

# Prevalencia de Hipotiroidismo Congénito en Sinaloa Dentro del Programa de Tamiz Neonatal

GARCÍA-GASTÉLUM M<sup>1</sup>, ALEJO-ARMENTA LN<sup>2</sup>, DAUTT-LEYVA JG<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la prevalencia del hipotiroidismo congénito en recién nacidos (RN) en Sinaloa. **Material y Métodos:** Estudio transversal, se cuantificó la hormona estimulante de la tiroides en 25, 227 muestras de cordón umbilical o talón, recolectadas en papel filtro, de enero a diciembre de 2006. Los puntos de corte de TSH de 9 a 10.9  $\mu$ UI/mL y  $\geq$  de 11  $\mu$ UI/mL fueron indeterminadas y sospechosas en muestras de talón; de 13.5 a 16.4  $\mu$ UI/mL y  $\geq$  de 16.5  $\mu$ UI/mL fueron indeterminadas y sospechosas en muestras de cordón umbilical. Dichas muestras fueron notificadas para realizar perfil tiroideo, si resultaron positivos confirmaron al hipotiroidismo congénito, registrándose datos clínicos para su valoración y tratamiento. Se utilizó estadística descriptiva. **Resultados:** La prevalencia encontrada fue 1 en 1,146 RN (8.276:10,000 RN), predominando el género femenino (59.01%). En 73 sospechosos (33%) no se realizó perfil tiroideo por no localización o migración. Tasa de falla en cobertura de 28.93: 10, 000. De los RN 11.13% presentaron sobrepeso. **Conclusiones:** Se confirma que la prevalencia de este padecimiento en Sinaloa está por arriba de la media nacional en más del doble con respecto al registro del año 2004. La determinación de la prevalencia de hipotiroidismo congénito en Sinaloa comprobó la efectividad de la organización sectorial en salud para el tamiz neonatal y la validez de técnicas de TSH para los dos tipos de muestra. Los niños no localizados conforman la tercera parte de casos sospechosos, por lo que deberán establecerse estrategias de intervención para localizar y atender en etapa temprana a los niños con hipotiroidismo.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo congénito; tamiz neonatal; defectos al nacimiento; retraso mental; prevención; Sinaloa.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the prevalence of congenital hypothyroidism in newborns in Sinaloa. **Material and Methods:** Cross sectional study, we quantified the Thyroid Stimulating Hormone in 25, 227 samples of umbilical cord or heel, collected on filter paper, from January to December 2006. The TSH cutoffs of 9 to 10.9 mUI / mL and  $\geq$  11-mUI / mL were indeterminate and suspicious heel samples, from 13.5 to 16.4 mUI / mL and  $\geq$  16.5 mUI / mL were indeterminate and suspicious samples of umbilical cord. These samples were reported for thyroid profile, if confirmed positive to congenital hypothyroidism, clinical data were recorded for evaluation and treatment of the newborn. Descriptive statistics were used. **Results:** The prevalence was 1 in 1,146 newborn (8.276: 10,000), predominantly females (59.01%). In 73 suspects (33%) thyroid profile was not performed due to non-locality or migration. Failure coverage rate of 28.93: 10, 000; 11.13% of newborns were overweight. **Conclusions:** We confirmed that the prevalence of this condition in Sinaloa is above the national average by more than double the reported in 2004. Determining the prevalence of congenital hypothyroidism in Sinaloa proved the effectiveness of the health sector organization for neonatal screening and the validity of TSH techniques for both

<sup>1</sup>Química-Farmacéutico-Bióloga adscrita al Laboratorio Estatal de Tamiz Neonatal, Servicios de Salud de Sinaloa. <sup>2</sup>Autor correspondiente, Profesor de la Maestría en Salud, Seguridad e Higiene Laboral Sustentable, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. <sup>3</sup>Jefe de Pediatría del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum", Prof. Titular de Especialidad de Pediatría Médica de Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa

Enviar correspondencia, observaciones y sugerencias al Dr. Luis Nabor Alejo Armenta al Departamento de Investigación del Hospital General de Culiacán, "Dr. Bernardo J. Gastélum". Correo electrónico luis\_nabor@yahoo.com.

