



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS Y
ODONTOLÓGICAS DE LA SALUD**

**“Comparación de dos estrategias de tamizaje neonatal para la
detección de hipotiroidismo congénito en recién nacidos
prematuros”**

TESIS

Que para optar por el grado de
Maestría en Ciencias Médicas

PRESENTA:

Claudia Montserrat Flores Robles

Handwritten signature
MOMSE FLORES

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Enrique Reyes Muñoz
Investigador en Ciencias Médicas C
Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes (INPer)

Handwritten signature
V.O. Bo

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Ricardo Figueroa Damián (INPer)
Dr. Marcelino Hernández Valencia
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad de México, Enero 2021

Handwritten signature
V.O. Bo
Ricardo Figueroa D.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Antecedentes	4
Introducción	4
Tipos de Hipotiroidismo congénito	4
Estrategias de tamizaje	5
Función tiroidea en RN prematuros	6
Estrategias de tamizaje en RN prematuros	8
Planteamiento del problema	9
Preguntas de investigación	10
Justificación	10
Objetivos	11
Hipótesis del estudio	12
Material y métodos	12
Diseño del estudio y pacientes incluidos	12
Métodos de tamizaje institucional	13
Métodos de laboratorio empleados	14
Estrategias de tamizaje evaluadas	15
Hipótesis estadística y cálculos del tamaño de la muestra	16
Análisis estadístico	16
Aspectos éticos y financieros	17
Variables del estudio y definiciones	17
Resultados	21
Resultados del programa de tamizaje institucional	21
Estrategias de tamizaje	22
Estrategia 1 (TSH seriada)	22
Estrategia 2 (T4 y TSH simultánea)	22
Percentiles de T4	23
Comparación de concentraciones de T4 entre grupos de edad gestacional	24
Cambio en las concentraciones de T4 a través del tiempo	25
Discusión	26
Conclusiones	29
Anexo 1. Casos de HC detectados durante el periodo de estudio.	29
Bibliografía	31

Resumen del proyecto

Antecedentes: Los RN prematuros (RNP) representan un reto diagnóstico para los programas de tamizaje neonatal (TN) de Hipotiroidismo Congénito (HC). Existe controversia sobre cuál es la mejor estrategia de tamizaje en esta población.

Objetivos: El objetivo primario fue comparar la efectividad de 2 estrategias de tamizaje de HC en RNP. Los objetivos secundarios: 1) describir valores de referencia de Tiroxina (T4) en papel filtro en RNP y 2) analizar el cambio en las concentraciones de T4 a través del tiempo de acuerdo a la edad gestacional.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron RNP <37 semanas de gestación (SDG) tamizados en el instituto nacional de perinatología (INPer) entre enero 2018 y diciembre del 2019. Se comparó la tasa de detección y falsos positivos con 2 estrategias de tamizaje: 1) TSH seriada: 2-5° día vida, 2-3° semana de vida y 38 SDG corregidas y 2) T4 y TSH simultánea 2-5° día de vida. Se calcularon percentiles de T4 en papel filtro de acuerdo a 4 grupos de edad gestacional: Grupo 1: 24 a 27 SDG, Grupo 2: 28 a 30 SDG, Grupo 3: 31 a 34 SDG y Grupo 4: 35 a 36 SDG.

Resultados: Se incluyeron 1572 RNP. La estrategia 1 tuvo una tasa de detección del 75% y de falsos positivos del 2.9%. La estrategia 2 tuvo una tasa de detección del 83.3% y de falsos positivos del 5.7%. Las concentraciones de T4 fueron mayores a mayor edad gestacional, excepto a las 38 SDGC en donde fueron similares en todos los grupos.

Conclusiones: La estrategia con T4 y TSH simultánea incrementa la tasa detección de HC, así como el número de falsos positivos, comparada con una estrategia con TSH seriada. Utilizar puntos de cortes de T4 basados en la edad gestacional podría mejorar la eficacia de los programas de tamizaje.

Antecedentes

Introducción

Los programas de tamizaje neonatal (TN) mejoraron en forma dramática el pronóstico de los niños con hipotiroidismo congénito (HC), en particular, el de los niños con formas severas de la enfermedad en quienes el diagnóstico temprano previene el retraso mental ocasionado por el tratamiento tardío de esta condición (1).

Desde el inicio de los programas de TN la incidencia de HC aumentó rápidamente de 1:7000 a 1:3500 RN con diferencias étnicas y geográficas (1). En las últimas décadas muchos países han reportado un incremento a casi el doble en la incidencia de HC, este incremento se atribuye principalmente a 2 factores: 1) cambios en el diseño de los programas de TN, como por ejemplo la disminución paulatina de los cortes de TSH utilizados, lo cual permite detectar de casos de menor severidad y 2) al incremento de nacimientos prematuros y a las mejoras en la supervivencia de esta población (2). Los RN prematuros (RNP) muestran una alta incidencia de HCP reportándose hasta 1:27 en aquellos RN con peso <1,000 g, 1:54 en <1,500 g y 1:1,589 en RN entre 1500 y 2,500 g (3). En EUA la incidencia de HC reportada en 2018 fue de 1:64 (1.56%) en RNP 32 SDG, 1:579 en RN de 32 a 36 SDG y de 1:1488 en RN > 37 SDG (4).

Múltiples estudios han mostrado que el incremento en la incidencia de HC que se ha observado en las últimas décadas se debe principalmente a la detección de casos de HC de menor severidad o transitorios, mientras que la incidencia de HC severo o disgenesias tiroideas se mantiene relativamente constante (5,6). Históricamente se reportaba que el 80% de los casos de HC eran causados por disgenesias tiroideas, sin embargo, estudios recientes reportan que en la actualidad solo el 40% de los casos son causados por disgenesias tiroideas, mientras el 60% presentan una glándula tiroidea estructuralmente normal (1,7); al menos 1/3 de los niños que reciben un diagnóstico de HC en la etapa neonatal suspenden el tratamiento antes de los 3 años por tratarse de casos transitorios (8).

Tipos de Hipotiroidismo congénito

Más del 95% de los casos de HC se tratan de HC primario, el cual es ocasionado por defectos en el desarrollo de la glándula tiroidea (disgenesias tiroidea) o por una alteración en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis) (9).

El HC central (HCC) es menos frecuente que el HCP, representando menos del 5% de los casos y con una incidencia reportada de 1:16,000 a 1,21,600 RN, incidencia comparable con la de otras condiciones incluidas en los programas de tamizaje neonatal como fenilcetonuria y galactosemia (9,10,11). El HCC resulta de una menor producción de hormonas tiroideas debido a una estimulación anormal de una glándula tiroidea normal por la TSH, generalmente ocasionado por alteraciones a nivel hipofisario o hipotalámico. El HCC se manifiesta con concentraciones normales o bajas de TSH a pesar de concentraciones inapropiadamente bajas de hormonas tiroideas (9,10,11).

Estrategias de tamizaje

El primer programa de TN para la detección de HC fue desarrollado por Jean H. Dussault en 1974 en Quebec, Canadá, la técnica inicial consistía en la medición de tiroxina (T4) en gotas de sangre recolectadas mediante papel filtro y analizadas por radioinmunoensayo (12). En 1976 Walfish reportó que la medición de tirotrópina (TSH) incrementa la sensibilidad y especificidad de los programas de tamizaje, disminuyendo así el costo operativo de los mismos, por lo que muchos países optaron por cambiar su estrategia de tamizaje a la toma primaria de TSH (13,14). En la actualidad aún existe controversia sobre cuál es la mejor estrategia (15).

Actualmente la mayoría de los programas de tamizaje a nivel mundial utilizan una estrategia basada en TSH capaz de detectar solo HCP, responsable de la mayor parte de los casos de HC (2). Solo los programas en los que T4 total o libre se miden de forma primaria o simultánea con TSH son capaces de detectar HCC (2).

Una de las principales desventajas de los programas de tamizaje basados en T4 son la alta tasa de falsos positivos causadas por la hipotiroxinemia del prematuro y la deficiencia de globulina fijadora de tiroxina (TBG), ambas condiciones se presentan con mayor frecuencia que el HCC y ocasionan bajas concentraciones de T4 asociadas a concentraciones normales de TSH. En ninguna de estas 2 condiciones el tratamiento con levotiroxina mejora el pronóstico neurológico o la morbimortalidad por lo que su detección mediante los programas de tamizaje carece de utilidad (5,10,11,13).

