófisis. El crecimiento y desarrollo fetal va a depender de la acción de varias hormonas (insulina, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 / tipo 2 y las hormonas tiroideas). Las hormonas tiroideas tienen un rol importante en la maduración del SNC, pero tiene poco efecto en el desarrollo de la talla del feto, por lo que los niños con HC no tienen baja estatura <sup>24</sup>.

Solo un 25% de las T4 materna cruzan la barrera placentaria, sin embargo solo un 30% de la T4 se logra depositar en el recién nacido a término. La desyodidasa tipo 2 genera una mayor actividad de transformación de la hormona T4 hacia la hormona T3. Estos procesos garantizan que el desarrollo fetal no se vea afectado en un recién nacido hipotiroideo, sólo si la madre es eutiroidea. En casos de madres hipotiroideas es necesario incrementar en un 50% las dosis de levotiroxina, sobretodo en el segundo trimestre de la gestación, para asegurar el desarrollo fetal adecuado<sup>24</sup>.

Cuando el recién nacido pasa a la vida extrauterina, el cambio de temperatura (frío) ocasiona un incremento de secreción de TSH entre 60 a 80 mU/L en la primera hora, que disminuye hasta 20 mU/L al final del primer

día de vida, siendo sus valores promedio de 6-10 en la primera semana de vida. Este mecanismo incrementa los niveles de HT, para incrementar el metabolismo y generar calor. Motivo por el cual el TN para HC debe realizarse entre los 3-5 días después de nacer. En un RN prematuro existe falta de maduración en el eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo, debido a lo anterior, la formación y liberación de TSH/T4 es menor que en un recién nacido a término. Sumado a ello, el uso de la dopamina y los esteroides en el manejo de las complicaciones y comorbilidades que sufren los recién nacidos prematuros, hace necesario una segunda prueba de TN<sup>24</sup>.

### **Mecanismo de acción de hormonas tiroideas**

Para el crecimiento normal del SNC es indispensable tener hormonas tiroideas T3 y T4. También se las ha involucrado en el desarrollo de la conducta y la cognición. Las HT son necesarias para la formación y maduración de células cerebrales, durante la gestación es donde más se desarrollan estas células cerebrales y la sensibilidad a estas HT es mayor durante los primeros meses de vida postnatal<sup>2</sup>.

Las hormonas liberadas de la GT son llevadas en la circulación a través de unas globulinas transportadoras e ingresadas al interior de las células diana por transportadores específicos en la membrana celular, entre ellos tenemos por ejemplo al transportador monocarboxilato (MCT) en especial los tipo 8 y tipo 10. Los MCT8 son muy importantes, ya que se encuentran en la GT, las neuronas y el hígado. Dentro de las células diana, específicamente en el citosol, la T4 se metaboliza en T3 por acción de las desyodinasas 1 y 2, luego se une a receptores intranucleares para formar dímeros y ejercer sus efectos biológicos<sup>24</sup>. Los dímeros son complejos hormona-receptor que unidos al elemento de respuesta de hormonas tiroideas estimulan y provocan la transcripción de genes, cuyos efectos condicionan la diferenciación y el crecimiento de las células diana. También

estos dímeros poseen efectos no relacionados con la transcripción genética, por ejemplo, contribuyen al metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas del SNC, los huesos y el corazón.<sup>7</sup>

### **El efecto fisiológico de las hormonas tiroideas**

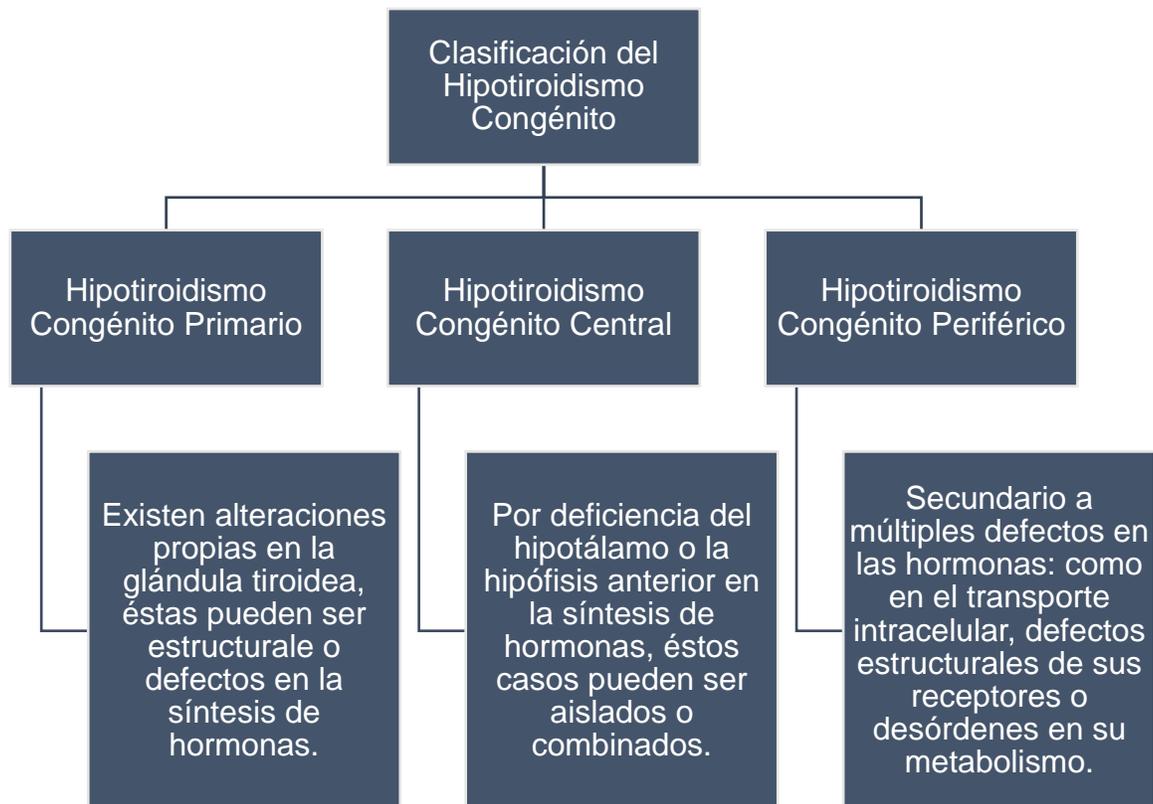
La placenta es la responsable de regular la transmisión de HT de la madre al feto a través de la interacción compleja de transportadores transmembrana, enzimas desionizadas y proteínas de unión a hormona tiroidea transmembrana. Actualmente, se cree que hay un papel directo de las HT maternas en el desarrollo del SNC desde el primer trimestre del embarazo y requiere la transmisión de las hormonas tiroideas maternas a través de la placenta hacia el feto.<sup>28</sup>.

Las HT juegan un rol importante en el desarrollo y migración neuronal, y también están implicadas en el crecimiento de dendritas y axones, la maduración de oligodendrocitos, la mielogénesis de los elementos neuronales y las neuronas de la glía<sup>24</sup>.

Además, los pacientes con síndrome de Down o síndrome de Turner también presentan una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune<sup>29</sup>.

### **El Hipotiroidismo Congénito**

Se lo ha definido como la enfermedad cursante con deficiencia de HT desde el nacimiento. Esta situación puede ser el resultado de alteraciones en el desarrollo de la GT, déficit de formación de HT, anomalías en el transporte dentro células diana o mecanismos de resistencia en la función biológica de las HT<sup>24</sup>. Por su ubicación anatómica, el HC se divide en tres grandes grupos, presentados en la figura 1:



**Figura 1:** Clasificación del hipotiroidismo congénito.

El HC es la enfermedad endocrina más frecuente en la población pediátrica, también es considerada como la causa principal de retardo mental prevenible, porque las HT son indispensables para el desarrollo normal del SNC, estas hormonas son esenciales tanto en la etapa prenatal como la postnatal<sup>26</sup>.

**Hipotiroidismo congénito con elevación tardía de la hormona estimuladora de la tiroides**

Ciertas poblaciones especiales de lactantes desarrollan elevación de TSH durante las primeras semanas de vida a pesar de que el NBS inicial fue normal. Esta característica suele ser común en recién nacidos prematuramente, con bajo peso al nacer o lactantes enfermos<sup>30</sup>. Existen

mecanismos propuestos para explicar este fenómeno, entre ellos: la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo y la exposición a medicamentos que pueden suprimir la secreción de TSH como la dopamina y los glucocorticoides<sup>1</sup>.

## **Epidemiología**

Los indicadores de HC en los Estados Unidos se realizan anualmente a aproximadamente 4 millones de recién nacidos, de los cuales se diagnostican y tratan cerca de 1000 casos de CH primario<sup>24</sup>. En el mundo la incidencia es muy variable, entre 1:3000 a 1:4000 casos, según el sexo de los recién nacidos la relación es de 2:1 y predomina el sexo femenino, en Perú se ha notificado mayor incidencia, según el Instituto Nacional Materno Perinatal reporta esta incidencia por años: 2004 (1:3 077), 2005 (1:2 023), 2006 (1:1 556) y 2007 (1:1 638)<sup>9,10</sup>.

## **Cuadro clínico del Hipotiroidismo Congénito**

Las HT intervienen de manera crítica en el desarrollo del SNC. Su déficit va a generar alteraciones en la mielinización, migración y diferenciación neuronal. Esto puede ocasionar retardo mental, y en ocasiones, daños irreversibles en el SNC<sup>26</sup>. Los neonatos con HC, en su gran mayoría, son asintomáticos o pueden presentar poca sintomatología, puede haber sospecha en base a algunos signos y síntomas clínicos como dificultad respiratoria, letargia, hernia umbilical, llanto ronco, estreñimiento. En base a estos y otros signos clínicos es que se calcula el índice clínico de Letarte, cuya puntuación mayor de 4, es sugestivo de HC, sin embargo la mayoría de neonatos con hipotiroidismo presentan una puntuación normal<sup>2</sup>. En la Tabla 1, se expone el Índice de Letarte.

**Tabla 1. Signos y síntomas clínicos de hipotiroidismo congénito.**

<b>Signo/Síntoma</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Signo/Síntoma</b>	<b>Puntuación</b>
----------------------	-------------------	----------------------	-------------------

Sexo femenino	0,3	Edad gestacional > 40s	0,3
Ictericia prolongada	0,3	Peso >3500g	0,5
Hernia umbilical	1	Problemas de succión	1
Hipotonía	1	Estreñimiento	1
Macroglosia	1	Letargia	1
Piel marmorata	1	Piel seca o áspera	1,5
Fontanela posterior <0,5 mm <sup>2</sup>	1,5	Fascie típica	3

En caso de no haber sido diagnosticado de manera oportuna o no haber recibido el tratamiento adecuado, los lactantes y escolares pueden presentar un cuadro clínico con retraso del crecimiento, problemas en el desarrollo físico y mental, con alteraciones funcionales. Este cuadro se caracteriza por presentar talla baja, extremidades cortas, proporción infantil persistente, retraso en la maduración ósea y la dentición. La intensidad del retardo mental es variable, desde leves problemas en el aprendizaje hasta déficit cognitivos profundos<sup>31</sup>. El déficit de HT a nivel tisular y de los sistemas puede ocasionar alteraciones funcionales, tales como el estreñimiento, la bradicardia y la dificultad respiratoria. La presencia de bocio puede estar presente en hipotiroidismo transitorio<sup>26</sup>.

### **Factores relacionados al hipotiroidismo congénito**

El hipotiroidismo congénito es causado más comúnmente por un defecto embriológico en el desarrollo de la glándula tiroidea (disgenesia) o un defecto en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis). La mayoría de los casos de disgenesia tiroidea son esporádicos, mientras que las dishormonogénesis se heredan con un patrón autosómico recesivo<sup>24</sup>. En todo el mundo, la deficiencia de yodo sigue siendo la principal causa de hipotiroidismo congénito; en estos casos, el reemplazo de yodo conduce a una función tiroidea normal. Otras causas de hipotiroidismo transitorio incluyen la transferencia de fármacos antitiroideos maternos, anticuerpos

bloqueadores del receptor de la TSH materna, exposición a un exceso de yodo, hemangiomas hepáticos grandes y algunas mutaciones del gen *DUOX2*<sup>28</sup>. El hipotiroidismo central congénito es causado más comúnmente por un defecto en el desarrollo embriológico de la glándula pituitaria o mutaciones en los genes responsables de la síntesis de hormonas hipofisarias.

Tras el inicio de los programas de detección de recién nacidos en toda la población en la década de 1970, los estudios para determinar la etiología subyacente informaron que aproximadamente el 85% fue causado por disgenesia tiroidea, mientras que el 15% fue causado por uno de los errores innatos en la síntesis de la hormona tiroidea. En el seguimiento, la mayoría de estos casos presentaron hipotiroidismo permanente. Estudios más recientes para examinar la etiología subyacente ahora informan que una glándula tiroidea de tamaño normal o grande en la ubicación normal, la llamada "glándula in situ", es el hallazgo más común<sup>30</sup>. Si bien a menudo se desconoce la causa subyacente de la glándula in situ, es probable que represente una forma leve de dishormonogénesis tiroidea. En el seguimiento, aproximadamente la mitad de los casos de glándula tiroidea in situ tienen hipotiroidismo transitorio.

La causa más común de hipotiroidismo congénito permanente es la disgenesia tiroidea resultante de agenesia, hipoplasia o ectopia. La ectopia tiroidea representa dos tercios de los casos de disgenesia en todo el mundo<sup>30</sup>.

