

Tamización para hipotiroidismo congénito en Cali y constitución de un centro piloto de referencia para la identificación temprana de la enfermedad

Matilde de Bernal, M.D.¹, Margarita Caldas, Lic. Biol.², Rubén Bonilla, Biol.³, Gloria Amparo Chamorro, Bacteriol.⁴, Audry Matallana, M.D.⁵

RESUMEN

El diagnóstico precoz y el tratamiento del hipotiroidismo congénito (HC) son esenciales para la maduración neurocognitiva adecuada del recién nacido. Se diseñó y se desarrolló un programa de tamizaje para este defecto congénito en el Laboratorio de Endocrinología, Facultad de Salud, Universidad del Valle y con la colaboración de la Secretaria Municipal de Cali se implementó desde octubre de 2001 en 6 instituciones prestadoras del servicio de salud (IPS) de la Red de Salud de Cali, el Hospital Universitario del Valle y el Hospital San Juan de Dios. Este informe describe el funcionamiento del programa, los inconvenientes encontrados en su implementación y los resultados del mismo. Se recibieron 15.588 muestras secas colectadas de sangre del cordón umbilical en papel de filtro donde 69.4% provenían de los hospitales mencionados. En estas muestras se cuantificó la hormona estimulante del tiroides (TSH) neonatal y los resultados >20 μ U/ml fueron seguidos de determinaciones de T4 (tiroxina) y TSH en suero para confirmación. Del total de muestras remitidas en papel, sólo se procesaron 15.236 (97.7%) consideradas como muestras técnicamente adecuadas. De estas, 116 (0.76%) bebés tuvieron tamizaje positivo pero tan sólo se pudieron localizar para confirmación 89 (76.7%). El diagnóstico se estableció en 5 niños con valores de TSH en suero entre 7.2-16 μ U/ml y T4 entre 9.5 y 20.5 μ g/dl. Además de las 352 muestras mal tomadas se recuperaron 184 obtenidas por venopunción en las cuales se procesó TSH y T4 en suero encontrándose 3 bebés con TSH entre 9.4 y 10.1 μ U/ml y T4 entre 7.6 y 15.4 μ g/dl. De los 8 bebés con TSH sérico elevado en 3, el TSH se normalizó espontáneamente. Hay 4 bebés hipotiroideos provenientes de Cali y uno de fuera de la ciudad, que están en seguimiento y tratamiento.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito. Tamización. Retardo mental. TSH neonatal.

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa de retardo mental prevenible más frecuente. El diagnóstico y tratamiento temprano asegura el desarrollo mental, psicomotor y crecimiento normales de los niños afectados. Por ser una entidad clínicamente poco manifiesta es difícilmente diagnosticada, pero de tratamiento sencillo y de bajo costo. La tamización neonatal permite su identificación precoz y constituye un acto de medicina preventiva. La

frecuencia de este desorden según informes de la literatura varía entre 1:3.000 a 1:4.000 nacidos vivos. Alrededor del mundo se tamizan 12 millones de niños y se encuentran 3.000 hipotiroideos anualmente¹⁻⁴.

Existe en Colombia datos de la frecuencia de la enfermedad cuyos valores oscilan entre 1:1.886, 1:2.500 y 1:3.348⁵⁻⁹. Muchos países tienen programas de búsquedas de la enfermedad con 10 y 20 años de experiencia, por

tanto han establecido guías que mejoran la calidad de los mismos. Estas guías van orientadas a cubrir todos los aspectos, desde los de divulgación hasta el tratamiento y seguimiento de los niños diagnosticados, en forma integrada con los servicios de salud gubernamentales¹⁰⁻¹².

El Ministerio de la Protección Social de Colombia estableció desde abril de 2001 la obligatoriedad del tamizaje neonatal para encontrar HC. Siguiendo los lineamientos dados en la Resolución 0412-3384 sobre el manejo del programa y la experiencia internacional se diseñó en la Sección de Endocrinología, del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, un modelo global adap-

1. Profesora Titular y Directora Científica del Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
2. Bióloga, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle, Cali.
3. Biólogo-Genético, Laboratorio de Endocrinología, Hospital Universitario del Valle, Cali.
4. Bacterióloga, Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
5. Médica Pediatra Endocrinóloga, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

