



Universidad  
**Católica**  
"Nuestra Señora de la Asunción"  
Campus Guairá



Universidad Católica de Asunción "Nuestra Señora de la Asunción"  
Campus Guairá

Departamento de Pediatría - Hospital Nacional

ESCUELA DE POSGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA CLÍNICA

---

# INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS HOSPITAL NACIONAL 2011 - 2021

MONOGRAFÍA PARA ACCEDER AL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA CLÍNICA

---

**Dr. Juan Andrés Del Puerto González**

Itaiguá - Paraguay

Año 2023



Universidad  
**Católica**  
"Nuestra Señora de la Asunción"  
Campus Guairá



Universidad Católica de Asunción "Nuestra Señora de la Asunción"

Campus Guairá

Departamento de Pediatría - Hospital Nacional

ESCUELA DE POSGRADO

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA CLÍNICA

---

# INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS HOSPITAL NACIONAL 2011 - 2021

MONOGRAFÍA PARA ACCEDER AL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA CLÍNICA

---

**Dr. Juan Andrés Del Puerto González**

Nombre del tutor temático: Dra. Rosa Centurión

Nombre del tutor metodológico: Dra. Malvina Páez

Itaiguá - Paraguay

Año 2023

**Dr. Juan Andrés Del Puerto González**

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS EN EL HOSPITAL  
NACIONAL DE ITAUGUÁ ENTRE LOS AÑOS 2011 Y 2021

Trabajo final de la Especialización en Pediatría Clínica, presentado como requisito  
para egresar del Curso de Especialización de la Universidad Católica "Nuestra  
Señora de la Asunción, Campus Guairá, Dirección de Posgrado.

Nombre del tutor temático: Dra. Rosa Centurión

Nombre del tutor metodológico: Dra. Malvina Páez

Correo: [delpuerto@gmail.com](mailto:delpuerto@gmail.com)

Celular de contacto: +595991711616

**Monografía para acceder al título de Especialización en Pediatría**

**Clínica:**

**HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE ITAUGUÁ ENTRE LOS AÑOS 2011 Y 2021**

Trabajo final de la Especialización en Pediatría Clínica, presentado como requisito para egresar del Curso de Especialización de la Universidad Católica "Nuestra Señora de la Asunción, Campus Guairá, Dirección de Posgrado.

Autor: Dr. Juan Andrés Del Puerto González

Nombre del tutor temático: Dra. Rosa Centurión

Nombre del tutor metodológico: Dra. Malvina Páez

Mesa examinadora:

Por el siguiente jurado:

Nombres y Apellidos	Firma y Sello

Registrada en el libro de acta No. .... Acta No. .... Pág. No. ....

Fecha.....

## **DEDICATORIA**

A mis padres María Liz y Juan Manuel por el inmenso amor y apoyo en todas mis ocurrencias.

A mis hermanos por el aliento y apoyo de siempre.

A mi abuelo, el Dr. Narciso González por inculcarme el amor a la ciencia.

A mis abuelas, Clotilde Bordón y Lea Gómez por la ternura, el amor y la fe que han tenido en mi.

A todo el personal de salud del departamento de Pediatría del Hospital Nacional.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis tutoras, Dra. Malvina Páez y Dra. Rosa Centurión por toda la paciencia que me han tenido en este proceso.

A la Dra. Marta Ascurra por abrirme las puertas del Programa Nacional de Detección Neonatal .

Al personal de epidemiología y Biblioteca del Hospital Nacional de Itauguá.

## RESUMEN

**Introducción:** El hipotiroidismo congénito es un defecto metabólico que afecta a 1:3000 a 1:4000 nacidos vivos a nivel mundial. Su rápida detección previene el retardo mental.

**Objetivo:** Determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito en recién nacidos del Hospital Nacional entre los años 2011 y 2021.

**Metodología:** Estudio observacional, retrospectivo de corte transversal, en el periodo de enero de 2011 a enero 2021.

**Resultados:** Se revisaron 34564 registros de pruebas de TSH en sangre de papel de filtro, 19 muestras se encontraban por encima del punto de corte de tamización, con una incidencia de 0,0005 % durante los 10 años de seguimiento (5,4 por cada 10.000 o 1 por cada 1.819 nacidos vivos). 13/19 del sexo femenino, razón 2,1:1. El promedio de peso al nacimiento fue de 3.235 g (DE:  $\pm 503$  g), talla de 48,6 cm (DE:  $\pm 2.9$ ) y perímetro cefálico de 34,5 cm (DE:  $\pm 1,5$ ). 2/19 presentaban malformaciones congénitas. La mediana de TSH fue de 105,6 UI/ml en la primera muestra y de 99,5 UI/ml en la segunda.

**Conclusión:** La incidencia de HC en recién nacidos en el Hospital Nacional entre 2011 y 2021 fue superior a la reportada a nivel mundial, regional y nacional. La antropometría de estos RN se encontraban dentro de parámetros normales. Se evidenció la predominancia del sexo femenino. La mediana de los niveles de TSH fueron superiores a los encontrados a nivel nacional. Las madres de los pacientes provenían mayormente del departamento Central.

**Palabras claves:** Hipotiroidismo congénito, incidencia, TSH, recién nacidos, Paraguay

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Congenital hypothyroidism is a metabolic defect affecting 1:3000 to 1:4000 live births worldwide. Early detection prevents mental retardation.

**Objective:** Determine the incidence of congenital hypothyroidism in newborns at the National Hospital between 2011 and 2021.

**Methodology:** Observational, retrospective cross-sectional study from January 2011 to January 2021.

**Results:** 34,564 TSH blood test records on filter paper were reviewed. Nineteen samples exceeded the screening cutoff, indicating an incidence of 0.0005% over 10 years (5.4 per 10,000 or 1 per 1,819 live births). Thirteen out of 19 were female, with a ratio of 2.1:1. Average birth weight was 3,235 g (SD:  $\pm 503$  g), length 48.6 cm (SD:  $\pm 2.9$ ), and head circumference 34.5 cm (SD:  $\pm 1.5$ ). Two out of 19 had congenital malformations. Median TSH levels were 105.6 mU/L in the first sample and 99.5 mU/L in the second sample.

**Conclusion:** The incidence of congenital hypothyroidism in newborns at the National Hospital from 2011 to 2021 exceeded global, regional, and national rates. Anthropometric measurements were within normal parameters. Female predominance was observed, and TSH levels were higher than national averages. Most mothers were from the Central department of Paraguay.

**Keywords:** Congenital hypothyroidism, incidence, TSH, newborns, Paraguay.

# Índice general

<b>I. GENERALIDADES</b>	<b>1</b>
1. INTRODUCCIÓN . . . . .	1
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO . . . . .	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	3
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN . . . . .	4
5. OBJETIVOS . . . . .	4
5.1. GENERAL . . . . .	4
5.2. ESPECÍFICOS . . . . .	4
6. METODOLOGÍA . . . . .	4
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>10</b>
1. La glándula tiroides . . . . .	10
1.1. Desarrollo fetal de las tiroides y su fisiología . . . . .	10
1.2. Función y regulación de la tiroides . . . . .	12
2. EL Hipotiroidismo Congénito . . . . .	13
2.1. Epidemiología . . . . .	13
2.2. Causas del hipotiroidismo congénito . . . . .	14
2.3. Manifestaciones clínicas . . . . .	16
2.4. Diagnóstico . . . . .	17
2.5. Manejo y tratamiento . . . . .	19

3.	El concepto de “Cribado” . . . . .	20
3.1.	Origen del cribado del HC . . . . .	20
3.2.	El cribado del HC en el mundo . . . . .	21
3.3.	El cribado del HC en Latinoamérica . . . . .	21
3.4.	El cribado de HC en Paraguay . . . . .	22
4.	Valores de referencia . . . . .	25
<b>III. ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS</b>		<b>26</b>
1.	Resultados . . . . .	26
2.	Fortalezas y Debilidades . . . . .	34
3.	Discusión . . . . .	34
4.	Conclusión . . . . .	37
5.	Recomendaciones . . . . .	37
6.	Anexos . . . . .	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .		48
7.	CRONOGRAMA . . . . .	49
8.	PRESUPUESTO . . . . .	50
8.1.	Costo directo . . . . .	50
8.2.	Costo indirecto . . . . .	50

---

# Capítulo I

## GENERALIDADES

### 1. INTRODUCCIÓN

La hormona tiroidea tiene una enorme importancia en casi todos los órganos y juega un papel crucial en el crecimiento y neurodesarrollo de los seres humanos. El hipotiroidismo congénito es la principal causa de retardo mental que puede ser prevenido en los niños. Su diagnóstico clínico es difícil ya que cerca del 5% de los pacientes presenta sintomatología y, estos, suelen ser muy inespecíficos. [1]

El rango de incidencia a nivel mundial del hipotiroidismo congénito va de 1 en 3.000 a 1 en 4.000 recién nacidos.[2] En latinoamérica ocurre en aproximadamente 1 en 2.777 recién nacidos, y en países limítrofes al nuestro se sitúan 1 en 2.225 para Argentina, 1 en 3.150 para Brasil y 1 en 3.171 para Bolivia. En un estudio realizado en nuestro país, se informó una incidencia de 1 por cada 2.060.[3, 4]

En el año 2003 se aprueba la Ley N° 2.138 que crea el Programa Nacional de Prevención de la Fibrosis Quística y Retardo Mental, y el Decreto No 2.126 que lo incorpora al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS). A través

de este programa se realiza el tamizaje en todos los recién nacidos, llegando a una cobertura del 76,1 % en 2014.[5]

En el año 2016, se aprueba la Ley N° 5.732 que establece que todos los recién nacidos en el país tienen derecho a la detección neonatal para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de patologías que representan una amenaza de enfermedad grave, discapacidad física, afectación del desarrollo o incluso la muerte. Establece la creación del "Programa Nacional de Detección Neonatal", dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

En este marco, el objetivo del presente estudio fue establecer la incidencia de hipotiroidismo congénito en recién nacidos en el Hospital Nacional gracias al "Programa Nacional de Detección Neonatal" entre el 2011 y 2021.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El hipotiroidismo congénito (HC), es una patología que causa en los neonatos alteraciones en el desarrollo estructural de forma permanente. Por lo tanto es importante valorar clínicamente el desarrollo neurológico en estos pacientes y detectar alguna anomalía que resulte en repercusiones de conducta, de lenguaje, de aprendizaje y poder derivar al paciente para su manejo multidisciplinario.