Aunque la mayoría de los casos de disgenesia tiroidea son esporádicos, hay indicios de un componente familiar / genético en aproximadamente el 2% de los casos. Se han informado mutaciones en varios genes que regulan el desarrollo de la glándula tiroidea como causas poco frecuentes de

disgenesia tiroidea<sup>28</sup>. Estas mutaciones pueden estar asociadas con anomalías congénitas en otros tejidos:

- Gen PAX8 (cuadro emparejado 8): anomalías del tracto urogenital (riñón en herradura, ureterocele, testículos no descendidos e hidrocele).
- Gen TTF2 (factor de transcripción tiroidea 2; también denominado FOXE1) - Paladar hendido, pelo puntiagudo y atresia coanal bilateral (síndrome de Bamforth-Lazarus).
- Gen NKX2-1 (NK2 homeobox 1; anteriormente llamado TTF1) - Anomalías de los pulmones (síndrome de dificultad respiratoria) y del sistema nervioso central (ataxia).
- Gen NKX2-5 (homeobox 5 de NK2).
- Gen GLIS3 (proteína 3 del dedo de zinc de la familia GLIS): diabetes mellitus neonatal, glaucoma congénito, fibrosis hepática y riñones poliquísticos.
- Gen JAG1 (irregular 1) - Síndrome de Alagille tipo.
- Gen CDCA8 (borealina).
- Gen TPO (peroxidasa tiroidea): se ha informado que las mutaciones de TPO, generalmente asociadas con dishormonogénesis y bocio, causan hipoplasia tiroidea, una forma de disgenesia tiroidea.

Los lactantes con trisomía 21 (síndrome de Down) tienen una mayor incidencia de hipotiroidismo detectado por los programas de cribado neonatal, que se presenta en hasta 1:50 recién nacidos. Las elevaciones leves de TSH con niveles normales de tiroxina (T4) también son relativamente comunes en esta población. Mientras que los niños mayores con trisomía 21 tienen enfermedad tiroidea autoinmune, el hipotiroidismo observado en los recién nacidos no se asocia con anticuerpos antitiroideos. Se especula que el cromosoma 21 adicional da como resultado un

desequilibrio de la dosis genómica de genes sensibles a la dosis que interfieren con la producción de la hormona tiroidea<sup>24</sup>.

Resistencia a la hormona estimulante de la tiroides: las mutaciones en el gen del receptor de tirotrópina (TSH) se presentarán como hipotiroidismo primario, con una TSH sérica elevada y un nivel bajo de T4. Estos defectos se reconocen cada vez más. La resistencia a la TSH se puede asociar con el pseudohipoparatiroidismo. Cuando estos casos se detectan mediante un cribado neonatal, el hipotiroidismo es leve y, a pesar del tratamiento con hormona tiroidea, el crecimiento lineal se ralentiza, acompañado de un aumento de peso excesivo. Luego, estos casos deben examinarse para detectar hipocalcemia y niveles elevados de PTH para confirmar la resistencia a la PTH.

Trastornos de la síntesis de hormonas tiroideas y la secreción de - defectos hereditarios en prácticamente todos los pasos en la biosíntesis de hormonas de tiroides y la secreción se han descrito, todas las cuales se caracterizan por herencia autosómica recesiva, a excepción de algunos casos causados por heterocigotos *DUOX2* mutaciones<sup>28</sup>.

En conjunto, estos trastornos representan aproximadamente el 15% de los casos de hipotiroidismo congénito permanente.

Los defectos en el transporte de la hormona tiroidea: Paso de la hormona tiroidea en órganos diana se ve facilitada por transportadores de membrana de plasma. Se ha informado de una mutación en uno de esos genes transportadores, *MCT8* (transportador monocarboxilato 8), ubicado en el cromosoma X, en más de 100 personas con discapacidad intelectual ligada al cromosoma X (síndrome de Allen-Herndon-Dudley). El transportador defectuoso parece afectar el paso de triyodotironina (T3) a las neuronas; este síndrome se caracteriza por una disminución de la T4 sérica, asociada

con una T3 elevada, niveles de TSH de normales a levemente elevados y retraso psicomotor<sup>30</sup>.

Defectos en el metabolismo de la hormona tiroidea: los defectos hereditarios en el metabolismo de la hormona tiroidea involucran al gen SECISBP2 (proteína 2 de unión a la secuencia de inserción de selenocisteína). En teoría, las mutaciones en este gen podrían causar hipotiroidismo congénito, pero hasta la fecha, solo hay reportes en niños (con baja estatura y retraso en la edad ósea) y adultos<sup>7</sup>.

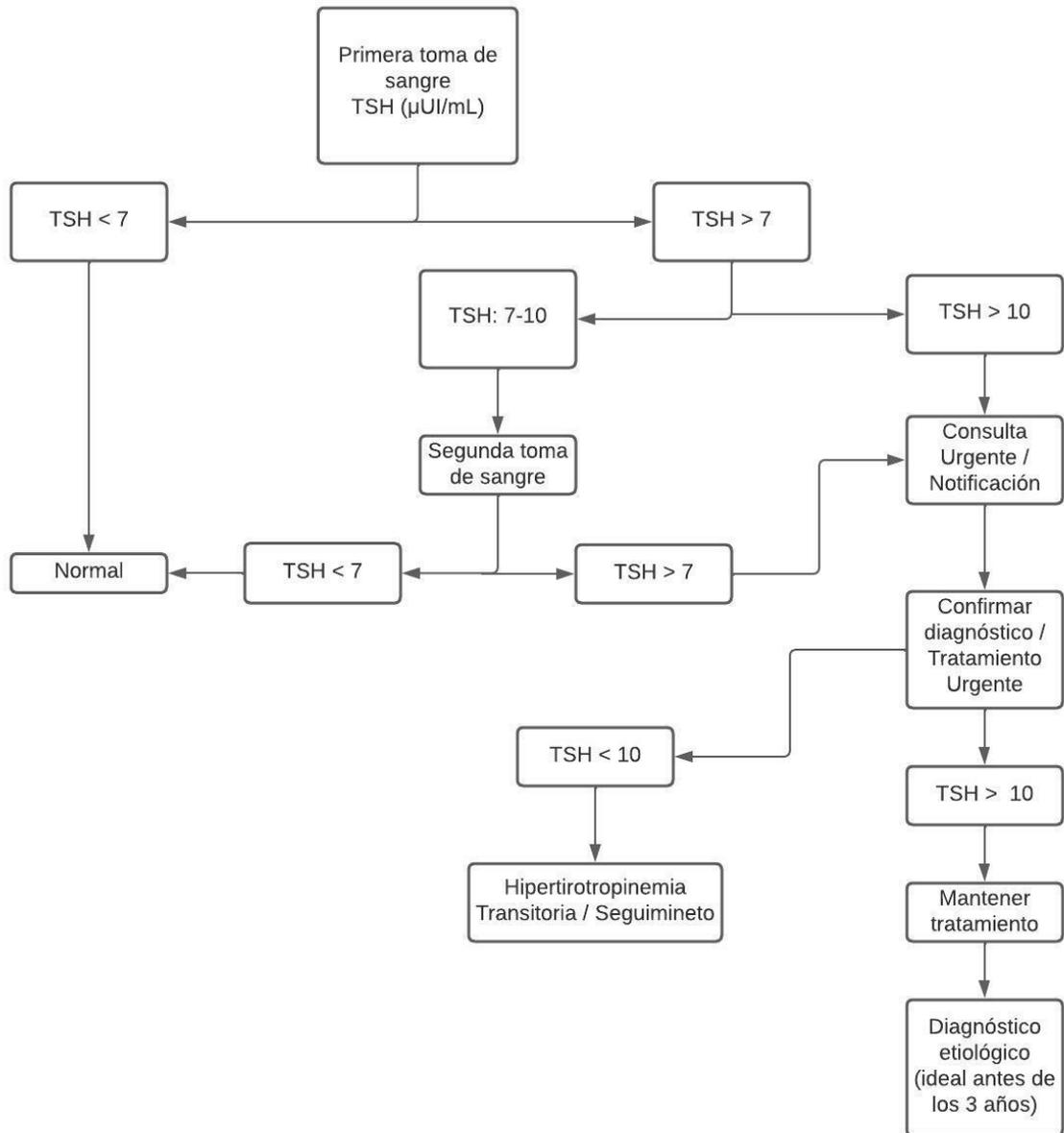
### **Diagnóstico de hipotiroidismo congénito**

El diagnóstico de HC comprende dos etapas, en la primera se hace una prueba de tamizaje que identificará al RN sospechoso y la segunda es la determinación sérica confirmatoria de TSH y T4 total o libre. En caso de no obtener el resultado en 24 horas, iniciar tratamiento con levotiroxina para disminuir el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo. Cuando el resultado del perfil tiroideo es normal, debe suspenderse la levotiroxina<sup>31</sup>.

1. El Tamizaje neonatal que se realiza en sangre de talón utilizando papel filtro, lo ideal sería entre el día 2-5 de vida extrauterina. La medición de TSH se obtiene a través de un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o por fluoroinmunoensayo (DELFI), en ambos se considera positivo si es  $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ . Si se utiliza un ensayo por enzimoimmunoanálisis (EIA), este punto de corte se eleva a  $20 \mu\text{U/mL}$ , el cual identificará el caso sospechoso. En el caso de falta de tamizaje dentro de las primeras dos semanas de vida debe realizarse el perfil tiroideo completo. Particularmente en Perú el tamizaje neonatal se hace con ELISA y el punto de corte debe ser mayor o igual a  $10 \mu\text{U/mL}$  para considerarlo positivo.

2. En el caso de los prematuros, el tamizaje se debe repetir a las dos semanas de vida extrauterina o a las 36 semanas de edad gestacional corregida en caso de los prematuros extremos (ellos pueden presentar un retraso en la elevación de la TSH por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides o por el uso de fármacos como la dopamina) y en RN de muy bajo peso al nacer. El punto de corte para el diagnóstico de HC es igual que el de los RN de término. Debe considerarse también que para esta prueba existe otro falso negativo como en el caso de RN con hipotiroidismo central. En algunos países como Japón, este problema se ha solucionado determinando al mismo tiempo la TSH y la T4 libre en la gota de sangre seca en papel.
  
3. La prueba definitiva de HC consiste en la determinación sérica de TSH y tiroxina total (T4t) o tiroxina libre en el caso sospechoso por tamiz. El diagnóstico confirma si la TSH está alta y la T4t o T4 libre baja en relación con los parámetros de normalidad reportados por el laboratorio.

Se presentan las pautas de acción del tamizaje neonatal en la figura 2.



**Figura 2:** Algoritmo de acción en el programa de tamizaje neonatal para diagnóstico del hipotiroidismo congénito.

### Importancia de los Programas de Tamizaje Neonatal

El daño a nivel del SNC depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con levotiroxina, en RN con diagnóstico y tratamiento precoz, se logra alcanzar un coeficiente intelectual normal, disminuyendo la morbilidad, mortalidad y

las posibles secuelas asociadas al HC<sup>26</sup>. El tamizaje neonatal para las enfermedades metabólicas como el HC, tienen un grado de recomendación A y nivel de evidencia I. el principal objetivo es detectar el HC primario e iniciar, lo antes posible, el tratamiento con hormonas tiroideas. Los objetivos del Programa de Tamizaje Neonatal son<sup>2</sup>:

- **Objetivo principal.** La detección y tratamiento del HC severo y permanente.
- **Objetivo secundario.** La detección de las formas leves, moderadas o transitorias de HC.

### **Tamizaje neonatal del hipotiroidismo congénito en el Perú**

Por su parte, en el Perú, en 1997, el MINSA emitió la resolución 494-97-SA/DM que declara necesario el uso del método de tamizaje para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito, extendiendo su uso en todos los servicios de neonatología del país, y es EsSalud el primero en implementar un programa de tamizaje neonatal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati (en 2002). En EsSalud, dicha estrategia se ha implementado a nivel nacional con cobertura del 100% de recién nacidos, para hipotiroidismo congénito. Asimismo, en el 2003 el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, establecimiento perteneciente al MINSA, implementó su programa de tamizaje neonatal, alcanzando en el 2007 una cobertura del 96,3%, a la fecha<sup>31</sup>.

La norma legal para realización de tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito existe desde el 2006, en el Perú existen 3 instituciones que se encargan de la detección sistemática de hipotiroidismo congénito, una de ellas es el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Sin embargo no existe un organismo vigilante que verifique metas y medición del éxito de estos programas<sup>5</sup>, cada pequeño sistema (EsSalud, Minsa,

Sanidad de las Fuerzas Armadas, Policiales y Marina de Guerra y el sistema privado de salud) realizan tamizajes de HC independientemente<sup>22</sup>.

### **Tratamiento del hipotiroidismo congénito**

El daño cerebral en RN con HC va a depender directamente del tiempo transcurrido entre la presencia de la enfermedad y el inicio del tratamiento, por lo tanto, éste no debe ser retrasado mientras se realizan las pruebas complementarias de diagnóstico de HC. El tratamiento de elección consiste en administrar la hormona sintética levotiroxina por vía oral, administrados media hora antes de los alimentos, con el fin de mejorar la tasa de absorción. La administración de levotiroxina de preferencia debe iniciarse dentro de los primeros 15 días de edad postnatal para evitar secuelas neurológicas<sup>31</sup>. Las dosis recomendadas por la Norma Técnica Peruana se resumen en la Tabla 2<sup>13</sup>.