La toma simultánea de T4 y TSH permite la detección de ambos tipos de HC (primario y central), sin embargo, se ha asociado con la mayor tasa de falsos positivos y eleva

considerablemente los costos de los programas de TN, por lo que pocos países han optado por esta estrategia (15,16).

Un estudio realizado en Michigan que evaluó la eficacia de 4 estrategias de tamizaje para la detección de HC utilizadas entre 1994 y 2010: 1) T4 con TSH refleja (TSH solo en pacientes con resultado de T4 <percentil 10), 2) T4 y TSH simultánea, 3) TSH única y 4) TSH con pruebas seriadas en recién nacidos (RN) <1800 g, encontró una mayor tasa de detección de HC con la toma simultánea T4 Y TSH (1:1271 RN vs 1:2253 con T4 y TSH refleja), sin embargo, cuestionaron la superioridad de esta estrategia al asociarse con una mayor tasa de falsos positivos (4.45% vs 0.54% con TSH seriada) y al probable sobrediagnóstico de HC en este periodo, al detectarse mayor proporción de casos de HC de menor severidad en los que la utilidad del tratamiento aún es controversial (15).

Otro estudio realizado en Argentina con el objetivo de evaluar la eficacia de un programa piloto de tamizaje simultáneo con T4 y TSH en un periodo de 2 años (2015-2017), encontró 24 casos de HC primario y 3 casos de HC central entre 67,719 RN tamizados y calculó que el costo de una estrategia basada en TSH era de 4,458 dólares por cada caso HCP detectado, mientras que el realizar una estrategia simultánea con T4 y TSH enfocada a la detección de HCC incrementaba los costos 2.2 dólares por RN tamizado, resultando en un costo de 49,661 dólares caso de HCC detectado (11).

Función tiroidea en RN prematuros

Los RNP representan un reto para los programas de TN ya que presentan altas tasas de falsos positivos y negativos atribuido a factores como: la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, menor capacidad de síntesis de hormonas tiroideas, presencia de enfermedades críticas concomitantes, uso de medicamentos, entre otros (17).

Las concentraciones de T4 y globulina fijadora de tiroxina (TBG) en el feto incrementan paulatinamente durante la gestación entre la semana 15 y 42 (18). Estudios muestran que las concentraciones de Triyodotironina (T3) y T4 en los primeros días de vida en RNP correlacionan positivamente con las semanas de gestación (SDG) e inversamente con el estado de gravedad del RN, mientras que los niveles de TSH y T4 libre (T4L) no muestran esta relación (11,19,20,21). Además, la elevación posnatal de T4 que se observa

normalmente en los RN de término (RNT) está atenuada en prematuros de 31-34 SDG, ausente entre las 28-30 SDG e invertida en los menores a 27 SDG (18).

La hipotiroxinemia del prematuro, definida como una disminución transitoria de T4 en RNP con concentraciones normales de TSH afecta entre el 35 y 85% de los RNP y ocasiona una alta tasa de falsos positivos cuando se utilizan estrategias de tamizaje basadas en T4 para esta población (18,22–24). Actualmente no existe evidencia de que la detección temprana o el tratamiento de la hipotiroxinemia transitoria mejore el pronóstico neurológico o la morbimortalidad en estos pacientes por lo que su detección no debe ser un objetivo de los programas de TN (18,22–24).

Los RNP muestran además una atenuación en la elevación fisiológica de TSH que presentan los RNT en las primeras 48 horas de vida, observándose menor incremento de TSH a menor edad gestacional, esto se atribuye a una inmadurez en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides por una menor respuesta a la hormona liberadora de TSH (TRH) (20). Esta inmadurez en el eje, aunado al uso de medicamentos y a la frecuente presencia de enfermedades críticas concomitantes origina que algunos RNP con HC presenten una elevación tardía de la TSH y no sean detectados en el tamizaje inicial que se realiza entre el 2 y 5º día de vida, por los que algunos autores han sugerido repetir el tamizaje en RNP a mayor edad gestacional (TSH seriadas) (17,25,26,27).

Estrategias de tamizaje en RN prematuros

Existe controversia nacional e internacional sobre cuál es la mejor estrategia de tamizaje de HC en RNP, muchos estudios han mostrado que realizar una toma de TSH seriada mejora la detección de HC en esta población (17,25,26,28) sin embargo, esta estrategia no es capaz de detectar HCC. Algunos autores han sugerido el uso de cortes específicos de T4 y TSH en RNP, sin embargo, existe evidencia limitada sobre qué cortes de T4 o TSH son los más apropiados para mejorar la eficacia de los programas de TN en RNP (17,25,26,28,29).

La utilidad de realizar un segundo tamizaje en prematuros, así como el momento óptimo para realizarlo son motivo de debate (27). Un estudio realizado en el norte de Italia que evaluó la utilidad de realizar un 2º y 3º tamizaje a los 15 y 30 días de vida en RNP con peso <2,500g, encontraron 48 RN con elevación tardía de TSH (no detectados en la primera toma) entre 24,526 RNP tamizados, el 94% fueron detectados en la 2ª toma (15 días) y solo

6% en la 3ª toma (30 días), por lo que sugirieron repetir una segunda toma en todos los RNP a las 2 semanas de vida (17,25). En Irlanda, el programa nacional de TN realiza la medición de TSH en papel filtro semanalmente en todos los RNP hasta cumplir 37 SDG corregidas; McGrath et al (27) realizaron un análisis de todos los casos de HC con elevación tardía de TSH detectados en Irlanda entre el 2004 y 2016, encontrando que repetir el tamizaje solo entre las 2 y 4 semanas de vida es insuficiente para detectar todos los casos de HC con elevación tardía de TSH, en su estudio, el 48% de los RN <33 SDG con HC se presentaron posterior a la 2º semana y el 26% posterior a la 4º semana de vida.

Muchos autores han cuestionado la utilidad de repetir el tamizaje en RNP debido a reportes de que la mayoría de los casos detectados con esta estrategia son transitorios, de menor severidad y cuentan con glándula tiroidea in situ (17,25,30), sin embargo, otros estudios reportan que cerca del 20-25% de los casos detectados corresponden a HC permanente y 12.5% a disgenesias tiroideas (atireosis o hemiagenesia) (27,31). Algunos autores han sugerido que disminuir el corte de TSH utilizado en los programas de TN de 10 mUI/ml a 6 mUI/ml, mejora la detección de HC en RNP y evita la necesidad de tener que repetir una segunda o tercera toma de tamizaje en esta población (25).

Pocos estudios han evaluado la utilidad del tamizaje primario con T4 en RNP, las concentraciones bajas de T4 que presentan de forma fisiológica los RNP en los primeros días de vida son una de las principales causas de la menor eficacia de los programas basados en T4 en esta población. Un estudio reciente realizado en EUA mostró que una estrategia con T4 seriada (corte de T4 <p10 en 1ª toma y T4 <percentil 0.5 y/o TSH >30 mUI/ml en 2ª toma) mostró una pobre eficacia en RNP con peso <1500 g hospitalizados en UCIN, donde la mitad de los pacientes tuvieron una prueba de tamizaje positivo, mostrando una sensibilidad de 79%, especificidad de 63% y valor predictivo positivo de 5.8%.

Una reciente revisión sistemática realizada con el objetivo de dar recomendaciones generales sobre el tamizaje en RNP y que incluyó 36 artículos sobre las diferentes estrategias realizadas en RNP alrededor del mundo, encontró que 40% de las publicaciones recomiendan realizar tamizajes seriados con TSH o T4, el 11.1% disminuir los cortes de TSH, el 8.3% utilizar cortes específicos para RNP y el 14% utilizar una estrategia simultánea con T4 y TSH (26).

Actualmente la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) (28) recomienda el tamizaje con TSH entre el 2 y 5º día de vida y repetir una segunda toma a las 2 semanas en RNP y de bajo peso al nacer. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda

realizar cualquiera de las 2 técnicas: TSH y T4 refleja o T4 con TSH refleja, sin dar recomendaciones específicas para la población de RNP (32,33). En México el lineamiento técnico para la Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo de la Secretaria de Salud publicado en 2010 y actualizado en 2015 recomienda la toma exclusiva de TSH entre el 2 y 5º día de vida y una segunda toma entre la segunda y tercera semana de vida en RNP <34 SDG y <2000 g.

