

# Optimización del tiempo de diagnóstico del hipotiroidismo congénito en el Estado de Tabasco, México

Marcela Vela-Amieva,<sup>(1)</sup> Isabel Ibarra-González,<sup>(2)</sup> Gustavo A. Rodríguez-León,<sup>(3)</sup> Guillermina Chablé-Cupil,<sup>(4)</sup> Cecilia Ávila-Guzmán,<sup>(5)</sup> Marcos Evaristo-López,<sup>(6)</sup> Mario A. Maldonado-Solís,<sup>(7)</sup> Felipe Maldonado-Solís<sup>(8)</sup>

*felipemaldonado@tamizalo.com*

## RESUMEN

El tamiz neonatal (TN) para hipotiroidismo congénito (HTC) se realiza en el Estado de Tabasco desde 1989. La prevalencia de HTC registrada en el Estado, de 1989 a 2005 fue de 2.9 casos por 10,000 recién nacidos tamizados, sin embargo, el tiempo total del proceso del tamiz, desde la toma de la muestra, hasta el diagnóstico y el inicio de tratamiento era muy largo (45 días), con una tasa de falla de 4.20 por 10,000. Recientemente se implementó un nuevo programa de tamiz neonatal ampliado integral (TNAI) estatal cuyos objetivos son localizar y confirmar el 100% de los casos sospechosos e iniciar tratamiento de los enfermos antes del mes de vida. Para lograr lo anterior, se desarrolló un sistema integral de toma de muestras de búsqueda de casos sospechosos y de realización de pruebas confirmatorias domiciliarias. Con el nuevo sistema de TNAI, la edad promedio de inicio de tratamiento fue de 19 días, 42% menor que la anteriormente registrada ( $p < 0.0001$ ). La tasa de falla se redujo a cero, y la incidencia de la enfermedad fue de 8.9 por 10,000 recién nacidos.

**Palabras claves:** *hipotiroidismo congénito, tamiz neonatal, prevención, retraso mental, tamiz neonatal ampliado integral.*

## SUMMARY

The newborn screening (NBS) for congenital hypothyroidism

(CH) is performed in the state of Tabasco since 1989. From 1989 to 2005 the registered incidence of CH in the State, was of 2.9 cases per 10,000 screened babies; nevertheless the total time of the screening process, from the sample to the beginning of treatment was very long (45 days), with a failure rate of 4.20 per 10,000 newborns screened. Recently a new NBS program was implemented in Tabasco, with the objectives of localize and confirm the 100% of the suspicious cases, and to initiate treatment of the patients before the month of life. The new screening program includes a strategy of "in home" confirming test. With the new NBS system, the average age of beginning of treatment was of 19 days, 42% minor to the previously registered ( $p < 0.0001$ ), and the failure rate was reduced to zero. The incidence found was 8.9 per 10,000 screened newborns.

**Keywords:** *congenital hypothyroidism, neonatal screening, prevention, mental retardation, extended newborn screening.*

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito primario (HTC) es un problema de salud pública, que ocurre en uno de cada 1,000 o 2,500 recién nacidos.<sup>1</sup> Es ampliamente conocido que las hormonas tiroideas son indispensables para lograr un desarrollo óptimo en los niños, de tal manera que su deficiencia o mal funcionamiento condiciona un importante retraso del desarrollo físico e intelectual.<sup>2,3</sup> La mayoría de los niños con

<sup>(1)</sup> Médica Pediatra. Investigadora del Instituto de Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

<sup>(2)</sup> Maestra en Ciencias. Técnica Académica de la Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría-Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

<sup>(3)</sup> Director del Programa de Seguro Popular, Tabasco.

<sup>(4)</sup> Endocrinóloga Pediatra. Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Villahermosa, Tabasco.

<sup>(5)</sup> Coordinadora del Programa de Tamiz Neonatal, Departamento de Salud Reproductiva de Tabasco.

<sup>(6)</sup> Médico ejecutivo del Laboratorio de Tamiz Ampliado Integral de Químicos Maldonado.

<sup>(7)</sup> Químico Farmaco Biólogo. Director Administrativo del Laboratorio de Tamiz Ampliado Integral de Químicos Maldonado.

<sup>(8)</sup> Químico FÁrmaco Biólogo. Director Operativo del Laboratorio de Tamiz Ampliado Integral de Químicos Maldonado.