El Hospital Nacional de Itauguá es una institución de salud de cuarto nivel de complejidad, que forma parte del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay como hospital general y de referencia para casos especializados; brinda atención en diversas especialidades, entre ellas la pediátrica. Se encuentra ubicado en el Departamento Central, en la ciudad de Itauguá a 32,38 Km de la capital.

Al existir normatividad y al haberse logrado avances institucionales, consideramos muy importante el trabajo conjunto e interinstitucional con el Programa

Nacional de Detección Neonatal, que beneficia a todos los recién nacidos del país, y cuyos componentes son: la detección, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y asesoría genética. El desafío más importante es asegurar el óptimo control y seguimiento de los casos investigados, para lo cual se requiere fortalecer las redes de atención y consolidar la constitución de equipos multidisciplinarios.

Este estudio pretende brindar datos de la incidencia de HC en el Hospital Nacional de Itauguá, que sirvan de base acerca de las características clínicas y demográficas de RN con diagnóstico de hipotiroidismo congénito que requieren atención y seguimiento por parte de endocrinólogos infantiles.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El hipotiroidismo congénito es la principal causa de retardo mental prevenible en niños. Entre las principales consecuencias de esta condición se encuentran la discapacidad cognitiva y las alteraciones del crecimiento, lo que conlleva un incremento en los costos de salud individuales y colectivos a corto y largo plazo, razón por la cual se crearon programas de tamización a nivel mundial.

El programa se viene implementando en Paraguay en todos los recién nacidos desde 2003, y el servicio de Neonatología del Hospital Nacional de Itauguá (HNI), al ser una de las instituciones de salud más importantes del país, forma parte activa de esto.

Es de suma importancia un estudio de estas características, teniendo en cuenta la alta frecuencia de nacimientos que se registran en el HNI, y además, por ser un centro de atención pediátrica de referencia para consolidar el fortalecimiento del programa nacional.

## **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la incidencia de recién nacidos con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el Hospital Nacional de Itauguá entre los años 2011 y 2021?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. GENERAL**

Determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito en recién nacidos en el Hospital Nacional entre los años 2011 y 2021.

### **5.2. ESPECÍFICOS**

- Establecer la tasa de incidencia de niños con diagnóstico de hipotiroidismo congénito.
- Describir las características antropométricas y el sexo de los recién nacidos con diagnóstico de HC.
- Medir los niveles de TSH de los niños con HC.
- Caracterizar epidemiológicamente al recién nacido con HC.

## **6. METODOLOGÍA**

### **Tipo y diseño general del estudio**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de registros médicos, en el periodo de enero de 2011 a enero 2021 en el Hospital Nacional de Itauguá.

### **Fuente de Información**

- Base de datos del Programa de Detección Neonatal del periodo 2011 a 2021.

- Base de datos de nacimientos del Hospital Nacional de Itauguá del periodo 2011 a 2021.

## **Instrumento de recolección de datos**

Ficha creada por el investigador en Microsoft Excel 365

## **Población enfocada:**

Recién nacidos en el Hospital Nacional de Itauguá en el periodo 2011-2021.

## **Criterios de inclusión**

- Recién nacidos en el Hospital Nacional de Itauguá en el periodo 2011-2021.
- RN con resultados de punto de corte de tamización, por encima de 10  $\mu\text{U/ml}$ .

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes con fichas clínicas incompletas.
- Recién nacidos con patología intercurrente, sepsis o neumonía.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas no asociadas a presencia de patología endocrinológica.

## **Tamaño de la muestra**

Se incluyeron todos los recién nacidos con diagnóstico de hipotiroidismo congénito del Hospital Nacional de Itauguá, en el periodo 2011 a 2021. Los datos fueron colectados en un formulario elaborado por el investigador y la información se obtuvo de las Historias Clínicas.

## **Muestreo**

No se utilizó un muestreo, ya que todos los neonatos fueron incluidos.

## **Operacionalización de variables**

Se establece como valor de referencia de los valores de la TSH en papel de filtro igual a 10 U/ml.[6]

## Variables de estudio

### Dependiente

Hipotiroidismo congénito.

### Independientes

#### Del RN

Variable	Tipo	Definición operativa / Medición
Edad gestacional	Cuantitativa continua	Semanas de gestación / Promedio
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino, Masculino / Porcentaje
Peso	Cuantitativa continua	Gramos / Promedio
TSH	Cuantitativa Continua	Niveles de TSH / Promedio

#### De la madre

Variable	Tipo	Definición operativa / Medición
Procedencia	Cualitativa nominal politómica	Departamento de origen / Porcentajes
Controles Prenatales	Cualitativa nominal politómica	Suficiente, Insuficiente / Porcentajes

## Procedimientos para la recolección de la información:

Se solicitó permiso al Comité de Investigación de Pediatría y al Departamento de Docencia del Hospital Nacional, a la jefa del área de estadísticas para la realización del estudio, y a la Directora del Programa de Prevención de la Fibrosis Quística y Prevención del Retardo Mental.

## Procesamiento y análisis de datos

Los datos recolectados fueron digitados en Microsoft Excel para posteriormente ser analizados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 21.0 para Windows. Se construyeron tablas de frecuencias para analizar la relación entre las va-

riables, tanto cuantitativas como cualitativas, propuestas en la investigación. Realizando para las primeras la determinación de frecuencias simples en porcentajes (%) y para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central.

### **Asuntos éticos:**

Al utilizarse fuentes secundarias de información no precisamos de un nuevo consentimiento informado, pues se tuvo acceso a los resultados bioquímicos del programa de tamizaje para hipotiroidismo congénito, los mismos que fueron complementados con datos de otra fuente secundaria (historias clínicas de madres y neonatos). Pues se tuvo acceso a los resultados del Programa de tamizaje para hipotiroidismo congénito, los mismos que fueron complementados con datos de otra fuente secundaria (historias clínicas de madres y neonatos). Se protegió la información personal obtenida de las historias clínicas, no se diseminó en forma individualizada ni se vulneró la privacidad del paciente. Solo se utilizará la información con fines científicos. Todos los aspectos presentados en la investigación fueron evaluados y posteriormente aprobados por el comité de ética del Hospital Nacional.

Autonomía: los datos personales son anónimos respetando la privacidad y la intimidad cuando la información se haga pública.

Justicia: Durante el desarrollo de la investigación se busco el beneficio común y se evitó las situaciones de desigualdad, por lo que Fueron parte de la investigación todos los que cumplan con los criterios de inclusión sin tener en cuenta sexo, ideología, situación social, raza o condición socioeconómica.

Beneficencia: Este trabajo pretende dar a conocer a la comunidad científica sobre características clínicas y demográficas de recién nacidos con diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Del mismo modo, al final del estudio pondremos en conocimiento a

los sujetos cualquier información relevante para la salud, derivada de la investigación.

No maleficencia: La investigación no ocasiono, puesto que no se realizo daños o molestias a los participantes para obtener un bien, no se realizó ningún procedimiento o terapia sobre el individuo.

El autor declara no estar influenciado por un interés secundario, ya sea de tipo económico y personal.

---

# Capítulo II

## MARCO TEÓRICO

### 1. La glándula tiroides

#### 1.1. Desarrollo fetal de las tiroides y su fisiología

La glándula tiroides aparece a manera de proliferación epitelial en el piso de la faringe, entre el tubérculo impar y la cúpula, en un sitio más tarde indicado por el foramen ciego. De manera subsecuente, la tiroides desciende por delante del intestino faríngeo como un divertículo bilobulado. Durante esta migración la tiroides permanece conectada con la lengua por medio de un conducto estrecho, el conducto tirogloso, que desaparece posteriormente.[7]

Al avanzar el desarrollo, la glándula tiroides desciende por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos. Alcanza su posición final frente a la tráquea en la séptima semana. Para ese momento, ha desarrollado un pequeño istmo en la línea media y dos lóbulos laterales. La tiroides comienza a funcionar casi al final del tercer mes, momento en el cual se visualizan los primeros folículos que contienen coloide. Las células foliculares producen el coloide que sirve como fuente de tiroxina

y triyodotironina. Las células parafoliculares, o células C, que derivan del cuerpo ultimobranquial, son la fuente de la calcitonina. [7]

La glándula tiroides fetal comienza a formarse aproximadamente 3 semanas después de la concepción como un engrosamiento de células (tiroides) en el suelo de la faringe primitiva, en lo que se convertirá en la base de la lengua (agujero ciego). El primordio forma un brote tiroideo que desciende caudalmente durante las próximas semanas hasta su posición final en la parte anterior del cuello. Durante este descenso, la conexión con la faringe (conducto tirogloso) normalmente se oblitera, aunque pueden persistir restos y causar quistes en el conducto tirogloso. Para la semana 10 de gestación, la tiroides fetal puede atrapar yoduro y sintetizar hormonas tiroideas; sin embargo, el control hipotalámico y pituitario no se establece hasta el segundo trimestre y el eje continúa madurando durante el tercer trimestre.