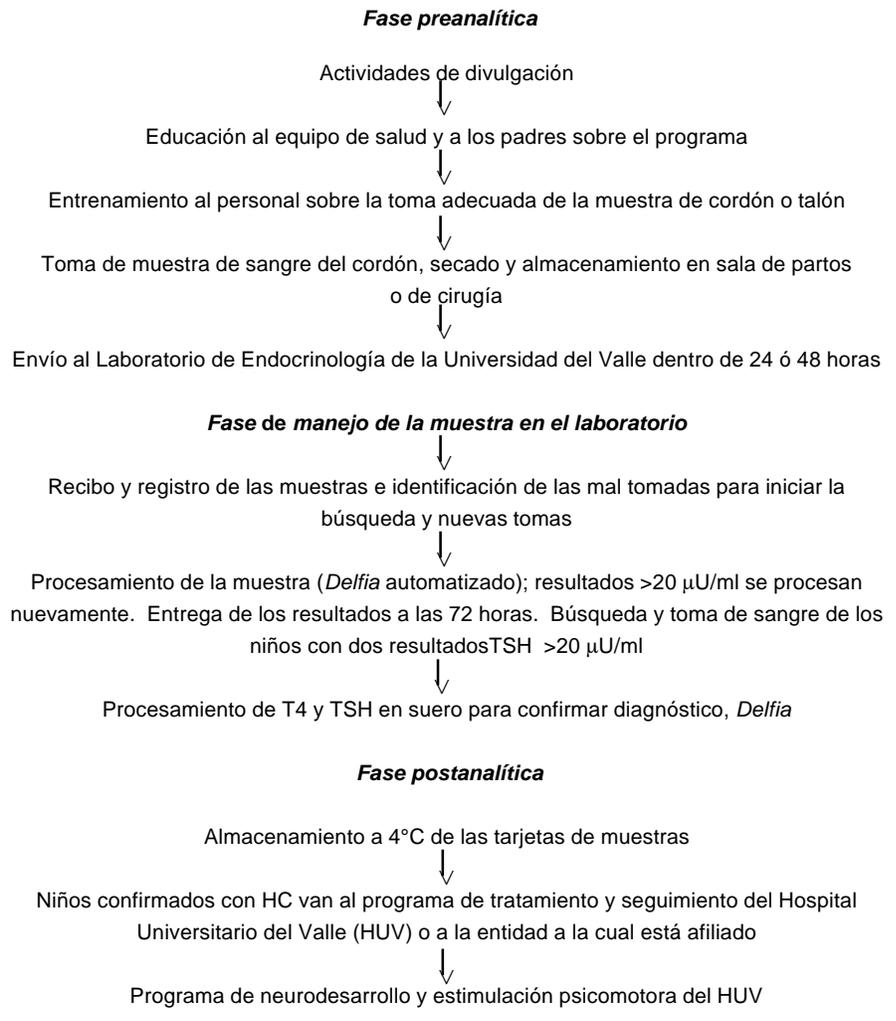
tado a la estructura de los servicios de salud del municipio de Cali. La creación de un centro de referencia para Cali y el suroccidente colombiano permitió una cobertura amplia, bajó costos, con óptima calidad, facilitó la automatización de los procesos y concentró el tratamiento y seguimiento de estos niños en el Hospital Universitario del Valle (HUV) centro que cuenta con los especialistas adecuados. De acuerdo con el Ministerio el tamizaje para HC se hace mediante muestra del lado placentario del cordón umbilical y cuantificación del TSH.

MÉTODOS

El programa estableció como centro de operaciones la Sección de Endocrinología. Los datos de esta publicación corresponden al período comprendido entre octubre 1, 2001 y diciembre 31, 2002. Aceptaron participar 6 IPS de la red de salud de Cali que atienden partos (convenio con la Secretaria Municipal de Cali), y los dos hospitales mayores de la ciudad, el HUV y el Hospital San Juan de Dios (HSJD). Las actividades desarrolladas aparecen esquematizadas en el Flujograma 1.

Las actividades de divulgación se hicieron en la comunidad general a través de entrevistas en televisión y radio, también con las directivas de las IPS públicas y privadas, mediante conferencias y entrevistas personales. Se ilustró acerca de la Resolución 0412, su obligatoriedad, su importancia y operatividad. Grupos de médicos de las instituciones y personal de salud han recibido actualización sobre el HC en todos sus aspectos, incluyendo el tratamiento y seguimiento. La educación de los padres se ha hecho a través de un folleto informativo diseñado para este fin que se entrega a las entidades para ser distribuido en la consulta prenatal y postparto.