Planteamiento del problema

Existe controversia en la literatura sobre cuál es la mejor estrategia de tamizaje de HC en RNP. Las estrategias basadas en T4 ocasionan una alta tasa de falsos positivos ocasionadas por la hipotiroxinemia transitoria del prematuro, una condición frecuente y autolimitada que no requiere tratamiento, mientras que las estrategias basadas en TSH son incapaces de detectar HCC, una entidad infrecuente (1:16,000-21,000 RN) (11), pero con consecuencias devastadoras cuando no se detecta oportunamente. El uso de los mismos cortes de T4 que se utilizan en RNT incrementa considerablemente el número de falsos positivos y podría llevar incluso a un sobrediagnóstico o diagnóstico incorrecto de esta población, sin embargo, no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de cortes específicos de T4 y/o TSH en RNP.

De acuerdo con datos recolectados del programa de TN del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) [no publicados] entre el 2015 y 2017, si utilizáramos una estrategia basada en T4, con el corte de T4 sugerido por el fabricante (Perkin Elmer, percentil 10 = 9.4 ug/dl en suero), entre el 30 y 45% de los RNP tendrán una prueba de tamizaje positiva, ocasionando una tasa de llamado muy alta para un programa de tamizaje.

Preguntas de investigación

¿Cuál es la efectividad de una estrategia de tamizaje de HC basada en TSH seriada versus una estrategia con T4 y TSH simultánea en RNP?

¿Cuáles son los valores de referencia de T4 en papel filtro en RNP en 3 momentos de tamizaje, 2-5º día de vida, 2-3ª semana de vida y 38 SDG corregidas?

Justificación

México es uno de los países con mayor incidencia de HC, en 2010 se estimaba en 1:1,900 RN. En el INPer la incidencia de HC en 2017 fue de 1:522 RNT y de 1:385 en RNP con una estrategia basada en TSH seriada. No existe un consenso nacional ni internacional sobre la mejor estrategia de tamizaje en RNP.

De acuerdo con la literatura, la toma de TSH y T4 simultánea mejora la sensibilidad y permite la detección de HCC, sin embargo, incrementa considerablemente la tasa de falsos positivos y por lo tanto los costos operativos de los programas de tamizaje, especialmente en los RNP. La toma con TSH seriada en cambio es incapaz de detectar HCC.

Existe evidencia limitada sobre cuáles son los valores de referencia de T4 en papel filtro en los RNP, así como el comportamiento de los valores de T4 a través del tiempo de acuerdo a la edad gestacional en RNP. El conocer mejor el comportamiento de los valores de T4 en los RNP nos permitirá más adelante evaluar si el usar cortes específicos de T4 en esta población incrementa o no la eficacia de los programas de tamizaje.

Objetivos

Objetivo general

Comparar la efectividad de dos estrategias de TN para la detección de HC en RNP y definir valores de referencia de T4 en papel filtro para RNP

Estrategias a evaluar:

1. TSH seriada: TSH 2-5º día de vida, TSH 2-3º semana de vida y TSH 38º SDG corregidas (SDGC: Tamiz positivo si TSH > 5 mUI/ml en 1a, 2º o 3ª toma
2. T4 y TSH simultánea 2-5º día de vida: Tamiz positivo si TSH > 5 mUI/ml y/o T4 <percentil 10 (p10) para SDG en 2 ocasiones

Objetivos específicos

Objetivo primario:

- Comparar la tasa de detección de HC en RNP con las 2 estrategias descritas

Objetivos secundarios:

- Comparar la tasa de falsos positivos con las 2 estrategias descritas.
- Definir valores de referencia de T4 en papel filtro para el tamizaje de los RNP
- Comparar las concentraciones de T4 entre diferentes grupos de edad gestacional
- Analizar el cambio en las concentraciones de T4 a través del tiempo entre diferentes grupos de edad gestacional

Hipótesis del estudio

La estrategia de tamizaje con T4 y TSH simultánea incrementa la tasa de detección de HC y la tasa de falsos positivos en RNP.

Material y métodos

Diseño del estudio y pacientes incluidos

Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron todos los RNP (menores a 37 SDG) nacidos en el INPer entre el 1º de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2019 cubiertos en el programa de TN institucional.

Criterios de selección:

- Neonatos < 37 SDG que cuenten con al menos 2 tomas de tamizaje (2-5º día de vida, 2-4º semana de vida y/o 38 SDGC)

Criterios de exclusión para evaluar estrategias de tamizaje

- Neonatos finados antes de completar pruebas confirmatorias del programa de TN

- Neonatos en cuidados paliativos en los que no se completaron las estrategias de tamizaje
- Neonatos que no fueron localizados para realizar las pruebas confirmatorias o completar estrategias de tamizaje
- Toma del primer tamiz metabólico antes de las primeras 24 horas de vida

Criterios de eliminación:

- Ausencia de información o errores de captura en el expediente electrónico del instituto que no nos permita esclarecer con claridad el desenlace del paciente

NOTA: Para calcular los percentiles de T4 y comparar las concentraciones de T4 entre diferentes grupos de edad gestacional, se utilizaron los mismos criterios de exclusión agregando los siguientes:

- Neonatos con diagnóstico de HC
- Neonatos con hipertiroidismo neonatal
- Neonatos con diagnóstico de hipertirotrópinemia persistente

Métodos de tamizaje institucional

El programa de tamizaje del INPer incluye desde junio del 2015 la medición de T4 y TSH simultánea en sangre total (papel filtro) entre el 2 y 5º día de vida en todos los RN; en los <37 SDG se realiza una segunda toma entre la 2 y 3º semana de vida y una tercera toma al cumplir 38 SDGC. Durante el 2015 al 2017 se utilizó una estrategia de tamizaje con TSH seriada, al considerarse positiva una prueba si la TSH era > 5 mUI/ml en cualquiera de las 3 tomas, sin importar los valores de T4. A partir del 2018 se implementó como parte de un programa piloto, una estrategia simultánea con **T4 y TSH** seriada (2-5º día de vida, 2-3ª semana de vida y 38 SDGC), considerándose una prueba de tamizaje positivo si la TSH es >5 mUI/ml en cualquiera de las 3 tomas o si la concentración de T4 en papel filtro es $<p10$ para las SDG en 2 ocasiones consecutivas, de acuerdo a los siguientes cortes:

SDG	T4
23-27 SDG	≤ 5.9 ug/dl
28-30 SDG	≤ 6.9 ug/dl
31-34 SDG	≤ 7.5 ug/dl
35-36 SDG	≤ 8.5 ug/dl
≥ 37 SDG	≤ 9.4 ug/dl

Los cortes anteriores fueron obtenidos al calcular el p10 por SDG de los RNP nacidos en el INPer durante el periodo 2015-2017, en el caso de los RN <35 SDG, se tomó el percentil 10 de las muestras tomadas después de los 28 días de vida, ya que en este grupo de edad se ha descrito una disminución postnatal transitoria de T4 en las primeras 2-3 semanas de vida. En el caso de los RN 35-42 SDG se tomó el p10 obtenido de la primera toma de tamiz metabólico (2-5° día de vida).

A todos los RN con tamizaje positivo se les realiza un PT confirmatorio que incluye TSH y T4L sérica, De acuerdo a los resultados se clasifican en alguna de las siguientes categorías:

- 1) Falso positivo de tamiz neonatal: TSH < 6 mUI/ml y T4 libre >0.8 ng/dl,
- 2) Hipotiroidismo congénito: TSH >10 mUI/ml sin importar el valor de T4 libre.
- 3) Hipertirotropinemia neonatal: TSH 6-10 mUI/ml con T4 libre >0.8 ng/dl
- 4) Hipotiroxinemia aislada: TSH <10 mUI/ml y T4 libre <0.8 ng/dl

Las últimas 3 categorías son referidas a endocrinología pediátrica para seguimiento y/o tratamiento. En el caso de la hipotiroxinemia durante el seguimiento se realiza el diagnóstico diferencial de hipotiroxinemia del prematuro versus HCC. En el caso de la hipertirotropinemia neonatal, se repite un PT sérico 2 semanas después para clasificarse como hipertirotropinemia transitoria o persistente.