La hormona tiroidea juega un papel fundamental en el desarrollo del cerebro a partir del primer trimestre y durante los primeros años de vida.[8] El hipotiroidismo durante este período puede tener consecuencias devastadoras en el desarrollo neurológico.[9] Durante el primer trimestre, antes del inicio de la síntesis de la hormona tiroidea fetal, el embrión depende completamente de la T4 materna para su desarrollo normal, que pasa en cantidades limitadas a través de la placenta. El paso transplacentario de la T4 materna continúa durante el tercer trimestre y representa una proporción significativa de la T4 fetal hasta el nacimiento. Esta transferencia, junto con los cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas, sirve para proteger el cerebro en desarrollo de la deficiencia de hormonas tiroideas, incluso en fetos con hipotiroidismo congénito grave. Por esta razón, los problemas que causan el hipotiroidismo materno y fetal concurrente (como la deficiencia de yodo o el bloqueo de los receptores de TSH por anticuerpos) pueden tener efectos perjudiciales más profundos sobre el neurodesarrollo fetal que el hipotiroidismo fetal aislado.[10]

## 1.2. Función y regulación de la tiroides

La glándula tiroides, situada justo por debajo de la laringe y a ambos lados y por delante de la tráquea, es una de las glándulas endocrinas más grandes, con un peso que oscila entre 15 y 20 g en los adultos sanos. La tiroides secreta dos hormonas importantes, la tiroxina y la triyodotironina, conocidas a menudo como T4 y T3, respectivamente. Ambas inducen un notable aumento del metabolismo del organismo.[11]

La mayor circulación la tiene la hormona T3 (80 %) se deriva de la conversión periférica de T4, y el 20 % restante es secretada directamente por la tiroides. En el suero, tanto la T4 como la T3 se unen estrechamente a proteínas séricas, incluida la globulina fijadora de T4 (TBG), la albúmina y la prealbúmina, y sólo la pequeña fracción de T4 (0,02 %) y T3 (0,3 %) que existe en el no unido o estado "libre.es capaz de entrar en las células y ejercer sus acciones biológicas.[12]

La función de la glándula tiroides está regulada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que es secretada por las células tirotropas en la hipófisis anterior. Unión de TSH a su receptor en la célula folicular de la tiroides estimula la síntesis y secreción de tiroides hormona, así como el crecimiento de la glándula tiroides. La producción de TSH por los tirotrópos hipofisarios es estimulado, a su vez, por la hormona liberadora de tirotrópinga (TRH), que es producida por neuronas específicas en el hipotálamo. La hormonas tiroideas circulantes inhiben la secreción de TRH y TSH, completando un ciclo de retroalimentación negativa que mantiene la homeostasis tiroidea normal.[12]

## **2. EL Hipotiroidismo Congénito**

El hipotiroidismo congénito es una condición congénita en la cual la glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea para satisfacer las necesidades del cuerpo. Las causas del hipotiroidismo congénito se pueden dividir en aquellos que afectan directamente la síntesis de la hormona tiroidea (hipotiroidismo primario) y los que alteran el control hipotalámico o pituitario de la glándula tiroidea al disminuir la secreción y/o bioactividad de la TSH (hipotiroidismo central). El hipotiroidismo primario es mucho más común que el hipotiroidismo central.[13]

En el hipotiroidismo primario, el hipotálamo y la hipófisis responden apropiadamente a la disminución de la producción tiroidea de hormonas tiroideas al aumentar la concentración sérica de TSH. Debido a que la TSH aumenta significativamente en respuesta a pequeños cambios en niveles séricos de T4 libre (FT4), la TSH es la prueba más sensible para el hipotiroidismo primario, y en casos leves, la TSH sérica se eleva antes de que disminuyan las concentraciones de FT4 debajo de lo normal. En el hipotiroidismo central, las concentraciones séricas de hormonas tiroideas son bajas, pero debido al defecto hipotalámico o pituitario, los niveles séricos de TSH no aumentan adecuadamente, sino que permanecen normales o bajos.[14]

### **2.1. Epidemiología**

La incidencia general de HC varía de 1 en 3000 a 1 en 4000 recién nacidos. La incidencia de HC es mayor en personas hispanas y asiáticas y menor en personas de raza negra. Hay una mayor incidencia de 2:1 en mujeres en comparación con los hombres y existe un mayor riesgo en bebés con síndrome de Down. En India, se ha informado que la prevalencia es de 1 en 2640 en la detección de 40,000 recién nacidos.[15]

En Latinoamérica ocurre aproximadamente en 1 en 2777 recién nacidos, con

valores reportados para los países limítrofes al Paraguay que oscilan entre 1 en 2225 para Argentina, 1 en 3150 para Brasil y 1 en 3171 para Bolivia. La incidencia de HC en Paraguay entre 1999 - 2007 fue de 1 por cada 1.501 recién nacidos, con una razón de 6:1 para el sexo femenino:masculino, fue la más alta de Latinoamérica (ver tabla II.1).[3, 5]

Tabla II.1: Incidencia de HC en Latinoamérica

<b>País</b>	<b>Recién nacidos</b>	<b>Incidencia</b>
Argentina	3734960 (1985–2005)	1:2225
Bolivia	41228 (1993–1996, 1999–2002)	1:3171
Brasil	2428213 (2005)	1:2453
	5838919 (1990-2004)	1:3670
	1098372 (1989–2005)	1:3328
Chile	1970540 (1992-2005)	1:3069
Colombia	1167437 (2000-2005)	1:2186
Costa Rica	933000 (1990-2005)	1:3195
Cuba	2628858 (1986-2005)	1:3616
República Dominicana	7200 (2001-2005)	1:3600
Guatemala	54895 (1991-1997, 2003-2004)	1:1715
México	6518021 (1989-2005)	1:2497
Nicaragua	9871 (2005)	1:2445
Paraguay	50000 (19999-2005)	1:1667
Peru	56102 (1999-2005)	1:2439
Uruguay	619324 (1990-2005)	1:2064
Venezuela	500000 (1985-2005)	1:3333
Total	27656850	1:2777

Fuente: Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2007 Aug;30(4):466-81.

## 2.2. Causas del hipotiroidismo congénito

### Hipotiroidismo primario congénito

Los defectos primarios de la glándula tiroidea pueden ser causados por la falla del desarrollo tiroideo normal (disgenesia tiroidea) o por la falla de una glándula tiroidea anatómicamente normal (eutópica) para producir suficiente hormona tiroidea (dishormonogénesis).[16]

La mayoría del hipotiroidismo congénito es causado por disgenesia tiroidea. La disgenesia abarca un espectro de fenotipos, incluida la agenesia tiroidea completa, la migración aberrante que da como resultado una glándula ectópica (disfuncional) y una tiroides hipoplásica pero en posición normal. La disgenesia tiroidea suele ser esporádica y se desconoce la causa subyacente de la mayoría de los casos. En una minoría de casos (2 a 5 %), puede haber una mutación en uno de varios genes involucrados en la formación de la glándula tiroides, incluido el receptor de TSH (TSHR) o los factores de transcripción. Cada uno de estos factores de transcripción tiene funciones de desarrollo en otros sistemas de órganos, y las mutaciones generalmente se asocian con defectos congénitos adicionales.[16]

Aunque la cantidad de genes asociados con la disgenesia tiroidea continúa aumentando, no está claro que una proporción significativa de los casos se expliquen por mutaciones genéticas de la línea germinal, dado que los gemelos monocigóticos, que comparten un complemento genético de la línea germinal idéntico, con frecuencia son discordantes para disgenesia tiroidea.[17]

### **Hipotiroidismo congénito central**

El hipotiroidismo congénito central es raro, y los primeros estudios estimaron su incidencia entre 1 en 29 000 y 1 en 110 000 recién nacidos. ser tan alto como 1 en 16.000.[18][19]

Los defectos centrales congénitos del eje tiroideo generalmente se deben a anomalías estructurales o del desarrollo del hipotálamo o la hipófisis. Dichos defectos tienden a afectar ejes hormonales hipofisarios adicionales (hormona del crecimiento, prolactina, adrenocorticotropina, gonadotropinas), y las deficiencias de múltiples hormonas hipofisarias están presentes en alrededor del 75 % de los recién nacidos con hipotiroidismo central. Algunos de estos casos se deben a mutaciones genéticas

en factores de transcripción implicados en el desarrollo hipotalámico o hipofisario, como HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, SOX3, PROP1 y POU1F1.<sup>34</sup> En raras ocasiones, el hipotiroidismo congénito central puede ser causado por defectos genéticos específicos en la señalización de TRH o TSH. La más común de ellas es una mutación inactivante en el gen IGSF1,<sup>35</sup> ligado al cromosoma X recientemente descrito, que codifica una glicoproteína de la superficie celular que parece promover la expresión normal del receptor de TRH en los tirotrópos hipofisarios.<sup>[20]</sup>

Otras causas genéticas muy raras incluyen mutaciones en el propio receptor de TRH (TRHR),<sup>38</sup> la subunidad b de TSH (TSHB),<sup>39</sup> y otro gen ligado al cromosoma X, TBL1X.<sup>40</sup> El hipotiroidismo central también puede ocurrir (generalmente de manera transitoria) en bebés expuestos a hipertiroidismo materno durante el embarazo.<sup>[21]</sup>

### **2.3. Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas son a menudo difíciles de identificar o no están presentes en el nacimiento.<sup>[22]</sup> Esto es debido a que durante la gestación gran parte de las hormonas tiroideas utilizadas por el metabolismo tiroideo fetal son de origen materno.

