

Detección serológica directa de hipotiroidismo congénito vs. método del papel filtro

Direct serological detection of congenital hypothyroidism vs. filter paper method

Ada Armaza Céspedes^{1,a}, Marcos Medina Bustos^{1,b}, Tayita Ugarte Cuba^{2,c}, Ximena Gómez Paz^{3,d}
Ivonne Condori A.^{4,e}, Alison Castellón D.^{4,e}, Betty Mendez E.^{4,e}, Maria Benavidez R.^{4,e}

Resumen

Objetivos: demostrar la utilidad del método serológico directo para detección de hipotiroidismo congénito. **Métodos:** es un estudio transversal, comparativo; destinado a comparar la capacidad diagnóstica de la técnica del papel filtro con la detección serológica directa de TSH neonatal en el mismo grupo de neonatos examinados. Se incluyó a 202 Recién Nacidos sanos del Hospital Materno Infantil Cochabamba, entre las 48 hrs. y los 21 días de vida; en el primer trimestre del año 2014. El análisis estadístico se realizó comparando las curvas de sensibilidad y especificidad con el Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor), del paquete estadístico especializado MedCalc, versión 12.7. El análisis descriptivo se realizó con el paquete estadístico SPSS-IBM STADISTIC, versión 19. **Resultados:** ambas técnicas mostraron sensibilidad y especificidad altas, con un área bajo la curva de ambas, cercana a 0.972 (ROC), IC 0,941 - 0,989, al 95%. **Conclusiones:** ambas técnicas demostraron ser eficientes en la pesquisa diagnóstica de hipotiroidismo congénito. **Palabras claves:** hipotiroidismo congénito; quimioluminiscencia; inmunofluorometría.

Abstract

Objectives: to demonstrate the usefulness of direct serological method for direct detection of congenital hypothyroidism. **Methods:** a cross-sectional comparative study; for comparing the diagnostic performance of the technique of filter paper with the direct serological detection of neonatal TSH in the same group of infants examined. The study included 202 healthy newborns Hospital Materno Infantil Cochabamba, between 48 hrs. and 21 days of life; in the first quarter of 2014. The statistical analysis was performed comparing the curves of sensitivity and specificity with the Receiver Operating Characteristic (Receiver Operating Characteristic), specialized MedCalc statistical package, version 12.7. The descriptive analysis was performed using SPSS-IBM STADISTIC, version 19. **Results:** both techniques showed high sensitivity and specificity, with an area under the curve both close to 0.972 (ROC) IC 0.941 to 0.989, 95 %. **Conclusions:** both techniques proved effective in the diagnostic screening for congenital hypothyroidism.

Keywords: congenital hypothyroidism; chemiluminescence; immunofluorometry.

Es un hecho conocido que las técnicas de cribado universal para detección de enfermedades congénitas, en el marco de Programas Nacionales complejos y bien implementados, ha demostrado su eficacia en todos los países que las aplican. En Latinoamérica, sólo Bolivia, Paraguay y Haití no tienen desarrollado un programa de cribado universal de patologías congénitas. En Bolivia, se efectúan los exámenes de laboratorio únicamente a demanda del médico o ante sospecha clínica, en algunos servicios dependientes de la seguridad social privada. Un único reporte realizado en la ciudad de La Paz, publicado el año 2 000; señala una frecuencia de 11: 23 408; lo que implicaría una incidencia 15 veces más elevada que en la mayoría de las series publicadas. Es decir que mientras la

mayor parte de estudios latinoamericanos, muestran una frecuencia de 3 casos por cada 10 000 habitantes; en Bolivia el número de casos sería de 47 por cada 10 000 habitantes.

Las causas de Hipotiroidismo Congénito (HC) pueden ser diversas, pero independientemente de cuál sea el mecanismo de aparición, el reconocimiento precoz de la afección en el periodo neonatal es de máxima importancia para prevenir el retardo mental que produce el hipotiroidismo cuando no es tratado.

Los programas de búsqueda masiva deben centrarse en el acceso equitativo y universal de los recién nacidos al tratamiento y seguimiento de la enfermedad. En el caso de Bolivia, aunque existe el conocimiento y el interés de los médicos, aún no ha sido posible la implementación y puesta en marcha de un programa de cribado neonatal universal, dada la complejidad del mismo. La detección de HC se realiza parcialmente desde el año 2 009 en Santa Cruz de la Sierra. Se desconocen los porcentajes de cobertura logrados hasta el presente.

