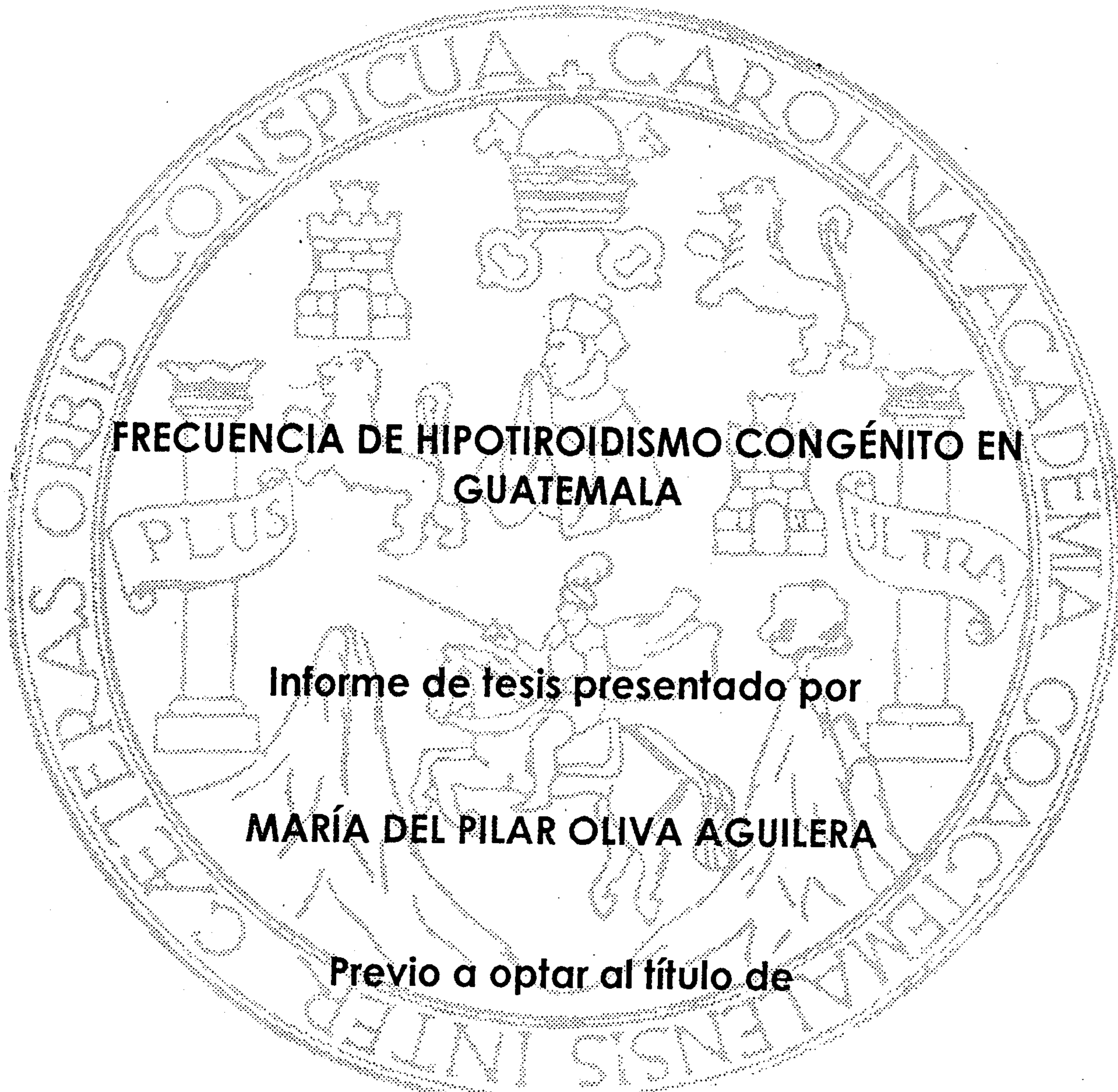


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**



**FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN  
GUATEMALA**

**Informe de tesis presentado por**

**MARÍA DEL PILAR OLIVA AGUILERA**

**Previo a optar al título de**

**QUÍMICA BIÓLOGA**

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

**Guatemala, Noviembre 2004**

DL  
06  
T(2259)

## JUNTA DIRECTIVA

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Roberto José Garnica Marroquín	Vocal IV
Br. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO

A la fuente de Amor inagotable, al Dios de Misericordia y Plenitud.

A ti Señor, porque me diste el privilegio de nacer en esta tierra hermosa, porque me diste la dicha de ser mujer y crecer en un hogar donde nunca faltó tu alegría, porque he tenido la suerte de aprender estudiando, y porque hoy pones en mis manos la capacidad de ayudar a otros.

Éste triunfo es tuyo, antes que de nadie.

A mi madre, quien siempre ha dado un paso atrás para verme avanzar, y a quien debo en esencia lo que soy. Sea ésta tu alegría mamá, porque en mi corta vida he visto que un profesional se forma primero en casa, luego en el salón.

A mi Tía, por sus consejos y su gran ayuda; a mis hermanos de espíritu que han sido amigos y a mis amigos de vida que han sido hermanos.

Al amor humano hecho unión divina.

A mi padre, a mis abuelitos, y a mis demás seres queridos, por haber depositado en mí su confianza y ayudarme a no desfallecer.



## AGRADECIMIENTOS

Aparecer en estas líneas no es suficiente para expresar el profundo agradecimiento que tengo para tantas personas...

Gracias al personal del departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios y al Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP).

Gracias Licenciada Karla Lange de Kiesling por disfrutar esta tesis tanto o incluso más que yo, y por permitirme seguir sus pasos. Gracias Licenciada Rebeca Méndez por compartir conmigo los buenos y malos momentos, colaborando a que mi vida siga su camino.

Gracias a ese grupo de amigos y amigas que me tendieron su mano sin condición, quienes siempre me recordaron que por difícil que resultara creerlo, era mejor asistir a clases que quedarse en los jardines... Quique, Karlita, Inga, Claudia R., Bárbara, Carmen, Marta, Mercedes, Guicho, Ligia, Claudia A., Adriana, Marinés, Cristian, Kenia, Dina, Nancy...

Gracias a mis docentes, auxiliares y catedráticos, porque algunos de ellos me enseñaron claramente lo que nunca debo llegar a ser y porque otros dejaron en mí, huellas imborrables de buen ejemplo y gran conocimiento.

Gracias a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad San Carlos de Guatemala.

## ÍNDICE

	Página
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. ANTECEDENTES	4
A. El tiroides y su función	4
B. Química y Fisiología	5
C. Indicadores de la deficiencia de Yodo	6
D. Metabolismo de hormonas tiroideas	7
1. Combinación Protéica e Integración Celular	7
2. Regulación de la Secreción de Hormona Tiroidea	8
E. Fisiopatología	9
1. Hipotiroidismo	9
2. Hipotiroidismo Congénito	10
a. Tipos de Hipotiroidismo Congénito	10
i. Aplasia	10
ii. Dishormonogénesis	11
iii. Bocio endémico	11
iv. Hipotiroidismo congénito por ingestión materna de sustancias bociógenas	13
b. Características Clínicas del Hipotiroidismo	13
c. Diagnóstico de Laboratorio de Hipotiroidismo Congénito	15
d. Incidencia	16
e. Programas de tamiz neonatal	17
i. Situación actual del tamizaje neonatal	20
f. Metodología del Programa de tamizaje neonatal para Hipotiroidismo Congénito en Guatemala	21
IV. JUSTIFICACIÓN	24
V. OBJETIVOS	25
VI. HIPÓTESIS	26

VII. MATERIALES Y MÉTODOS	27
A. Universo y muestra de trabajo	27
B. Recursos humanos	27
C. Recursos institucionales	27
D. Materiales	28
1. Material para las capacitaciones y recepción de muestras	28
2. Material para procesamiento de las muestras	28
3. Material para captación de los casos positivos y determinación de frecuencia	29
E. Metodología	30
1. Capacitación y recepción de muestras	30
2. Procesamiento de las muestras	30
3. Captación de pacientes y determinación de la frecuencia	31
F. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	32
1. Muestra	32
2. Variables de interés	32
3. Análisis de resultados	33
4. Indicadores a calcular	33
5. Relación entre el índice de yodación de la sal la frecuencia de hipotiroidismo congénito	33
VIII. RESULTADOS	35
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
X. CONCLUSIONES	53
XI. RECOMENDACIONES	55
XII. REFERENCIAS	56
XIII. ANEXOS	63

## I. RESUMEN

El diagnóstico precoz y el tratamiento del Hipotiroidismo Congénito (HC) son esenciales para la maduración neurocognitiva adecuada del recién nacido. En Guatemala desde 1991, el Programa de Tamizaje para Hipotiroidismo Congénito ha logrado establecer un control en el diagnóstico de esta patología en la capital Guatemalteca y en varios de sus municipios, siendo hasta el año 2003 cuando este Programa se proyectó a nivel nacional.

El presente estudio tuvo como finalidad establecer una incidencia de Hipotiroidismo Congénito en Guatemala, tanto hipotiroidismo verdadero como hipotiroidismo transitorio. A su vez, se esperaba relacionar la presencia de la enfermedad con los índices de yodación de la sal en el país.

En primera instancia, se capacitó al personal administrativo y médico de los Hospitales Nacionales en veinte departamentos de la República, en lo que respecta a la toma y envío de las muestras. Al recibirse éstas en el Laboratorio de Radioinmunoanálisis del departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, se cuantificó la Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) por el ensayo inmunoradiométrico desarrollado localmente (IRMA). Al captar una muestra con valor de TSH superior a  $32 \mu\text{U/ml}$ , se repitió el análisis, y de volver a presentar un valor elevado, se localizó al neonato a través del área de salud de cada departamento para realizar el análisis en suero de TSH y T4 libre (Tiroxina Libre) y así poder confirmar los casos de Hipotiroidismo Congénito verdadero o bien, Hipotiroidismo Congénito transitorio.

De los 346,398 nacimientos en veinte departamentos, se recibieron y analizaron 26,828 muestras, estableciendo un 7.74% de cobertura del Programa de Tamizaje durante el período de Enero 2003 a Febrero 2004. La incidencia de Hipotiroidismo Congénito verdadero en la población estudiada fue de 6:10,000 (1:1,666); dándose la mayor incidencia en la región Metropolitana (12:10,000).

La incidencia de Hipotiroidismo Congénito transitorio fue de 5:10,000 (1:2,000), presentándose la incidencia más elevada en la región Nororiente (27:10,000). Ambas incidencias resultaron ser mayores a las reportadas en la literatura para los países con deficiencia de yodo como Guatemala.

Los índices de yodación de la sal como fuente de yodo referidos por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) dictaminan que en promedio menos del 48 % en toda la República, ha consumido sal con niveles de yodo muy por debajo de lo aceptado (15mg/kg). El hecho de que la sal del país carezca de yodo y que las incidencias de Hipotiroidismo Congénito sean elevadas se correlacionaron con los datos que la literatura indica: la presencia de esta enfermedad va de la mano con la deficiencia de yodo en el consumo de la población.



## II. INTRODUCCIÓN

El Hipotiroidismo Congénito es una de las patologías endocrino-pediátricas más frecuentes en todo el planeta. Consiste en la deficiencia de la hormona tiroidea en período crítico del desarrollo del niño, afectando principalmente el sistema nervioso central y esquelético, y que al no ser detectada oportunamente lleva irremediablemente a un retardo mental severo e irreversible (10, 14).

El Hipotiroidismo Congénito constituye la causa más frecuente de retardo mental evitable, con una frecuencia aproximada a escala mundial de 1:3.500 a 1:4.000 recién nacidos vivos. De allí que el desarrollo de esta enfermedad puede evitarse sólo si el tratamiento sustitutivo comienza en los primeros momentos de la vida, por lo cual el diagnóstico precoz constituye la clave para el tratamiento exitoso de la enfermedad (16, 27, 36).

En Guatemala, desde 1991, el Programa de Tamizaje Neonatal para Hipotiroidismo Congénito del Hospital General San Juan de Dios, ha determinado únicamente la frecuencia del Hipotiroidismo Congénito en el área central de manera continua. A partir del año 2003 por medio del acuerdo ministerial M-SP-788-2002, se contará con la participación de los Hospitales Nacionales y Centros de Salud con atención de partos del interior de la República (48, 49).

El presente estudio tiene como principal objetivo establecer la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito en Guatemala, implementando el Programa en los departamentos del país y cuantificando la hormona estimulante del tiroides por medio de un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) (50).

### III. ANTECEDENTES

#### A. El tiroides y su función

La glándula tiroides consta de 2 lóbulos, uno a cada lado de la tráquea, con una porción conectora haciendo que la glándula entera tenga la forma más o menos de una "H". En el adulto, la glándula pesa 25-30 gr. aproximadamente. Aunque existe evidencia de producción extratiroidea de hormonas semejantes a las tiroideas, la glándula tiroides es la fuente primaria de su producción (1).

La función principal de la hormona tiroidea es la de un catalizador para las reacciones oxidativas y la regulación de las tasas metabólicas en el organismo (1,2).

En concentraciones moderadas, la hormona tiroidea tiene un efecto anabólico causando un incremento en la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, acción que precede al aumento de la tasa metabólica basal. La facilitación de la síntesis de proteínas sucede no solo por aumento en la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) a nivel nuclear, sino también incrementando la traducción del mensaje que porta el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en el ribosoma donde se realiza la síntesis de proteínas. De las hormonas que produce el tiroides, aproximadamente el 90% es Tiroxina (T4) y el 10% es Triyodotironina (T3), sin embargo una porción considerable de T4 es convertida a T3 en sangre y tejidos periféricos y las dos tienen gran importancia funcional (1,2).

La función de ambas es cualitativamente la misma, pero difieren en rapidez e intensidad de acción (1).

## B. Química y Fisiología

En el organismo, el yodo inorgánico en su mayor parte es captado en el tiroides en conexión con la síntesis de hormona tiroidea. De un total de 50 mg. de yodo en el cuerpo, aproximadamente 10-15 mg. se encuentran en esta glándula. La ingestión diaria normal de yoduro es de 100-200  $\mu\text{g}$ . Este yoduro, absorbido principalmente en el intestino delgado, es transportado en el plasma unido a las proteínas. Cerca de las dos terceras partes del yoduro ingerido son excretadas por el riñón, la tercera parte restante es captada por la glándula tiroides (1,3).

Para fabricar cantidades normales de T<sub>4</sub>, se necesita ingerir más o menos 50 mg. de yodo cada año o aproximadamente 1 mg. por semana. Para evitar la carencia de yodo, la sal de mesa común debe estar yodada y contener una parte de yoduro de sodio por 100,000 partes de cloruro de sodio (2,4).

Un déficit en la ingesta de yodo provoca el desarrollo de patologías a nivel de la glándula tiroides, repercutiendo en una baja producción de hormonas tiroideas, por lo que el organismo trata de compensar la falta de yodo con la hipertrofia de esta glándula conllevando a la aparición del bocio (4).

Las mujeres lactantes contienen cierta cantidad de yodo en la leche, dicha cantidad es consumida por el lactante y si existe una deficiencia de yodo se origina bocio en el niño o en la madre (4,5).

La deficiencia de yodo y sus complicaciones son un problema de salud mundial, en las regiones cuyos suelos son carentes de dicho elemento se vuelve endémica la aparición de bocio en su población (5).

Se estima que un billón de la población mundial está en riesgo de sufrir deficiencia de yodo, 200 millones padecen de bocio, 20 millones tienen algún grado de daño cerebral y más de 3 millones son cretinos obvios. En los países de América Latina la población a riesgo se estima entre 20 y 25 millones, en su

mayoría del área Andina (4,5).

El bocio en los niños generalmente pasa desapercibido y su incidencia es alta; su presencia denota un trastorno hormonal que compromete el crecimiento y el desarrollo. En el adulto causa molestias físicas y el riesgo de degeneración maligna; lo más crítico es el compromiso cerebral, cuya expresión extrema es el cretinismo (4).

### **C. Indicadores de la deficiencia de yodo**

La deficiencia de yodo altera la función tiroidea disminuyendo la síntesis y secreción de hormonas tiroideas y la función del eje hipófiso-tiroideo, aumentándose así la secreción de la Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) y con esto la estimulación tiroidea, lo que ocasiona la hipertrofia de dicha glándula y el apareamiento del bocio (4).