**Tabla 2. Esquema de tratamiento para neonatos diagnosticados con hipotiroidismo congénito.**

<b>Edad</b>	<b>Medicamento Levotiroxina Dosis µg/kg/día</b>
0 a 3 meses	10 a 15
3 a 6 meses	8 a 10
6 a 12 meses	6 a 8

La absorción de la Levotiroxina puede reducirse por varias circunstancias: consumo de alimentos mediante fórmulas infantiles, enfermedades que reducen la superficie de absorción como el intestino corto, fármacos concomitantes como el hidróxido de aluminio. Existen fármacos que incrementan el catabolismo de la T4 (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína)<sup>26</sup>. El objetivo del tratamiento con esta hormona sintética, es garantizar que los pacientes pediátricos tengan un crecimiento y desarrollo cognitivo normal, por ello, se debe realizar controles clínicos y bioquímicos seriados para cumplir los objetivos terapéuticos,

principalmente, normalizar la T4 y la TSH de forma rápida. Cuando hay sospecha de HC transitorio (20-35% de los casos), debe suspenderse la terapia alrededor de los tres años de vida para descartar esta posibilidad. Si el diagnóstico de HC ha sido confirmado, el tratamiento debe seguirse de por vida sin suspenderlo en ningún momento, reajustando la dosis de acuerdo a los perfiles tiroideos y según los requerimientos de cada paciente<sup>30</sup>. Los objetivos bioquímicos del tratamiento con levotiroxina son:

1. Normalizar lo antes posible las concentraciones séricas de TSH y T4 libre, (en los primeros 15 días de vida postnatal).
2. Mantener la T4 libre o total en la mitad superior de los rangos de referencia.

Los elementos fundamentales para el tratamiento del HC son el inicio precoz del tratamiento con la hormona sintética, administrar la dosis adecuada en el RN y tener un estricto control evolutivo por parte del especialista. En el control evolutivo se busca signos y síntomas sugerentes de una infra o supra dosificación, realizar medidas de somatometría en cada visita y evaluación anual de la edad ósea. Se debe verificar que exista una progresión adecuada de la edad ósea, evitando repercusiones negativas en la talla final<sup>26</sup>. Se recomienda administrar el tratamiento sin interrupciones durante los primeros 3 años de vida, asegurando que la función tiroidea sea normal y que se haya completado el desarrollo cerebral<sup>31</sup>. La dosificación inicial de levotiroxina en lactantes con HC puede requerir ajustes de dosis frecuentes, ya que se ha informado tanto hipertiroidismo iatrogénico como hipotiroidismo en el seguimiento<sup>29</sup>.

### **2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES**

**Hipotiroidismo:** El hipotiroidismo es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel

tisular, bien por una producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo.

**Hipotiroidismo congénito:** El hipotiroidismo congénito (HC) se ha definido como una patología que resulta del déficit de hormonas tiroideas (HT) causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula tiroides (disgenesia), en la síntesis de HT (dishormonogénesis), en el transporte intracelular a las células blanco o acción de las hormonas tiroideas (resistencia a hormonas tiroideas) desde el nacimiento.

**Hormona estimulante de la tiroides (TSH):** Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina) por la glándula tiroides.

**Tetrayodotironina (T4):** También llamada tiroxina, es la principal hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la tiroides.

**Triyodotironina (T3):** Hormona tiroidea metabólicamente activa producida en la glándula tiroides o por desyodación de la T4.

**Puntos de Corte.** En la medición de TSH, el punto de corte debe ser mayor o igual a 10  $\mu\text{U/mL}$  para considerarlo positivo.

## **CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1.1. HIPÓTESIS GENERAL**

- $H_a$ : Existen factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021.

#### **3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

- $H_{a1}$ : La edad gestacional temprana es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados.
- $H_{a2}$ : El bajo peso al nacer es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados.
- $H_{a3}$ : El sexo femenino es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados.
- $H_{a4}$ : El recién nacido pequeño para la edad gestacional es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.
- $H_{a5}$ : El empleo de corticoides en el manejo del recién nacido es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.
- $H_{a6}$ : La presencia de cromosopatías en recién nacidos es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.

### **3.2. VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.2.1. VARIABLE DEPENDIENTE**

- Hipotiroidismo congénito

### **3.2.2. VARIABLE INDEPENDIENTE**

- Peso al nacer
- Edad gestacional
- Sexo
- Índice ponderal neonatal
- Uso de antibióticos
- Uso de corticoides
- Presencia de cromosopatías

## **CAPITULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1. TIPO DE ESTUDIO**

El presente estudio cuenta con las siguientes características: Es de tipo observacional, analítico, transversal, cuantitativo y retrospectivo.

### **4.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Es de tipo observacional porque no se realizó intervención ni manipulación de las variables de estudio, solo se limitó a la observación, la recolección y almacenamiento de los datos obtenidos.

Es de alcance analítico, ya que evalúa la asociación de las diferentes variables de los recién nacidos en estado crítico y el efecto clínico de hipotiroidismo congénito.

Estudio transversal, porque analiza datos de diferentes variables sobre una determinada población, recopiladas en un periodo de tiempo.

Es de enfoque cuantitativo, ya que se utiliza el análisis de datos a través de la estadística para elaborar relaciones de causa-efecto y probar las hipótesis establecidas previamente.

Es de proyección retrospectiva, ya que los eventos de estudio ya ocurrieron antes de realizarse la investigación.

### **4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **4.3.1. POBLACIÓN**

El universo se definió como todos los recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021. Mientras que la

población de estudio fueron aquellos neonatos con registro validado en la base de datos del Programa de Tamizaje Neonatal de la mencionada institución.

#### **4.3.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se determinó la representatividad de la muestra mediante un cálculo de tamaño muestral. Para ello se utilizó la hoja de cálculo de Excel Sample Size para estudios transversales analíticos elaborada por el INICIB de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Se tomó como referencia el artículo de investigación de Ruchi Rai (2021). De esta publicación, de todos los factores de riesgo estudiados se consideró a la edad gestacional prematura como variable a usar para el cálculo de tamaño muestral. En recién nacidos prematuros, el 25% presentaron disfunción tiroidea ( $P_1$ , frecuencia con el factor) y se reportó que alrededor del 36.8% de los recién nacidos prematuros no presentaron disfunción tiroidea ( $P_2$ , frecuencia sin el factor)<sup>17</sup>. Se utilizó un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%; obteniéndose como resultado un tamaño muestral total de 498 neonatos tamizados, a consideración del autor se realizó un redondeo a 500 recién nacidos participantes.

Diseño Transversal Analítico	
$P_1$ : FRECUENCIA CON EL FACTOR	0.25
$P_2$ : FRECUENCIA SIN EL FACTOR	0.37
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.80
$n'$ : TAMAÑO DE MUESTRA SIN CORRECCIÓN	232
$n$ : TAMAÑO DE MUESTRA CON CORRECCIÓN DE YATES	249
TAMAÑO MUESTRA EXPUESTOS	249
TAMAÑO DE MUESTRA NO EXPUESTOS	249
TAMAÑO MUESTRA TOTAL	498

El tipo de muestreo empleado es probabilístico, porque todos los pacientes atendidos por el servicio de Neonatología entre el 2018 y el 2021 tuvieron la oportunidad de ser seleccionados para el estudio. La aleatorización se logró realizar en una hoja de cálculo de Excel, se seleccionaron todos los números de historia clínica, se insertó la función “aleatorio” en una nueva columna, se seleccionaron 500 casillas en blanco y se obtuvieron los integrantes para el estudio, finalmente se ordenó de menor a mayor número de historia clínica.

#### 4.3.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

##### **Criterios de inclusión:**

- Recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.
- Recién nacidos que cuenten con 2 recolecciones de muestra de sangre del talón.

### **Criterios de Exclusión:**

- Recién nacidos cuya historia clínica no figure en la base de datos del Sistema de Tamizaje Neonatal de la institución.
- Recién nacidos que fallecieron antes de su segunda recolección de sangre del talón.
- Recién nacidos que ingresan por referencia de otra institución.
- Recién nacidos postérmino.

### **4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

Se elaboró una tabla de operacionalización de variables para ser utilizadas en el proyecto. Se describió la definición conceptual, definición operacional, escala de medición, tipos de variables, relación y naturaleza de la variable, finalmente su respectiva categoría o unidad. La tabla en mención se encuentra en los anexos del trabajo de investigación. **Revisar el anexo 9: Operacionalización de variables.**

### **4.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se solicitó la revisión, aprobación y autorización del proyecto de investigación para su ejecución a la Oficina de Docencia e Investigación del Hospital Nacional Docente madre Niño San Bartolomé durante los primeros meses del año 2022. La base de datos y el número de historias clínicas fue proporcionada por el servicio de estadística y epidemiología de la institución. Los valores de las variables consideradas relevantes para el presente estudio se obtuvieron del acceso a las historias clínicas de los recién nacidos ingresantes a la Unidad de Neonatología entre los años 2018-2021. Una vez obtenidos los datos se digitaron en una ficha de recolección de datos simple creada para esta investigación. Los datos fueron almacenados digitalmente en hojas de cálculo de Microsoft Excel y

exportados al programa estadístico SPSS V.25 para su respectivo análisis. **Revisar el anexo 10: Ficha de recolección de datos y el anexo 11: Bases de datos.**

#### **4.6. RECOLECCIÓN DE DATOS**

La recolección de datos tuvo lugar en la Oficina de Tamizaje Neonatal del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, se utilizó una computadora del mismo servicio, que contaba con el programa estadístico que recopila la información obtenida del laboratorio y procesamiento de las muestras de tamizaje neonatal. En el programa estadístico se digita el número de historia clínica y se obtienen los resultados del tamizaje neonatal, entre ellos: valores de TSH de la primera y segunda recolección, fecha de recolección de muestra, edad gestacional, peso al nacer, sexo, uso de antibióticos y uso corticoides. Todos esos datos fueron tabulados en una ficha Excel e importados al programa estadístico SPSS versión 25, para el respectivo análisis estadístico. Las cromosomopatías fueron consultadas en el Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria (SIGHO), mediante un usuario prestado por la oficina. Para la variable Índice Ponderado Neonatal se utilizó la calculadora de Fenton 2013.

#### **4.7. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Posterior a la tabulación en hojas de cálculo Excel, las fichas de registro se sometieron a un proceso de control de calidad, con la finalidad de detectar la posibilidad de registros con información errónea, dicho proceso consistió en seleccionar 25 fichas de recolección aleatoriamente para luego corroborarlos en la hoja de cálculo. Luego de lo anterior se importó las hojas de cálculo al paquete estadístico SPSS versión 25 para Windows para su respectivo análisis estadístico.

Se usó la media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico, para el análisis estadístico descriptivo de variables cuantitativas, dependiendo de la normalidad. Se realizaron tablas de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para la parte inferencial, se elaboró un análisis de correlación bivariada, se utilizó para ello la correlación Rho de Spearman. También se realizó un análisis bivariado utilizando medidas de asociación, para este caso se usó Razones de Prevalencia (RP) en sus medidas crudas (RPC) y ajustadas (RPa) con un intervalo de confianza al 95% para identificar los factores asociados a la detección de hipotiroidismo congénito. Se consideró  $RP < 1$  como un factor de protección,  $RP = 1$  indica que no hay asociación.  $RP > 1$  indica que hay una asociación. Para cuantificar la medida de asociación se elaboró un análisis de regresión de Poisson con varianza robusta. Se aplicó el  $p < 0,050$  como un valor de significancia para los análisis estadísticos.

#### **4.8. ASPECTOS ÉTICOS**

Este proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB) de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma y del Comité de Ética de la Oficina Docencia e Investigación del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.

Para la obtención de las muestras del Programa de Tamizaje Neonatal, las madres de los recién nacidos firmaron el Consentimiento Informado para la realización del procedimiento, el Protocolo del Programa fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Docente Madre Niño San

Bartolomé y forma parte de la Norma Técnica de Salud para tamizaje Neonatal del MINSA.

Al utilizarse fuentes secundarias de información no se precisa de un nuevo consentimiento informado, pues se tuvo acceso a los resultados del Programa de Tamizaje Neonatal para Hipotiroidismo Congénito, los mismos que fueron complementados con datos de otra fuente secundaria como las historias clínicas de los recién nacidos.

Se protegió la información personal obtenida de las historias clínicas, no se difundió ni se vulneró la privacidad de los pacientes. Los datos obtenidos serán utilizados solo para fines académicos y científicos.

El proyecto fue registrado y aprobado por El Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas (INICIB) y El Comité de Ética e Investigación de la Universidad Ricardo Palma con el código del comité PG 243 – 021 el día 31 de diciembre del 2021.

Este proyecto de investigación será utilizado por el tesista para optar un grado académico y no representa a ninguna entidad pública o privada, por lo que se declara el presente estudio sin conflictos de interés.

#### **4.9. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Debido a la poca cantidad de estudios analíticos y comparativos en nuestro medio, sobre este importante tema de salud pública y medicina preventiva, es difícil establecer pautas o comparar los resultados obtenidos, sobretodo a nivel nacional.

Otra limitante importante es sobre la situación en los otros centros de referencia del Programa de Tamizaje Neonatal, sea en jurisdicción del

Instituto Materno perinatal o en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins, es difícil comparar la data obtenida, ya que nuestro sistema de salud está fragmentado y la creación de un programa nacional unificado que integre a todos los establecimientos de salud y controle si se están cumpliendo los objetivos, aún está lejos de realizarse. Sería un gran avance para la medicina preventiva el poder unificar los centros referenciales de tamizaje neonatal y obtener un mejor panorama de nuestra realidad, para la detección sistemática del hipotiroidismo congénito y otras enfermedades metabólicas. Esto último marcaría la diferencia a la hora de trabajar con bases secundarias y abriría el camino a nuevos estudios en nuestro país.