Métodos de laboratorio empleados

Las concentraciones de T4 y TSH se midieron en gotas de sangre total recolectadas mediante papel filtro y analizadas mediante un fluoroinmunoensayo en fase sólida utilizando la plataforma AutoDELFIA (dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay) de Perkin Elmer. Para T4 los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo fueron 5.9 y 7.9%, respectivamente, para un T4 de 13.5 µg/dL con una

sensibilidad funcional de 1.5 µg/dL. Las medidas de T4 se convirtieron a niveles séricos estimados con el siguiente factor de conversión: una concentración en sangre de 0.5 µU/mL = 1 µU/mL en suero según las recomendaciones del fabricante (suponiendo un hematocrito de 50-55%). La toma del perfil tiroideo (PT) confirmatorio se realizó mediante la técnica de quimioluminiscencia en un analizador IMMULITE 2000 de tercera generación, el cual es un ensayo inmunométrico.

Estrategias de tamizaje evaluadas

De acuerdo con los resultados de tamizaje obtenidos del expediente electrónico entre el enero del 2018 y diciembre del 2019, se calculará la tasa de detección de HC y la tasa de falsos positivos de acuerdo con las 2 estrategias descritas a continuación:

1.- Estrategia basada en TSH seriada: TSH 2-5º día de vida, 2-3º semana y 38º SDGC.

a) Tamiz positivo si TSH > 5 mUI/ml en 1a, 2º o 3ª toma

2. Estrategia simultánea: T4 y TSH 2-5º día de vida:

a) Tamiz positivo TSH > 5 mUI/ml y/o T4 <percentil 10 para SDG en 2 ocasiones con 2 semanas de diferencia entre tomas.

Para calcular la tasa de detección de HC de cada estrategia se tomaron como casos de HC todos los casos de HCP o HCC detectados en el INPer en RNP en el periodo de estudio ya sea con la estrategia actual de tamizaje utilizada o de forma clínica. Se buscaron de forma intencionada casos de HC que hayan escapado a las estrategias de tamizaje del instituto durante el periodo de estudio al revisar reportes realizados en el departamento de tamizaje y el expediente clínico de todos los niños nacidos en el periodo de estudio en quienes se haya solicitado un PT con un resultado de TSH >10 mUI/ml o aquellos que hayan sido referidos a la clínica de endocrinología del instituto por diagnóstico de HC.

De acuerdo con un estudio reciente de excelente calidad metodológica realizado en el Reino Unido (8), donde evaluaron la eficacia de su estrategia nacional de tamizaje, la cual consiste en la toma exclusiva de TSH al 5º de vida, y una 2ª toma de TSH a los 28 días de vida o al egreso hospitalario en todos los RNP <32 SDG; un corte de TSH de 6 mUI/ml tuvo una sensibilidad o tasa de detección de 98.2%, por lo que de acuerdo con este estudio, nuestro pronóstico es que la estrategia institucional (INPer) con T4 y TSH simultánea

seriada con un corte de 5 mUI/ml y 3 tomas seriadas (2-5^a día, 2^a a 4^a semana y 38 SDGC) es capaz de detectar más del 98% de la totalidad de casos de HC.

Hipótesis estadística y cálculos del tamaño de la muestra

Hipótesis estadística: El tamizaje con TSH/T4 en RNP incrementa al triple la tasa de detección de HC en RNP

Tamaño de muestra: Se calculó para encontrar una diferencia en la proporción de detección de HC, considerando una incidencia de HC del 0.5% para la estrategia basada en TSH seriada versus 1.5% para la estrategia simultánea, con un alfa de 0.05 y beta de 0.20, se requiere tamizar 1224 RNP.

Análisis estadístico

Se realizó estadística analítica y descriptiva. Los resultados se expresaron como medias y desviaciones estándar (SD) para variables continuas o medianas y rangos intercuantiles cuando la distribución no sea normal, para variables categóricas se utilizó la cuenta numérica más el porcentaje. Todas las pruebas se consideraron significativas a un nivel alfa de 0.05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics, versión 24.0. Las gráficas se realizaron mediante el programa GraphPad Prism 8.4.3.

- 1. Comparación de estrategias de tamizaje:** Se comparó la tasa de detección de HC y la tasa de falsos positivos al utilizar ambas estrategias descritas.
- 2. Cálculo de percentiles de T4 :** Se calcularon los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 de T4 en papel filtro en 3 tiempos de estudio (semana 1, semana 2 a 3 y 38 SDGC) para cada grupo de edad gestacional: Grupo 1: 24 a 27 SDG, Grupo 2: 28 a 30 SDG, Grupo 3: 31 a 34 SDG y Grupo 4: 35 a 36 SDG.
- 3. Comparación de T4 entre grupos de edad gestacional y a través del tiempo:** Se estudió la distribución de T4 en los cuatro grupos de estudio, encontrándose una distribución anormal para los grupos 1 a 3. Se compararon las concentraciones de T4 entre los diferentes grupos de edad gestacional para cada tiempo de tamizaje con la prueba de Kruskal-Wallis, como equivalente no paramétrico a la prueba ANOVA. Para buscar una tendencia lineal durante los 3 tiempos de tamizaje para

cada grupo de edad gestacional, se realizó una prueba de Friedman como el equivalente no paramétrico de la prueba ANOVA de medidas repetidas; para el Grupo 4 (35-36 semanas) se realizó una prueba de de Wilcoxon, debido a que este grupo solo tuvo 2 tiempos de tamizaje.

Aspectos éticos y financieros

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, se clasifica este protocolo como “Investigación sin riesgo” debido a ser un estudio de cohorte en el que no se realizó ninguna intervención. No se requirieron fondos ni recursos financieros para la elaboración del presente protocolo.

Variables del estudio y definiciones

Independientes: Estrategia de tamizaje utilizada

Dependientes: Tasa de detección de HC, Tasa de falsos positivos, T4 en papel filtro.

Variables de control: Edad gestacional del RN, peso al nacer, género, malformaciones congénitas, enfermedad tiroidea materna, lugar y día del tamizaje, embarazo múltiple.

Estrategia de tamizaje utilizada

Definición conceptual: Estrategia de tamizaje utilizada

Definición operacional: Es el método de tamizaje utilizado en el RN con el objetivo de detectar HC: 1) TSH seriada (2-5° día de vida, 2-3° semana de vida y 38° SDG corregidas), 2) T4 y TSH simultánea entre el 2-5° día de vida

Nivel de medición: cualitativa (dicotómica), 1 y 2.

Tasa de detección de Hipotiroidismo congénito

Definición conceptual: Es el porcentaje de RN detectados con cada estrategia de tamizaje

Definición operacional: Es el número de RN con HC central o primario detectados con cada estrategia de tamizaje dividido entre el total de RN con HC detectados durante el periodo de estudio con cualquier estrategia de tamizaje o de forma clínica y multiplicado por 100.

Nivel de medición: cuantitativa, (% , 0-100).

Tasa de falsos positivos

Definición conceptual: Es el porcentaje de niños tamizados con un resultado falso positivo.

Definición operacional: Es el número de niños tamizados con resultado de tamizaje positivo en los que se descarta HC o hipertirotropinemia persistente dividido entre el total de niños tamizados y multiplicado por 100. Nivel de medición: cuantitativa, (% , 0-100).

Diagnóstico de HCP

Definición conceptual: Es la confirmación de HC realizado mediante PT sérico.

Definición operacional: TSH > 10 mUI/ml y T4 libre normal o baja en el PT sérico.

Nivel de medición: cualitativa (dicotómica), 0 Ausente, 1 Presente

Diagnóstico de HCC

Definición conceptual: Es la confirmación del diagnóstico de HCC realizado mediante PT y valoración por endocrinólogo pediatra.

Definición operacional: Es la concentración de T4 libre <0.8 ng/dl y TSH < 10 mUI/ml asociada a malformaciones de línea media, hipoglucemia, hipopituitarismo, alteraciones de sistema nervioso central (SNC) o persistentemente baja posterior a las 4 semanas de vida y estabilización de condiciones clínicas.

Nivel de medición: cualitativa (dicotómica), 0 Ausente, 1 Presente

Diagnóstico de Hipertirotropinemia neonatal

Definición conceptual: Diagnóstico de Hipertirotropinemia neonatal realizado mediante PT

Definición operacional: Elevación de TSH entre 6 y 10 mUI/ml con T4 libre >0.8 ng/dl. Se considera transitoria si la TSH <6 mUI/ml posterior a la 4^o semana de vida sin tratamiento o persistente si persiste por arriba de 6 mUI/ml posterior a ese periodo.

Nivel de medición: cualitativa (categórica), 1 Ausente, 2 Transitoria, 3 Persistente.