HTC parecen normales al momento del nacimiento, y los signos clásicos de la enfermedad (ictericia, fontanela posterior amplia, estreñimiento, hernia umbilical, macroglosia, llanto ronco, entre otros), se hacen evidentes hasta los primeros meses de vida, por lo cual se implementó en todo el mundo, desde la década de los setentas, la búsqueda intencionada de casos asintomáticos dentro de la población de alto riesgo, lo cual ha recibido el nombre de tamiz neonatal.<sup>4</sup> Por otro lado, está ampliamente comprobado que uno de los factores más importantes para evitar las secuelas del hipotiroidismo congénito, es el inicio precoz del tratamiento, y de manera general se considera como temprano, antes de los 30 días de vida del recién nacido,<sup>5</sup> sin embargo, día con día aumentan las evidencias científicas que señalan la necesidad de acortar dicho tiempo, y en el consenso más reciente de la Academia Americana de Pediatría y de la Asociación Americana de Tiroides, se establece como meta ideal de inicio de tratamiento, durante los primeros 15 días de vida.<sup>6</sup>

En México, el tratamiento de los niños con hipotiroidismo congénito que emanan de los programas de tamiz neonatal, todavía no es el óptimo, incluso en lugares en los que se ha establecido como estrategia de ahorro de tiempo la toma de muestra de cordón umbilical y el procesamiento de muestras en laboratorios locales.<sup>7</sup>

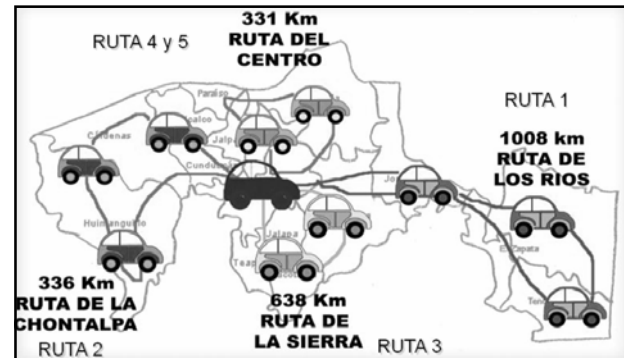
El Tamiz Neonatal (TN) obligatorio en Tabasco inicia en 1998 y en un principio, las muestras de tamiz eran enviadas al Laboratorio Central de Tamiz al Distrito Federal (Instituto Nacional de Pediatría). En 1999, se decidió abrir en Villahermosa un laboratorio estatal de tamiz, mismo que funcionó hasta el 2007. A pesar de contar con el procesamiento de muestras en el laboratorio estatal, el número de niños no localizados y no confirmados con sospecha de hipotiroidismo congénito, era inaceptablemente alto (tasa de falla de  $4.5 \times 10,000$ )<sup>8</sup> y el tiempo de inicio de tratamiento era inadmisiblemente largo (45 días),<sup>9</sup> contraviniendo incluso lo establecido en la normatividad oficial vigente.<sup>10,11</sup> Por lo anterior, el Estado de Tabasco, siguiendo las estrategias descritas en el Plan Nacional de Salud 2007-2012 de protección de la salud de los recién nacidos (Programa de seguro médico “Para una nueva generación”),<sup>12</sup> y fomentando la participación activa de la sociedad organizada y de la industria en el mejoramiento de la salud, implementó un nuevo programa de tamiz neonatal ampliado integral (TNAI) con un esquema de participación mixta (servicio subrogado), mismo que ahora se encarga del procesamiento de muestras, localización y confirmación a domicilio de los casos, para conducirlos a tiempo con los médicos tratantes especializados (endocrinólogo pediatra), con el beneficio adicional de que simultáneamente al HTC, detecta otras 66 enfermedades congénitas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, utilizando la información de los registros anuales acumulados reportados por el Departamento de Salud Reproductiva del Estado de Tabasco, comparando dicha información con la obtenida por el nuevo TNAI.

Dentro de la nueva estrategia, se establecieron las siguientes rutas logísticas de recolección de muestras, localización de casos sospechosos y realización de pruebas confirmatorias a domicilio: Ruta 1: de los Ríos, Ruta 2: de la Chontalpa, Ruta 3: de la Sierra, y Rutas 4 y 5: del Centro (figura 1).

**FIGURA 1.** Rutas logísticas de recolección de muestras, localización de casos sospechosos y realización de pruebas confirmatorias a domicilio.