Otra limitante importante en esta investigación es la exclusión de factores maternos asociados a disfunción tiroidea en recién nacidos.

## **CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1. RESULTADOS**

Este capítulo va a presentar los resultados obtenidos mediante la recolección de datos del Programa de Tamizaje Neonatal, estos datos fueron registrados, procesados y analizados estadísticamente con el programa SPSS versión 25. Los resultados serán representados mediante procesos estadísticos descriptivos con tablas de frecuencia y tablas cruzadas.

En el estudio se hizo la recolección de datos de 500 recién nacidos, la calculadora de muestra para estudios transversales determinó 498 participantes, a consideración del autor, se decidió redondear el cálculo muestral. Los participantes fueron seleccionados de manera probabilística y aleatoriamente. Todos los participantes cuentan con historia clínica y epicrisis de la Unidad de Neonatología del Hospital nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.

Las características demográficas y clínicas de la población de estudio son: el sexo predominante fue el masculino con 256 recién nacidos (51,2%), para la edad gestacional 300 (60%) recién nacidos son a término, en cuanto a los recién nacidos con bajo peso representan 198 (39,6%) y los pequeños para la edad gestacional fueron 89 (17,8%). Todos los recién nacidos tuvieron una segunda prueba de tamizaje neonatal. En cuanto a los valores de TSH, el máximo registrado en el primer screening fue de 47,4 mUI/ml y en el segundo screening se encontró un máximo de 331 mUI/ml. Las características clínicas y demográficas se resumen en la Tabla 3.

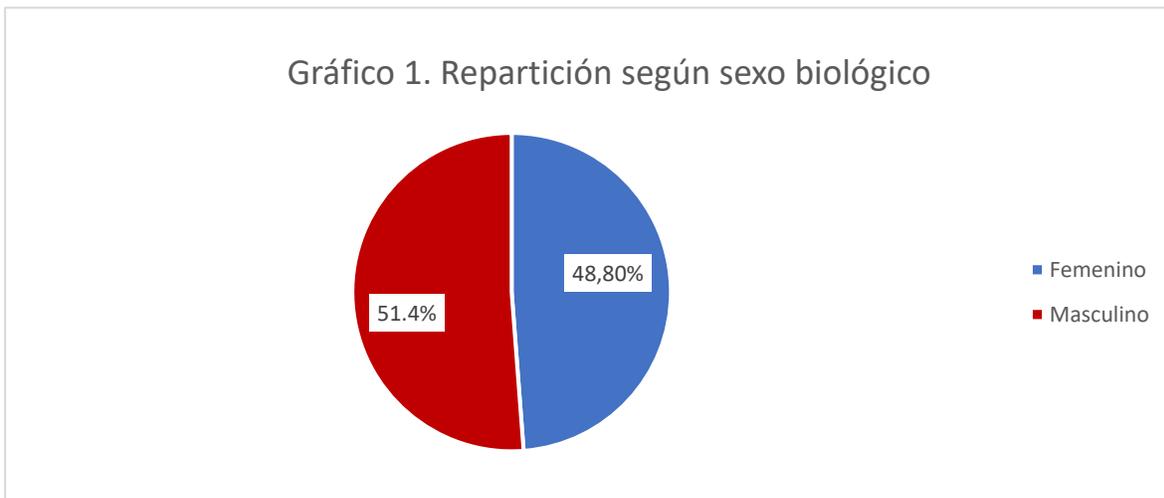
**Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los recién nacidos.**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Media</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>D.S</b>
<b>Sexo Biológico</b>	Masculino	256	51.2				
	Femenino	244	48.8				
<b>Edad Gestacional (semanas)</b>	Pre término (<37 semanas)	200	40				
	A término (≥37 semanas)	300	60				
<b>Peso al Nacer (gramos)</b>	Bajo peso (<2500 gramos)	198	39,6				
	Peso normal (≥2500 gramos)	302	60,4				
<b>Índice Ponderal Neonatal (percentiles)</b>	Pequeños para la edad gestacional Percentil < 10%	89	17.8	44.34	0	100	31.79
	Adecuados para la edad gestacional Percentil ≥ 10%	411	82.2				
<b>Primera Recolecta de Sangre (días)</b>	Antes de los 7	353	70.6	6.92	2	38	6.54
	Entre los 8 – 15	97	19.4				
	Entre los 16 – 30	43	8.6				
	Después de los 31	7	1.4				
<b>Primer Resultado de TSH (µUI/mL)</b>	< 7 µUI/mL	459	91,8	2.70	0.1	47.4	4.88
	≥ 7 µUI/mL	41	8.2				
<b>Segunda Recolecta de Sangre</b>	Antes de los 15	59	11.8				
	Entre los 15 – 30	436	87.2	23.12	11	83	7.55

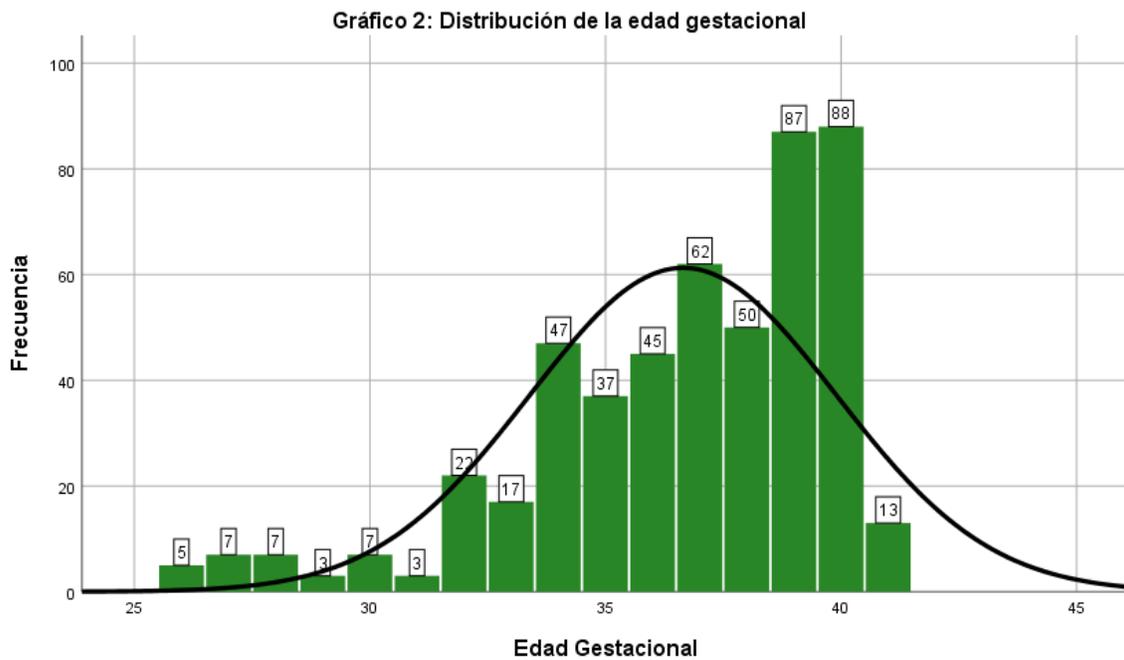
<b>(días post primera toma)</b>	Después de los 31 días	5	1				
<b>Segundo Resultado de TSH (<math>\mu</math>UI/mL)</b>	< 10 $\mu$ UI/mL	475	95	6.11	0.1	331.1	23.86
	$\geq$ 10 $\mu$ UI/mL	25	5				
<b>Antibióticos</b>	No recibió	295	59				
	Sí recibió	201	41				
<b>Corticoides</b>	No recibió	472	94.4				
	Sí recibió	28	5.6				
<b>Cromosomopatía</b>	No presenta	493	98.6				
	Sí presenta	7	1.4				

La prevalencia de hipotiroidismo congénito en nuestra población de estudio se calculó dividiendo el # de casos existentes/ el # de participantes. Según el segundo resultado de TSH, hay 25 recién nacidos con TSH  $\geq$  10  $\mu$ UI/mL, lo que representa una prevalencia de hipotiroidismo congénito del 5% de nuestra población de estudio.

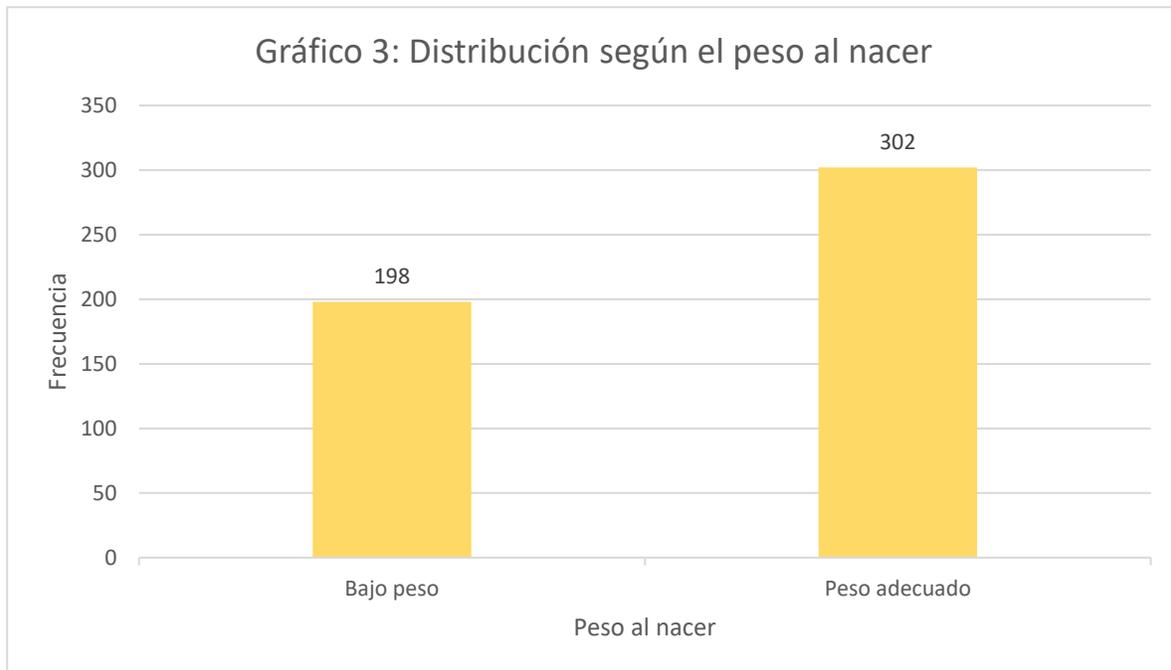
En el Gráfico 1 se muestra la repartición de los recién nacidos según su sexo biológico, alrededor del 51.2% (256) recién nacidos fueron del sexo masculino y 48.8% (244) de sexo femenino.



En el Gráfico 2 representa la distribución global de la variable edad gestacional, la mayor representatividad lo tienen los recién nacidos a término con 300 (60%), la edad gestacional que más registro tiene es de 40 semanas con 88 (17.6%) representantes.

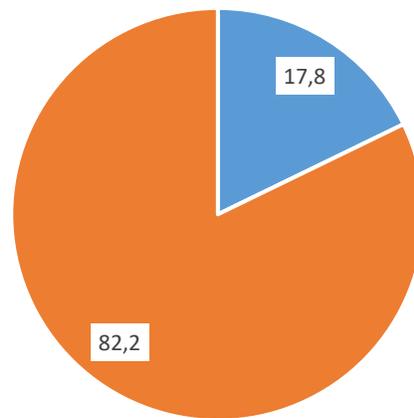


En el Gráfico 3 se observa la distribución de los recién nacidos según su peso al nacer, la categoría “adecuado peso” contó con 302 (60.4%) y es la categoría con mayor representatividad en esta variable.



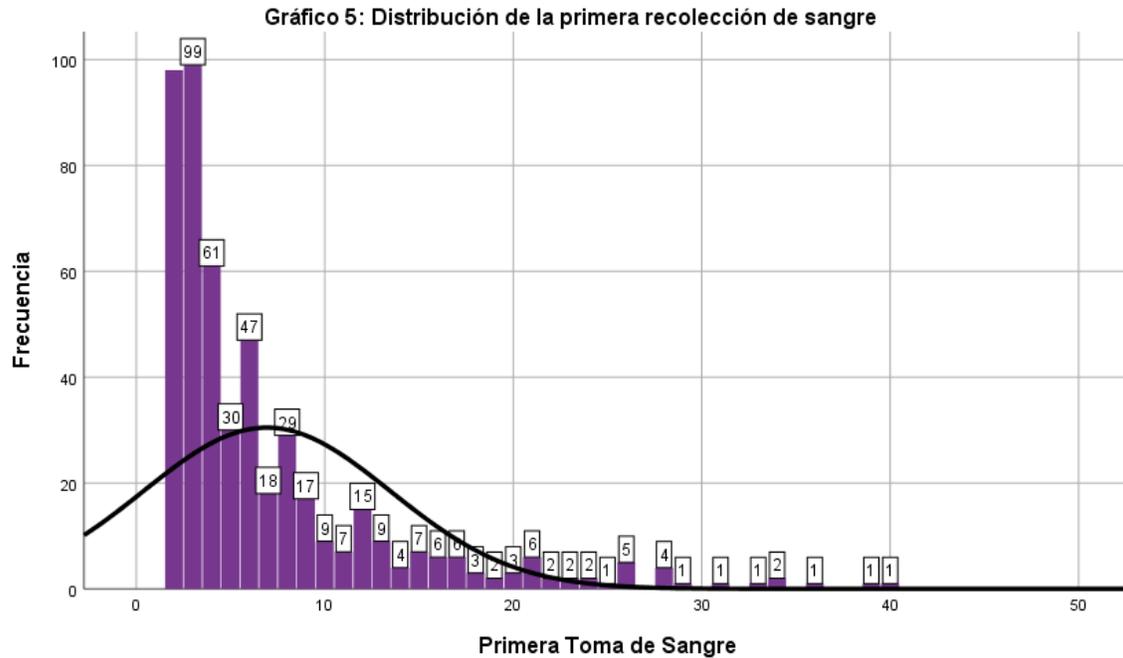
En el Gráfico 4 se aprecia la representación del Índice Ponderal Neonatal, en el diagrama circular se observa que 411 recién nacidos tienen un peso para la madurez estimada en “adecuado para la edad gestacional” y constituyen el 82.20%.