Artículo recibido el 20 de marzo de 2012

Artículo aceptado para publicación 16 de abril de 2012

Este artículo podrá ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y en [www.hgculiacan.com](http://www.hgculiacan.com)

types of sample. Nearly a third of suspected cases were not located, so intervention strategies should be established to identify and address early stage children with hypothyroidism.

**Keywords:** congenital hypothyroidism, neonatal screening, birth defects, mental retardation, prevention, Sinaloa

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) constituye una enfermedad que se presenta en recién nacidos (RN), se caracteriza por la ausencia, falta de desarrollo o destrucción de la glándula tiroidea, falta de estimulación de la glándula por la pituitaria y/o síntesis defectuosa o anormal de las hormonas tiroideas, produciendo una disminución de la actividad biológica de estas a nivel tisular en los primeros días de la vida. El tamiz neonatal es un procedimiento para descubrir en recién nacidos, aparentemente sanos, una enfermedad metabólica antes de que se manifieste y que con el tiempo ocasione daños graves e irreversibles.<sup>1</sup> Con el tamiz neonatal se logra establecer programas masivos de detección temprana de HC como un acto de medicina preventiva dentro de la salud pública mundial.<sup>2</sup>

Los programas de tamizaje para HC realizados alrededor del mundo han obtenido resultados que dan una perspectiva de prevalencia del padecimiento de 1 en 2000–3000 RN, y más frecuente en el género femenino que en el masculino en una razón 2:1.<sup>3,4</sup> En Estados Unidos se da una prevalencia de 1 en 3,600 RN, España 1 en 2,468 y Japón con 1 en 7,700 RN. En México en un periodo de dos años la Secretaría de Salud estimó en 2004 una prevalencia nacional para HC de 1 en 2,417, siendo Quintana Roo el estado con mayor prevalencia (1: 1,230 RN) y Sinaloa con la mínima (1: 16,120 RN). La explicación a las diferencias entre cada región en sus registros de epidemiología está relacionada con los trastornos en la deficiencia de yodo, más que con las características étnicas poblacionales.<sup>2</sup>

Entre los antecedentes que sugieren una mayor predisposición a este padecimiento, se encuentran: a) vivir en zona con carencia de yodo, b) enfermedad tiroidea autoinmune materna, c) antecedente familiar de dishormonogénesis, d) uso de yodo y drogas anti tiroideas durante el embarazo, e) consumo de alimentos bociógenos.<sup>5</sup> El hipotiroidismo congénito es causado por malformaciones de la glándula (defectos en su desarrollo embriológico: 85% de los casos a las disgenesias tiroideas, incluyéndose la agenesia, la hipoplasia y la ectopia) o por defectos en la síntesis hormonal (dishormonogénesis y son las alteraciones en la organificación del yodo).<sup>6</sup> En la última década se han identificado mutaciones en los genes involucrados en la ontogenia de la tiroidea y la mayoría para la síntesis de hormonas: almacenamiento, secreción, distribución o utilización. Encontrándose alteraciones en los tres principales factores de transcripción implicados en la génesis de la glándula tiroidea: NKX2.1, FOXE1, PAX-8 y GSx.<sup>7</sup>

Anteriormente, las muestras para la detección de HC eran enviadas a Instituto Nacional de Pediatría, situación que demoraba la identificación y localización de casos, a la vez que la información de casos confirmados no se reflejaba en la

estadística nacional. Actualmente el programa se ejecuta totalmente en Sinaloa, por lo que el proceso que culmina en la confirmación y tratamiento de casos.

Aunque ya se han realizado estudios epidemiológicos en México para HC, el objetivo del presente trabajo es demostrar que la prevalencia de HC es mayor que la propuesta por el Instituto Nacional de Pediatría para la entidad.