Flujograma 1 Secuencia de actividades del programa de hipotiroidismo congénito. Laboratorio de Endocrinología



Se capacitó mediante videos, conferencias y pancartas el personal de las salas de partos en la toma, secado, preservación y envío correctos de las muestras de sangre al laboratorio. Las muestras se aplican en papel filtro Schleicher Schuell 2922, 4 muestras por tarjeta.

Las muestras catalogadas como mal tomadas o inaceptables son aquellas cuya aplicación en el papel filtro no asegura una distribución uniforme, se han coagulado, son insuficientes o excesivas o están diluidas. De la calidad de la muestra depende la exactitud de los

valores del TSH y el origen de falsos positivos o negativos en la tamización. Las muestras que llegan al Laboratorio de Endocrinología se registran y revisan, para encontrar las mal tomadas y se informa a la institución de origen. En conjunto con el personal del laboratorio y de los respectivos centros, se localiza a la madre y se explica y motiva para la toma de una nueva muestra de talón para tamizaje o por venopunción para confirmación.

El TSH neonatal se cuantifica con los estuches *Delfia* (casa Wallac Perkin

Elmer). El proceso usa perforadores de papel, dispensadores, lavadores y agitadores automáticos. Para el T4 total (T4T) y TSH confirmatorios se utilizan estuches de la misma casa comercial. El TSH neonatal y el TSH y T4T en suero son métodos fluoroinmunométricos de doble anticuerpos monoclonales para los TSH siendo el T4T un fluoroinmunoensayo competitivo. Todos son métodos de fase sólida. Las lecturas se realizan en un fluorómetro Victor RD con computadora y el programa multical para cálculo y control de calidad. El TSH neonatal usa patrones de calibración y controles de calidad internos preparados en sangre humana con un hematócrito entre 50% y 55% calibrados frente WHO IRP (80/588) de TSH humana.

Para el TSH neonatal la precisión intraensayo para valores de 12 y 57 $\mu\text{U/ml}$, expresada por los coeficientes de variación es de 8.2% y 10.1% respectivamente y la precisión interensayo para los mismos valores de 9.5% y 12.5% respectivamente. El control de calidad externo se realiza con el Instituto Nacional de Salud de Colombia, el cual envía muestras control de sangre completa con hematócrito ajustado a 55%, aplicadas sobre papel de filtro Schleisher & Schuell grado 903. Cada muestra control es enriquecida con cantidades predeterminadas de hormona tiroestimulante humana (estándar certificado), luego dispensada en alícuotas de 50 μl .

Este programa de control de calidad para TSH neonatal, evalúa la precisión y exactitud, la variación según el método, y la concordancia de los valores observados con los esperados. Durante el año del proyecto el Laboratorio de Endocrinología de la UV participó en el programa mencionado y osciló entre el primero y quinto lugar por precisión y exactitud, la variación según el método y la concordancia de los valores obser-

vados con los esperados de los laboratorios participantes.

El valor de corte para catalogar una muestra sospechosa se fijó en $>20 \mu\text{U/ml}$ en sangre, de acuerdo con lo recomendado por la casa productora del estuche y de varios estudios de la literatura internacional y nacional^{4,9,10}, y la clasificación de valores de TSH de la Asociación Americana de Pediatría. Para los resultados catalogados como sospechosos se toma de otra muestra de la misma tarjeta un nuevo sacabocado para ser procesado por duplicado. Si el resultado de TSH persiste $>20 \mu\text{U/ml}$ se notifica a los padres telefónicamente o por telegrama o a la institución de donde provienen para que se presenten al laboratorio (rellamado) y se obtiene muestra de sangre por venopunción para cuantificar T4T y TSH y confirmar o descartar la tamización sospechosa. Este proceso de rellamado puede tomar entre 3 y 15 días; si las madres no se presentan se tratan de localizar hasta por 3 meses o más.

Los valores normales de referencia en suero usados para TSH de $<7 \mu\text{U/ml}$ y para T4 de $>6 \mu\text{g/dl}$, son los informados en la literatura, por no tener valores propios para la población colombiana^{13,14}. Los niños con TSH alto en suero y T4 bajo son catalogados como hipotiroideos y los niños con TSH alto y T4 normal se clasifican como hipotiroidismo subclínico. Todos los niños con estos diagnósticos son vistos por la endocrinóloga pediatra del grupo en el HUV para evaluación, tratamiento y seguimiento. También pasan a la consulta de neurodesarrollo en la misma institución. Los niños reciben tratamiento gratuito.