El diagnóstico de la deficiencia de yodo es de carácter regional, es importante establecer su presencia y el grado de severidad. Los indicadores para evaluar el grado de deficiencia de yodo son tres:

- Excreción urinaria de yodo.
- Prevalencia de bocio.
- Nivel de TSH neonatal (4).

En Guatemala, estudios realizados por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), establecieron que durante los últimos años cerca del 50% de la sal ha carecido por completo de yodo, y que el Programa de fortificación de la sal está en pésimas condiciones, al observar que más del 63% del país está consumiendo sal sin yodo (6).



## D. Metabolismo de hormonas tiroideas

### 1. Combinación Protéica e Integración Celular

Las hormonas T4 y T3 al entrar al torrente sanguíneo se combinan de inmediato con varias proteínas plasmáticas, desarrollándose el proceso de la siguiente forma: se combinan dos tercios con globulina fijadora de T4 (la cual es una glucoproteína), una cuarta parte se combina con prealbúmina fijadora de T4, y la décima parte con albúmina. La cantidad de globulina fijadora de T4 en la sangre solo es de 1 a 1.5 mg/dl de plasma, pero su afinidad por las hormonas tiroideas es tan grande que todavía fija la mayor parte de las hormonas. Su afinidad (y la de otras proteínas del plasma) es unas 10 veces mayor para la T4 que para la T3. Por esta diferencia, aunada al hecho de que la concentración de T4 en el plasma es mucho mayor que la de T3, la cantidad total de T4 unida a proteínas es unas 60 veces mayor que la de T3 unida a proteínas (1,2).

Dado que las proteínas plasmáticas fijadoras tienen gran afinidad por las hormonas tiroideas, la liberación de estas hormonas hacia las células tisulares se realiza lentamente, en particular la hormona T4. La mitad de la T4 de la sangre pasa a las células tisulares en un período de seis días, mientras que la mitad de la T3 por su menor afinidad es liberada a las células en aproximadamente 1.3 días (1,2).

Al integrarse a las células, ambas hormonas vuelven a fijarse a proteínas intracelulares, la T4 más fuertemente que la T3. En consecuencia, vuelven a quedar almacenadas, pero esta vez en las propias células funcionales, donde se utilizan en forma lenta durante días o semanas (2).

Al inyectar una cantidad elevada de T4 a una persona, los efectos sobre la intensidad del metabolismo pueden ser observados hasta 2-3 días después, lo que demuestra que sí hay un período de latencia largo antes de iniciarse la actividad de la T4. Cuando ésta empieza, aumenta en forma progresiva hasta alcanza su

máxima actividad en plazo de 10 a 12 días; después disminuye, con una semi-desintegración aproximada de 15 días. Parte de la actividad persiste todavía hasta seis a ocho semanas después (1).

Las acciones de la T3 tienen lugar con rapidez unas cuatro veces mayor que las de la T4; el período de latencia es tan breve como 6 a 12 horas y la actividad celular máxima se observa de dos a tres días (1).

Gran parte de la latencia y de la prolongada acción de estas hormonas depende de su fijación a la proteína, tanto en el plasma como en células tisulares, seguida de su lenta liberación. Sin embargo, el período latente también depende de la forma como estas hormonas ejercen sus funciones dentro de las propias células (1).

## **2. Regulación de la Secreción de Hormona Tiroidea**

La TSH, incrementa la secreción de T4 y T3 por la glándula tiroidea. Sus efectos específicos sobre la glándula son varios, entre ellos el aumento de proteólisis de la tiroglobulina almacenada en los folículos, con liberación de la hormona hacia la sangre circulante y disminución de la sustancia folicular. El aumento de la actividad de la bomba de yoduro, que estimula la captación de yodo en las células glandulares, con incremento ocasional de la proporción entre concentración intracelular y extracelular de yoduro. La eficacia en la yodación de la T4 e incremento del acoplamiento para formar las hormonas tiroideas, así como el incremento de tamaño y de la actividad secretoria de las células tiroideas (2).

## E. Fisiopatología

### 1. Hipotiroidismo

Se llama así a toda hipofunción del tiroides el cual libera menor cantidad de sus hormonas a la circulación, y por ello reduce el metabolismo del cuerpo (7). Es un estado hipometabólico con disminución de los niveles de T3, T4 y aumento de la TSH (7,8).

En 1990, estudios realizados por el Comité de Neonatología de la Asociación Europea de Enfermedades Tiroideas mostraron que de acuerdo a la función tiroidea, los niños hipotiroideos se puede caracterizar como: a) Casos con falla tiroidea primaria o hipotiroidismo primario, b) Casos con hipotiroidismo hipotalámico o hipofisiario, y c) Casos con biosíntesis hormonal tiroidea defectuosa (dishormonogénesis). Dependiendo de si el hipotiroidismo ocurre desde el nacimiento o bien si los síntomas aparecen después de un período de vida normal, se pueden distinguir dos formas clínicas: hipotiroidismo congénito e hipotiroidismo adquirido (9).

Aproximadamente el 33% de los casos de hipotiroidismo se presentan en la lactancia materna y en el resto de la niñez (10). La disgenesia tiroidea es la causa predominante de Hipotiroidismo Congénito, alcanzando un 90% de los casos. De éstos, aproximadamente dos tercios representan tiroiditis ectópica y un tercio agenesia tiroidea. El 10% restante incluye dishormonogénesis tiroidea, hipotiroidismo hipotalámico-hipofisiario y desórdenes transitorios de hipofunción tiroidea (10).

La mayor parte de los casos de hipotiroidismo primario en la niñez (mayores de 6 años) corresponden a tiroiditis linfocítica crónica (Tiroiditis de Hashimoto o Tiroiditis-autoinmune), y en términos generales, es la enfermedad tiroidea más frecuente y la causa corriente de hipotiroidismo en niños (3,11).

La incidencia de disgenesia tiroidea neonatal compensada o defectos compensados en el metabolismo tiroideo en niños que desarrollan hipotiroidismo "tardío" no está clara. Datos derivados de programas norteamericanos sugieren una baja incidencia de 1:30,000 a 1:40,000 nacimientos (12).

## **2. Hipotiroidismo Congénito**

El Hipotiroidismo Congénito es una condición en la cual la glándula tiroides no produce suficiente hormona para suplir las necesidades del cuerpo, provocando retraso mental grave e irreversible. Ésta situación se puede dar por diferentes razones: a) Anomalías en la glándula desde su formación, b) Anomalías en la síntesis, secreción o utilización de las hormonas tiroideas, c) Hiperplasia de la glándula (bocio) (14-17).

### **a. Tipos de Hipotiroidismo Congénito**

#### **i. Aplasia**

Se debe a una anomalía en el desarrollo embrionario de la glándula o destrucción del tiroides fetal por autoanticuerpos transmitidos por la madre. El 30% de las madres que han tenido algún hijo hipotiroideo presentan anticuerpos antitiroideos. A pesar de que no todos obedecen a esta causa, los anticuerpos deben ser buscados en las madres sospechosas de haber tenido trastornos tiroideos y sus hijos deben ser examinados durante los primeros meses en busca de un posible hipotiroidismo (1).



En estos casos, puede existir ausencia completa de la glándula o restos de ella en posición normal o ectópica (cuello o base de la lengua). En la forma atireósica los síntomas son más pronunciados y más precoces en aparecer que cuando existe un remanente de glándula (13).

## **ii. Dishormonogénesis**

Desde 1982, el Británico Hamfelt describió ocho errores innatos de la síntesis, secreción o la utilización de hormona tiroidea; todos originan suministro insuficiente de hormonas tiroideas para la necesidad celular. El aumento de la secreción de la TSH origina hiperplasia tiroidea o bocio, excepto cuando hay incapacidad para responder a esta hormona (14).

En el Cuadro No.1 se describen las diferentes formas de Dishormonogénesis y sus principales características.

## **iii. Bocio endémico**

En regiones de bocio endémico, es frecuente observar recién nacidos con bocio debido a la carencia de yodo en la dieta de la madre. Lo más frecuente es que el niño sea eutiroideo al nacer, pero pueden existir signos de hipotiroidismo tales como retraso en la aparición de núcleos óseos o disgenesia epifisiaria. La hiperplasia compensadora del tiroides fetal es debida a la carencia de yodo como a la insuficiente cantidad de T4 que la madre puede proveerle (17).

## Cuadro 1

## TIPOS DE DISHORMOGÉNESIS Y SUS CARACTERÍSTICAS (16,17)

TIPO DE DISHORMOGÉNESIS	CARACTERÍSTICAS
Incapacidad para responder a TSH (poco frecuente).	La secreción de la TSH es elevada o normal, pero la glándula del tiroides no es capaz de responder a su acción.
Defecto de atrapamiento (poco frecuente).	Resulta del mal funcionamiento de la bomba de yoduro en la membrana celular. Con yodo radioactivo existe baja captación.
Defecto de la conjugación de yoduro orgánico (muy frecuente).	Se presenta por la deficiencia de peroxidasa tiroidea, presentándose la incapacidad de oxidar el yoduro en yodo y así conjugar el residuo de tirosina de la tiroglobulina.
Defecto de acoplamiento (poco frecuente).	La tiroglobulina es una glucoproteína que actúa como una matriz preformada con grupos tirosilo a los cuales se fija el yodo radioactivo para formar residuos de monoyodotironina, diyodotironina, T3 y T4. Luego de su síntesis se acoplan la monoyodotironina y la diyodotironina para formar inatiroglobulina, T3 y T4.
Defecto de la desyodación (poco frecuente).	Al no haber desyodación de la monoyodotironina y diyodotironina, no hay recirculación del yodo.
Producción de tiroproteína anormal (poco frecuente).	Es un defecto en la síntesis de la proteína tiroglobulina, lo que ocasiona una liberación anormal de T3 y T4 hacia la circulación.
Insuficiencia de la secreción de la hormona tiroidea (poco frecuente).	Este defecto resulta de la insuficiencia de enzimas proteolíticas en los fagolisosomas cuya tarea es digerir la tiroglobulina antes de liberar T3 y T4.

#### **iv. Hipotiroidismo Congénito por ingestión materna de sustancias bociógenas**

Las sustancias bociógenas o antitiroideas más frecuentemente usadas son: tioureas, tiouracilo, sulfonamidas, ácido para-aminosalicílico, percloratos, cobalto, arsénico, harina de frijol de soya, vegetales de la familia *Brassica* (coliflor, repollo, rábano) (17,18).

Estos factores antitiroideos atraviesan la placenta, son también excretados por la leche materna y bloquean la síntesis de T4 del tiroides fetal, el que aumenta de tamaño por sobrestimulación de TSH fetal. Esta hiperplasia en la mayoría de los casos previene la aparición de hipotiroidismo en el recién nacido, pero en muchos aparecen pequeños signos como torpeza, escasa circulación periférica y retraso en la maduración ósea. Después del nacimiento los síntomas de hipotiroidismo desaparecen espontáneamente (siempre que la madre en tratamiento no amamante al niño). Cuando el bocio es acentuado, puede producir compresión traqueal, la que requiere tratamiento quirúrgico de emergencia, sección o resección del istmo; nunca traqueotomía porque la compresión puede ser baja. El hipotiroidismo puede ser tratado con grandes dosis de tiroides desecada. El yodo no debe utilizarse ya que aumenta el tamaño del tiroides (retención de coloide) (1,19).

#### **b. Características Clínicas del Hipotiroidismo**

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo en la niñez usualmente son características y elaborar el diagnóstico no ofrece grandes dificultades; sin embargo, los signos en la etapa neonatal suelen no presentarse, son inespecíficos o sutiles, de modo que la mayoría de los pacientes tienen aspecto completamente normal al nacer. Además la aparición de los caracteres del hipotiroidismo dependerá de: la clase de defecto, edad de comienzo, duración y gravedad de la deficiencia de hormonas tiroideas (20).



El hipotiroidismo materno puede también estar directamente relacionado con el Hipotiroidismo Congénito; las tiroiditis autoinmunes crónicas, las linfocíticas o enfermedad de Hashimoto, con formación importante de anticuerpos antitiroideos susceptibles de alcanzar el feto y alcanzar su glándula tiroidea, constituirán una forma de hipotiroidismo materno y fetal (21,22).

Es importante tomar en cuenta la edad gestacional, la cual generalmente es prolongada (20% es mayor de 42 semanas) aspecto que se cita con frecuencia dentro de las características de Hipotiroidismo Congénito y mayor peso al nacer (14,23).

Entre los signos y síntomas encontramos que algunos niños tienen expulsión tardía de meconio al nacer y estreñimiento ulterior a causa de la disminución del apetito y letargo e ictericia más duradera dependiente de la inmadurez de la glucoriniltransferasa hepática (24).

En la exploración física de los neonatos, en pocos se advierten las características clásicas de cara regordeta, fontanelas y suturas anchas, aplanamiento del puente de la nariz y pseudohipertelorismo, lengua voluminosa y saliente con boca abierta, llanto ronco, abdomen saliente con hernia umbilical, piel fría o ictericia y reflejos lentos, vómito, macroglosia, distensión abdominal, rechazo al alimento, edema, constipación intestinal, insuficiencia respiratoria y bradicardia (14, 17, 22, 24).

Los lactantes con hipotiroidismo secundario pueden presentar el cuadro descrito anteriormente, pero a menudo el comienzo es gradual, pues en general la deficiencia de TSH solo es parcial y hay algo de producción de hormonas tiroideas (21).

Los efectos del Hipotiroidismo Congénito que se observan en el esqueleto; consisten en maduración epifisaria tardía, disgenesia epifisaria. Un neonato normal mostrará osificación de la epífisis distal del fémur, proximal de la tibia y del



cuboides del pie; cuando faltan estos datos, la edad ósea es inferior a la del neonato. En la disgenesia epifisaria, la epífisis tiene aspecto desigual con focos esparcidos de descalcificación y se les llama epífisis punteadas. Asimismo, las radiografías de los dientes muestran retraso en la formación de las yemas dentales (14, 22, 24).

### **c. Diagnóstico de Laboratorio de Hipotiroidismo Congénito**

El diagnóstico de laboratorio es de suma importancia en el caso del hipotiroidismo, ya que como se indicó anteriormente, la presentación clínica de esta entidad aparece como un desorden asintomático, el cual es solamente posible detectarlo por los resultados de laboratorio (17,18, 25,26).

En estudios realizados en Suecia durante 1997, se observó que la incidencia del Hipotiroidismo Congénito detectado durante los dos primeros años de vida en base a los síntomas y signos clínicos fue de 1:6,800 y durante los primeros 5 años de vida de 1:5,800, mientras que la incidencia encontrada basándose en un estudio de laboratorio fue de 1:2,800. Esto indica que mediante el diagnóstico clínico únicamente se detectará el 5% de los casos de Hipotiroidismo Congénito en los primeros meses de vida (7, 25,26).

También es importante tomar en cuenta la necesidad de un diagnóstico temprano para iniciar el tratamiento oportunamente y prevenir daños cerebrales, ya que se ha visto que niños hipotiroideos tratados adecuadamente antes del primer mes de vida, se desarrollan normalmente y antes del segundo mes de vida poseen un coeficiente intelectual mayor de 85 (27,28).

Las pruebas de laboratorio establecen su utilidad, ya que en forma objetiva establecen el diagnóstico de hipotiroidismo y cuantifican la severidad química del desorden, diferenciándose si el paciente posee hipotiroidismo primario o

secundario, o bien una enfermedad hipofisiaria-hipotalámica, incluso se puede establecer el diagnóstico en desórdenes como el hipotiroidismo leve (9).

Las pruebas más útiles para el diagnóstico del Hipotiroidismo Congénito son: T4 libre (T4 l ó FT4), concentración de la Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) y como pruebas confirmatorias están el índice sérico de T4 libre, el radio de T3 (rT3), tiroglobulina (TBG) y respuesta de TSH a la hormona liberadora de Tirotropina (TRH), por último raramente se utilizan la concentración sérica de T3 y captación de T3. Estas pruebas han sido determinadas en suero o sangre del cordón umbilical y/o en muestras obtenidas en papel filtro por punción capilar del recién nacido (26,29).

Se han sugerido estas pruebas, ya que en Suecia desde 1973, en un estudio realizado por Hamfelt sobre el desarrollo mental de niños hipotiroideos, se observó una correlación positiva entre el desarrollo psiconeurológico y la naturaleza y severidad del defecto tiroideo (14).

#### **d. Incidencia**

La prevalencia global de HC verdadero es aproximadamente 1 por 4,000 nacidos vivos, esto incluye 1 por 2,000 orientales e hispanos, 1 por 5,500 blancos y 1 por 32,000 en la población negra (29, 30).