Gráfico 4. Distribución del Índice Ponderal Neonatal

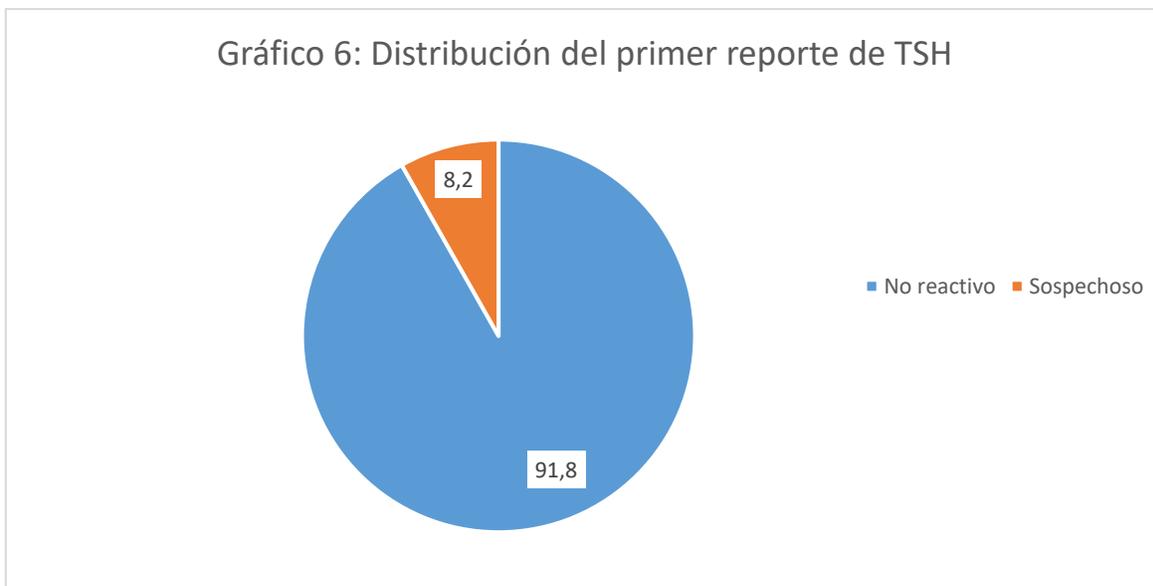


■ Pequeños para la edad gestacional (PEG) ■ Adecuados para la edad gestacional (AEG)

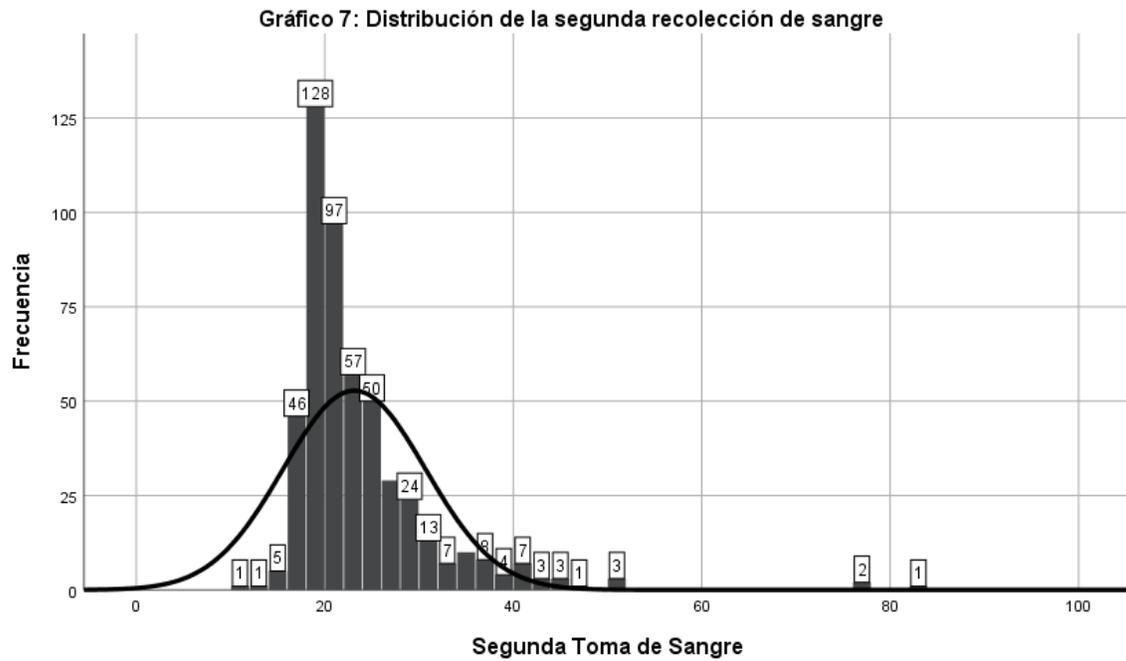
Gráfico 5 se puede observar como es la curva de distribución en la primera toma de sangre del talón, se puede apreciar que la mayoría de las recolecciones fueron antes de los 15 días, constituyendo un total de 450 (90%) de recién nacidos tamizados antes de los 15 días.



El Gráfico 6 nos muestra la distribución del primer reporte de TSH, está agrupada según los rangos establecidos para sospecha de hipotiroidismo congénito, la mayor representatividad es la del grupo no reactivo con un total de 475 (95%) de los casos.

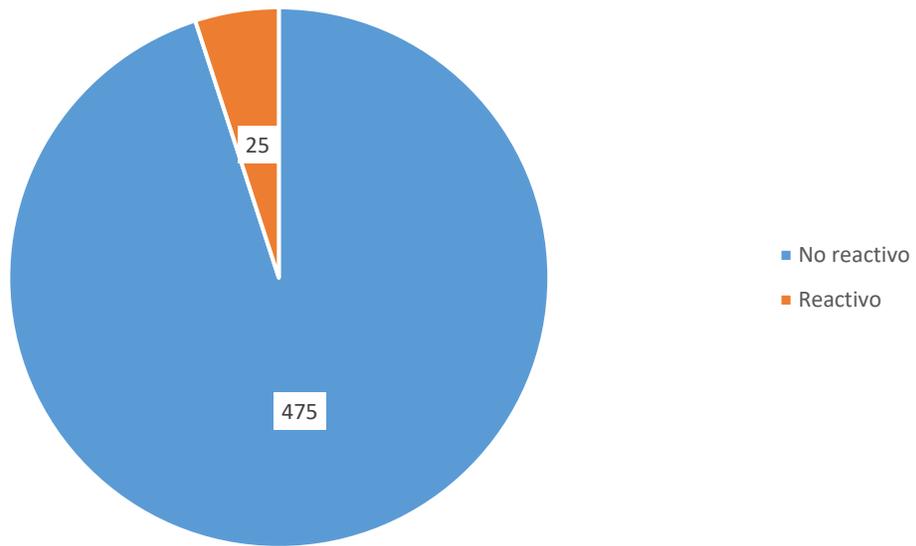


El Gráfico 7 se puede observar como es la curva de distribución en la segunda recolección de sangre del talón, se puede apreciar que la mayoría de las recolecciones fueron pasados los 15 días y antes de los 30 días de la primera muestra, constituyendo un total de 436 (87.2%) de recién nacidos pertenecientes a este grupo, la fecha de segunda recolección que más frecuencia hubo, fueron a los 18 días de vida post natal.

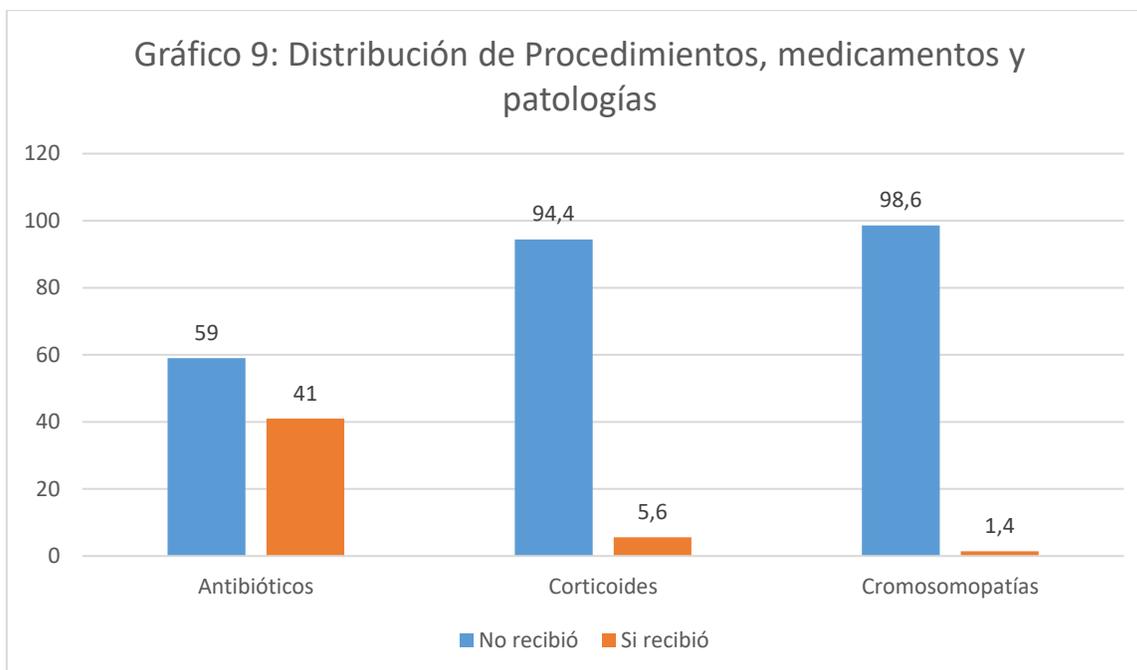


En el Gráfico 8 se puede apreciar como es la distribución del segundo reporte de TSH, clasificado en 2 categorías, según los criterios establecidos anteriormente, la mayor representatividad la tiene el grupo de recién nacidos con resultado fue no reactivo, con un total de 475 (95%) de recién nacidos.

Gráfico 8: Distribución del segundo reporte de TSH



El Gráfico 9 nos muestra 4 variables clínico-terapéuticas que pueden alterar la interpretación en la función tiroidea, se encuentran agrupadas en el siguiente gráfico de barras: Alrededor de 201 (41%) recibieron antibióticos, 28 (5.6%) recibieron corticoides en su manejo y 7 (1.4%) se les diagnosticaron una cromosopatía, según la historia clínica, todas ellas con cariotipo compatible con Síndrome de Down.



En la Tabla 4 se observa un análisis estadístico descriptivo de las variables “Sexo”, “Edad Gestacional”, “Peso al Nacer” y “Índice Ponderal Neonatal” frente al reporte de TSH, tanto en la primera como en la segunda recolección. La media es significativamente mayor en las categorías: femenino, recién nacidos prematuros (<37 semanas), recién nacidos con bajo peso al nacer (<2500g) y recién nacidos pequeños para la edad gestacional (<10%).

**Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la media del reporte del primer y segundo TSH.**

Variables		Primer TSH		Segundo TSH	
		Media	IC 95%	Media	IC 95%
Sexo	Femenino	3.24	2.45-4.03	8.79	4.66-12.91
	Masculino	2.18	1.81-2.55	3.57	2.46-4.67
Edad Gestacional	<37 s	2.69	2.23-3.15	8.35	4.92-11.79
	≥37 s	2.70	2.05-3.35	2.75	1.95-3.56
Peso al Nacer	<2500 g	3.74	2.93-4.55	8.16	4.25-12.07
	≥2500 g	2.02	1.56-2.47	4.77	2.42-7.12
Índice Ponderal Neonatal	<10 %	3.71	2.50-4.93	8,77	2.60-14.94
	≥10 %	2.48	2.03-2.93	5.54	3.36-7.72

En la Tabla 5 se observa el análisis de correlación bivariada, se utilizó la correlación Rho de Spearman para las variables continuas y ordinales de los factores de riesgo asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en ambas fechas de recolección. Las variables edad gestacional y peso al nacer tienen asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Existe una correlación positiva entre los factores asociados y el segundo reporte de TSH (diagnóstico de HC).

**Tabla 5. Análisis de correlación bivariada de los factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito**

	Segundo TSH	P valor
Edad Gestacional	0.218	$p < 0.001$
Peso al Nacer	0.120	$p < 0.001$
Índice Ponderal Neonatal	- 0.019	0.675
Primera Recolección de Sangre	- 0.128	0.004
Segunda Recolección de Sangre	- 0.098	0.029

Para la cuantificación de las medidas de asociación se utilizó el modelo lineal generalizado del Logaritmo de Poisson con sus estimadores robustos. La Tabla 6 muestra los RP crudos (RPc), obtenidos sin el efecto conjunto de las otras variables de estudio. Según los datos analizados, se observa que las variables "sexo" ( $p=0,019$ ), peso al nacer ( $p=0,050$ ), corticoides ( $p=0,007$ ) y cromosomopatías ( $<0,001$ ) presentaron asociación estadísticamente significativa con la variable dependiente "Diagnóstico de Hipotiroidismo congénito".