Cada niño tiene una hoja de registro anexa a la de toma de muestra donde se consignan los siguientes datos: nombre de la madre, dirección, teléfono, institución dónde se atendió el parto, ciudad o municipio de donde proviene, depar-

tamento, historia clínica, peso al nacer, sexo, si la muestra es de talón o cordón umbilical, observaciones en caso de que existan. Esta información es diligenciada por la IPS.

RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio se recibieron 15.588 muestras que representan 36% de 43.300 nacidos vivos residentes de Cali; 69.4% fueron referidas del HUV y del HSJD; 97.6% de las madres eran residentes de Cali y las que no lo eran se atendían en el HUV y en el HSJD. No se procesaron 352 (2.3%) muestras por estar mal tomadas. De las 15.236 muestras tamizadas, 116 (0.8%) eran sospechosas con valores de TSH desde 20 $\mu\text{U/ml}$ hasta 97 $\mu\text{U/ml}$ (Cuadro 1). Estos bebés fueron llamados para confirmar la sospecha de hipotiroidismo y sólo 89 (76.7%) casos, se pudieron volver a localizar (llamado efectivo) para una muestra confirmatoria por venopunción. Se encontraron 5 niños con valores en suero de TSH $>7.0 \mu\text{U/ml}$, de los cuales ninguno tenía un T4 $<6.0 \mu\text{g/dl}$ (Cuadro 2) y corresponde a hipotiroidismo subclínico, dos de estos fueron transitorios; muestras posteriores revelaron valores normales. El comportamiento de estos casos transitorios sin medicación fue así: un tamización de 42.8 $\mu\text{U/dl}$, a los dos días la muestra confirmatoria reveló un TSH de 8.1 y un T4 13.0; a las 15 semanas de nacido el TSH fue 5.4 $\mu\text{U/dl}$ y T3 13 $\mu\text{g/dl}$. En el otro niño el valor de tamización fue 27.5 $\mu\text{U/dl}$ y la muestra confirmatoria a los 5 días de nacido para TSH 9.8 $\mu\text{U/dl}$ y T4 18.7 $\mu\text{g/dl}$, a los 22 días el TSH se normaliza en 3.5 y a los 97 días el TSH es 3.6 y el T4 12.6.

De los 352 bebés a quienes no se les pudo procesar las muestras por estar mal tomadas se localizaron 184 (52.3%) y se les tomó nueva muestra; a los 168

Cuadro 1
Muestras recibidas para tamización de TSH neonatal, de las IPS de la Red de Salud del municipio de Cali

IPS	Número			% >20
	total recibido	mal tomadas	sospechosos TSH >20 µU/ml	
1	3.218	70	12	0.40
2	7.607	211	46	0.62
3	779	10	17	2.2
4	1.848	11	15	0.81
5	206	6	1	0.5
6	614	6	14	2.3
7	637	21	3	0.5
8	679	17	8	1.2
Total	15.588	352 ^a	116	0.76 ^b

a. Muestras útiles para tamizaje 15.588-352=15.236

b. Porcentaje sobre 15.236

Cuadro 2
Muestras sospechosas de hipotiroidismo congénito y resultados confirmatorios

IPS	Muestras sospechosas		Muestras confirmatorias ^b	
	N° total	Llamada efectiva (%) ^a	N° total niños TSH >7 µU/ml	N° total niños T4 <6 µg/dl
1	12	8 (66.6)	0	0
2	46	36 (78.3)	3	0
3	17	10 (58.8)	0	0
4	15	12 (80.0)	2	0
5	1	1(100.0)	0	0
6	14	14 (100.0)	0	0
7	3	3 (100.0)	0	0
8	8	5 (62.5)	0	1 ^c
Total	116	89 (76.7)	5	1

a. Incluye niños con tamizaje sospechoso b. Responde al llamado para muestra confirmatoria

c. Únicamente T4 bajo (2.8 µg/dl) y TSH (5.0 µU/dl)

Cuadro 3
Muestras mal tomadas, recuperadas y procesadas según IPS en la Red de Salud del municipio de Cali