Según los estudios estadounidenses realizados por Brown y colaboradores en 1981 sobre las diferencias raciales en la incidencia de HC, se observó una baja incidencia del hipotiroidismo primario en niños negros, siendo de 1:32,377, en contraste en la incidencia en blancos siendo de 1: 5,526 (32).

En otra investigación estadounidense llevada a cabo por Frasier en 1980, se observó una incidencia de 1:2,222 en niños con apellido latino, lo cual es casi el doble de la incidencia vista en niños norteamericanos de aproximadamente

quince veces mayor de la observada de niños negros norteamericanos. El 95% de todos los casos son esporádicos y 5% son genéticos, más a menudo como reflejo de una dishormonogénesis (31, 33).

Se han reportado distintos datos sobre la incidencia del Hipotiroidismo Congénito. Estos datos varían según el lugar en donde se realizó el estudio, el método empleado y condiciones del mismo (25).

Los datos reportados desde 1981 en Norteamérica (EE.UU. y Canadá), Sudamérica (Argentina), Europa y Asia (Japón) muestran incidencias que van desde 1:3,000 a 1:4,000 para los primeros, hasta de 1:6,000 para Japón. Los datos reportados para hipotiroidismo primario en Norteamérica y Europa son de 1:4,000 y para el hipotiroidismo secundario es de 1:6,800 en Norteamérica y 1:110,000 en Europa (9,26). México, reportó durante los últimos diez años, una frecuencia global de 1:2,500 recién nacidos. En España hasta el año 2000, se estableció por medio del Programa de Tamiz Neonatal una incidencia de HC de 1:2,355. En Colombia, entre los años 1983 y 1985 se tamizaron 10,202 neonatos confirmándose en cuatro de ellos el diagnóstico de HC, lo que corresponde a una incidencia de 1:2,500 (8, 22, 26, 35).

#### **e. Programas de Tamiz Neonatal**

Para realizar un tamizaje neonatal completamente justificable y eficiente se necesita que la enfermedad sea una condición frecuente en la población (incidencia de 1:3,000 o 1:4,000), y que las consecuencias, en el caso del Hipotiroidismo Congénito, el retraso mental, se puedan prevenir tempranamente mediante el diagnóstico oportuno (36).

De igual manera, se toma en cuenta que durante los primeros días de vida el reconocimiento clínico se dificulte y los síntomas y signos de la enfermedad no sean específicos, que existan pruebas de laboratorio con alta sensibilidad y



especificidad para el tamizaje, y evidentemente se espera que exista un tratamiento eficaz al alcance de la población (34).

Estos programas, necesitan organizaciones y estrategias específicas a seguir, dentro de las cuales se pueden mencionar la realización del tamizaje utilizando como prueba inicial la determinación de T4, y utilizando la determinación de TSH para la confirmación de casos positivos (32).

Igualmente se puede llevar a cabo el tamizaje utilizando como prueba inicial la determinación de TSH y utilizando la determinación de T4 en la confirmación. Una tercera variante, poco utilizada por lo costosa, es la realización del tamizaje determinando inicialmente T4 y TSH en todas las muestras.

Esta técnica representa el método ideal para tamizaje ya que se estima que de un 5-10 % de los recién nacidos con HC tienen concentraciones normales de estas hormonas en el tamizaje independientemente del método usado (32, 36, 37).

Con relación a la muestra utilizada para el tamizaje se han evaluado dos opciones, la toma de muestra de sangre del talón del recién nacido en papel de filtro entre el 5º y el 7º día del nacimiento lo cual se ha extendido en los programas de tamiz neonatal (33).

La tendencia actual en el mundo es la salida temprana de las maternidades, debido a razones socioeconómicas, lo cual guía sin duda a la implementación de Programas de Tamizaje de Hipotiroidismo Congénito en sangre del cordón con el objetivo de aumentar el porcentaje de cobertura de dichos programas (33).

El tamizaje neonatal se realiza midiendo la concentración de TSH en una mancha de sangre en papel filtro, por medio de Radioinmunoensayo (RIA). A pesar que este ensayo es un método sensible y reproducible presenta problemas



para la rápida atenuación de las trazas radioactivas y las facilidades relativamente costosas para la medición de la radioactividad (34).

Por otra parte los inmunoensayos enzimáticos (EIA) desarrollados durante la década de los ochenta no utilizan isótopos radioactivos y el procedimiento es simple, se ha demostrado que su utilización es de igual sensibilidad para el diagnóstico del hipotiroidismo (37).

Se ha evaluado la influencia de diferentes factores perinatales en los niveles de hormonas tiroideas y de TSH. Estos resultados sugieren que el valor de TSH en sangre del cordón es menos influenciado que el de las hormonas tiroideas, por lo cual es factible el uso de este marcador en el tamiz neonatal (36).

Sin embargo los niveles de TSH en sangre de cordón de niños normales son más altos que los niveles de TSH en sangre en los primeros días de vida. Por esta razón un apropiado valor de corte es necesario para disminuir el porcentaje de error. Se recomienda por tanto ajustar los niveles de corte según la edad (38,39).

En 1996, durante la reunión Internacional de Tamiz Neonatal celebrada en Boston, se estableció que de acuerdo a la edad que el niño presente para la toma de muestra, se contemplarían diferentes valores en los niveles de TSH como puntos de corte:

-5° a 7° día : normal < 8 mUI de TSH/L sangre total, dudoso de 8-10 mUI de TSH/L sangre total, elevado >10 mUI de TSH/L sangre total.

-Antes de las 24 horas : elevado >25 mUI TSH/L de sangre total .

-Después de las 24 horas: elevado >15 mUI de TSH/L de sangre total

-Cuando el recién nacido tiene más de 8 días se utilizan niveles de corte más bajos; se recomienda seguir los casos con TSH mayor de 10 mUI/L (25).

### **i. Situación actual del Tamizaje Neonatal**

En todos los países desarrollados los Programas de Tamizaje Neonatal son parte rutinaria de atención a los recién nacidos pero su realización se enfrenta con grandes obstáculos en América Latina, Asia y África (40,41).

Para Japón y la mayoría de países europeos el método de tamizaje se basa en la cuantificación de los niveles primarios de TSH, detectando así el hipotiroidismo primario y el hipotiroidismo compensado, pero pasando por alto la hipertiroxinemia y el hipotiroidismo por daño en la glándula pituitaria (39).

En el caso de los norteamericanos el método se basa en los niveles primarios de T4, y los suplementarios de TSH diagnosticando igualmente el hipotiroidismo primario, pero no así el hipotiroidismo compensado (42, 43).

El tamiz neonatal de TSH ha sido propuesto como un método que permitiría rastrear el déficit nutricional de Yodo cuando la incidencia de los valores de TSH > 5  $\mu$ UI/mL en sangre entera o TSH > 10  $\mu$ UI/mL en suero supera el 3% (45).

Para que un Programa de Tamizaje tenga éxito es necesario que la cobertura de la población pesquisada supere el 95%, que la muestra esté correctamente tomada, que los datos consignados en la tarjeta adjunta al papel de filtro se correspondan con el paciente estudiado y que sean lo más precisos posibles dado que el hallazgo de un probable afectado depende de su correcta localización. El traslado de la muestra debe ser periódico, frecuente y rápido (46).

En México se inició este Programa en 1986, desde su inicio hasta 1998 se han tamizado 1:547,009 recién nacidos, estableciéndose una frecuencia de 1:2,500 (35,36).

En Guatemala como un esfuerzo del Hospital San Juan de Dios, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y el Ministerio de Energía y Minas, a través del

Organismo Internacional de Energía Atómica, se ha desarrollado el Programa de Tamizaje Neonatal para Hipotiroidismo Congénito desde 1991. Hasta 1999 se detectaron con el Programa 23 neonatos con Hipotiroidismo Congénito, estableciéndose una incidencia de 1:1,350 para la Ciudad Capital, Sacatepéquez y Amatitlán (47 - 49).

Por medio del acuerdo ministerial 788-2002, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social estableció como obligatorio en el año 2002 la puesta en marcha del Programa de Hipotiroidismo Congénito en todos los hospitales, maternidades y centros de atención de la red nacional de hospitales y servicios de salud, con lo que se espera diagnosticar y tratar a neonatos del área rural, incrementando así la cobertura, ya que según reportes del SIGSA, durante el año 2000 se reportaron 75,139 nacimientos, en estos centros de atención (44,45).

#### **f. Metodología del Programa de Tamizaje Neonatal para Hipotiroidismo Congénito en Guatemala**

A la fecha, a todo recién nacido en las áreas de Sacatepéquez, Jalapa, Jutiapa, Zacapa, Escuintla, San Marcos, Quetzaltenango, Sololá, Chimaltenango, Mazatenango, Tiquizate, Santa Rosa, El Progreso, Chiquimula, Amatitlán, Baja Verapaz, Petén, Huehuetenango, Quiché, Totonicapán; y en los Hospitales San Juan de Dios y Roosevelt, se le incluye dentro del tamiz para Hipotiroidismo Congénito (48).

Para fines de fácil manejo de datos, los departamentos del país fueron agrupados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en ocho diferentes Regiones de salud, por lo que este estudio se basará en dicha agrupación para reportar los resultados obtenidos. Las regiones a considerar son:

- Región Metropolitana: Área Metropolitana
- Región Noroccidental: Huehuetenango, Quiché, Ixcán



- Región Nororiente: El Progreso, Izabal, Zacapa y Chiquimula
- Región Suroriente: Santa Rosa, Jalapa y Jutiapa
- Región Central: Sacatepéquez, Chimaltenango, Escuintla
- Región Suroccidental: Sololá, Totonicapán, Quetzaltenango, Retalhuleu, Suchitepéquez y San Marcos
- Región Norte: Baja Verapaz y Alta Verapaz
- Región del Petén: Petén

Luego de explicarle a la madre el procedimiento y la necesidad de efectuar la prueba, personal de salud entrenado toma las muestras. Se recolectan los siguientes datos: Nombres y dirección de la madre, fecha y hora de nacimiento, fecha y hora de toma de muestra, especificaciones del parto (eutócico o cesárea), sexo del recién nacido, peso al nacer y edad gestacional de la madre. Después del alumbramiento se toma la muestra de sangre de cordón umbilical, o bien, al momento del egreso (edades entre 0-5 días), se toma una muestra de sangre venosa del dorso de la mano. Se recolectan aproximadamente 4 gotas de sangre de cordón o del dorso de la mano en un papel filtro SS 903, dejándolas secar y almacenándolas a temperatura ambiente (47,48).

Cada Departamento está encargado de transportar sus muestras al Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios de acuerdo a sus posibilidades. Las recomendaciones de transporte son sencillas, únicamente se debe guardar las muestras en bolsas hechas de papel (sobres Manilla) ó en sobres normales, bien identificados, para evitar que se humedezcan las muestras. Se recomienda igualmente que dichos sobres se cierren y sean mantenidos a temperatura ambiente (48).

Una vez recibidas las muestras en el laboratorio de radioinmunoanálisis, son analizadas cuantificando la TSH por el ensayo inmunoradiométrico desarrollado localmente (IRMA) (37,48).

Si los valores de la TSH son mayores a 32  $\mu\text{UI/ml}$  se repite la prueba por duplicado utilizando otra de las gotas obtenidas en papel filtro. En caso de presentarse nuevamente resultados elevados (mayores de 32  $\mu\text{UI/ml}$ ) o no específicos (de 25-32  $\mu\text{UI/ml}$ ), se cita al paciente por medio de un telegrama, una llamada telefónica o se efectúa una visita domiciliaria, informando a los padres de la situación y se procede a tomar una muestra de sangre venosa para medir en el suero los niveles de T4 libre y TSH para lo cual el paciente tendrá una edad aproximada de 16 a 21 días de nacido (48).

Si se obtienen resultados normales: T4 libre (0.8 a 2.0 ng/ml) y TSH (0.38 a 4.88  $\mu\text{UI/ml}$ ), el caso será observado durante los próximos 24 meses pudiendo ser un hipotiroidismo transitorio o un caso negativo (48).

Si los resultados son anormales, T4 libre disminuida y TSH elevada se le considera como un caso positivo de Hipotiroidismo Congénito, siendo referido a la clínica de endocrinología pediátrica para seguimiento y tratamiento específico antes del mes de vida (37,48).

En 1995, Rodas analizó la relación costo-beneficio del Programa de Tamizaje para Hipotiroidismo Congénito, estableciendo que es 21 veces más costosa la manutención de un paciente que desarrolla la enfermedad, que la implementación de dicho Programa; tomando en cuenta que el análisis se realiza con reactivos producidos localmente. Ante dichos resultados, se recomendó la expansión del Programa a todo el país (49).



#### IV. JUSTIFICACIÓN

El Hipotiroidismo Congénito se define como la falta de producción, secreción y acción de las hormonas tiroideas, debido a una alteración morfológica y/o funcional del tiroides durante el desarrollo intrauterino. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo y maduración cerebral, además de ser necesarias en numerosas funciones vitales. De todas estas funciones, el desarrollo cerebral es el más afectado, alterándose irreversiblemente y en diferentes grados, de acuerdo a la duración y gravedad de la deficiencia. El desarrollo mental del niño puede llegar a ser normal en caso de detectarse pronto la enfermedad y de iniciar a tiempo el tratamiento. El pronóstico mejora si el hipotiroidismo se trata antes de los 3 meses de vida; por esta razón la detección precoz de los casos de Hipotiroidismo Congénito constituye una prioridad básica y el tamizaje neonatal es el método ideal para tal acción, principalmente porque la mayoría de los recién nacidos afectados no presentan alteraciones clínicas evidentes; únicamente entre 3% y 5% de los casos poseen síntomas y signos sugestivos.

Desde 1994 se ha realizado en Guatemala el tamiz neonatal del Hipotiroidismo Congénito, determinándose una frecuencia de 1:1,350 sólo en el área central (Ciudad Capital, Sacatepéquez y Amatitlán); esta cobertura se ha limitado por no implementarse un Programa de Tamizaje Neonatal para todo el país. Gracias al acuerdo ministerial M-SP-788-2002 se cuenta a partir del año 2003 con la participación de los Hospitales Nacionales, Centros y Puestos de Salud con atención de partos del interior de la República dentro del Programa de Tamizaje Neonatal del Hospital General San Juan de Dios; y a través de este estudio, se permitirá establecer a nivel nacional, la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito en Guatemala.



## V. OBJETIVOS

### General

- Determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito en Guatemala.

### Específicos

- Establecer la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito para las ocho regiones de salud establecidas por el Gobierno de Guatemala.
- Establecer la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito transitorio y de Hipotiroidismo Congénito verdadero.
- Relacionar la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito con los índices de yodación de la sal en las regiones de Guatemala.

## VI. HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo prospectivo, no es necesario plantear una hipótesis.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. Universo y muestra de trabajo

Total de muestras que se recibieron en el laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios de mayo 2003 a Febrero 2004, provenientes de todos los departamentos de Guatemala.

### B. Recursos humanos

Tesista: Br. María del Pilar Oliva Aguilera

Asesor: Licda. Karla Lange de Kiesling

Revisores: Licda. Alba Marina Valdés de García

Licda. Claudia Hernández O.

Lic. Jorge Luis De León (Departamento de Biometría)

Personal técnico del departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios.

### C. Recursos institucionales

- Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios
- Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)
- Hospitales Nacionales de la República (Anexo 1)



## **D. Materiales**

### **1. Material para las capacitaciones y recepción de muestras**

#### **a. Equipo**

- Computadora y suministros de computación
- Retroproyector

#### **b. Materiales**

- Hojas papel bond
- Lápices y lapiceros
- Acetatos
- Carteles del Programa de Hipotiroidismo Congénito
- Papeletas de muestra del Programa para ejemplificar toma de muestra
- Bolsas de papel manilla
- Gastos de transporte

### **2. Material para procesamiento de las muestras**

#### **a. Equipo**

- Refrigerador marca ADMIRAL con una temperatura de refrigeración de 4° C
- Contador para radiación  $\beta$  de 12 pozos, marca RIA MAS
- Balanza electrónica marca SARTORIUS

#### **b. Reactivos**

- Buffer fosfato 0.05 M pH 7.5
- Solución de lavado (buffer fosfato 0.05 M y azida de sodio al 1%)
- Anticuerpo Anti-TSH unido a Yodo 125
- Muestras adecuadas provenientes de cada departamento

- Estándares de TSH neonatal
- Controles de calidad del CDC -Centers for Disease Control and Prevention- (bajo, normal y alto)

### **c. Materiales**

- Gradillas para tubos 12X5 mm
- Tubos de poliestireno de 12X5 mm recubiertos de anticuerpo monoclonal anti-TSH 5404
- Pipetas repetidoras Eppendorf con rango de 1 a 50 ml
- Perforadora
- Pinzas
- Guantes
- Mascarillas

## **3. Material para captación de los casos positivos y determinación de frecuencia**

### **a. Equipo**

- Equipo IMMULITE® para análisis por quimioluminiscencia
- Computadora, Programa Office
- Calculadora

### **b. Reactivos**

- Unidades de prueba y reactivo tanto de TSH como de T4 libre, para determinación por quimioluminiscencia, marca DPC IMMULITE®.