**Tabla 6. Análisis bivariado.**

Variable		RPc	P	IC 95%	
Sexo	Femenino	1,050	0,019	1,008	1,094
	Masculino				
Edad Gestacional	Prematuros	1,036	0,073	0,997	1,076
	A término				
Peso al Nacer	Bajo Peso	1,058	0,050	1,012	1,106

	Peso adecuado				
Índice Ponderal Neonatal	<10%	0,978	0,461	0,921	1,038
	≥10%				
Antibióticos	Si	0,993	0,757	0,953	1,035
	No				
Corticoides	Si	0,702	0,007	0,544	0,907
	No				
Cromosomopatías	Si	1,503	0,001	1,302	1,705
	No				

RPc: crudo

En la Tabla 7, se realizaron los RP ajustados (RPa) utilizando el efecto conjunto de las variables de estudio en el modelo lineal generalizado de Poisson, las variables utilizadas para este ajuste fueron el sexo, la edad gestacional, el peso al nacer, el índice ponderal neonatal, el empleo de antibióticos, corticoides y la presencia de cromosomopatías. Según los datos analizados, se observa que las variables "sexo" (p=0,033), edad gestacional (p<0,001), peso al nacer (p=0,003), corticoides (p=0,004) y cromosomopatías (p=0,003) presentaron asociación estadísticamente significativa con la variable dependiente "Diagnóstico de Hipotiroidismo congénito".

**Tabla 7. Análisis multivariado (Modelo lineal generalizado)**

Variable		RPa	P	IC 95%	
Sexo	Femenino	1,048	0,033	1,007	1,090
	Masculino				
Edad Gestacional	Prematuros	1,169	0,001	1,072	1,275
	A término				
Peso al Nacer	Bajo Peso	1,146	0,003	1,048	1,253
	Peso adecuado				
Índice Ponderal Neonatal	<10%	1,040	0,181	0,982	1,100
	≥10%				
Antibióticos	Si	0,985	0,456	0,945	1,026
	No				
Corticoides	Si	0,692	0,004	0,540	0,886
	No				
Cromosomopatías	Si	1,601	0,003	1,200	1,114
	No				

RPa: ajustado

Finalmente, para llegar al diagnóstico de HC, se utilizan las cartillas con papel filtro (Cartillas de Guthrie), el recuento en nuestro estudio es el siguiente: en la primera recolección de sangre, 41 RN que representan el 8,2% de nuestra población obtuvieron un resultado de TSH por encima del punto de corte establecido  $\geq 7 \mu\text{UI/mL}$  y en la segunda recolección, 25 RN que representan el 5% de la población obtuvieron resultados de TSH por encima del punto de corte establecido  $\geq 10 \mu\text{UI/mL}$ . La Norma Técnica de Salud para el Tamizaje Neonatal del Hipotiroidismo Congénito recomienda que todo RN a término y sano, la toma de muestra se da a partir de las 48 horas de vida (2 días de vida postnatal) y es suficiente con una recolección para esta población. Para los RN prematuros, con bajo peso al nacer y productos de gestación múltiple, se recomienda una primera recolección a las 48 horas de vida y un retamizaje a los 15 días de tomada la primera muestra, caso similar cuando se trata de un RN enfermo o en estado crítico, independiente de su edad gestacional<sup>13</sup>. En el caso del Programa de Tamizaje Neonatal del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, se cumple en su gran mayoría con la recomendación de la Norma Técnica Nacional, con más del 90% del cumplimiento para la recolección tanto de primera como de segunda muestra.

## **5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

En el estudio se obtuvo una baja prevalencia de HC, alrededor de 25 RN presentaron un TSH  $\geq 10 \mu\text{UI/mL}$  (que constituye el 5% de la población de estudio), hallazgo similar al estudio presentado por Jaruratanasirikul et al. Que en el año 2019, reportó en su estudio una prevalencia estimada de HC del 2,6% en una población de Tailandia<sup>32</sup>. Otro estudio también reportó similar prevalencia, en el año 2019 Hemmati et al. Reportó una prevalencia del 2.3% de RN con TSH alta<sup>33</sup>. La tendencia de la prevalencia va en aumento en todo el mundo, esto se debe a que hay una mejor esperanza de vida de los recién nacidos en estado crítico, los prematuros y los que nacieron con un bajo peso, es importante reconocer los avances en

neonatología<sup>1</sup>. Otra causa del aumento de esta tendencia es la reducción del ajuste de los puntos de corte de los valores de TSH, detectando así las formas más leves o moderadas<sup>26</sup>.

A nivel mundial el HC presenta un predominio en mujeres con una relación de 2:1 a 3:1<sup>7</sup>, en Latinoamérica existe un estudio realizado por Ascurra et al. Quienes en el año 2011 investigaron en Paraguay la incidencia de HC, donde confirmaron 35 casos de HC, la relación en cuanto al sexo fue de 6:1 con predominio del sexo femenino. En el Perú, Ramos<sup>22</sup> realizó un trabajo de tesis en la Ciudad de Arequipa, con un periodo de estudio de 5 años, donde encontró 14 casos de HC, el sexo femenino fue predominante con una representatividad del 64,28%, otro estudio elaborado en territorio nacional, es la tesis de Tejeda<sup>10</sup> quien reportó 5 casos de HC confirmado, de los cuales todos los casos fueron de sexo femenino. Sandoval<sup>3</sup> realizó un estudio de prevalencia de hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional Materno Perinatal entre los años 2012-2019, donde reporta 97 casos de HC, donde la relación de mujeres y varones fue de 3:1 respectivamente. Sin embargo en los datos ofrecidos por el estudio del año 2021 de Tuli et al. Contrariamente encontró que el sexo masculino está significativamente relacionado con el HC permanente con una tasa masculino/femenino de: M/F = 3,1 frente a 0,86,  $p = 0,02$ <sup>34</sup>. Se evidenció que el sexo femenino presentó una asociación significativa con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito ( $p=0,033$ ) y que la relación entre mujeres/varones fue de 2.5:1 respectivamente.

Los RN prematuros tienen que adaptarse a duras condiciones extrauterinas y soportar numerosas adversidades a pesar de su crecimiento y madurez incompleta. La secreción inadecuada de HT, así como la alteración de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo pueden provocar hipotiroxinemia<sup>35</sup>. En el año 2021, Rai et al, realizó un estudio en RN prematuros, se identificó como uno de los factores de riesgo a la edad

gestacional  $\geq 32$  semanas, se elaboró un análisis de regresión logística múltiple para eliminar el efecto de confusión de un factor sobre otro, la edad gestacional temprana se asoció a un mayor riesgo de elevación de la TSH (OR= 8,6,  $p < 0,006$ )<sup>17</sup>. Existen diversos internacionales que postulan que el factor de asociación más significativo para HC es la prematuridad. Findley et al<sup>16</sup> y Scavone et al<sup>20</sup> realizaron estudios en RN prematuros, determinando que el promedio de edad gestacional para los casos de HC fueron de 26 y 34 semanas respectivamente. Paul et al, informó en su estudio una incidencia del 85% de RN muy prematuros, ellos presentaban hipotiroxinemia transitoria, sin embargo ninguno de los RN tenía HC verdadero<sup>36</sup>. En territorio nacional contamos con importantes antecedentes de trabajos realizados, el estudio de Tejeda<sup>10</sup>, obtuvo un hallazgo de 5 casos confirmados de HC en el Hospital Arzobispo Loayza, todos ellos fueron RN a término con edades gestacionales entre las 36-40 semanas. Otro autor nacional es Sandoval<sup>3</sup>, quien elaboró una tesis buscando la prevalencia de HC neonatal en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, donde solo un 3,01% de los casos confirmados fueron RN prematuros. Se identificó que la edad gestacional prematura tiene asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ) con el diagnóstico de HC. Sería recomendable ampliar estudios en nuestro territorio para determinar las condiciones puedan implicar la detección de HC, en su mayoría en RN a término.

La evidencia de diferentes Programas de Tamizaje Neonatal indicó que la tasa de HC fue mayor en los RN prematuros y los de bajo peso al nacer (BPN), principalmente por el desarrollo insuficiente del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. En lactantes con un peso al nacer inferior a 1500 g se la prevalencia se ha medido aproximadamente en 1:400 casos, que es significativamente mayor que su prevalencia en lactantes nacidos a término (1:4 000 casos)<sup>37</sup>. El estudio de Findley et al<sup>16</sup> en el año 2019, reportó en su estudio que 59 infantes con HC presentaban una media de peso al nacer

de 725g (entre valores de 563g – 1140g). En el año 2021, Kiran et al. Elaboró un estudio donde se reportó que los RN participantes tuvieron una asociación significativa de bajo peso al nacer (OR 1,86, IC 95 % 1,0–3,2,  $p \leq 0,05$ ) con hipotiroidismo congénito diagnosticado. En el territorio nacional, el estudio de Tejeda<sup>10</sup>, reporta que el peso al nacer promedio de los 5 casos confirmados de HC fue de 2770g y que solo 1 caso presentaba bajo peso (2150 g). Se identificó que el BPN tiene asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,003$ ) para el diagnóstico de HC.

Debido a la restricción del crecimiento fetal y un metabolismo inmaduro al nacer, los RN pequeños para la edad gestacional (PEG) se han asociado con varios trastornos del desarrollo, incluido un mayor riesgo de hipotiroidismo congénito. La restricción del crecimiento fetal produce alteraciones en la función tiroidea y suprarrenal al nacer, demostradas por presentar valores más altos de TSH observados en los RN PEG en comparación con los RN AEG<sup>38</sup>. En el año 2017, un estudio realizado en España por Bosch-Giménez et al. Compararon los valores medios de TSH entre grupos de prematuros PEG y AEG, encontrando así niveles significativamente más altos ( $p = 0,012$ ) en el grupo PEG<sup>39</sup>. En el año 2020, Liu et al. Diseñó un estudio retrospectivo en RN prematuros clasificados en pequeños y adecuados para la edad gestacional (AEG), en conclusión, los recién nacidos PEG tenían concentraciones de TSH significativamente más altas dentro del rango normal y una mayor incidencia de disfunción tiroidea, pero la mayoría de ellos fueron transitorios y se revirtieron a la normalidad después de la corrección con levotiroxina en los primeros 6 meses de vida<sup>4</sup>. En la tabla 4, se muestra la media de las concentraciones de TSH tanto de la primera como de la segunda recolección, en el grupo PEG en la primera recolección se obtuvo una media de 3,71  $\mu\text{UI/mL}$ , mientras que en la segunda recolección una de 8,77  $\mu\text{UI/mL}$ ; frente al grupo AEG cuya media se reporta en 2,48  $\mu\text{UI/mL}$  para la primera recolección y 5,54  $\mu\text{UI/mL}$  para la segunda recolección. Sin embargo no se evidenció asociación

estadísticamente significativa ( $p=0,181$ ) entre el índice de ponderado fetal y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Las hormonas suprarrenales y tiroideas son esenciales para la regulación de la homeostasis intrauterina y para la diferenciación y maduración oportuna de los órganos fetales. Estas hormonas desempeñan funciones complejas durante la vida fetal. Sirven para modular la adaptación funcional para la vida extrauterina durante el período perinatal. Se sabe que el empleo de distintos fármacos puede afectar la interpretación y los resultados de las pruebas de tamizaje neonatal. El uso de esteroides puede provocar una reducción de la T3 y una elevación de la T3 inversa aproximadamente 12 horas después de comenzar la medicación. El uso de esteroides también puede reducir la respuesta de TSH y la conversión periférica de T4 en T3<sup>12</sup>. Arai et al. Estudió la relación entre los niveles de TSH y la terapia con esteroides postnatales en recién nacidos prematuros. En sus hallazgos el grupo que recibió esteroides tuvo niveles significativamente más bajos de T4 libre y TSH a las 2 semanas después del nacimiento. A diferencia del grupo que no recibió esteroides en su manejo<sup>40</sup>. Según los resultados de la tabla 6, no existe asociación entre el uso de corticoides y el diagnóstico de HC, se le considera un factor protector (RP = 0,692,  $p= 0,004$ ). No se encontró asociación significativa ( $p = 0,456$ ) con el empleo de antibióticos.

El síndrome de Down (SD) es el trastorno cromosómico más común entre los RN vivos. El SD se asocia con un mayor riesgo de presentar anomalías endocrinas, en particular, los trastornos de la glándula tiroidea. El espectro de disfunción tiroidea en pacientes con SD incluye al HC, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo adquirido (autoinmune - no autoinmune) e hipertiroidismo. La prevalencia de HC en pacientes con SD se estima que es 28-35 veces mayor que su prevalencia en la población general (variando entre 1:113 y 1:141). Además, este predominio de prevalencia del sexo femenino observado en la población general con HC no se ha encontrado

en pacientes con HC y SD<sup>41</sup>. Corona-Rivera et al. En el año 2021 presentó interesantes resultados, estudió los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea (FHTD) y diseñó un estudio de casos y controles en 220 neonatos con SD. Se compararon las pruebas de función tiroidea de 37 lactantes con SD y FHTD positivo (casos) con las de 183 recién nacidos con SD sin FHTD (grupo control). Reporta que 9 (4,1 %) RN con SD presentaron HC. En el análisis multivariado, FHTD mostró asociación con HC en neonatos con SD (OR = 8,3, IC 95 %: 2,0-34,3), particularmente en el sexo masculino (OR = 9,0, IC 95 %: 1,6-49,6)<sup>42</sup>. En el Perú la tesis de Flores<sup>9</sup> ofrece un reporte de los antecedentes patológicos e incluye al SD en ellos, encontró 3 pacientes (19%) con SD con diagnóstico de HC. Se evidencia que la presencia de cromosopatías, en específico el SD es un factor asociado significativo (RP = 1,601, p = 0,003) al diagnóstico de HC.