Diagnóstico de Hipotiroxinemia del prematuro

Definición conceptual: Es la confirmación del diagnóstico de Hipotiroxinemia del prematuro mediante PT y valoración por endocrinólogo pediatra.

Definición operacional: Es la disminución transitoria de T4 libre (<0.8 ng/dl) con TSH <10 mUI/ml en RNP que resuelve al completar 38 SDGC o al estabilizar las condiciones clínicas sin necesidad de tratamiento con levotiroxina.

Nivel de medición: cualitativa (dicotómica), 0 Ausente, 1 Presente.

Caso falso positivo

Definición conceptual: Es la presencia de un PT normal en un RN con tamizaje positivo

Definición operacional: Es la presencia de T4 libre >0.8 ng/dl y TSH <6 mUI/ml en el o los PT confirmatorios en los neonatos reportados con tamizaje positivo.

Nivel de medición: cualitativa (dicotómica), 0 Ausente, 1 Presente

T4 en papel filtro

Definición conceptual: Es la concentración de T4 total en sangre total

Definición operacional: Es la concentración de T4 total, expresada en ug/dl, medida en gotas de sangre total recolectadas mediante papel filtro y analizadas por Disociación mejorada Lantánido Inmunoenfluorescente (DELFI A)

Nivel de medición: cuantitativa (continua: razón), <1.5-28.9

Edad gestacional del recién nacido

Definición conceptual: Es la edad expresada en SDG del RN.

Definición operacional: Edad expresada en semanas completas del RN calculado por un neonatólogo (Capurro o Ballard) al nacimiento y registrada en el expediente electrónico.

Nivel de medición: cuantitativa (continua, discreta), 24-42 SDG

Peso al nacer

Definición conceptual: Medición de la masa corporal expresada en gramos al nacer

Definición operacional: Medición de la masa corporal expresada en gramos al nacer realizada por personal capacitado en báscula digital.

Nivel de medición: Continua (gramos)

Malformaciones congénitas

Definición conceptual: Alteraciones anatómicas o estructurales que ocurren en la etapa intrauterina

Definición operacional: Es cualquier alteración anatómica o estructural detectada prenatalmente o al nacimiento y registrada en el formulario de tamiz neonatal o en el expediente electrónico del RN

Nivel de medición: cualitativa (dicotómica), presente o ausente

Enfermedad tiroidea materna

Definición conceptual: Es la enfermedad tiroidea que presenta la madre previo al embarazo o durante la gestación.

Definición operacional: Es la enfermedad tiroidea materna (hipo o hipertiroidismo) que presenta en la madre previo al embarazo o durante la gestación y registrada en el expediente electrónico materno

Nivel de medición: cualitativa (dicotómica), presente o ausente

Lugar de toma del tamiz metabólico

Definición conceptual: Es el lugar donde se tomó la muestra en papel filtro para el tamizaje

Definición operacional: Es el sitio donde se tomó la muestra en papel filtro para el tamizaje el cual es registrado en el formulario de tamiz neonatal del expediente electrónico.

Nivel de medición: cualitativa (categórica), 1= UCIN, 2 = UCIREN I y II, 3 = UCIREN 3, 4 = consulta externa o alojamiento conjunto

Día de toma del tamiz metabólico

Definición conceptual: Día de vida del RN en el que se recolectó la muestra para el tamizaje

Definición operacional: Es el día de vida del RN registrado en el formulario de tamiz en el que se recolectó la muestra para el tamizaje.

Nivel de medición: cuantitativa (continua, discreta).

Resultados

Resultados del programa de tamizaje institucional

Entre enero del 2018 y diciembre del 2019, 5969 RN fueron tamizados, de los cuales 1614 fueron prematuros (27%). Se excluyeron 42 RNP por los siguientes motivos: 2 por toma de tamiz antes de las 24 horas de vida y 40 al no completar estrategias de tamizaje debido a defunción, cuidados paliativos o al no ser localizados para realizar estudios confirmatorios. De los 1572 RN incluidos, 115 presentaron un resultado de tamizaje positivo (7.3%), confirmándose 8 casos de HC durante el periodo de estudio, todos identificados por el programa de tamizaje institucional; 3 de ellos diagnosticados previo al reporte de tamizaje al ser estudiados por factores de riesgo (2 por enfermedad de Graves materna y 1 por trisomía 21). Cuatro casos se trataron de HCP, 2 casos de HCC (ambos con diagnóstico de hipopituitarismo congénito y displasia septo-óptica y 1 con panhipopituitarismo) y 2 de HCC transitorio asociados a Enfermedad de Graves materna. La tasa de falsos positivos fue de 6.6% y la incidencia total de HC de 1:262 RNP (excluyendo 2 casos de HCC transitorio). La Tabla 1 muestra las características demográficas de los RNP incluidos.

Tabla 1 . Características demográficas (n=1572)	
Género, Masculino, n (%)	795 (50.5)
Edad gestacional, n (%)	
24-27 SDG	37 (2.4)
28-30 SDG	153 (9.7)
31-34 SDG	520 (33.1)
35-36 SDG	862 (54.8)
Peso al nacer, n (%)	
<1000 g	100 (6.4)
1001-1500 g	234 (14.9)
1501-2000 g	378 (24)
2001-2500 g	474 (30.2)
>2500 g	385 (24.5)
Días de vida al tamizaje, mediana (RIQ)	
Primer tamizaje	3 (0)
Segundo tamizaje	18 (1)
Tercer tamizaje	41 (22)
Antecedentes maternos, n (%)	
Enfermedad tiroidea	127 (8)
Nacimientos múltiples	391 (24.9)
Vía de nacimiento, n (%)	
Vaginal	270 (20.3)
Abdominal	1300 (82.7)
Malformaciones congénitas, n(%)	81 (5.1)
SDG: Semanas de gestación. RIQ: Rango intercuartil	

Estrategias de tamizaje

Estrategia 1 (TSH seriada)

De los 1572 RNP incluidos, 50 RNP resultaron positivos en cualquiera de las 3 tomas seriadas de TSH realizadas; 32 RNP se reportaron positivos en la 1a toma de TSH (2-5° día de vida), 19 en la segunda toma (2-3ª semana de vida) y 2 en la 3ª toma a las 38 SDGC; 53 tamizajes resultaron positivos (3 RNP resultaron positivos en la 1ª y 2ª toma de TSH). Esta estrategia fue capaz de identificar el 100% de los casos de HCP (4 casos), pero ningún caso de HCC (sensibilidad de 75% para casos de HC permanente), Tabla 2. Se identificaron además con esta estrategia 5 casos de hipertirotropinemia transitoria, 3 casos de hipertirotropinemia persistente y 1 caso de hipotiroxinemia transitoria. La tasa de falsos positivos fue de 2.9% del total de RNP.

Estrategia 2 (T4 y TSH simultánea)

De los 1572 RNP incluidos, 98 RNP resultaron positivos con esta estrategia; 29 RNP se reportaron positivos para TSH (TSH > 5 mUI/ml en la 1a toma), 66 presentaron un resultado positivo para T4 (2 tomas de T4 <p10) y 3 RN resultaron positivos para ambos (T4 TSH). Esta estrategia fue capaz de identificar el 75% de los casos de HCP (3 de 4 RNP con HCP) y el 100% de los casos de HCC (2 casos de HCC permanente y 2 casos de HCC transitorio asociado a enfermedad de Graves materna), Tabla 2. Se identificaron además con esta estrategia 3 casos de hipertirotropinemia transitoria, 1 caso de hipertirotropinemia persistente y 5 caso de hipotiroxinemia transitoria. La tasa de falsos positivos fue de 5.7% del total de RNP tamizados. La tabla 2 muestra la comparación entre las 2 estrategias evaluadas. Las razones de verosimilitud conocidas en inglés como Likelihood ratios (LR) fueron para la estrategia 1 de 16 para una resultado positivo (LR+16) y de 0.51 para un resultado negativo (LR-0.51). En el caso de la estrategia 2 se obtuvieron LR positivo de 15 y LR negativo de 0.13

Tabla 2. Comparación de estrategias tamizaje (n = 1572)									
Estrategia	Positivos n (%)	Confirmados n	HCC n (%)	HCP n (%)	Tasa detección %- S	E %	FP** n (%)	TFP %	VPP %
Estrategia 1	53 (3.3)	4	0 (0)	4 (100)	75*	96.9	46 (86.8)	2.9	13.2
Estrategia 2	98 (6.2)	7	4 (100)	3 (75)	83.3*	93.9	90 (91.8)	5.7	8.2

HCC: Hipotiroidismo congénito central, HCP: Hipotiroidismo congénito primario. FP: Falsos positivos. TFP: Tasa de falsos positivos. VPP: Valor predictivo positivo. S: Sensibilidad. E: especificidad. *Calculada sin tomar en cuenta los 2 casos de HC central transitorio detectados. **Se tomaron como falsos positivos todos los casos de tamizaje positivo en los que se descartó HC o hipertirotropinemia neonatal persistente con perfil tiroideo y seguimiento.