### **c. Materiales**

- Cargos telefónicos en las llamadas para comunicarse a las diferentes Direcciones de Área departamentales y solicitar la localización y traslado de la madre y del recién nacido al

Hospital General San Juan de Dios para confirmar el diagnóstico.

## **E. Metodología**

### **1. Capacitación y recepción de muestras**

Se impartió las capacitaciones al personal médico y de enfermería. Se llevó a cabo en veinte de los veintidós departamentos del país, proyectándose acetatos con información acerca del Programa de Hipotiroidismo Congénito. Se explicó la correcta toma de muestra, su envío, los pasos a seguir en caso de presentarse un caso positivo.

Al recibirse las muestras en el Laboratorio de Radioinmunoanálisis del departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, éstas se numeraron y se abrió un archivo por departamento para llevar un estricto control sobre la entrega y recepción de las mismas. Se distribuyó las nuevas papeletas para toma de muestra conforme cada departamento lo necesitaba contra-entrega de las muestras.

### **2. Procesamiento de las muestras**

La TSH neonatal se cuantificó con el método inmunoradiométrico (IRMA).

- En cada tubo recubierto de anticuerpo monoclonal Anti-TSH 5404, se colocó con la perforadora un círculo de papel filtro de 5 mm de diámetro impregnado con sangre de estándares, controles de calidad y muestras, respectivamente.
- Se agregó 250 µl de solución de Anticuerpo Anti-TSH unido a Yodo 125 (1:40) a cada tubo y se agitó.
- Se cubrió el ensayo e incubó de 18 a 24 horas



- Se decantó la solución de Anticuerpo Anti-TSH unido a Yodo 125 y se retiró cada círculo con pinzas
- Se lavó 2 veces cada tubo con 1.5 ml de solución de lavado
- Se decantó la solución de lavado y se dejó secar
- Se determinó la actividad derivada de la radiación Beta en cuentas por minuto
- La concentración de TSH se determinó por medio de una relación logarítmica, se estableció una curva de concentraciones con los valores estándar (curva control) y se tomó como válido el ensayo si los controles de calidad guardaban correlación con la curva (Anexos 3 y 4)
- Si una muestra presentaba una concentración superior a los 32 mUI/ml (punto de corte para el Programa) se procesó de nuevo y confirmó el valor.

Los cálculos para establecer la curva control, se basaron en la relación del porcentaje obtenido de las cuentas por minuto de cada estándar divididas entre las cuentas por minuto totales, menos el porcentaje de enlace no específico; versus la concentración de cada estándar. Dicha relación se linearizó mediante la transformación logarítmica de la concentración de la hormona versus el logit de las cuentas por minuto para cada muestra (Anexos 3 y 4).

### **3. Captación de pacientes y determinación de la frecuencia**

Al presentarse un valor confirmado superior al punto de corte, se tomaron las siguientes medidas:

- Se llamó a la Dirección de área de donde provenía la muestra, se informó para que contactaran a la madre del niño y se presentaran al departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios lo antes posible
- Se tomó una muestra de sangre venosa al niño, y en suero se cuantificó TSH y T4 libre por quimioluminiscencia

- Si dichos valores resultaban normales, (T4 libre de 0.8 a 2.0 ng/ml y TSH de 0.38 a 4.88  $\mu$ UI/ml) se declaró al niño como caso de hipotiroidismo transitorio
- En caso de encontrarse el valor de TSH elevado, y el valor de T4 libre disminuido, se consideró que el niño sufría de Hipotiroidismo Congénito, y se le remitió de inmediato con el endocrinólogo pediatra para su tratamiento
- Cada caso, transitorio y confirmado se registró para el análisis descriptivo y estimación de la incidencia de Hipotiroidismo Congénito
- De acuerdo a las regiones establecidas por el Estado, igualmente se estableció la frecuencia de dicha patología, y se comparó con los índices de yodación de sal para Guatemala provistos por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, La Organización Panamericana de la Salud y el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia.

## **F. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

### **1. Muestra**

La integraron todos los sujetos que nacieron en Hospitales Nacionales y ciertos Centros de Salud con atención de partos dentro del período de Mayo 2003 a Febrero 2004.

### **2. Variables de interés**

Fueron las respectivas concentraciones de la Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) neonatal y sérica, y de la fracción libre de la Tiroxina (FT4). La determinación de estas hormonas es la vía clásica de diagnóstico para Hipotiroidismo Congénito.

### 3. Análisis de resultados

Para el análisis de resultados se tomó en cuenta la totalidad de recién nacidos en Hospitales Nacionales y ciertos Centros de Salud con atención de partos, y se determinó el número de casos que presentaron un Hipotiroidismo Congénito transitorio, o verdadero.

### 4. Indicadores a calcular

Los indicadores calculados fueron las Tasas de incidencia por Regiones, tanto de incidencia del Hipotiroidismo Congénito verdadero, así como de Hipotiroidismo Congénito transitorio.

La "Tasa de Incidencia" se definió como:

$$\text{Tasa de Incidencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Número de nacimientos en dicho período}} * 10,000$$

### 5. Relación entre el índice de yodación de la sal y la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito

Para establecer la relación entre el índice de yodación de la sal y la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito, se realizó un entrecruzamiento de variables considerando el índice de yodación de la sal como factor determinante del desarrollo de Hipotiroidismo Congénito, pero se observó que el índice de yodo no era una variable sino un factor fijo, ya que existe una deficiencia general de yodo en el país.

Los indicadores que permitirían establecer dicha relación en caso de que Guatemala presentara regiones con índices de yodo diferentes para cada región, son:



- El nivel de significancia (p-value) y ji cuadrada, los cuales predicen la probabilidad de error que pueda existir en la relación entre el índice de yodación de la sal y la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito
- El Radio de Valor Predictivo que establece la magnitud de la relación entre las variables
- El intervalo de confianza, el cual determina la precisión de la relación

Los índices de yodación de sal en Guatemala, fueron proporcionados por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), según estudios realizados con la OPS y UNICEF.

## VIII. RESULTADOS

De Enero 2003 a Octubre del 2004, se visitaron los Departamentos de la República a excepción de Retalhuleu y Alta Verapaz, explicando en cada visita, la patología, diagnóstico y tratamiento del HC; y por ende, la importancia del pronto desarrollo del Programa en los departamentos. Las capacitaciones fueron impartidas tanto al personal administrativo como médico, enfatizando en la correcta toma de muestra así como en la importancia del pronto envío de las mismas y localización de los pacientes.

En el período de estudio de Enero 2003 a Febrero 2004, se recibieron en el departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios 26,828 muestras de sangre en papel filtro tipo SS603, provenientes de veinte departamentos de la República. Se diagnosticaron para todo el país 29 casos (0.10%) de Hipotiroidismo Congénito: 15 casos (0.051%) de Hipotiroidismo Congénito verdadero y 12 casos (0.042%) de Hipotiroidismo Congénito transitorio; además de 2 casos (0.007%) de Hipotiroidismo Congénito transitorio no posibles de confirmar por circunstancias ajenas al estudio.

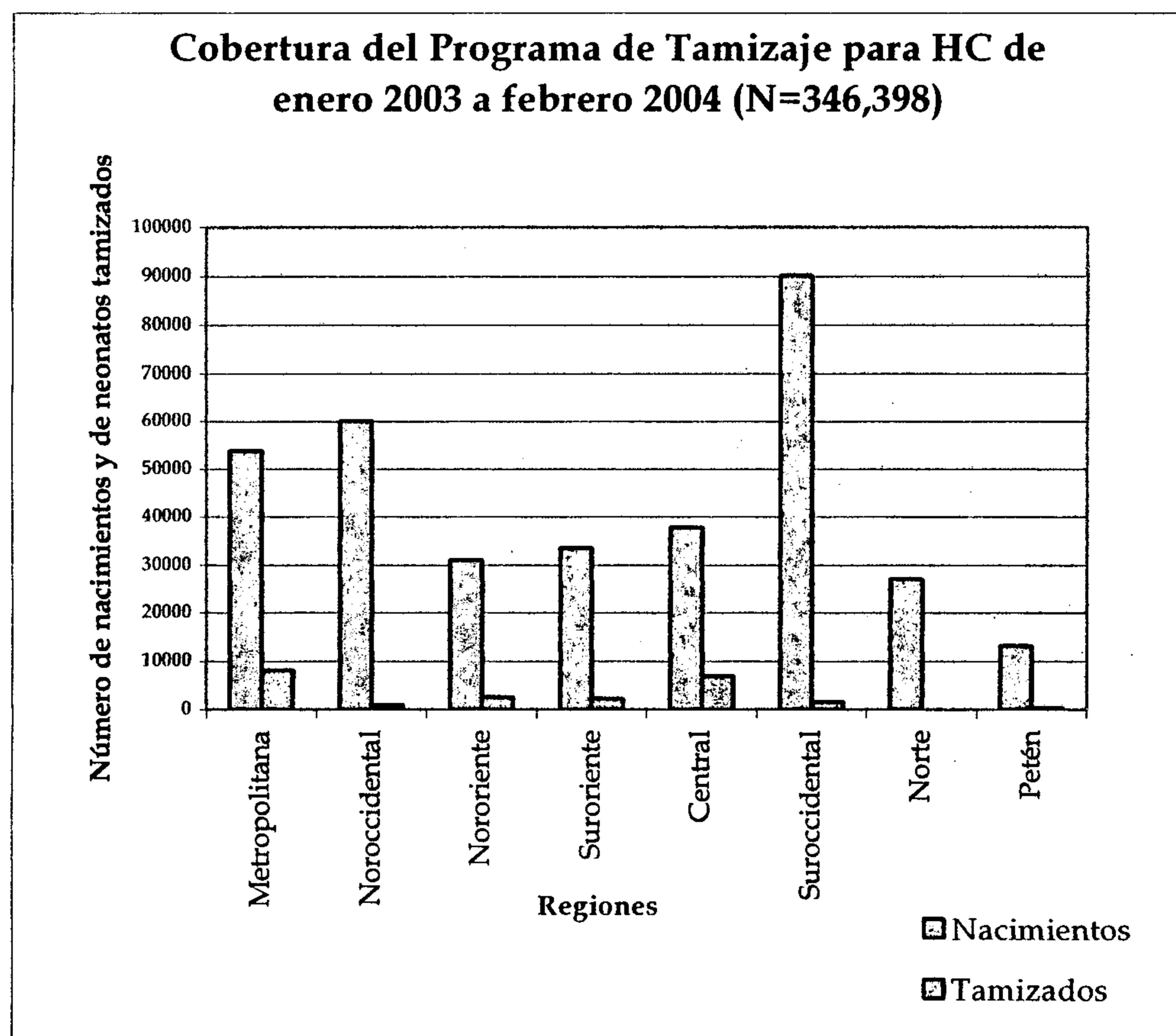
Como lo muestran la Tabla y la Gráfica 1, el porcentaje de cobertura del tamizaje neonatal con relación al total de nacimientos en el período de Enero 2003 a Febrero 2004 fue del 7.74% (26,828 muestras) para un total de 346,398 nacimientos.

Tabla 1

**Cobertura del Programa de Tamizaje para Hipotiroidismo Congénito de Enero 2003  
a Febrero 2004 (N= 346,398)**

<b>Región</b>	<b>Nacimientos</b>	<b>Tamizados</b>	<b>Porcentaje de cobertura</b>
Metropolitana	53,788	8,137	15.10
Noroccidental	60,120	969	1.60
Nororiente	31,008	2,603	8.39
Suroriente	33,520	2,244	6.69
Central	37,697	6,891	18.27
Suroccidental	90,055	1,671	6.23
Norte	27,035	25	0.09
Petén	13,175	344	2.60
<b>TOTAL</b>	<b>346,398</b>	<b>26,828</b>	<b>7.74</b>

Gráfica 1





El Programa de Tamizaje Neonatal para Hipotiroidismo Congénito presentó una mayor cobertura en la región Central (Sacatepéquez, Chimaltenango, Escuintla) con un 18.27% (6,891), seguida por la región Metropolitana con un 15.10% (8,137). Siguiendo un orden de mayor a menor porcentaje de cobertura se encuentran la región Nororiente ( El Progreso, Izabal, Zacapa y Chiquimula) con 8.39% (2,603), la región Suroriente (Santa Rosa, Jalapa y Jutiapa) con 6.69% (2,244), la región Suroccidental (Sololá, Totonicapán, Quetzaltenango, Retalhuleu, Suchitepéquez y San Marcos) con 6.23% (1,671), la región del Petén con 2.60% (344), la región Noroccidental (Huehuetenango, Quiché, Ixcán) con 1.60% (969), y finalmente la región Norte (Baja Verapaz y Alta Verapaz) con 0.09% (25).

El 0.10% (29) de los pacientes, presentó valores de TSH superiores al punto de corte establecido por el Programa ( $32 \mu\text{UI/ml}$ ); ello hizo necesario un nuevo análisis por duplicado de dichas muestras para corroborar la elevación de los niveles de TSH neonatal. Luego de determinar por duplicado la TSH neonatal, confirmando una concentración alta de la hormona, se notificó a los pacientes que se presentaran al Hospital General San Juan de Dios para la determinación, esta vez, en suero, de TSH y T4 libre. Los casos en que dichas hormonas presentaron niveles séricos normales se consideraron como casos de Hipotiroidismo Congénito transitorio, mientras que aquellos casos que presentaron niveles anormales de TSH y T4 libre se consideraron como casos de Hipotiroidismo Congénito verdadero (Anexo5).

En la Tabla y Gráfica 2 se presentan los 12 casos de Hipotiroidismo Congénito transitorio (dos de ellos no confirmados) y los 15 casos de Hipotiroidismo Congénito verdadero; de igual forma se resumen las incidencias establecidas.

La mayor incidencia de HC verdadero se presentó en la región Metropolitana (12:10,000), seguida por la región Central (6:10,000), mientras que para el HC transitorio la mayor incidencia se dio en la región Nororiente

(27:10,000), seguida por la región Central (3:10,000), y esta a su vez seguida por las regiones Metropolitana y Suroccidental (ambas con una incidencia de 2:10,000).

Para todo el país, la incidencia de Hipotiroidismo Congénito verdadero fue de 6:10,000 (1:1,666), y la incidencia de Hipotiroidismo Congénito transitorio de 5:10,000 (1:2,000).