Además del papel crucial en el desarrollo y el crecimiento neurológicos, la hormona tiroidea tiene efectos importantes en muchos otros sistemas de órganos. En el sistema cardiovascular, la hormona tiroidea disminuye la resistencia vascular sistémica y aumenta la frecuencia, la contractilidad y el gasto cardíacos. También promueve la excreción renal de sal y agua, estimula la motilidad gastrointestinal y aumenta la tasa metabólica basal y la temperatura corporal. <sup>[23]</sup>

Alrededor del 10 % de los bebés con hipotiroidismo congénito tienen otras anomalías congénitas, las más comunes de las cuales son defectos cardíacos. La hormona

tiroidea juega un papel importante en el desarrollo coclear, y la pérdida auditiva de gravedad variable también ocurre en hasta el 10 % de los pacientes con hipotiroidismo congénito al principio de la edad adulta.[24] Finalmente, las causas genéticas del hipotiroidismo congénito se asocian con características sindrómicas específicas, que incluyen anomalías urogenitales, como la agenesia renal unilateral y el riñón en herradura (PAX8); enfermedad pulmonar intersticial y corea (NKX2-1); paladar hendido, epiglotis bífida y pelo puntiagudo (FOXE1); síndrome de Alagille (JAG1); y diabetes neonatal, glaucoma congénito y anomalías hepáticas y renales.[25]

## **2.4. Diagnóstico**

El diagnóstico de hipotiroidismo se basa en la confirmación bioquímica de la función tiroidea inadecuada midiendo las concentraciones séricas de TSH y T4 total o libre. Las hormonas tiroideas circulan unidas a proteínas plasmáticas, y su acción biológica se ejerce solo por la pequeña fracción de la hormona circulante (0,02-0,1 %) que no está unida o "libre". utilizando la concentración de T4 total junto con una medición de la unión a proteínas (como la relación de unión de la hormona tiroidea) para calcular un "índice de T4 libre". Estas mediciones pueden ser inexactas en pacientes con enfermedades sistémicas graves o anomalías en la unión a proteínas, por lo que se necesita precaución al interpretar tales pruebas en este contexto.[26]

En el hipotiroidismo primario, la elevación de TSH es la primera anomalía detectable, y los niveles de T4 libre descienden solo cuando el hipotiroidismo se vuelve más grave. Por esta razón, la TSH es la prueba individual más sensible para diagnosticar el hipotiroidismo primario y monitorear su tratamiento. Por el contrario, se debe sospechar hipotiroidismo central cuando la T4 libre es baja y la TSH es baja o normal (es decir, no está adecuadamente elevada en respuesta a la T4 libre baja).[26]

Durante el hipotiroidismo, los cambios en el metabolismo de la hormona tiroidea sirven para mantener niveles circulantes normales de T3 hasta las últimas etapas de

la enfermedad. Por esta razón, la medición de T3 sérica o T3 libre generalmente no es útil en la evaluación del hipotiroidismo. En bebés y niños, los rangos normales de TSH sérica y T4 libre difieren según la edad. Por lo tanto, es importante utilizar rangos de referencia apropiados específicos para la edad al interpretar las pruebas de función tiroidea pediátricas.[27, 28, 29]

La evaluación del estado de la tiroides de un paciente puede verse afectada por numerosos medicamentos, así como por la presencia de una enfermedad no tiroidea (síndrome del enfermo eutiroideo), que provoca cambios en las pruebas de función tiroidea que pueden simular una verdadera disfunción tiroidea.[30] Se necesita una anamnesis y un examen físico cuidadosos para identificar tales posibles factores de confusión.

Un resultado de tamizaje anormal debe ser seguido por una prueba de confirmación que consiste en la medición de fT4 sérica y TSH. Si la concentración sérica de fT4 está por debajo y la TSH claramente por encima del intervalo de referencia específico para la edad (ver tabla II.2), entonces el tratamiento con levotiroxina (LT4) debe iniciarse inmediatamente.[31]

Tabla II.2: Rangos de referencia para hormonas tiroideas según la edad

Edad	TSH (mU/l)	T4 ( $\mu\text{g/l}$ )	T3 (ng/l)	T4 libre (ng/l)	T3 libre (pg/l)
1-6 días	0.71-57.2	4.2-18.6	49.4-251.3	0.84-2.68	114.3-668.8
7-90 días	0.52-9.92	3.4-17.2	50.6-268.8	0.60-2.24	189.0-561.0
3-12 meses	0.73-10.7	6.0-16.2	107.1-310.4	0.99-1.83	244.8-572.7
1-3 años	0.6-5.6	7.2-14.3	107.8-242.9	1.08-1.66	252.6-576.6
3-5 años	0.63-5.63	7.0-12.2	120.1-244.8	1.03-1.58	300.6-563.6
6-8 años	0.76-5.35	6.8-12.0	109.1-229.2	1.06-1.69	291.6-525.3
9-11 años	1.04-5.61	6.5-12.0	135.1-237.7	1.03-1.68	344.2-571.4
12-15 años	0.51-4.44	5.6-11.7	111.0-207.8	0.93-1.71	287.0-500.0
16-20 años	0.36-3.83	6.0-14.8	86.4-231.2	0.95-1.83	239.0-496.8

*Nota: Percentiles p2.5-p97.5 - Metodología: ELISA-electroquimioluminiscencia (Modificado de Kratzch y colaboradores; 2008).*

## **2.5. Manejo y tratamiento**

El tratamiento debe iniciarse inmediatamente desde el momento de la confirmación del diagnóstico. El objetivo es lograr un neurodesarrollo y crecimiento acordes al potencial genético del niño. La dosis de levotiroxina recomendada para el período neonatal por la Academia Americana de Pediatría es de 10 a 15 g/kg/día, se sugiere que en pacientes con peso normal al nacer se inicie con 50 g/día.[32]

La tirotropina, FT4 y T4 deben evaluarse a las 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con LT4. Posteriormente, los niveles de función tiroidea deben medirse cada 1 a 2 meses durante los primeros 6 meses después del nacimiento, cada 2 a 3 meses entre los 6 meses y los 3 años, y cada 6 a 12 meses a partir de entonces. También se recomienda la evaluación de la función tiroidea 4 semanas después de un cambio en la dosis de LT4. El rango objetivo para FT4 debe estar en la mitad superior del rango de referencia de laboratorio para la edad. El nivel de T4 debe estar entre 10 y 16 mg/dL (171–273 nmol/L) durante los primeros 2 años después del nacimiento; a partir de entonces, los niveles deben estar en la mitad superior del rango de referencia para la edad.[33]

El desarrollo psicomotor y la progresión escolar deben evaluarse periódicamente en todos los niños con CH; el retraso en el habla, los problemas de atención y memoria y los problemas de comportamiento son motivos para una evaluación adicional. En la pequeña proporción de niños con HC que muestran un retraso significativo en el desarrollo psicomotor y HC sindrómico con anomalías cerebrales, es crucial descartar otras causas de deterioro intelectual. No sólo se deben realizar pruebas de audición neonatales, sino también repetidas, antes de la edad escolar y, si es necesario, durante el seguimiento posterior.[31]

### **3. El concepto de “Cribado”**

En 1951, la Comisión de Enfermedades Crónicas de los Estados Unidos (Commission of Chronic Illness) plantea el término “screening” para definir “la identificación presuntiva de enfermedades o defectos no reconocidos mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden aplicarse rápidamente para distinguir a las personas en aparente buena salud que probablemente tengan una enfermedad de las que no la tengan. Una prueba de screening no está destinada a ser diagnóstica. Las personas con resultados positivos o sospechosos deben ser derivadas a sus médicos para el diagnóstico y tratamiento necesario”.[34]

En español, se utilizan diversos términos en relación al concepto de “screening”, como por ejemplo: pesquisa, selección, escrutinio, tría, triaje, tamiz, e incluso, tamizaje. La Real Academia Española propone, para evitar el anglicismo «screening», equivalencias como «cribado» o «tamizado».