El TNAI se les practicó a 41,542 niños nacidos en las Unidades Médicas de la Secretaría de Salud de Tabasco, desde septiembre de 2007, hasta septiembre del 2008. A cada niño se le recolectaron en papel filtro 5 gotas de sangre del talón, después de las 48 horas después del nacimiento. A todas las muestras se les cuantificó la hormona estimulante de la tiroides (TSH), mediante método fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto comercial (Delfia® de Perkin-Elmer Life and Analytical Sciences, Turku, Finlandia), siguiendo las instrucciones convencionales del fabricante, y utilizando como control de calidad externo al programa PEEC de Argentina (13) y el CDC de Atlanta.<sup>14</sup> Aquellas que resultaron inicialmente positivas (TSH mayor de 10 UI/ml), se les determinó la hormona tiroxina (T4) con estuches comerciales de la misma marca anteriormente mencionada, y todas las muestras con valores de TSH mayores de 10 UI/ml y con T4 menor de 9 UI/ml, fueron consideradas sospechosas, por lo que se procedió a su notificación oficial al Departamento de Salud Reproductiva y a la localización inmediata del recién nacido. Todas las localizaciones fueron realizadas por personal médico especialmente capacitado en la comunicación del caso a los padres, la atención clínica del niño en la extracción de sangre para estudio confirmatorio

**ARTICULO ORIGINAL**

(perfil tiroideo completo), así como en el llenado de formatos de datos clínicos-demográficos. Se definió como caso falso positivo, a los niños sospechosos cuyas pruebas confirmatorias resultaron normales. Se definió como caso verdadero, a aquellos sospechosos cuyas pruebas confirmatorias resultaron anormales. El traslado de los pacientes hacia el médico tratante (endocrinólogo pediatra), lo realizó el mismo operador médico, que también anotó la fecha de inicio de tratamiento implementado por el pediatra endocrinólogo. Se midió el tiempo total del proceso, desde la toma de la muestra, hasta el inicio del tratamiento, en días. La tasa de falla se calculó mediante la siguiente fórmula: ((niños no localizados + niños no confirmados) / número total de tamizados) x 10,000.<sup>8</sup> Se utilizó estadística descriptiva básica y prueba “t” de Student.

**RESULTADOS**

En la Gráfica 1, se muestra el número de muestras obtenidas del cordón umbilical al inicio del nuevo programa, y el cambio hacia la toma de dichas muestras del talón del recién nacido. De los 41,542 niños a los que se les practicó el TNAI se detectaron 44 niños sospechosos, mismos que se localizaron en su totalidad para la realización de pruebas confirmatorias. Siete casos tuvieron perfiles tiroideos normales, por lo que se clasificaron como falsos positivos y se dieron de alta, y los otros 37 fueron catalogados como casos verdaderos de HTC, iniciándose tratamiento sustitutivo con L-tiroxina a una dosis de 10-15 mcg/kg/día. En el Cuadro 1 se muestran los resultados del programa de tamiz (septiembre de 2007 a septiembre de 2008), y se comparan con los datos históricos documentados en el Estado de Tabasco. De los 37 casos confirmados, 27 fueron del sexo femenino (74%) y 10 masculinos (26%). Una niña presentó además del HTC, malformaciones congénitas diversas tales como cataratas bilaterales y dismorfias, y un niño presentó también hemangioma en el hemitórax derecho. En el Cuadro 2 se desglosan las edades a las cuales los niños con HTC iniciaron tratamiento sustitutivo con L-

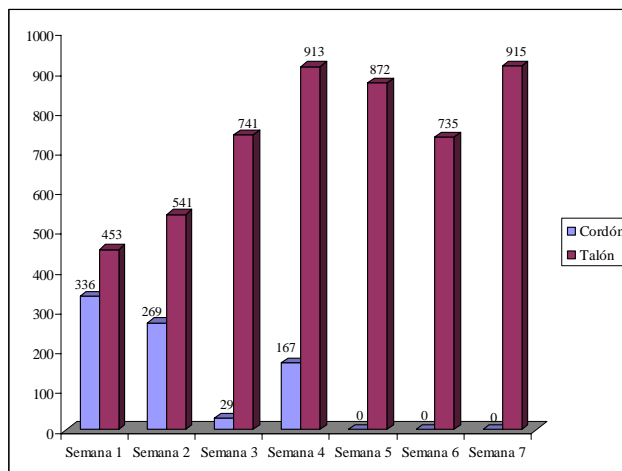
tiroxina, siendo 19 días la edad promedio de inicio de dicho tratamiento.