## METODOLOGÍA

Es un estudio transversal retrospectivo, se incluyeron 25,227 muestras de sangre de RN pertenecientes a la cobertura de la Secretaría de Salud del estado de Sinaloa, el periodo de estudio fue de enero a diciembre del 2006 en razón al inicio de funciones del laboratorio Estatal de Tamiz Neonatal. Las muestras se obtuvieron mediante la extracción de 300µL de sangre de cordón umbilical dentro de los primeros 15 minutos de vida extrauterina o en talón después de las 48 horas de vida y hasta los primeros 15 días. La sangre se colocó en papel filtro Whatman 903 (tarjeta de Guthrie), de acuerdo con las técnicas internacionalmente aceptadas,<sup>8,9</sup> depositando una gota en cada uno de los círculos marcados. Se llenó el formato de datos y se envió al Laboratorio Estatal de Tamiz Neonatal para su evaluación y procesamiento bioquímico, que consistió en la cuantificación de la hormona estimulante de la tiroidea (TSH), por el método de enzimo-inmuno-análisis (EIA) de intercalación. Se utilizaron controles de calidad externos para la validación de dicho método, provistos por el Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de Argentina.

Los Servicios de Salud de Sinaloa dividen los 18 municipios de la entidad en 6 jurisdicciones. (**Cuadro 1**) De acuerdo con esta distribución las actividades organizativas, enlace y coordinación de esfuerzos se establecen con el fin de optimizar los recursos y lograr mayor eficiencia.

**Cuadro 1.** Conformación de los municipios en jurisdicciones de los Servicios de Salud de Sinaloa

Jurisdicción de Sinaloa	Municipios comprendidos
Jurisdicción I	Ahome, Choix y El Fuerte.
Jurisdicción II	Guasave, Sinaloa de Leyva.
Jurisdicción III	Angostura, Guamúchil y Mocorito.
Jurisdicción IV	Badiraguato, Cósala, Culiacán, Elota y Navolato.
Jurisdicción V	Concordia, Mazatlán y San Ignacio.
Jurisdicción VI	Escuinapa y El Rosario.

**Fuente:** Servicios de Salud de Sinaloa.

El cálculo de resultados se inició con el uso de una curva logística de 6 parámetros como estándar y 2 parámetros como controles, pero debido a una falla en la curva en los estándares 2 y 4 se estableció un nuevo protocolo, utilizando solamente los estándares 1,3,5 y 6, y 4 controles (2 A y 2 B). Para establecer que la corrida de las muestras fue satisfactoria, se observan que los

valores de los controles incluidos dentro del Kit de reactivos se encuentren dentro del rango establecido. El factor de conversión de  $\mu\text{UI/mL}$  de sangre completa en  $\mu\text{UI/mL}$  de suero es de 2.22. En el transcurso del año de tamizaje se manejaron 3 lotes diferentes, por lo que se modificó en 3 ocasiones el protocolo, estableciendo los valores de referencia para los estándares y controles que correspondían según su número de lote. (Cuadro 2)

**Cuadro 2.** Estándares y controles de trabajo utilizados en 2008

ESTÁNDAR: $\mu\text{UI/mL}$	MES			
	Enero	Febrero-Abril Mayo, Junio	Agosto, Septiembre Octubre, Nov-Dic	
	LOTE:			
	813	898	863	
S1	0.35	0.10	2.17	
S2	3.97	5.60	6.80	
S3	11.39	11.55	9.46	
S4	26.09	20.33	18.75	
S5	40.82	45.40	35.57	
S6	40.82	64.30	71.80	
CONTROL				
A	MEDIA	6.90	10.81	8.0
	RANGO	3.78-10.02	7.93-13.69	6.14-9.26
B	MEDIA	34.76	34.28	29.08
	RANGO	25.8-43.72	30.85-37.71	20.78-37.38

Fuente: Laboratorio Estatal de Tamiz Neonatal con base en datos del fabricante y valoración en laboratorio.

Como punto de corte se estableció una clasificación en donde los valores de TSH menores o iguales a  $8.9 \mu\text{UI/mL}$  fueron considerados normales, de  $9$  a  $10.9 \mu\text{UI/mL}$  como un rango indeterminado y mayor o igual que  $11 \mu\text{UI/mL}$  como sospechoso a muestras provenientes de talón. Valor menor o igual que  $13.4 \mu\text{UI/mL}$  como normal, de  $13.5$  a  $16.4 \mu\text{UI/mL}$  como indeterminado y mayor o igual a  $16.5 \mu\text{UI/mL}$  como sospechoso para muestras obtenidas de cordón umbilical. Los casos indeterminados y sospechosos fueron notificados al Departamento de Salud Reproductiva para su localización y confirmación mediante perfil tiroideo mediante el análisis en suero de TSH y T4 libre, considerándose CASO POSITIVO cuando la TSH se encuentre por arriba de  $4.7 \mu\text{UI/mL}$  y la T4L normal o por debajo de los  $0.8 \text{ ng/dl}$ .