El cribado es una actividad de prevención secundaria de aplicación en enfermedades cuya prevención primaria no existe o es difícil de abordar. El principal objetivo del cribado es la detección precoz de un trastorno determinado en su período de latencia, asintomático o subclínico, con el fin de mejorar su pronóstico, disminuyendo la morbi-mortalidad asociada y/o aumentando la calidad de vida de las personas afectadas. Pero el cribado no debe identificarse solo con la prueba en sí, sino con un programa integral de carácter poblacional, como una actividad organizada y multidisciplinar cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial resulta imprescindible.[35]

#### **3.1. Origen del cribado del HC**

El diagnóstico bioquímico del hipotiroidismo en el recién nacido pudo ser posible cuando se perfeccionaron las técnicas de radioinmunoanálisis (RIAs) para TSH y

para L-T4.[36, 37]

Diferentes grupos de investigadores en Canadá y Estados Unidos iniciaron el establecimiento de estudios de cribado neonatal de HC, y a mediados de los años 70 empiezan a publicar los resultados de estos programas piloto basándose en la determinación de los niveles de L-T4 o de TSH.[38, 39]

En el año 1972 se publicó la valoración L-T4 en sangre recogida en soporte en papel, método que ya había sido utilizado por Guthrie en el diagnóstico de la fenilcetonuria. Este método es universalmente utilizado en la actualidad tanto para el diagnóstico neonatal como para otros procesos de cribado.[40, 41]

### **3.2. El cribado del HC en el mundo**

Actualmente, se estima que el cribado mundial para HC alcanza el 29.3% de los recién nacidos, existiendo diferencias por región geográfica: en Europa se calcula que es del 84,2%, en las Américas 82,3%, África 37,8% y Asia 24,4%. A pesar de la existencia de los diferentes programas desde hace más de cuatro décadas en los países desarrollados, alrededor del 71% de los nacimientos ocurren en lugares sin un programa sólidamente establecido. Por lo tanto, la mayoría de los casos de HC en todo el mundo no son detectados y tratados tempranamente, de tal manera que la carga familiar y social de las deficiencias debidas a HC sigue siendo un desafío importante de salud pública. [42]

### **3.3. El cribado del HC en Latinoamérica**

El cribado neonatal en América Latina comenzó a implementarse de manera moderadamente organizada a mediados de la década de 1980, pero sólo en algunos países, siendo Cuba el primero en iniciar un programa nacional masivo de cribado neonatal en 1986.[43]

Entre 1985 y 1990, varios países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Uruguay y Venezuela iniciaron programas piloto. Sin embargo, ninguna de estas iniciativas tenía una estructura de programa real. A partir de entonces, y a pesar de los esfuerzos realizados por los profesionales dedicados a la ejecución de estas tareas, sólo unos pocos países lograron la implementación de programas nacionales en el corto plazo como Costa Rica en 1990, Chile en 1992 y Uruguay en 1994.[3]

Un estudio realizado sobre la situación de los programas de cribado de HC en el año 2007, se mostraba que solamente 4 países de los 14 estudiados lograron coberturas cercanas al 100 % y el resto de países tenían coberturas entre 1-80 %. Sin embargo, la mayoría de los países incrementó la cobertura por encima del 70 % durante las últimas décadas.[3, 44]

### **3.4. El cribado de HC en Paraguay**

En octubre del año 1999, en el Hospital Regional de Cordillera, correspondiente a la Tercera Región Sanitaria, se dio inicio a un programa piloto de detección neonatal, el cual fue el propulsor de la Ley N° 2.138 que creó el Programa de Prevención de la Fibrosis Quística y Prevención del Retardo Mental provocado por el Hipotiroidismo Congénito y la Fenilcetonuria, y del Decreto No 2.126 que lo incorpora al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS).[45]

Luego de la promulgación de la Ley 2.138, de manera progresiva fueron sumándose las demás regiones sanitarias del país y cubriendo la totalidad para el año 2012; la incorporación del Programa al Ministerio de Salud, le proporcionó mayores recursos, habilitándose hasta ahora 1132 sitios para la toma de muestra distribuidos en todas las regiones sanitarias.[46, 4]

La apertura de nuevos sitios de toma de muestra (STM) es una de las estrategias más válidas para lograr una mayor cobertura, teniendo en cuenta que en el

2.013 se llegó a un 55 % del total de instituciones de salud y para el 2.014 se tuvo un aumento de sitios de toma de muestra y a su vez del número de muestras que de 73.398, pasaron a 85.000, en especial con apertura en zonas de mayor pobreza.[46]

La cobertura nacional del programa tuvo un aumento sustancial, del 0,4 % en 1999 al 79,6 % en 2019. Desde octubre de 1999 a octubre de 2020 fueron detectados 539 casos de HC en el 100 % de las regiones del país, y de estos, el 52,4 % se diagnosticó antes de los 31 días, la edad promedio al momento del diagnóstico e inicio del tratamiento fue de  $33 \pm 20$  días y una mediana de 28 (ver tabla 3.4). En cuanto a la incidencia por patología para el período 2015-2019, la incidencia promedio para HC fue de 1:2.060 recién nacidos.[4]

Región sanitaria	Población	Cantidad de distritos	STM	Casos de HC detectados
1-Concepción	247675	12	71	21
2-San Pedro	424774	21	86	26
3-Cordillera	303242	20	71	24
4-Guairá	223104	18	71	18
5-Caaguazú	551774	22	81	20
6-Caazapá	187035	11	56	8
7-Itapúa	600011	30	93	30
8-Misiones	124954	10	41	6
9-Paraguari	256224	18	55	13
10-Alto Paraná	808172	22	120	49
11-Central	211574	19	128	210
12-Ñeembucú	89290	16	61	10
13-Amambay	167050	6	23	6
14-Canindeyú	226111	16	66	16
15-Pte. Hayes	123361	9	40	4
16-Boquerón	64298	3	19	2
17-Alto Paraguay	17548	4	22	8
18-Asunción	523184	1	28	68
Total	7052981	258	1132	539

Fuente: Programa Nacional de Detección Neonatal.

Tabla II.3: Datos por Región Sanitaria sobre el número de sitios de toma de muestra, casos detectados de HC, de octubre de 1999 a octubre de 2020

## 4. Valores de referencia

El término de “valores de referencia” es un concepto ampliamente aceptado y aplicado internacionalmente y puede ser expresado como el establecimiento y uso de datos relevantes para la interpretación de observaciones médicas.

En 2011 se realizó una investigación en nuestro país que estableció el “valor referencial” o “punto de corte” de los valores de la TSH en papel de filtro para diferenciar la población normal y la población de hipotiroideos. Se encontraron los siguientes valores de TSH; media: 2.74, mediana: 2.22, moda: 0.01 y el desvío estándar: 2.14  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . Para el percentil 75: 3.26, el 95: 6.68 y el percentil 99: 9  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . En base a estas observaciones se confirmó como punto de corte un valor de TSH igual a 10  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . [6]

---

## Capítulo III

# ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

### 1. Resultados

Se revisaron 34564 registros de pruebas de TSH en sangre de papel de filtro como parte del programa obligatorio de tamización para hipotiroidismo congénito en recién nacidos en el Hospital Nacional de Itauguá entre enero del 2011 y diciembre del 2021.

Se encontraron 22 recién nacidos con prueba de tamización positiva, en el periodo de estudio, de los cuales 19 cumplían con los criterios de inclusión, lo que re presenta una incidencia de 0,0005 % durante los 10 años de seguimiento (aproximadamente, 5,4 por cada 10.000), equivalente a una frecuencia de 1 por cada 1.819 nacidos vivos, un poco menor al 2015-2019 (1,08 por cada 2000).

Casos detectados (n)	Incidencia x 10.00 RN	Frecuencia
19	5.4	1/1819

La distribución del número de muestras por año así como los casos de HC detectados se presentan en la Tabla III.1.

Año	N° de Muestras	Casos de HC
2011	3176	1
2012	2767	3
2013	2887	3
2014	2936	1
2015	3111	4
2016	3247	0
2017	3318	3
2018	3288	1
2019	3109	2
2020	3256	0
2021	3469	1
	<b>34564</b>	<b>19</b>

Tabla III.1: Distribución muestral por año y casos detectados de HC - Hospital Nacional de Itauguá - Paraguay - 2011-2021.

**Características de los niños/niñas.** En cuanto a las características de los casos confirmados en el momento del nacimiento, se encontró que el 18/19 nació a término, con un promedio de edad gestacional de 38 semanas, y solo 1/19 nació antes de término (Figura III.1).

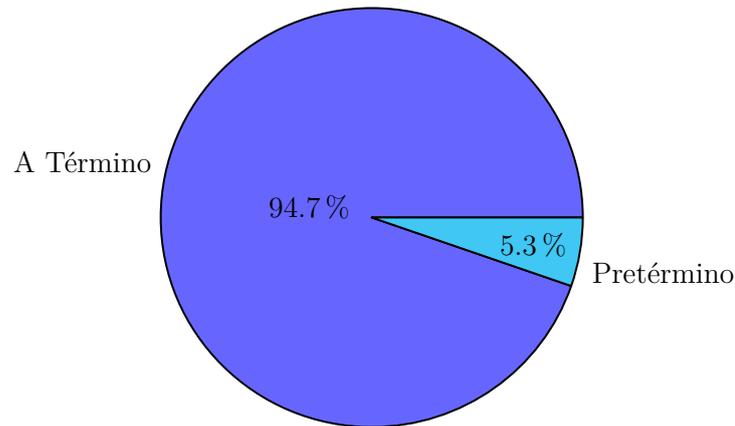


Figura III.1: Edad gestacional de RN con diagnóstico de HC confirmado.