Al ser el hipotiroidismo congénito y cretinismo, una patología devastadora para el desarrollo neurológico y somático de los recién nacidos; ocasionando retraso mental y discapacidad severa, siendo que su detección precoz permite establecer un tratamiento altamente efectivo y de bajo costo.

Suministrar el tratamiento precoz, hacer el seguimiento y

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBISMED), Facultad de Medicina, UMSS. Cochabamba, Bolivia.

²Hospital Materno Infantil Germán Urquidí (HMIGU), Cochabamba, Bolivia.

³Centro de Pediatría Albina Patiño (CPAP), Cochabamba, Bolivia.

⁴Hospital Materno Infantil Cochabamba (HMIC), Bolivia.

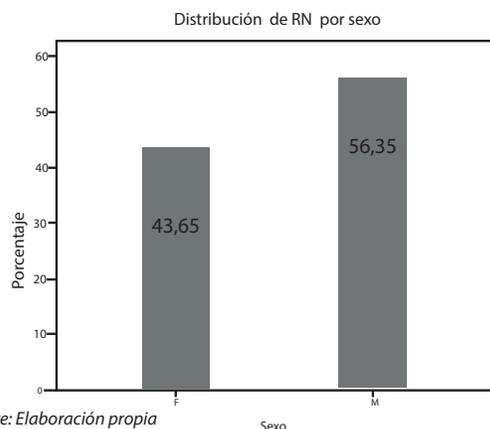
^aPediatra, MSc. en Investigación Clínica y Salud Pública. Responsable de Unidad de Investigación de Enfermedades No Transmisibles (ENT) de IIBISMED; ^bPediatra, MSc. en Nutrición Clínica. Docente Investigador IIBISMED;

^cBioquímica del laboratorio del HMIGU; ^dBioquímica del CPAP; ^eLicenciada en enfermería del HMIC.

*Correspondencia a: Marcos Medina Bustos.

Correo electrónico: marcosmebu@gmail.com

Recibido el 09 de marzo de 2015. Aceptado el 01 de abril de 2015.



Fuente: Elaboración propia

Figura 1. Distribución por género de recién nacidos del Hospital Materno Infantil Cochabamba

la rehabilitación; son acciones de vital importancia para que el niño afectado crezca y se desarrolle plenamente; evitando la carga de discapacidad para la familia y la sociedad.

Los programas de pesquisa masiva de patologías congénitas se llevan a cabo en la mayoría de los países a partir de redes multidisciplinarias, constituidas por centros de referencia insertos en establecimientos de alta complejidad, con laboratorios especializados y capacitados para el diagnóstico de las enfermedades en cuestión. El funcionamiento de dichos laboratorios, sigue flujogramas específicos en lo referente a cobertura, confirmación precoz de los casos y control de calidad de dichos laboratorios y se constituye en el eje central de cada programa de tamizaje.

Para la detección ó cribado universal del HC, se utiliza la técnica del papel filtro que utiliza gotas de sangre del talón de los neonatos y determina el valor de TSH en sangre seca de papel filtro, existiendo diversos métodos para su determinación, con diferencias en sensibilidad, especificidad y costo.

El propósito del estudio es establecer si existen diferencias significativas entre la sensibilidad y especificidad del método de tamizaje en papel filtro y la detección serológica directa de TSH neonatal, mediante quimioluminiscencia; que es considerado un método de alta sensibilidad (del orden de 0,002µU/ml) y de mediana complejidad.

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, comparativo. La población estuvo constituida por todos los RN sanos del Hospital Materno Infantil Cochabamba (HMIC), entre las 48 hrs. y los 21 días de vida; en las salas de puerperio y la consulta externa ambulatoria, que cumplieran con los criterios de inclusión, previo consentimiento informado y firmado por las madres. La pesquisa se realizó mediante la toma simultánea de sangre capilar de talón y sangre venosa.