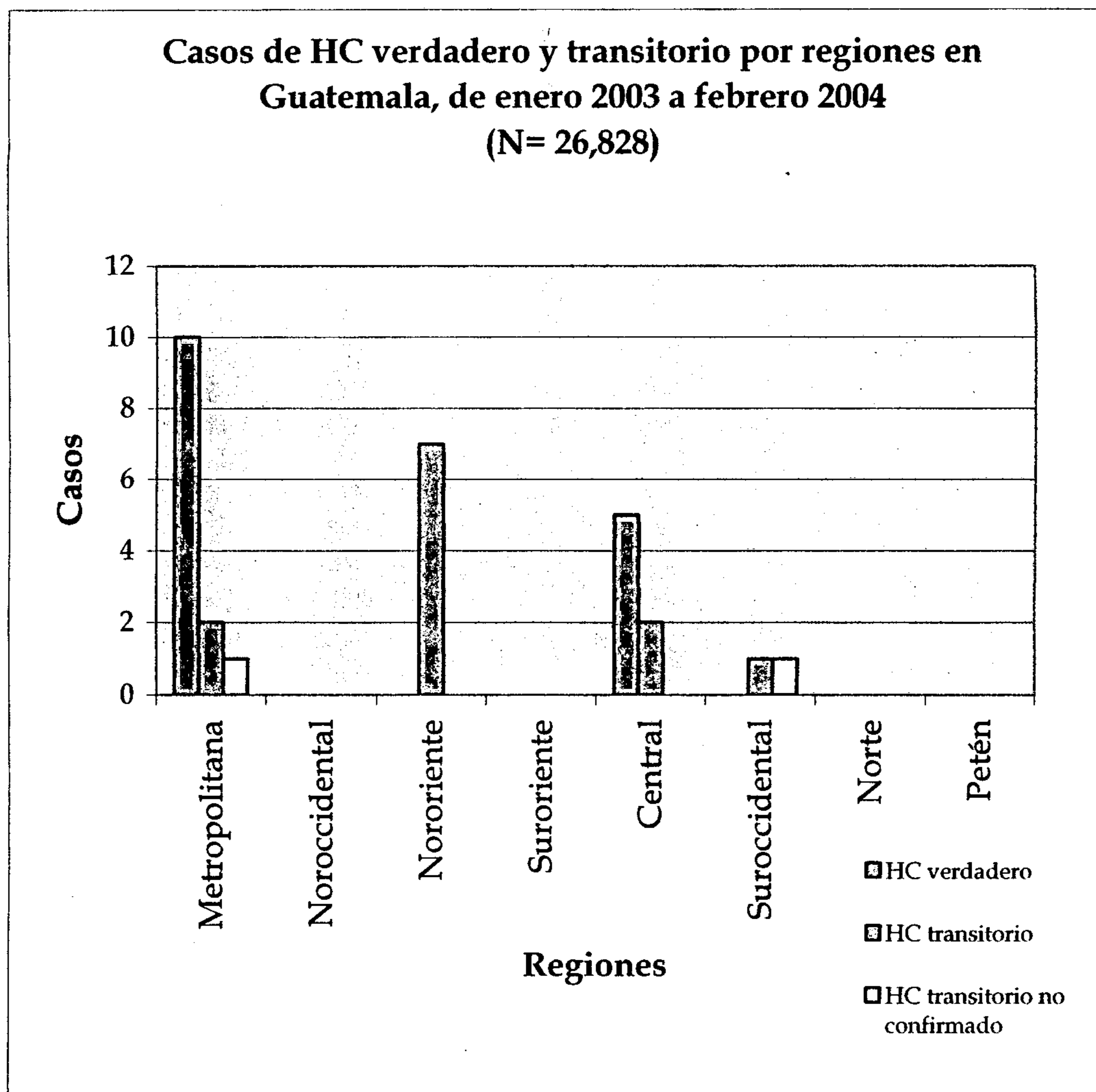
De los 12 casos que presentaron valores de TSH mayores de  $32 \mu\text{U/ml}$ , 2 no asistieron a la confirmación, por lo que no se pudo comprobar si esta elevación era transitoria o no.

**Tabla 2**

**Incidencias de casos de Hipotiroidismo verdadero y transitorio por regiones en Guatemala, de Enero 2003 a Febrero 2004 (N= 26,828)**

<b>Región</b>	<b>Casos de HC Verdaderos</b>	<b>Incidencia HC Verdadero</b>	<b>Casos de HC Transitorios</b>	<b>Incidencia HC Transitorio</b>	<b>Casos de HC Transitorios no confirmados</b>
Metropolitana	10	12:10,000	2	2:10,000	1
Noroccidental	0		0		
Nororiente	0		7	27:10,000	
Suroriente	0		0		
Central	5	6:10,000	2	3:10,000	
Suroccidental	0		1	2:10,000	1
Norte	0		0		
Petén	0		0		

Gráfica 2



La confirmación del diagnóstico en los neonatos que presentaron niveles elevados de TSH, se realizó de 7 a 43 días (Media de 18 días). El tratamiento administrado para aquéllos que resultaron Hipotiroideos verdaderos fue levotiroxina sódica a una dosis inicial establecida por el endocrinólogo pediatra y los niños fueron periódicamente controlados.

La relación que existe entre la deficiencia de yodo y la presencia de Hipotiroidismo Congénito se corroboró con los datos proporcionados por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP). Las Gráficas 3, 4 y 5,

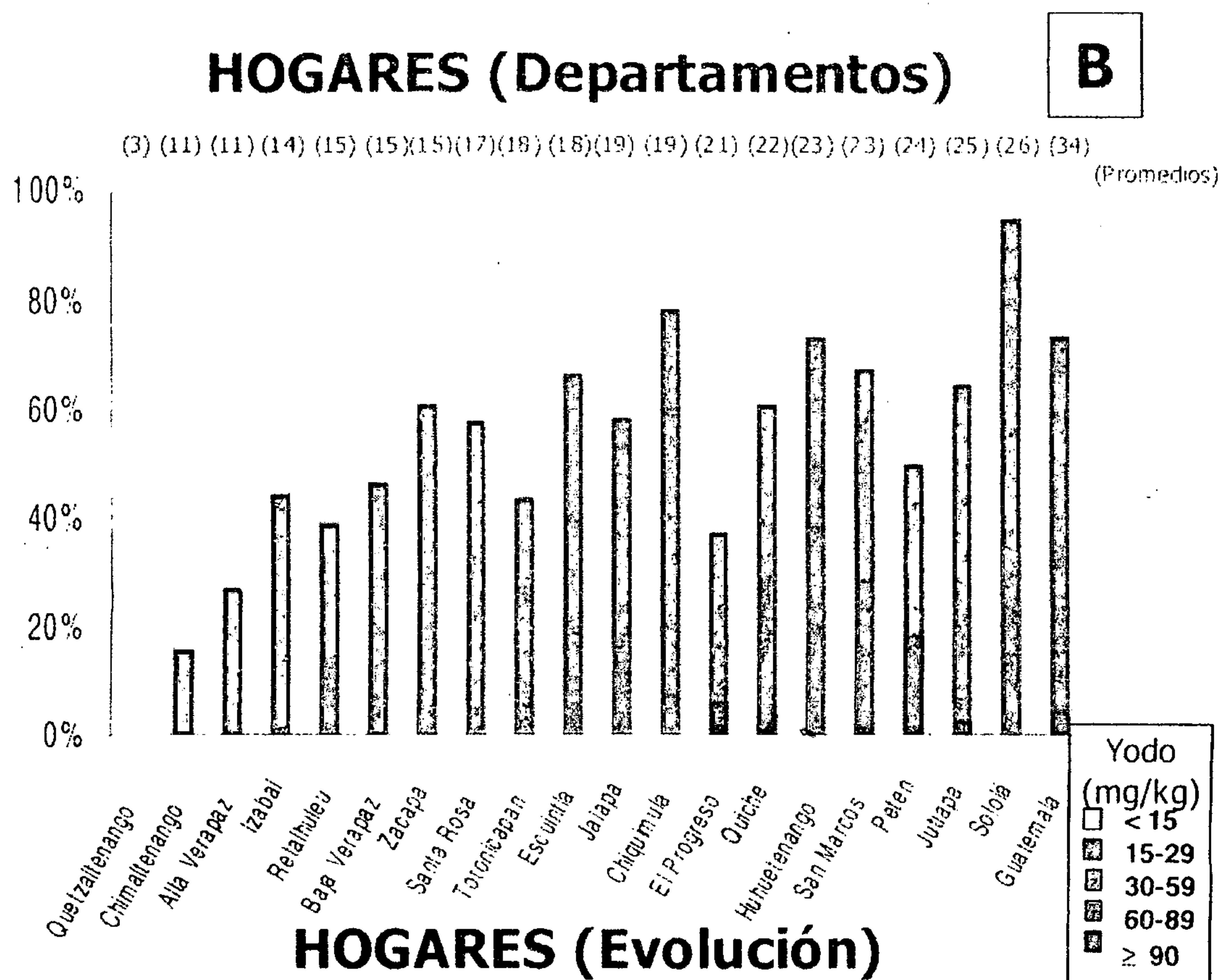


muestran el estado en el que se encontraba el Programa Nacional de Fortificación de la sal en nuestro país en los años 2000, 2001 y 2002 respectivamente.

En los hogares de niños que asistieron a escuelas públicas rurales, durante el año 2000, sólo el 54% (760) de las muestras presentaron un contenido de yodo superior a 15 mg/kg, que es el aporte mínimo aceptable de este oligonutriente. Mundialmente se ha establecido que un Programa exitoso se identifica cuando 90% o más de las muestras de sal en hogares alcanza este mínimo. Sólo los departamentos de Sololá y Guatemala mostraron una situación medianamente aceptable. El promedio nacional del contenido de yodo en el año 2000 fue de 20 mg/kg (ver gráfica 3).

Gráfica 3

Fortificación de la sal de los Hogares Guatemaltecos durante el año 2000 \*

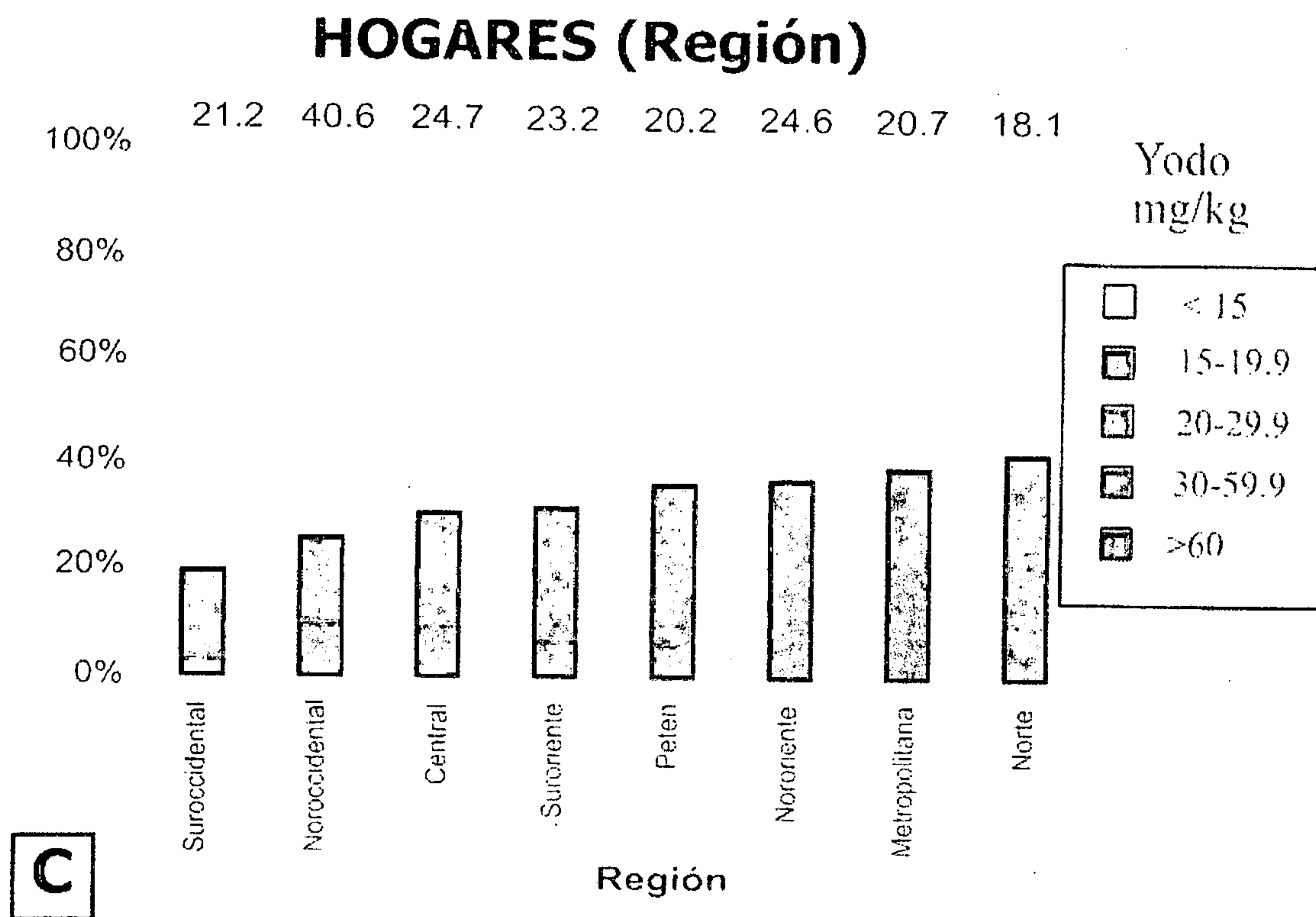


\*Fuente: Boletín Situación de los Alimentos Fortificados. CONAFOR, INCAP, OPS, y UNICEF. Año 2000

Durante el año 2,001 la situación evidenció ser más crítica, ya que del total de muestras analizadas en todo el país (6,121), únicamente el 36% (2,203) presentó niveles superiores a 15mg/kg (ver gráfica 4).

Gráfica 4

Fortificación de la sal de los Hogares Guatemaltecos durante el año 2001 \*



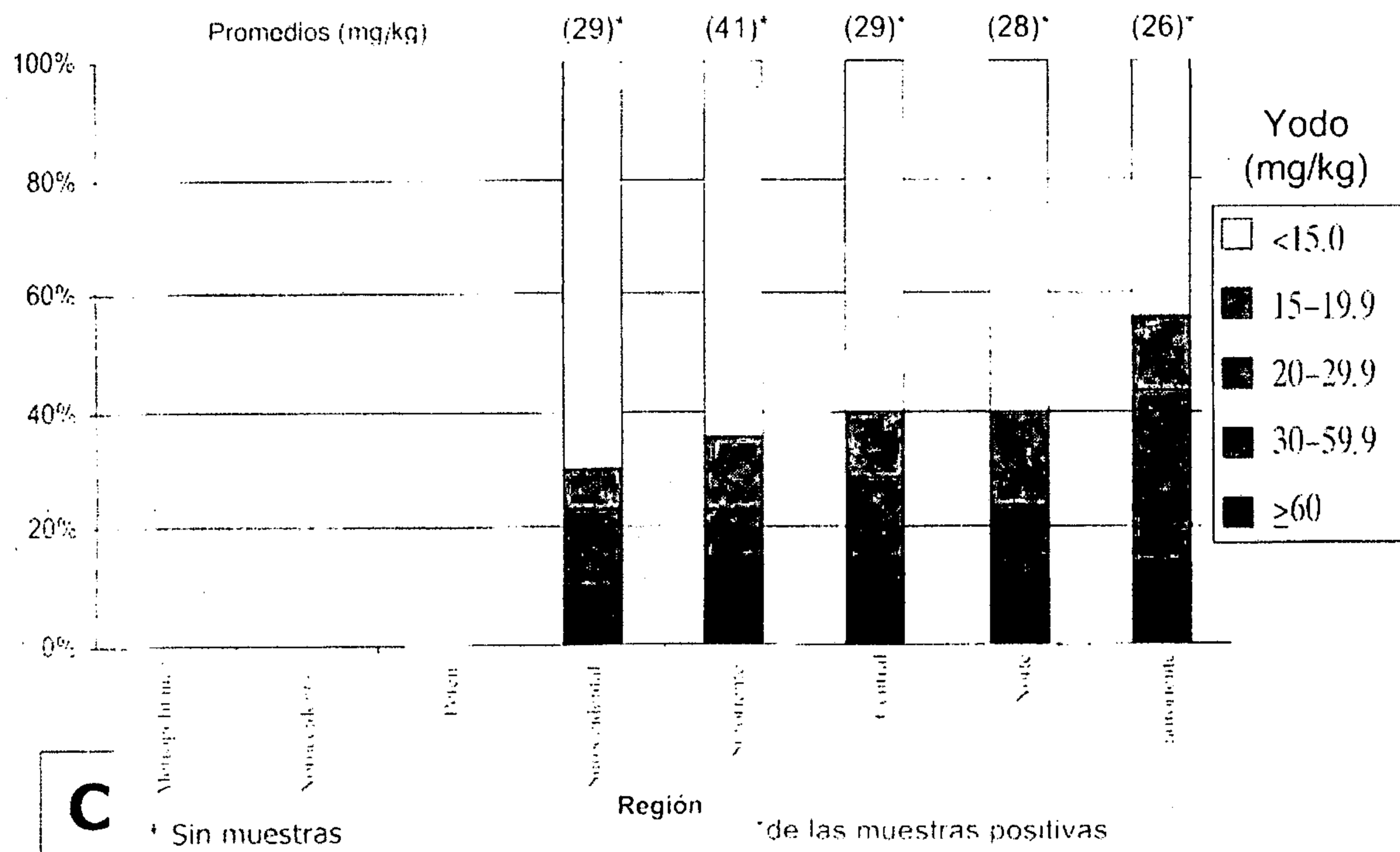
\*Fuente: Boletín Situación de los Alimentos Fortificados. CONAFOR, INCAP, OPS, y UNICEF. Año 2001

Para el año 2002, tomando en consideración la proporción de sal adecuadamente yodada, se puede asegurar que, más de la mitad de la población del país, 60% (405), está recibiendo sal sin yodo (ver gráfica 5).