En la Figura 2, se muestra la distribución geográfica de los casos confirmados de HTC.

**DISCUSIÓN**

La nueva estrategia que se ha implementado, con una planeación cuidadosa de las rutas logísticas del tamiz, y con la innovación de la toma a domicilio de las muestras sospechosas para confirmación diagnóstica, ha mejorado de manera sustancial la calidad de la detección del HTC en Tabasco, puesto que ha logrado reducir significativamente el tiempo en el que se realiza el tamiz neonatal, desde su toma hasta la instalación del tratamiento. Nuestros resultados señalan que el 87% de los casos de HTC iniciaron tratamiento antes de los 30 días de vida, tal como recomienda la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, sin embargo, únicamente el 46% de ellos inició tratamiento antes de los 15

**GRÁFICA 1.** Transición del número de muestras obtenidas del cordón y del talón de los recién nacidos, iniciando en la primera semana de septiembre y del 2007.



**CUADRO 1.** Comparación de los resultados del programa del Tamiz Neonatal de Tabasco, en dos periodos distintos.

Resultados del tamiz neonatal en Tabasco	RN tamizados	Casos de HTC	Tasa por 10,000 RN	Tasa de falla por 10,000 RN.	Edad (en días) al momento del inicio del tratamiento
Enero 1989-agosto 2007*	177,493	53	2.99	4.20	45
Septiembre 2007 a septiembre de 2008**	41,542	37	8.9 p<0.001	0	19 p<0.0001

Fuente: \*Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva.

\*\*Departamento de Salud Reproductiva de Tabasco-Tamiz Ampliado Químicos Maldonado.

días de vida (Cuadro 2), como recomiendan la Academia Americana de Pediatría y otros consensos internacionales,<sup>5,6</sup> por lo que hay que seguir perfeccionando el sistema para lograr alcanzar estos estándares internacionales. La reducción del tiempo de inicio de tratamiento es resultado de un trabajo en equipo coordinado y eficiente, que cuenta con un programa de capacitación continua para enfermeras y médicos que toman las muestras, así como un servicio integrado que transporta y procesa las muestras y que localiza de manera expedita a los sospechosos, y no a una reducción en la edad de la toma de la muestra (muestra de cordón). Desde que inició el nuevo programa de TNAI, se hizo la transición de toma de muestra de cordón umbilical (primeros 15 minutos de vida del RN), a muestras recolectadas después de las 48 horas de vida (Gráfica 1). Este cambio obedeció, entre otras cosas, a la necesidad de contar con muestras técnicamente óptimas para el procesamiento tanto de TSH y T4 (6), como de las otras enfermedades metabólicas que detecta el TNAI.<sup>14,15</sup> Adicionalmente, la transición de muestras obtenidas del cordón a las obtenidas después de las 48 horas, ha permitido reducir de manera importante los falsos positivos, que anteriormente llegaban a más de 100 por año, y ahora en 13 meses únicamente hemos documentado 7 casos. La importancia de la reducción de los falsos positivos, va más allá del costo económico, puesto que tiene repercusión en el número de familias a las cuales se les notifica el caso sospechoso, hecho que es generador de angustia.<sup>16</sup>

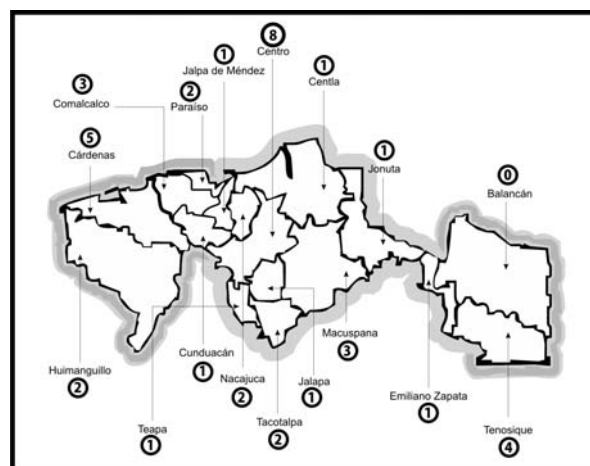
**CUADRO 2.** Edad en la que los recién nacidos con HTC iniciaron tratamiento sustitutivo con L-tiroxina.