Las muestras de papel filtro de sangre de talón, fueron procesadas en el laboratorio del Hospital Materno Infantil Germán Urquidí (HMIGU), que aplica el método fluorométrico y los valores de corte que se aplicaron fueron hasta 15 µU/

Tabla 1. Edad promedio de RN evaluados para Hipotiroidismo Congénito del Hospital Materno infantil Cochabamba.

	N
Válidos	202
Perdidos	0
Media	2,16
Mediana	2,00
Moda	2
Mínimo	1
Máximo	17

Fuente: Elaboración propia

ml antes de los 7 días y 5 µU/ml para mayores de 7 días. Las muestras de sangre venosa fueron procesadas en el laboratorio del Centro de Pediatría Albina Patiño, mediante ensayo inmunoenzimático por quimioluminiscencia (CLIA), con los siguientes valores de corte, de acuerdo a la edad de los RN: de 0 a 3 días: de 1,1 a 17 µUI/L; de 4 días a 13 semanas: 0,6 a 10 µUI/L. Como criterios de inclusión se considera que sean RN sanos, con edad gestacional de 37 a 42 semanas, sin patología intercurrente; dentro los criterios de exclusión se toma en cuenta a RN con HC confirmado, con patología intercurrente como sepsis ó neumonía, fallecidos antes del mes, menores de 1 500 g, muestras procesadas en otra institución, hijos de madres hipertiroideas ó hipotiroideas confirmadas.

El análisis estadístico se realizó comparando las curvas de sensibilidad y especificidad mediante el uso del Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor), del paquete estadístico especializado MedCalc, versión 12.7. El análisis descriptivo se realizó con el paquete estadístico SPSS-IBM STADISTIC, versión 19.

Resultados

No se encontraron valores compatibles con hipotiroidismo neonatal en el grupo de 202 RN incluidos en el estudio.

La distribución de género fue de 56,3% para el sexo masculino y 43,6% para el femenino. La media de edad fue de 2,16 días (Figura 1 y Tabla 1).

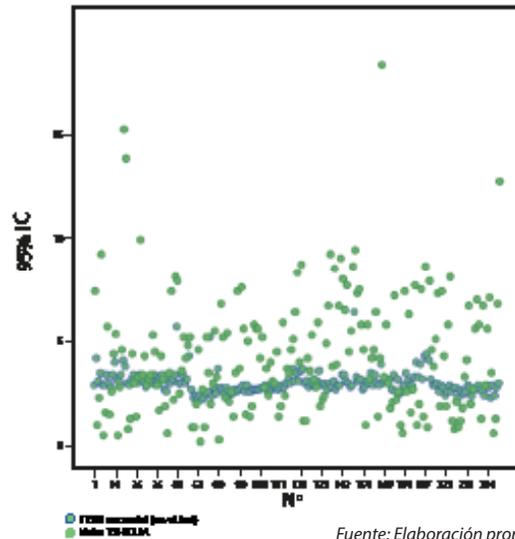
La dispersión de valores encontrados mediante el método del papel filtro fue menor, con una media de 3.01 con desviación estándar de 0,53; en tanto que el rango de dispersión de valores hallados mediante Quimioluminiscencia fue mayor, con una media de 4,25 0 y desviación estandar de 2,8 (Tabla 2).

Los rangos de dispersión de ambas pruebas se aprecian mejor de manera gráfica, donde se observa la tendencia de los

Tabla 2. Valores de media y desviación estándar de TSH en papel filtro y por Quimioluminiscencia.

	Media	Desviación ttp.	N
TSH neonatal por CLIA	4,2538	2,80	202
TSH neonatal por DELFLA	3,0183	0,53	202

Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

Figura 2. Rangos comparativos de dispersión entre TSH medida en sangre de talón (fluorometría) y sangre venosa (quimioluminiscencia)

valores a agruparse cerca de las medias (Figura 2).

Para comparar la sensibilidad y especificidad de ambos métodos se utilizaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics). Se encontró que ambos métodos tienen un área bajo la curva (AUC) superior a 0,9; lo que significa que ambas técnicas son igualmente sensibles y específicas (Figura 3).

Discusión

El hipotiroidismo congénito es la endocrinopatía más frecuente en el recién nacido con una frecuencia de 1:3 500 nacimientos^{4,5}. Tales datos, para su verificación, evidentemente deberían ser sometidos a estudios epidemiológicos bien diseñados y respaldados por Programas Nacionales.