IPS	N° muestras		N° niños	
	mal tomadas (%)	recuperadas (%)	TSH >7 µU/ml	T4 <6 µg/dl
1	70 (2.7)	28 (40.0)	0	0
2	211 (2.8)	120 (56.8)	3	0
3	10 (1.3)	5 (50.0)	0	0
5	6 (2.9)	4 (66.7)	0	0
6	6 (0.9)	6 (100.0)	0	0
7	21 (3.3)	10 (47.6)	0	0
4	11 (0.6)	4 (36.4)	0	0
8	17 (2.5)	7 (41.2)	0	1
Total	352 (2.3)	184 (52.3)	3	1

Muestras no recuperadas: 352-184=168 N° muestras procesables para TSH y T4: 15.588-168=15.420

niños restantes no se les conoce el estado de su función tiroidea y corresponden a 1.1% del total de los bebés (Cuadro 3). En las muestras recuperadas se encontraron tres niños que catalogan como hipotiroideos, 2 del tipo subclínico pues el T4 era normal y el tercero se desconoce el valor por muestra insuficiente (Cuadro 4). Uno de los bebés normalizó el TSH espontáneamente a los 5 meses de nacido, por tanto se cataloga como hipotiroidismo transitorio. En este caso la madre se presentó 6 semanas después del nacimiento y los resultados en suero fueron TSH 10.1 y T4 15.4 pero a los 5 meses el TSH era de 4.7 µU/ml y el T4 12.6 µg/dl.

De las 116 muestras sospechosas provenientes de las 15.236 procesadas (población total 15.588) quedaron sin confirmar 27 (0.2%) porque no se localizaron y si a éstas se le agrega los 168 bebés cuyas muestras estaban mal tomadas también no localizables, quedaron sin diagnóstico un total de 185 (1.3%) niños.

En el Cuadro 4 se presentan los valores en suero correspondientes al TSH y al T4 de los 8 niños catalogados como hipotiroideos provenientes de las muestras de tamización >20 ó las mal tomadas y las IPS de origen. Tres de esos niños corresponden a hipotiroidismos pasajeros y el otro es de fuera de la ciudad de Cali lo que indica que sólo son 4 pertenecientes a la red de salud de esta ciudad. Hay cinco bebés en observación cuyos T4 son menores de 6 mg/dl con TSH normal descritos en el Cuadro 5.

DISCUSIÓN

El programa ha tenido un porcentaje alto (2.3%) de muestras mal tomadas a pesar del esfuerzo educativo con charlas, videos y pancartas acerca de la

Cuadro 4
Niños hipotiroideos confirmados con valores séricos de TSH >7 μ U/dl y T4 <6 μ g/dl provenientes de tamizajes de TSH >20 ó muestras mal tomadas

IPS	Valor TSH μ U/ml neonatal	Muestra	Valores TSH >7 μ U/ml	Valores T4 μ g/dl
4	27.5	Tamización	9.8	18.7
4	20.6	Tamización	16.0	12.8
2 ^a	97.0	Tamización	10.4	9.5
2	-	Mal tomada ^b	10.1 ^c	15.4
2	-	Mal tomada ^b	9.5	7.6
2	-	Mal tomada ^b	9.4	NM ^d
2	42.8	Tamización	8.1 ^c	13.0
2	34.0	Tamización	7.2 ^c	20.5

a. Residente en Buga b. Muestra mal tomada recuperada c. Hipotiroidismo transitorio
d. No hay muestra disponible

Cuadro 5
Niños con T4T <6 μ g/dl y TSH normal en suero

Instituciones	Origen de la muestra	TSH μ U/ml	T4 μ g/dl
2	Mal tomada	5.1	6.0
4	Tamización >20	1.1	5.4
2	Mal tomada	4.3	4.1
8	Mal tomada	5.0	2.8

técnica adecuada de hacerlo. Algunas IPS tienen porcentajes de muestras mal tomadas por debajo de 1% mientras otras tienen que plantear algunas acciones correctivas con el personal de sala de partos basados en el informe de desempeño entregado a cada institución.

Se quedaron sin diagnóstico 195 (1.3%) bebés de la población tamizada por los errores en la toma de las muestras. En algunas ocasiones los datos mal registrados, por el personal de las salas de parto, de las direcciones y teléfonos suministrados por las pacientes o porque éstas dan una información inadecuada, por diversas razones, hace que la localización de la paciente sea muy difícil y costosa para el programa.