En cuanto al APGAR al nacimiento, 5/19 obtuvieron un puntaje de 9 en el primer minuto y 9 en el quinto minuto, 12/19 obtuvieron un puntaje de 8 en el primer minuto y 9 en el quinto minuto, 1/19 obtuvo un puntaje de 7 en el primer minuto y 9 en el quinto minuto, y 1/19 obtuvo un puntaje de 7 en el primer minuto y 8 en el quinto minuto. Ver Tabla 1.

N	Primer Minuto	Segundo Minuto
5	9	9
12	8	9
1	7	9
1	7	8

Tabla III.2: Puntajes de APGAR al primer y segundo minuto de nacimiento. N=19.

El destino final de los RN tras el nacimiento se distribuye según el nivel de asistencia que los mismos requieran tras el nacimiento, pudiendo ir junto a la madre (alojamiento conjunto) o a salas de internación más complejas (salas de cuidados transicionales por al menos 7 días según la patología o terapia neonatal). Los RN con HC se han distribuido de la siguiente manera: 14/19 fueron a alojamiento conjunto, 4/19 a sala de cuidados transicionales y 1/19 ingresó a la terapia neonatal (Ver figura 1).

Destino	N° de RN	%
Alojamiento conjunto	14	73,6
Cuidados transicionales	4	21
Terapia neonatal	1	5,2

Tabla III.3: Destino final de los RN con diagnóstico de HC tras el nacimiento. N=19

En 19 casos se confirmó el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito, correspondiendo 13 al sexo femenino y 6 al masculino (Ver Figura III.2), razón de 2,1:1. La incidencia de HC en esta serie fue de 1 por cada 1.1819 recién nacidos.

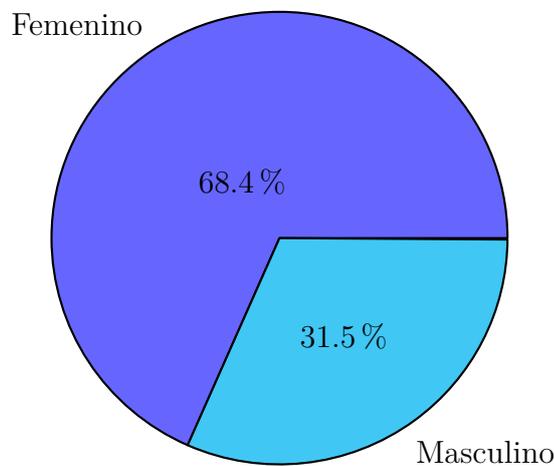


Figura III.2: Distribución por sexo de los casos de HC. N=19

En los 19 pacientes con resultado positivo en la prueba de tamización, se encontró un peso adecuado al nacer, con un promedio de 3.235 g (desviación estándar, DE:  $\pm 503$  g). El promedio de la talla al nacer de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito fue de 48,6 cm (DE:  $\pm 2.9$ ). El promedio del perímetro cefálico al nacer de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito fue de 34,5 cm (DE:  $\pm 1,5$ ) (Table III.4).

	Promedio	DE
<b>Peso</b>	3235 g	504 g
<b>Perímetro cefálico</b>	34,5 cm	1,5
<b>Talla</b>	48,6 cm	2,9

Tabla III.4: Características antropométricas de la población con HC. N=19

La mediana de TSH en papel de filtro para el grupo de pacientes con hipotiroidismo congénito, en 19/19 casos, fue de 105,6 UI/ml (DE:  $\pm 138$ ). La mediana de TSH en papel de filtro en la segunda muestra, en 16/19 casos, fue de 99,5 UI/ml (DE:  $\pm 266,6$ ), en 3 de los casos en que no se repitió la muestra iniciaron tratamiento previamente (Tabla III.5). En 15/19 de los casos, se obtuvo el resultado antes de los 15 días de vida (Figura III.3).

	Media	DE	N
<b>Primera muestra</b>	151,2 UI/ml	$\pm 138$	19
<b>Segunda muestra</b>	208,2 UI/ml	$\pm 266,6$	16

Tabla III.5: Media de TSH en papel de filtro para el grupo de pacientes con hipotiroidismo congénito. N=19

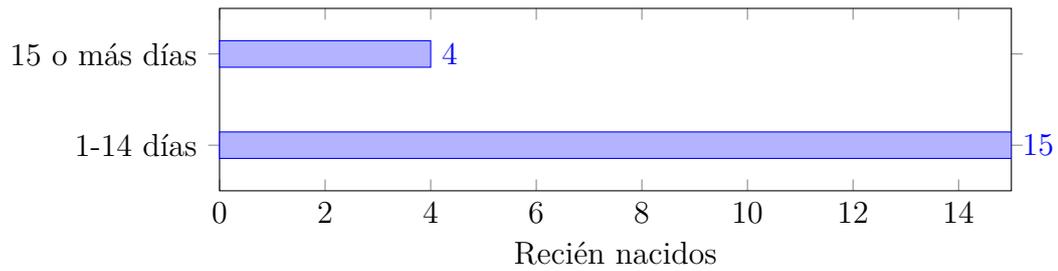


Figura III.3: Distribución de la población de niños y niñas por edad en el momento de la toma de muestras. N=19

**Características de las madres.** 1/19 de las madres tenía menos de 15 años de edad; 10/19 entre 18 y 25; 3/19 entre 26 y 30 y 5/19 entre 31 y 36 (Figura III.4).

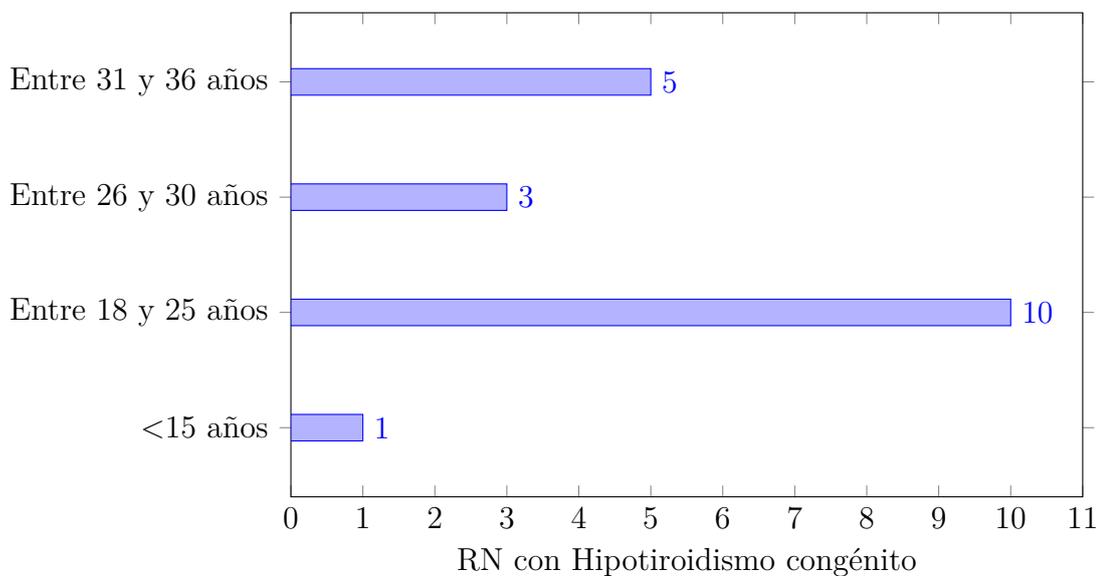


Figura III.4: Distribución de la población materna por edad. N=19

Sólo 2 /19 poseían controles prenatales insuficientes, y el resto, 4 o más, con seguimiento regular (Figura III.5).

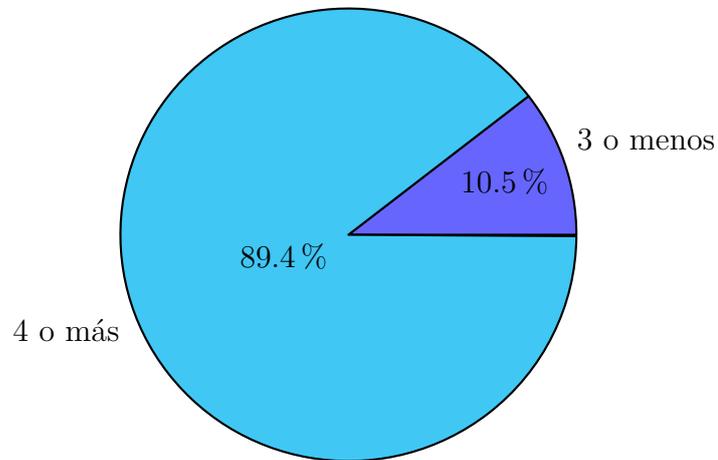


Figura III.5: Frecuencia de controles prenatales de madres con hijos con HC.

De los 19 recién nacidos, 12/19 tuvo parto por cesárea y 7/19 por parto vaginal (Ver Fig. III.6).