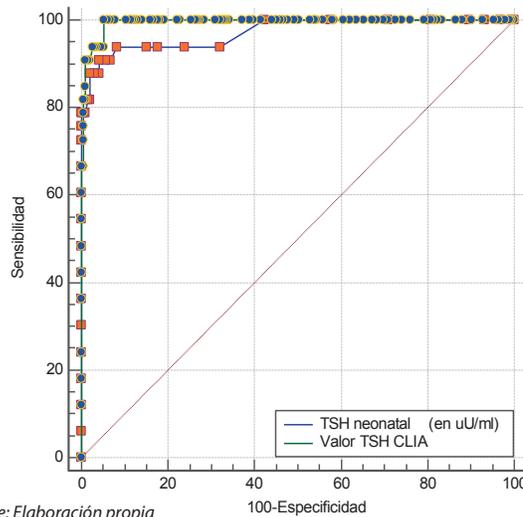
En la sede de gobierno, el SEDES de La Paz, relanzó la detección precoz de Hipotiroidismo Congénito en agosto de

2 011, con una campaña de detección que abarcó edades muy diversas, con lo que la detección dejó de ser oportuna. A la vez, existen otras iniciativas pequeñas de detección de Hipotiroidismo en la infancia, pero sin criterios metodológicos estrictos¹⁰.

La pesquisa neonatal tiene como objetivo la detección precoz del HC, siendo indiscutible la utilización de marcadores precisos y una interpretación adecuada de sus resultados.

El examen específico es la determinación de la tirotrófina (TSH), hormona hipofisiaria que es muy sensible a las oscilaciones de la producción de T4 y T3. Por el método de inmunofluorescencia (DELFLIA), todo valor en 15 μ UI/ml o superior en la muestra de papel filtro, debe confirmarse determinando en sangre venosa TSH, T4, T4 libre y T3⁹.

En el departamento de Cochabamba ningún hospital de II nivel que atiende a recién nacidos cuenta con un programa específico de tamizaje de patologías congénitas. Algunos



Fuente: Elaboración propia

Figura 3. Curvas ROC de los métodos de TSH en papel filtro y TSH por Quimioluminiscencia

centros de salud cercanos envían las tarjetas de papel filtro al Laboratorio del hospital de III nivel para detección de Hipotiroidismo Congénito pero aún no está estructurado el manejo en red, quedando fuera de la captación gran número de RN de centros de salud provinciales.

Conclusión

Ambas técnicas mostraron sensibilidad y especificidad altas, con un área bajo la curva de ambas, cercana a 0,972 (ROC), (IC 0,941 - 0,989), al 95%; demostrando ser eficientes en la pesquisa diagnóstica de HC; por lo que planteamos

el uso alternativo de equipos de quimioluminiscencia (CLIA) para determinación sérica directa de TSH neonatal, en los servicios que no cuentan con laboratorio especializado.

Agradecimientos

Los autores agradecen de manera especial al personal de laboratorio y a la Dirección del Hospital Albina R. de Patiño y a la Sra. Rosmary Medina Muñoz, asistente técnica de laboratorio del Hospital Materno Infantil Cochabamba, por su valiosa colaboración para la realización del presente estudio.