Además de las variables estudiadas, existen otros factores que pueden tener asociación significativa y que no han sido abordadas en este estudio, tal es el caso de Deng et al, quien el año 2018 publicó un estudio para informar la incidencia de HC en China, entre 2013-2015. En este informe se estima la incidencia y se describe su variación geográfica en ese país. Se identificaron un total de 18.666 casos con HC en 45,2 millones de RN, la tasa de incidencia global es de 4,13 por 10.000 nacidos vivos. En comparación con los de áreas remotas, independientemente del sexo del bebé, un mayor riesgo de incidencia de HC estuvo presente en los RN de las zonas costeras y del interior (mujeres: OR=2,00 y OR=1,74, respectivamente; hombres: OR= 1,70 y OR=1,52, respectivamente). Además, el mayor riesgo de HC para valores de detección de TSH inferiores a 40 µUI/mL se observó entre los RN de las zonas costeras, mientras que se observaron valores de detección de TSH de 70 a 100 µUI/mL entre los de las zonas del interior<sup>43</sup>. Realizar un estudio de esta magnitud en nuestro territorio sería sumamente importante para la toma de futuras decisiones de políticas de salud.

Este estudio informa hallazgos significativos de asociación para el diagnóstico de HC, sin embargo, presenta limitaciones que son inherentes, por su diseño de estudio transversal, como es el caso de recopilar datos en un determinado tiempo y la imposibilidad de establecer entre las variables una relación causa-efecto. Asimismo, no se incluyeron en el estudio los factores maternos, que en muchos casos pueden ser tan determinantes para la predisposición de esta enfermedad. Nuestra población de estudio es representativa de la realidad nacional, es de vital importancia la ampliación del estudio de las enfermedades metabólicas congénitas, detectadas por el Programa de Tamizaje Neonatal, ya que posee implicancias en el presente y el futuro de la salud pública y la medicina preventiva. Todos los recién nacidos tienen el derecho a crecer y desarrollar todo su potencial neurocognitivo.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1. CONCLUSIONES**

- ✓ Se encontraron factores asociados estadísticamente significativos para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.
- ✓ Los recién nacidos prematuros tienen asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.
- ✓ Los recién nacidos con bajo peso tienen asociación estadísticamente significativa para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito.
- ✓ El sexo femenino tiene asociación significativa para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.
- ✓ Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional no presentaron asociación estadísticamente significativa para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.
- ✓ Los recién nacidos que recibieron corticoides en su manejo no presentaron asociación estadísticamente significativa para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.
- ✓ Los recién nacidos con Síndrome de Down tienen asociación significativa para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

### **6.3. RECOMENDACIONES**

- Se sugiere la ampliación de estudios sobre el tamizaje neonatal, ya sea mediante estudios transversales analíticos, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos clínicos aleatorizados. Debido a los pocos antecedentes nacionales encontrados relacionados a esta área.
- Se sugiere realizar investigaciones en grandes poblaciones que incluyan al resto de departamentos del territorio nacional con la finalidad de tener un panorama real de la situación del hipotiroidismo congénito en nuestro país.
- Es de suma importancia el estudio de los factores maternos asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito, entre los que destacan el bajo nivel socioeconómico, deficiencia de yodo en la dieta, edad materna, ingesta de fármacos durante el embarazo, tipo de parto, alteraciones autoinmunes, antecedentes de hijos previos con Síndrome de Down, antecedentes y enfermedad tiroidea durante el embarazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 31 de marzo de 2019;24(1):15-21. DOI: 10.6065/apem.2019.24.1.15
2. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatría.* 1 de abril de 2019;90(4):250.e1-250.e8. DOI: 10.6065/apem.2019.24.1.15
3. Sandoval Vargas LE. Prevalencia de hipotiroidismo congénito neonatal detectado por el método de Inmunoensayo Enzimático Fluorométrico en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el periodo 2012-2019. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2021; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16497>
4. Liu C, Wang K, Guo J, Chen J, Chen M, Xie Z, et al. Small for gestational age is a risk factor for thyroid dysfunction in preterm newborns. *BMC Pediatr.* 23 de abril de 2020;20(1):179. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02089-7>
5. Huerta-Sáenz L, Del Águila C, Espinoza O, Falen-Boggio J, Mitre N. Tamizaje nacional unificado de hipotiroidismo congénito en el Perú: un programa inexistente. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* julio de 2015;32(3):579-85. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342015000300024](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000300024)
6. Flores-Robles CM, Coronado-Zarco IA, Ortega-González C, Arreola Ramírez G, Reyes-Muñoz E. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. *Perinatol Reprod Humana.* 1 de marzo de 2018;32(1):43-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.04.003>
7. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* octubre de 2015;22(5):407-12. DOI: 10.1097/MED.000000000000181
8. Instituto Nacional Materno Perinatal [Internet]. Disponible en: <https://www.inmp.gob.pe/servicios/enfermedades/1427210005>
9. Flores Sanga HS. Hipotiroidismo congenito en población pediátrica hospitalizada en el Hospital Regional Honorio Delgado 2004 -2014. Univ Nac San Agustín Arequipa [Internet]. 2015; Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/4241>

10. Tejeda Gil F. Incidencia y características materno-neonatales de hipotiroidismo congénito en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo 2010-2017. Univ San Martín Porres – USMP [Internet]. 2018; Disponible en:  
<http://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/2514781>
11. Nacimientos prematuros [Internet]. Disponible en:  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
12. Chaudhari M, Slaughter JL. Thyroid Function in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol. marzo de 2018;45(1):19-30. DOI:  
10.1016/j.clp.2017.10.005
13. virtual B. Norma técnica de salud para el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística, hipoacusia congénita y catarata congénita [Internet]. Disponible en:  
<https://bibliotecavirtual.insnsb.gob.pe/noma-tecnica-de-salud-para-el-tamizaje-neonatal-de-hipotiroidismo-congenito-hiperplasia-suprarrenal-congenita-fenilcetonuria-fibrosis-quistica-hipoacusia-congenita-y-catarata-congenita/>
14. Prioridades de Investigación en Salud [Internet]. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Disponible en: <http://web.ins.gob.pe/es/investigacion-en-salud/prioridades-de-investigacion>
15. Consejo Universitario N° 0510-2021. Líneas de Investigación 2021-2025 [Internet]. Oficio N°0711-2021/SG-URP; 2021. Disponible en:  
<https://www.urp.edu.pe/pdf/id/30004/n/0510-lineas-de-investigacion-periodo-2021-2025.pdf>
16. Findley TO, Shah A, Bell C, Khan A. The value of serial newborn screening for congenital hypothyroidism using thyroxine (T4) in the neonatal intensive care unit. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. agosto de 2019;39(8):1065-71. DOI:  
10.1038/s41372-019-0400-3.
17. Rai R, Singh DK, Bhakhri BK. Transient hypothyroxinemia of prematurity and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit. Arch Endocrinol Metab [Internet]. 10 de mayo de 2021; Disponible en:  
<http://www.scielo.br/j/aem/a/RLhqvzYPVVGcX3xM59sKsPm/?lang=en>
18. Zung A, Radi A, Almashanu S. The natural history of congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in neonatal intensive care newborns. Clin Endocrinol (Oxf). mayo de 2020;92(5):443-9. DOI:  
10.1111/cen.14173.
19. Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. J Pediatr (Rio J). 1 de mayo de 2017;93(3):274-80. DOI:  
10.1016/j.jpmed.2016.07.006.

20. Scavone M, Giancotti L, Anastasio E, Pensabene L, Sestito S, Concolino D. Evolution of congenital hypothyroidism in a cohort of preterm born children. *Pediatr Neonatol*. 1 de diciembre de 2020;61(6):629-36. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.07.014.
21. Hinojosa-Trejo MA, Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Cosío-Farias AP de, Herrera-Pérez L del A, Caamal-Parra G, et al. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. *Acta Pediátrica México*. 6 de febrero de 2019;39(S1):5-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apms181b.pdf>
22. Riveros Ramos RP. "Frecuencia y factores relacionados a hipotiroidismo congénito diagnosticados por el programa de tamizaje en el Servicio de Neonatología del Hospital III Yanahuara en el periodo del 2014-2018". *Univ Nac San Agustín Arequipa [Internet]*. 2019; Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/8240>
23. Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito. *Bol Méd Hosp Infant México*. 1 de marzo de 2015;72(2):140-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462015000200140&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462015000200140&script=sci_abstract)
24. Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Flores-Escamilla R, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. *Rev Mex Pediatría*. 19 de diciembre de 2017;84(5):204-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp175g.pdf>
25. Ojeda-Rincón SA, Gualdrón-Rincón ÉF, García-Rueda NA, Sarmiento-Villamizar DF, Parada-Botello NS, Gelves-Díaz SA, et al. Hipotiroidismo congénito, la primera causa de retraso mental prevenible: un desafío para la medicina preventiva. *Médicas UIS*. 21 de abril de 2016;29(1):53-60. <https://doi.org/10.18273/revmed.v29n1-2016006>
26. López Galera RM, Castiñeiras Ramos D, Rocha H. [Neonatal screening for congenital hypothyroidism.]. *Rev Esp Salud Publica*. 26 de enero de 2021;95:e202101010. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v95/1135-5727-resp-95-e202101010.pdf>
27. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *NeoReviews*. 1 de enero de 2020;21(1):e30-6. DOI: 10.1542/neo.21-1-e30
28. Salgado KR, Pérez JR, Chávez JR, Leiva LR, Rocha GR, Ramos MR, et al. Hipotiroidismo congénito: factores de transcripción y calidad de vida. *Rev Médica Trujillo [Internet]*. 2 de abril de 2018;13(1). Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1756>

29. Kiess W, Penke M, Gesing J, Stoltze A, Körner A, Pfäffle R, et al. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 de junio de 2018;31(6):595-6. DOI: 10.1515/jpem-2018-0197
30. Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* febrero de 2020;27(1):63-9. DOI: 10.1097/MED.0000000000000520.
31. Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. *Rev Mex Pediatría.* 30 de abril de 2018;85(1):34-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>
32. Jaruratanasirikul S, Janjindamai W, Sriplung H. Congenital hypothyroidism in preterm infants: a 3- to 8-year longitudinal study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 26 de noviembre de 2019;32(11):1275-82. DOI: 10.1515/jpem-2019-0054
33. Hemmati F, Moghtaderi M, Hasanshahi P. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns: A Retrospective Study Arising from a Screening Program in Fars Province, Southwestern Iran. *Oman Med J.* 16 de mayo de 2019;34(3):262-5. DOI: 10.5001/omj.2019.50
34. Tuli G, Munarin J, De Sanctis L. Diagnostic Re-Evaluation and Potential Predictor Factors of Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Eutopic Thyroid Gland. *J Clin Med.* 27 de noviembre de 2021;10(23):5583. DOI: 10.3390/jcm10235583
35. Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns - The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Front Endocrinol.* 2022;13:860862. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.860862/full>
36. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Low Serum Thyroxine on Initial Newborn Screening Is Associated With Intraventricular Hemorrhage and Death in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 1 de mayo de 1998;101(5):903-7. DOI: 10.1542/peds.101.5.903
37. 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.* febrero de 2018;59(1):3-14. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.04.006
38. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):73-81. DOI: 10.1159/000492129

39. Bosch-Giménez VM, Palazón-Bru A, Blasco-Barbero Á, Juste-Ruiz M, Rizo-Baeza MM, Cortés-Castell E. Multivariate Analysis of Thyrotropin in Preterm Newborns Based on Adequacy of Weight for Gestational Age. *Thyroid*. enero de 2017;27(1):120-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0338>
40. Arai H, Goto R, Matsuda T, Takahashi T. Relationship between free T4 levels and postnatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. diciembre de 2009;51(6):800-3. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02852.x
41. Amr NH. Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 27 de marzo de 2018;89(1):132-9. DOI: 10.23750/abm.v89i1.7120
42. Corona-Rivera JR, Andrade-Romo TO, Aguirre-Salas LM, Bobadilla-Morales L, Aranda-Sánchez CI, Corona-Rivera A, et al. Family history of thyroid disease and risk of congenital hypothyroidism in neonates with Down syndrome. *Gac Med Mex*. 2021;157(2):133-9. DOI: 10.24875/GMM.M21000538
43. Deng K, He C, Zhu J, Liang J, Li X, Xie X, et al. Incidence of congenital hypothyroidism in China: data from the national newborn screening program, 2013–2015. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1 de junio de 2018;31(6):601-8. DOI: 10.1515/jpem-2017-0361

## ANEXOS

### ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Manuel Huamán Guerrero  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Unidad de Grados y Títulos

#### ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **“FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ DURANTE EL PERIODO 2018-2021”** que presenta el **SR. VARGAS CANALES, KEVIN RAFAEL** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

MG. POMACHAGUA PÉREZ, GERMAN ELIAS  
ASESOR DE TESIS

DR. DE LA CRUZ VARGAS, JHONY ALBERTO  
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

## ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

Manuel Huamán Guerrero

---

**Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas**

**Oficina de Grados y Títulos**

Formamos seres para una cultura de paz

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Vargas Canales, Kevin Rafael de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

  
Mg. Germán Elías Pomachagua Pérez

## ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
Facultad de Medicina Humana  
Manuel Huamán Guerrero



Oficio Electrónico N° 2479-2022-FMH-D

Lima, 21 de junio de 2022

Señor  
**KEVIN RAFAEL VARGAS CANALES**  
Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis “**FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ DURANTE EL PERIODO 2018-2021**”, desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha miércoles 08 de junio de 2022.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chico  
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos

*“Formamos seres humanos para una cultura de Paz”*

Av. Benavides 5440 – Urb. Las Gardenias – Surco Central 7 08-0000 / Anexo:6010  
Lima 33 – Perú / www.urp.edu.pe/medicina

# ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

	<b>Ministerio de Salud</b>	<b>Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé"</b>	<b>Oficina de Apoyo a Docencia e Investigación</b>	
---	----------------------------	---	--	---

*"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"*

Lima, 03 de marzo de 2022

**OFICIO N° 0153-2022-OADI-HONADOMANI-SB**

Señor  
**KEVIN RAFAEL VARGAS CANALES**  
Investigador Principal  
Presente.-

**Expediente N°017534-21**

---

Tengo el agrado de dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y en relación al Proyecto de Investigación titulado:

***"FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIEN NACIDOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ DURANTE EL PERIODO 2018-2021".***

Al respecto se informa lo siguiente:

El planteamiento del tema, la metodología estadística propuesta, así como el plan de análisis de los resultados a obtener son apropiados para el estudio.