Cuando los casos fueron positivos el RN se registró como caso confirmado de HC, cuando los resultados de perfil tiroideo fueron negativos el RN se considero como falso positivo. Se definió como caso no confirmado a todo aquel caso indeterminado o sospechoso que, a pesar de haber sido localizado, no se le pudo realizar el perfil tiroideo. Se consideraron casos no localizados a todos aquellos casos indeterminados o sospechosos que no pudieron ser ubicados para su confirmación. Toda la información logística obtenida de los reportes emitidos por el Departamento de Salud Reproductiva al laboratorio de Tamiz Neonatal, fueron ingresados en una base de datos. La prevalencia de HC se calculó como el número de casos confirmados durante el periodo comprendido de enero a diciembre de 2006 sobre el número total de RN tamizados adecuadamente en dicho

periodo multiplicado por 10 000.<sup>10</sup>

$$\text{Tasa de prevalencia} = \frac{\text{Total de casos confirmados}}{\text{Total de tamizados adecuados}} \times 10\,000$$

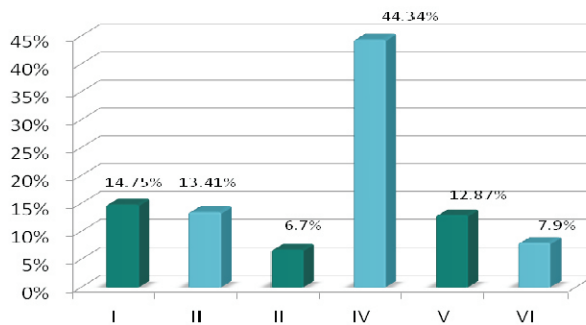
La tasa de falla (estimación del número de casos perdidos) se obtuvo mediante la fórmula:

$$\text{Tasa de falla} = \frac{\text{no confirmados} + \text{no localizados}}{\text{Total de tamizados adecuado}} \times 10\,000$$

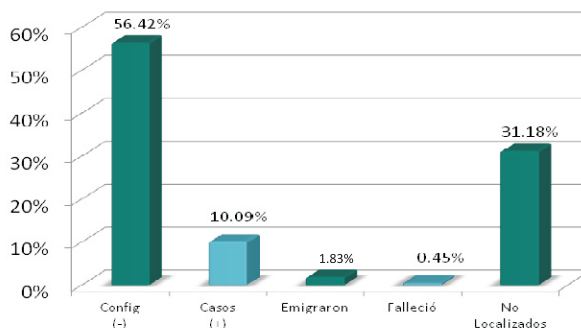
Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva estándar, las variables categóricas se reportaron en proporciones; para el análisis de regresión logística se utilizará el programa MedCalc.

## RESULTADOS

Se recibieron 25,774 muestras provenientes de las 6 jurisdicciones del estado de Sinaloa (Figura 1), de las cuales se trabajaron el 97.87% de las muestras, el 2.12% restante fueron rechazadas debido a que no cumplieron con los criterios para ser procesada, debido a que presentaron algunos de los siguientes problemas: papel filtro sobresaturado de sangre, gotas de sangre insuficiente, falla en la elución (extracción y liberación de la sangre del medio sólido, en este caso el papel de algodón, que la ha absorbido), estar rayada o desgastada que puede indicar que fue aplicada con un capilar, exhiba anillos de suero que indique contacto con alcohol o cualquier tipo de dilución y contenga coágulos.



**Figura 1.** Corte transversal a nivel tiroideo, con presencia de imagen hiperdensa en lóbulo izquierdo



**Figura 2.** Seguimiento a casos indeterminados y sospechosos

Fuente: Laboratorio Estatal de Tamiz Neonatal, Servicios de Salud de Sinaloa.