Conflictos de interés: los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Sánchez-Ventura, José Galbe. "Cribado neonatal de metabolopatías congénitas." JANO 65.1.488 (2003): 35.
- Vela-Amieva MC, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz JC, GonzálezC, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. Salud pública Méx vol.46 no.2 Cuernavaca abr. 2004
- Guevara J, Villena A, Pretell E. EVALUACIÓN DE LA RESERVA PITUITARIA DE TSH EN RECIÉN NACIDOS NORMALES DE ALTURA. Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo 1999; 4 (2): 91-97
- Vásquez-Atachagua S. Función tiroidea en recién nacidos y pautas para establecer un programa de tamizaje del hipotiroidismo congénito en el Instituto Materno Perinatal.Lima-Perú; s.n; 1997. 63 p. graf, tab. (B.C.:09n99:TM-0290/TM-0290a).
- Bergoglio LM, Mestman JH. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. Parte IV.Acta BioquímClínLatinoam 2007; 41 (2): 267-93
- Becerra CF. Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño. División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría Salud Pública, Ministerio de Salud.RevChilPediatr 2008; 79 Supl (1): 96-102
- Pantoja LM, Mazzi Gonzales de Prada E, PaulsenK. Hipotiroidismo congénito. A propósito de un caso. Rev. Soc. Bol. Ped. - 2002; 41 (1): 11 - 14.
- Queiroz de Tejerina, MS, Incidencia de hipotiroidismo congénito, detectado por el método de tamizaje neonatal en el Distrito III de la ciudad de La Paz. Rev. Soc. Bol. Ped. 2000; 39(2): 50-54.
- Pantoja M, Mazzi G. de Prada E, De Avila R, Díaz M, Barragan D, Córdoba J. Hipotiroidismo Congénito: propuesta de una norma para su detección temprana. Rev.SOC: Bol.Ped. 1996; 35 (1): 32-35.
- Cadima MA, Pinto R, Rodríguez S. Detección precoz de Hipotiroidismo Congénito. Revista Cochabambina de Pediatría. 2011 - Año 9 - Vol. 19.
- Borrajo G, Fideleff G, Herzovich V, Testa G. Hipotiroidismo Congénito: Pesquisa, Confirmación y Seguimiento. (en representación del Panel de Expertos) Rev. argent. endocrinol. metab. v.46 n.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires oct./dic. 2009.
- Ministerio de Salud Subsecretaría de Salud Pública- Chile. INTA-Universidad de Chile.Guía Clínica 2008. Medicina Preventiva;, (1): 41-43.
- Yaniskowskia ML. Reference intervals for serum thyrotropin during the first 14 days of life. Arch Argent Pediatr 2012;110(1):27-34 / 27.
- Sánchez-Ventura JG. Cribado neonatal de metabolopatías congénitas. Jano sept 2003. vol. lxxv n1.488; 35-38.
- Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade M, Ortiz-Cortés J, González-Contreras C, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. Salud pública de México. Marzo-Abril 2004 / vol.46, no.2, 141.
- Félix-Acosta JB, Melchor-Hurtado E. Hipotiroidismo congénito; resultado de un programa de prevalencia en la Clínica Hospital Mochis, II° nivel del ISSTE. Revista de especialidades médico quirúrgicas.may-agost, vol. 8; n° 2; 16-20.
- Rodríguez-Sánchez B, Fernández H, Rodríguez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Pediatr Integral 2011; XV(7): 643-653.
- Marrero-González N y cols. Influencia de la edad en los resultados del cribado neonatal. MG RevMex Patol Clin, 2004.Vol. 51, Núm. 4, pp 220-225.
- Sánchez R, Cabello E, Sánchez R, Valenzuela C, Muñoz P. Niveles séricos de TSH, T4 y T3 en cordón de recién nacidos a término, 24 horas, cinco y treinta días de edad. Departamento de Pediatría- Unidad de Endocrinología Pediátrica-Servicio de Medicina Nuclear UPCH. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima- Perú. pp. 19-23.
- Santucci Z, Ansaldi M, Pattin J, Spécola N, Apezteguía M, Borrajo G. Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires. Arch.argent.pediatr 2002; 100(6), 456-467.
- Ascurra M, Rodríguez S, Valenzuela S, Blanco F, Ortiz L, Samudio M. Incidencia de Hipotiroidismo Congénito en 14 Regiones Sanitarias del Paraguay. Pediatr. Parag 2009. Vol. 36; N° 2; pp: 111-116.
- Ruiz BH, Der Parsehian S,Tovo A. Marcef F. Incidencia de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria en una población de recién nacidos vivos de un Hospital Perinatológico del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Años 2000-2004. Rev. Hosp. Matern. Infant. Ramon Sarda. 2005 ;24(1):20-22.
- Oyazabal M, et al. Screening neonatal del Hipotiroidismo congénito: resultados del programa en Navarra. En Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2009. p. 331-339.
- García-Gastélum M, Alejo-Armenta L, Dauttleyva JG. Prevalencia de Hipotiroidismo Congénito en Sinaloa Dentro del Programa de Tamiz Neonatal. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. Arch Salud Sin 2012, Vol.6 No.1 p.15-19.