Percentiles de T4

Para calcular los percentiles de T4 se excluyeron además 11 RNP con diagnóstico de HC, hipertirotrópinemia neonatal persistente o hipertiroidismo neonatal, de tal forma que el cohorte final incluyó 1561 RNP. Del total de RN incluidos 99.2% completaron la primera toma de tamizaje, 91.6% la segunda toma y de los 34 SDG solo 81.3% completaron la 3ª toma de tamizaje a las 38 SDGC. La tabla 3 muestra el lugar donde fueron tomados los tamizajes de acuerdo al grupo de edad gestacional, así como el número de RNP incluidos en cada grupo de edad gestacional según el tiempo de tamizaje. Las tablas 4, 5 y 6 muestran los percentiles de T4 para cada grupo de edad gestacional en los 3 tiempos de tamizaje (1ª semana de vida, 2-3ª semana de vida y 38 SDGC).

Tabla 3. RNP incluidos para el cálculo de percentiles y lugar de toma del tamizaje de acuerdo con su edad gestacional, n (% de cada grupo de edad gestacional)				
Lugar de tamizaje	UCIN	UCIREN	TIMN	Ambulatorio o Alojamiento conjunto
Primer tamizaje (n=1549)				
24-27 SDG, n=35	34 (97.1)	1 (2.8)	0 (0)	0 (0)
28-30 SDG, n=146	104 (71.2)	39 (26.7)	1 (0.6)	2 (1.3)
31-34 SDG, n=514	59 (11.4)	321 (62.4)	121 (23.5)	13 (2.5)
35-36 SDG, n=854	43 (5)	138 (16.1)	244 (28.5)	429 (50.2)
Total ^a	240 (15.4)	499 (32.2)	366 (23.6)	444 (28.6)
Segundo tamizaje (n=1430)				
24-27 SDG, n=36	32 (88.8)	3 (8.3)	1 (2.7)	0 (0)
28-30 SDG, n=143	84 (58.7)	57 (39.8)	0 (0)	2 (1.3)
31-34 SDG, n=493	40 (8.1)	299 (60.6)	19 (3.8)	136 (27.5)
35-36 SDG, n=757	11(1.4)	92 (12.1)	12 (1.5)	642 (84.8)
Total ^a	167 (11.6)	451 (31.5)	32 (2.2)	780 (54.5)
Tercer tamizaje (n=571)				
24-27 SDG, n=32	5 (15.6)	17 (53.1)	1 (3.1)	9 (28.1)
28-30 SDG, n=117	14 (11.9)	64 (54.7)	2 (1.7)	37 (31.6)
31-34 SDG, n=422	12 (2.8)	150 (35.5)	7 (1.6)	253 (59.9)
Total ^a	31 (5.4)	231 (40.4)	10 (1.7)	299 (52.3)

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. UCIREN: Unidad de Cuidados Intensivos Intermedios TIMN: Terapia de Mínima Invasión.
^aNúmero y % de niños del total de niños tamizados en la 1ª, 2ª o 3ª toma respectivamente.

Tabla 4. Percentiles de T4 en la primera semana de vida (2-5º día de vida)								
Edad gestacional	No. Valores T4	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
24-27 SDG	35	2.6	3.7	4.8	5.9	7.0	8.9	9.5
28-30 SDG	146	3.6	4.4	5.7	6.8	8.8	10.4	11.7
31-34 SDG	514	5.7	6.4	8.3	10.3	12.5	15.0	16.9
35-36 SDG	854	8.1	9.1	10.7	12.8	15.1	17.6	19.7

Tabla 5. Percentiles de T4 en la 2ª a 4ª semana de vida								
Edad gestacional	No. valores T4	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
24-27 SDG	36	4.0	5.3	7.0	8.1	9.7	111.0	12.0
28-30 SDG	143	5.9	6.4	7.4	8.9	10.8	12.6	13.9
31-34 SDG	493	6.4	7.1	8.4	9.8	11.7	14.0	15.5
35-36 SDG	757	6.7	7.3	8.6	10.1	12	14.2	16

Tabla 6. Percentiles de T4 a las 38 SDG corregidas.								
Edad gestacional	No. valores de T4	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
24-27 SDG	32	5.8	7.6	8.4	9.9	12.6	14.5	16.0
28-30 SDG	117	6.5	7.0	8.6	10.4	12.3	15.1	16.2
31-34 SDG	422	6.2	6.8	8.2	10.1	12.5	14.7	17.4

Comparación de concentraciones de T4 entre grupos de edad gestacional

Las concentraciones de T4 en el primer y segundo tamizaje fueron diferentes entre los distintos grupos de edad gestacional, observándose un incremento de T4 a mayor edad gestacional. A las 38 SDG corregidas las concentraciones de T4 fueron similares en los 3 grupos evaluados (24-27 SDG, 28-30 SDG y 31-34 SDG). Tabla 7 y Figura 1.

Tabla 7. Comparación de T4 en los 3 tiempos de tamizaje entre grupos de edad gestacional				
Edad gestacional (SDG)	n	Mediana (RIQ)	χ^2 (df)	valor p ^a
Primer tamizaje				
24-27	35	5.9 (1.4)	445.9 (3, 1545)	<0.001
28-30	146	6.8 (3.1)		
31-34	514	10.3 (4.5)		
35-36	854	12.8 (4.4)		
Segundo tamizaje				
24-27	36	8.1 (2.7)	46.4 (3, 1426)	<0.001
28-30	143	8.9 (3.4)		
31-34	493	9.8 (3.3)		
35-36	757	10.1 (3.4)		
Tercer tamizaje (38 SDGC)				
24-27	32	9.9 (4.2)	0.53 (2, 568)	0.76
28-30	117	10.4 (3.7)		
31-34	422	10.1 (4.3)		

SDGC: Semanas De Gestación Corregidas. RIQ: Rango intercuartil. ^aLas concentraciones de T4 entre los diferentes grupos de edad gestacional fueron comparados mediante el test de Kruskal–Wallis.

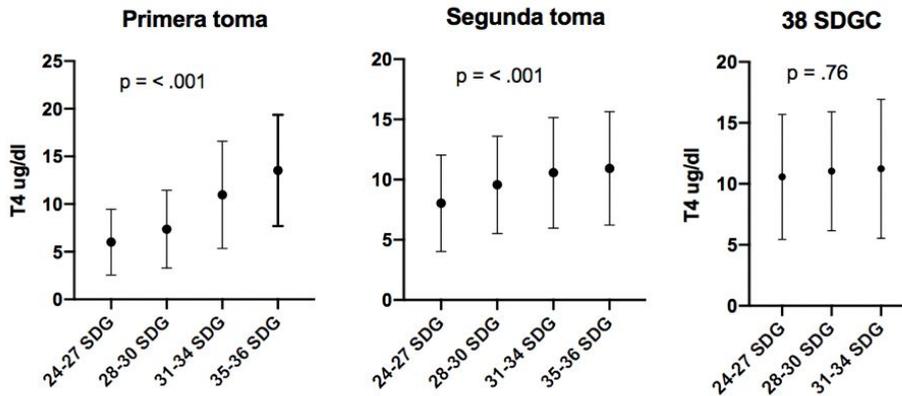


Figura 1. Comparación de las concentraciones de T4 entre los grupos de edad gestacional en los 3 tiempos de tamizaje. Primera toma: 1ª semana de vida, Segunda toma: 2-4ª semana de vida y Tercera toma: 38 SDGC. Se muestra la mediana y los percentiles 5 a 95