Gráfica 5

Fortificación de la sal de los Hogares Guatemaltecos durante el año 2002 \*

## HOGARES (Región)



\*Fuente: Boletín Situación de los Alimentos Fortificados. CONAFOR, INCAP, OPS, y UNICEF. Año 2002

En las gráficas anteriores, se observa que en general más de la mitad de la población del país, 63% (3,368 muestras) está recibiendo sal sin yodo; es decir, con niveles de yodo inferiores a 15 mg/kg los cuales no son biológicamente significativos.



## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Hipotiroidismo Congénito (HC) es un defecto metabólico frecuente, prácticamente imperceptible al momento del nacimiento, que puede ser detectado con métodos sensibles y confiables, poseyendo un tratamiento efectivo y económico. El tratamiento temprano mejora significativamente el pronóstico y el costo beneficio es aceptable para la comunidad. La utilidad de un Programa de Tamizaje Neonatal de Hipotiroidismo Congénito es en la actualidad indiscutible, dado que esta enfermedad si no se diagnostica y trata en los primeros meses de vida lleva a un daño neurológico irreversible con el consiguiente retardo mental (50).

Por todos estos motivos desde hace más de dos décadas se ha implementado el Programa de pesquisa masiva neonatal de HC en numerosos países desarrollados que actualmente lo realizan en forma rutinaria. Algo similar está comenzando a ocurrir en muchos países en vías de desarrollo. En Guatemala, el Programa de Tamizaje para la detección de Hipotiroidismo Congénito lleva 13 años en marcha, e incluso está respaldado por un acuerdo ministerial (48).

A pesar de los incontables esfuerzos realizados por los coordinadores del Programa desde su formación en 1991, no se ha logrado su adecuada implementación a nivel nacional. Por medio de las capacitaciones y visitas a los Hospitales Nacionales, esta investigación colaboró en la expansión del Programa; pero lamentablemente, la falta de respaldo económico y logístico por parte de las autoridades del Ministerio de Salud, no permitió avanzar de acuerdo a lo esperado. Un 80% de la ayuda planificada era de tipo económico para sufragar viáticos, material didáctico y material indispensable de trabajo para los departamentos en la toma de muestra. El otro 20% se refería a la colaboración

por parte del personal administrativo y médico de cada departamento para coordinar la toma, almacenamiento y transporte de muestras, así como la ubicación de pacientes en caso de ser necesario confirmar el diagnóstico. En realidad, esta fue la parte más difícil de afrontar al no existir en muchos departamentos recurso humano capaz y responsable, interesado en mantener el correcto funcionamiento del Programa de tamizaje.

Como en la mayoría de los trabajos que existen a nivel mundial, para estos estudios de tamizaje, se utilizó el método de detección neonatal de HC, a través de la determinación del valor de TSH, tomando como valor de corte 32  $\mu$ UI/ml. Se tomó este punto de corte como valor de referencia, para localizar a los neonatos sospechosos de padecer la enfermedad, con el fin de descartar a través del análisis en suero de TSH y T4 libre los casos de HC verdadero o HC transitorio.

Para que un Programa de Tamizaje tenga éxito es necesario que la cobertura de la población tamizada supere el 95%, que la muestra esté correctamente tomada, que los datos obtenidos en la tarjeta adjunta al papel filtro con la muestra correspondan con el paciente estudiado y que sean lo más precisos posible; dado que el hallazgo de un probable afectado depende de su correcta localización. El traslado de la muestra debe ser periódico, frecuente y rápido (52, 53).

En Guatemala, el Programa de Tamizaje Neonatal tiene aún serias limitaciones por lo que únicamente se cubrió un 7.74% (26,828) de los nacimientos (346,398). Dentro de estas limitaciones se puede mencionar que: a) en muchos casos los responsables de la toma de muestra, no reportaron correctamente los datos personales de los pacientes, perdiéndose la oportunidad de captar a cualquier neonato que requiriera confirmación b) faltaron datos importantes sobre el origen de la muestra (cordón o mano) para tener una mejor perspectiva de los casos, tomando en cuenta que en sangre de cordón es posible hallar valores más elevados de TSH que en sangre venosa (17); c) la falta de recursos en los departamentos dificultó el traslado de muestras en forma periódica; y, d) ciertos Hospitales Nacionales no enviaron muestras durante varios meses por



razones como el cambio de autoridades, falta de transporte o simplemente negligencia.

Entre los obstáculos más comunes que el Programa afronta, podemos citar la falta de recursos dentro del área de Salud para todo tipo de medicina o diagnóstico preventivo, el desconocimiento sobre la realización de proyectos para tamizaje, la poca colaboración del personal tanto administrativo como médico para el buen funcionamiento de los proyectos (toma y envío de muestras), y el bajo porcentaje de partos que se atienden a nivel institucional. Este último, es un hecho importante, ya que la cantidad de partos atendidos en los Hospitales Nacionales es mucho menor a la cantidad de partos que se atienden en las maternidades cantonales, por comadronas o a nivel domiciliario. En Sololá por ejemplo, únicamente se atiende en el Hospital Nacional 5% de los nacimientos, y aún en la capital, los Hospitales Nacionales San Juan de Dios y Roosevelt atienden las complicaciones remitidas de las maternidades cantonales.

Otra gran dificultad estuvo en la ubicación de los afectados debido al bajo nivel sociocultural de las pacientes y poca colaboración de ciertos sectores de salud, al no brindar los datos necesarios para identificar con certeza un domicilio, o bien, en casos excepcionales, los padres no aceptaron acudir para la confirmación del diagnóstico.

El Programa en esta primera fase de expansión a todo el país, únicamente abarcó los Hospitales Nacionales y ciertos Centros de Salud, quedando fuera del Programa las comadronas y las maternidades cantonales; por consiguiente, los recién nacidos atendidos en esas condiciones no fueron evaluados disminuyendo así el porcentaje de tamizados en relación a los nacimientos reportados.

Al capacitar al personal, se hizo la salvedad de que en los casos donde la toma de muestra de sangre de cordón no fuera posible, se podía extraer sangre del dorso de la mano a las pocas horas de nacido o aún en las fechas de vacunación, procurando así ampliar la cobertura, pero lamentablemente en la



mayoría de las muestras no se especificó el sitio de punción. Al no tener reportado este último dato se consideraron las muestras como provenientes de cordón umbilical por ser el primer procedimiento sugerido en las capacitaciones, pero se duda de la procedencia lo que reduce la expectativa de cobertura por parte del Programa.

Los niños que no nacieron en instituciones gubernamentales, o en circunstancias adversas, y que aún en la administración de sus vacunas no se les tomó muestra, no tuvieron la oportunidad de ser tamizados, perdiéndose así los casos que pudieron presentar la enfermedad, y perdiéndose con ellos la oportunidad de ser tratados a tiempo para evitar el retraso mental y las eventuales complicaciones, incluyendo la muerte.

En cada capacitación se dio cita a médicos, personal de enfermería, laboratorio, y personal administrativo; también acudieron representantes de ciertos Centros de Salud según la disposición del Director de área. En ciertos departamentos la experiencia fue muy grata al marcarse desde el principio una pauta de trabajo responsable en conjunto; en otros, la experiencia fue más bien desconcertante por la falta de asistencia y de interés hacia el Programa, comenzando por las autoridades administrativas y médicas. Por motivos financieros únicamente se realizó una capacitación por departamento y se estima que para lograr la correcta implementación del Programa es necesario repetir las capacitaciones cada año con el fin de obtener resultados más favorables (48).

Las regiones con mayor porcentaje de cobertura, fueron aquellas que participan desde hace varios años en el Programa, estas regiones son: la región Central 18,27% (6,891) y la región Metropolitana, 15,10% (8,137). Ambas regiones participaron nuevamente de las capacitaciones para el personal médico y de enfermería con el fin de renovar el conocimiento y expandir la difusión del Programa y los procedimientos.

La mayor parte de los departamentos de las demás regiones se unieron al Programa hasta el año 2003, disminuyendo en estos lugares el número de niños tamizados en relación a las regiones antes mencionadas.

La región Nororiente ocupa el tercer porcentaje más elevado de cobertura, 8.39% (2,603), ello en su mayoría se debió a la participación del departamento de Zacapa, tanto en la toma y envío de muestras como en la localización efectiva de los casos a confirmar. Se cree que la excelente participación de Zacapa en el Programa de Tamizaje para HC, es un reflejo de la organización del equipo de trabajo conformado por las autoridades de esta área de salud. Desde que se visitó el departamento se contó con el incondicional apoyo de la Directora de área, de las personas encargadas de Trabajo Social; además de contar con varios médicos residentes jóvenes, con un serio interés en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

A esta región, le siguen la región de Suroriente, 6.69% (2,244), y la región de Suroccidente, 6.23% (1,671), esta última, se caracteriza por su predominante población indígena que no acude a centros hospitalarios para la asistencia de partos.

La región de Petén respondió de una manera lenta pero aún favorable a la incorporación del Programa con el 2.60% (344), tomando en cuenta que en esta gran extensión del país existen tres diferentes áreas de salud y que buena parte de la población es atendida por comadronas.

El porcentaje de cobertura para la región Noroccidental, 1.60% (969) se vio disminuido sobretodo por la poca coordinación en la toma y envío de la muestras, debido a que se atienden pocos partos a nivel institucional y a la dificultad de transporte reportada por las autoridades.

Es igualmente importante mencionar que los departamentos de Retalhuleu y Alta Verapaz, no se integraron al Programa por razones políticas ajenas al mismo, lo que disminuyó aún más la cobertura en sus respectivas regiones.



La región Norte conformada por Alta Verapaz y Baja Verapaz fue la región con menos cobertura 0.09% (25). Esta lamentable situación cobra sentido al tomar en cuenta que Alta Verapaz no se integró al Programa dejando toda la responsabilidad de la región a Baja Verapaz, y que esta a su vez por problemas relacionados a la falta de recursos tuvo una mínima participación en la toma y envío de muestras.

En lo que a la incidencia de la enfermedad respecta, es alarmante el índice de neonatos hipotiroideos tanto transitorios como verdaderos: la incidencia de Hipotiroidismo Congénito verdadero en la población estudiada fue de 6:10,000 (1:1,666) y la incidencia de Hipotiroidismo Congénito transitorio fue de 5:10,000 (1:2,000). Este hecho se relaciona con la deficiencia de nutrientes en la alimentación del pueblo guatemalteco, en particular, con la deficiencia de yodo.

La literatura reporta una incidencia promedio de 4:10,000 o 1:2,500 para países del tercer mundo (39,40).

Hasta 1999 en Guatemala se detectó por medio del Programa de Tamizaje Neonatal, 23 neonatos con Hipotiroidismo Congénito, estableciéndose una incidencia de 7:10,000 o 1:1,350 únicamente para la Ciudad Capital, Sacatepéquez y Amatitlán (47 - 49).

La Incidencia de HC verdadero más elevada se presentó en la región Metropolitana 12:10,000, seguida por la incidencia de la región Central 6:10,000; estableciendo en el país una incidencia general de 6:10,000 (1:1,666). Esta incidencia de HC verdadero resulta alarmante por ser mayor a la indicada en la literatura y por tratarse de un Programa con únicamente el 7.74% de cobertura, lo que indica que al aumentar la cobertura del Programa, aumentará la incidencia de la enfermedad.

Es importante mencionar que si en todo el país se manejara el Programa de Tamizaje en forma regular, conciente y efectiva, como se hace en la región Metropolitana, el porcentaje de cobertura aumentaría y sin duda la captación de casos se haría más evidente, pudiéndose tratar a tiempo a los neonatos afectados. Esta decisión está directamente en manos de las autoridades del



Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, quienes a través de los cambios de Gobierno y a pesar del Acuerdo Ministerial existente no han dado una respuesta consistente y favorable a la continuación de este Programa, al contrario han frenado los avances anteriores. De llegar a suspender por completo esta labor, seguirán existiendo en Guatemala niños con retraso mental previsible, derivando su condición en la misma muerte; mientras que el Gobierno continuará destinando incalculables montos del presupuesto nacional para el área de salud, buscando curas y no una oportuna prevención.

La incidencia de pacientes que sufrieron una elevación temporal de TSH, haciendo sospechar de padecer la enfermedad pero que en la confirmación presentaron valores normales de TSH y T4 libre fue de 5:10,000 (1:2,000); un valor elevado, parecido a los valores de las incidencias reportadas en 1999 (40).

La mayor incidencia de hipotiroidismo transitorio se reportó en la región Nororiente (27:10,000). Considerando que el bajo peso del neonato y la prematuridad son causas comunes de HC transitorio (51), esta incidencia resulta interesante, tomando en cuenta que en la región Nororiente se conoce un alto grado de desnutrición y bajo peso para la edad gestacional de muchos de los neonatos.

Durante el estudio, no fue posible confirmar dos casos de HC transitorio, ya que un neonato falleció antes de poder realizar cualquier diagnóstico y el segundo no participó de la prueba confirmatoria; ya que el padre no deseaba que se le sometiera al niño a ningún examen, aún después de explicarle las consecuencias de la enfermedad.

En áreas endémicas con deficiencia de yodo, es frecuente encontrar un incremento en la frecuencia de casos de HC en sus diversas formas. Al evaluar el rol de las dietas deficientes de yodo durante el período prenatal, se ha demostrado que los bajos niveles de este oligoelemento provocan desórdenes transitorios de la función tiroidea, en los que se incluyen la hipertirotropinemia, el Hipotiroidismo Congénito verdadero o transitorio, debilidad mental en los niños, así

como un incremento en la mortalidad perinatal. Los desórdenes transitorios de la función tiroidea en neonatos por baja ingesta de yodo en la madre, se expresan por altos niveles de TSH, siendo este grupo de edades más sensible que los adultos a la deficiencia de yodo (53,54).

Inicialmente se planteó para el diseño estadístico el entrecruzamiento de dos variables: la presencia de HC, y el déficit de yodo en la sal Guatemalteca. De acuerdo a estas variables se establecerían los valores del nivel de significancia (p-value) y ji cuadrada, los cuales predecirían la probabilidad de error que pudiese existir en la relación, el Radio de Valor Predictivo que establecería la magnitud de la relación entre las variables y el intervalo de confianza, el cual determinaría la precisión de la relación. En base a los índices de yodo presentados, no fue necesario desarrollar este diseño, ya que la deficiencia de yodo dejó de ser variable convirtiéndose en una situación permanente al corroborarse el déficit alarmante de yodo en toda el área de Guatemala.

La realización del descarte neonatal de HC con TSH no sólo sirve para la identificación de HC en sus diferentes formas, sino que a través de éste, se puede inferir el grado de deficiencia de yodo que puede existir en una población determinada. Diferentes organizaciones entre las cuales están la Organización Mundial de la Salud (OMS), UNICEF y el Concilio Internacional para el Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo (ICCIDD) sugieren que el tamizaje neonatal como indicador de deficiencia de yodo poblacional es importante, y recomiendan a su vez la implantación de Programas de yodinización de sal (51).

En esta investigación no se buscó indicar el grado de deficiencia de yodo. Está bien establecido que en Guatemala este es uno de los tantos temas a tratar en relación a la nutrición de la población, por ser el consumo de yodo deficiente como lo muestran los datos del INCAP-OMS-UNICEF (53, 54).

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de HC y evidenciar que en lugares con falta de yodo en la alimentación, existe una alta incidencia del HC.



Se utilizaron como resultados acerca de la deficiencia de yodo, los datos del 2000 al 2002, para corroborar que si en tales años la cantidad de Yodo consumida por las madres a dar a luz de Enero 2003 a Febrero 2004 era baja, si es factible relacionar esta deficiencia con la presencia de la enfermedad.

Durante los últimos tres años, el 48% de la sal ha carecido por completo de yodo en las ocho regiones estudiadas. Mundialmente se ha establecido que un Programa exitoso se identifica cuando 90% o más de las muestras de sal en hogares alcanza el mínimo de 15mg/kg (53).

Esta situación es preocupante ya que la única fuente de yodo en la dieta guatemalteca es la sal yodada. En general, más de la mitad de la población del país 63% está recibiendo sal sin yodo; es decir con niveles de yodo menores a 15 mg/kg los cuales no son biológicamente significativos (51), permitiendo en nuestra sociedad el desarrollo de errores innatos del metabolismo, como en el caso del HC.