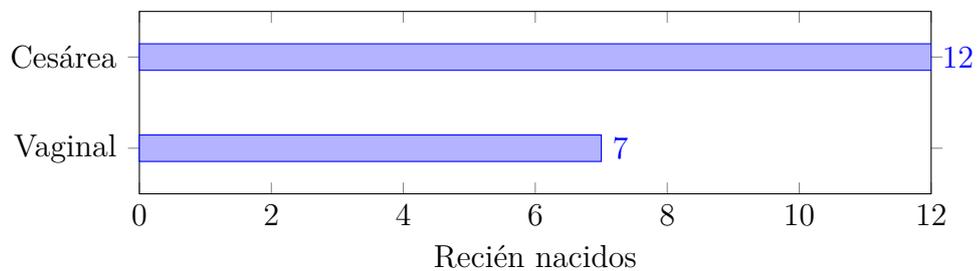


Figura III.6: Distribución de RN con HC según el tipo de parto. N=19

En la Tabla 1 se observa que de los 19 pacientes 12/19 procede de central, el resto se encuentra distribuido entre Cordillera, Alto Paraná, San Pedro, Caaguazu, Paraguari y Canindeyú. No existieron pacientes provenientes de las regiones sanitarias restantes.

<b>Región Sanitaria</b>	<b>Casos Confirmados</b>
2-San Pedro	1
3-Cordillera	1
5-Caaguazu	1
9-Paraguari	2
10-Alto Paraná	2
11-Central	10
14-Canindeyu	1
18-Capital	1
<b>Total</b>	<b>19</b>

Tabla III.6: Casos por Región Sanitaria

## **2. Fortalezas y Debilidades**

Entre las limitaciones del estudio, deben mencionarse las dificultades para recolectar todos los datos, dado que las fichas clínicas de los primeros cinco años no se hallaron o estaban incompletas y solo se encontraban en una base de datos manual. Se logró cotejar la información contactando con los familiares y solicitándoles la remisión voluntaria de datos de nacimiento dados al alta.

Entre las fortalezas están el tiempo del seguimiento del programa, 24 años, pues en el país no ha habido estudios publicados con tanto tiempo de seguimiento.

## **3. Discusión**

El HC es un defecto metabólico cuya manifestación mayoritaria es asintomática al momento del nacimiento, que puede ser rápida y certeramente detectado y para el que existe un tratamiento eficaz y económicamente accesible.

En este estudio se utilizaron los datos recolectados en los registros del Programa Nacional de Detección Neonatal entre enero del 2011 y diciembre del 2021. Se encontró una incidencia de 1 por cada 1819 nacidos vivos de hipotiroidismo congénito, la cual está por encima del rango de las diferentes incidencias reportadas a nivel mundial, regional y nacional [5, 47].

La localización de pacientes en los cuales los resultados del Test del Piccito fueron sospechosos, se ha dado de forma efectiva por el Programa Nacional de Detección Neonatal y los mismos fueron asistidos a tiempo e iniciaron tratamiento inmediato. Esto es importante, no solo para proteger la integridad neurológica y prevenir discapacidad, sino también para disminuir el riesgo de muerte.

La mayor parte de las madres del estudio provienen del departamento Central, asumiéndose esto a que es un hospital de referencia de la región. Se tiene certeza de que una de las madres fue referida desde el departamento de Alto Paraná por la detección intraútero precoz de una malformación en el tracto esofágico superior con requerimiento de intervención quirúrgica y al realizar el cribado se detectó el HC. En cuanto al género, el más afectado en el hipotiroidismo congénito fue el femenino, con una incidencia de niñas de 2,1:1 en relación a los niños. Este dato se corresponde con los reportados a nivel mundial [47]. Un estudio elaborado en Perú [48], reportó 5 casos de HC confirmado, de los cuales todos los casos fueron de sexo femenino. En otro estudio de incidencia de hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional Materno Perinatal (Lima, Perú) entre los años 2012-2019, se reportaron 97 casos de HC, donde la relación de mujeres y varones fue de 3:1 respectivamente [?]. Tuli et al. evidenció que el sexo femenino presentó una asociación significativa con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito ( $p=0,033$ ) y que la relación entre mujeres/varones fue de 2.5:1 respectivamente [49]. Aunque aún no se ha dilucidado si se debe a una susceptibilidad particular asociada al género o a una sobrevivencia mayor de los fetos femeninos [50].

En ninguno de los casos se ha podido dilucidar la etiología de los niños y niñas afectados con HC, por motivos económicos y a fin de evitar retrasos en el inicio del tratamiento. Algunos autores señalan que podría existir una predisposición genética a la aparición de mutaciones que propicien la malformación o agenesia de la glándula tiroides en algunas poblaciones [51]. Debido a la situación geográfica del país, la deficiencia de yodo en la dieta en algunas poblaciones es un factor contribuyente al nacimiento de niños y niñas con hipotiroidismo congénito [5].

La edad gestacional promedio en este estudio fue de término en los pacientes con hipotiroidismo congénito, lo cual refleja la tendencia mundial y no presenta grandes variaciones [52], a pesar de que hemos encontrado un caso en el que la edad gesta-

cional fue de pretérmino.

Por otro lado, el promedio del peso al nacer fue adecuado para la edad gestacional en los pacientes con hipotiroidismo congénito, en ninguno de los casos correspondió a bajo peso al nacer. Siguiendo la tendencia mundial en la que se describe un predominio de hipotiroidismo congénito en recién nacidos con peso adecuado al nacer [52]. Aunque en el año 2021, Kiran et al. reportó que los recién nacidos participantes tuvieron una asociación significativa de bajo peso al nacer (OR 1,86, IC 95 % 1,0–3,2,  $p = 0,05$ ) con hipotiroidismo congénito diagnosticado [53].

En este estudio uno de los pacientes presentó atresia esofágica y otro polidactilia en miembros inferiores, algunos autores afirman que el hipotiroidismo congénito está asociado a otras malformaciones congénitas entre ellas las cardiopatías (55,9%), afectación del sistema nervioso central (8,8%) malformaciones del tracto digestivo (5,5%), uropatías (3,7%) y anomalías del músculo esquelético (10,3%) [54].

En el grupo de pacientes estudiados, la mediana de TSH se encontró muy por encima de la estudiada en la población neonatal en nuestro país [6]. En uno de los casos, se inició tratamiento antes de la recepción de la segunda muestra considerando que el paciente se encontraba en situación crítica en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

El punto de corte para determinar el diagnóstico de hipotiroidismo congénito establecido a nivel nacional dentro del Programa Nacional de Detección Neonatal, permitió la detección precoz de estos casos, aunque a nivel mundial no existe consenso en un punto corte estandarizado, pudiendo tener varios valores de referencia en otras regiones.

## 4. Conclusión

- La incidencia de HC en recién nacidos en el Hospital Nacional de Itauguá entre los años 2011 y 2021 es superior a la incidencia reportada a nivel nacional y mundial.
- Las características antropométricas de estos RN se encuentran dentro de parámetros normales. Así mismo, se evidenció la predominancia del género femenino por sobre el masculino entre los casos estudiados.
- La mediana de los niveles de TSH son superiores a los encontrados a nivel nacional.
- Las madres de los pacientes provienen mayoritariamente del departamento Central, cuyas edades corresponden al rango de 14 a 36 años.

## 5. Recomendaciones

- Una recomendación surgida de este estudio consiste en ofrecer adecuada información sobre esta patología a las mujeres embarazadas, para que se puedan realizar el cribado metabólico neonatal a los recién nacidos con el fin de detectar a tiempo esta patología.
- Las dificultades para obtener los datos evidencian la necesidad de informatizar su registro, con el fin de facilitar el acceso a la información necesaria para el seguimiento de los pacientes y para futuros estudios de evaluación del impacto a mediano y largo plazo del Programa Nacional de Detección Neona-

tal. Asimismo, se abre un espacio para valorar, con las directivas del servicio de pediatría del Hospital Nacional, la posibilidad de garantizar el seguimiento de los casos positivos y la creación del consultorio de endocrinología pediátrica.

- En el futuro será de suma importancia el estudio de factores maternos asociados al diagnóstico de hipotiroidismo congénito, entre los que destacan el bajo nivel socioeconómico, deficiencia de yodo en la dieta, edad materna, ingesta de fármacos durante el embarazo, tipo de parto, alteraciones autoinmunes, antecedentes de hijos previos con Síndrome de Down, antecedentes y enfermedad tiroidea durante el embarazo.

## **6. Anexos**

### **Anexo 1**

**Dra. Yolanda González**

Hospital Nacional de Itauguá

*Directora*

Me dirijo a usted, y por su intermedio a quien corresponda, a fin de solicitar su anuencia para acceder a los datos de los pacientes diagnosticados con hipotiroidismo congénito nacidos entre los años 2011 y 2021 en el Hospital Nacional de Itauguá, a fin de poder realizar una investigación sobre sus características clínicas y demográficas.

Dicha investigación será de mucha utilidad para conocer tanto la incidencia como las características que se presentan en los pacientes que padecen esta enfermedad. Los resultados de la misma, serán utilizados como insumo para una monografía de posgrado de Especialización en Pediatría, cuya finalidad última es volcar el conocimiento obtenido a la sociedad científica del país, y así poder optimizar el manejo de este tipo de pacientes.