**Conclusión:**

El Comité Investigación del HONADOMANI San Bartolomé y el Comité Institucional de Ética en Investigación, aprueban de manera expedita el proyecto de Investigación con Exp. N°17534-21.

Hago propicia la oportunidad para renovar los sentimientos de nuestra consideración y estima personal.

Atentamente.

MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO  
"SAN BARTOLOMÉ"

MC. GUILLERMO RAMÍREZ SÁNCHEZ GÓMEZ  
Jefe de la Oficina de Apoyo a Docencia e Investigación  
CMP 0245177 - RNE 12113



GVG/vma  
cc. archivo

Av. Alfonso Ugarte 825 4to piso/Lima Perú Teléfono 2010400 anexo 162

## ANEXO 5: CARTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"  
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



### CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: ***“FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ DURANTE EL PERIODO 2018-2021”***.

Investigador:

**KEVIN RAFAEL VARGAS CANALES**

Código del Comité: **PG 243 - 021**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un período de 1 año.

Exhortamos al investigador (a) la publicación del trabajo de tesis concluído para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 31 de Diciembre del 2021

Dra. Sonia Indacochea Cáceda  
Presidente del Comité de Etica de Investigación

## ANEXO 6: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

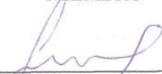
Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ DURANTE EL PERIODO 2018-2021", que presenta el Señor KEVIN RAFAEL VARGAS CANALES para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

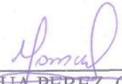
En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

  
DRA. LUNA MUÑOZ, CONSUELO DEL ROCÍO  
PRESIDENTE

  
MG. VERA PONCE, VICTOR JUAN  
MIEMBRO

  
DR. CANO CÁRDENAS, LUIS ALBERTO  
MIEMBRO

  
DR. DE LA CRUZ VARGAS, JHONY ALBERTO  
Director de Tesis

  
MG. POMACHUAGUA PÉREZ, GERMAN ELIAS  
Asesor de Tesis

## ANEXO 7: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

INFORME DE ORIGINALIDAD			
7%	7%	2%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
FUENTES PRIMARIAS			
1	<a href="http://www.medigraphic.com">www.medigraphic.com</a> Fuente de Internet		3%
2	<a href="http://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet		1%
3	<a href="http://Repositorio.Unfv.Edu.Pe">Repositorio.Unfv.Edu.Pe</a> Fuente de Internet		1%
4	<a href="http://ri.uaemex.mx">ri.uaemex.mx</a> Fuente de Internet		1%
5	<a href="http://repositorio.unan.edu.ni">repositorio.unan.edu.ni</a> Fuente de Internet		1%
6	<a href="http://www.sanidad.gob.es">www.sanidad.gob.es</a> Fuente de Internet		1%

## ANEXO 8: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

### VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

#### CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

**KEVIN RAFAEL VARGAS CANALES**

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS INTERNADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ DURANTE EL PERIODO 2018-2021.**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y válido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

**DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS**  
Director del Curso Taller de Tesis

**Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano**  
Decano (e)

## ANEXO 9: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño Metodológico
<p><b>Problema General:</b></p> <p>¿Cuáles son los factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021?</p>	<p><b>Objetivo General:</b></p> <p>Determinar los factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021.</p> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <p>Analizar la asociación entre la edad gestacional temprana y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados.</p> <p>Estimar la asociación entre el bajo peso al nacer y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito</p>	<p><b>Hipótesis General:</b></p> <p>Ha: Existen factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo 2018-2021.</p> <p><b>Hipótesis Específicas:</b></p> <p>Ha1: La edad gestacional temprana es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados.</p> <p>Ha2: El bajo peso al nacer es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados.</p>	<p><b>Variable Dependiente</b></p> <p>Hipotiroidismo Congénito</p> <p><b>Variables Independientes</b></p> <p>Peso al nacer</p> <p>Edad gestacional</p> <p>Sexo</p> <p>Índice ponderal neonatal</p> <p>Uso de antibióticos</p> <p>Uso de corticoides</p>	<p>No Experimental</p> <p>Observacional</p> <p>Cuantitativo</p> <p>Transversal (Analítico)</p> <p>Retrospectivo</p> <p><b>Área de estudio</b></p> <p>Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé en el periodo 2018-2021</p> <p><b>Población y Muestra</b></p> <p>Recién nacidos internados en la Unidad de</p>

	<p>en recién nacidos internados.</p> <p>Valorar la asociación entre el sexo y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en recién nacidos internados.</p> <p>Determinar la asociación entre los recién nacidos pequeños para la edad gestacional y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.</p> <p>Delimitar la asociación entre el uso de medicamentos y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.</p> <p>Establecer la asociación entre las cromosopatías y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.</p>	<p>Ha3: El sexo femenino es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en pacientes internados.</p> <p>Ha4: El recién nacido pequeño para la edad gestacional es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.</p> <p>Ha5: El empleo de corticoides en el manejo del recién nacido es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.</p> <p>Ha6: La presencia de cromosopatías en recién nacidos es un factor asociado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en lactantes internados.</p>	<p>Presencia de cromosopatías</p>	<p>Neonatología Hospital San Bartolomé</p> <p><b>Técnicas e Instrumentos</b></p> <p>Recolección de datos en una ficha propia elaborada y tarjetas de tamizaje metabólico.</p> <p><b>Estadísticos</b></p> <p>Tablas de frecuencia</p> <p>Razones de prevalencia crudas y ajustadas</p> <p>Correlación bivariada</p> <p>Modelo lineal generalizado</p>
--	---	--	-----------------------------------	--



## ANEXO 10: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Tipo de Variable Relación y Naturaleza	Categoría o Unidad
<b>Hipotiroidismo Congénito</b>	Deficiencia en la síntesis de hormonas tiroideas después del nacimiento	Valor de TSH $\geq$ 10 mUI/ml en la segunda recolección de sangre	Nominal De Razón	Dependiente Cuantitativa Continua	1: No reactivo ( $<$ 10 mUI/ml) 2: Reactivo ( $\geq$ 10 mUI/ml)
<b>Peso al Nacer</b>	Peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento	Peso en gramos registrado en la cartilla de tamizaje	Ordinal De Razón	Independiente Cuantitativa Discontinua	1: Bajo peso al nacer (500 – 2 499 gramos) 2: Peso adecuado ( $\geq$ 2 500 gramos)
<b>Edad Gestacional</b>	Edad de un recién nacido desde el primer día de la última menstruación, registrada en semanas	Edad gestacional registrada en la cartilla de tamizaje, obtenida por Test de Capurro	Ordinal De Razón	Independiente Cuantitativa Continua	1: Recién nacido prematuro ( $\leq$ 27 - 36 semanas) 2: Recién nacido a término ( $\geq$ 37 semanas)
<b>Sexo</b>	Género orgánico	Género señalado en la cartilla de tamizaje	Nominal De Razón	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Femenino 2: Masculino

<b>Índice Ponderal Neonatal</b>	Relación del peso al nacer en gramos dividido por la talla en centímetros elevada al cubo	Resultado de las mediciones según los percentiles de la OMS	Nominal De intervalo	Independiente Cuantitativa Continua	1: Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) con <10% percentil 2: Adecuado para la Edad Gestacional (AEG) con ≥10% percentil
<b>Primera Recolección de Sangre</b>	Edad en la cual se obtuvo la primera muestra de sangre para la hipertirotropinemia transitoria	Edad en días en la que se realizó la primera toma de muestra para el dosaje de TSH	Ordinal De Razón	Independiente Cuantitativa Discontinua	0: Antes de los 7 días 1: Entre los 8 a 15 días 2: Entre los 16 a 30 días 3: Después de los 31 días
<b>Segunda Recolección de Sangre</b>	Edad en la cual se obtuvo la segunda muestra de sangre para el hipotiroidismo congénito	Edad en días en la que se realizó la segunda toma de muestra para el dosaje de TSH	Ordinal De Razón	Independiente Cuantitativa Discontinua	0: Antes de los 15 días de la primera muestra 1: Después de los 15 días de la primera muestra 2: Después de los 30 días de la primera muestra
<b>Uso de Antibióticos</b>	Medicamentos que combaten infecciones causadas por bacterias en los seres humanos	Pacientes que recibieron antibióticos en su manejo y se registraron en la cartilla	Nominal De Razón	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: No recibió 2: Sí recibió

<b>Uso de Corticoides</b>	Variedad de las hormonas que reducen la inflamación y a la vez afectan el sistema inmunitario	Pacientes que recibieron corticoides en su manejo y se registraron en la cartilla	Nominal De Razón	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: No recibió 2: Sí recibió
<b>Presencia de Cromosopatías</b>	Conjunto de enfermedades basadas en mutaciones de los genes	Pacientes que tienen diagnóstico de cromosopatías y se registraron en la cartilla	Nominal De Razón	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Ausente 2: Presente

## ANEXO 11: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia Clínica del Recién Nacido			
Sexo	Peso al Nacer	Edad Gestacional	Estado Nutricional
Cromosomopatía		Corticoide	Antibiótico
Primer Resultado de TSH		Segundo Resultado de TSH	
Días de la Primera Muestra		Días de la Segunda Muestra	
N° de Muestra			

Cartillas de Tamizaje Neonatal utilizados por el Programa de Tamizaje Neonatal del Hospital nacional docente Madre Niño San Bartolomé.

**Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé**  
TAMIZAJE NEONATAL

PERU Ministerio de Salud

Hospital / EESS: H.S.B Afiliación SIS:  Historia Clínica RN: \_\_\_\_\_

Código RENAES: \_\_\_\_\_ Apellido Paterno: \_\_\_\_\_ Apellido Materno: \_\_\_\_\_ Nombres: \_\_\_\_\_

NEONATO: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: 1/21 Hora: \_\_\_\_\_ AM/PM: \_\_\_\_\_ Fecha de toma de muestra: 1/21 Hora: \_\_\_\_\_ AM/PM: \_\_\_\_\_ Tiempo de lactancia (horas/días): \_\_\_\_\_

Sexo:   Peso (g): \_\_\_\_\_ Talla (cm): \_\_\_\_\_ E.G.: \_\_\_\_\_ Nacimiento:  Único  Múltiple  Transfusión:  Fecha: \_\_\_\_\_

MADRE: \_\_\_\_\_ Apellido Paterno: \_\_\_\_\_ Apellido Materno: \_\_\_\_\_ Nombres: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_ Teléfono 1: \_\_\_\_\_ Teléfono 2: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Distrito: \_\_\_\_\_ Provincia: Lima Departamento: Lima

MUESTRA: 1ra  2da   **SOSPECHOSO**

OTROS:  Prematuridad  Bajo Peso  Enfermo / Crítico  Gest. Múltiple  Indeterminado

EXÁMENES: TSH  170HP  PKU  IRT

MUESTRA TOMADA POR: \_\_\_\_\_

## **ANEXO 12: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS).**

La base de datos utilizada en el presente estudio, se adjuntó en el archivo conjunto presentado al INICIB – URP.

A consideración del autor, la base de datos estará disponible mediante el siguiente enlace:

<https://drive.google.com/drive/folders/1OMo0a2sIPbYi-k2dPyCmhU8BtHaq8pbl?usp=sharing>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Signos y síntomas clínicos de hipotiroidismo congénito.

Tabla 2. Esquema de tratamiento para neonatos diagnosticados con hipotiroidismo congénito.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los recién nacidos.

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la media del reporte del primer y segundo TSH.

Tabla 5. Análisis de correlación bivariada de los factores asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Tabla 6. Análisis bivariado.

Tabla 7. Análisis multivariado (Modelo lineal generalizado).

## **LISTA DE GRÁFICOS**

- Gráfico 1: Repartición según sexo biológico
- Gráfico 2: Distribución de la edad gestacional
- Gráfico 3: Distribución según el peso al nacer
- Gráfico 4: Representación del estado nutricional
- Gráfico 5: Distribución de la primera recolección de sangre
- Gráfico 6: Distribución del primer reporte de TSH
- Gráfico 7: Distribución de la segunda recolección de sangre
- Gráfico 8: Distribución del segundo reporte de TSH
- Gráfico 9: Distribución de Procedimientos, medicamentos y patologías