Por recomendación de INCAP-OMS-UNICEF, se analizaron los datos presentados de manera general para toda la República. Estos datos provienen de las ocho regiones del país y fueron establecidos de acuerdo a la cantidad de muestras de sal enviadas al INCAP para el análisis de yodo. Tomando en cuenta lo anterior, se observa que si una región presenta un elevado porcentaje de sal conteniendo menos de 15mg/kg, se puede establecer que dicha región posee un déficit de yodo en su consumo. Desafortunadamente se infirió nuevamente que el estado del Programa de Fortificación de la sal es malo y merece de atención urgente para mejorarlo. Algunos esfuerzos se han iniciado, pero para resolver el problema se requiere de una decisión política clara, y de la exigencia por parte de los consumidores de recibir sal yodada en niveles adecuados(51).

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, y en base a la relación ya establecida que existe entre el HC y el déficit de yodo, la investigación realizada corrobora que las altas incidencias de HC concuerdan con la deficiencia de yodo de la sal consumida en el país.



Las incidencias de HC verdadero y transitorio obtenidas en este proyecto, se determinaron de acuerdo al número de nacimientos a nivel institucional, dejando fuera de la pesquisa a miles de niños atendidos bajo otras circunstancias, y privándoseles en cierta medida del derecho a la salud.

Guatemala es un país que necesita medicina preventiva, y el apoyo de las autoridades para este tipo de Programa, el cual afronta dificultades de todo tipo: falta de conciencia y capacitación del personal administrativo, médico y de enfermería, falta de recursos, poca población atendida en centros de atención de partos, poco trabajo en conjunto entre comadronas y médicos, y deficiencia de yodo en el consumo de la población, entre otros.

## X. CONCLUSIONES

1. La incidencia de Hipotiroidismo Congénito verdadero fue de 1:1,666, mientras que la incidencia de Hipotiroidismo Congénito transitorio fue de 1:2000; ambas incidencias son altas en relación al promedio de casos de Hipotiroidismo Congénito para países tercermundistas.
2. La cobertura del Programa fue deficiente, ya que únicamente se tamizó el 7.74% de los nacimientos del país.
3. Las regiones de mejor cobertura del Programa fueron la Central con 18.27% y la Metropolitana con 15.10%; mientras que la región Norte por la poca cantidad de muestras remitidas, presentó 0.09%.
4. La mayor dificultad en la confirmación del diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito fue el tiempo necesario para la ubicación de los neonatos y su llegada al Laboratorio.
5. Es necesario brindar al Programa de Tamizaje Neonatal para la detección de Hipotiroidismo Congénito, el apoyo económico y logístico que este necesita para continuar y reafirmar la labor que hasta ahora ha realizado.
6. La región que presentó la mayor incidencia de hipotiroidismo verdadero fue la Metropolitana 12:10,000, y para el hipotiroidismo transitorio la mayor incidencia se presentó en la región Nororiente 27:10,000.
7. La deficiencia de yodo en Guatemala es un factor constante, la sal de todas las regiones de Guatemala carece de este oligoelemento.

8. En los últimos cuatro años, el Programa de Fortificación de la sal en Guatemala no ha logrado cumplir satisfactoriamente sus objetivos.
9. Se evidencia la relación directa entre la deficiencia de yodo y el Hipotiroidismo Congénito, al existir en el país un déficit de yodo superior al 50%, y unas incidencias elevadas de Hipotiroidismo Congénito 1:1,666 y 1:2,000.



## XI. RECOMENDACIONES

1. Crear conciencia en las autoridades de Salud, para que brinden al Programa de Tamizaje para Hipotiroidismo Congénito la ayuda necesaria, que la labor de tamizaje nacional continúe y sea posible diagnosticar y tratar a tiempo a los neonatos que sufren la enfermedad.
2. El análisis de TSH neonatal se podría automatizar con el fin de procesar una mayor cantidad de muestras y obtener resultados en el menor tiempo posible, aumentando así la captación de pacientes con HC.
3. Evaluar la posibilidad de realizar proyectos de investigación en conjunto con INCAP-OMS-Ministerio de Educación, para sostener tanto los objetivos del Programa de Tamizaje como los objetivos del Programa de Fortificación de sal.
4. El Hipotiroidismo Congénito no es la única patología que se logra prevenir gracias al tamizaje neonatal, por ello, se recomienda implementar el tamizaje de otros errores innatos del metabolismo.

## XII. REFERENCIAS

- 1) Jadresic A. Endocrinología; Fundamentos y Clínica. Santiago de Chile: Ediciones de la Universidad de Chile, 450 p.
- 2) Netter FH, ed. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas; Sistema Endocrino y Enfermedades Metabólicas. Barcelona: Salvat Editores, S.A. 1980. 960 p.
- 3) Sanders Company. Clínicas Pediátricas de Norteamérica; Endocrinología Pediátrica. México: Interamericana. Vols. 28, Vol. 1, 1986. 260 p.
- 4) Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Integral, Recife Tercer Taller regional sobre deficiencia de Vitamina A y otros nutrientes En América Latina y el Caribe. Recife, Brazil; Publica USAID, Agosto 1997.
- 5) Medenos, G., *et al.*, Iodine deficiency disorders and congenital hipotiroidism Division of Endocrinology, Escola Paulista de Medicina, Sao Pablo, Brazil 1996.
- 6) Comisión Nacional para la fortificación, enriquecimiento y/o equiparación de los alimentos (CONAFOR), Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Situación de los alimentos fortificados. Guatemala 2001
- 7) Alm J *et al.* Congenital Hypothyroidism in Sweden. Acta Pediatr Scan 1988; 67:1-3.
- 8) Burrow GN. Ed . Neonatal Thyroid Screening in Europe. New York: Raven Press 347 p. 1999.

- 9) Report of the New Born Comitee of the European Thyroid Assotiation. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in Europe. Acta Endocrinol 1990; 223:1-29.
- 10) Fisher DA, ed. Simposium on Hypothyroidism. Current Concepts in Diagnosis and Treatment. USA: Ames Division Miles Laboratories, Inc. 1998. 59 p.
- 11) Bellanti J. Inmunología II. 2 ed. México, D.F.: Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., 1981. 695 p.
- 12) Sanders Company, eds. Clinicas Pediátricas de Norteamerica; Endocrinología Pediátrica. México: Interamericana. Vols. 28, Vol 4, 1990. 960 p. (p. 913-1022).
- 13) Mitchell ML *et al.* Preliminary Results on the Mental Development of the Hypothyroid Infants Detected by the Quebec Screening Program. J Pediatr 1983; 102:19.
- 14) Hamfelt A. Screening of Newborn for Hypothyroidism. Clin Chem 1982; 28:722.
- 15) Fisher DA *et al.* Screening for Congenital Hypothyroidism; Results of Screening one Million North American Infants. J Pediatr 1979; 94:700-705.
- 16) Dussault JH *et al.* Thyroid Function in Neonatal Hypothyroidism. J Pediatr 1978; 89:541-544.
- 17) Dussault JH *et al.* Early Recognition of Congenital Hypothyroidism. J Pediatr 1983; 103:662-3.
- 18) Kilbride HW *et al.* Screening for Hypothyroidism. Pediatrics 1983; 72:263-264.



- 19) Lew LCK, Batckliffe WA, Alexander WD. Intrauterine Hypothyroidism due to antithyroid-drug therapy for Thyrotoxicosis during pregnancy. *Lancet* 1978; 2:370.
- 20) Dussault JH *et al.* Preliminary Report on a Mass Screening Program for Neonatal Hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86:670.
- 21) Smith DW, Klein AM, Henderson JR, Myriantopoulos NC. Congenital Hypothyroidism signs and symptoms in the Newborn Period. *J Pediatr* 1975; 87:958.
- 22) Larsson A *et al.* Screening for Congenital Hypothyroidism; II Clinical Findings in Infants with Positive Screening tests. *Acta Pediatr* 1981; 70:147-153.
- 23) Klein AA *et al.* Developmental Changes in Pituitary Thyroid Function in the Human Fetus and the Newborn. *Early Hum Rev* 1982; 6:321-330.
- 24) Espinosa, A *et al.* Manifestaciones Neonatales del Hipotiroidismo Congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1982; 39:742-747.
- 25) Velasquez A. El diagnóstico de errores congénitos del metabolismo. *Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría (Mex.)*, 1998. 14:7-19.
- 26) Coelho, J., *et al.* Selective Screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *European Journal of Pediatrics*, 1997. 156:650-654.
- 27) Smith DW. The Mental Prognosis in Hypothyroidism from Infancy and Childhood; A review of 128 cases. *Pediatrics* 1957; 18:1011.
- 28) Klein AH. Improved Prognosis in Congenital Hypothyroidism Treated before age three months. *J Pediatrics* 1972; 81:912.

- 29) Dussault AN, *et al.* Interlaboratory Surveys of the quantification of Thyrotropin in Screening for Congenital Hypothyroidism; *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:849-852.
- 30) Hiroshi Naruse. Neonatal screening in the 21st century: Establishment of screening system in East Asia. Tokyo institute of Medical Science. Tokyo Japan 1999.
- 31) Yhong Wang. Simultaneous determination of thyrotropin (TSH) and thyroxin (T4) in blood spots on filter paper for hypothyroidism- screening in the newborn. In: Webster D, Editor. Neonatal Screening in the nineties. Proceeding of the 8th Internacional Neonatal Screening Symposium; 1991 nov 11-15; New South Wales, Australia: Fairmont resort, Leura Blue Mountains, NSW; 1991. p. 67-8.
- 32) Coelho Neto JR, Shimizu MSO, Loghin-Grosso NS, Carvalho TN, Schmidt BJ. Congenital hypothyroidism: T4 screening x TSH sequential to T4 (p10) screening – A comparative study. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening; 1996 oct 20-23 Boston, EUA:IKON/MAP; 1996. p. 263-4.
- 33) Prieto L, Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bregada C. Screening for congenital hypothyroidism (CH): experience in cord blood. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 271-2.
- 34) Fuse Y, Wakae E, Nemoto Y, Uga N, Tanaka M, Maeda M, *et al.* Influence of perinatal factors and sampling methods on TSH and thyroid hormone levels in cord blood. *Endocrinol Japon* 1991; 38:297-302.

- 35) Vela M., Velásquez A. Tamiz neonatal del hipotiroidismo congénito en México, frecuencia en los últimos diez años. Acta pediátrica de México, Vol. 21, Núm 4, Julio-agosto, 2000.
- 36) Vela, M., *et al.* Neonatal screening for congenital hypothyroidism in México: experience, obstacles and strategies. J Med Screen 1999. 6(2):77-79.
- 37) Programa de detección temprana del Hipotiroidismo Congénito, Tamizaje de Hipotiroidismo Congénito en Guatemala, Revisión 1998.
- 38) Grütters A, Delange F, Giovanelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T. Working Group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. Guidelines for neonatal Screening programmes for congenital hypothyroidism. Eur J Pediatr 1993; 152: 974-5.
- 39) Dussault JH, Grenier A, Mitchell ML. Filter paper blood values of TSH and T4 during the first 24 hours of life. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/ MAP; 1996. p. 232-3.
- 40) Velasquez, A., Neonatal screening in countries with socioeconomic developmental problems: results of an international inquiry, in New Horizons in Neonatal Screening, J.-P.Farriaux and J.-L.Dhondt, Editors. 1994, Elsevier: New York p.301-37.
- 41) Klett, M., Epidemiology of congenital hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1997. 105, Suppl 4:19-23.
- 42) Toublanc, J. New Horizons in Neonatal Screening in 2<sup>nd</sup> Meeting of the International Society for Neonatal Screening. 1993. Lille, France:Excerpta Medica.



- 43) Dussault AN, *et al.* Interlaboratory Surveys of the quantification of Thyrotropin in Screening for Congenital Hypothyroidism; *A Mith. J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:849-852.
- 44) World Health Organization, United Nations Children(s Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (1995). WHO/NUT /94.6, WorldHealthOrganization, Geneva, pp1-55
- 45) Gruñeiro de Papendieck L. Chiesa A. Prieto L *et al.* Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. *Arch Arg Ped* 1994; 92:277-282.
- 46) Larson J *et al.* TSH and Thyroxine in stores Neonatal Filter Paper Blood Samples from Patients with Congenital Hypothyroidism. *Acta Pediatr Scand* 1982; 71:39-41.
- 47) Heinz, M. El hipotiroidismo y su infante: una guía para los padres. Programa de detección temprana del Hipotiroidismo congénito. Departamento de Pediatría, Departamento de Medicina Nuclear. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala 1997.
- 48) Lange, K., Mendoza, J., Velasco, R. y Zambrano, F. Hipotiroidismo congénito: Rescate de niños en Guatemala condenados al retraso mental. *Pediátrica Edición Electrónica* 2003; 1(1).
- 49) Rodas M., Estimación de la relación costo-beneficio de un Programa de detección precoz del Hipotiroidismo Congénito en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos, Tesis de graduación, Facultad Ciencias Químicas y Farmacia. 1995.
- 50) Möslinger D, Frisch H, Strobl W, *et al.* Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Acta Médica Austríaca* 1997; 24: 162-164.

- 51) Boletín Situación de los Alimentos Fortificados. Comisión Nacional para la Fortificación y/o Equiparación de los Alimentos (CONAFOR), Instituto nacional de Centro América y Panamá (INCAP), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Guatemala 2000, 2001, 2002.
- 52) Control de los desórdenes por deficiencia de yodo en Centroamérica. UNICEF, Guatemala. 1991.
- 53) Pretell EA: Situación general de DDI en América. Reunión Regional sobre la Universalización de la Yodación de la Sal para la Eliminación de los DDI en las Américas, Quito, Ecuador, 1994.
- 54) Niveles de yodo recomendados en la sal y directrices para vigilar su adecuación y eficacia. OPS/OMS-UNICEF-ICCIDD. WHO/NUT/96.13. Ginebra, 1996.

### XIII. ANEXOS

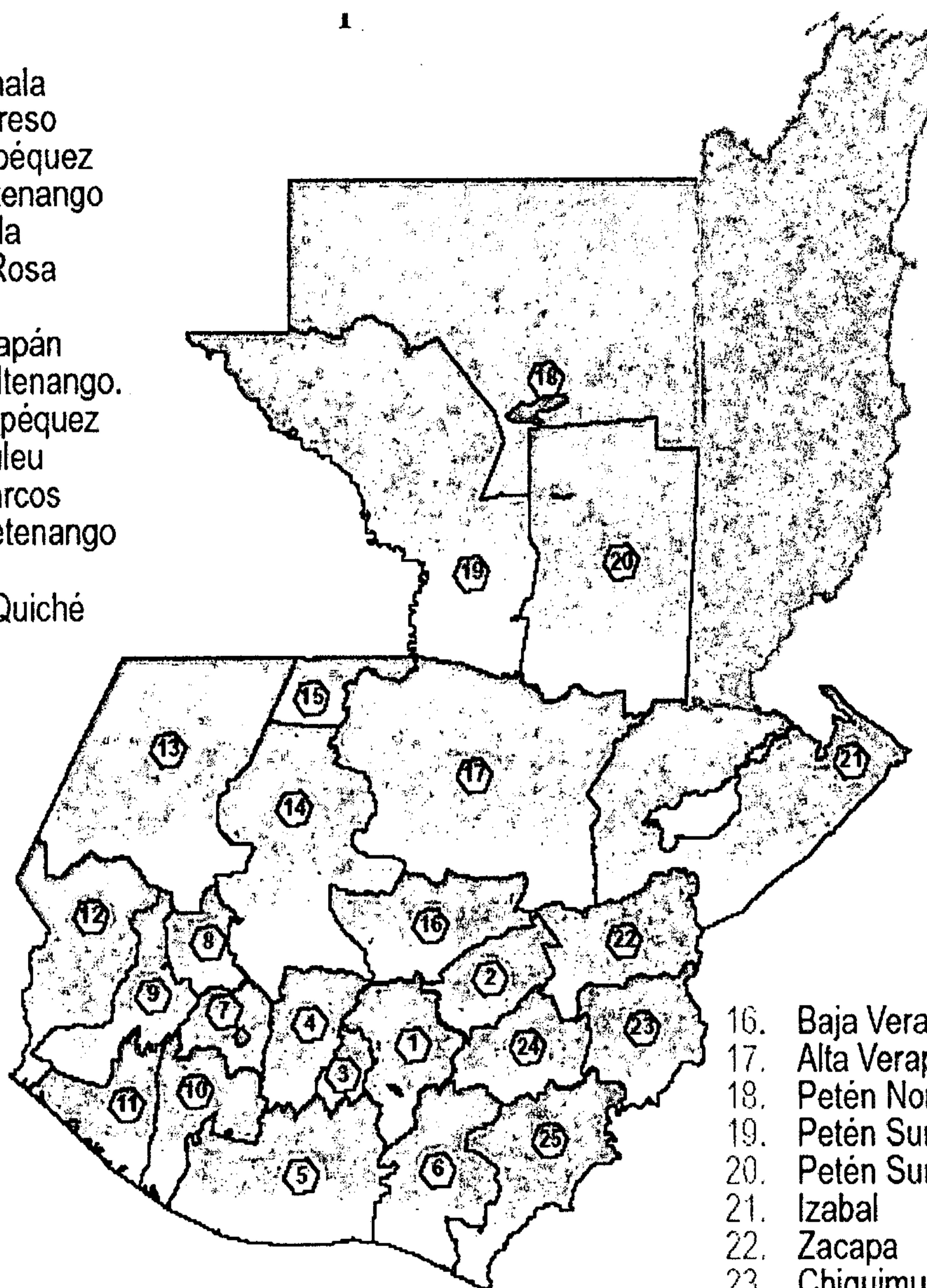
#### **ANEXO 1: Red Hospitalaria Nacional en al cual se implementará el Programa de Tamizaje para Hipotiroidismo Congénito (Datos del SIGSA 2003)**

1. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.
1. Hospital Nacional de Amatitlán, Guatemala.
2. Hospital Roosevelt, Guatemala.
3. Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, Guatemala.
4. Sanatorio Antituberculosis "San Vicente", Guatemala.
5. Hospital Integrado, El Progreso.
6. Hospital Nacional "Pedro de Bethancourt", Sacatepéquez.
7. Hospital Nacional de Chimaltenango.
8. Hospital Regional de Escuintla.
9. Hospital Distrital de Tiquisate "Ramiro de León Carpio", Escuintla.
10. Hospital Nacional de Cuilapa, Santa Rosa.
11. Hospital Nacional "Juan de Dios Rodas", Sololá.
12. Hospital Nacional "Dr. José Felipe Flores", Totonicapán.
13. Hospital Regional de Occidente "San Juan de Dios", Quetzaltenango.
14. Hospital Nacional "Dr. Juan José Ortega" Coatepeque, Quetzaltenango.
15. Hospital Nacional de Mazatenango, Suchitepéquez.
16. Hospital Nacional de Retalhuleu.
17. Hospital Nacional de San Marcos.
18. Hospital de Malacatán, San Marcos.
19. Hospital Nacional de Huehuetenango.
20. Hospital de Distrito San Pedro Nectá, Huehuetenango.
21. Hospital Nacional Santa Elena de la Cruz, Quiché.
22. Hospital de Joyabaj, Quiché.
23. Hospital de Uspantán, Quiché.
24. Hospital Nacional de Salamá, Baja Verapaz.
25. Hospital Nacional "Hellen Lossi de Laugerud", Cobán, Alta Verapaz.
26. Hospital Distrital Fray Bartolomé, Alta Verapaz.
27. Hospital La Tinta, Alta Verapaz.
28. Hospital Nacional de Melchor de Mencos, Petén.
29. Hospital Regional Dr. Antonio Penados del Barrio, San Benito, Petén.
30. Hospital de Sayaxché, Petén.
31. Hospital Integrado de Poptún, Petén.
32. Hospital Nacional "Kjell Eugenio Laugerud G.", Izabal.
33. Hospital Infantil "Elisa Martínez", Izabal.
34. Hospital Regional de Zacapa.
35. Hospital Modular "Carlos Arana Osorio", Chiquimula.
36. Hospital Nacional "Nicolasa Cruz", Jalapa.
37. Hospital Nacional "Ernestina vda. de Recinos"



## ANEXO 2: Direcciones de Área de Guatemala

1. Guatemala
2. El Progreso
3. Sacatepéquez
4. Chimaltenango
5. Escuintla
6. Santa Rosa
7. Sololá
8. Totonicapán
9. Quetzaltenango.
10. Suchitepéquez
11. Retalhuleu
12. San Marcos
13. Huehuetenango
14. Quiché
15. Ixcán, Quiché



16. Baja Verapaz
17. Alta Verapaz
18. Petén Norte
19. Petén Sur Occidental
20. Petén Sur Oriental
21. Izabal
22. Zacapa
23. Chiquimula
24. Jalapa
25. Jutiapa

### ANEXO 3: Cálculos, estándares, controles para graficar y validar la curva control

- CALCULOS

Porcentaje de radiación Beta en la unión TSH-Ac =  $\frac{(\text{Cuentas por minuto de cada muestra} * 100\%) - \%e}{\text{Cuentas por minuto totales}}$

%e : Porcentaje de enlace no específico

- CONCENTRACIONES DE LOS ESTÁNDARES Y CONTROLES DE CALIDAD

St A	St B	St C	St D	St E	St F	St G
0 µUI/ml	5 µUI/ml	15 µUI/ml	40 µUI/ml	50 µUI/ml	80 µUI/ml	120 µUI/ml

Qc 1	Qc 2	Qc 3
15-27 µUI/ml	29-44 µUI/ml	68-85 µUI/ml

**ANEXO 4: Hoja logarítmica para establecer las curvas control, correlacionando la radiación Beta derivada de cada muestra y la concentración de TSH.**



**COAT-A-COUNT®**

**TSH IRMA**

Date: \_\_\_\_\_

Lot Number: \_\_\_\_\_

Run By: \_\_\_\_\_

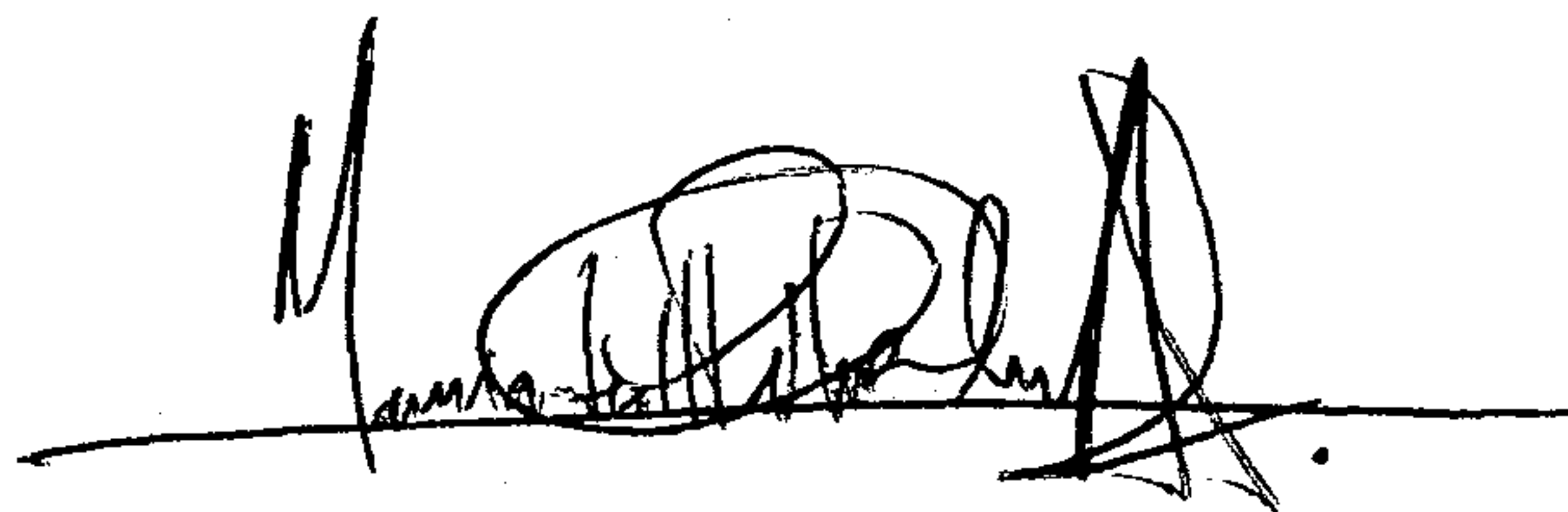
0.1%	2	3	4	5	6	7	8	9	0.1%	2	3	4	5	6	7	8	9	10%	2	3	4	5	6	7	8	9	100%
------	---	---	---	---	---	---	---	---	------	---	---	---	---	---	---	---	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---	------

0.1% 2 3 4 5 6 7 8 9 10%

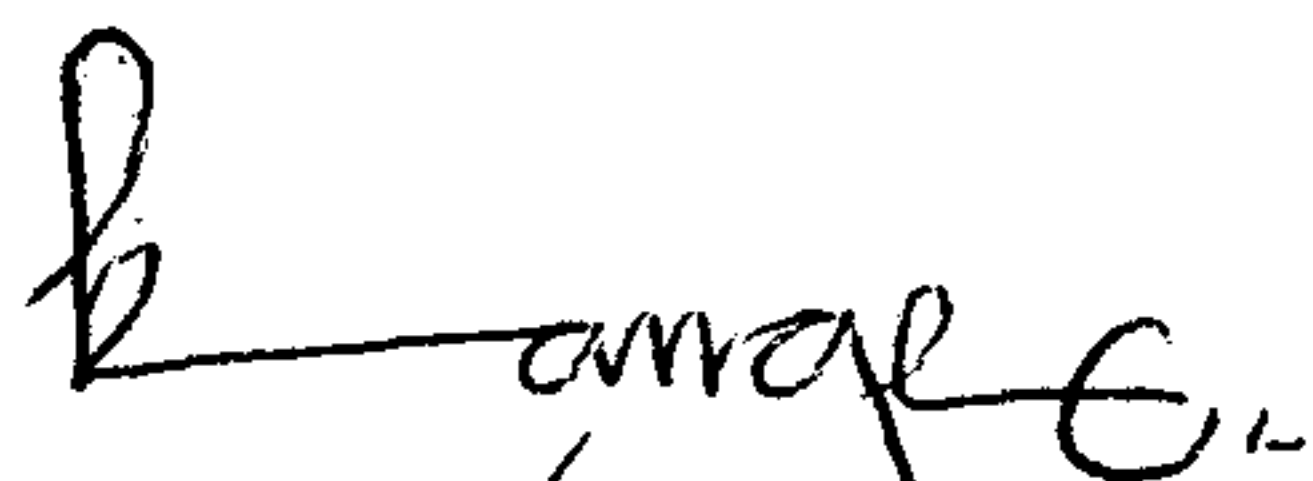
2 3 4 5 6 7 8 9 100%

2 3 4 5 6 7 8 9 100%

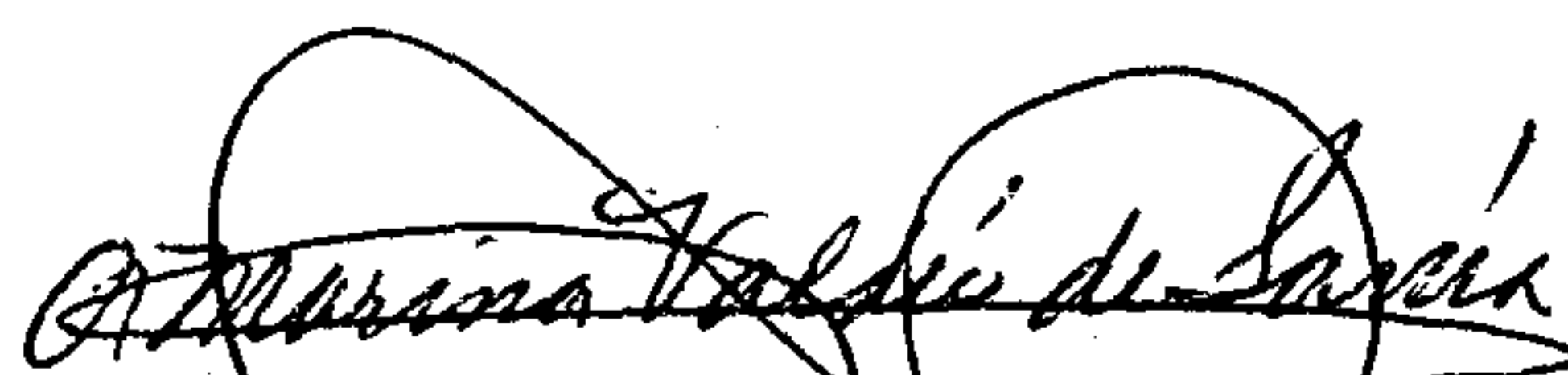




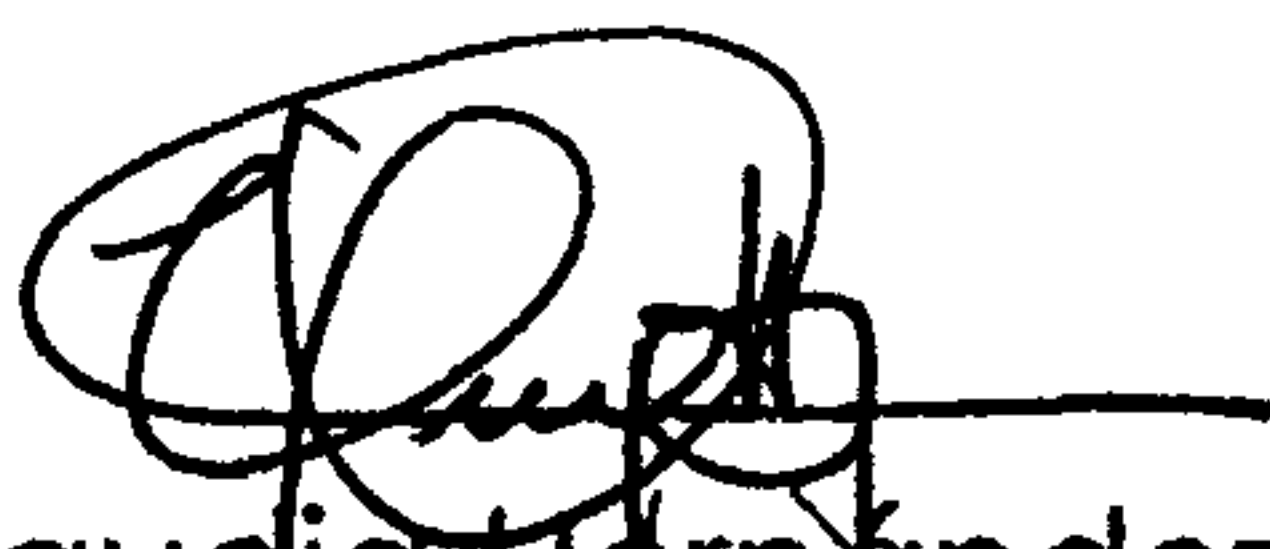
María del Pilar Oliva Aguilera  
**Autora**



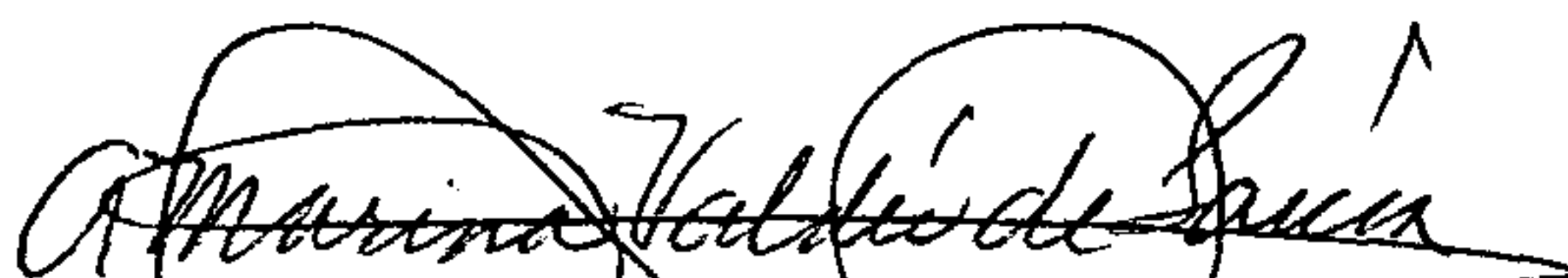
Licda. Karla Lange de Kiesling  
**Asesora**



Licda. Alba Marina Valdés De García  
**Revisora**



Licda. Claudia Hernández O.  
**Revisora**



Licda. Alba Marina Valdés De García  
**Directora**



M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán  
**Decano**