Edad de inicio de tratamiento	Número de casos N=37	Porcentaje
Antes del día 15 de vida	17	46%
Descripción del día 15 y antes del día 30 de vida	15	41%
Después del día 30 de vida	5	13%
Niños que iniciaron tratamiento y están en seguimiento	37	100%

Llama la atención la alta incidencia de HTC encontrada en el estado de Tabasco (8.9 casos por cada 10,000 RN tamizados), y cuyas causas, ya sean genéticas<sup>17</sup> o ambientales<sup>17-19</sup> o ambas, deben ser investigadas. Hasta el momento los casos de HTC han estado distribuidos de manera uniforme en todos los municipios del Estado, no observándose alguna

predominancia en alguna región en especial (Figura 2). Al igual que en otras series descritas en la literatura, los casos de HTC en el Estado de Tabasco ocurren predominantemente en las niñas (3:1), fenómeno que hasta el momento no tiene una explicación precisa.<sup>20</sup>

**FIGURA 2.** Mapa de la distribución geográfica de los casos de HTC en Tabasco.



**CONCLUSIÓN**

El nuevo sistema de TNAI, ha optimizado la detección del hipotiroidismo congénito, puesto que ha logrado reducir la edad promedio de inicio de tratamiento, siendo en promedio, 42% menor que la anteriormente registrada ( $p < 0.0001$ ), y la tasa de falla se redujo a cero, lo que significa que todos los sospechosos fueron localizados y confirmados.

**AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a la Lic. Nadala Gil, a las químicas Claudia Moreno Graciano, Patricia Martínez Cruz, Elena Villegas Carrasco, Nidia Figueroa y Thelma Rosique, y a los técnicos Ricardo Bañuelos Muñoz, Eduardo Zetina López, Carlos Campos Lanestosa, José Abraham Torres Paz, Irving Martínez Ramírez, Arturo Sánchez y Jesús León.

**REFERENCIAS**

- Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007;91(3):268-277.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U25-37.

3. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives, *Horm Res* 1997; 48: 51.
4. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4332-4324.
5. Rovet JR, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism, *Pediatrics* 2000; 105: 515-522.
6. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117(6):2290-2303.
7. Quintana Vargas S, Ramírez Barba EJ, Lara Lona E, Rojas Hernández R, Anda Marmolejo M, Reynoso B, et al. Estrategias para optimizar tiempo en el diagnóstico oportuno de hipotiroidismo congénito mediante tamiz neonatal. *Calimed* 2005; 11(2): 236-245.
8. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex* 2004;46:141-148.
9. Rodríguez-León G, Del Angel Assad JN, Ramos-García M, de la Cruz Arias M L, Mejía Zapata L. Factores que influyen en el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno en el hipotiroidismo congénito. *Arch Invest Pediatr Méx* 1999; 2(7):19.24.
10. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana-007-SSA2-1993, para la Atención a la Mujer Durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del RN, Criterios y Procedimientos para la Prestación del Servicio. México, DF. Diario Oficial de la Federación; viernes 6 de enero de 1995.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación; viernes 28 de febrero de 2003.
12. Plan Nacional de Desarrollo, México 2007-2012. Eje 3. Igualdad de Oportunidades. 3.2 Salud. Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos, Presidencia de la República, 2007; pp 160-175.
13. Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) de Argentina. Fundación Bioquímica Argentina, 2007.
14. Newborn Screening Quality Assurance & Quality Proficiency Program; Centers for Disease Control and Prevention CDC; Atlanta, 2007.
15. National Committee of Clinical Laboratory Standards. Blood collection on filter paper for neonatal screening program. Approved standard. 3d ed. NCCLS publication LA4-A3. Villanova (PA), 2006.
16. Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inher Metab Dis* 2006;29(5):677-82.
17. Djemli A, Van Vliet G, Delvin E. Congenital hypothyroidism: from Paracelsus to molecular diagnosis. *Clinical Biochemistry* 2006; 39:511-18.
18. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J. Med Genet* 2005; 42(5): 379-389.
19. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008; 372:1251-62.
20. Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G A Search for the Possible Molecular Mechanisms of Thyroid Dysgenesis: Sex Ratios and Associated Malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84 (7): 2502-6.