Esperando contar con su anuencia, me despido de usted, muy atentamente.

Dr. Juan A. Del Puerto

## **Anexo 2**

**Dra. Marta Ascurra**

Programa de Prevención de la Fibrosis Quística y el Retardo Mental

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

*Directora*

Me dirijo a usted, y por su intermedio a quien corresponda, a fin de solicitar su anuencia para acceder a los datos de los pacientes diagnosticados con hipotiroidismo congénito nacidos entre los años 2011 y 2021 en el Hospital Nacional de Itauguá, a fin de poder realizar una investigación sobre sus características clínicas y demográficas.

Dicha investigación será de mucha utilidad para conocer los casos incidentes y las características que se presentan en los pacientes que padecen esta enfermedad. Los resultados de la misma, serán utilizados como insumo para una monografía de posgrado de Especialización en Pediatría, cuya finalidad última es volcar el conocimiento obtenido a la sociedad científica del país, y así poder optimizar el manejo de este tipo de pacientes.

Esperando contar con su anuencia, me despido de usted, muy atentamente.

Dr. Juan A. Del Puerto

### **Anexo 3**

*Escanee con su móvil el código QR para acceder a los Anexos o ingrese desde la web a <http://drdelpuerto.com/anexos> allí obtendrá acceso completo a la documentación en alta calidad.*



---

## Referencias Bibliográficas

- [1] Agrawal P, Philip R, Saran S, Gutch M, Razi MS, Agroiya P, et al. Congenital hypothyroidism. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2015;19(2):221.
- [2] Jo HY, Yang EH, Kim YM, Choi SH, Park KH, Yoo HW, et al. Incidence of congenital hypothyroidism by gestational age: a retrospective observational study. Journal of Yeungnam Medical Science. 2022.
- [3] Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2007;30(4):466-81.
- [4] Ascurra M, Alvarez P, Ortíz-Paranza L, Blanco F, Valenzuela A, Insaurralde A, et al. Consolidation of the Neonatal Screening Program as a Public Health Program in Paraguay. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2021;9.
- [5] Ascurra M, Rodríguez S, Valenzuela A, Blanco F, Ortiz L, Samudio M. Incidencia de hipotiroidismo congénito en 14 regiones sanitarias del Paraguay. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. 2011;50(1):51-6.

- [6] Valenzuela A, Ascurra M, Cabral M, Fabiola B, Rodríguez S, Dalles I. The Reference Value of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Determined by Fluoroimmunoassay in Paraguayan Newborns. *Pediatría (Asunción)*. 2011;38(2):101-4.
- [7] Sadler TW. Langman. *Embriología Médica*, 13e. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- [8] Rovet J. Outcome in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 1999;9:741-8.
- [9] De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *European journal of endocrinology*. 2004;151(Suppl\_3):U25-37.
- [10] Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(1):13-6.
- [11] Hall JE. Guyton & Hall. *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences; 2021.
- [12] Sanjay S. *Congenital hypothyroidism*. IntechOpen: 6. 2019;15.
- [13] Tapia JL, Ventura-Junca P. *Manual de neonatología*. vol. 1. Publicaciones Técnicas Mediterráneo.; 2018.
- [14] Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism—a review. *Hormones*. 2021;20(2):225-36.
- [15] Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Hormone research in paediatrics*. 1992;38(5-6):230-5.
- [16] Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Paediatric Thyroidology*. 2014;26:60-78.

- [17] Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(4):421.
- [18] Fisher DA, Dussault JH, Foley Jr TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *The Journal of pediatrics*. 1979;94(5):700-5.
- [19] Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *Journal of Endocrinology*. 2015;227(3):R51-71.
- [20] Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, Van Trotsenburg AP, Oostdijk W, Voshol P, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nature genetics*. 2012;44(12):1375-81.
- [21] Collu R, Tang J, Castagné J, Lagacé G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(5):1561-5.
- [22] Klein R. EFFECTS OF NEONATAL SCREENING FOR HYPOTHYROIDISM-PREVENTION OF MENTAL-RETARDATION BY TREATMENT BEFORE CLINICAL MANIFESTATIONS. *Lancet*. 1981;2(8255):1095-8.
- [23] Krassas G, Karras SN, Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. *Hormones*. 2015;14(1):59-69.
- [24] Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(9):3644-52.

- [25] Dimitri P, Habeb A, Garbuz F, Millward A, Wallis S, Moussa K, et al. Expanding the clinical spectrum associated with GLIS3 mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(10):E1362-9.
- [26] Wassner AJ. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Pediatric Drugs*. 2017;19(4):291-301.
- [27] Elmlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference Intervals from Birth to Adulthood for Serum Thyroxine (T4), Triiodothyronine (T3), free T3, free T4, Thyroxine Binding Globulin (TBG) and Thyrotropin (TSH). 2001;39(10):973-9.
- [28] Chaler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, et al. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(5):885-90.
- [29] Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clinical chemistry*. 2013;59(9):1393-405.
- [30] Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(10):816-25.
- [31] Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus guidelines update—An ENDO-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419.
- [32] Smith L. Updated AAP guidelines on newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *American Family Physician*. 2007;76(3):439.

- [33] Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatrics In Review*. 2014 08;35(8):336-49. Available from: <https://doi.org/10.1542/pir.35-8-336>.
- [34] Reiser SJ. The emergence of the concept of screening for disease. *The Milbank Memorial Fund Quarterly Health and Society*. 1978:403-25.
- [35] Vicente Cemborain E, Casas Baquedano L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2017, 40 (1), 131-140. 2017.
- [36] Odell WD, WILBER JF, PAUL WE. Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1965;25(9):1179-88.
- [37] Chopra IJ. A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1972;34(6):938-47.
- [38] Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*. 1975;86(5):670-4.
- [39] Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*. 1977;52(2):89-96.
- [40] Dussault J, Laberge C. A new method for detection of hypothyroidism in the newborn. *Clin Res*. 1972;20:918.
- [41] Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. *Jama*. 1961;178(8):863-3.
- [42] LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):2959-67.

- [43] Güel R, Robaina R, Araujo O, Amat M. Informe preliminar sobre el Programa para la detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito. *Rev cuba pediatr.* 1989;849-55.
- [44] Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. In: *Seminars in Perinatology.* vol. 39. Elsevier; 2015. p. 171-87.
- [45] Ascurra M, Ayala A, Rodríguez S, Cabrera T, Covis L, Jara York J, et al. Programa de prevención del retardo mental en Caacupé. *Pediatr(Asunción).* 2001:33-6.
- [46] Ascurra M, Giménez Caballero E, Samudio M. Neonatal screening in Paraguay: Gaps for universal coverage. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2015:107-13.
- [47] Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2014;28(2):175-87.
- [48] Tejeda Gil F. Incidencia y características materno-neonatales de hipotiroidismo congénito en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo 2010-2017. *Repositorio de Tesis UNMSM.* 2018.
- [49] Tuli G, Munarin J, De Sanctis L. Diagnostic Re-Evaluation and Potential Predictor Factors of Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Eutopic Thyroid Gland. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(23):5583.
- [50] Eugène D, Djemli A, Van Vliet G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(5):2696-700.
- [51] Balzaretto M, Kozak A, Gianotti TF, Alonso G, Jenik A, Day PF. Pesquisa de hipotiroidismo congénito: resultados de dieciocho años de trabajo ininterrumpido en el Hospital Italiano de Buenos Aires. *Rev Hosp Ital B Aires Vol.* 2008;28(2):58.

- [52] Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2020;27(1):63-9.
- [53] Kiran Z, Sheikh A, Islam N. Association of thyroid antibodies status on the outcomes of pregnant women with hypothyroidism (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-4). *BMC pregnancy and childbirth*. 2021;21(1):1-12.
- [54] Olivieri A, Stazi M, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):557-62.

## 7. CRONOGRAMA

Mes	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Semana																				
Diseño del Protocolo	■	■	■	■																
Búsqueda bibliográfica		■	■	■																
Validación de ficha técnica					■	■														
Levantamiento de datos						■	■	■												
Cargar base de datos									■	■										
Análisis										■	■									
Redacción del documento											■	■	■	■						
Corrección del primer borrador													■	■	■	■				
Elaboración del documento final																	■	■	■	■
Presentación y difusión																			■	■

## 8. PRESUPUESTO

### 8.1. Costo directo

Item	Unidad	Costo/Unidad	Total
Bolígrafo	3	3.000	9.000
Papel A4 Obra Primera (Resma)	3	35.000	105.000
Toner para impresora	4	85.000	340.000
Pendrivel	2	60.000	120.000
Movilidad (Litros de combustible)	300	9.900	2.970.000
Comunicación (Mensual)	5	150.000	750.000
Internet (Mensual)	5	120.000	600.000
Impresión	5	100.000	500.000
Encuadernación	5	130.000	650.000
Difusión	2	800.000	1.600.000
Horas investigador	420	80.000	33.600.000
<b>TOTAL EN MILLONES DE GUARANÍES</b>			<b>41.244.000</b>

### 8.2. Costo indirecto

Item	Unidad	Costo/Unidad	Total
Test del Picito	24	80.000	1.920.000
Costo de revisores y tutores (Horas)	60	200.000	12.000.000
Costos administrativos			5.000.000
<b>TOTAL EN MILLONES DE GUARANÍES</b>			<b>18.920.000</b>