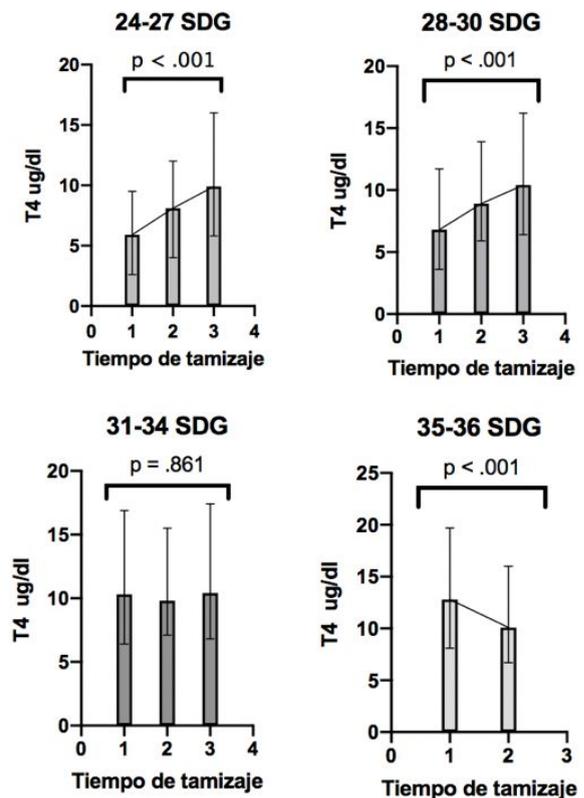
Cambio en las concentraciones de T4 a través del tiempo

Las concentraciones de T4 incrementaron progresivamente a través del tiempo en el Grupo 1 (24-27 SDG) y Grupo 2 (28-30 SDG). En el grupo 3 (31-34 SDG) las concentraciones de T4 se mantuvieron constantes y finalmente en el grupo 4, las concentraciones de T4 disminuyeron en el segundo tamizaje con respecto al primero (Figura 2).

Figura 2.

Cambio en las concentraciones de T4 a través del tiempo

1 = Primer Tamizaje (semana 1), 2 = Segundo tamizaje (semana 2-4) y 3 = Tercer tamizaje (38 SDGC). Las concentraciones de T4 entre los diferentes tiempos de tamizaje se compararon mediante el test de Friedman, excepto en el grupo 4 (35-36 SDG) en el cual se compararon mediante el test de Wilcoxon.



Discusión

Este estudio nos permitió comparar de forma hipotética, en la misma población de estudio, el uso de 2 estrategias de tamizaje para la detección de HC en RNP. De acuerdo con nuestros resultados, la estrategia con TSH seriada, fue capaz de identificar la totalidad de casos de HC primario, pero ningún caso de HC central. La estrategia con T4 y TSH simultánea logró detectar el 75% de los casos de HC primario y todos los casos de HC central, logrando una sensibilidad o tasa de detección muy superior a la estrategia con TSH seriada, pero con el doble de casos de falsos positivos (90 casos o 5.7% de los RNP versus 46 casos o 2.9%).

Existe controversia internacional sobre cuál es la mejor estrategia de tamizaje para HC, especialmente en RNP, la estrategia con TSH seriada ha mostrado mejorar la tasa de detección de HCP sin embargo es incapaz de detectar casos de HCC (27,34). Nuestros estudios concuerdan con aquellos reportados por Korzeniewski et al (15) en Michigan, donde la estrategia con T4 y TSH simultánea presentó la mayor tasa de detección para HC, pero incrementó considerablemente la tasa de falsos positivos. En nuestra población se logró detectar 1 casos de HCC permanente por cada 22 falsos positivos adicionales, mientras que en el estudio de Korzeniewski et al (15) se calcularon 297 casos falsos positivos adicionales por cada caso adicional de HC detectado. El mayor número de falsos positivos detectados por ellos con esta estrategia pudo deberse a que nosotros utilizamos puntos de corte de T4 menores y ajustados a la edad gestacional.

Existe debate en la literatura sobre si los costos operativos considerablemente mayores de realizar una estrategia con T4 y TSH simultánea justifican el beneficio de la detección temprana de HCC (11,15); sin embargo, en nuestra opinión lo justifican, ya que los países que realizan estrategias capaces de detectar HCC han encontrado prevalencias más altas de las esperadas de esta enfermedad, las pruebas confirmatorias y tratamiento de los pacientes con HCC son relativamente económicos comparadas con los costos de otros errores innatos del metabolismo detectados por el tamizaje neonatal, y las consecuencias de un tratamiento tardío de esta condición son devastadoras.

Con respecto a nuestro objetivo secundario, el presente estudio nos permitió obtener rangos de referencia de T4 total en sangre total en RNP, en 3 tiempos de tamizaje, primera semana de vida, 2-3º semana de vida, y a las 38 SDGC.

Al igual que en estudios previos (18–20), encontramos que las concentraciones de T4 incrementan a mayor edad gestacional, sin embargo, esta asociación estuvo presente sólo

en aquellas muestras tomadas en las primeras 3 semanas de vida, a las 38 SDGC las concentraciones de T4 fueron similares en los 4 grupos de edad gestacional.

Pocos estudios (35,36–38), han evaluado el curso de las concentraciones de T4 posterior a la 4º semana de vida, y la mayoría de ellos han incluido una muestra de RNP relativamente pequeña y han realizado mediciones en suero y no en sangre total. Nuestro objetivo era obtener percentiles de referencia en papel filtro que pudieran ser utilizados más adelante para definir puntos de corte de T4 apropiados en población prematura.

De acuerdo con nuestro estudio los RNP <30 SDG presentan un incremento progresivo en las concentraciones de T4 a través del tiempo que no se observa en los RNP de 31 a 34 SDG. En el grupo 4, RNP de 35 a 36 SDG, se observó lo contrario, una disminución de T4 a las 2-3º semana de vida comparada con la semana de vida. Estos resultados difieren con aquellos reportados por Williams et al (18) que encontró que el incremento de las concentraciones de T4 descrito en RN de término en la primera semana de vida está atenuado en los prematuros de 31-34 SDG, ausente a las 28-30 SDG e invertido en aquellos de 27 SDG, sin embargo, ellos midieron las concentraciones de T4 en suero no en sangre total y tomaron mediciones en 4 momento diferentes (0,7,14 y 28 días de vida) (15). En nuestro estudio el grupo 4, probablemente sí presentó el incremento normal en T4 en la primera semana de vida y posteriormente una disminución a partir de la semana de vida como se ha descrito en los RN de término (18–20).

La hipotiroxinemia del prematuro es una condición que afecta entre el 35 y el 85% de los RNP y una de las principales causas de falsos positivos con las estrategias basadas en T4 (22,23,39). La mayoría de los programas que utilizan una estrategia con T4 o T4 y TSH simultánea, utilizan el percentil 10 de la población general como punto de corte y no puntos de corte basados en la edad gestacional como en nuestra institución (2),(15,40). De considerarse un tamizaje positivo aquel con 2 muestras seriadas de T4 por debajo del percentil 10 de nuestra población (no ajustado a edad gestacional, T4 = 8.4 mcg/dL en suero o 4.2 mcg/dL en sangre total), la tasa de llamado habría incrementado considerablemente, reportándose como tamizajes positivos el 48.6% de los tamizajes en el grupo 1 (24-27 SDG), 29.4% en el grupo 2 (28-30 SDG), 9.7% en el grupo 3 (31-34 SDG) y 1.5% en el grupo 4 (35-36 SDG). Si se consideran solo las muestras tomadas en la primera semana de vida, más 70% de los prematuros de 24-27 SDG tienen una T4 menor al percentil 5 y más del 85% menor al percentil 10. Con el objetivo de reducir el número de falsos positivos en RNP, en el instituto se ha decidido utilizar cortes de T4 ajustados a la edad gestacional y considerarse positivo el tamizaje solo cuando 2 muestras de T4 seriadas se encuentran por debajo de dicho corte. Aún así nuestra tasa de llamada es elevada

(alrededor del 7% de la población de RNP), pero considerablemente menor que la de otros programas que utilizan cortes fijos de T4 para cualquier edad gestacional (5).