El valor de corte de TSH >20 μ U/ml admitido como sospechoso del diagnóstico de HC para la relocalización (rellamado) del bebé se adoptó por las razones mencionadas previamente en materiales y métodos pero está pendiente determinarlos para los niños de

nuestra población. Con este valor de corte el porcentaje de niños localizados nuevamente (rellamado) para confirmar es alto comparado con 0.05% informado por diferentes autores^{3,10}.

En las 15.420 muestras que se procesaron se encontraron 4 casos de hipotiroidismo estable en madres residentes de Cali y 3 con hipotiroidismo pasajero utilizando los valores de corte para TSH y T4 de poblaciones foráneas, lo que determina un riesgo de 1:3.855, valor que puede estar sesgado por lo mencionado a lo largo de la discusión, como cobertura no completa por la pérdida de muestras o imposibilidad de encontrar los sospechosos. Comparando este valor con publicaciones nacionales que siguen una metodología y punto de corte similar como el Hospital Materno Infantil de Bogotá⁹ arrojan un riesgo de 1:3.448 en una población también institucional pero con el doble de la de Cali, 34.881 nacidos vivos.

Los bebés catalogados como hipotiroideos tienen elevaciones moderadas

de TSH en el suero entre 7 y 16 μ U/ml y T4 normales. Igualmente estos niños con hipotiroidismo transitorio o moderado deben ser tratados, como aquellos con hipotiroidismo más severo, hasta que lleguen a los tres años que se completa la mielinización del sistema nervioso^{15,16}. No se sabe si la frecuencia estimada por los autores del presente artículo y otros grupos en Colombia arroja una incidencia ciento por ciento válida, por las razones mencionadas previamente y además no hay consenso universal claro si se deben incluir también los casos de hipotiroidismo subclínico o transitorio.

Es probable que en los programas de tamización para HC que no se haga seguimiento de los bebés, las cifras de incidencia puedan afectarse por los hipotiroidismos transitorios no diagnosticados como tales. En este estudio la incidencia de HC es de 1:3.855 niños nacidos provenientes de Cali.

CONCLUSIONES

Es necesario tomar nuevas medidas y reforzar las existentes para disminuir el número de muestras mal tomadas y registradas, tales como:

- Campañas de divulgación más intensas dirigidas a la población y en especial durante el control prenatal. El médico y la enfermera deben dar la información adecuada acerca de la enfermedad y la prueba de detección.
- Establecer un buen sistema de supervisión en cada IPS que revise la tarjeta de aplicación de la muestra del cordón antes de dar de alta a la paciente para tomar nueva muestra o complementar la información de la hoja de registro si es necesario. Este sistema ayudaría a bajar los costos de la tamización
- Nombrar un trabajador social en el área gubernamental que reciba la

información de todos las instituciones para la localización de la madres de los niños sospechosos o diagnosticados y se complementa con otros organismos de líderes comunales, Cruz Roja, televisión, etc.

Es definitivo realizar estudios para definir el valor propio de corte de TSH en tamización tanto para los sospechosos, como para la prueba confirmatoria en suero los valores normales de TSH y T4 en población infantil colombiana.

Todos los casos de hipotiroidismo informados son del tipo subclínico a pesar de las moderadas elevaciones séricas del TSH y T4 normales están en tratamiento. El seguimiento que se lleva definirá si son transitorios o permanentes.

SUMMARY

The early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism (CH) is indispensable for optimal neurocognitive outcome. The design and development of a newborn screening program for congenital hypothyroidism in the Laboratory of Endocrinology of Universidad del Valle in conjunction with the Cali's Municipal Health Secretary's office was implemented in October 2001. The following report describes the basic functioning of the program, the problems encountered in each on the steps and its results. Six of the "Instituciones Prestadoras de Salud" (IPS) of the Cali Municipal Health System and two of the Cali community hospitals attending deliveries submitted 15.558 dried cord blood spots of filter paper for TSH measurement. Only 15.236 blood filter paper specimens were good quality spots for testing. A TSH cutoff value of $>20 \mu\text{U/ml}$ was founded in 116 babies (0.76%), and only 89 (76.7%) babies attended for a confirmatory serum sample. The diagnosis of CH was done in 5 babies with

TSH values between 7.2-16 $\mu\text{U/ml}$ y T4 between 9.5-20.5 $\mu\text{g/dl}$. Furthermore 184 samples, coming from babies whose neonatal paper blood spots were technically unsatisfactory, were processed finding 3 babies with TSH between 9.4-10.1 $\mu\text{U/ml}$ y T4 between 7.6-15.4 $\mu\text{g/dl}$. A total of 8 babies were found to have high TSH, but in 3 of them the TSH normalized spontaneously.