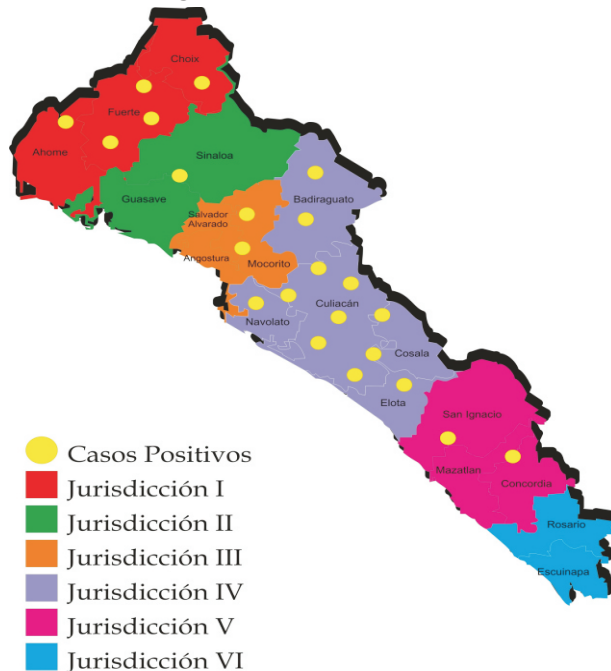
De los 25, 227 RN a los que se le realizó la prueba para la detección oportuna de HC por tamiz neonatal, el 61.71% (15, 568) de las muestras fueron de cordón umbilical y

38.28% (9, 659) de talón.

Se encontraron 218 casos indeterminados y sospechosos con valores elevados según nuestro punto de corte. Las pruebas confirmatorias se realizaron únicamente en 145 (66.51%), los 73 (33.46%) casos restantes no pudieron ser confirmados debido a diversos motivos entre los que destacan la no localización en 68 casos, migración en 4 casos y un fallecimiento del neonato. (Figura 2)

Se detectaron 22 casos con HC, que corresponden al 10.09% de el total de muestras indeterminadas y sospechosas, la mayoría de estos casos con 12 (54.54%) se ubicaron en la Jurisdicción IV, y de estas 63.63% fueron tomadas de cordón umbilical. De los casos confirmados de HC 13 (59.01%) fueron femeninos y 9 (40.90%) masculinos. Este estudio tuvo una sensibilidad del 95.65%, especificidad del 99.51%, y una tasa de falla del 28.93%.

Se observó variabilidad en la prevalencia de HC en las diferentes jurisdicciones, dicha distribución geográfica en el estado de HC. (Figura 3)



**Figura 3.** Distribución de casos positivos de HC por Jurisdicciones, 2006  
Fuente: Laboratorio Estatal de tamiz Neonatal, Servicios de Salud de Sinaloa

## DISCUSIÓN

La prevalencia de HC en Sinaloa durante el periodo de enero a diciembre del 2006, según los resultados de este estudio fue de 1 en 1,146 RNV (igual a 8.726:10,000 RNV). Este resultado se encuentra por arriba de la prevalencia estimada nacional, 1 en 2,426 RNV.<sup>2</sup>

La mayoría de las muestras tamizadas fueron tomadas del cordón umbilical (61.71%), los mejores resultados son en muestras obtenidas por talón como lo demuestran diferentes estudios internacionales, como en esta investigación hay poca diferencia, en el cual existe una sensibilidad de 88.8% y

especificidad de 99.75% de las muestras obtenidas por talón en relación a la sensibilidad de 93.3% y especificidad de 99.3% en las muestras obtenidas de cordón. A pesar de lo anterior, todavía no existe un cambio publicado a la norma oficial mexicana (NOM-007-SSA2-1993) para la indicación exclusiva de la toma de talón.

En los 25,227 RN tamizados se detectaron 218 muestras consideradas sospechosas para HC por encontrarse dentro de los rangos de inclusión, sin embargo para la confirmación mediante perfil tiroideo en suero solo fue posible realizarse en 145 casos. En los restantes 73 casos no fue posible su confirmación por diferentes razones, entre las más frecuente fueron la no localización y la emigración.