Algunos autores han sugerido utilizar cortes específicos de T4 o TSH en RNP, con el objetivo de mejorar la eficacia de los programas de tamizaje en esta población, sin embargo, existe evidencia limitada sobre cuáles cortes son los más apropiados (25,26,41). Definir puntos de corte para esta población que logren un balance adecuado entre minimizar la tasa de falsos positivos y mejorar la sensibilidad es una tarea compleja. Las concentraciones de T4 entre niños con HCC, hipotiroxinemia del prematuro y deficiencia de TBG pueden traslaparse, lo cual dificulta aún más esta tarea. De acuerdo con nuestros resultados, creemos que el uso de cortes de T4 ajustados a edad gestacional aunado a la toma seriada de T4 pudiera tener un papel importante en mejorar la eficacia de los programas de tamizaje.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que incluimos pocos RNP de 24-27 SDG, ya que la frecuencia de estos nacimientos en nuestra institución no es muy alta. Otra limitación es que para el cálculo de los percentiles a las 38 SDG corregidas perdimos la información de casi el 20% de los RNP incluidos, ya que no todos los RNP contaban con esta tercera toma de tamizaje. Finalmente no se trata de un estudio de prueba diagnóstica, por lo que el cálculo de sensibilidad, especificidad, y curvas ROC para calcular la eficacia de diferentes puntos de corte de T4 no puede realizarse a partir de este estudio.

Las fortalezas es que pudimos comparar tasa de detección y falsos positivos de 2 diferentes estrategias en una misma población de estudio y pudimos obtener percentiles de T4 en papel filtro en 3 tiempos de tamizaje diferentes.

Para establecer recomendaciones de cuales son los mejores puntos de corte de T4 en RNP, se requieren estudios con mayor número de RNP que comparen directamente la sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte.

Conclusiones

Los resultados de este estudio muestran que en RNP una estrategia con T4 y TSH simultánea incrementa la tasa de detección de HC, así como el número de falsos positivos, comparada con una estrategia con TSH seriada. Además, sugiere que el utilizar puntos de cortes de T4 basados en la edad gestacional podría mejorar la eficacia de los programas de tamizaje, al reducir el número de falsos positivos en esta población. La mejor estrategia de tamizaje continúa siendo motivo de controversia, y cada país o institución debe definir la estrategia y puntos de corte que optimicen la eficacia de sus programas de acuerdo, considerando los recursos de su sistema de salud.

Anexo 1. Casos de HC detectados durante el periodo de estudio.

No. Caso	SDG	Peso (g)	Estrategia diagnóstica	TSH / T4 tamiz	TSH sérica	T4L sérica	Diagnóstico Final
1	28	690	TSH seriada (1ª toma)	6 / 9.2	15.8	1.53	HCP
2	30	740	TSH seriada (2ª toma)	5 / 7.8	12.2	1.04	HCP
2	30	1350	Clínica + TSH seriada (1ª toma)	6 / 11	10.2	1.76	HCP + Trisomía 21
4	33	1810	T4 Toma simultánea	0.5 / 5.2	2.1	0.66	HCC + Displasia septo-óptica Hernia diafragmática
5	29	1450	Clínica + T4 Toma simultánea	1.2 / 3.3	2.8	0.56	HCC / Enfermedad Graves materna
6	36	2346	T4 Toma simultánea	2.4 / 7.1	4.8	0.78	HCC / Panhipopituitarismo + Displasia septo-óptica
7	29	900	TSH seriada (1ª toma)	11.7 / 7.3	120	0.67	HCP
8	36	2565	Clínica + T4 Toma simultánea	0.9 / 2.5	2.1	0.44	HCC / Enfermedad Graves materna

Bibliografía

1. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Oct 18;8(2):104–13.
2. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;28(2):175–87.
3. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr*. 2011 Apr;158(4):538–42.
4. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased Congenital Hypothyroidism Detection in Preterm Infants with Serial Newborn Screening. *J Pediatr*. 2019 Apr;207:220–5.
5. Findley TO, Shah A, Bell C, Khan A. The value of serial newborn screening for congenital hypothyroidism using thyroxine (T4) in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2019 Jun 18;39(8):1065–71.
6. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;96(8):2422–9.
7. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, et al. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec 1;103(12):4428–36.
8. Knowles RL, Oerton J, Cheetham T, Butler G, Cavanagh C, Tetlow L, et al. Newborn Screening for Primary Congenital Hypothyroidism: Estimating Test Performance at Different TSH Thresholds. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1;103(10):3720–8.
9. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1;179(6):R297–317.
10. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased Congenital Hypothyroidism Detection in Preterm Infants with Serial Newborn Screening [Internet]. Vol. 207, *The Journal of Pediatrics*. 2019. p. 220–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.044>
11. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, et al. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Horm Res Paediatr*. 2017 Sep 12;88(3-4):274–80.
12. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Dec;84(12):4332–4.
13. Büyükgöbüz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr*

Endocrinol. 2013;5 Suppl 1:8–12.

14. Walfish PG. Evaluation of three thyroid-function screening tests for detecting neonatal hypothyroidism. *Lancet*. 1976 Jun 5;1(7971):1208–10.
15. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young W, Birbeck GL, Todem D, et al. Performance metrics after changes in screening protocol for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):e1252–60.
16. Zamboni G, Zaffanello M, Rigon F, Radetti G, Gaudino R, Tatò L. Diagnostic effectiveness of simultaneous thyroxine and thyroid-stimulating hormone screening measurements. Thirteen years' experience in the Northeast Italian Screening Programme. *J Med Screen*. 2004;11(1):8–10.
17. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, Lauriola S, Teofoli F, Gaudino R, et al. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management. *Eur J Endocrinol*. 2016 Nov;175(5):395–402.
18. Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5314–20.
19. Simpson J, Williams FLR, Delahunty C, van Toor H, Wu S-Y, Ogston SA, et al. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1271–9.
20. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu S-Y, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2824–31.
21. Goldsmit GS, Valdes M, Herzovich V, Rodriguez S, Chaler E, Golombek SG, et al. Evaluation and clinical application of changes in thyroid hormone and TSH levels in critically ill full-term newborns. *J Perinat Med*. 2011 Jan;39(1):59–64.
22. Uchiyama A, Kushima R, Watanabe T, Kusuda S. Effect of l-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jan;28(1-2):177–82.
23. Hollanders JJ, Israëls J, van der Pal SM, Verkerk PH, Rotteveel J, Finken MJJ, et al. No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4648–53.
24. Tan LO, Tan MG, Poon WB. Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *PLoS One*. 2019 Sep 12;14(9):e0222018.
25. Korada M, Pearce MS, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Jul;93(4):F286–8.

26. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2018 Feb;59(1):3–14.
27. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal Timing of Repeat Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Preterm Infants to Detect Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation. *J Pediatr*. 2019 Feb;205:77–82.
28. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2014 Jan 21;81(2):80–103.
29. Grob F, Van Vliet G. Avoiding the Overdiagnosis of Congenital Hypothyroidism in Premature Newborns. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Aug;144(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-1706>
30. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Jun;34(3):827–33.
31. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1296–302.
32. 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, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2290–303.
33. U.S. Preventive Services Task Force. *The Guide to Clinical Preventive Services, 2014: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force*. 2014. 123 p.
34. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, Lauriola S, Teofoli F, Gaudino R, et al. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management [Internet]. Vol. 175, *European Journal of Endocrinology*. 2016. p. 395–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-15-1233>
35. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: Effects on neonatal hypothyroidism screening [Internet]. Vol. 128, *The Journal of Pediatrics*. 1996. p. 548–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70368-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70368-2)
36. Sharma JD, Nazir MFH, Khan AG, Hoque B. Does Hypothyroxinemia of Preterm Neonates Persist Beyond 7 weeks of Life? *Indian J Pediatr*. 2019 Aug;86(8):686–91.
37. Dembinski J, Arpe V, Kroll M, Bartmann P, Hieronimi G. Thyroid Function in Healthy and Sick Very-Low-Birth-Weight Infants – Thyrotropin and Free Thyroxine Levels until the Sixth Week of Age [Internet]. Vol. 80, *Neonatology*. 2001. p. 210–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000047144>
38. Torkaman M, Ghasemi F, Amirjalali S, Abyazi M, Afsharpaiman S, Kavehmanesh Z, et

- al. Thyroid Function Test in Pre-term Neonates During the First Five Weeks of Life. *Int J Prev Med*. 2013 Nov;4(11):1271–6.
39. Tan LO, Tan MG, Poon WB. Correction: Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *PLoS One*. 2019 Oct 9;14(10):e0223867.
40. Connelly KJ, Pierce MJ, Hanna C, LaFranchi SH. Detecting Congenital Central Hypothyroidism by Newborn Screening: Difficulty in Distinguishing from Congenital Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2017 Sep 14;88(5):331–8.
41. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Aug;144(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-0290>