Key words: Congenital hypothyroidism. Newborn screening. Mental retardation. Neonatal TSH.

AGRADECIMIENTOS

A la Secretaría de Salud Pública Municipal en la dirección del doctor Rodrigo Herrera quien facilitó la aprobación e implementación inicial del convenio y el programa, y al actual director doctor Mauricio Serra quien ha colaborado en la continuidad del mismo. De manera especial a Nancy Landazabal de la Unidad de Epidemiología por su interés, sugerencias y colaboración en el desarrollo del proyecto. Reconocemos de igual manera a los directores de todas las instituciones que conforman la red de salud de la Secretaría de Salud Pública Municipal y todo el personal de apoyo de las salas de partos y de los programas de promoción y prevención por su gran labor para lograr optimizar la implementación del programa. Queremos destacar por igual al Hospital Universitario del Valle y el Hospital San Juan de Dios en la misma dimensión de compromiso de las instituciones mencionadas. En la primera institución la colaboración estrecha de la doctora María Elena Quevedo y Paola Riveros de la Oficina de Planeación y del Gerente de Salas de Partos doctor Hoover Canaval que permitieron que el programa fuera adquiriendo un alto nivel. En el Hospital San

Juan de Dios su directora doctora Beatriz Hoyos por su apoyo institucional. La especial labor de los auxiliares del Laboratorio de Endocrinología del HUV y la Universidad del Valle, Teresa Mosquera y Andrés Orozco por su entrega y responsabilidad en las diversas labores asignadas para culminar exitosamente este proyecto.

REFERENCIAS

1. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102: 653-654.
2. Toublanc JE. *Draft of ESPE guidelines for neonatal screening for congenital hypothyroidism*. Abstracts of the Symposium of newborn screening for congenital hypothyroidism. 5th Joint Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. January, 1997.
3. Meaney FJ, Riggle SM. Newborn screening report. Council of Regional Networks for Genetics Services. Newborn Screening Report for 1990. New York: The Council of Regional Networks; 1992
4. Klein RZ, Mitchell ML. Hypothyroidism in infants and children. Neonatal screening. In: Braverman L, Utiger R, (eds). *Werner and Ingbar's. The thyroid*. New York: Lippincott-Raven Press Philadelphia; 1996. p. 984-994.
5. Carrillo JC. Detección de hipotiroidismo congénito en Colombia. *Acta Ped Colomb* 1986; 4: 31-38.
6. Carrascal R, Coll M, Estrada R. Hipotiroidismo congénito. *En: Controversias en ginecología, obstetricia y perinatología. Experiencia institucional*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia-Instituto Materno Infantil; 1993. p. 16-18.
7. Iguera B, Torres E, Carrascal M, et al. *Análisis piloto del diagnóstico temprano de hipotiroidismo congénito*. Bogotá: Instituto de Ciencias Nucleares y Energías Alternativas (ICNEA); 1995.
8. Bernal JE, Bravo ME, Tamayo M. *Tamizaje para errores congénitos del metabolismo. La experiencia colombiana*. Bogotá: Red Colombiana de Medicina Genética (Labimed). Octubre-noviembre 1993.
9. Ruiz AI, Estrada RD, Carrascal R, et al. Detección temprana del hipotiroidismo congénito en el Hospital Materno Infantil. *Rev Fac Med Univ Col* 1999; 3: 131-140.
10. American Academy of Pediatrics and American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203-1209.

11. Gruters A, Delange F, Giovannelli G, *et al.* Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. European Society for Pediatric Endocrinology Working Group on Congenital Hypothyroidism. *Horm Res* 1994; 41: 1-2.
12. American Academy of Pediatrics. Committee of Genetics. *Pediatrics* 1996; 98: 473-501.
13. Penny R, Spencer CA, Frasier SD, Nicoloff JT. Thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 177-180.
14. Expected Values & SI Units Conversion Tables. 5th Ed. *Exoterix Endocrinology*. 4301 Lost Hills. www.esoterix.com
15. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, *et al.* Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3209-3214.
16. Rapaport R. Congenital hypothyroidism: expanding the spectrum. *J Pediatr* 2000; 136: 10-12.