De los 145 casos sospechosos se confirmó que en 22 niños existía hipotiroidismo congénito, lo que representa una prevalencia de 1 en 1,146 RNV. Siendo la jurisdicción sanitaria IV la que presentó el mayor número de casos, teniendo al municipio de Culaicán la mayor prevalencia. Los datos encontrados en nuestro estudio revelan que Sinaloa tiene una alta tasa de prevalencia de Hipotiroidismo Congénito, muy por arriba de la media nacional. Prevalencia semejante a la reportada por Dautt y col. (2004) de 1.7: 1000 RNV, investigación también realizada en el HGC.<sup>11</sup> Aunque la mayoría de los casos sospechosos fueron localizados, un 33% de los casos no se les ubicó por diferentes razones, lo que indica una tasa de falla de 28.93: 10,000. Traducir esta tasa de falla, es hablar de posibles casos de hipotiroidismo congénito que no fueron detectados por un defecto sistemático estatal del programa de salud.

En relación con las variables de edad de la madre, edad gestacional y peso del RN, no encontramos asociación aparente con la enfermedad. Es interesante hacer notar que el 11.13% del universo de los niños tamizados presentan sobrepeso y algún grado de obesidad, considerando el rango de peso = 4,000 gramos para esta determinación.

A pesar de que la mejoría ha sido notable en el programa estatal de tamiz neonatal por parte de los SSS, de acuerdo a nuestros datos dicho programa presenta contrastes en la cobertura, prevalencia y tasas de falla, por lo que la información del presente trabajo es útil para diseñar estrategias de abordaje específicas por municipio y/o jurisdicción sanitaria, además de que permite tener un panorama epidemiológico del padecimiento para establecer prioridades en la operatividad del programa de tamiz neonatal de nuestro estado.

## CONCLUSIONES

El hipotiroidismo congénito presentó una prevalencia de 1: 1,146 recién nacidos, con predominio femenino (59.01%). Se confirma la sospecha de que la prevalencia de este padecimiento en el estado de Sinaloa es mayor a la media nacional de 1: 2,426 recién nacidos, siendo más del el doble de la reportada en nuestro país en el año 2004, pues representa 2.12 veces ese valor. Con la determinación de la prevalencia real de hipotiroidismo congénito en Sinaloa se comprobó también la efectividad de la organización sectorial en salud para el tamiz neonatal y la validez de las técnicas de TSH para los dos tipos de muestra. La suma de todas las actividades encaminadas al tamiz neonatal, en particular los esfuerzos de seguimientos puntual de los sospechosos y confirmados, además del tratamiento

médico adecuado de los síntomas y signos encontrados en cada caso particular de hipotiroidismo, representa el mejoramiento sustancial de la calidad de vida de los niños y sus familias. En un altísimo porcentaje, se ha logrado revertir los efectos del hipotiroidismo en los niños. Debido a que los niños no

localizados conforman la tercera parte de casos sospechosos, deberán establecerse estrategias de intervención que permitan localizar y atender de ser posible en etapa temprana a la totalidad de niños con hipotiroidismo.

## Referencias

1. Barba Evia JR. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin.* 2004;51(3): 130-144
2. 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 (2):141-148.
3. Toublanc JE. Comparision of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res.* 1992; 38:230-235.
4. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105 Suppl 4:19-23.
5. Cattani Ortega A. Trastornos tiroideos en el niño y el adolescente. *Bol Esc Med* 2000;29(3):141-145.
6. Park SM, Chatterje VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005; 42(5): 379-89.
7. Pinzón-Serrano E, Morán-Barroso V, Coyote-Estrada N. Bases moleculares del hipotiroidismo congénito. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* .2006; 63(5): 332-350
8. Kremer RD. Filter paper in clinical diagnostic screening. *Clin Lab Prod.*1982;10:21-25.
9. Therrell BL, Panny SR, Davidson A, Eckman JR, Hannon WH, Henson MA et al. US. Newborn Screening System Guidelines: Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. Prepared by the CORN Newborn Screening Committee, Council of Regional Networks for Genetic Services. *Screening.* 1992; 1:135-147.
10. Elandt-Johnson RC. Definition of rates: Some remarks on their use and misuse. *Am J Epidemiol.* 1975; 102(4) :267-271.
11. Dautt-Leyva, JG y col. Prevalencia de casos con TSH elevada en Tamiz Metabólico Neonatal en HGC Boletín Médico - Facultad de Medicina UAS. 2004; 1(4):11-15